



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ

Διπλωματική εργασία

Εφαρμογές της τρισδιάστατης εκτύπωσης στην ιατρική

Φοιτητής: Γεωργία Στεφανίδου

Αριθμός Μητρώου: 16109

Μιχαήλ Χρήστος

Επίκουρος Καθηγητής

ΑΘΗΝΑ-ΑΙΓΑΛΕΩ

2023

Εφαρμογές της τρισδιάστατης εκτύπωσης στην ιατρική

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ο Επιβλέπων καθηγητής

Μιχαήλ Χρήστος

Επίκουρος Καθηγητής

Βαλαής Ιωάννης

Καθηγητής

Καλύβας Νεκτάριος

Αναπληρωτής Καθηγητής

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η υπογράφουσα Γεωργία Στεφανίδου του Θεόδωρου, με αριθμό μητρώου 16109 φοιτήτρια του Τμήματος Μηχανικών Βιοϊατρικής της Σχολής Μηχανικών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματός μου.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του διπλώματός μου».

Ημερομηνία

18/07/2023

Η Δηλούσα

Γεωργία Στεφανίδου



Ευχαριστίες

Η αρχική ιδέα για την επιλογή του θέματος μου, και για την οποία θα ήθελα να ευχαριστήσω τον ξάδερφό μου τον Νίκο, ο οποίος με βοήθησε να καταλάβω τι είναι αυτό που με εμπνέει περισσότερο και να το συνδυάσω με το αντικείμενο σπουδών μου. Έτσι κατέληξα στο κομμάτι της σχεδίασης στον τομέα της τρισδιάστατης εκτύπωσης και αυτό με παρότρυνε στο να ασχοληθώ και να ψάξω παραπάνω πληροφορίες και μετέπειτα στην επιλογή του θέματός μου για την διπλωματική μου εργασία.

Έπειτα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή και επιμελητή της πτυχιακής μου εργασίας τον κ. Μιχαήλ Χρήστο για την βοήθεια, τον χρόνο και την καθοδήγηση από το αρχικό στάδιο της εύρεσης του τίτλου έως και την ολοκλήρωση της εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να αφιερώσω την εργασία αυτή στον εαυτό μου και σε όλη μου τη πορεία προς την ολοκλήρωση των σπουδών μου. Να με ευχαριστήσω που δεν τα παράτησα σε μια δύσκολη στιγμή της ζωής μου, και κατάφερα να τελειώσω τις σπουδές μου.

Περίληψη

Η τρισδιάστατη εκτύπωση είναι μία τεχνολογία προσθετικής κατασκευής (AM) που πρωτοεμφανίστηκε στις αρχές της δεκαετίας του 80'. Η μεθοδολογία αυτή περιλαμβάνει την σχεδίαση του αντικειμένου σε ψηφιακό περιβάλλον, σε υπολογιστικό πρόγραμμα CAD (Computer aided design), το οποίο έπειτα μετατρέπει το αρχείο της τρισδιάστατης εικόνας σε ένα αρχείο STL (Standard triangulation language) για να φορτωθεί και διαβαστεί από τον εκτυπωτή. Υπάρχουν πολλές τεχνικές τρισδιάστατης εκτύπωσης, ανάλογα με το επιθυμητό τελικό προϊόν εκτύπωσης, επιλέγεται η συγκεκριμένη μέθοδος με το κατάλληλο μηχάνημα, καθώς και τα υλικά που θα χρησιμοποιηθούν. Η ραγδαία εξέλιξη της στον τομέα την ιατρικής βιομηχανίας έχει επιφέρει πολλές νέες εναλλακτικές αντιμετώπισης, θεραπείας και αποκατάστασης των ασθενειών. Έχει συμβάλει στην ταχεία ανάπτυξη των τομέων της μηχανικής ιστών και της ιατρικής αναγέννησης μέσω της τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης. Είναι ένας κλάδος που έχει βοηθήσει στο κομμάτι των ερευνών και μελετών πάνω στην βιοσυμβατότητα, καλλιέργεια των ικριωμάτων, των κυττάρων, των ιστών και των αυξητικών παραγόντων για την δημιουργία βιοϋλικών για την χρήση τους ως βιοεκτυπωμένο μελάνι στην τρισδιάστατη εκτύπωση οργάνων. Επίσης χρησιμοποιείται για την εκτύπωση ανατομικών μοντέλων, που βοηθούν στην προ εγχειρητική μελέτη της διαδικασίας, δίνοντας μια καθαρή και ρεαλιστική εικόνα στον χειρουργό. Τα μοντέλα αυτά χρησιμοποιούνται εκτός αυτού και για εκπαιδευτικούς σκοπούς για την εκμάθηση των φοιτητών της ιατρικής. Περισσότερες από τις εφαρμογές της τρισδιάστατης εκτύπωσης και βιοεκτύπωσης αναλύονται στην παρούσα εργασία. Όπως ήταν σημαντικό να συμπεριληφθούν και η ιστορική αναδρομή και η πορεία της στο πέρασ των χρόνων, να περιγράφουν οι βιοϊατρικές επιστήμες και να αναλυθούν τα διάφορα υλικά εκτύπωσης και βιοεκτύπωσης και οι έρευνες που έχουν διερευνηθεί πάνω σε αυτά. Γίνονται αναφορές σε κάποιες από τις πρόσφατες εφαρμογές της τρισδιάστατης εκτύπωσης και τα οφέλη αυτών στον τομέα της βιομηχανικής ιατρικής. Τέλος, γίνεται συζήτηση σχετικά με τη μελλοντική εξέλιξη της τρισδιάστατης εκτύπωσης και τις πιθανές βελτιώσεις και εναλλακτικές μέθοδοι για την επίτευξη της παραγωγής μαζικών βιοεκτυπώσεων που θα ακολουθήσουν στην λύση του προβλήματος των μεταμοσχεύσεων.

Λέξεις Κλειδιά: Τρισδιάστατη εκτύπωση, Βιοεκτύπωση, Βιοϋλικά, Τρισδιάστατοι εκτυπωτές.

Abstract

3D printing is an additive manufacturing (AM) technology that first appeared in the early 1980s. This methodology involves designing the object in a digital environment, in a computer aided design (CAD) program, which then converts the 3D image file into an STL (Standard triangulation language) file to be loaded and read by the printer. There are many 3D printing techniques, depending on the desired final print product, the specific method is selected with the appropriate machine, and the materials to be used. Its rapid development in the medical industry has brought many new alternatives for the treatment, cure and rehabilitation of diseases. It has contributed to the rapid development of the fields of tissue engineering and medical regeneration through 3D bioprinting. It is an industry that has helped in the part of research and studies on biocompatibility, cultivation of scaffolds, cells, tissues and growth factors to create biomaterials for use as bio-printing ink in 3D organ printing. It is also used to print anatomical models to aid in preoperative study of the procedure, giving a clear and realistic image to the surgeon. These models can be also used for educational purposes for teaching medical students. The majority of the applications of 3D printing and bioprinting are discussed in this thesis. As it was important to include the historical background and its progression over the years, to describe the biomedical sciences and to analyze the various printing and bioprinting materials and the researches that have been investigated on them. References are made to some of the recent applications of 3D printing and their benefits in the field of industrial medicine. Finally, there is a discussion on the future development of 3D printing and the possible improvements and alternative methods to achieve mass production of bio-prints that will follow addressing the problem of transplantation.

Keywords: 3D printing, Bioprinting, Biomaterials, 3D printers.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	5
Περίληψη.....	6
Abstract.....	7
Κατάλογος Εικόνων.....	12
Κατάλογος Πινάκων.....	14
Αλφαβητάριο/Ευρετήριο.....	14
Εισαγωγή.....	16
1. Ιστορική Αναδρομή.....	17
1.1 Αρχική ιδέα.....	17
1.2 Από την ιδέα στην εφαρμογή.....	18
1.3 Κατασκευή.....	20
1.4 Εμφάνιση της τρισδιάστατης εκτύπωσης στο τομέα της υγείας.....	20
1.5 Η τρισδιάστατη εκτύπωση στο μέλλον.....	21
2. Βασικές Έννοιες.....	22
2.1 Τρισδιάστατη εκτύπωση.....	22
2.2 Τρισδιάστατη βιοεκτύπωση.....	22
2.3 Υπολογιστικό πρόγραμμα CAD.....	23
2.4 Βιοϋλικά.....	24
2.5 Πολυμερή-Βιοπολυμερή.....	24
3. Βιοϊατρική τεχνολογία.....	25
3.1 Εισαγωγή.....	25
3.2 Ιστομηχανική.....	26
3.3 Εμβιομηχανική.....	27
3.4 Βιορευστομηχανική.....	28
3.5 Ανάλυση εικόνας.....	28
3.6 Βιολογικές μετρήσεις.....	28
3.7 Φαρμακευτική Μηχανική.....	29
4. Τεχνικές τρισδιάστατης Βιοεκτύπωσης.....	30
4.1 Εισαγωγή.....	30
4.2 Βιοεκτύπωση με εξώθηση μελανιού (Ink-jet based bioprinting).....	32
4.3 Βιοεκτύπωση υποβοηθούμενη από πίεση (Pressure-assisted bioprinting).....	34

Εφαρμογές της τρισδιάστατης εκτύπωσης στην ιατρική

4.4 Βιοεκτύπωση υποβοηθούμενη με λέιζερ (Laser-assisted bioprinting)	35
4.5 Εκτύπωση με ηλεκτρομαγνητική βαλβίδα (Solenoid valve-based printing, SVBP)	36
4.6 Εκτύπωση μέσω ακουστικής δέσμης (Acoustic-jet printing, AJP)	37
5.Είδη Τρισδιάστατης εκτύπωσης	38
5.1 Εκτόξευση συνθετικού υλικού (Binder jetting, BJ)	38
5.1.1 Τρισδιάστατη εκτύπωση σε κλίνη σκόνης και κεφαλή inkjet (Powder bed and inkjet head 3D printing, PBIH)	40
5.1.2 Τρισδιάστατη εκτύπωση με βάση τον γύψο (Plaster-based 3D Printing, PP)	40
5.2 Κατευθυνόμενη ενεργειακή εναπόθεση (Directed Energy Deposition, DED)	41
5.3 Εξώθηση υλικών (Material Extrusion, ME)	42
5.3.1 Μοντελοποίηση με εναπόθεση σύντηξης (Fused Deposition Modeling, FDM)	43
5.4 Εκτόξευση υλικών (Material Jetting, MJ)	45
5.5 Σύντηξη κλίνης σκόνης (Powder Bed Fusion, PBF)	46
5.5.1 Διαδικασία επιλεκτικής πυροσυσσωμάτωσης με λέιζερ (Selective laser Sintering, SLS)	47
5.5.2 Διαδικασία επιλεκτικής τήξης με λέιζερ (Selective Laser Melting, SLM)	48
5.5.3 Διαδικασία πυροσυσσωμάτωσης με λέιζερ άμεσου μετάλλου (Direct Metal Laser Sintering, DMLS)	49
5.5.4 Διαδικασία επιλεκτικής θερμικής πυροσυσσωμάτωσης (Selective heat Sintering, SHS)	50
5.5.5 Διαδικασία τήξης με δέσμη ηλεκτρονίων (Electron Beam Melting, EBM)	50
5.6 Φωτοπολυμερισμός σε δεξαμενή (Vat Photopolymerization)	51
5.6.1 Στερεολιθογραφία (Stereolithography, SLA)	52
5.6.2 Ψηφιακή επεξεργασία φωτός (Digital Light Processing, DLP)	53
5.6.3 Συνεχής ψηφιακή επεξεργασία φωτός/συνεχής παραγωγή υγρών διεπαφών (Continuous Digital Light Processing, CDLP/Continuous Liquid Interface Production, CLIP)	54
5.6.4 Λιθογραφία δύο φωτονίων (Two-Photon Lithography, TPL)	55
5.7 Επικάλυψη φύλλων (Sheet Lamination, SL)	55
5.8 Συγκεντρικός πίνακας	57
6. Υλικά για την τρισδιάστατη εκτύπωση στις βιοϊατρικές εφαρμογές.	58
6.1 Εισαγωγή	58
6.2 Απαραίτητοι παράμετροι για τα βιοϋλικά στην τρισδιάστατη εκτύπωση	59
6.3 Πολυμερή τήξης (Melt-cure polymers)	60
6.4 Υδρογέλη (Hydrogel)	60
6.4.1 Φυσικά υδρογέλη (Natural hydrogel)	61

Εφαρμογές της τρισδιάστατης εκτύπωσης στην ιατρική

6.4.2 Συνθετικά υδρογέλη (Synthetic hydrogel).....	61
6.4.3 Υβριδικά υδρογέλη (Hybrid hydrogel).....	62
6.5 dECM.....	63
7. Τρισδιάστατα υλικά εκτύπωσης.....	63
7.1 Εκτυπώσιμα στερεά πολυμερή μελάνια (Solid polymers-based inks).....	63
7.2 Ακρυλονιτρίλιο βουταδιένιο στυρένιο ABS (Acrylonitrile butadiene styrene).....	63
7.3 Πολυγαλακτικό οξύ PLA (Polylactic acid).....	64
7.4 Πολυκαπρολακτόνη PCL (Poly caprolactone).....	64
7.5 Πολυανθρακικό PC (Polycarbonate).....	64
7.6 Πολυμερή υψηλών επιδόσεων PEEK, PEKK, ULTEM (High performance polymers).....	65
7.7 Πολυπροπυλένιο PP (Polypropylene).....	65
7.8 Πολυαμίδια (Polyamides).....	65
7.9 Θερμοπλαστική πολυουρεθάνη TPU (Thermoplastic polyurethane).....	66
7.10 Υλικά με βάση τα κεραμικά (Ceramic-based materials).....	66
7.11 Περιορισμοί των βιοϋλικών μελανιών.....	66
7.12 Συγκεντρωτικός πίνακας βιοϋλικών.....	67
8. Έξυπνα πολυμερή στην βιοϊατρική.....	68
8.1 Θερμοαντιδραστικά πολυμερή (Thermoresponsive polymers).....	68
8.2 Φωτοαντιδραστικά πολυμερή (Photoresponsive polymers).....	68
8.3 Αυτοθεραπευόμενα πολυμερή (Self-healing polymers).....	69
8.4 Πολυμερή μνήμης σχήματος (Shape memory polymers, SMPs).....	70
9. Εφαρμογές της τρισδιάστατης εκτύπωσης στον τομέα της ιατρικής.....	70
9.1 Μικρορευστικά όργανα-on-a-chip.....	70
9.2 Τρισδιάστατη βιοεκτύπωση και έρευνες για τον καρκίνο.....	71
9.2.1 Πίνακας.....	72
9.3 Εφαρμογές αγγείων και καρδιακών βαλβίδων.....	73
9.4 Εφαρμογές στην ουρολογική μηχανική ιστών.....	74
9.5 Μηχανική Ιστών/ Αναγέννηση.....	76
9.5.1 Πίνακας.....	76
9.6 Χειρουργικές εφαρμογές.....	79
9.7 Μοντελοποίηση ασθενειών.....	79
9.8 Αναγέννηση οστικών και χονδρικών ιστών.....	80

Εφαρμογές της τρισδιάστατης εκτύπωσης στην ιατρική

9.9 Φαρμακευτικός τομέας	80
9.10 Αυτί	81
9.11 Ήπαρ	82
9.12 Μάτι	83
9.13 Εγκέφαλος.....	83
9.14 Εμφυτεύματα.....	84
9.14.1 Βιοαποικοδομήσιμα εμφυτεύματα	84
9.14.2 Μη βιοδιασπώμενα εμφυτεύματα.....	84
9.15 Μελλοντικές εφαρμογές.....	85
Βιβλιογραφία	87

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1 : Αναπαράσταση προσθετικής κατασκευής στρώμα προς στρώμα και αφαιρετικής τεχνικής

Εικόνα 2 : Ο Murray Leinster

Εικόνα 3 : Ο David Jones

Εικόνα 4 : Ο Dr. Hideo Kodama

Εικόνα 5 : Ο Charles Hull με το βραβείο Εφευρέτη

Εικόνα 6 : Το πρώτο μηχάνημα SLA-1, με σύστημα στερεολιθογραφίας

Εικόνα 7 : Τρισδιάστατο προσθετικό μέλος της γάμπας του ποδιού

Εικόνα 8 : Διαδικασία 3D εκτύπωσης, εναπόθεση του υλικού από το ακροφύσιο στρώμα προς στρώμα

Εικόνα 9 : Βασικά στάδια τρισδιάστατης εκτύπωσης

Εικόνα 10 : Απεικονίζονται κάποια σκελετικά όργανα του ανθρώπινου οργανισμού, στο πρόγραμμα CAD, πριν την εκτύπωση τους, και δίπλα, το ολοκληρωμένο τρισδιάστατο μοντέλο.

Εικόνα 11 : Διαδικασία πολυμερισμού

Εικόνα 12 : Απεικόνιση εκτυπωτή inkjet DOD

Εικόνα 13 : Μηχανισμός εκτύπωσης με μελάνι

Εικόνα 14 : Βιοεκτύπωση υπό πίεση με χρήση αλγινικού νατρίου και χλωριούχου ασβεστίου ως παράγοντα διασύνδεσης για την κατασκευή υδρογελών με βάση το αλγινικό ασβέστιο

Εικόνα 15 : Διαδικασία βιοεκτύπωσης με λέιζερ

Εικόνα 16 : Βιοεκτύπωση με ηλεκτρομαγνητική βαλβίδα

Εικόνα 17 : Εκτύπωση μέσω ακουστικών κυμάτων

Εικόνα 18 : Απεικόνιση διαδικασίας Binder jetting 3D printing (BJ3DP) και της μετέπειτα επεξεργασίας

Εικόνα 19 : Διαδικασία εκτύπωσης με μέθοδο PP

Εικόνα 20 : Αρχή διαδικασίας κατευθυνόμενης ενεργειακής δέσμης DED (α) με ακροφύσιο ενσωματωμένο στον άξονα, (β) με ακροφύσιο αποσπώμενο από τον άξονα

Εικόνα 21 : Αρχή διαδικασίας κατευθυνόμενης ενεργειακής δέσμης DED (α) Συναξονική τροφοδοσία (WAAM) (β) Πλευρικός άξονας τροφοδοσίας (WLAM, WEAM)

Εικόνα 22 : Βασικά μέρη της διαδικασίας εκτύπωσης FDM

Εικόνα 23 : Το μηχάνημα στα αριστερά είναι FDM με μονή κεφαλή εκτύπωσης ενώ το μηχάνημα στα δεξιά είναι FDM με δύο κεφαλές εκτύπωσης

Εικόνα 24 : Απεικόνιση μεθόδου εμποτισμού στο ακροφύσιο

Εικόνα 25 : Διαδικασία εκτύπωσης MJ

Εικόνα 26: Απεικόνιση μερών του εκτυπωτή SLS

Εικόνα 27: Σχηματική απεικόνιση ενός εκτυπωτή SLM

Εικόνα 28: Σχηματική απεικόνιση εκτύπωσης της διαδικασίας DMLS

Εικόνα 29: Πάχος της στρώσης της σκόνης πριν και μετά την διαδικασία θέρμανσης

Εικόνα 30: Αναλυτική απεικόνιση των τμημάτων του εκτυπωτή EBM

Εικόνα 31: Δομή υγρού φωτοπολυμερές και η στερεοποιημένη μορφή του πολυμερούς

Εικόνα 32: Τμήματα ενός εκτυπωτή SLA,.

Εικόνα 33: Διαδικασία στερεοποίησης υλικού με την τεχνική DLP

Εικόνα 34: Τρισδιάστατος εκτυπωτής με μέθοδο εκτύπωσης CDLP/CLIP

Εικόνα 35: Σχηματική απεικόνιση εκτύπωσης LOM

Εικόνα 36: Ράβδος σημαντικών χρονολογικών γεγονότων στον τομέα της τρισδιάστατης εκτύπωσης

Εικόνα 37: Διάφοροι τύποι ζελατινοποίησης. Α) Ιοντική, Β) Θερμική, Γ) Χημική/ Φωτογραφική

Εικόνα 38: Κατηγορίες και μηχανισμός επούλωσης αυτοθεραπευόμενων υδρογελών για τις μεθόδους σχεδιασμού των βιοϊατρικών εφαρμογών

Εικόνα 39: Εφαρμογή ανθρώπινων οργάνων σε τσιπ με βάση μικρορευστομηχανές για την μελέτη λοιμωδών νοσημάτων

Εικόνα 40: α) Κατασκευή αγγειακών δομών από αγαρόζη, β) Αγγειακό δίκτυο εκτυπωμένο σε αιωρούμενη υδρογέλη, γ) Τρισδιάστατη εκτύπωση ολόκληρης καρδιάς με σημαντικά αιμοφόρα αγγεία και δ) Υβριδική βιοεκτύπωση σύνθετων δομών από Nanoclay και GelMA

Εικόνα 41: Παραδείγματα διαφορετικών ουρολογικών ιστών και οργάνων που κατασκευάζονται με τρισδιάστατη βιοεκτύπωση

Εικόνα 42: Διαδικασία βιοεκτύπωσης δέρματος με τεχνική in situ

Εικόνα 43: Τρισδιάστατη εκτύπωση της ανατομίας του νεφρού

Εικόνα 44: Ένα λειτουργικό βιολογικό αυτί με ικανότητα ανίχνευσης ραδιοσυχνοτήτων

Εικόνα 45: Τρισδιάστατο μοντέλο ήπατος

Εικόνα 46: Διαφορετικά βιοεκτυπωμένα όργανα

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Τεχνικές τρισδιάστατης εκτύπωσης, υλικά χρήσης ανά μέθοδο, η ιατρική τους χρήση καθώς και τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά τους

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά κάποιων βιοϋλικών και οι εφαρμογές τους

Πίνακας 3: Κάποιες από τις έρευνες της τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης πάνω στις θεραπείες για την αντιμετώπιση του καρκίνου

Πίνακας 4: Εφαρμογές της τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης στα διάφορα είδη των μηχανικών ιστών

Αλφαβητάριο/Ευρετήριο

ABS: Acrylonitrile Butadiene Styrene

AM: Addictive Manufacturing

AJP: Acoustic-Jet Printing

BJ: Binder Jetting

CAD: Computer Aided Design

CIJ: Continuous Ink Jet

CT: Computed Tomography

DED: Directed Energy Deposition

DMLS: Direct Metal Laser Sintering

DOD: Drop On Demand

DPL: Digital Light Processing

EBM: Electron Beam Melting

FDM: Fused Deposition Modeling

HA: Hydroxyapatite

IJB: Ink-jet based bioprinting

LAB: Laser-Assisted Bioprinting

MRI: Magnetic Resonance Imaging

ME: Material Extrusion

MJ: Material Jetting

P: Prototyping

PAB: Pressure-Assisted Bioprinting

PBF: Powder Bed Fusion

PBIH: Powder Bed and Inkjet Head

PC: Polycarbonate

PCL: Poly Caprolactone

PLA: Polylactic Acid

PP: Polypropylene

P3DP: Plaster-based 3D Printing

RP: Rapid Prototyping

SHS: Selective Heat Sintering

SL: Sheet Lamination

SLA: Stereolithography

SLM: Selective Laser Melting

SLS: Selective Laser Sintering

STL: Standard Triangulation Language

SVBP: Solenoid Valve-Based Printing

TPL: Two-Photon Lithography

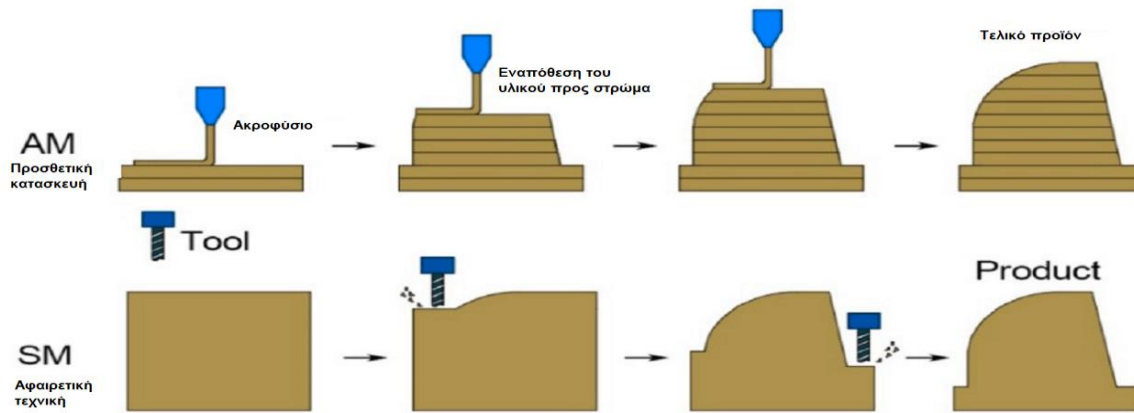
TPU: Thermoplastic Polyurethane

VP: Vat Photopolymerization

Εισαγωγή

Η τρισδιάστατη εκτύπωση είναι ένας νέος κλάδος με προοδευτικό χαρακτήρα ο οποίος έρχεται να λύσει αρκετά προβλήματα με τις εξελιγμένες πρακτικές που βρίσκουν εφαρμογή σε διάφορους τομείς της Ιατρικής, της μηχανικής, στο σχεδιασμό προϊόντων και στην κατασκευαστική. Η τρισδιάστατη εκτύπωση αποτελεί μια γρήγορη και με ακρίβεια τεχνική μετατροπής των ψηφιακών τρισδιάστατων πληροφοριών σε ένα χειροπιαστό αντικείμενο. Είναι γνωστή επίσης και με τους όρους όπως προσθετική κατασκευή (AM), ταχεία πρωτοτυποποίηση (P), στερεά ελεύθερη κατασκευαστική μορφή ή κατασκευή σε στρώματα. Με εφαρμογές κυρίως στους τομείς της μηχανικής και της βιοϊατρικής. Στις συμβατικές τεχνικές, το υλικό αφαιρείται από μία στερεά συμπαγή μάζα, συχνά με τη μέθοδο του φρεζαρίσματος, και είναι γνωστή ως αφαιρετική κατασκευή (SM). Στην εικόνα 1 παρουσιάζονται σχηματικά οι δύο τεχνικές, της προσθετικής κατασκευής και της αφαιρετικής τεχνικής. Αντιθέτως η τρισδιάστατη εκτύπωση είναι ένας γενικός όρος που περιγράφει διάφορες μεθόδους κατασκευής αντικειμένων με τρόπο στρώμα προς στρώμα (από εδώ βγαίνει και ο όρος της προσθετικής κατασκευής). Η αρχική ιδέα, της εκτύπωσης σε κλίνη σκόνης, αναπτύχθηκε στο MIT (Τεχνολογικό Ινστιτούτο Μασαχουσέτης, Massachusetts Institute of Technology) και περιλάμβανε την εκτύπωση ενός υγρού συνδετικού υλικού πάνω σε μια λεπτή στρώση σκόνης. Με την πάροδο του χρόνου και φτάνοντας στο σήμερα υπάρχουν διαθέσιμη διάφοροι τύποι τρισδιάστατων εκτυπωτών όπου όλοι τους έχουν δυναμική εφαρμογή για τα φαρμακευτικά προϊόντα. Σε όλες τις περιπτώσεις τρισδιάστατης εκτύπωσης για να φτάσουμε στο τελικό προϊόν είναι απαραίτητη η χρήση ενός λογισμικού CAD (Computer aided design, ψηφιακός σχεδιασμός μοντέλου) το οποίο ετοιμάζει την ψηφιακή πληροφορία και την αποστέλλει σε μορφή αρχείου STL (Standard Triangulation Language) στον εκτυπωτή και εν συνεχεία εκτυπώνεται το προϊόν. Το αρχείο λοιπόν, έχει ταξινομήσει το τρισδιάστατο αντικείμενο σε λεπτά επίπεδα στρώσεων, και κατά συνέπεια το αντικείμενο εκτυπώνεται κατά στρώσεις, η μία πάνω στην άλλη. Στην κάθε εκτύπωση μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε μόνο ένα υλικό είτε συνδυασμό πολλών διαφόρων υλικών για την εκτύπωση στρώμα προς στρώμα. Πρόσφατα η τρισδιάστατη εκτύπωση έχει προχωρήσει στο στάδιο της εκτύπωσης συμβατικών βιοσυμβατικών υλικών και ακόμη και βιώσιμων κυττάρων σε περίπλοκες τρισδιάστατες λειτουργικές κατασκευές ιστών (στον αποκαλούμενο τομέα της τρισδιάστατης Βιο-εκτύπωσης) με την δυναμική δυνατότητα ανάπτυξης επιθυμητών ιστών και οργάνων που είναι κατάλληλα για πολυάριθμες βιοϊατρικές εφαρμογές, όπως η μεταμόσχευση οργάνων ή ο έλεγχος φαρμάκων για τον καρκίνο (Kalaskar, 2022).

Εφαρμογές της τρισδιάστατης εκτύπωσης στην ιατρική



Εικόνα 1: Αναπαράσταση προσθετικής κατασκευής στρώμα προς στρώμα και αφαιρετικής τεχνικής (Gaikwad, 2022).

1. Ιστορική Αναδρομή

1.1 Αρχική ιδέα

Το 1945 ο Murray Leinster (ο συγγραφέας επιστημονικής φαντασίας) δημιούργησε την ιδέα της τρισδιάστατης εκτύπωσης. Ο Murray Leinster οραματίστηκε μια μηχανή που θα αναπαρήγαγε σχέδια με την βοήθεια ενός κινούμενου βραχίονα, χρησιμοποιώντας λιωμένο πλαστικό για να σχηματίσει τρισδιάστατα αντικείμενα. Αρκετά χρόνια αργότερα ήρθε ο Johannes F. Gottwald για να υλοποιήσει την ιδέα του Murray Leinster. Το 1971 ο Johannes F. Gottwald κατέθεσε δίπλωμα ευρεσιτεχνίας για την ανακάλυψη ενός εκτοξευτήρα υγρού μετάλλου. Όμως δεν κατάφερε να υλοποιήσει την τεχνολογία που είχε οραματιστεί, και συχνά ξεχνιέται ως ένας από τους πατέρες της τρισδιάστατης εκτύπωσης (Gregurić, 2018).



Εικόνα 2: Ο Murray Leinster (DC Writers' Homes, 2017).

Λίγα χρόνια αργότερα και αφού η έννοια της τρισδιάστατης εκτύπωσης είχε παραμείνει μόνο σαν ιδέα, ο David Jones (Βρετανός Χημικός) έκανε την παρουσία του αισθητή γράφοντας σε μια δημοφιλή στήλη του περιοδικό New Science. Χαρακτηριστικό που τον έκανε να ξεχωρίσει εκτός από τις γνώσεις του στην χημεία την φυσική και την μηχανική ήταν ο κωμικός χαρακτήρας γραφής του. Σημαντική ήταν η συνεισφορά του στην ιστορία της τρισδιάστατης εκτύπωσης, όταν

το 1974 έγραψε ένα άρθρο στο οποίο περιέγραφε λεπτομερώς την διαδικασία της στερεολιθογραφίας (Gregurić, 2018).



Εικόνα 3: Ο David Jones (CHEMISTRY WORLD, 2017).

1.2 Από την ιδέα στην εφαρμογή

Τη δεκαετία του 80' οι ιδέες της τρισδιάστατης εκτύπωσης έγιναν πραγματικότητα όπου και έχουμε τις πρώτες αναφορές της 3D εκτύπωσης. Ο Dr. Hideo Kodama το 1981 στην Ιαπωνία αναφέρετε για πρώτη φορά στην μέθοδο Rapid Prototyping (RP). Ήταν μια τεχνική κατασκευής ανά στρώμα με χρήση φωτοπολυμερών υλικών και υπεριώδους φως (η βασική ιδέα του SLA ή Στερεολιθογραφίας). Όπως ήταν και ο πρώτος που κατέθεσε για δίπλωμα ευρεσιτεχνίας αλλά το αίτημά του απορρίφθηκε διότι κατέθεσε μετά την λήξη της προθεσμίας. Περιέγραψε την εφεύρεσή του ως “συσκευή ταχείας πρωτοτυποποίησης”. Αργότερα το 1984 μια τριάδα Γάλλων εφευρετών οι Jean-Claude André, Olivier de Witte και Alain le Méhauté ακολούθησαν το μοντέλο του Kodama για την παραγωγή σύνθετων εξαρτημάτων (Gregurić, 2018; Sculpteo, 2019).



Εικόνα 4: Ο Dr. Hideo Kodama (Gregurić, 2018).

Ο Charles "Chuck" Hull, γνωστός και ως πατέρας της τρισδιάστατης εκτύπωσης, κατασκεύασε την πρώτη συσκευή RP, και ήταν ο πρώτος που εφάρμοσε την τεχνική της στερεολιθογραφίας για την εκτύπωση τρισδιάστατων αντικειμένων. Ο Charles Hull το 1984 κατέθεσε για το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας για ένα σύστημα στερεολιθογραφίας. Η στερεολιθογραφία κάνει χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας και βασίζεται στην ιδέα του Kodama. Το 1986 εγκρίνεται η ιδέα του και έτσι ίδρυσε την δικιά του εταιρεία 3D Systems. Δύο χρόνια μετά το 1988 ο Chuck Hull κατασκεύασε την πρώτη συσκευή που λειτούργησε με στερεολιθογραφία το σύστημα RP, SLA-1. Ήταν ο πρώτος εμπορικά διαθέσιμος τρισδιάστατος εκτυπωτής. Το 2014 στον Charles Hull απονεμήθηκε με το Ευρωπαϊκό Βραβείο Εφευρέτη (Flynt, 2018; Gregurić, 2018; Sculpteo, 2019).



Εικόνα 5: Ο Charles Hull με το βραβείο Εφευρέτη (Sculpteo, 2019).

Την ίδια περίοδο πρωτοεμφανίστηκαν και δύο ακόμη τεχνικές τρισδιάστατης εκτύπωσης. Το SLS μία τεχνική που κάνει χρήση κόκκων σκόνης που συγχωνεύονται με την βοήθεια λέιζερ, αυτό συνέβη το 1988 (στο Πανεπιστήμιο του Τέξας) με τον Carl Deckard να παίρνει το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας. Λίγα χρόνια μετά το 1992, η DTM Inc. έφτιαξε την πρώτη μηχανή πυροσυσσωμάτωσης με λέιζερ SLS. Και στο τέλος της δεκαετίας (του 80') το 1989 έχουμε τον Scott Crump να καταθέτει δίπλωμα ευρεσιτεχνίας για τη μοντελοποίηση με τη μέθοδο της λιωμένης εναπόθεσης FDM. Η δεκαετία έκλεισε με μεγάλη επιτυχία στο τομέα της τρισδιάστατης εκτύπωσης με τρεις τεχνικές πολλά υποσχόμενες στην αγορά (Flynt, 2018; Sculpteo, 2019).



Εικόνα 6: Το πρώτο μηχάνημα SLA-1, με σύστημα στερεολιθογραφίας (Gregurić, 2018).

1.3 Κατασκευή

Ο Charles, ήταν αυτός, που κατασκεύασε το 1^ο τρισδιάστατο εκτυπωτή, ο οποίος ήταν ικανός να κατασκευάζει στερεά αντικείμενα με τη βοήθεια ενός ηλεκτρονικού υπολογιστή (CAD). Το υλικό που χρησιμοποιούσε ο εκτυπωτής ήταν ένα φωτοπολυμερές με βάση το ακρυλικό και το οποίο περνούσε επεξεργασία κάτω από το υπεριώδες φως, δημιουργώντας έτσι ένα ισχυρό και σταθερό τρισδιάστατο αντικείμενο. Αυτή η απλή καινοτομία, που ονομάζεται στερεολιθογραφία (SLA), έφερε επανάσταση στη βιομηχανία κατασκευής πρόσθετων ουσιών (Gregurić, 2018).

1.4 Εμφάνιση της τρισδιάστατης εκτύπωσης στο τομέα της υγείας

Στα τέλη της δεκαετίας του 1990, η τρισδιάστατη εκτύπωση έκανε την εμφάνιση της στην υγειονομική περίθαλψη. Οι πρώτες εφαρμογές της τρισδιάστατης εκτύπωσης στον τομέα της υγείας αφορούσαν το χειρουργικό εξοπλισμό την καθοδήγηση και την κατασκευή εμφυτευμάτων. Άρχισαν να παράγονται φαρμακευτικά εμφυτεύματα με πολύ καλές προοπτικές χρήσεις στον φαρμακευτικό τομέα που πλέον είχε εμβαθύνει η τρισδιάστατη εκτύπωση. Χρησιμοποιήθηκε για την παραγωγή των δοσολογικών μορφών των φαρμάκων και το 2015 εμφανίστηκαν τα πρώτα εκτυπώμενα τρισδιάστατα φάρμακα, το Spritam (Levetiracetam). Ένα φάρμακο του οποίου η συνταγογράφηση ήταν απαραίτητη, ήταν για ασθενής με επιληψία και κυκλοφόρησε από την εταιρεία Aprexia Pharmaceuticals. Το φάρμακο παρουσιάζει ταχεία διάλυση από το στομάχι λόγω της πορώδους δομής του. Όπως επίσης η τρισδιάστατη εκτύπωση χρησιμοποιήθηκε εκτεταμένα για την παραγωγή εμφυτευμάτων για κλινικούς εκπαιδευτικούς σκοπούς, πράγμα που βοήθησε πολύ στη μελέτη και στον τελικό τρόπο θεραπείας του ασθενούς (Vaz and Kumar, 2021).

Οι ειδικοί άρχισαν να εκτυπώνουν τρισδιάστατα πρώτες ύλες όπως οδοντικά ένθετα, νεφρικές κύστες. Στην συνέχεια αναπτύχθηκε ο όρος τρισδιάστατη βιοεκτύπωση, όπου το εκτυπωμένο υλικό ονομάζεται βιομελάνη και αποτελείται από ζωντανά κύτταρα, βιοϋλικά ή δυναμικά βιομόρια. Η τρισδιάστατη βιοεκτύπωση είναι ισοδύναμη με την κατασκευή προστιθέμενης ουσίας και περιλαμβάνει την τοποθέτηση βιομελάνης στρώμα προς στρώμα για την δημιουργία τρισδιάστατων δομών, όπως ιστοί και όργανα. Ωστόσο, η έναρξη της τρισδιάστατης

βιοεκτύπωσης είχε γίνει από τον Robert J. Klebe το 1988 ο οποίος σε μία ερευνά του εφάρμοσε μία τεχνική κάνοντας χρήση του εκτυπωτή inkjet για να εκτυπώσει κύτταρα (KLEBE, 1988).

Το 2000 μια ομάδα επιστημών στο Wake Forest έφτιαξαν με επιτυχία το πρώτο ανθρώπινο νεφρό με την βοήθεια τρισδιάστατου εκτυπωτή. Για να γίνει όμως λειτουργικό και κατάλληλο για μεταμόσχευση στον ίδιο τον άνθρωπο χρειάστηκαν άλλα 13 χρόνια. Το 2008 βγήκαν στην αγορά τα πρώτα προσθετικά μέλη από τρισδιάστατο εκτυπωτή, λειτουργικά και έτοιμα για χρήση. Με αυτό τον τρόπο έγινε πιο εύκολη η σχεδίαση με δυνατότητα προσαρμογής ανά ασθενή και με χαμηλότερο κόστος. Το 2012 είχαμε μία ακόμη επιτυχή εκτύπωση, της προσθετικής γνάθου, όπου ήταν από τα πιο γρήγορα εμφυτεύματα που χρησιμοποιήθηκαν μετά από την δημιουργία τους. Τον ίδιο χρόνο έγινε επιτυχής εμφύτευση σε έναν ασθενή (Gregurić, 2018).



Εικόνα 7: Τρισδιάστατο προσθετικό μέλος της γάμπας του ποδιού (Gregurić, 2018).

1.5 Η τρισδιάστατη εκτύπωση στο μέλλον

Τα τελευταία χρόνια και πόσο μάλλον στο σήμερα έχουμε δει την προσφορά της σε διάφορους τομείς, στην αυτοκινητοβιομηχανία την αρχιτεκτονική την ιατρική και πολλούς άλλους τομείς. Μπορούμε να πούμε ότι έχει διευκολύνει την παραγωγή και έχει βοηθήσει στην υλοποίησή πολλών ιδεών. Είναι εμφανής η εξέλιξη της στο πέρας των τελευταίων χρόνων όπως και η συμβολή της στην αλλαγή πολλών διαδικασιών. Στο τομέα της ιατρικής με την τρισδιάστατη βιοεκτύπωση αναμένετε τα επόμενα χρόνια να δούμε τεράστια ανάπτυξη στους κλάδους των εμφυτευμάτων, των μεταμοσχεύσεων και προσθετικών μελών. Τεράστια θα είναι τα πλεονεκτήματα εάν καταφέρουμε να φτάσουμε στο επίπεδο να κατασκευάζουμε ανθρώπινα όργανα, με υλικό από τον ίδιο τον ασθενή, ώστε να λύσουμε τη μεγάλη αναμονή για όργανα από κάποιο δότη, που εδώ έρχεται και το θέμα της αποβολής του οργάνου λόγω μη αποδοχής από τον οργανισμό. Θα μπορούσε επίσης να βοηθήσει στον τομέα εγκυμάτων, δημιουργώντας ανθρώπινο ιστό. Η βιοεκτύπωση θα λύση πολλά ζητήματα στο μέλλον, στοχεύει σε πιο γρήγορη θεραπεία και ανάρρωση του ασθενούς (Sculpteo, 2019).

2. Βασικές Έννοιες

2.1 Τρισδιάστατη εκτύπωση

Η τρισδιάστατη εκτύπωση είναι μία τεχνολογία που κατασκευάζει αντικείμενα στον χώρο των τριών διαστάσεων. Αναφερόμαστε σε αυτήν και ως τεχνολογία προσθετικής κατασκευής, καθώς η διαδικασία που ακολουθεί είναι η εναπόθεση υλικού σε λεπτές στρώσεις διαδοχικά ή μία πάνω στην άλλη με την ακρίβεια μερικών χιλιοστών. Είναι μία γρήγορη διαδικασία παραγωγής αντικειμένων που έχει διευκολύνει πολύ την σημερινή αγορά. Μπορούμε να πούμε ότι έχει κάποιες ομοιότητες με την κλασική μέθοδο εκτύπωσης με μελάνι. Είναι απαραίτητη η χρήση του ηλεκτρονικού υπολογιστή όπου φορτώνεται και σχεδιάζεται το 3D μοντέλο και με την βοήθεια κατάλληλου ψηφιακού λογισμικού CAD (Computer-Aided Design, σχεδιασμός με την υποβοήθηση υπολογιστή) και δίνεται η εντολή της διαδικασίας εκτύπωσης στο μηχάνημα. Η διαφορά βασίζεται στον τρόπο εκτύπωσης και στην χρήση διαφορετικού υλικού. Τα πιο σύνηθες υλικά που χρησιμοποιούμε στους τρισδιάστατους εκτυπωτές είναι τα κεραμικά και πολυμερή (Ashtari, 2022; Flynt, 2018).

2.2 Τρισδιάστατη βιοεκτύπωση

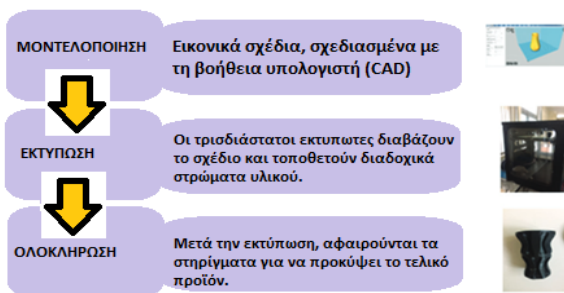
Η τρισδιάστατη βιοεκτύπωση ή βιολογική εκτύπωση είναι μία ψηφιακή μέθοδος βιοκατασκευής η οποία κάνει χρήση κυττάρων και βιοϋλικών αντί των παραδοσιακών υλικών εκτύπωσης για να δημιουργήσει τρισδιάστατα συστήματα κυτταροκαλλιέργειας και ζωντανών ιστών. Τα βιοϋλικά αναμιγνύονται με τα ζωντανά κύτταρα δημιουργώντας το υλικό εκτύπωσης “Βιο-μελάνη” και το οποίο έχει την ικανότητα να μιμείται τις λειτουργίες των φυσικών ιστών. Το υλικό καλλιεργείται για αρκετές βδομάδες σε ειδικούς βιοαντιδραστήρες έτσι ώστε να ωριμάσει και να δημιουργήσει έναν βιολειτουργικό ιστό. Έπειτα η διαδικασία που ακολουθεί είναι παρόμοια με αυτή της τρισδιάστατης εκτύπωσης, το βιομελάνη εναποτίθεται στρώμα προς στρώμα, με ένα πολύ μικρό βήμα κάτι χιλιοστών, μιμούμενο την δομή και την λειτουργία ενός συγκεκριμένου ιστού. Σημαντική βοήθεια στη διαδικασία αυτή αποτελούν τα συστήματα αξονικής τομογραφίας (CT), μαγνητικής τομογραφίας (MRI) και ο σχεδιασμός με την βοήθεια υπολογιστή (CAD). Πολλοί είναι οι τομείς στους οποίους μπορεί να πρωτοστατήσει η προσθετική κατασκευή από βιολογικό ιστό, όπως αυτή της αναγεννητικής ιατρικής, της φαρμακολογίας και της τρισδιάστατης κυτταροκαλλιέργειας (Blaeser and Campos, 2021; Allevi, 2014).



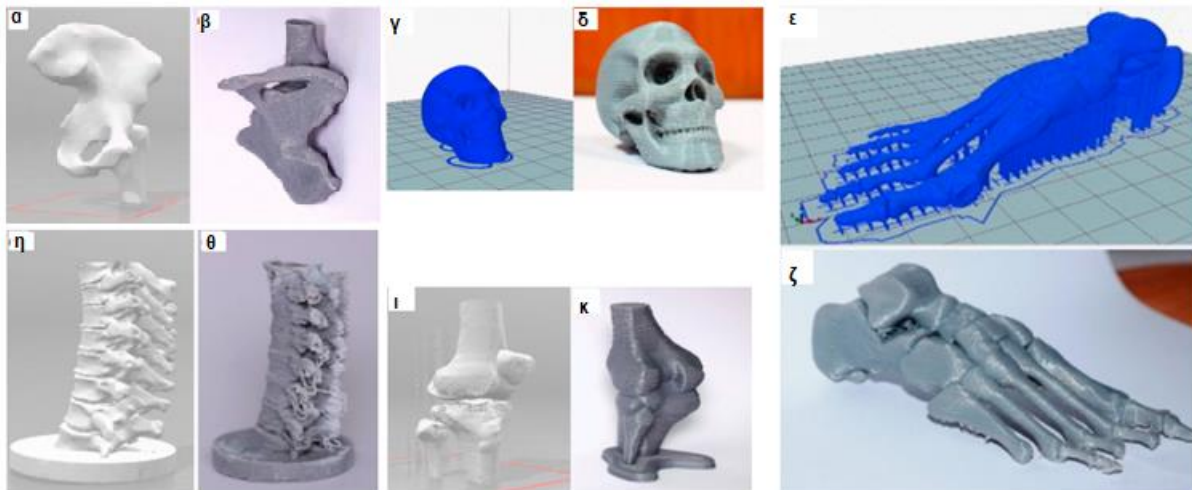
Εικόνα 8: Διαδικασία 3D εκτύπωσης, εναπόθεση του υλικού από το ακροφύσιο στρώμα προς στρώμα (Gaikwad, 2022).

2.3 Υπολογιστικό πρόγραμμα CAD

Το CAD είναι ένα εργαλείο που ξεκίνησε από τις αρχές του 1960 να υπάρχει στην αγορά και να διδάσκεται στα πανεπιστήμια σε πληθώρα τομείς. Το πρόγραμμα αυτό χρησιμοποιείται από διάφορους κλάδους, ορισμένοι από αυτούς είναι ο τομέας της βιομηχανίας, όπως της αυτοκινητοβιομηχανίας, της αεροδιαστημικής, της βιοϊατρικής και της φαρμακευτικής βιομηχανίας. Στον κλάδο της μηχανικής και συγκεκριμένα στον τομέα της τρισδιάστατης εκτύπωσης χρησιμοποιείται για την σχεδίαση του επιθυμητού προϊόντος παραγωγής. Είναι ένας οδηγός σχεδίασης και υλοποίησης της αρχικής ιδέας κατασκευής σε ψηφιακή μορφή. Δημιουργεί ένα αρχείο κατασκευής που περιέχει όλες τις απαραίτητες πληροφορίες και αποστέλλεται στον εκτυπωτή για την τελική εκτύπωση του προϊόντος (Sharma and Goel, 2018).



Εικόνα 9: Βασικά στάδια τρισδιάστατης εκτύπωσης (Sharma and Goel, 2018).



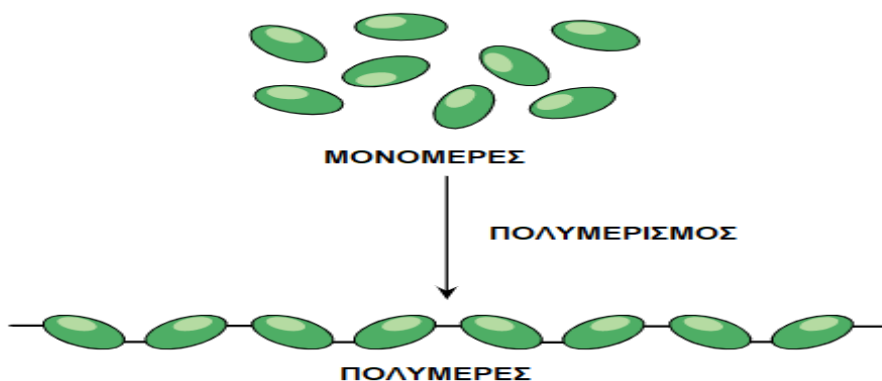
Εικόνα 10: Απεικονίζονται κάποια σκελετικά όργανα του ανθρώπινου οργανισμού, στο πρόγραμμα CAD, πριν την εκτύπωση τους, και δίπλα, το ολοκληρωμένο τρισδιάστατο μοντέλο. α) και β) τρισδιάστατο εκτυπωμένο ισχίο και η μορφή του στο πρόγραμμα σχεδίασης CAD, γ) και δ) τρισδιάστατο εκτυπωμένο ανθρώπινο κρανίο και η μορφή του στο πρόγραμμα σχεδίασης CAD, ε) και ζ) τρισδιάστατο εκτυπωμένο πόδι και η μορφή του στο πρόγραμμα σχεδίασης CAD, η) και θ) τρισδιάστατο εκτυπωμένο κομμάτι του σπόνδυλου και η μορφή του στο πρόγραμμα σχεδίασης CAD και το ι) και κ) τρισδιάστατο εκτυπωμένο γόνατο και η μορφή του στο πρόγραμμα σχεδίασης CAD. Αυτά τα εκτυπωμένα ανατομικά μοντέλα προορίζονται για την διευκόλυνση της προεγχειρητικής μελέτης και του σχεδιασμού της θεραπείας (Paramasivam et al., 2020).

2.4 Βιοϋλικά

Τα βιοϋλικά (biomaterials) παίζουν σημαντικό ρόλο στην ιατρική. Βρίσκονται εκεί για να αντικαταστήσουν ή να ενισχύσουν μέρη του ανθρώπινου σώματος ή μια βιολογική λειτουργία ύστερα από κάποιο είδος φθοράς είτε τραυματισμό ή κάποιο άλλο αίτιο. Παρουσιάζουν σημαντική συμβατότητα με τους ανθρώπινους ιστούς. Πηγή προέλευσής τους είναι είτε η φύση είτε παρασκευάζονται στο εργαστήριο από υλικά όπως μέταλλα, πολυμερή, κεραμικά, σύνθετα υλικά και ημιαγωγούς. Όπως ακόμη και ζωντανά κύτταρα και ιστοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη παραγωγή βιοϋλικών. Η χρήση των βιοϋλικών έχει τις ρίζες τις στην αρχαιότητα, και συγκεκριμένα στους αρχαίους Αιγύπτιους οι οποίοι κάνανε χρήση ραμμάτων από ζωικό νήμα. Στη σύγχρονη εποχή συνδυάζονται πολλοί τομείς στην τεχνολογία των βιοϋλικών. Η ιατρική, η βιολογία, η φυσική, η χημεία, η μηχανική των ιστών και η επιστήμη των υλικών. Παραδείγματα βιοϋλικών που χρησιμοποιούνται ευρέως πλέον στην ιατρική είναι οι καρδιακές βαλβίδες, προσθετικές κατασκευές για αντικατάσταση ισχίου, οδοντικά εμφυτεύματα, φακή επαφής, τεχνητοί τένοντες (National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, 2009).

2.5 Πολυμερή-Βιοπολυμερή

Το πολυμερές είναι μία λέξη που από την σημασία της κατανοούμε ότι είναι κάτι το οποίο αποτελείται από πολλά μέρη. Τα πολυμερή αποτελούνται από μικρότερες ομάδες τα μονομερή τα οποία ενώνονται και φτιάχνουν τα μακρομόρια. Ένα πολυμερές αποτελείται από φυσικές ή συνθετικές ουσίες που αποτελούνται από μεγάλα μόρια, τα μακρομόρια. Τα πολυμερή που αποτελούνται από ζωντανούς οργανισμούς, όπως χλωροφύλλη, γλυκόζη, οι πρωτεΐνες, τα νουκλεϊκά οξέα, ονομάζονται βιοπολυμερή. Βασικό χαρακτηριστικό των βιοπολυμερή ότι είναι βιοδιασπώμενα και φιλικά προς το περιβάλλον. Τα πολυμερή αποτελούν βάση πολλών ορυκτών και τεχνικών υλικών, όπως το διαμάντι, ο χαλαζίας, το γυαλί, το χαρτί τα πλαστικά και τα ελαστικά (Britannica, 2019; Βυζάντιος, 2019).



Εικόνα 11: Διαδικασία πολυμερισμού (nagwa , 2023).

3. Βιοϊατρική τεχνολογία

3.1 Εισαγωγή

Η Βιοϊατρική τεχνολογία ή η Βιοϊατρική μηχανική (Biotechnological Engineering) ορίζεται ως ένας κλάδος που εφαρμόζει μεθόδους και τεχνικές από ένα σύνολο επιστημών. Συνδυάζει γνώσεις από τις επιστήμες όπως, η χημεία, τα μαθηματικά, η φυσική, η πληροφορική, η μηχανική και η βιολογία. Είναι το πεδίο εφαρμογής αρχών και προηγμένων τεχνικών για την ανάλυση και επίλυση ιατρικών και βιολογικών προβλημάτων.

Η βιοϊατρικής τεχνολογίας έχει σκοπό να προωθήσει την κατανόηση των βασικών αρχών λειτουργίας των βιολογικών συστημάτων και την ανάπτυξη αποδοτικών τεχνολογιών, βασισμένων στην βιολογία, για την κάλυψη κοινωνικών αναγκών. Αυτές οι ανάγκες σχετίζονται με τη διάγνωση, την πρόληψη, τη θεραπεία ασθενών, την ανάπτυξη νέων υλικών, συσκευών και διαδικασιών ακόμα και την αντιμετώπιση ευρύτερων περιβαλλοντικών προβλημάτων.

Η έννοια της Βιοϊατρικής τεχνολογίας διακρίνεται σε δύο επιστημονικούς κλάδους

- Βιοϊατρική Μηχανική (Biomedical Engineering)
- Βιολογική Μηχανική (Biological Engineering)

Οι δύο αυτές έννοιες της βιοϊατρικής και της βιολογικής μηχανικής δεν μπορούμε να πούμε εύκολα ότι έχουν κάποια διαφορά και συχνά παρατηρούμε σε πολλές αναφορές να συγχέουν τους δύο όρους και τους χρησιμοποιούν ως ταυτόσημους όρους. Επίκεντρο της βιοϊατρικής μηχανικής είναι η ιατρική και ασκεί πρακτικές και γνώσεις από την βιολογία και από άλλες επιστήμες για να επιλύσει ιατρικά προβλήματα. Η βιολογική μηχανική από την άλλη, κατά κύριο λόγο δίνει έμφαση σε προβλήματα και ερωτήματα που προκύπτουν από την εξέλιξη της ίδιας της βιολογίας, έτσι ώστε να μελετήσει σε βάθος τις νέες γνώσεις που συναντώνται στην ιατρική, είτε όχι. Έτσι μπορούμε αναφέρουμε ότι οι δύο κλάδοι δεν εμπεριέχουν ο ένας τον άλλον, η βιοϊατρική μηχανική περιλαμβάνει μη βιολογικούς μεθόδους που εξελίσσονται για την ιατρική επιστήμη, ενώ αντίθετα η βιολογική μηχανική έχει όλες τις βιολογικές μεθόδους, ακόμη και εάν δεν γίνεται η εφαρμογή τους για τον τομέα της ιατρικής.

Στην παρούσα εργασία θα επικεντρωθούμε στον τομέα της βιοϊατρικής μηχανικής. Κύριο ενδιαφέρον της είναι η εξέλιξη του τρόπου ζωής των ανθρώπων, χωρίς παράλληλα να δίνει έμφαση στην επεξήγηση των αιτιών του προβλήματος. Ένα παράδειγμα είναι η ανάπτυξη τεχνητών οργάνων για την αντικατάσταση οργάνων στον οργανισμό μας τα οποία έχουν υποστεί βλάβη ή έχουν καταστραφεί.

Ο κλάδος της βιοϊατρικής μηχανικής χωρίζεται στους ακόλουθους τομείς, κοινό στοιχείο αυτών είναι το ενδιαφέρον τους για τις επιστήμες και την μηχανική. Οι διάφοροι κλάδοι της βιοϊατρικής μηχανικής είναι: η ιστομηχανική, η εμβιομηχανική, η βιορευστομηχανική, η ανάλυση εικόνας, βιολογικές μετρήσεις, φαρμακευτική μηχανική και τα βιοϋλικά (Βυζάντιος, 2019).

3.2 Ιστομηχανική

Ένας ορισμός για την ιστομηχανική έτσι όπως τον αποτύπωσαν οι Langer και Vacanti αναγράφει ότι η ιστομηχανική είναι “ένας τομέας της επιστήμης ο οποίος εφαρμόζει τις αρχές της επιστήμης του μηχανικού και των επιστημών υγείας για την ανάπτυξη βιολογικών υποκατάστατων, τα οποία θα έχουν την ικανότητα να βελτιώσουν τις λειτουργίες των ιστών ή ολόκληρων οργάνων”. Είναι βασικό να επισημανθεί πως ο τομέας της ιστομηχανικής δεν ασχολείται με το κομμάτι της κατασκευής τεχνητών μελών ή υποκατάστατων για το ανθρώπινο σώμα, τα οποία δεν παράγονται από βιολογικό υλικό. Αντιθέτως η κύρια ενασχόλησή του είναι αυτή της κατασκευής ιστού στο εργαστήριο (in vitro) καθώς και η εισαγωγή του στο σώμα του ασθενούς. Τα βασικά παράγωγα για να κατασκευαστεί ένας βιολογικός ιστός στο εργαστήριο (in vitro) είναι τέσσερα: τα κύτταρα, τα ικρίωματα, το βιοενεργό περιβάλλον και οι βιοαντιδραστήρες.

Τα κύτταρα: Με την κατάλληλη καλλιέργεια των κυττάρων, που χαρακτηρίζονται ως η βασική ύλη των ιστών, στοχεύουν να δημιουργήσουν ένα νέο λειτουργικό βιολογικό σύστημα. Αναλόγως της προελεύσεως τους, τα κύτταρα διαχωρίζονται σε τέσσερις κατηγορίες. Αυτόλογα ονομάζονται τα κύτταρα που έχουν την ίδια προέλευση με το άτομο για το οποίο κατασκευάζεται ο ιστός. Τα κύτταρα που έχουν πρώτου βαθμού συγγένεια με το άτομο για το οποίο κατασκευάζεται ο ιστός ονομάζονται συγγενές. Τα αλλογενές κύτταρα είναι αυτά που προέρχονται από άλλο άτομο, του ίδιου όμως είδους με αυτό που κατασκευάζεται ο ιστός. Και τέλος τα ξενογενές κύτταρα που προέρχονται από άλλο άτομο, άλλα από διαφορετικό είδος από αυτό που κατασκευάζετε ο ιστός. Επίσης τα κύτταρα ονομάζονται αδιαφοροποίητα είτε διαφοροποιημένα όπου εξετάζεται η κατάσταση στην οποία βρίσκονται. Τα αδιαφοροποίητα λοιπόν, αποτελούν μία πολύ παλιά μορφή κυττάρων, τα οποία έχουν την ικανότητα να διαφοροποιηθούν σε όλους τους τύπους των κυττάρων ενός οργανισμού. Παράδειγμα αυτών, τα βλαστοκύτταρα. Από την άλλη τα διαφοροποιημένα είναι σε κάποιον ιστό και εκτελούν μία συγκεκριμένη λειτουργία στον οργανισμό, παράδειγμα τα ηπατικά κύτταρα.

Το ικρίωμα: Αποτελεί το υλικό πάνω στο οποίο θα δημιουργηθεί ο νέος ιστός. Αναλόγως με τον τύπο του ιστού που θέλουμε να κατασκευάσουμε η μήτρα του ικρίωματος δίνει το κατάλληλο σχήμα και την δομή, καθώς λειτουργεί και ως στήριξη στο υλικό μέχρι να αποκτήσει σταθερότητα. Αποτελείται από ένα σπογγώδες υλικό του οποίου τα κενά γεμίζει ο νέος ιστός. Το υλικό από το οποίο είναι φτιαγμένο το ικρίωμα είναι βιοδιασπώμενο ή εύκολο να διαχωριστεί από τον κατασκευασμένο ιστό, ούτως ώστε η μεταμόσχευση στον ασθενή να γίνει με ευκολία.

Βιο-ενεργό περιβάλλον: Ο όρος αυτός περιγράφει τις συνθήκες που πρέπει να επικρατούν στο περιβάλλον στο οποίο θα εφαρμόσουμε στα κύτταρα, ούτως ώστε να κατασκευαστεί ο κατάλληλος ιστός. Οι παράμετροι αυτοί επιβλέπουν τιμές όπως αυτές των αυξητικών παραγόντων, της ροής που παρουσιάζουν ορισμένες περιοχές του ικρίωματος, συγκεκριμένες τιμές θερμοκρασία και υγρασίας κ.α.

Βιο-αντιδραστήρας: Είναι μία συσκευή ή σύστημα το οποίο περιβάλλει και προφυλάσσει το χώρο στον οποίο κατασκευάζεται ο νέος ιστός. Με την βοήθειά του καταφέρνουμε να εξασφαλίσουμε την ύπαρξη και την δημιουργία του βιοενεργού περιβάλλοντος.

Οι παράγοντες που σχολιάστηκαν παραπάνω συνδυάζονται και αφού έχει γίνει η βιοψία, εντοπίζουμε τον ιστό ο οποίος έχει υποστεί βλάβη στον οργανισμό, και εκ των υστέρων κατασκευάζεται στο εργαστήριο ο νέος ιστός για να μεταμοσχευτεί στον ασθενή. Ο κλάδος αυτός στην εποχή μας, έχει επικεντρωθεί στην δημιουργία δέρματος, χόνδρου, μεσοσπονδύλιων δίσκων, αγγείων, καρδιακών βαλβίδων και ήπατος (Βυζάντιος, 2019).

3.3 Εμβιομηχανική

Είναι ο τομέας που η κύρια ενασχόληση του είναι η ανάπτυξη εμφυτευμάτων και τεχνητών μελών αλλά και η εξήγηση των βιολογικών συστημάτων με γνώμονα τις μεθόδους της μηχανικής. Η εμβιομηχανική συνδέεται στενά με την μηχανική, καθώς και με την επιστήμη των υλικών. Συχνά, για την επίλυση των προβλημάτων της κάνει χρήση μηχανισμών ανάλυσης, στατικής, κινηματικής και δυναμικής μηχανικής. Αλλά επειδή τα βιολογικά συστήματα έχουν μια πολυπλοκότητα στην κατασκευή τους σχεδόν πάντα κάνει χρήση των υπολογιστικών μεθόδων. Με αυτόν τον τρόπο για να φτάσουμε στο τελικό στόχο με το επιθυμητό προϊόν, πρέπει να γίνουν πολλές δοκιμαστικές επαναλήψεις για να λυθούν τυχόν προβλήματα και να έχουμε ένα άρτιο τελικό προϊόν με τις προδιαγραφές που επιθυμούμε.

Για να έχουμε μια καλύτερη εικόνα του τομέα, κατηγοριοποιούμε τα αντικείμενα μελέτης του σε τρεις τομείς.

1. Κινησιολογία (Gait analysis): Ασχολείται με την μελέτη της κίνησης των μελών του ανθρώπινου σώματος και τον υπολογισμό των δυνάμεων που ασκούνται σε αυτών. Τα δεδομένα αυτά χρησιμοποιούνται για την κατασκευή τεχνητών μελών, αλλά είναι αναγκαία και στον αθλητισμό όπως και στην αποκατάσταση τραυμάτων.
2. Μηχανική των ιστών (Tissue mechanics): Ο τομέας αυτός επικεντρώνεται στην προσομοίωση των ιστών κάνοντας χρήση μηχανικών μοντέλων ελατηρίων – αποσβεστήρων καταγράφοντας τις σταθερές των μηχανικών. Αντικείμενο μελέτης είναι το μέτρο ελαστικότητας ενός ιστού καθώς και ο τρόπος που επηρεάζεται η λειτουργικότητα του όταν δέχεται εξωτερικά μηχανικά φορτία. Το πεδίο αυτό χωρίζεται : i) στην Μηχανική των μαλακών ιστών, που σκοπός της είναι να καταγράψει τις μηχανικές ιδιότητες των μαλακών ιστών όπως το δέρμα και ο χόνδρος, ii) στην Μηχανική των οστών, που και εδώ σκοπός είναι η εύρεση των μηχανικών ιδιοτήτων των οστών, παρατηρώντας την αλλαγή των ιδιοτήτων και της αντοχής τους από την φθορά του χρόνου.

Μηχανική των κυττάρων (Cell mechanics): Είναι ένας τομέας σχετικά καινούργιος, αλλά έχει μεγάλο ενδιαφέρον και βρίσκει πολλές νέες εφαρμογές. Ασχολείται με την εύρεση των μηχανικών ιδιοτήτων των κυττάρων αποκλειστικά, γεγονός που μας οδηγεί στο να έχουμε μια

πιο ολοκληρωμένη εικόνα τις λειτουργίας ολόκληρου του ιστού και συνάμα αναπτύσσονται νέες τεχνικές χειρισμού των κυττάρων. Σημαντικό μέρος της έρευνας είναι η καταγραφή του τρόπου με τον οποίο επηρεάζεται η φυσιολογική λειτουργία του κυττάρου από τα εξωτερικά μηχανικά φορτία (Βυζάντιος, 2019).

3.4 Βιορευστομηχανική

Στην βιορευστομηχανική μελετάται η ροή των βιολογικών ρευστών μέσα σε ζωντανούς ιστούς καθώς και με πιο τρόπο επηρεάζεται η αλλαγή που εμφανίζεται στην ροή τόσο στο ρευστό όσο και στον ιστό από τον οποίο διαρρέεται. Η μελέτη γίνεται σε ρευστά όπως το αίμα, το νερό και ο αέρας και μετέπειτα στα υγρά του σώματος των οργανισμών. Το αντικείμενο μελέτης είναι η κίνηση και η ισορροπία των δυνάμεων, τόσο στα ακίνητα όσο και στα ρευστά στο εσωτερικό του σώματος. Τα παράγωγα της εφαρμόζονται στην φαρμακευτική, στα βιοϋλικά, σε καινούργιες μεθόδους διάγνωσης και στην χειρουργική. Το βασικό αντικείμενο μελέτης της βιορευστομηχανικής είναι η ροή του αίματος και πως αυτή επηρεάζει και επηρεάζεται από τις στενώσεις, φράξεις αγγείων και τις δυσλειτουργίες των καρδιακών βαλβίδων (Βυζάντιος, 2019).

3.5 Ανάλυση εικόνας

Η ανάλυση εικόνας (medical imaging) στοχεύει στην εύρεση τεχνικών και διαδικασιών ούτως ώστε να διευκολύνει την απεικόνιση του σώματος, των οργάνων ή μελών του. Είναι απαραίτητο εργαλείο διότι η απλή απεικόνιση χωρίς την περαιτέρω διαδικασία ανάλυσης με ειδικά συστήματα δεν εμφανίζει δομές με διαγνωστικό περιεχόμενο κατάλληλες για παρατήρηση από τον γιατρό. Είναι πολλές οι περιπτώσεις όπου ο όγκος δεδομένων είναι τόσο μεγάλος που δεν μπορεί κανείς να εξετάσει απευθείας το περιεχόμενο και γι' αυτό τον λόγο χρησιμοποιούμε αλγόριθμους επεξεργασίας εικόνας οι οποίοι εστιάζουν την εικόνα στο σημείο με την επιθυμητή ιατρική πληροφορία (Βυζάντιος, 2019).

3.6 Βιολογικές μετρήσεις

Οι βιολογικές μετρήσεις αποτελούν συσκευές, συστήματα και διαδικασίες με την χρήση των οποίων υλοποιούνται οι μετρήσεις των βιολογικών σημάτων. Βιολογικά σήματα όπως αυτά των καρδιακών παλμών, του ρυθμού της αναπνοής και της μέτρησης του DNA και των πρωτεϊνών μέσα σε ένα κύτταρο. Ο τομέας αυτός περιλαμβάνει πολλές εφαρμογές όπου και απαιτεί τον συνδυασμό αρχών από τα διάφορα επιστημονικά πεδία, με στόχο την επιτυχής μέτρηση και με ακρίβεια σε ένα βιολογικό σύστημα. Οι βιολογικές μετρήσεις χωρίζονται σε δύο βασικούς κλάδους. Ο πρώτος ασχολείται με την ιατρική και ονομάζεται Κλινικές μετρήσεις, ενώ ο δεύτερος ασχολείται με την έρευνα και ονομάζεται Ερευνητικές μετρήσεις. Στην κατηγορία των κλινικών μετρήσεων συμπεριλαμβάνονται τα όργανα και τα συστήματα που στοχεύουν στην διάγνωση και την περίθαλψη ασθενών, όπως μερικά από αυτά είναι ο τομογράφος, το πιεσόμετρο, ο καρδιογράφος ο βηματοδότης και το θερμόμετρο (Βυζάντιος, 2019).

3.7 Φαρμακευτική Μηχανική

Η φαρμακευτική μηχανική αποτελεί έναν νέο τομέα της φαρμακευτικής. Πεδίο έρευνας και σκοπός της είναι η ανάπτυξη και η παραγωγή προϊόντων και ουσιών που είναι χρήσιμα για την φαρμακευτική βιομηχανία. Όπως και στους άλλους τομείς της Βιοϊατρικής τεχνολογίας έτσι και εδώ, οι γνώσεις και η συνεργασία των διαφόρων επιστημονικών κλάδων είναι απαραίτητη. Οι μηχανικοί, που εργάζονται στο χώρο της φαρμακευτικής βιομηχανίας, ασχολούνται κυρίως με το τεχνικό κομμάτι του σχεδιασμού, της κατασκευής και της λειτουργίας των δομών έρευνας αλλά και των εγκαταστάσεων των εργοστασίων παραγωγής.

Τα διάφορα στάδια παραγωγής των φαρμάκων και των δραστικών ουσιών είναι τα εξής:

- Ανακάλυψη (Drug discovery): Σε αυτό το αρχικό στάδιο ο σκοπός της έρευνας είναι να βρουν μια χημική ουσία με μία συγκεκριμένη ιδιότητα. Οι χημικοί ακολουθούν ένα μοτίβο έρευνας όπου μέσα από εκατοντάδες χιλιάδες ουσίες, είτε με τυχαίο τρόπο είτε ακολουθώντας μία συγκεκριμένη μελέτη, στοχεύουν στην εύρεση της ουσίας η οποία θα έχει τα απαιτούμενα χαρακτηριστικά για την θεραπεία και την αντιμετώπιση μιας ασθένειας.
- Ανάπτυξη ουσίας (Compound development): Σε αυτό το επόμενο στάδιο, η ουσία τροποποιείται σε μια μορφή που είναι πιο σταθερή και επεξεργάσιμη. Στην συνέχεια αναπαράγεται στο εργαστήριο σε μεγάλες ποσότητες με σκοπό να γίνουν οι απαραίτητες δοκιμές και να ελεγχθεί η εγκυρότητα της χρήσης της.
- Προ-κλινική μελέτη (Pro-Clinical study / Preformulation): Κατά την προ-κλινική μελέτη οι διεργασίες που διερευνώνται είναι η τοξικολογική φύση και η αρχική δοσολογία της ουσίας. Ύστερα γίνονται κλινικές δοκιμές σε ζώα κυρίως σε τρωκτικά αλλά και σε δύο άλλα είδη. Γίνεται έλεγχος της απορρόφησης και της μεταβολικής δράσης που εντοπίζεται στον οργανισμό, όπως και κάποιες ακόμη συμπληρωματικές μελέτες που αφορούν το σχήμα την δομή, τη διαλυτότητα, την επιφάνεια κ.α. Όμως σε αυτή την φάση απορρίπτονται πολλές ουσίες λόγω της μη καταλληλότητας τους προς χρήση. Πριν όμως μια ουσία περάσει στο στάδιο των δοκιμών στους ανθρώπους είναι απαραίτητο να δοθεί έγκριση από τον εκάστοτε οργανισμό φαρμάκων.
- Κλινική μελέτη (Clinical study / Formulation): Μέχρι το στάδιο αυτό φτάνουν ελάχιστες ουσίες, δεδομένου πως θα γίνουν δοκιμές του φαρμάκου στον άνθρωπο. Τα πρωτόκολλα που τηρούνται είναι πολύ αυστηρά καθώς είναι μια διαδικασία που κρατάει χρόνια και το κόστος της είναι της τάξης μερικών δις. Σκοπός της διαδικασίας είναι η ταυτοποίηση του φαρμάκου για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του. Η διαδικασία αυτή χωρίζεται σε τρεις φάσεις:
 - i) Φάση I - Τοξικότητα (Toxicity): Σκοπός της φάσης αυτής είναι η εξακρίβωση της τοξικότητας, ελέγχοντας το συκώτι ύστερα από την λήψη του φαρμάκου. Οι

ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο είναι 20-100, με απαραίτητη προϋπόθεση οι εθελοντές να είναι υγιείς και σε άρτια κατάσταση σε όλη την διάρκεια της δοκιμής αυτής. Βέβαια παρακολουθείτε στενά η υγεία τους καθ' όλη την διάρκεια της φάσης I, η οποία μπορεί να κρατήσει από 6 μήνες έως και ένα χρόνο.

- ii) Φάση II – Αποτελεσματικότητα (Efficacy): Στο στάδιο αυτό η μελέτη πραγματοποιείται σε 100-500 ασθενείς πάσχοντες από την ασθένεια για την οποία το φάρμακο έχει φτιαχτεί. Το χρονικό διάστημα της φάσης II κρατάει και αυτό από 6 έως ένα χρόνο. Στη φάση αυτή γίνεται και παράλληλα δοκιμή της χρήσης του εικονικού φαρμάκου (placebo), ούτως ώστε να αποδείξουμε την πραγματική αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Σε αυτό το σημείο αποφασίζεται και καταγράφεται η βέλτιστη δοσολογία, ο τρόπος λήψης του φαρμάκου, καθώς και οι παρενέργειες του.
- iii) Φάση III – Επιβεβαίωση: Το φάρμακο αφού περάσει με επιτυχία από τα προαναφερθέντα στάδια, ακολουθεί μελέτη σε 1.000-5.000 εθελοντές ασθενείς. Η χρονική διάρκεια της φάσης αυτής από 1 έως και 4 χρόνια, διότι γίνεται συλλογή πολλών χρήσιμων στατικών στοιχείων ώστε να εξακριβωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του φαρμάκου. Όπως γίνεται και η καταγραφή των παρενεργειών και η επίδραση που έχει το φάρμακο σε τόσο μεγάλο πληθυσμό.

Εμπορικό προϊόν: Από την στιγμή που το φάρμακο έχει περάσει με επιτυχία από όλη την διαδικασία της κλινικής μελέτης, μετά από χρόνια μελετών και δοκιμών, το φάρμακο εγκρίνεται από τον οργανισμό φαρμάκων. Ακόμη και στην φάση αυτή που το φάρμακο έχει γίνει εμπορεύσιμο και κατάλληλο για χρήση, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα το φάρμακο να καταστεί ως μη κατάλληλο, είτε λόγω των παρενεργειών, είτε λόγω της μη αποτελεσματικότητας και έτσι σε μικρή πάροδο του χρόνου να αποσυρθεί από την αγορά. Ένα ποσοστό των 30% των φαρμάκων που κυκλοφορούν στην αγορά της φαρμακοβιομηχανίας τελικά αποσύρονται, πράγμα που φέρει οικονομικές συνέπειες στον οργανισμό και συνάμα τίθεται το ερώτημα εάν αξίζει να παρθεί το ρίσκο της όλης διαδικασίας αυτής της ανάπτυξης ενός φαρμάκου (Βυζάντιος, 2019).

4. Τεχνικές τρισδιάστατης Βιοεκτύπωσης

4.1 Εισαγωγή

Οι θεραπείες της αναγεννητικής ιατρικής που βασίζονται σε ικρίωματα περιλαμβάνουν την κατασκευή ικρίωμάτων, που καλλιεργούνται μαζί με κύτταρα στο εσωτερικό ειδικού κλιβάνου και στη συνέχεια τοποθετούνται σε έναν βιοαντιδραστήρα ούτως ώστε να διασφαλιστεί ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η λειτουργία τους. Η κατασκευή ικρίωμάτων καθώς και η κυτταρική καλλιέργεια αποτελούν δύο αμοιβαία ξεχωριστά και διακριτά στάδια της

διαδικασίας. Οι τεχνικές της τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης στην ουσία συνδυάζουν τόσο την κατασκευή του ικριώματος όσο και την τοποθέτηση των κυττάρων στην διαδικασία κατασκευής σε στρώματα. Η στρώμα προς στρώμα διαδικασία βιοεκτύπωσης προσφέρει την δυνατότητα της άμεσης υλοποίησης βιοϋλικών ικριωμάτων, χημικών μορίων και ζωντανών κυττάρων σε ένα επιθυμητό χωρικό μοτίβο για την διαμόρφωση της τρισδιάστατης κατασκευής. Αυτή η τεχνική παλιότερα ήταν αδύνατο να επιτευχθεί με οποιαδήποτε από τα συμβατικά παραγόμενα ικριώματα όπως και με την βιοδιαμόρφωση με φωτοπολυμερισμό υπεριώδης ακτινοβολίας. Ο όρος της βιοεκτύπωσης ουσιαστικά σημαίνει ότι είναι δυνατός ο ακριβής έλεγχος της ποσότητας της βιομελάνης που εκτοξεύεται από την κεφαλή ή εναποτίθεται σε ένα υπόστρωμα.

Η διαδικασία της τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης απαιτεί την δημιουργία ενός ψηφιακού μοντέλου της κυτταρικής και ιστικής αρχιτεκτονικής κατασκευής του υλικού που πρόκειται να κατασκευαστεί. Στην περίπτωση της δισδιάστατης εκτύπωσης προτύπων τα ψηφιακά αρχεία μπορούν να κωδικοποιηθούν απευθείας και να ακολουθήσουν την διαδικασία εκτύπωσης. Η ψηφιακή μοντελοποίηση μιας τρισδιάστατης κατασκευής απαιτεί την παρουσία ενός συστήματος σχεδιασμού με την βοήθεια υπολογιστή (CAD). Τόσο η εσωτερική όσο και η εξωτερική αρχιτεκτονική της τρισδιάστατης κατασκευής μπορεί να σχεδιαστεί με αρχικά δεδομένα που λαμβάνονται από εικόνες CT/MRI του ασθενούς. Η τρισδιάστατη ανακατασκευή εικόνας μπορεί να βοηθήσει στον καθορισμό του μοντέλου της τρισδιάστατης ψηφιακής κατασκευής της αντικατάστασης ιστού. Τα διάφορα εργαλεία στο περιβάλλον του λογισμικού βοηθούν τον εντοπισμό διαφόρων περιοχών υλικού που χρησιμεύουν στον εντοπισμό της τοποθέτησης της μήτρας βιοϋλικών, βιολογικών μορίων και ζωντανών κυττάρων. Γίνονται οι κατάλληλες διεργασίες μέσω αλγόριθμων για την μετατροπή του ψηφιακού μοντέλου σε οδηγίες προσαρμοσμένες για την είσοδο τους στην κεφαλή εκτύπωσης, για την σωστή καθοδήγηση των συστημάτων υλικού. Η μορφή των εντολών που δέχεται η μηχανή διαφέρει από το είδος της κατασκευής, της τεχνικής εκτύπωσης και του υλικού χρήσης.

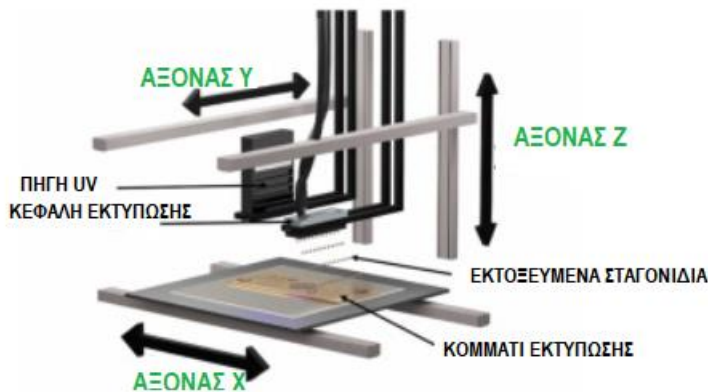
Η όλη διαδικασία της προετοιμασίας των κυττάρων και των ιστών καθώς και της βιοεκτύπωσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται σε ένα πλήρως αποστειρωμένο περιβάλλον, ώστε να περιοριστούν τόσο η πιθανότητες μόλυνσης της πρώτης ύλης όσο και του τελικού προϊόντος κατασκευής. Όταν, στην διαδικασία κατασκευής εμπλέκονται κύτταρα, ο συνολικός χρόνος που απαιτείται για να παραχθεί ένα κατασκεύασμα μπορεί να είναι κρίσιμος. Ο χρόνος που διατίθεται για την προετοιμασία εξαρτάται από τον τύπο των κυττάρων που θα χρησιμοποιηθούν. Στη περίπτωση που οι συνθήκες εκτύπωσης δεν είναι κατάλληλες, ώστε να διατηρηθούν τα κύτταρα, τότε ο χρόνος ο οποίος διατίθεται για την κατασκευή δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τη μία ώρα. Εάν οι χρόνοι υπερβούν το επιτρεπτό όριο, τότε μπορεί να παρουσιαστεί μειωμένη κυτταρική βιωσιμότητα καθώς και υψηλότερο κυτταρικό στρες τα οποία ενδέχεται να οδηγήσουν σε υποβαθμισμένη λειτουργία των κυττάρων.

Στην συνέχεια θα αναφερθούμε στις κύριες τεχνικές βιοεκτύπωσης που χρησιμοποιούνται στον ερευνητικό τομέα της εκτύπωσης των βιοϋλικών, των κυττάρων και των βιομορίων για τη

δημιουργία τρισδιάστατων κατασκευών. Οι τρισδιάστατες δομές αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μοντέλα ιστών για τον έλεγχο φαρμάκων, για την μελέτη καρκίνου, για κατασκευές που προορίζονται για τα ζώα ή για την εμφύτευση τους στον άνθρωπο. Λόγω του μεγέθους της κλίμακας των κυττάρων, που είναι στα 5-20 μm, όλα τα βιοεκτυπώμενα κατασκευάσματα κυμαίνονται σε διαστάσεις μεγαλύτερης κλίμακας από αυτή των κυττάρων (Zhang, Fisher and Leong, 2022).

4.2 Βιοεκτύπωση με εξώθηση μελανιού (Ink-jet based bioprinting)

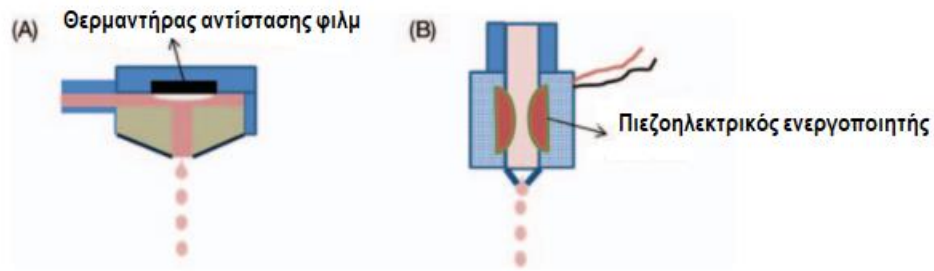
Η βιοεκτύπωση με μελάνη είναι μια διαδικασία εκτύπωσης δίχως επαφή και περιλαμβάνει την ακριβή εναπόθεση σταγονιδίων βιομελάνης της κλίμακας των μερικών πίκτο (p) έως νάνο (n) λίτρων, πάνω σε βιοχαρτί (μπορεί να είναι ένα υπόστρωμα υδρογέλης ή κύπελλο καλλιέργειας) σε ένα ψηφιακά ελεγχόμενο μοτίβο. Έχει τις βάσεις της στην συμβατική διαδικασία εκτύπωσης με μελάνι και οι περισσότεροι βιοεκτυπωτές, συνεχίζουν να διεξάγονται με την χρήση μερικών τροποποιημένων εμπορικά διαθέσιμων επιτραπέζιων εκτυπωτών της εξώθησης μελανιού. Υπάρχουν δύο προσεγγίσεις της εκτύπωσης ink-jet, η συνεχής (Continuous Ink Jet, CIJ) και η ρίψη μελανιού με εντολή (Drop On Demand, DOD). Στην περίπτωση της CIJ, παράγεται μια συνεχής ροή από σταγονίδια με την προώθηση του μελανιού μέσω ενός μικροσκοπικού ακροφύσιου στόμιου υπό πίεση, τοποθετώντας την πάνω σε ένα υπόστρωμα με την παρουσία κατάλληλου ηλεκτροστατικού πεδίου. Όταν η εναπόθεση των σταγονιδίων δεν απαιτεί κάποιο ψηφιακό μοντέλο, τότε τα σταγονίδια κατευθύνονται σε μια υδροροχή.



Εικόνα 12: Απεικόνιση εκτυπωτή inkjet DOD, η κεφαλή μπορεί να μετατοπίζεται στους τρεις άξονες, δηλαδή να κάνει την κίνηση δεξιά αριστερά, πάνω κάτω και προς τα μέσα και προς τα έξω κατά την διαδικασία εκτύπωσης (Elkaseer et al., 2022).

Στην προσέγγιση DOD, τα σταγονίδια μελάνης εκτοξεύονται μέσω του στομίου του ακροφύσιου με τη δημιουργία παλμού πίεσης στο εσωτερικό ενός θαλάμου μικρορευστών μόνο όταν απαιτείται. Η προσέγγιση αυτή παρουσιάζει πρωταρχικό ενδιαφέρον στη βιοεκτύπωση λόγω της παλμικής φύσης εκτύπωσης. Από την άλλη, η CIJ δεν είναι κατάλληλη στη βιοεκτύπωση διότι υπάρχει η ανάγκη της αγωγίμης σύνθεσης μελανιού και ο κίνδυνος μόλυνσης λόγω της ανακυκλοφορίας του (Zhang, Fisher and Leong, 2022).

Εφαρμογές της τρισδιάστατης εκτύπωσης στην ιατρική



Εικόνα 13: Μηχανισμός εκτύπωσης με μελάνι. (A):Θερμαντήρας αντίστασης λεπτής μεμβράνης που παράγει μια φουσαλίδα ατμού που εκτοξεύει το βιολογικό μελάνι. (B): Ένας πιεζοηλεκτρικός ενεργοποιητής που συμπιέζει μια καθορισμένη ποσότητα βιομελάνης κατά την ενεργοποίηση κατά παλμούς. Και οι δύο μηχανισμοί μπορούν να λειτουργήσουν είτε σε συνεχή λειτουργία είτε σε λειτουργία εκτόξευσης από παραγγελία (Zhang, Fisher and Leong, 2022).

Η προσέγγιση της εκτύπωσης κατά εντολή κατηγοριοποιείται σε δύο τομείς σε θερμική ή πιεζοηλεκτρική (μηχανική συμπίεση) εκτύπωση, ανάλογα με το μηχανισμό που ενεργοποιεί τα σταγονίδια. Στη θερμική εκτύπωση κατά εντολή, ένας παλμός ηλεκτρικού ρεύματος εφαρμόζεται στο θερμαντικό στοιχείο, εξατμίζοντας μια μικρή ποσότητα μελανιού στο θάλαμο μικρορευστοποίησης. Αποτέλεσμα αυτού, η δημιουργία μιας φουσαλίδας ατμού η οποία παράγει τον παλμό πίεσης και ωθεί το σταγονίδιο μελανιού μέσω του ανοίγματος του ακροφύσιου πάνω στο υπόστρωμα. Στο πιεζοηλεκτρικό εκτυπωτή κατά εντολή, ένας μικρορευστικός θάλαμος που βρίσκεται πάνω από το ακροφύσιο περιέχει ένα πιεζοηλεκτρικό μετατροπέα για να ενεργοποιεί τα σταγονίδια αντί για το θερμαντικό στοιχείο. Ένας παλμός τάσης εφαρμόζεται στον μετατροπέα ο οποίος και προκαλεί την διαστολή του, δημιουργώντας πίεση ούτως ώστε να εκτοξευτούν τα σταγονίδια. Και στις δύο κατηγορίες εκτύπωσης κατά εντολή, οι ιδιότητες της ροής καθώς και η επιφανειακή τάση του μελανιού καθορίζουν την ικανότητά τους να εκτυπωθούν. Σε διαφορετικά συστήματα έχουμε και διαφορετικό ιξώδες του μελανιού, αλλά ένα τυπικό όριο είναι περίπου 30 mPas/s. Χαρακτηριστικά όπως το μέγεθος του στομίου, η απόσταση μεταξύ του ακροφύσιου και του υποστρώματος, η συχνότητα του παλμού ρεύματος και η βαθμίδα θερμοκρασίας, καθώς και η συχνότητα του παλμού τάσης και τα χαρακτηριστικά παραμόρφωσης της πίεσης του μετατροπέα επηρεάζουν το μέγεθος των σταγονιδίων που εκτοξεύονται και την χωρική ανάλυση στην εκτύπωση εκτόξευσης με μελάνι.

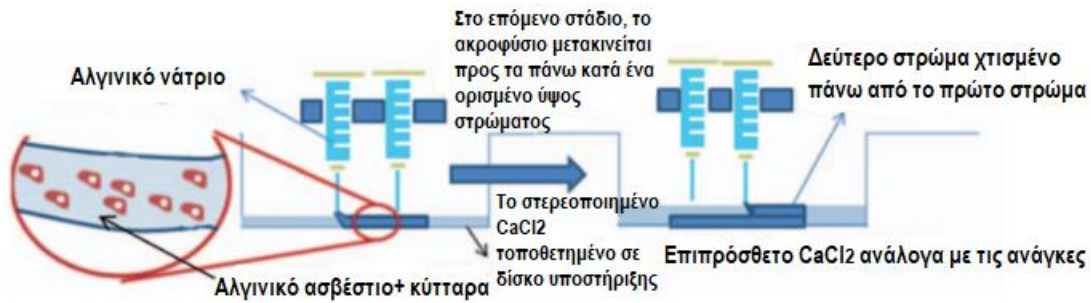
Επιπλέον για τη δημιουργία δομών μη ζωντανών βιομορίων, όπως το DNA και οι πρωτεΐνες, οι βιοεκτυπωτές DOD έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για την εκτύπωση και τη διαμόρφωση ζωντανών θηλαστικών κυττάρων, ανοίγοντας νέους δρόμους στους τομείς της ιστικής μηχανικής και της αναγεννητικής ιατρικής. Η οπτική της τρισδιάστατης εκτύπωσης των ιστών και των οργάνων, όπου είναι ευρέως αναγνωρίσιμη στην εποχή μας, έχει εξελιχθεί στη πάροδο του χρόνου ξεκινώντας από την βιοεκτύπωση. Τόσο οι θερμικοί όσο και οι πιεζοηλεκτρικοί εκτυπωτές κατά εντολή, έχουν διερευνηθεί για την βιοεκτύπωση κυττάρων, αλλά η χρήση των θερμικών έχει επικρατήσει περισσότερο, ωστόσο, στη θερμική εκτύπωση εξώθησης μελανιού, η θερμοκρασία που υπάρχει γύρω από το θερμαντικό υλικό φτάνει τους 200-300 °C, αλλά

διαρκεί μόνο για μερικά μικρά δευτερόλεπτα (μs), και τα κύτταρα που εκτοξεύονται υπόκεινται σε αύξηση της θερμοκρασία λίγους βαθμούς πάνω από την θερμοκρασία περιβάλλοντος και για μόλις 2 μs (Zhang, Fisher and Leong, 2022).

4.3 Βιοεκτύπωση υποβοηθούμενη από πίεση (Pressure-assisted bioprinting)

Η βιοεκτύπωση με υποβοήθηση πίεσης (PAB) αναφέρεται σε ένα σύνολο διεργασιών παραγωγής υπό στρώματα που βασίζεται στην εξώθηση και η οποία είναι ικανή να παράγει ελεγχόμενα ψηφιακά τρισδιάστατα μοτίβα και κατασκευές. Βιοϋλικά που περιλαμβάνουν πολυμερή και κεραμικά, πρωτεΐνες και βιομόρια, ζωντανά κύτταρα και αυξητικούς παράγοντες, καθώς και οι υβριδικές δομές τους μπορούν να εκτυπωθούν με τη χρήση PAB. Για την εκτύπωση των κυττάρων, χρησιμοποιούμε την βιομεμβράνη, ουσιαστικά είναι μια υδρογέλη φορτωμένη με κύτταρα του κατάλληλου ιξώδους που μπορεί να εξωθείται υπό πίεση μέσω ενός μικροσκοπικού στομίου ακροφύσιου ή μιας μικροβελόνας σε θερμοκρασίες γύρω στους 37 °C για την διατήρηση της βιοσυμβατότητας των κυττάρων. Κατά την διάρκεια της διαδικασίας, το βιοϋλικό εμπεριέχεται σε ένα φυσίνγιο ελεγχόμενης θερμοκρασίας, στο εσωτερικό μιας ρομποτικής κεφαλής εκτύπωσης τριών αξόνων με ακροφύσιο ή μικροβελόνα. Η εναπόθεση πραγματοποιείται με πνευματική πίεση, της εξώθησης του υλικού μέσω του εμβόλου ή του κοχλία ως ένα συνεχές νήμα που εξέρχεται από το στόμιο του ακροφύσιου ή της μικροβελόνας πάνω σε ένα υπόστρωμα. Το υπόστρωμα μπορεί να είναι στερεό, υγρό ή ακόμη και υπόστρωμα με μορφή γέλης. Ακόμη, το υπόστρωμα και η διάταξη εναπόθεσης μπορούν να βρίσκονται σε αποστειρωμένο περιβάλλον με ελεγχόμενη θερμοκρασία, επιτρέποντας έτσι την χρήση, ευαίσθητων στην θερμοκρασία κυττάρων και βιοϋλικών. Η τροχιά της κεφαλής εκτύπωσης καθοδηγείται από δεδομένα που λαμβάνονται από το ψηφιακό μοντέλο της κατασκευής. Στην εικόνα 14 παρουσιάζεται σχηματικά η διαδικασία της εκτύπωσης PAB. Οι ιδιότητες ροής του βιοϋλικού, η θερμοκρασία εξώθησης, ο τύπος του ακροφύσιου που χρησιμοποιείται και η πίεση που εφαρμόζεται είναι οι κρίσιμες παράμετροι που επηρεάζουν τα φυσικά και βιολογικά χαρακτηριστικά της εκτυπωμένης κατασκευής (Zhang, Fisher and Leong, 2022).

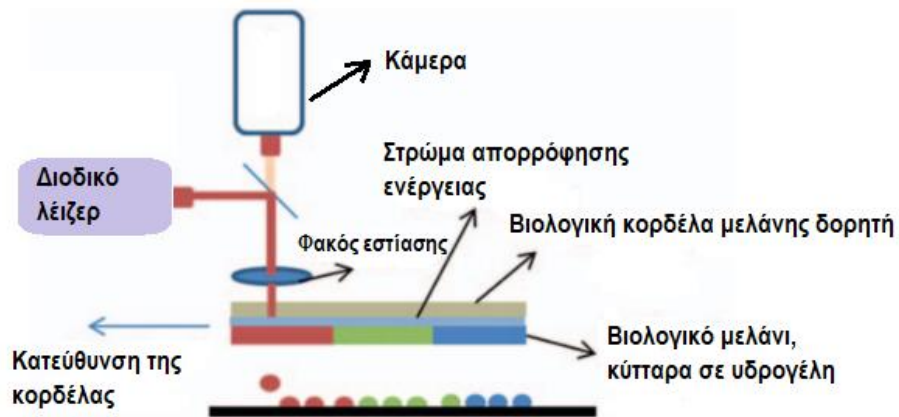
Οι διεργασίες εναπόθεσης με υποβοήθηση πίεσης χρησιμοποιούνταν για την κατασκευή ιστικών ικριωμάτων, δεδομένου ότι ο έλεγχος αρχιτεκτονικής των πόρων μέσω προσέγγισης CAD/CAM δεν ήταν εφικτός με τις παραδοσιακές διαδικασίες κατασκευής ικριωμάτων, όπως η έκπλυση αλάτων και η χύτευση με διαλύτη. Αρκετές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στο σχεδιασμό και τη βελτιστοποίηση ικριωμάτων με τη χρήση πολυμερών, όπως PCL, PLGA, PLLA, PEG και τα μείγματα αυτών, καθώς και τα συνθετικά κεραμικά τους όπως υδροξυαπατίτης (HA) και φωσφορικό τριασβέστιο (TCP) (Lijie Grace Zhang, John P. Fisher and Kam W. Leong, 2022).



Εικόνα 14: Βιοεκτύπωση υπό πίεση με χρήση αλγινικού νατρίου και χλωριούχου ασβεστίου ως παράγοντα διασύνδεσης για την κατασκευή υδρογελών με βάση το αλγινικό ασβέστιο. Τα υδρογέλη μπορούν να ενθυλακώσουν ή να ακινητοποιήσουν οποιοδήποτε τύπο κυττάρου στο εσωτερικό της γέλης. Το πρόδρομο διάλυμα αλγινικού νατρίου και νερού μπορεί να τροποποιηθεί, ώστε, να περιλαμβάνει κολλαγόνο ή άλλα πεπτίδια για να εισαχθεί η κυτταρική προσκόλληση ώστε να προαχθεί η ανάπτυξη εντός της γέλης (Zhang, Fisher and Leong, 2022).

4.4 Βιοεκτύπωση υποβοηθούμενη με λέιζερ (Laser-assisted bio-printing)

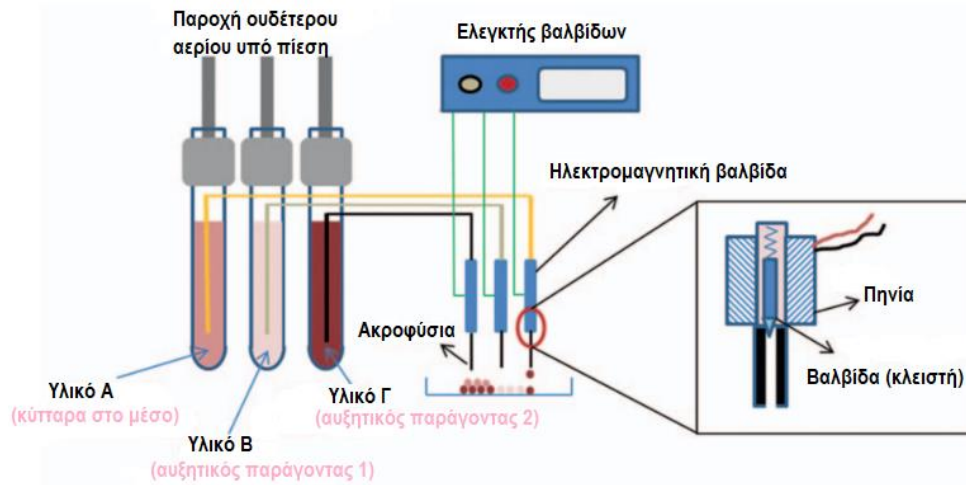
Η υποβοηθούμενη με λέιζερ βιοεκτύπωση (LAB) είναι μία άμεση διαδικασία δίχως επαφή που χρησιμοποιεί ένα παλμικό λέιζερ για την εναπόθεση βιολογικών υλικών με την βοήθεια κυττάρων σε ένα υπόστρωμα. Τρία είναι τα κύρια στοιχεία των περισσότερων συστημάτων LAB, μια πηγή παλμικού λέιζερ, μια κορδέλα επικαλυμμένη από βιολογικό μελάνι και ένα υπόστρωμα υποδοχής. Ως πηγή ενέργειας χρησιμοποιείται ένα λέιζερ με την ακρίβεια νανοδευτερολέπτου και με μήκος κύματος να κυμαίνεται σε UV (υπεριώδη) ακτινοβολία. Η κορδέλα είναι μία πλάκα στόχου από γυαλί ή από χαλαζία η οποία είναι διαπερατή στο μήκος κύματος της ακτινοβολίας λέιζερ και έχει την μια πλευρά της επικαλυμμένη με ένα θερμοευαίσθητο βιολογικό μελάνι που αποτελείται από κύτταρα είτε προσκολλημένα σε βιολογικό πολυμερές είτε ομοιόμορφα ενσωματωμένο μέσα σε ένα λεπτό στρώμα υδρογέλης. Ανάλογα με τα οπτικά χαρακτηριστικά του βιολογικού μελανιού και το μήκος κύματος του λέιζερ, το σύστημα μπορεί επίσης να διαθέτει ένα ενδιάμεσο στρώμα απορρόφησης του λέιζερ μεταξύ της πλάκας στόχου και του βιομελανιού για να επιτρέπεται η μεταφορά των βιώσιμων κυττάρων. Το υπόστρωμα υποδοχής που βρίσκεται κάτω από την επικαλυμμένη με βιολογικό μελάνι πλευρά της κορδέλας είναι επικαλυμμένο με πολυμερές ή με κυτταροκαλιέργεια για να διατηρηθεί η κυτταρική προσκόλληση καθώς και η συνεχής ανάπτυξη μετά την μεταφορά των κυττάρων από την κορδέλα. Ο παλμός του λέιζερ προκαλεί ταχεία εξάτμιση στην διπλή επιφάνεια της πλάκας βιομελανιού της κορδέλας και εκτοξεύει με υψηλή ταχύτητα το βιολογικό μελάνι κυττάρων πάνω στο υπόστρωμα υποδοχής (Zhang, Fisher and Leong, 2022).



Εικόνα 15: Διαδικασία βιοεκτύπωσης με λέιζερ (Zhang, Fisher and Leong, 2022).

4.5 Εκτύπωση με ηλεκτρομαγνητική βαλβίδα (Solenoid valve-based printing, SVBP)

Η μικροδιανομή με την χρήση ηλεκτρομαγνητικών βαλβίδων, έχει τις εφαρμογές τις στην εναπόθεση συγκολλήσεων και συγκολλητικών ουσιών πάνω σε ηλεκτρονικές πλακέτες, την εναπόθεση οπτικών και ηλεκτρονικών πολυμερών και την εναπόθεση βιομορίων όπως το DNA, οι πρωτεΐνες και τα διαγνωστικά αντιδραστήρια. Το σύστημα έχει καταστεί ικανό να εκτυπώνει ζωντανά βιολογικά κύτταρα για εφαρμογές όπως τη δερματική αποκατάσταση, την εκτύπωση μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων πάνω σε πλάκες ιστού και την εκτύπωση δομών σε ελεγχόμενο περιβάλλον. Ένα ολοκληρωμένο σύστημα αποτελείται από μία δεξαμενή υγρού, μία σωληνοειδή βάση με ενσωματωμένο μηχανισμό διανομής με όγκο σταγονιδίων να κυμαίνεται μεταξύ των 5 pL (πικόλιτρα) έως 1 nL (νανόλιτρο), θερμαντικά στοιχεία για τον έλεγχο της θερμοκρασίας της κεφαλής του ακροφύσιου, συνδέσεις με τον πνευματικό ελεγκτή και μία πηγή αδρανούς αερίου. Υπάρχει η δυνατότητα να τοποθετηθούν πολλαπλές κεφαλές εκτύπωσης με σκοπό να βελτιωθεί η απόδοση του συστήματος. Ο όγκος των σταγονιδίων του εκτυπωμένου υλικού μπορεί να ελεγχθεί από την εφαρμοζόμενη πίεση του αέρα και από την συχνότητα του χρόνου ανοίγματος της ηλεκτρομαγνητικής βαλβίδας. Τα συστήματα παλμών που αποστέλλονται από τον υπολογιστή έχουν την ικανότητα να ενεργοποιούν ή να απενεργοποιούν το σωληνοειδές που οδηγεί στην εκτίναξη των σταγονιδίων από το ακροφύσιο. Διαφορετικοί διάμετροι ακροφύσιων μπορούν να συνδεθούν στην κεφαλή εκτύπωσης για να ρυθμίζεται η επιθυμητή ποσότητα του υγρού. Το σύστημα της ηλεκτρομαγνητικής βαλβίδας δεν περιλαμβάνει θερμότητα και είναι δυνατό να δέχεται παχύρευστα πολυμερή όπως το κολλαγόνο και 1-2% αλγινικό νάτριο. Μπορούν να τοποθετηθούν πολλά ακροφύσια στην ρομποτική βαθμίδα για την εκτύπωση πολλαπλών υλικών για την δημιουργία μια σύνθετης ετερογενούς κατασκευής (Zhang, Fisher and Leong, 2022).



Εικόνα 16: Βιοεκτύπωση με ηλεκτρομαγνητική βαλβίδα (Zhang, Fisher and Leong, 2022).

4.6 Εκτύπωση μέσω ακουστικής δέσμης (Acoustic-jet printing, AJP)

Για εφαρμογές που απαιτείται η ακριβής τοποθέτηση μεμονωμένων κυττάρων, η εκτύπωση με ακουστική δέσμη είναι μία βιώσιμη μέθοδος για την εναπόθεση πολύ μικρής ποσότητας όγκου (της τάξης των pl) του ρευστού μέσου ή της υδρογέλης που εμπεριέχει μόνο ένα κύτταρο στη σταγόνα. Η εκτόξευση του ρευστού μέσου γίνεται με την εστίαση επιφανειακών ακουστικών κυμάτων τα οποία παράγονται από ένα πιεζοηλεκτρικό ενεργοποιητή (όπως χαλαζία, τανταλίτης λιθίου και νιόβιο λιθίου) στο εσωτερικό ενός διαπλεκόμενου και περιοδικά διατεταγμένου χρυσού δακτυλίου. Κατά την ενεργοποίηση ημιτονοειδούς ηλεκτρικού σήματος της ίδιας συχνότητας συντονισμού με την συσκευή, δημιουργούνται επιφανειακά ακουστικά κύματα. Με ειδικά σχεδιασμένες κεφαλές εκτύπωσης, τα ακουστικά κύματα περνούν μέσα από το εσωτερικό ενός ρευστού περιβάλλοντος, ένα βιοϋλικό που αποτελείται από κύτταρα, και εστιάζεται σε ένα μόνο σημείο της διπλής επιφάνειας υγρού-αέρα (Zhang, Fisher and Leong, 2022).



Εικόνα 17: Εκτύπωση μέσω ακουστικών κυμάτων (Zhang, Fisher and Leong, 2022).

Στο σημείο εστίασης, τα κύματα παρεμβάλλονται εποικοδομητικά στο σημείο και οι δυνάμεις οι οποίες ασκούνται λόγω της ακουστικής ακτινοβολίας θα είναι μεγαλύτερες από την τιμή της επιφανειακής τάσης του ρευστού που οδηγεί εκτίναξη της σταγόνας από την κεφαλή εκτύπωσης. Όσο υψηλότερη είναι τώρα η εφαρμοζόμενη συχνότητα, τόσο μικρότερα θα είναι

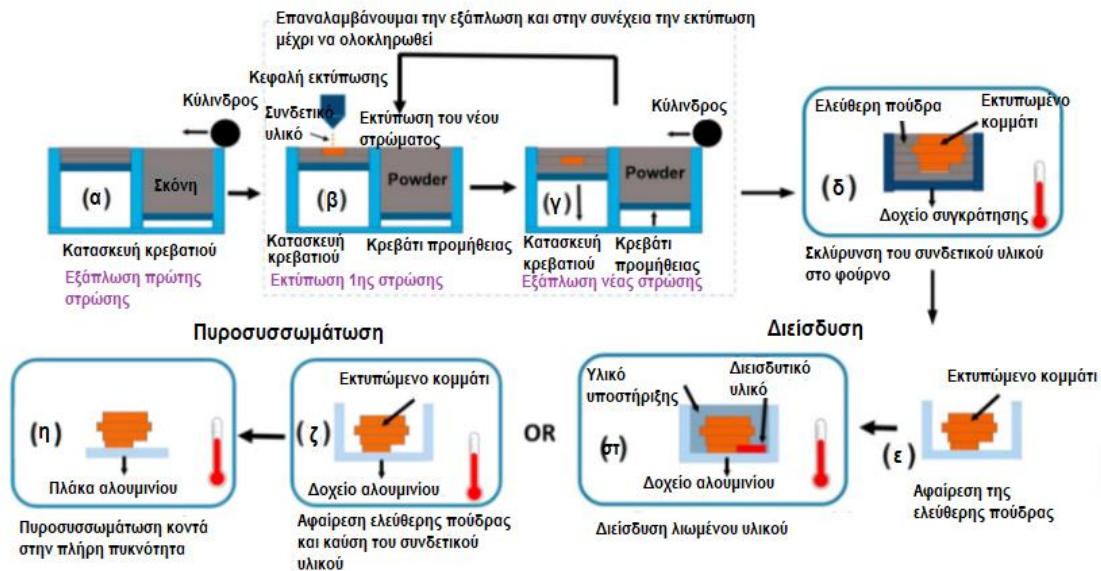
τα σταγονίδια που δημιουργούνται από το ακροφύσιο. Η διάμετρος των σταγονιδίων εξαρτάται επίσης από το ιώδες του διαλύματος που περιέχεται στη συσκευή. Για παράδειγμα ένα διάλυμα σακχαρόζης-δεξτρόζης μπορεί να δημιουργήσει σταγονίδια που κυμαίνονται από 200 έως 3 μm με αντίστοιχο εύρος συχνοτήτων 10 έως 100 MHz σε ένα καθορισμένο μήκος κύματος λειτουργίας. Η διάμετρος των σταγονιδίων μπορεί να προσαρμοστεί στα χαρακτηριστικά του συγκεκριμένου βιομορίου που εκτυπώνεται. Το χαρακτηριστικό της τεχνικής ενεργοποίησης DOD (drop on demand) επιτρέπει ταχύτατες ταχύτητες εναπόθεσης έως και 100.000 σταγονιδίων το δευτερόλεπτο, καθιστώντας την μία από της ταχύτερες διαθέσιμες μεθόδους εκτύπωσης. Πολλαπλά ακροφύσια και σχετικές γεννήτριες ακουστικών κυμάτων μπορούν να τοποθετούνται περιοδικά για να βελτιώνονται οι ρυθμοί απόδοσης της εκτόξευσης του υγρού. Ως εκ τούτου, η μέθοδος αυτή μπορεί να επιτρέψει μελέτες υψηλής απόδοσης με την παράθεση μιας σειράς βιομορίων, συμπεριλαμβανομένων RNA, DNA, πρωτεϊνών εξωκυτταρικής μήτρας, φαρμάκων, αυξητικών παραγόντων και ζωντανών κυττάρων σε μικροκυψέλες (Zhang, Fisher and Leong, 2022).

5.Είδη Τρισδιάστατης εκτύπωσης

5.1 Εκτόξευση συνθετικού υλικού (Binder jetting, BJ)

Η τεχνολογία αυτή πρωτοεμφανίστηκε στο Τεχνολογικό Ινστιτούτο της Μασαχουσέτης (MIT) και το 1993 ο Emanuel Sachs πήρε το δίπλωμα ευρεσιτεχνίας. Δημιούργησε την τεχνική αυτή με την χρήση σκόνης από γύψο σε συνδυασμό με ένα υλικό γλυκερίνης/νερού τοποθετώντας την σε μία κεφαλή εκτύπωσης inkjet (εκτόξευσης μελανιού) θερμικών φυσαλίδων. Στην συνέχεια βγήκε στην αγορά από την εταιρεία Z Corporation (Z Corp), προσθέτοντας την επιλογή κατάλληλου χρωματισμού της πλατφόρμας, δίνοντάς της το όνομα της τρισδιάστατης εκτύπωσης. Αργότερα το 1996, μια εταιρεία η Extrude Hone πήρε άδεια για χρήση της τεχνικής εκτόξευσης συνθετικού υλικού από το MIT για να ξεκινήσει την παραγωγή μεταλλικών εξαρτημάτων. Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί πολλές έρευνες πάνω στην AM (τεχνική προσθετικής κατασκευής) της σύντηξης σε δομικά υλικά, κεραμικά, πολυμερή, βιοϋλικά και λειτουργικά συστατικά όμως δεν υπάρχουν πολλές έρευνες πάνω στην τεχνική της εκτόξευσης συνθετικού υλικού. Παρά το γεγονός αυτό, έχει δείξει πως εξελίσσετε συνεχώς και δείχνει να είναι ζωτικής σημασίας. Από την άλλη, υπάρχει η ανάγκη για τη μελέτη κάποιων κύριων χαρακτηριστικών. Όπως, της μορφής που διαθέτει η σκόνη, της επιλογής του κατάλληλου συνθετικού υλικού, του τρόπου εναπόθεσης του υλικού, της συμβατότητας του με τον εκτυπωτή και τέλος της παρατήρησης της ένωσης του συνθετικού υλικού μαζί με την σκόνη κατά την εκτύπωση. Ωστόσο, υπάρχουν κάποιοι ακόμη παράμετροι που επηρεάζουν την ποιότητα και την αντοχή του τελικού προϊόντος. Όπως η ταχύτητα εκτύπωσης, το πάχος του στρώματος, η ταχύτητα του κυλίνδρου, ο χρόνος ξήρανσης και ο προσανατολισμός εκτύπωσης. Αυτά μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την αλλοίωση της ποιότητας του εκτυπωμένου υλικού. Έναν τώρα δεν ρυθμίστουν σωστά οι παράμετροι αυτοί, από την αρχή, τότε ενδέχεται η

μετέπειτα επεξεργασία τους, να αλλοιώσει την χρησιμότητα και τις ιδιότητες του τελικού προϊόντος. Μερικές πρόσφατες εφαρμογές από τη χρήση της τεχνικής εκτόξευσης συνθετικού υλικού είναι η ηλεκτροχημική αποθήκευση ενέργειας, οι ηλεκτρικές συσκευές στον τομέα της τεχνολογίας τροφίμων, στη δημιουργία καλουπιών για τη χύτευση άμμου, κατασκευές από σκυρόδεμα, υλικά βιολογικής προέλευσης που είναι ανανεώσιμα, κεραμικά ικρίσματα, βιοπολυμερή, για τη παραγωγή ψαμμίτη, στις βιοϊατρικές εφαρμογές και στη χορήγηση φαρμάκων.



Εικόνα 18: Απεικόνιση διαδικασίας Binder jetting 3D printing (BJ3DP) και της μετέπειτα επεξεργασίας. (α) Προετοιμασία της βάσης και της πρώτης στρώσης για την εκτόξευση του συνδετικού υλικού, (β) εκτόξευση του συνδετικού υλικού στη κλίνη της σκόνης και έπειτα τοποθετείτε νέο στρώμα σκόνης, έχουμε επανάληψη της διαδικασίας εκτύπωσης έως ότου ολοκληρωθεί η διαδικασία, (δ) σκλήρυνση του συνδετικού υλικού μέσα σε θερμαινόμενο δοχείο, (ε) αποσκλήρυνση και απομάκρυνση της χαλαρής σκόνης, (στ) διήθηση, (ζ) αποσκλήρυνση η οποία ακολουθείτε από (η) πυροσυσσώματωση σε ελεγχόμενο περιβάλλον (Mostafaei et al., 2020).

Η εκτόξευση συνδετικών υλικών είναι μια τεχνική AM (προσθετικής κατασκευής). Επομένως, όπως και στις άλλες τεχνικές τρισδιάστατης εκτύπωσης έτσι και εδώ γίνεται χρήση του προγράμματος CAD (ψηφιακή σχεδίαση του αντικειμένου) το οποίο δίνει την ψηφιακή και τελική εικόνα του αντικειμένου κατά λωρίδες στον εκτυπωτή με την μορφή ενός αρχείου STL ούτως ώστε να μπορέσει να το διαβάσει ο εκτυπωτής. Αρχικά, τοποθετείται ένα λεπτό στρώμα σκόνης στην επιφάνεια εκτύπωσης και έπειτα με την βοήθεια ενός οριζώντιου κυλίνδρου αντίθετης κατεύθυνσης εφαρμόζεται πίεση στην στρώση σκόνης για να σταθεροποιηθεί. Η κεφαλή της εκτύπωσης εκτοξεύει το συνδετικό υλικό, το οποίο τις περισσότερες φορές είναι ένα πολυμερές υγρό, πάνω στο στρώμα σκόνης όπου θα σχηματιστεί το αντικείμενο. Καθ' όλη την διάρκεια της διαδικασίας τα εκτυπώμενα στρώματα ενώνονται το ένα πάνω στο άλλο μέσα στο ειδικό δοχείο που έχει τοποθετημένο μέσα του το συνδετικό υλικό, το οποίο και αυτό παίρνει την μορφή του καλουπιού του εκτυπωμένου υλικού. Αφού ολοκληρωθεί η διαδικασία της εκτύπωσης και εφόσον είναι επιθυμητό το κουτί περνάει κάτω από έναν ηλεκτρικό θερμαντήρα,

ο οποίος θερμαίνει την σκόνη για να στεγνώσει ή να σκληράνει και ύστερα το αντικείμενο μπορεί να αφαιρεθεί, και η διαδικασία αυτή ονομάζεται απομάκρυνση. Χρειάζεται αρκετός χρόνος για την διαδικασία της σκλήρυνσης ούτως ώστε να αποφύγουμε το άνοιγμα ρηγμάτων στην κλίνη της σκόνης ή το να προσκολληθεί η σκόνη πάνω στην επιφάνεια του κυλίνδρου. Τα αντικείμενα εκτύπωσης σε αυτό το στάδιο ονομάζονται πράσινα, καθώς δεν έχουν πάρει την τελική τους μορφή και χρειάζεται να περάσουν από επιπλέον επεξεργασία για να θεωρηθούν κατάλληλα προς χρήση. Τη διαδικασία της πυροσυσσωμάτωσης στην οποία προσαρμόζονται οι μηχανικές ιδιότητες της. Αφού περάσει η διαδικασία της σκλήρυνσης το έμβολο το οποίο στηρίζει την κλίνη σκόνης κατεβάζει το ύψος της κατασκευής κατά μία στρώση με πάχος περίπου 50 με 200 μm . Ο κύλινδρος απλώνει νέο στρώμα σκόνης πάνω στην επιφάνεια της κλίνης σκόνης. Ύστερα από αυτό μία περιστρεφόμενη ράβδος η οποία εκτελεί μία ταλάντωση απλώνοντας με αυτό τον τρόπο την σκόνη ομοιόμορφα στην επιφάνεια και την πιέζει ελαφρά για να αποκτήσει σταθερότητα. Στο σχήμα 18 παρουσιάζεται αναλυτικά με σχήματα η διαδικασία (Mostafaei et al., 2020).

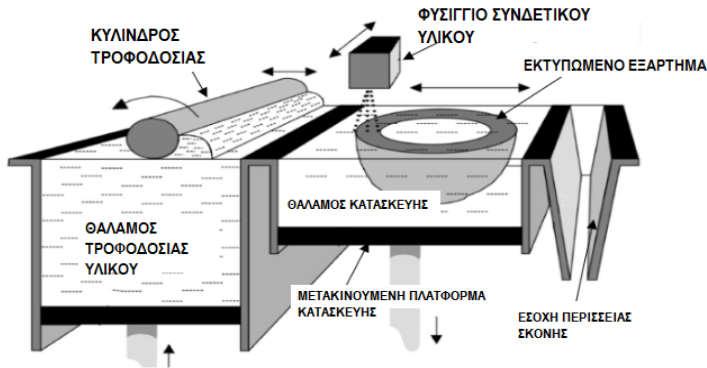
5.1.1 Τρισδιάστατη εκτύπωση σε κλίνη σκόνης και κεφαλή inkjet (Powder bed and inkjet head 3D printing, PBIH)

Είναι μια διαδικασία AM στην οποία το επιθυμητό προϊόν εκτυπώνεται από την εναπόθεση πολλών στρώσεων υλικού το ένα πάνω στο άλλο όπως προαναφέρθηκε παραπάνω η διαδικασία της εκτόξευσης υλικού BJ. Έχουμε μια κεφαλή εκτύπωσης inkjet, κινείται πάνω από το στρώμα σκόνης και εκτοξεύει πάνω του επιλεκτικά το υγρό υλικό που λειτουργεί ως συνδετικό μεταξύ των δυο υλικών. Μετά από αυτό τοποθετείται ένα λεπτό στρώμα σκόνης για να επαναληφθεί η διαδικασία μέχρι την ολοκλήρωση του προϊόντος. Στο τέλος, το αντικείμενο αφαιρείται μέσα από την κλίνη σκόνης με ευκολία, και η εναπομένουσα σκόνη μπορεί να ξανά χρησιμοποιηθεί σε έναν βαθμό. Το εξάρτημα αφού πρώτα σταθεροποιηθεί αφαιρείται και περνάει από την πρώτη επεξεργασία στην οποία καθαρίζεται από τυχόν υπολείμματα που έχουν προσκολληθεί στην επιφάνεια του. Σε αντίθεση με άλλες τεχνικές όπως της FDM, SLA και της PBF, η PBIH δεν χρησιμοποιεί κάποια πηγή ενέργειας για να πετύχει την σύντηξη των υλικών και της σκόνης. Για αυτό λοιπόν, είναι αρκετά σημαντικές οι διεργασίες που ακολουθούνται μετά την εκτύπωση PBIH. Διότι, το υλικό βρίσκεται στην πράσινη ζώνη, όπου είναι εύθραυστο και μη λειτουργικό. Οι διεργασίες αυτές μπορεί να είναι επίστρωση, πυροσυσσωμάτωση, διήθηση, βαφή και άλλες ακόμη που διασφαλίζουν την λειτουργικότητα, τις μηχανικές του ιδιότητες και την αντοχή του (Cavallo, 2023; Wikipedia, 2021).

5.1.2 Τρισδιάστατη εκτύπωση με βάση τον γύψο (Plaster-based 3D Printing, PP)

Η τεχνική PP ακολουθεί την διαδικασία εκτύπωσης στρώμα προς στρώμα. Η διαδικασία ξεκινάει με το στρώσιμο μιας στρώσης της σκόνης στον επίπεδο της πλατφόρμας και έπειτα αρχίζει η έγχυση του συνδετικού υλικού από το ακροφύσιο στα σημεία που χρειάζεται. Μετά την ολοκλήρωση της πρώτης στρώσης η πλατφόρμα μετακινείται προς τα κάτω για να υπάρξει χώρος για την επόμενη στρώση. Η ίδια διαδικασία πραγματοποιείται μέχρι την ολοκλήρωση της εκτύπωσης, στην εικόνα 19 βλέπουμε τον μηχανισμό εκτύπωσης PP. Το υλικό το οποίο χρησιμοποιείτε στην τεχνική αυτή είναι μια πούδρα γύψου που αποτελείται συνήθως από ημιυδρικό θειικό ασβέστιο ($\text{CaSO}_4 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$) (Song et al., 2018).

Εφαρμογές της τρισδιάστατης εκτύπωσης στην ιατρική



Εικόνα 19: Διαδικασία εκτύπωσης με μέθοδο PP (Song et al., 2018).

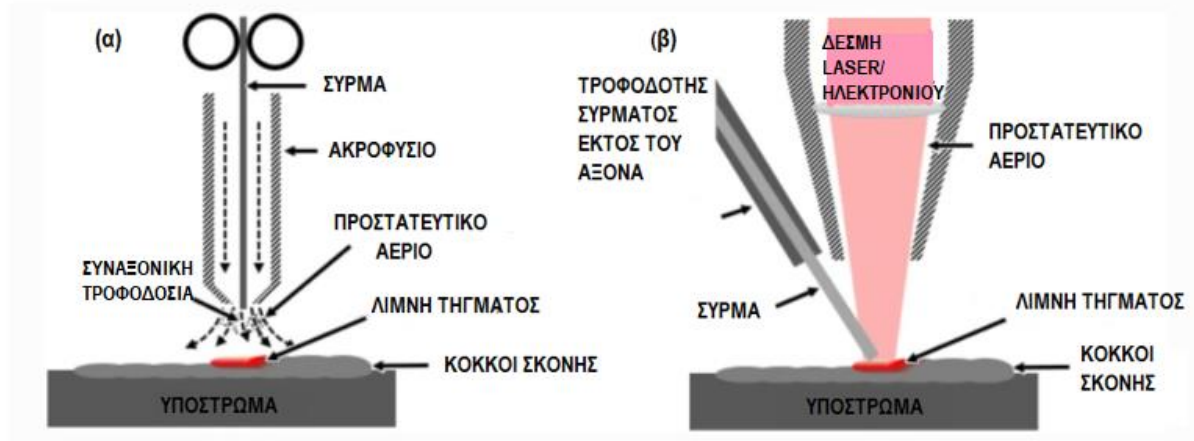
5.2 Κατευθυνόμενη ενεργειακή εναπόθεση (Directed Energy Deposition, DED)

Η κατευθυνόμενη ενεργειακή εναπόθεση αποτελεί μια τεχνική προσθετικής κατασκευής AM, είναι μια πολύπλοκη διαδικασία καθώς ελέγχει την δομή των κόκκων και με αυτόν τον τρόπο παράγει αντικείμενα υψηλής ποιότητας. Αρχικά η διαδικασία είναι παρόμοια με αυτή της εξώθησης υλικού, με την διαφορά ότι ο άξονας δεν είναι σταθερός και έχει το ελεύθερο να εκτελεί κινήσεις σε διάφορες κατευθύνσεις. Δουλεύει με υλικά εκτύπωσης όπως τα κεραμικά, τα πολυμερή αλλά τις περισσότερες φορές κάνει χρήση μετάλλων και υβριδίων με βάση τα μέταλλα. Τα υλικά αυτά έχουν συνήθως μορφή σύρματος ή σκόνης. Η διαδικασία της DED απεικονίζεται στις εικόνες 20 και 21. Είναι μία διαδικασία που χρησιμοποιεί τη θερμική ενέργεια σε μορφές όπως, δέσμη λέιζερ, δέσμη ηλεκτρονίων, ροής θερμότητας συγκόλλησης. Η δέσμη αυτή εστιάζει πάνω στην προηγούμενη στρώση ενώ παράλληλα υπάρχει τροφοδοσία της θερμικής ενέργειας πάνω στην πρώτη ύλη του σύρματος είτε της σκόνης όπως παρατηρούμε στην εικόνα 20. Στο σημείο της εστιασμένης θερμικής ενέργειας δημιουργείται μία κηλίδα (λίμνη) λιωμένου υλικού από την τήξη του πρώτου στρώματος μαζί και της πρώτης ύλης. Ως αποτέλεσμα της ψύξης του υλικού της κηλίδας (λίμνη), παράγεται το σφαιρίδιο του υλικού εναπόθεσης. Επαναλαμβάνοντας την διαδικασία αυτή καταλήγουμε στην δημιουργία μιας τρισδιάστατης μεταλλικής δομής. Με ρυθμό ψύξης της διαδικασίας στα όρια από 103 έως 105 C/s.



Εικόνα 20: Αρχή διαδικασίας κατευθυνόμενης ενεργειακής δέσμης DED (α) με ακροφύσιο ενσωματωμένο στον άξονα, (β) με ακροφύσιο αποσπώμενο από τον άξονα (Ahn, 2021).

Η τεχνική της κατευθυνόμενης εναπόθεσης DED μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε είδος τροφοδοσίας με σκόνη και με σύρμα με χαρακτηριστικό διαφοροποίησης το υλικό της πρώτης ύλης. Οι πρακτικές DED με την τροφοδοσία σκόνης κάνουν χρήση λέιζερ με θερμική ενέργεια. Από την άλλη οι πρακτικές DED με τροφοδοσία από σύρμα διαθέτουν πηγές θερμικής ενέργειας από, ένα ηλεκτρικό τόξο, ένα τόξο πλάσματος, ένα λέιζερ και μια δέσμη ηλεκτρονίων. Η διεργασία DED κάνει χρήση ομοαξονικών και πλευρικών τροφοδοτικών για την τοποθέτηση της πρώτης ύλης επάνω στην λιωμένη λίμνη, κάτι που παρατηρούμε στην εικόνα 21 (α). Έχουμε τις εξής δύο κατηγοριοποιήσεις της διεργασίας DED. Τη διεργασία προσθετικής κατασκευής με σύρμα και τόξο (WAAM) την οποία βλέπουμε στην εικόνα 21 (α) και τις διεργασίες με σύρμα και λέιζερ (WLAM) (στην περίπτωση αυτή έχουμε μεγάλη ευαισθησία) και σύρμα με δέσμη ηλεκτρονίων (WEAM) τις οποίες βλέπουμε στην εικόνα 21 (β) (Ahn, 2021; Shahrubudin, Lee and Ramlan, 2019).

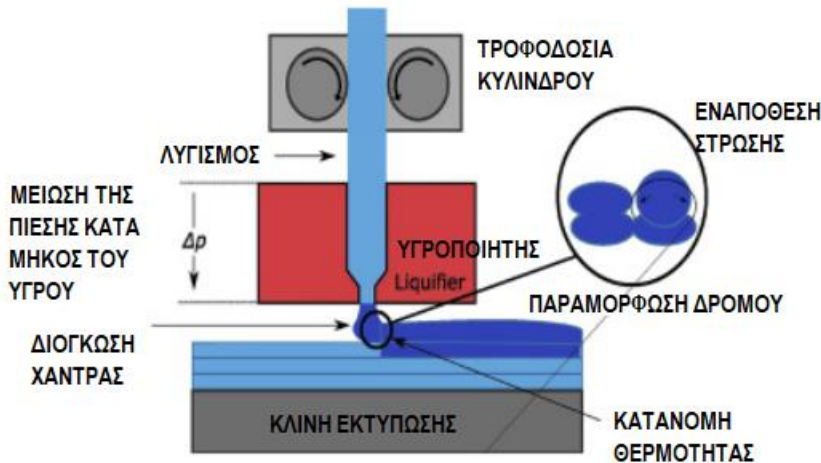


Εικόνα 21: Αρχή διαδικασίας κατευθυνόμενης ενεργειακής δέσμης DED (α) Συναξονική τροφοδοσία (WAAM) (β) Πλευρικός άξονας τροφοδοσίας (WLAM, WEAM) (Ahn, 2021).

5.3 Εξώθηση υλικών (Material Extrusion, ME)

Η εξώθηση υλικών είναι μια διαδικασία που χρησιμοποιείται στην τρισδιάστατη εκτύπωση για να εκτυπωθούν διάφορα είδη υλικών καθώς και διάφορα είδη πλαστικού σε διαφορετικά χρώματα, τρόφιμα ακόμη και ζωντανά κύτταρα. Η διεργασία αυτή έχει πολλαπλές εφαρμογές και πολύ χαμηλό κόστος. Είναι μία προσιτή τεχνική για την κατασκευή πλήρως λειτουργικών εξαρτημάτων ενός προϊόντος. Μία από τις πρώτες εφαρμογές του συστήματος εξώθησης υλικού είναι η μοντελοποίηση με τήξη εναπόθεσης (FDM). Στην τεχνική αυτή το αντικείμενο ξεκινάει να δημιουργείται από κάτω προς τα πάνω με την εφαρμογή του θερμαινόμενου υλικού με την μορφή νήματος και στρώση προς στρώση. Διαφοροποιείται σε δύο λειτουργίες. Η μία είναι αυτή με την χρήση του θερμοπλαστικού σε σχεδόν υγρή μορφή, με την διάταξη πολύ λεπτών κόκκων σε όλο το μήκος της πορείας του. Και η δεύτερη είναι η χρήση του για την

υποστήριξη του εκτυπωμένου υλικού. Όπου, στην ουσία δημιουργεί μια βάση σαν σκαλωσιά και η οποία έχει ρόλο υποστρώματος για να έρθει και να κατασκευασθεί πάνω του το αντικείμενο. Σε αυτή την περίπτωση χρησιμοποιείται ένα σκληρό πλαστικό υλικό για να κατασκευαστεί το τρισδιάστατο υπόστρωμα (Shahrubudin, Lee and Ramlan, 2019).



Εικόνα 22: Βασικά μέρη της διαδικασίας εκτύπωσης FDM (Daminabo et al., 2020).

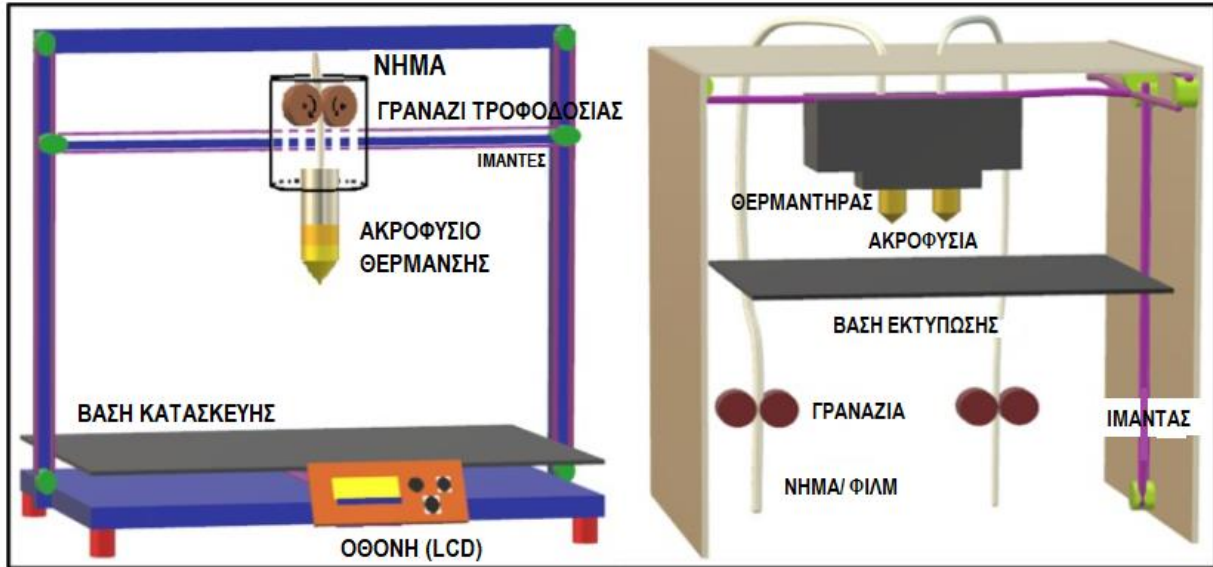
5.3.1 Μοντελοποίηση με εναπόθεση σύντηξης (Fused Deposition Modeling, FDM)

Οι βασικοί εκτυπωτές FDM χρησιμοποιούν ως υλικό μόνο ένα θερμοπλαστικό νήμα. Το νήμα αυτό συνδέεται με το ακροφύσιο του εκτυπωτή, και προσδίδει θερμότητα η οποία κυμαίνεται από 150-250 °C. Επομένως όταν η κεφαλή εκτύπωσης φτάσει σε αυτή την θερμοκρασία ξεκινάει η διαδικασία της εξώθησης και εναπόθεσης του θερμοπλαστικού υλικού από το ακροφύσιο. Στην εικόνα 23 παρουσιάζεται σε σχηματική απεικόνιση η διαδικασία της εκτύπωσης FDM. Επειδή παρατηρείται κατά την εναπόθεση των σταγονιδίων των πολυμερών, τα σταγονίδια να διογκώνονται, πρέπει να ρυθμίζεται κατάλληλα η θερμοκρασία και η διαδικασία ψύξης του υλικού, ώστε να μην έχουμε αποκλίσεις στις διαστάσεις του εξαρτήματος και να μην επηρεάζονται τα χαρακτηριστικά του. Διότι, πολλές φορές μπορεί να παρατηρήσουμε κάποιο ράγισμα ή κάποια κάμψη στο νήμα. Για αυτό και είναι σημαντικό το υλικό εξώθησης να κρατάει μια καθορισμένη διάμετρο, δομή και σχήμα καθ' όλη την διάρκεια της κατασκευής.

Διακρίνονται 3 διαφορετικοί τύποι μηχανημάτων που χρησιμοποιούν την τεχνική της FDM και οι οποίοι είναι οι παρακάτω.

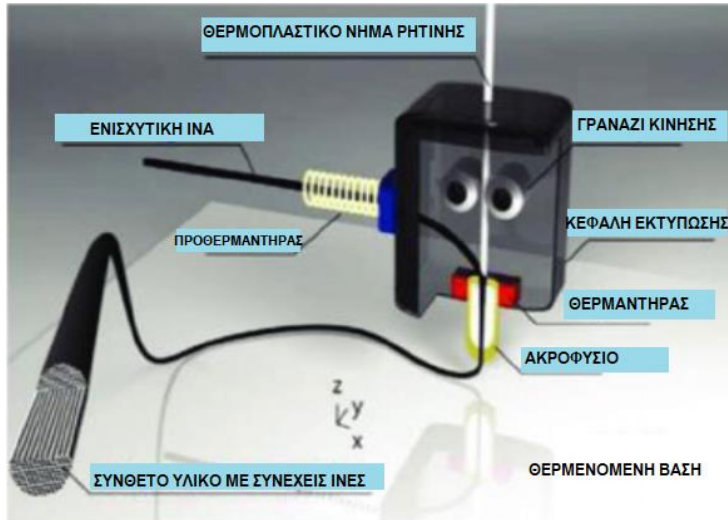
- i) Το μηχάνημα FDM με μία κεφαλή, η οποία μορφή είναι και η πιο διαδεδομένη τεχνική στην οποία το σύστημα χρησιμοποιεί ένα είδος υλικού και χρήση πολύ υψηλής θερμοκρασίας. Μπορεί ακόμη όμως να χρησιμοποιηθεί ένα υλικό που να αποτελείται από σύνθετα πολυμερή και έτσι να κατασκευάσουμε ένα εξάρτημα με σύνθετη δομή. Διαφορετικά, μπορούμε να κατασκευάσουμε ένα εξάρτημα πάνω σε ένα υπάρχον ενισχυτικό υλικό το οποίο θα ενίσχυση την δομή του προϊόντος.

- ii) Τα μηχανήματα εκτύπωσης FDM με διπλή κεφαλή, μπορούν να εκτυπώσουν ένα προϊόν με σύνθετη χρήση πολυμερών υλικών καθώς μπορεί να γίνεται ταυτόχρονη εναπόθεση των υλικών από τις δύο κεφαλές. Εκτός από αυτό, η μια κεφαλή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την κατασκευή μιας ενισχυτικής βάσης παράλληλα με την εκτύπωση του εξαρτήματος. Δηλαδή, ενώ γίνεται η τοποθέτηση των στρώσεων του αντικειμένου να δομείται και ο σκελετός στήριξης. Αυτή η τεχνική προσδίδει σταθερότητα και ακρίβεια στο τελικό αποτέλεσμα. Επίσης βελτιώνεται σημαντικά ο χρόνος εκτύπωσης, καθώς μπορεί να μειωθεί στο μισό ο χρόνος που θα απαιτούνταν με μόλις μία κεφαλή.



Εικόνα 23: Το μηχάνημα στα αριστερά είναι FDM με μονή κεφαλή εκτύπωσης ενώ το μηχάνημα στα δεξιά είναι FDM με δύο κεφαλές εκτύπωσης (Dumpra et al., 2021).

- iii) Και τέλος η μέθοδος ME3DP ένας νέος αναπτυσσόμενος κλάδος, παρόμοιος με την FDM, στον οποία έχουμε την άμεση τροφοδότησή της θερμαινόμενης ίνας, στο εσωτερικό της κεφαλής του ακροφύσιου για να γίνεται πιο εύκολη η μίξη των ινών με το πολυμερικό νήμα. Αν και κατασκευάζονται σύνθετα πολυμερή με μικρές και συνεχείς ίνες, η μέθοδος αυτή δεν υπάρχει ακόμη στο χώρο της βιομηχανικής (Daminabo et al., 2020).



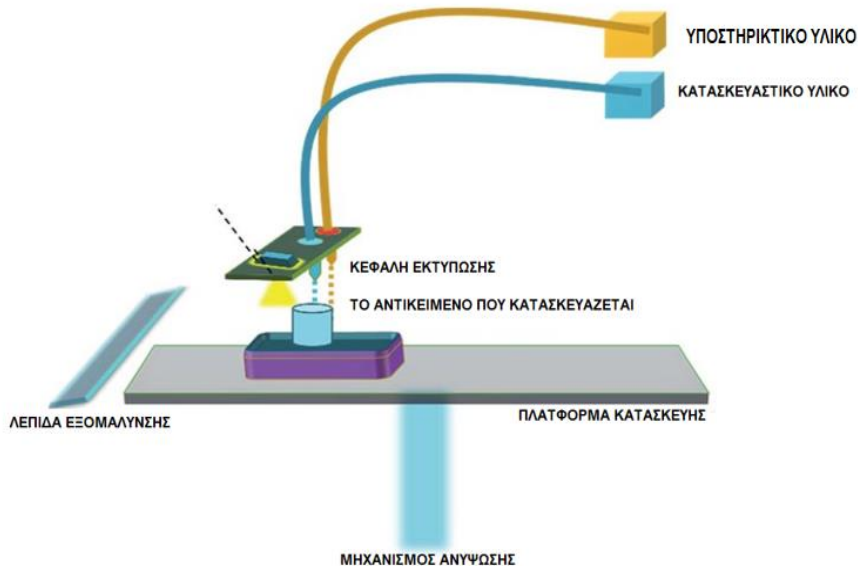
Εικόνα 24: Απεικόνιση μεθόδου εμπότισμού στο ακροφύσιο (Kumaresan et al., 2021).

5.4 Εκτόξευση υλικών (Material Jetting, MJ)

Η διεργασία τρισδιάστατης εκτύπωσης με εκτόξευση υλικού είναι μια τεχνολογία προσθετικής κατασκευής με την εναπόθεση σταγόνας προς σταγόνα για την δημιουργία του επιθυμητού τεμαχίου. Το υλικό που χρησιμοποιεί η κεφαλή εκτύπωσης είναι ένα φωτοευαίσθητο υλικό που σκληραίνει υπό την επήρεια του UV (υπεριώδης) φωτός. Τα σταγονίδια εκτοξεύονται το ένα δίπλα στο άλλο με μεγάλη ακρίβεια στις διαστάσεις, δημιουργώντας μια ομοιόμορφη επιφάνεια στο εκτυπωμένο αντικείμενο. Διαθέτει ένα ευρύ φάσμα από το είδος του υλικού της πρώτης ύλης, όπως πολυμερή, κεραμικά, βιολογικά σύνθετα και υβριδικά υλικά (Shahrubudin, Lee and Ramlan, 2019).

Η παραγωγή με εκτόξευση υλικών MJ έχει αρκετά καλές εφαρμογές στους χώρους τις βιομηχανίας και της επιστήμης εφαρμογών καθώς είναι μια τεχνική που μπορεί να ανταγωνιστεί εξίσου με άλλες τεχνικές προσθετικής κατασκευής. Είναι οικονομική και με ιδιαίτερη ακρίβεια στην διαδικασία παραγωγής έχοντας υψηλές αποδόσεις στην λειτουργία των εξαρτημάτων. Η εκτόξευση υλικού MJ ονομάζεται διαφορετικά και τρισδιάστατη εκτύπωση με μελάνη ή γρήγορη εκτύπωση με μελάνη. Συναντάμε την τεχνολογία της MJ στον τομέα παραγωγής μικροσκοπικών και σύνθετων συστημάτων. Διαθέτει εξαιρετική ανάλυση δεδομένων, στην εκτύπωση λειτουργικών συστημάτων, όπως την εκτύπωση μικροσυστημάτων με μελάνη με την ιδιότητα να είναι αγώγιμο και διηλεκτρικό. Προσφέροντας ηλεκτρονικές ιδιότητες στο υλικό, μικροσκοπικές εκτυπώσεις καθώς και οπτικούς φακούς. Μπορεί επίσης να αναμείξει δύο ή περισσότερα υλικά μεταξύ τους για να προσφέρει περισσότερες ιδιότητες και παράλληλα να ρυθμίσει τις αντοχές του εκτυπωμένου αντικειμένου. Επίσης πέρα από το εκτυπωμένο αντικείμενο εκτυπώνει και μία ακόμη τουλάχιστον κατασκευή, μία υποστηρικτική βάση, για την σταθεροποίηση και την κατασκευή πάνω σε αυτή του αντικειμένου εκτύπωσης. Για να αφαιρεθεί η υποστηρικτική βάση μετά το τέλος της εκτύπωσης η κατασκευή βυθίζεται σε ένα

ειδικό διάλυμα. Ωστόσο, κάποια συστήματα διαθέτουν ένα έξτρα βήμα κατά την εκτύπωση, αυτό της ισοπέδωσης στρώματος, είναι το βήμα αφαίρεσης της υποστηρικτικής βάσης, δίνοντας στο τελικό προϊόν μία λεία και ομοιόμορφη εμφάνιση.



Εικόνα 25: Διαδικασία εκτύπωσης MJ (Sireesha et al., 2018).

Τα φωτοπολυμεροί μελάνια που είναι διαθέσιμα στο εμπόριο διαθέτουν χαμηλές μηχανικές και θερμικές ιδιότητες για αυτό και χρησιμοποιούνται σε εφαρμογές εκτύπωσης μικρών αντικειμένων. Αρκετά από τα εμπορικά μελάνια που είναι διαθέσιμα για την προσθετική εκτύπωση AM παρουσιάζουν χαμηλή αντοχή στον εφελκυσμό και στην θερμοκρασία. Όπως επίσης και τα υλικά σκλήρυνσης με υπεριώδη ακτινοβολία δεν έχουν καλή ανθεκτικότητα στο πέρασ του χρόνου, και σε αυτό παίζουν ρόλο οι παράγοντες της έκθεσης τους στο φως και της υγρασίας (Elkaseer et al., 2022).

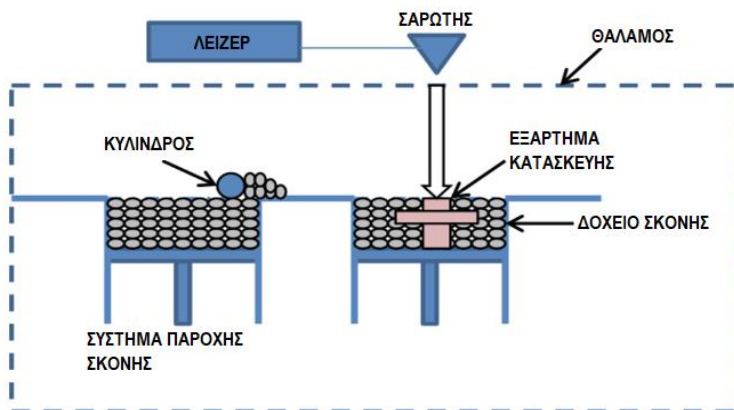
5.5 Σύντηξη κλίνης σκόνης (Powder Bed Fusion, PBF)

Η διαδικασία της σύντηξης σε κλίνη με σκόνη είναι μία προηγμένη τεχνολογία κατασκευής στερεών εξαρτημάτων σε τρισδιάστατη μορφή και η οποία βασίζεται στην διεργασία παραγωγής του υλικού στρώμα προς στρώμα. Συμπεριλαμβάνοντας τις παρακάτω τεχνικές εκτύπωσης, τήξη με δέσμη ηλεκτρονίων (electron beam melting, EBM), επιλεκτική πυροσυσσώματωση με λέιζερ (selective laser sintering, SLS) και την επιλεκτική θερμική πυροσυσσώματωση (selective heating sintering, SHS). Στη μέθοδο της σύντηξης κλίνης σκόνης κάνουμε χρήση δέσμης ηλεκτρονίων ή δέσμη λέιζερ ως πηγή θερμικής ενέργειας για να επιτύχουμε την τήξη ή σύντηξη του υλικού που είναι σε μορφή σκόνης. Μέταλλα, κεραμικά, πολυμερή σύνθετα και υβριδικά είναι τα κύρια υλικά χρήσης από την τεχνική αυτή. Το πιο βασικό παράδειγμα της PBF είναι η επιλεκτική πυροσυσσώματωση με λέιζερ SLS. Όπου ο Carl

Deckard το 1987 ήταν ο πρώτος που εφάρμοσε την πρακτική αυτή. Η επιλεκτική πυροσυσσώματωση με λέιζερ χωρίζεται ανάλογα με το υλικό χρήσης της σε δύο υποκατηγορίες, την διαδικασία της πυροσυσσώματωσης με λέιζερ με χρήση πολυμερών (polymer Laser Sintering, pLS) και την πυροσυσσώματωση με λέιζερ με χρήση μετάλλου (metal Laser Sintering, mLS). Για να φτιάξουμε εξαρτήματα από μέταλλα και κράματα χρησιμοποιείται δέσμη ηλεκτρονίων με τήξη και όλο το σύστημα πρέπει να βρίσκεται μέσα σε θάλαμο με συνθήκες κενού αέρος. Οι περισσότερες τεχνικές PBF συμπεριλαμβάνουν τον διασκορπισμό της σκόνης πάνω σε στρώματα. Σε πρώτο στάδιο γίνεται η εξάπλωση της σκόνης και μετέπειτα σαρώνεται από την δέσμη για να σταθεροποιηθεί, το βήμα αυτό επαναλαμβάνεται έως ότου ολοκληρωθεί η διαδικασία μοντελοποίησης (Dev Singh, Mahender and Raji Reddy, 2021; Shahrubudin, Lee and Ramlan, 2019).

5.5.1 Διαδικασία επιλεκτικής πυροσυσσώματωσης με λέιζερ (Selective laser Sintering, SLS)

Πριν την έναρξη της διαδικασίας, το επιθυμητό αντικείμενο προς εκτύπωση φορτώνεται στο λογισμικό πρόγραμμα 3D CAD ούτως ώστε να ψηφιοποιηθεί και ταξινομηθεί η αρχική μορφή του αντικειμένου σε στρώσεις. Στην συνέχεια γίνεται αποθήκευση του αρχείου με μορφή STL και μετέπειτα φορτώνεται στο λογισμικό του εκτυπωτή. Η διεργασία SLS πραγματοποιείται με λέιζερ υψηλής ισχύος για να καταφέρει να πραγματοποιηθεί η σύντηξη των πολυμερών υλικών με την μορφή σκόνης και η δημιουργία ενός σταθερού τρισδιάστατου προϊόντος. Η διαδικασία της πυροσυσσώματωσης με λέιζερ απεικονίζεται στην εικόνα 26. Αρχικά η σκόνη τοποθετείται στην πλατφόρμα δεξαμενής με έναν μηχανισμό στρώσης, έναν κύλινδρο. Ο κύλινδρος αυτός διαμοιράζει την σκόνη στην επιφάνεια εκτύπωσης για να δημιουργηθεί ένα ομοιογενές στρώμα σκόνης. Το στρώμα αυτό αποτελεί την βάση στην οποία θα ξεκινήσει η δόμηση του αντικειμένου. Έπειτα η κεφαλή εκτύπωσης θερμαίνεται για να καταφέρει να θερμάνει την σκόνη.



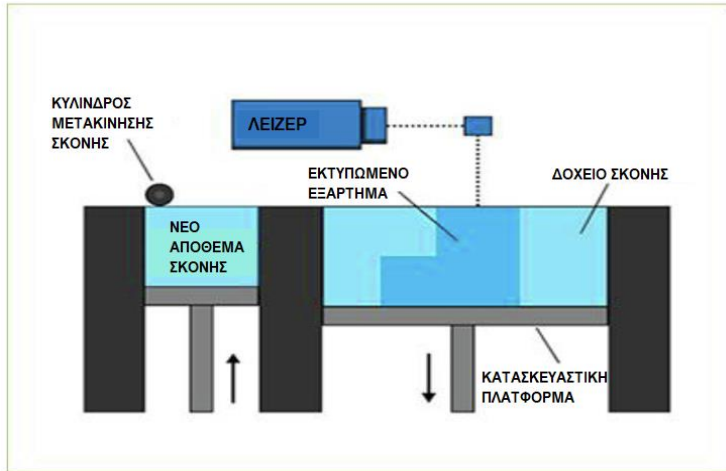
Εικόνα 26: Απεικόνιση μερών του εκτυπωτή SLS (Dev Singh, Mahender and Raji Reddy, 2021).

Η διαδικασία ξεκινάει με την ενεργοποίηση του μπλε δυαδικού λέιζερ. Ταυτόχρονα η δεξαμενή που εμπεριέχει την σκόνη μετακινείται προς τα πάνω ούτως ώστε μια στρώση σκόνης να

διασκορπίζεται στην επιφάνεια με την βοήθεια ενός κυλινδρικού μηχανισμού. Το λέιζερ στην συνέχεια έχει την ιδιότητα να σαρώνει τους κόκκους της σκόνης κατά επιλογή ώστε να συνενώσει την σκόνη δίνοντας της επιθυμητές διαστάσεις και δημιουργώντας με αυτόν τον τρόπο την πρώτη στρώση με πυροσυσσωμάτωση. Η κλίνη όπου δημιουργούνται οι στρώσεις μπορεί και κινείται προς τα κάτω στο απαιτούμενο πάχος ούτως ώστε να τοποθετηθεί και να απλωθεί το δεύτερο στρώμα. Με αυτό τον τρόπο, με την διαδικασία σύντηξης δημιουργείται το δεύτερο στρώμα πάνω στο πρώτο. Η όλη διεργασία πραγματοποιείται τόσες φορές όσες είναι απαραίτητο για να δημιουργηθεί η πλήρη κατασκευή. Στην συνέχεια το αντικείμενο τοποθετείται μέσα σε μία μηχανή καθαρισμού (RP) για να εκτελεστούν κάποιες τελευταίες διορθώσεις. Η σκόνη η οποία δεν έχει συντηχθεί και βρίσκεται στο εσωτερικό της κλίνης έχει υποστηρικτικό ρόλο καθ' όλη την διάρκεια της δόμησης του υλικού. Αυτό αποτελεί μεγάλο πλεονέκτημα συγκριτικά με άλλες τεχνικές τρισδιάστατης εκτύπωσης στις οποίες υπάρχει η ανάγκη κατασκευής μιας συμπληρωματικής δομής για την στήριξη του προϊόντος. Στις διεργασίες SLS όπου χρησιμοποιούνται μέταλλα, η σκόνη αποτελείται από ένα μίγμα με σκόνη χαμηλού σημείου τήξεως μαζί με σκόνη υψηλού σημείου τήξεως (Dev Singh, Mahender and Raji Reddy, 2021; Gueche et al., 2021).

5.5.2 Διαδικασία επιλεκτικής τήξης με λέιζερ (Selective Laser Melting, SLM)

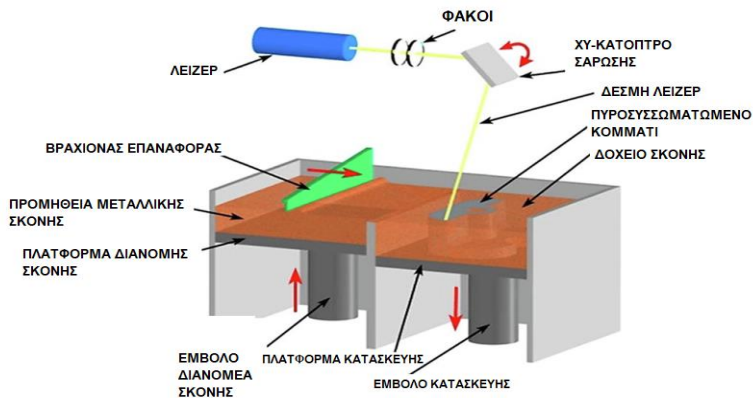
Η αρχή λειτουργίας της διαδικασίας SLM είναι παρόμοια με αυτή της διαδικασίας SLS. Η διαφορά έγκειται στην κατεργασία την οποία περνάει η σκόνη όπου αντί για την πυροσυσσωμάτωση, λιώνει σωματίδια σκόνης κράματος. Η διαδικασία απεικονίζεται στην εικόνα 27. Με την διαδικασία αυτή έχουμε σημαντική μείωση στο χρόνο κατασκευής εξαρτημάτων με σύνθετη δομή. Επίσης η διαδικασία μπορεί να γίνει με εξαιρετικά μικρή δομή και με μεγάλη ακρίβεια και με υψηλό ρυθμό ψύξης σε αντίθεση με τις κλασικές μεθόδους κατασκευής. Με αποτέλεσμα τα προϊόντα της SLM τεχνικής να έχουν άριστες μηχανικές ιδιότητες για αυτό και βρίσκουμε τις εφαρμογές τους σε τομείς όπως η αεροδιαστημική, η αυτοκινητοβιομηχανία και σαφώς και σε ιατρικές εφαρμογές. Παράδειγμα η δημιουργία πλέγματος με την χρήση επιλεκτικής τήξης λέιζερ στις ιατρικές εφαρμογές (Dev Singh, Mahender and Raji Reddy, 2021).



Εικόνα 27: Σχηματική απεικόνιση ενός εκτυπωτή SLM (Dev Singh, Mahender and Raji Reddy, 2021).

5.5.3 Διαδικασία πυροσυσσωμάτωσης με λέιζερ άμεσου μετάλλου (Direct Metal Laser Sintering, DMLS)

Η διαδικασία πυροσυσσωμάτωσης με λέιζερ άμεσου μετάλλου απεικονίζεται στην εικόνα 28. Είναι παρόμοια με την διεργασία της SLM με την διαφορά ότι κάνει χρήση μεταλλικής σκόνης αντί για πλαστικής. Αφού έχει τοποθετηθεί το στρώμα μεταλλικής σκόνης στην πλάκα κατασκευής το λέιζερ δημιουργεί την τομή του περιγράμματος και στην συνέχεια λιώνει την εσωτερική επιφάνεια, διαγράφοντας παράλληλες γραμμές. Από την διεργασία της τεχνικής DMLS παράγονται λειτουργικά πρωτότυπα, τα εξαρτήματα με μικρή παραγωγή καθώς και τα διαβαθμισμένα λειτουργικά υλικά. Συνήθως κατασκευάζονται τα εξαρτήματα αεροδιαστημικής όπου απαιτούνται λιγότερες πρώτες ύλες και με χαμηλό κόστος παραγωγής. Όταν φτάσουμε στην ολοκλήρωση της διαδικασίας η πλάκα πάνω στην οποία έχει κατασκευαστεί το εξάρτημα οδηγούνται σε θερμική διεργασία και έπειτα το εξάρτημα μπορεί να αφαιρεθεί από την βάση αυτή (Dev Singh, Mahender and Raji Reddy, 2021).



Εικόνα 28: Σχηματική απεικόνιση εκτύπωσης της διαδικασίας DMLS (Dev Singh, Mahender and Raji Reddy, 2021).

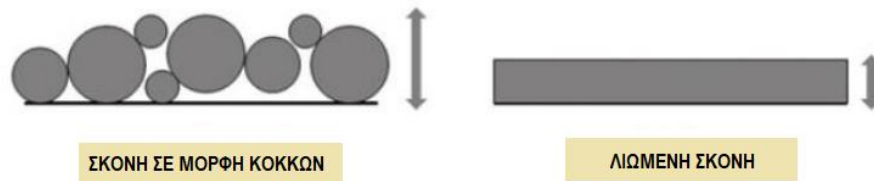
5.5.4 Διαδικασία επιλεκτικής θερμικής πυροσυσσωμάτωσης (Selective heat Sintering, SHS)

Στην επιλεκτική θερμική πυροσυσσωμάτωση SHS χρησιμοποιεί μία θερμαινόμενη κεφαλή εκτύπωσης για την συνένωση των κόκκων της πλαστικής σκόνης και την δημιουργία του εξαρτήματος. Όπως και στις άλλες τεχνικές PBF έτσι και εδώ ακολουθείτε παρόμοια τεχνική. Προστίθενται τα στρώματα το ένα μετά το άλλο με την βοήθεια ενός κυλίνδρου και της παράλληλης μετακίνησης της δεξαμενής της σκόνης. Χρησιμοποιείται για την κατασκευή δομικών εξαρτημάτων και ιδεατών πρωτοτύπων. Ο σκοπός της χρήσης της θερμαινόμενης κεφαλής γίνεται για να μειωθούν τα επίπεδα θερμότητας και ισχύος. Το υλικό με το οποίο γίνεται η διαδικασία είναι η θερμοπλαστική σκόνη, η οποία λειτουργεί και ως στρώμα στήριξης για την κατασκευή. Η διεργασία πραγματοποιείται στο εσωτερικό ενός επιτραπέζιου τρισδιάστατου εκτυπωτή που αποκαλείτε μπλε εκτυπωτής. Τα χαρακτηριστικά του εκτυπωτή είναι τα εξής, οι διαστάσεις του θαλάμου είναι 200 mm x 160 mm x 140 mm, η ταχύτητα εκτύπωσης είναι 2-3 mm/h και το πάχος του στρώματός του 0,1 mm (Dev Singh, Mahender and Raji Reddy, 2021; Dhanesh, Dhanawade and Bhatwadekar, 2017).

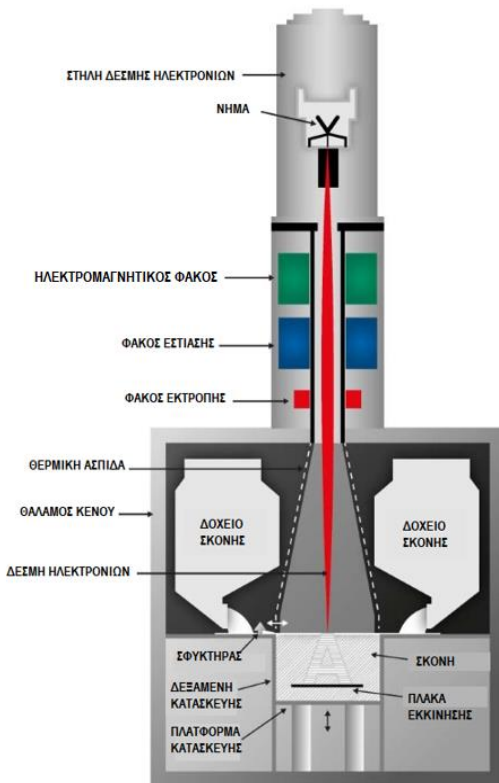
5.5.5 Διαδικασία τήξης με δέσμη ηλεκτρονίων (Electron Beam Melting, EBM)

Η διαδικασία της τήξης με δέσμη ηλεκτρονίων βασίζεται στην τεχνική PBF, είναι μια διαδικασία προσθετικής κατασκευής, που χρησιμοποιεί δέσμες ηλεκτρονίων για να σκληρύνει το στρώμα σκόνης της κλίνης, μέσα σε περιβάλλον υπό συνθήκες κενού αέρος. Έχει παρόμοια διαδικασία με τη SLM με την διαφορά ότι κάνει χρήση δέσμης ηλεκτρονίων αντί για λέιζερ. Στην εικόνα 30 βλέπουμε το σχεδιάγραμμα τις διαδικασίας EBM. Το θερμαινόμενο νήμα από βολφράμιο εκτοξεύει τα ηλεκτρόνια με μεγάλη ταχύτητα, τα οποία περνάνε από έλεγχο μαγνητικού πεδίου. Όπως παρατηρούμε και στην εικόνα 30 είναι τοποθετημένα δύο πηνία, ένα εστίασης και ένα εκτροπής στην πορεία της δέσμης. Το πηνίο εστίασης έχει την λειτουργία ενός μαγνητικού φακού και επικεντρώνει την δέσμη σε μια πολύ λεπτή διάμετρο, μόλις 0,1mm, ενώ το πηνίο εκτροπής έχει ρόλο να εστιάσει την δέσμη στο επιθυμητό σημείο της σάρωσης της σκόνης. Η δέσμη προσκρούει πάνω στην σκόνη και μετατρέπει την κινητική ενέργεια της σε θερμική και έτσι λιώνει η σκόνη. Η κάθε στρώση σκόνης της διαδικασία της EBM περνάει από δύο στάδια. Το πρώτο στάδιο της προθέρμανσης, όπου το υψηλό ρεύμα της δέσμης πέφτει με μεγάλη ταχύτητα στο στρώμα της σκόνης και προθερμαίνεται, και στο δεύτερο στάδιο της τήξης, όπου συμβαίνει ακριβώς το αντίθετο. Χρησιμοποιείται μια δέσμη χαμηλού ρεύματος και χαμηλής ταχύτητας σάρωσης έτσι ώστε να ρευστοποιηθεί η σκόνη. Οι συνθήκες πίεσης που επικρατούν στο εσωτερικό του θαλάμου είναι της τάξης 10^{-4} έως 10^{-5} mbar. Επίσης στο εσωτερικό του κενού αυτού υπάρχει αέριο ηλίου, έχει την ιδιότητα να μειώνει την πίεση κενού, κάτι που βοηθάει στην ψύξη του αντικειμένου και του προσφέρει σταθερότητα. Μια άλλη μέθοδος για την αύξηση της πίεσης και την διατήρηση της θερμοκρασίας στο θάλαμο είναι η θερμή ισοστατική πρέσα. Μετά το τέλος της μοντελοποίησης το αντικείμενο περνάει από μετέπειτα επεξεργασία, που περιλαμβάνει τον καθαρισμό της έξτρα σκόνης, άλλα και επεξεργασία για να αυξηθούν οι δομικές αντοχές του εξαρτήματος (Accademico, 2019; Dev Singh, Mahender and Raji Reddy, 2021).

Εφαρμογές της τρισδιάστατης εκτύπωσης στην ιατρική



Εικόνα 29: Πάχος της στρώσης της σκόνης πριν και μετά την διαδικασία θέρμανσης (Accademico, 2019).

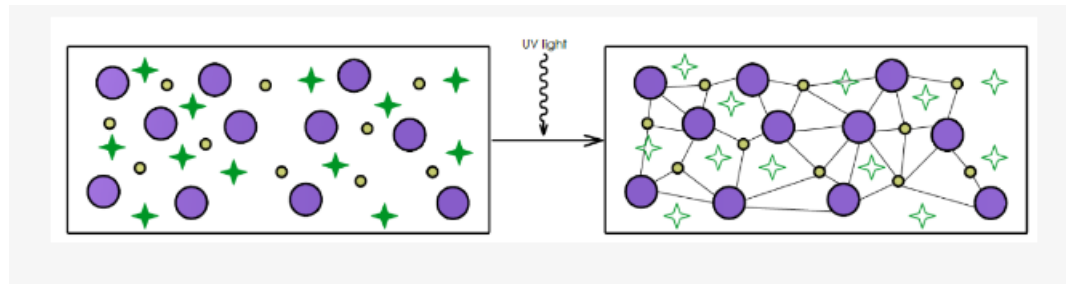


Εικόνα 30: Αναλυτική απεικόνιση των τμημάτων του εκτυπωτή EBM (Santora, 2015).

5.6 Φωτοπολυμερισμός σε δεξαμενή (Vat Photopolymerization)

Η προσθετική κατασκευή φωτοπολυμερισμού είναι η διαδικασία κατά τη οποία χρησιμοποιείται λέιζερ για να στερεοποιήσει το υλικό ρητίνης. Στερεοποιείται με φως και στην συνέχεια επεξεργάζεται κάτω από υπεριώδη ή ορατό φως. Το φως είναι αυτό που επιτυγχάνει την διαδικασία του πολυμερισμού με αποτέλεσμα να έχουμε την σκλήρυνση της ρητίνης. Στην εικόνα 31 παρατηρούμε τα τρία είδη μορφής των φωτοπολυμερών, τα μονομερή, τα ολιγομερή και τους ενεργοποιητές φωτός. Η διαδικασία έχει ως εξής, όταν το φως προσπίπτει στο υλικό αυτό, οι φωτοενεργοποιητές ενεργοποιούνται και λειτουργούν ως σύνδεσμοι για την ένωση των δεσμών μεταξύ μονομερών και ολιγομερών. Η διαδικασία αυτή δεν μπορεί να αντιστραφεί, δεν

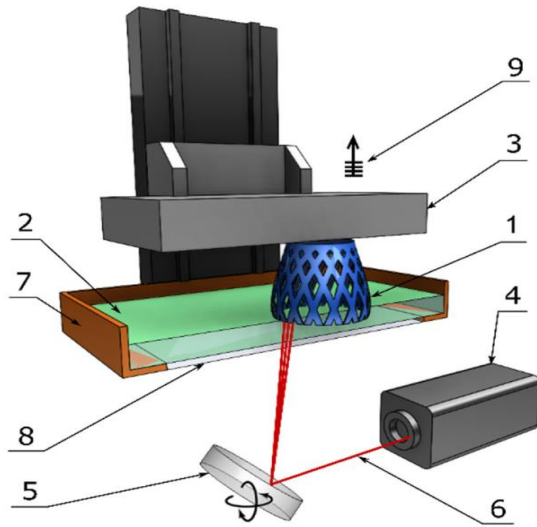
μπορούμε από την στερεή δομή του υλικού να γυρίσουμε στην υγρή μορφή του. Έτσι με αυτόν τον τρόπο μπορούμε να κατασκευάσουμε το ένα στρώμα ρητίνης πάνω στο άλλο ακολουθώντας βήμα προς βήμα τις εντολές του αρχείου STL (Standard Triangulation Language). Η τεχνική του φωτοπολυμερισμού διαχωρίζεται σε τρεις μεθόδους, ανάλογα με την διαδικασία που ακολουθείται για την σκλήρυνση του υλικού. Οι μέθοδοι αυτοί είναι οι ακόλουθοι, χρήση λέιζερ (SLA), ψηφιακή προβολή (DLP) και διόδους εκπομπής φωτός (LED) οξυγόνου. Η τελευταία χωρίζεται σε δύο υποκατηγορίες, τη συνεχή ψηφιακή επεξεργασία φωτός (CDLP) και την συνεχή παραγωγή υγρών διπλής επιφάνειας (CLIP) (Pagac et al., 2021).



Εικόνα 31: Δομή υγρού φωτοπολυμερές και η στερεοποιημένη μορφή του πολυμερούς. Στα αριστερά απεικονίζεται η δομή του υγρού φωτοπολυμερές (μικρός κύκλος το μονομερές, μεγάλος κύκλος ολιγομερές και αστέρι φωτοενεργοποιητής) και στα δεξιά μετά την διαδικασία του πολυμερισμού με χρήση φωτός UV (υπεριώδες) απεικονίζεται η στερεοποιημένη μορφή του πολυμερούς (Pagac et al., 2021).

5.6.1 Στερεολιθογραφία (Stereolithography, SLA)

Ο τρισδιάστατος εκτυπωτής στερεολιθογραφίας SLA διαθέτει μία βάση η οποία τοποθετείται στο εσωτερικό μιας διαφανής δεξαμενής και γεμίζεται με ρητίνη. Η ρητίνη στερεοποιείται με την χρήση φωτός. Για όση ώρα η βάση βρίσκεται στο εσωτερικό της δεξαμενής η δέσμη λέιζερ εντοπίζει τις περιοχές κατασκευής από το αρχείου STL για να σκληραίνει τις σωστές περιοχές του υλικού. Η πλατφόρμα μπορεί να μετακινείται είτε προς τα πάνω είτε προς τα κάτω ανάλογα με την πορεία που διαγράφει η κατασκευή του υλικού. Που αυτό σημαίνει ότι η σκλήρυνση μπορεί να ξεκινήσει από πάνω προς τα κάτω είτε από κάτω προς τα πάνω με ένα σταθερό βήμα που είναι ίσο με το ύψος του στρώματος. Η όλη διαδικασία συμβαίνει μέχρι και την ολοκλήρωση του τρισδιάστατου εξαρτήματος. Το ύψος που μπορεί να έχει το κάθε στρώμα είναι μεταξύ 12 έως 150 μm . Το πιο συχνό πάχος που χρησιμοποιείται είναι τα 100 μm . Επίσης η ταχύτητα των εκτυπωτών SLS διαβαθμίζεται μεταξύ 10-20 mm/h. Η λειτουργία του τρισδιάστατου εκτυπωτή απεικονίζεται στην εικόνα 32. Για να δούμε πόση ακρίβεια έχει ένα τέτοιο σύστημα πρέπει να παρατηρήσουμε την διάμετρο της δέσμης, δηλαδή το μέγεθος της κηλίδας. Όσο πιο μικρή η διάμετρος της δέσμης τόσο μεγαλύτερη ακρίβεια και έχουμε (Pagac et al., 2021).

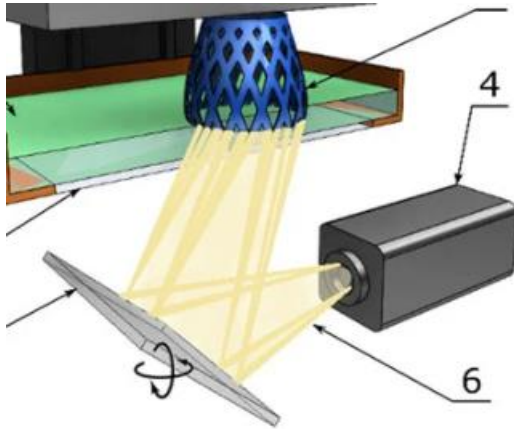


Εικόνα 32: Τμήματα ενός εκτυπωτή SLA, 1) εκτυπωμένο εξάρτημα 2) υγρή ρητίνη 3) πλατφόρμα κατασκευής 4) πηγή υπεριώδους λέιζερ 5) XY κάτοπτρο σάρωσης 6) ακτίνα λέιζερ 7) δεξαμενή ρητίνης 8) παράθυρο 9) ανύψωση κατά στρώμα (Pagac et al., 2021).

Λόγο της υψηλής ανάλυσης και ακρίβειας της μεθόδου της εκτύπωσης SLA, η χρήση της είναι σημαντική για εφαρμογές στην κατασκευή φαρμακευτικών εξαρτημάτων. Μερικά από αυτά είναι μικροβελόνες, συσκευές κύστης, ακουστικά βαρηκοΐας, μάσκες ακμής και ικριώματα μέσα σε φάρμακα. Από τις πιο πρόσφατες εφαρμογές της μεθόδου είναι η παραγωγή πολυφαρμάκων που περιλαμβάνουν έως 6 διαφορετικά φάρμακα σε ένα χάπι. Εδώ δημιουργείται το ερώτημα, της συμβατότητας των φωτοευαίσθητων ρητινών μαζί με τα φάρμακα. Είναι σημαντικό να αποφευχθούν οι μη επιθυμητές χημικές αντιδράσεις, μεταξύ των υλικών. Λόγο αυτού είναι περιορισμένη η εφαρμογή των φωτοευαίσθητων υλικών στον βιοϊατρικό τομέα λόγω της τοξικής του φύσης (Seoane-Viaño et al., 2021).

5.6.2 Ψηφιακή επεξεργασία φωτός (Digital Light Processing, DLP)

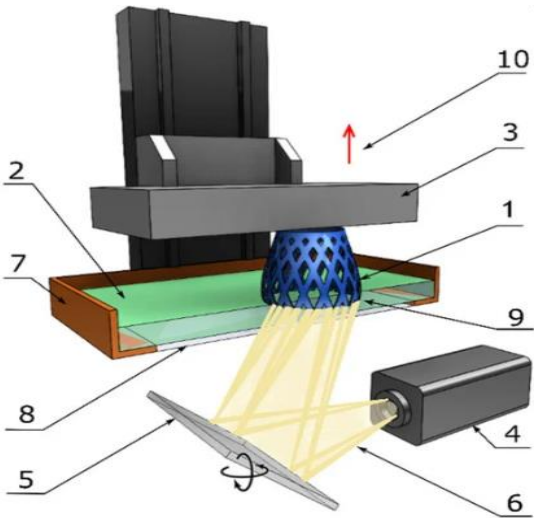
Η διαφορά της ψηφιακής επεξεργασίας φωτός με την στερεολιθογραφία είναι η διαδικασία στερεοποίησης του υλικού. Στην DLP γίνεται χρήση ενός προβολέα φωτός ενώ στην SLA υπάρχει ένας καθρέπτης για να αντανακλάτε η δέσμη της πηγής λέιζερ. Επίσης, η μέθοδο της DLP είναι πιο γρήγορη από ότι η διαδικασία SLA. Η δέσμη φωτός πέφτει σε όλη την επιφάνεια της κάθε στρώσης με την σκλήρυνση πραγματοποιείται ταυτόχρονα σε όλο το στρώμα, λόγω της ψηφιακής οθόνης. Η χρήση του ψηφιακού προβολέα στην μέθοδο DLP, δίνει την δυνατότητα εικονογραφημένης εικόνας. Με συνέπεια, η ακρίβεια του εκτυπωμένου προϊόντος να εξαρτάται από την ανάλυση του προβολέα. Ένας εκτυπωτής DLP παρουσιάζεται στην εικόνα 33. (Pagac et al., 2021).



Εικόνα 33: Διαδικασία στερεοποίησης υλικού με την τεχνική DLP, η διαφορά με την SLA τεχνική είναι ότι εδώ έχουμε δέσμη φωτός και καθρέπτη αντανάκλασης (Pagac et al. 2021).

5.6.3 Συνεχής ψηφιακή επεξεργασία φωτός/συνεχής παραγωγή υγρών διεπαφών (Continuous Digital Light Processing, CDLP/Continuous Liquid Interface Production, CLIP)

Η τεχνική CDLP/CLIP είναι μία διεργασία παρόμοια με αυτή της τεχνικής DLP. Για αυτό παρομοίως και σε αυτή την τεχνική χρησιμοποιείται ψηφιακή προβολή με LED με ένα παράθυρο που το διαπερνά οξυγόνο αντί του γυάλινου παραθύρου που χρησιμοποιούν οι τεχνικές SLA και DLP. Το κενό που δημιουργείται από το παράθυρο οξυγόνου (ονομάζεται και νεκρή ζώνη) είναι όσο το πάχος μιας ανθρώπινης τρίχας. Όπου αποτελεί, το κενό μέσα από το οποίο περνάει η υγρή ρητίνη μεταξύ της διεπιφάνειας που υπάρχει ανάμεσα στο εκτυπωμένο υλικό και το παράθυρο. Η υγρή αυτή ροή που εκτελεί η ρητίνη μέσω του κενού αυτού προσδίδει καλύτερη ανάλυση στο εξάρτημα και μειώνει τις πιθανότητες κάποιου πιθανού λάθους. Η διεργασία CDLP/CLIP δεν εφαρμόζει την τεχνική στρώμα προς στρώμα εναπόθεσης υλικού αλλά εκτελεί την μοντελοποίηση με συνεχή κίνηση της πλατφόρμας. Η τεχνική αυτή έχει εξαιρετικά γρήγορη ταχύτητα εκτύπωσης, καθώς μπορεί και εκτελεί πολλές χιλιάδες στρώσει μέσα σε μία ώρα. Στη εικόνα 34 παρουσιάζεται ένας εκτυπωτής CDLP/CLIP. Επίσης με την μέθοδο αυτή δεν παρατηρούνται οι συνδέσεις των στρώσεων και έχουμε μια πιο απαλή όψη του εξαρτήματος. Τα εξαρτήματα αυτά παρουσιάζουν ιστροπικές μηχανικές ιδιότητες. Παράδειγμα μιας τρισδιάστατης εκτύπωσης είναι η κατασκευή υπερμοριακών υδρογελών (Pagac et al., 2021).



Εικόνα 34: Τρισδιάστατος εκτυπωτής με μέθοδο εκτύπωσης CDLP/CLIP, (1) εκτυπώσιμο μέρος (2) υγρή ρητίνη (3) πλατφόρμα κατασκευής (4) πηγή φωτός (5) ψηφιακός προβολέας (6) ακτίνα φωτός (7) δεξαμενή ρητίνης (8) παράθυρο διαπερατό από οξυγόνο (9) νεκρή ζώνη (10) συνεχής ανύψωση (Pagac et al. 2021).

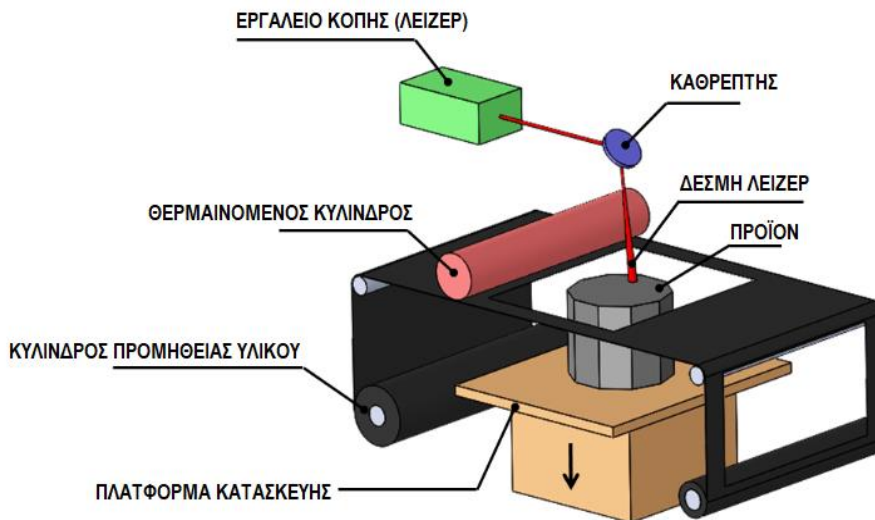
5.6.4 Λιθογραφία δύο φωτονίων (Two-Photon Lithography, TPL)

Λιθογραφία δύο φωτονίων είναι μια τεχνική με λέιζερ άμεσης εκτύπωσης (Direct Laser Writing, DLW) για την κατασκευή μικροδομών με μία ανάλυση κάτω από το όριο περίθλασης. Αυτό συμβαίνει διότι πολυμερίζεται ένα φωτοευαίσθητο υλικό, στην περίπτωση μας μια φωτοαντίσταση, στην οποία εφαρμόζεται η αρχή της απορρόφησης των δύο φωτονίων (TPL). Η τεχνική αυτή έχει εφαρμογές στην ιατρική καθώς παρουσιάζει εξαιρετικά καλή ανάλυση, των μερικών νανομέτρων. Σε σύγκριση με τις άλλες πρακτικές, η TPL μπορεί και στερεοποιεί το πολυμερές στο δοχείο ρητίνης χωρίς την διαδικασία της στρώσης προς στρώση σκλήρυνσης, αλλά μπορεί να το κάνει ελεύθερα. Έπειτα, τα εκτυπωμένα εξαρτήματα βυθίζονται μέσα σε ειδικό διαλύτη για να καθαριστούν από τυχόν υπολείμματα της υγρής ρητίνης. Το μικρότερο εκτυπώσιμο πολυμερές με χρήση TPL είναι ένα ελλειψοειδές τρισδιάστατο σημείο, που μπορεί να αποκαλεστεί και ως voxel, ένα εικονοστοιχείο όγκου. Η μέθοδος εφαρμόζεται σε αρνητικά φωτοαντισώματα για αυτό και όταν το εκτυπώσιμο εξάρτημα βυθίζεται στο διάλυμα, αποσπάται μόνο το τμήμα που δεν έχει σκληρυνθεί και όχι οι δομές του εξαρτήματος (Pagac et al., 2021).

5.7 Επικάλυψη φύλλων (Sheet Lamination, SL)

Μια ακόμη τεχνική προσθετικής κατασκευής (AM) αποτελεί η επικάλυψη φύλλων (SL). Στην οποία πολλαπλά φύλλα (λεπτές στρώσεις) ενός υλικού ενώνονται για να σχηματίσουν ένα τελικό αντικείμενο. Η τεχνική αυτή βασίζεται στην χρήση υγρού γυαλιού και στην φωτοσκλήρυνση. Στην οποία τεχνική το αντικείμενο μέσω θερμικής επεξεργασίας μετατρέπεται σε ένα στερεό γυαλί. Εμφανίζει μεγάλη λειτουργικότητα, αυξημένη ταχύτητα καθώς και μεγάλη ακρίβεια εκτύπωσης μικρών δομών της κλίμακας των εκατοστών. Η διαδικασία αυτή είναι ευέλικτη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε όλους τους εργαστηριακούς χώρους αφού δεν κάνει

χρήση επικίνδυνων ουσιών και δεν απαιτούνται συγκεκριμένες προδιαγραφές του χώρου. Περιλαμβάνει τις υποκατηγορίες της προσθετικής κατασκευής με υπέρηχους (UAM) και την κατασκευή πλαστικοποιημένων αντικειμένων (LOM). Η διαδικασία UAM χρησιμοποιεί φύλλα ή ταινίες μετάλλου, τα οποία συνδέονται μεταξύ τους με την χρήση συγκόλλησης υπερήχων. Η μέθοδος LOM περιλαμβάνει εκτύπωση με χρώμα, μπορεί και ανακυκλώνει το περίσσιο υλικό και έτσι αποτελεί μια οικονομική σχετικά διαδικασία.



Εικόνα 35: Σχηματική απεικόνιση εκτύπωσης LOM (Kumaresan et al. 2021).

Η κατασκευή πλαστικοποιημένων αντικειμένων LOM (Laminated Object Manufacturing) είναι μια μέθοδος κατασκευής που κάνει χρήση όσων φύλλων είναι απαραίτητα (το ένα πάνω στο άλλο) για την κατασκευή του τρισδιάστατου αντικειμένου. Μπορεί να κατασκευάσει προϊόντα είτε μικρού είτε μεγάλου μεγέθους και αναπτύχθηκε το 1991 από τους Feyginand Pak. Στην εικόνα 35 παρατηρούμε την σχηματική διάταξη του εκτυπωτή LOM. Το υλικό εκτύπωσης είναι αποθηκευμένο σε μορφή κυλίνδρου και τροφοδοτείται στην πλατφόρμα και έπειτα το υλικό του φύλλου χαράζεται και κόβεται είτε με κοπτικό είτε με λέιζερ. Ίδια διαδικασία ακολουθείται για την εναπόθεση του δεύτερου στρώματος αφού έχει τοποθετηθεί ανάμεσα τους επίστρωση κόλλας. Ύστερα από αυτό ένας θερμαινόμενος κύλινδρος περνάει πάνω από τις δύο στρώσεις ασκώντας πίεση για να πραγματοποιηθεί η συγκόλληση. Για την αφαίρεση του έξτρα υλικού από τις άκρες χρησιμοποιείται λέιζερ. Τα πιο συχνά χρησιμοποιήσιμα υλικά σε αυτή την μέθοδο είναι τα πλαστικά, τα μέταλλα, τα υφάσματα, το χαρτί και τα συνθετικά υλικά. Πλεονέκτημα της είναι ότι κατασκευάζει εξαρτήματα με υψηλή αντοχή, χωρίς την ανάγκη υποστηρικτικής βάσης με μικρότερο κόστος και μειωμένο χρόνο σε μεγάλες κατασκευές (Kumaresan et al., 2021; Mogy and Rabea, 2021; Rajan et al., 2022; Zhang et al., 2022b).

Εφαρμογές της τρισδιάστατης εκτύπωσης στην ιατρική

5.8 Συγκεντρωτικός πίνακας

Συγκέντρωση πληροφοριών για τις τεχνικές τρισδιάστατης εκτύπωσης τα υλικά χρήσης ανά μέθοδο, την ιατρική τους χρήση καθώς και τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά τους.

Ονομασία AM	Περιγραφή Διαδικασίας	Τεχνικές	Υλικά	Ιατρική Χρήση	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Φωτοπολυμερισμός σε δεξαμενή VP	Χρήση δεξαμενής με υγρή ρητίνη για την δημιουργία στρώση προς στρώση του μοντέλου κατασκευής.	A) SLA B) DLP	Φωτοπολυμερή ρητίνη	Οστά, οδοντιατρικά μοντέλα, οδοντιατρικά εμφυτεύματα, ακουστικά βαρηκοΐας	A) υψηλή ανάλυση και ακρίβεια B) πολύτλοκα μέρη Γ) ομαλή επιφάνεια Δ) ευέλικτη ρύθμιση εκτύπωσης	A) έλλειψη αντοχής και ανθεκτικότητας B) επηρεάζεται από το υπεριώδες φως Γ) δεν ενδείκνυται για βαριά χρήση
Εκτόξευση υλικού MJ	Το υλικό εκτοξεύεται πάνω σε μία πλατφόρμα είτε με συνεχή προσέγγιση είτε με drag on demand (DOD)	A) MJM	A) πλαστικά B) πολυμερή: πολυπροπυλένιο, HDPE, PS, PMMA, PC, ABS, HIPS, EDP	Ιατρικά μοντέλα, οδοντικά καλούπια, οδηγίοι οδοντικών εμφυτευμάτων	A) υψηλή ακρίβεια B) χαμηλή σπατάλη υλικού Γ) πολλαπλά υλικά μέρη και χρώματα σε μια διεργασία	A) απαιτείται υποστηρικτική βάση B) περιορισμένα υλικά: πολυμερή και κερία μόνο
Εκτόξευση συνδετικού υλικού BJ	Κάνει χρήση δύο υλικών, ένα σε μορφή σκόνης και ένα συνδετικό υλικό σε υγρή μορφή. Μια κεφαλή κινούμενη στον άξονα x και y εναποθέτει στρώματα της σκόνης και συνδετικού υλικού το ένα πάνω στο άλλο.	A) PBH B) PP	A) ανοξείδωτος χάλυβας B) πολυμερή: ABS, PA, PC Γ) κεραμικά: γυαλί	Έγχρωμα μοντέλα, κυρίως χρωματική κωδικοποίηση της ανατομίας	A) εύρος χρωμάτων B) υποστηρίζει πολλά υλικά Γ) γρήγορη Δ) διαφορετικοί συνδυασμοί συνδετικού υλικού και σκόνης για τις διάφορες μηχανικές ιδιότητες	A) δεν είναι πάντα κατάλληλο για δομικά μέρη B) μεγάλος χρόνος προετοιμασίας
Εξώθηση υλικού ME	Το υλικό διέρχεται μέσα από το ακροφύσιο, όπου θερμαίνεται και στην συνέχεια εναποτίθεται στρώμα προς στρώμα.	A) FDM B) FFF	A) πλαστικά B) πολυμερή: ABS, PC, AB, νάιλον	Ιατρικά όργανα και συσκευές, ταχεία πρωτοτυποποίηση εξωτερικού σκελετού	A) πολύ οικονομική διαδικασία B) ευρεία διάδοση Γ) το πλαστικό ABS διαθέτει καλές δομικές ιδιότητες και είναι εύκολα προσβάσιμο	A) η ποιότητα εξαρτάται από το μέγεθος της ακτίνας του ακροφύσιου B) χαμηλή ακρίβεια και εξάρτηση από το πάχος του ακροφύσιου Γ) χαμηλή ταχύτητα Δ) απαραίτητη η πίεση επαφής για την αύξηση της ποιότητας

Εφαρμογές της τρισδιάστατης εκτύπωσης στην ιατρική

Σύντηξη κλίνης σκόνης PBF	Περιλαμβάνει τις τεχνικές: άμεση πυροσυσσώματωση μετάλλων με λέιζερ DMLS, τήξη με δέσμη ηλεκτρονίων EBM, επιλεκτική θερμική πυροσυσσώματωση SHS, επιλεκτική πυροσυσσώματωση με λέιζερ SLM και επιλεκτική πυροσυσσώματωση με λέιζερ SLS	A) SLS B) SLM Γ) EBM Δ) DMLS E) SHS	Υλικά σε μορφή σκόνης A) SHS: νάιλον B) DMLS,SLS,SLM : ανοξείδωτος χάλυβας τιτάνιο, αλουμίνιο, χρώμιο κοβαλτίου, χάλυβας Γ) EBM: τιτάνιο, χρώμιο κοβαλτίου, ανοξείδωτος χάλυβας, αλουμίνιο και χαλκό	Μοντέλα που απαιτούν πλέγμα, ιατρικές συσκευές όπως εμφυτεύματα και στερεώσεις	A) πολύ μικρό κόστος B) μικρό μέγεθος εκτυπωτή Γ) μεγάλο εύρος στην επιλογή υλικών	A) χαμηλή ταχύτητα, έλλειψη δομικών χαρακτηριστικών στα υλικά B) περιορισμένα μεγέθη Γ) εξαρτάται από το μέγεθος των κόκκων της σκόνης
Πλαστικοποίηση φύλλων SL	Περιλαμβάνει την προσθετική κατασκευή με υπέρηχους UAM και την κατασκευή πλαστικοποιημένων αντικειμένων LOM.	A) LOM B) UC	A) χαρτί B) πλαστικό Γ) φύλλα μετάλλων	Ορθοπεδική μοντελοποίηση οστικών επιφανειών	A) είναι γρήγορη B) χαμηλό κόστος Γ) εύκολη μεταχείριση των υλικών	A) εξάρτηση από χαρτί ή πλαστικό B) χρειάζεται μετέπειτα επεξεργασία Γ) περιορισμένα υλικά χρήσης
Κατευθυνόμενη εναπόθεση ενέργειας DED	Είναι μια πιο σύνθετη διαδικασία εκτύπωσης και χρησιμοποιείται για την επισκευή ή προσθήκη έξτρα υλικού σε κάποιο υπάρχον εξάρτημα	LMD	A) μέταλλα: χρώμιο κοβαλτίου, τιτάνιο	Περιορισμένα. Χρησιμοποιείται συνήθως για την επισκευή ήδη υπάρχον υλικών και την κατασκευή πολύ μεγάλων εξαρτημάτων	A) υψηλός έλεγχος της δομής των κόκκων B) υψηλή ποιότητα ανάλογα με την ταχύτητα Γ) υψηλή ακρίβεια, ανάλογα της ακρίβεια Δ) γρήγορη κατασκευή Ε) πυκνή δομή εξαρτήματος, δεν υπάρχει ανάγκη για στηρίγματα Ζ) καλύτερη επιλογή για την επισκευή εξαρτημάτων	A) περιορισμένα υλικά χρήσης B) κακή ποιότητα επιφάνειας Γ) η διαδικασία με σύρμα είναι λιγότερη ακριβής

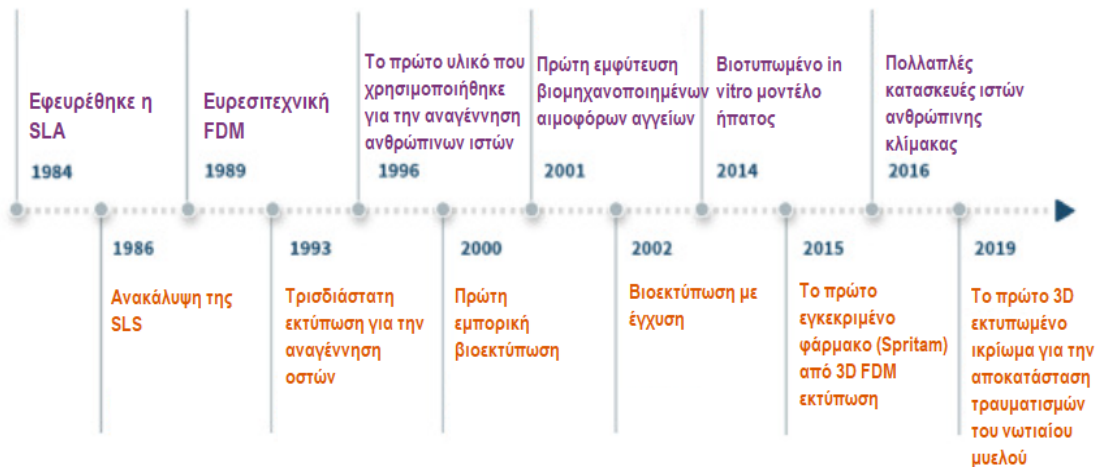
Πίνακας 1: (Aimar, Palermo and Innocenti, 2019).

6. Υλικά για την τρισδιάστατη εκτύπωση στις βιοϊατρικές εφαρμογές.

6.1 Εισαγωγή

Τα υλικά που χρησιμοποιούνται στην εκτύπωση βιολογικών εφαρμογών ονομάζονται βιοϋλικά και περιλαμβάνουν βιοϋλικά και κύτταρα. Στην τρισδιάστατη εκτύπωση τα βιοϋλικά αποτελούν έναν υποστηρικτικό χώρο για τα κύτταρα, στον οποίο χώρο μέσα τα κύτταρα αποκτούν δομική υποστήριξη και δυνατότητα κυτταρικής σύνδεσης, ούτως ώστε να

διαμορφωθούν τα κύτταρα και οι ιστοί. Στην ουσία τα βιοϋλικά λειτουργούν ως ECM για τα κύτταρα. Η ECM αποτελεί έναν χώρο μακρομορίων, στον οποίο τα κύτταρα μέσα επιβιώνουν, αποκτούν κάποια δραστηριότητα και ρυθμίζεται η κυτταρική τους συμπεριφορά. Έχει την δυνατότητα να μιμείται ένα κυτταρικό περιβάλλον με τρισδιάστατη δομή για τα κύτταρα. Τα βιοϋλικά που εκτυπώνονται θα πρέπει να είναι μη τοξικά και βιοσυμβατά. Προκειμένου να διατηρηθούν οι βιολογικές συμπεριφορές και οι λειτουργίες των βιολογικών ιστών, χρησιμοποιούνται διάφοροι βιοδιαλύτες ανάλογα με την τεχνική της τρισδιάστατης εκτύπωσης που θα χρησιμοποιηθεί. Το υλικό επιλογής της κάθε εκτύπωσης εξαρτάται από ένα σύνολο παραγόντων που θα πρέπει να λάβουμε υπόψιν. Οι παράγοντες αυτοί είναι, η μέθοδος εκτύπωσης, οι βιολογικοί ιστοί, ο τύπος των κυττάρων και οι βιολογικές διεργασίες που θα χρειαστεί να λάβουν χώρο (Tetsuka and Shin, 2020; Zhang et al., 2022a).



Εικόνα 36: Ράβδος σημαντικών χρονολογικών γεγονότων στον τομέα της τρισδιάστατης εκτύπωσης (Pugliese et al., 2021).

6.2 Απαραίτητοι παράμετροι για τα βιοϋλικά στην τρισδιάστατη εκτύπωση

Τα βιοϋλικά που χρησιμοποιούνται στην τρισδιάστατη εκτύπωση χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες, τα πολυμερή που στερεοποιούνται με τήξη, τις υδρογέλες και τα dECM. Μία από τις πιο σημαντικές παραμέτρους είναι η βιοσυμβατότητα, θα πρέπει τα κύτταρα να διαθέτουν τις κυτταρικές λειτουργίες τους, την δυνατότητα να προσκολλώνται καθώς και την κινητικότητα τους. Στις υδρογέλες είναι απαραίτητη η χρήση φωτοεκκινητών, οι οποίοι βοηθούν στην ένωση αυτών κάτω από το υπεριώδες ή το ορατό φως. Χρειάζεται όμως προσοχή κατά την χρήση τους, μην προκαλέσουν κάποια τοξικότητα στα κύτταρα στην περίπτωση που δεν θα λειτουργήσουν. Ο ρυθμός με τον οποίο τα βιοϋλικά αποικοδομούνται θα πρέπει να συμπίπτει με τον ρυθμό με τον οποίο αναπτύσσονται οι ιστοί, για να υπάρχει κατά την κατασκευή του ιστού καλή δομική υποστήριξη για τα κύτταρα. Ο βαθμός ελαστικότητας των υδρογελών παίζει και αυτός ρόλο στην συμπεριφορά των κυττάρων. Αυτό σχετίζεται με την κατάσταση στην οποία βρίσκονται οι υδρογέλες και τον βαθμό της υαλώδους μετάβαση τους (Tg). Όπως και την δυνατότητα που έχουν να αποκτούν ελαστικότητα ανάλογα με την διόγκωση που το νερό δημιουργεί στις υδρογέλες. Στην περίπτωση ικανοποιητικής

διόγκωσης της υδρογέλης, μπορούν να εμπεριέχονται πολλά βιοδραστικά μόρια και αυτό βελτιώνει σημαντικά την διαμόρφωση των κυττάρων, των ρυθμό πολλαπλασιασμού τους και τα χαρακτηριστικά τους.

Στην διαδικασία εξώθησης των βιοϋλικών λαμβάνουμε υπόψιν μια σημαντική παράμετρο, αυτή της μη νευτώνειας συμπεριφοράς των υλικών, δηλαδή το ιξώδες που το βιοϋλικό αποκτάει κατά την ροή του στην διαδικασία εναπόθεσης. Αυτό διότι στα βιοϋλικά καθώς διέρχονται από την κεφαλή εκτύπωσης, τους εφαρμόζεται πίεση πράγμα που προκαλεί την διατμητική αραιώση. Ο ρυθμός διάτμησης με το ιξώδες είναι αντιστρόφως ανάλογα μεγέθη, όταν το ιξώδες μειώνεται ο ρυθμός διάτμησης αυξάνεται. Οι Yucel et al. έχουν επισημάνει πως η διατμητική δύναμη έχει βοηθητικό ρόλο στην διαμόρφωση της υδρογέλης και την ευθυγράμμιση των αλυσίδων, πετυχαίνοντας την μείωση του ιξώδους στην διαδικασία διανομής και ταυτόχρονα την διατμητική αραιώση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η διαδικασία να γίνεται με ευκολία και τα βιοϋλικά να διατηρούν τις ιδιότητές τους. Επίσης, πρέπει να προσέχεται η τάση διαρροής που εφαρμόζεται κατά την διανομή του ρευστού, θα πρέπει να είναι αρκετά μικρή. Διότι η τάση της διαρροής έχει άμεση επιρροή στην διατμητική τάση, με αποτέλεσμα εάν είναι μεγαλύτερη της να δημιουργηθούν φθορές στο βιοϋλικό. Όπως επίσης η τάση διαρροής συμβάλει στην ομοιογενή κατανομή των κυττάρων στο βιοϋλικό (Tetsuka and Shin, 2020).

6.3 Πολυμερή τήξης (Melt-cure polymers)

Τα πολυμερή τήξης παρουσιάζουν αυξημένη μηχανική αντοχή και ανθεκτικότητα, καθώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την στήριξη των ιστών και των κυττάρων. Κάποια από αυτά είναι η πολυκαπρολακτόνη (PCL), το πολυγαλακτικό οξύ (PLA) και η πολυουρεθάνη (PU). Το PCL έχει σημείο τήξης περίπου στους 60 °C, είναι χαμηλό και επομένως είναι κατάλληλο να χρησιμοποιηθεί ως ικρίωμα. Η χαμηλή θερμοκρασία αποτρέπει την δημιουργία βλαβών στα κύτταρα. Άλλες εφαρμογές του υλικού PCL που έχουν γίνει είναι στην ανακατασκευή χόνδρου, στην δημιουργία οστών, μυών και σε αγγειακά δίκτυα. Εφαρμογές των PLA και PU έχουν γίνει σε καρδιά-on-a-chip και σε νευρικούς ιστούς για μοσχεύματα. Κάτι που περιορίζει τις εφαρμογές τους είναι η ανάγκη των υψηλών θερμοκρασιών και της παρουσίας τοξικών διαλυμάτων, κάτι που σαν αποτέλεσμα έχει την μη κυτταρική συμβατότητα με τα κύτταρα. Επίσης είναι δύσκολη η ανάμιξη τους με τις υδρογέλες των κυττάρων (Tetsuka and Ryon Shin, 2020).

6.4 Υδρογέλη (Hydrogel)

Οι υδρογέλες έχουν σημαντική χρήση ως βιοϋλικά, καθώς περιλαμβάνουν μεγάλη ποσότητα νερού και αυτό βοηθάει στην διόγκωση τους. Τις κατηγοριοποιούμε σε δύο κατηγορίες, τις φυσικές υδρογέλες, όπως το κολλαγόνο, η ζελατίνη, HA, το αλγινικό, και τις συνθετικές υδρογέλες, όπως PLGA, PEGDA. Οι υδρογέλες μπορούν και αποκτούν μια δομή που μοιάζει με υφή γέλης (ζελέ) μετά από κάποια επεξεργασία διασταύρωσης. Η μορφή των υδρογελών μπορεί να είναι μόνιμη ή αναστρέψιμη και αυτό εξαρτάται από την διαδικασία επεξεργασίας

της. Οι μη αναστρέψιμες υδρογέλες κατά των σχηματισμό τους δημιουργούν ομοιοπολικούς δεσμούς, ενώ αντίθετα οι αναστρέψιμες υδρογέλες σχηματίζουν δεσμούς υδρογόνου και ιοντικούς δεσμούς. Αν και τα μόνιμα υδρογέλη έχουν αναπτύξει δεσμούς σκλήρυνσης έχουν μεγαλύτερη μηχανική αντοχή από τα αναστρέψιμα υδρογέλη. Για την καλύτερη μηχανική αντοχή οι υδρογέλες ενώνονται με τα πολυμερή τήξης όπως τα PCL και τα PLGA (Tetsuka and Shin, 2020).

6.4.1 Φυσικά υδρογέλη (Natural hydrogel)

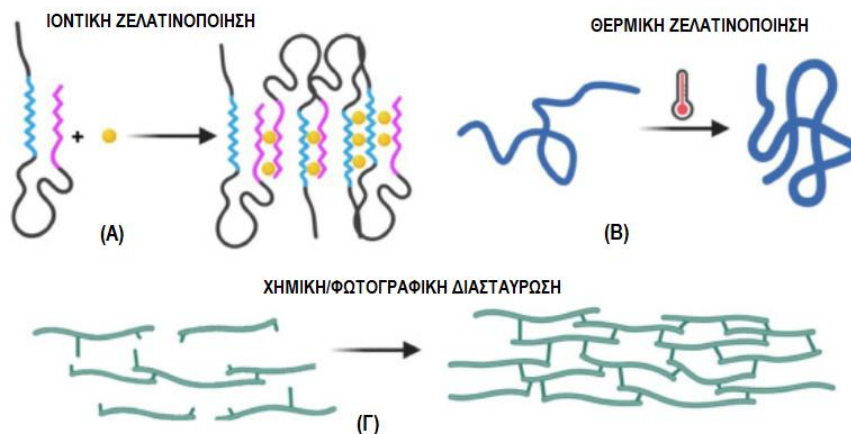
Οι πιο διαδεδομένες και χρησιμοποιήσιμες φυσικές υδρογέλες για την κατασκευή τρισδιάστατων βιολογικών δομών είναι η ζελατίνη, το κολλαγόνο, το αλγινικό και το HA. Είναι βιοδιασπώμενα υλικά και μοιάζουν αρκετά με τις λειτουργίες που παρέχουν τα ECM. Επίσης διαθέτουν συγκεκριμένα δομικά χαρακτηριστικά και μοριακό βάρος λόγω της διαδικασίας παραγωγής τους. Το κολλαγόνο είναι μια πρωτεΐνη και αποτελεί ένα από τα βασικά μέρη της φυσικής ECM, και έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτύπωση ήπαρ σε τσιπ, για ιστούς και για χόνδρους. Η ζελατίνη, φτιάχνεται από μια διαδικασία που περνάει το κολλαγόνο, αυτή της υδρόλυσης, όπου αυτό προκαλεί την αλλαγή της δομής της και έτσι παράγεται το πολυμερές της ζελατίνης. Η ζελατίνη σε σχέση με το κολλαγόνο έχει μικρότερη αντιγονικότητα και με την αύξηση της θερμοκρασίας (πάνω από 37 °C) αλλάζει η δομή της και υγροποιείται. Αυτό το χαρακτηριστικό κάνει την ζελατίνη ιδανική για εφαρμογές οργάνων σε τσιπ. Επίσης η ζελατίνη μαζί με μια μεθυλομάδα μπορεί και παράγει μια υδρογέλη που φωτοπολυμερίζεται, GelMA, η οποία είναι ιδανική για τρισδιάστατη εκτύπωση και εφαρμόζεται στην μηχανική των ιστών. Το αλγινικό και το HA επίσης παράγουν ικρίωματα για εφαρμογές σε χόνδρους, χονδροκύτταρα, αγγεία, δερματικό ιστό και μυϊκές κατασκευές. Κάποια άλλα φυσικά υδρογέλη είναι το ινωδογόνο, η θρομβίνη, χιτοζάνη και η αγαρόζη, με εφαρμογές σε δερματικό και μυϊκό ιστό, στην μετατροπή φαρμάκων σε ιστό, στην ανακατασκευή χόνδρων και οστών (Tetsuka and Shin, 2020; Zhang et al., 2022a).

6.4.2 Συνθετικά υδρογέλη (Synthetic hydrogel)

Τα συνθετικά υδρογέλη έχουν καθορισμένη δομή και ιδιότητες, όπως ο ρυθμός αποικοδόμησης, η μηχανική αντοχή και τα δομικά χαρακτηριστικά, όλα αυτά διευκολύνουν την διαδικασία της κυτταρικής προσκόλλησης. Η υδρογέλη PHEMA (2-υδροξυαιθυλομεθακρυλικού) είναι ένα υλικό που χρησιμοποιείται πολύ από το 1960 ως εμφυτεύσιμο υλικό. Τα πιο χρησιμοποιημένα υλικά υδρογελών είναι το PEG και το Pluronic F-127. Το PEGDA παράγεται με την προσθήκη φωτοεκκινητών. Χρησιμοποιείται για την κατασκευή αγγείων και αυτιών. Κάποια άλλα συνθετικά υδρογέλη είναι, μεθακρυλικό πολυ-(αιθυλενογλυκόλη) PEGMA, τετραακρυλικό πολυ-(αιθυλενογλυκόλη) PEGTA. Το Pluronic F-127 έχει πολύ καλή ανταπόκριση στην θερμοκρασία, καθώς μπορεί και μετατρέπεται σε υγρή μορφή με χαμηλή θερμοκρασία. Τα PVA μπορούν να κατασκευάσουν υδρογέλες και χρησιμοποιούνται σε αγγειακούς ιστούς και χόνδρους, εμφανίζοντας μηχανική αντοχή υψηλότερη σε σχέση με τις άλλες συνθετικές υδρογέλες (Tetsuka and Shin, 2020).

6.4.3 Υβριδικά υδρογέλη (Hybrid hydrogel)

Τα υβριδικά υδρογέλη είναι ένας συνδυασμός από φυσικές και συνθετικές υδρογέλες, συνδυάζοντας με αυτό τον τρόπο την καλή συμβατότητα με τα κύτταρα που διαθέτουν οι φυσικές γέλες και τις δυνατότητες επεξεργασίας των συνθετικών γέλων. Ως αποτέλεσμα τα υβριδικά υδρογέλη που παράγονται διαθέτουν υψηλή μηχανική αντοχή και παρουσιάζουν καλή βιωσιμότητα για τα κύτταρα προσφέροντας τους ένα περιβάλλον ECM. Με την τεχνική της υβριδοποίησης μπορούμε να κατασκευάσουμε υδρογέλες βιοϋμενίων που εμφανίζουν πολύ καλή ικανότητα εκτύπωσης και κυτταρική συμβατότητα. Οι Yin et al δημιούργησαν αντιστρέψιμες υδρογέλες με ζελατίνη και GelMA αλλάζοντας την θερμοκρασία βιοσύνδεσης και με αυτόν τον τρόπο κατάφεραν έγιναν πιο επεξεργάσιμα κατά την διαδικασία εκτύπωση. Τα υβριδικά υδρογέλη διαθέτουν καλύτερη κυτταρική συμβατότητα από αυτά της GelMA. Έχουν δημιουργηθεί αρκετοί ακόμη συνδυασμοί υδρογελών, όπως PEG-GelMA που διαθέτουν καλή βιωσιμότητα και προσκόλληση κυττάρων, τα υδρογέλη με PVA-ζελατίνη και PEG που χρησιμοποιούνται στην ανάπλαση του χόνδρου, τα υδρογέλη από Pluronic F-127 και αλγινικό που διαθέτουν υψηλή κυτταρική βιοσυμβατότητα και μακροχρόνια δομική πιστότητα. Επίσης έχουν χρησιμοποιηθεί και συνθετικά όπως η PCL και το PDMS (πολυδιμεθυλοσιλοξάνιο) μαζί με αλγινικό, κολλαγόνο, ζελατίνη και ινωδογόνο. Σε μία πρόσφατη έρευνα οι Pawar et al. Ανέπτυξαν υδατοδιαλυτά μελάνια με βάση τα νανοσωματίδια, τα οποία αποκτούν στερεή μορφή έπειτα από την έκθεσή τους στην υπεριώδη ακτινοβολία, με αυτό τον τρόπο μπορεί να γίνεται εκτύπωση των υδρογελών σε υδατινό διάλυμα. Τα διαλύματα αυτά έχουν βάση το TPO που είναι ένα οξύδιο (2,4,6-τριμεθυλοβενζοϋλο-διφαινυλοφωσφινικό οξύδιο) (Tetsuka and Shin, 2020).



Εικόνα 37: Διάφοροι τύποι ζελατινοποίησης. Α) Ιοντική, Β) Θερμική, Γ) Χημική/ Φωτογραφική (Pugliese et al., 2021).

6.5 dECM

Το dECM αποτελεί ένα βιοϋλικό που μπορεί και μιμητέ τις βιολογικές λειτουργίες των ιστών. Ένα υστέρημα των φυσικών βιοϋλικών είναι ότι δεν μπορούν να μιμηθούν την λειτουργία του περιβάλλοντος των φυσικών ECMs καθώς έχουν έλλειψη από αρκετά σημαντικά συστατικά τους και αυτό τα καθιστά μη ικανά να μιμηθούν τις λειτουργίες των ζωντανών ιστών. Για αυτό τον λόγο γίνονται έρευνες πάνω στην dECM, της οποίας κύρια συστατικά είναι οι ζωντανοί ιστοί και τα όργανα. Χρησιμοποιείται ευρέως στην τρισδιάστατη εκτύπωση, στην μηχανική ιστών στην αναγεννητική ιατρική καθώς είναι η μόνη που διαθέτει παρόμοια λειτουργία με αυτή των φυσικών ECMs. Οι Pati et al. δημιούργησαν βιοϋλικά από αποκυτταροποιημένους ιστούς χόνδρου, λιπώδεις και καρδιακούς ιστούς. Αποδείχθηκε πως η χρήση των dECMs ως βιοδιεγέρτες για την τρισδιάστατη εκτύπωση εμφανίζουν αυξημένη λειτουργικότητα σε σχέση με τους βιοδιεγέρτες που παράχθηκαν από κολλαγόνο. Έχουν κατασκευαστεί με επιτυχία σκελετικοί μύες από σκελετικούς βιοσυνδέσμους dECM. Άλλη μελέτη απέδειξε πως με την αύξηση των γενετικών οστικών γονιδίων από ανθρώπινα βλαστικά κύτταρα του λιπώδη ιστού μέσα σε κατασκευές dECMs-PCL είναι πιο αποτελεσματικό συγκριτικά με την χρήση ικριωμάτων PCL. Καταλαβαίνουμε πως η χρήση των dECM συμβάλει στην εκτύπωση λειτουργικών βιολογικών ιστών με ζωντανούς ιστούς πλησιάζοντας έτσι το περιβάλλον ενός οργάνου (Tetsuka and Shin, 2020).

7. Τρισδιάστατα υλικά εκτύπωσης

7.1 Εκτυπώσιμα στερεά πολυμερή μελάνια (Solid polymers-based inks)

Αποτελούν μια από τις πιο χρησιμοποιημένες κατηγορίες βιοϋλικών, που μπορεί να έχει την μορφή νήματος για χρήση στην μέθοδο της FDM, μπορεί να είναι σε μορφή σκόνης για την πρακτική SLS, σε μορφή διαλύματος για την SLA και στην μορφή γέλης για την εκτύπωση DIW (άμεσης γραφής με μελάνι). Κάποια χαρακτηριστικά αυτών είναι πως διαθέτουν ρυθμιζόμενες μηχανικές ιδιότητες και ρυθμούς αποικοδόμησης καθώς και την δυνατότητα να διαλύονται μέσα σε οργανικούς διαλύτες όπως το διχλωρομεθάνιο, το τετραϋδροφουράνιο ή το διμεθυλοσουλφοξείδιο (Pugliese et al., 2021).

7.2 Ακρυλονιτρίλιο βουταδιένιο στυρένιο ABS (Acrylonitrile butadiene styrene)

Τα ABS είναι πλαστικά που χρησιμοποιούνται συστηματικά στην τρισδιάστατη εκτύπωση. Αποτελείται από ένα πετροχημικό συμπολυμερές που έχει βάση το πολυβουταδιένιο με υψηλή αντοχή και ευελιξία συγκριτικά με τα εύθραυστα πολυεστερικά υλικά. Επίσης διαθέτει υψηλή αντοχή σε ένα εύρος θερμοκρασιών από -20 °C έως 80 °C και εμφανίζει τήξη στους 105 °C. Έτσι, γίνεται ευέλικτο για χρήση στις μεθόδους FDM και SLA. Ωστόσο, δεν είναι βιοαποικοδομήσιμο, με αποτέλεσμα να μικραίνει, όταν έρχεται σε επαφή με τον αέρα. Ακριβώς και για αυτόν τον λόγο, χρησιμοποιείται περισσότερο στην μηχανική του χόνδρου και του πυρήνα του μυελού (Pugliese et al., 2021).

7.3 Πολυγαλακτικό οξύ PLA (Polylactic acid)

Το PLA είναι ένα βιοϋλικό που χρησιμοποιείται αρκετά στην τεχνική FDM. Οι λόγοι είναι επειδή έχει μικρό κόστος, είναι εύκολο στην επεξεργασία του, διαθέτει καλή βιοσυμβατότητα και βιοαποικοδομησιμότητα σε σύγκριση με το ABS. Χρησιμοποιεί ανανεώσιμες πρώτες ύλες για την κατασκευή του, εκ των οποίων είναι το άμυλο καλαμποκιού, το οποίο μπορεί να αντέχει τις υψηλές θερμοκρασίες κατά την εξώθηση (190 °C έως 230 °C, με σημείο τήξης στους 175 °C). Ένας από τους ενδοιασμούς χρήσης του PLA είναι το γεγονός ότι κάποιες φορές μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονή των ιστών ή ακόμη και σε κυτταρικό θάνατο διότι απελευθερώνεται γαλακτικό οξύ κατά την αποικοδόμηση. Για την αποφυγή αυτού συνδυάζουμε τα PLA με ανθρακούχα φωσφορικά άλατα ασβεστίου καθώς διαθέτουν την ικανότητα να εξισορροπούν την οξύτητα και να ρυθμίζουν το pH του. Παρ' όλα αυτά, το PLA εμφανίζει πολύ καλή αντοχή στην θλίψη και υψηλές μηχανικές ιδιότητες. Για αυτόν τον λόγο χρησιμοποιείται κυρίως στην κατασκευή μυοσκελετικών μηχανικών ιστών. Για μεγαλύτερη αντοχή στην περίπτωση αυτή συνδυάζουμε το PLA με κεραμικό υλικό. Μια ακόμη εφαρμογή του είναι στην κατασκευή άκαμπτων αρθρώσεων και ορθοπεδικών στηρίξεων (Pugliese et al., 2021).

7.4 Πολυκαπρολακτόνη PCL (Poly caprolactone)

Είναι ένας πολυεστέρας με παρόμοια χαρακτηριστικά με το PLA με θερμοκρασία τήξης τους 60 °C. Αναδεικνύονται κατά την θέρμανσή της οι πολλοί καλές ρεολογικές και ιξωδοελαστικές ιδιότητες, θέτοντάς την ένα από τα πρωταρχικά υλικά χρήσης της τεχνολογίας FDM. Έχει τις προοπτικές να κατασκευάζει εμφυτεύματα που να ταιριάζουν και να προσαρμόζονται στο περιβάλλον της ανατομικής δομής, διαθέτοντας τα φυσικά, χημικά και βιολογικά χαρακτηριστικά τους. Ο χρόνος που απαιτείται για το υλικό PCL, για να αρχίσει να αποικοδομείται είναι 6 μήνες. Αυτό είναι ένα πλεονέκτημα που προσφέρει σταθερότητα στο σώμα και δίνει τον απαραίτητο χρόνο για την προσαρμογή του υλικού, καθώς όλη η διαδικασία αποικοδόμησης κρατάει 3 χρόνια. Η διαδικασία γίνεται με όσο το δυνατόν φυσικό τρόπο για τον οργανισμό, δίνοντας του το κατάλληλο χρόνο για την αναγέννηση και επούλωση των ιστών. Σημαντικό είναι ότι η πλήρης απορρόφηση του υλικού δεν προκαλεί κάποια επιβλαβή αντίδραση στον οργανισμό, όπως αυτό συμβαίνει με το PLA. Επίσης μπορεί να παράγει ικρίσματα με διασυνδέσεις της τάξεως των νάνο και μικρο ινών, σε έναν συνδυασμό με τις τεχνικές SLS και DIW (Pugliese et al., 2021).

7.5 Πολυανθρακικό PC (Polycarbonate)

Το PC αποτελεί ένα βιοϋλικό με υψηλή αντοχή και με ανώτατη θερμοκρασία αντοχής χωρίς κάποια παραμόρφωση στους 150 °C. Αλλά έχει το μειονέκτημα ότι απορροφάει πολύ ατμοσφαιρική υγρασία και αυτό επιφέρει αλλαγές στην απόδοση και την αντοχή της κατά την εκτύπωση. Σε πρόσφατες ιατρικές εφαρμογές έχει χρησιμοποιηθεί το PC ως ικρίωμα, με ρυθμιζόμενη απορροφητικότητα (1-30%), με μηχανικές ιδιότητες που έχουν την τάση διαρροής και κάποια ακόμη χαρακτηριστικά, τα οποία επηρεάζονται με την αύξηση του πορώδους

ικριώματος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι μηχανικές επιδόσεις να μειώνονται (Pugliese et al., 2021).

7.6 Πολυμερή υψηλών επιδόσεων PEEK, PEKK, ULTEM (High performance polymers)

Η ανάγκη για εξελιγμένες μεθόδους τρισδιάστατης εκτύπωσης οδήγησε στην εύρεση νέων υλικών με αυξημένες αποδόσεις και μηχανικές ιδιότητες παρόμοιες με αυτές των μετάλλων. Τα πολυμερή αυτά εμφανίζουν υψηλές αποδόσεις καθώς και υψηλή θερμική και μηχανική απόδοση, και συγκριτικά με τα μέταλλα είναι ελαφρύτερα. Για αυτό, και τα προτιμούμε σε εκτυπώσεις, σε εφαρμογές στην βιοϊατρική, αλλά και σε άλλους τομείς, όπως είναι η αεροδιαστημική και η αυτοκινητοβιομηχανία. Λόγω του υψηλού σημείου τήξης, περίπου 350 °C, τα PEEK, PEKK και ULTEM δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε όλους τους FDM εκτυπωτές. Ένας εκτυπωτής FDM μπορεί να φτάσει σε υψηλές θερμοκρασίες, πλησιάζοντας τους 230 °C (πριν την εκτύπωση του υλικού) και κατά την εξώθηση του να φτάσει τους 350 °C στον κλειστό θάλαμο. Στους εκτυπωτές στους οποίους μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα πολυμερή αυτά, η έκθεση τους στις υψηλές θερμοκρασίες, τους προσφέρει περισσότερη αντοχή στην θερμότητα, καθώς και την δυνατότητα να αποστειρώνονται με ατμό χωρίς να μαλακώσουν. Το PEEK έχει χρησιμοποιηθεί για τρισδιάστατες εκτυπώσεις οστικών ιστών και συγκεκριμένα για εμφυτεύματα του κρανίου και των οστών του προσώπου. Αποτελεί ένα πολυμερές με άριστες μηχανικές ιδιότητες και ελαστικότητα καθώς και μεγάλη αντοχή στον εφελκυσμό. Ο συνδυασμός των παραπάνω χαρακτηριστικών καθιστά τα πολυμερή αυτά ιδανικά για αρκετές ιατρικές εφαρμογές (Pugliese et al., 2021).

7.7 Πολυπροπυλένιο PP (Polypropylene)

Το PP αποτελεί ένα θερμοπλαστικό πολυμερές με την μορφή κρυστάλλου, κατασκευάζεται από προπένιο ή προπυλένιο. Έχει θερμοκρασία τήξης στους 165 °C και είναι ένα από τα πιο ελαφρύ πολυμερή. Αυτό του δίνει την δυνατότητα να πρωταγωνιστεί σε εφαρμογές που είναι επιθυμητή η εξοικονόμηση βάρους. Κάποια χαρακτηριστικά του PP είναι η καλή αντοχή στην τριβή, η απορρόφηση των κραδασμών όπως και η ακαμψία και η αντοχή του στην θραύση. Από την άλλη, τα μειονεκτήματά του είναι, αφενός η μικρή αντοχή στις χαμηλές θερμοκρασίες, δεν αντέχει, δηλαδή, σε βαθμούς κάτω του -20 °C, και αφετέρου ότι είναι ευαίσθητα στην υπεριώδη ακτινοβολία και η έκθεση του σε αυτήν, προκαλεί την διόγκωσή του με ταχύς ρυθμούς. Το PP χρησιμοποιείται για την κατασκευή τρισδιάστατων ορθοσωμάτων σε ασθενείς για την θεραπεία καταγμάτων. Αυτό το υλικό είναι ιδανικό, διότι είναι πολύ ελαφρύ και έχει καλή αντοχή στην δυσκαμψία (Pugliese et al., 2021).

7.8 Πολυαμίδια (Polyamides)

Χρησιμοποιούνται στην τεχνική της SLS εκτύπωσης. Κάποια παράγωγά της, όπως το νάιλον μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στην εκτύπωση FDM. Τα πολυαμίδια συνήθως τα χρησιμοποιούμε για εκτυπώσεις προϊόντων που σχετίζονται με το δέρμα, διότι παρουσιάζουν πολύ καλή βιοσυμβατότητα. Επίσης, τα πολυαμίδια διαθέτουν υψηλά χημικά και μηχανικά χαρακτηριστικά κάτι που τα καθιστά να έχουν καλή σταθερότητα, ακαμψία, ευελιξία και αντοχή

στους κραδασμούς. Μία από τις τελευταίες εφαρμογές της ήταν η κατασκευή πορώδους ικρίωματος για την αναγέννηση οστών, στην οποία τα πολυαμίδια συνδυάστηκαν μαζί με υδροξυαπατίτη (Pugliese et al., 2021).

7.9 Θερμοπλαστική πολυουρεθάνη TPU (Thermoplastic polyurethane)

Το TPU αποτελεί ένα θερμοπλαστικό που είναι εύκαμπτο και αντέχει στην τριβή. Αν και το υλικό αυτό έχει ένα ευρύ φάσμα θερμοκρασιών από 210 °C έως 350 °C δεν χρησιμοποιείται για τη κατασκευή σε υψηλές θερμοκρασίες, διότι δεν διαθέτει καλή αντοχή στις υψηλές θερμοκρασίες. Εκτός αυτού το TPU εμφανίζει αρκετά καλές μηχανικές ιδιότητες με δυνατότητα ρύθμισης, με μέτρο ελαστικότητας να παίρνει τιμές από 5 έως 100 MPa και με ποσοστό αντοχής επιμήκυνσης στην θραύση 300%. Χρησιμοποιείται στην κατασκευή προϊόντων, όπως είναι οι πάτοι, ορθώσεις ποδιών και για την στήριξη του αντίχειρα (Pugliese et al., 2021).

7.10 Υλικά με βάση τα κεραμικά (Ceramic-based materials)

Τα κεραμικά υλικά εκτύπωσης τα συναντάμε αρκετά στις βιοϊατρικές εφαρμογές εκτύπωσης, καθώς διαθέτουν υψηλή ακαμψία και καλή συμβατότητα με την δομή του οστού. Για αυτό και χρησιμοποιούνται στην ορθοπεδική και την οδοντιατρική χειρουργική. Λόγω της υψηλής θερμοκρασίας τήξης των κεραμικών δεν υπάρχει κάποια μέθοδος τρισδιάστατης εκτύπωσης που να υποστηρίζει τέτοιες θερμοκρασίες, πάνω από 2000 °C. Ωστόσο, υπάρχει μια εναλλακτική στην οποία το κεραμικό χρησιμοποιείται στην μορφή σκόνης και έτσι μπορεί να πραγματοποιηθεί η τεχνική της FDM (Pugliese et al., 2021).

7.11 Περιορισμοί των βιοϋλικών μελανιών

Αν και τα βιοϋλικά μελάνια έχουν αναπτυχθεί πρόσφατα, εμφανίζουν ακόμη αρκετούς περιορισμούς στην χρήση τους στην τρισδιάστατη εκτύπωση των ιστών. Ένα από τα προβλήματα που παρουσιάζουν τα βιοϋλικά είναι το ποσοστό βιωσιμότητας που εμφανίζουν τα κύτταρα, καθώς και το δίκτυο αγγείωσης που παρουσιάζουν μέσα στο υλικό. Για να κατασταλεί η καταστροφή των κυττάρων είναι αναγκαία η κατασκευή πορώδων δομών βιοσύνθεσης, καθώς ενισχύουν την οξυγόνωση και θρέψη των κυττάρων. Έχουν πραγματοποιηθεί κάποια πειράματα πάνω στην βιωσιμότητα διαφόρων βιοϋμενίων. Για παράδειγμα, οι Fedorovich et al. παρακολούθησαν την βιωσιμότητα των κυττάρων, της Matrigel, του Pluronic F-127, του αλγινικού και της αγαρόζης. Τα αποτελέσματα αυτών μετά από κάποιες μέρες έδειξαν ότι υπήρχε αυξημένη βιωσιμότητα στα κύτταρα της Matrigel και του αλγινικού (90%). Στην αγαρόζη μειώθηκε (70%), ενώ στο Pluronic F-127 δεν παρέμειναν καθόλου βιώσιμα κύτταρα. Ένας ακόμη παράγοντας είναι η συγκέντρωση των βιοσυνδέσμων. Οι Ouyang et al. σε ένα πείραμα τους έδειξαν πως ο συνδυασμός ζελατίνης (5%) και αλγινικού (1%) φτάνει κοντά στο 100% της βιωσιμότητας των κυττάρων, ενώ σε έναν συνδυασμό των ίδιων υλικών αλλά με άλλες συγκεντρώσεις 10% ζελατίνης και 1% αλγινικό, παρατηρήθηκε η βιωσιμότητα να μειώνεται στο 70% μόλις σε ένα περιθώριο 6 ωρών. Άλλη μία παράμετρος είναι η μέθοδος εκτύπωσης. Με την τεχνική εξώθησης έχουμε μεγαλύτερο ποσοστό βιωσιμότητας από ό,τι με την μέθοδο σταγονιδίων. Σημαντική, επίσης, είναι και η ικανότητα μίμησης του βιολογικού περιβάλλοντος.

Θα πρέπει να προσφέρουν ένα περιβάλλον παρόμοιο με αυτό της ECM που να επιτρέπει στα κύτταρα να αναπτυχθούν και να διασυνδεθούν κατάλληλα. Επίσης, είναι δύσκολο για τους βιοσυνδέσμους να αποκτήσουν υψηλή κυτταρική πυκνότητα, όπως στους εγγενής ιστούς. Ένα τελευταίο μειονέκτημα είναι πως μερικά βιοϋλικά μπορεί να προκαλέσουν κυτταροτοξικότητα στα κύτταρα (Tetsuka and Shin, 2020).

7.12 Συγκεντρωτικός πίνακας βιοϋλικών

ΒΙΟΥΛΙΚΑ	ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ
<i>Melt-cure polymers</i>			
PCL	Υψηλή μηχανική αντοχή, εξαιρετική ανθεκτικότητα	Υψηλές θερμοκρασίες επεξεργασίας, χαμηλή κυτταρική συμβατότητα, ανάγκη τοξικών διαλυτών	Συκώτι σε chip, χόνδρος, οστά, μυς
PLA			Καρδιά σε chip
PU			Νευρικός ιστός, μυϊκός τένοντας
<i>Natural hydrogels</i>			
Alginate	Υψηλή κυτταρική συμβατότητα, εγγενές μικροπεριβάλλον που μοιάζει με ECM	Χαμηλή δυνατότητα επεξεργασίας	Χόνδρος, αγγειακή κατασκευή
Matrigel			Μετατροπή φαρμάκων σε ηπατικό ιστό
Collagen			Συκώτι σε chip, χόνδρος, κατασκευή ετερογενούς ιστού
Gelatin			Ήπαρ σε chip
Fibrinogen			Δέρμα, μυς
Thrombin			Βιοσύνδεσμος υψηλής κυτταρικής πυκνότητας
Hyaluronan			Κατασκευή που μοιάζει με αγγείο
Chitosan			Χόνδρος, οστό, δέρμα
Agarose			Αγγειακό δίκτυο
<i>Synthetic hydrogels</i>			
GelMA	Μέτρια μηχανική αντοχή, καλή ευαισθησία στη θερμοκρασία και ικανότητα φωτοδιασταύρωσης	Χαμηλή δυνατότητα επεξεργασίας	Συκώτι σε chip, αγγειακές κατασκευές
PVA, PEG, PEGDA, PEGMA, PEGTA			Αγγειακές κατασκευές, χόνδρος
Pluronic F-127-PLGA			Αγγειακά δίκτυα, χόνδρος, οστό, μυς
<i>Hybrids</i>			
Gelatin-GelMA, PEG-GelMA	Καλή μηχανική αντοχή, υψηλή κυτταρική συμβατότητα		Μυς, αγγειωμένοι οστικοί ιστοί
PVA-gelatin-PEG			Χόνδρος
Pluronic F-127-alginate			Μύες, οστά

Εφαρμογές της τρισδιάστατης εκτύπωσης στην ιατρική

PCL-alginate			Ικρίωμα για μηχανική ιστών, χόνδρος, αναγεννητική ιατρική
PCL-PLGA-HA-gelatin-collagen			Ικρίωμα για μηχανική ιστών, χόνδρος, μύς
PCL-fibrinogen-collagen			Χόνδρος
dECM			
	Διατήρηση εγγενών συστατικών ECM	Μεγάλος χρόνος επεξεργασίας	Μύες, οστά

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά κάποιων βιοϋλικών και οι εφαρμογές τους (Tetsuka and Shin, 2020).

8. Έξυπνα πολυμερή στην βιοϊατρική

Ονομάζονται έξυπνα διότι συνδυάζουν μια σειρά από χαρακτηριστικά που τα καθιστούν αρκετά ικανά για εφαρμογές στην βιοϊατρική προσφέροντας πολλά οφέλη και ακρίβεια στην εκτύπωση. Ανταποκρίνονται στα ερεθίσματα αυτοθεραπείας και μνήμης σχήματος (Huang et al., 2019).

8.1 Θερμοαντιδραστικά πολυμερή (Thermoresponsive polymers)

Τα Pluronic είναι ιοντικά συμπολυμερή και αποτελούνται από ένα υδρόφοβο οξείδιο του ΡΡΟ (πολυπροπυλενίου) και από ένα υδρόφιλο οξείδιο του ΡΕΟ (πολυαιθυλενίου). Έχουν την δυνατότητα αυτοσυναρμολόγησης μέσα σε υδατικό διάλυμα και οι συνθήκες σμίκρυνσης ελέγχονται από την συγκέντρωση και την θερμοκρασία. Για να μειωθεί η επιφανειακή τάση των Pluronic, όταν αυτό είναι απαραίτητο, τα υδρόφοβα μέρη συσσωρεύονται. Κάποια μειονεκτήματα των αμφίφυλων πολυμερή είναι ότι διαλύονται γρήγορα έχουν μικρό χρόνο παραμονής και ασθενής μηχανική αντοχή. Το Pluronic καθώς και τα παράγωγά τους έχουν ευρεία χρήση, κατασκευάζονται ικρίωματα ιστών, υδρογέλη μεγάλης ανθεκτικότητας και αντιβακτηριακές κόλλες. Ένα ακόμη υλικό της κατηγορίας αυτής είναι το PNiPAAm (πολύ N-ισοπροπυλακρυλαμίδιο), είναι ένα θερμοευαίσθητο πολυμερές με υδρόφιλη-υδρόφοβη συμπεριφορά στο νερό και LCST (χαμηλότερη κρίσιμη θερμοκρασία) στους 32°C. Όταν η θερμοκρασία είναι κάτω από το LCST τότε το PNiPAAm παρουσιάζει υδρόφιλη συμπεριφορά, ενώ όταν είναι υψηλότερη από το LCST το PNiPAAm μετατρέπεται σε υδρόφοβο. Τα PU NPs (νανοσωματίδια πολυουρεθάνης) παρουσιάζουν θερμοκή ανθεκτικότητα. Τα χαρακτηριστικά όπως η μεταβολή της μορφής και η ρεολογική συμπεριφορά της επηρεάζονται από την θερμότητα. Λόγω της θερμοαπορροφητικότητας τους μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδιασπώμενα στεντ ή βιοσυσσωρευτές και για την μεταφορά κυττάρων (Huang et al., 2019).

8.2 Φωτοαντιδραστικά πολυμερή (Photoresponsive polymers)

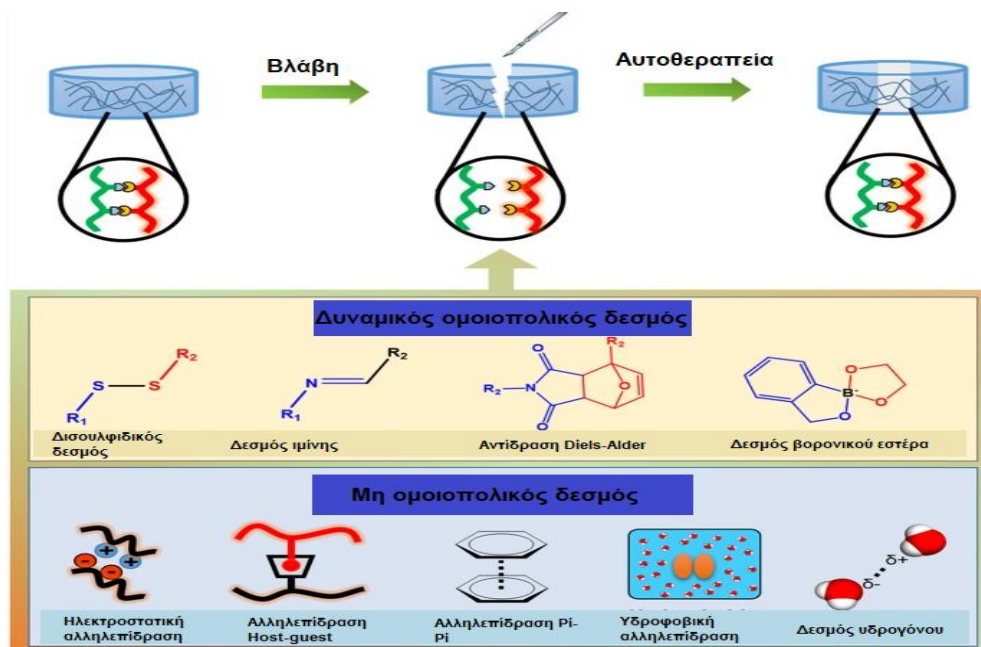
Τα φωτοαντιδραστικά πολυμερή εκτελούν τις φωτοχημικές αντιδράσεις για τον σχηματισμό δεσμών, τη διάσπαση, τον ισομερισμό και τη μοριακή αναδιάταξη. Οι μηχανικές τους ιδιότητες μπορούν να μεταβάλλονται ανάλογα με την πηγή φωτός, τη δόση φωτός και τον τύπο

φωτοενεργοποιητών που θα χρησιμοποιηθούν. Είναι μεγάλο πλεονέκτημα η ρύθμιση αυτών των παραμέτρων. Η αποξειδική ρητίνη ήταν από τα πρώτα φωτοαντιδραστικά πολυμερή που χρησιμοποιήθηκε στις οδοντιατρικές εφαρμογές. Αυτή είχε το προνόμιο ότι πολυμεριζόταν επιτόπου στο σημείο εφαρμογής διευκολύνοντας την διαδικασία θεραπείας. Μία σημαντική φωτοευαίσθητη υδρογέλη PU αναφέρετε πως μπορεί να συμβάλει στην τρισδιάστατη εκτύπωση εφαρμογών της μηχανική νευρικών ιστών. Η ζελατίνη GelMA είναι επίσης ένα φωτοευαίσθητο πολυμερές και αποτελείται από ένα κατά ήμισυ συνθετικό βιοϋλικό και μία ζελατίνη μεθακρυλοΐλ. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μορφή υδρογέλης στην μηχανική ιστών ή στην τρισδιάστατη εκτύπωση και αποτελεί ένα σημαντικό φωτοευαίσθητο βιοϋλικό για χρήση σε κυτταρικές θεραπείες in vivo με υψηλή ιατρική ακρίβεια (Huang et al., 2019).

8.3 Αυτοθεραπευόμενα πολυμερή (Self-healing polymers)

Τα αυτοθεραπευόμενα πολυμερή έχουν την ιδιότητα να ανακτούν την δομή τους ύστερα από μια σειρά βλαβών και να επαναφέρουν τις αρχικές λειτουργίες του ιστού. Έχουν επίσης υψηλή περιεκτικότητα σε νερό καθώς και ελεγχόμενες ρεολογικές ιδιότητες. Τα υδρογέλη αυτά μπορούν να μιμηθούν τις λειτουργίες μιας εξωκυτταρικής μήτρας και αυτό τα καθιστά πιθανά υλικά για τις βιοϊατρικές εφαρμογές. Υπάρχουν δύο είδη μηχανισμών των αυτοθεραπευόμενων υδρογελών ο ένας είναι με μη ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις και ο δεύτερος είναι με δυναμικούς ομοιοπολικούς δεσμούς. Τα αυτοθεραπευόμενα υδρογέλη διαθέτουν ρυθμιζόμενες ρεολογικές ιδιότητες και κάποια από αυτά είναι και ενέσιμα καθώς μπορούν και κρατούν την δομή τους. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών όπως ως επίδεσμοι τραυμάτων, αισθητήρες τάσης, για την μεταφορά κυττάρων/πρωτεϊνών και σε συσκευές βιοηλεκτρονικής. Ένα από τα πιο γνωστά και πολυχρησιμοποιημένα υδρογέλη είναι που έχουν βάση την χιτοζάνη και το υαλουρονικό οξύ, διότι διαθέτουν υψηλή βιοσυμβατότητα και βιοαποικοδομησιμότητα (Huang et al., 2019).

Εφαρμογές της τρισδιάστατης εκτύπωσης στην ιατρική



Εικόνα 38: Κατηγορίες και μηχανισμός επούλωσης αυτοθεραπευόμενων υδρογελών για τις μεθόδους σχεδιασμού των βιοϊατρικών εφαρμογών (Huang et al., 2019).

8.4 Πολυμερή μνήμης σχήματος (Shape memory polymers, SMPs)

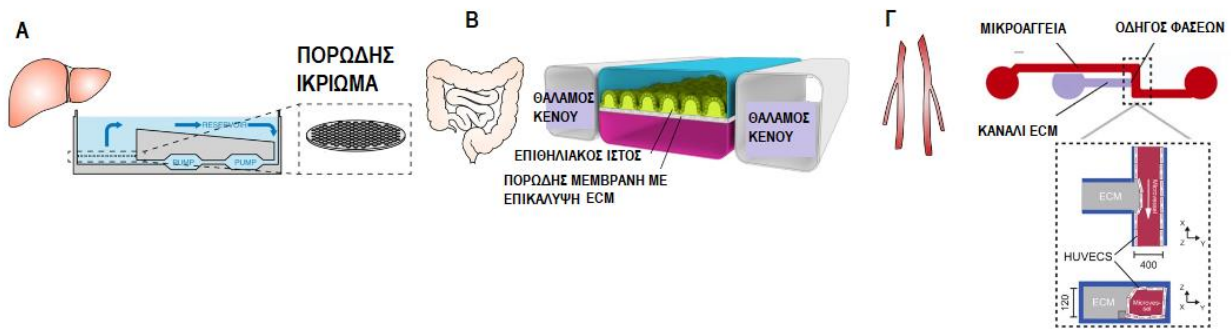
Τα SMPs έχουν την ιδιότητα να αφομοιώνουν για μικρό χρονικό διάστημα ένα ή παραπάνω σχήματα και να επιστρέφουν στο αρχικό τους σχήμα ύστερα από το ερέθισμα εξωτερικών παραγόντων, όπως θερμοκρασία, χημικά, pH ή φως. Αυτό που δημιουργεί την συμπεριφορά του σχήματος μνήμης είναι οι πολλές μοριακές αλληλεπιδράσεις ή οι δυναμικοί ομοιοπολικοί δεσμοί. Στην ουσία τα SMPs περνάνε από μία διαδικασία αποσύνδεσης και επανασύνδεσης των μη ομοιοπολικών αλληλεπιδράσεων μέσω των υπερμοριακών αλληλεπιδράσεων. Σε υδρογέλη που έχουν νανοϊνώδη κυτταρική δομή η ενεργοποίηση του μηχανισμού μνήμης σχήματος γίνεται από τα μόρια του νερού. Από την άλλη στο N,N-διμεθυλακρυλαμίδιο όπως και σε άλλα ακρυλικά εμφανίζεται ο μηχανισμός αυτός από την έκθεσή τους στο υπεριώδες φως. Το PU είναι ένα από τα πιο πολυχρησιμοποιημένα βιοϋλικά μνήμης στις εφαρμογές της κυτταρικής θεραπείας (Huang et al., 2019).

9. Εφαρμογές της τρισδιάστατης εκτύπωσης στον τομέα της ιατρικής

9.1 Μικρορευστικά όργανα-on-a-chip

Ένα όργανο σε chip μιμητέ την δομή, τις αλληλεπιδράσεις, τις λειτουργίες, τις ροές και τις μηχανικές κινήσεις του πρωτότυπου ιστού-οργάνου, πλησιάζοντας όσο το δυνατόν πιο κοντά στην φυσική του ιδιότητα. Τα μικρορευστικά όργανα σε chip χρησιμοποιούνται κυρίως για μελέτες πάνω σε μολυσματικές ασθένειες, με σκοπό την εύρεση θεραπειών. Για τη μελέτη της λοίμωξης του ιού της ηπατίτιδας B (HBV) χρησιμοποιήθηκε ένα ανθρώπινο συκώτι on-a-chip,

καθώς το chip έχει την δυνατότητα να εκτελεί όλα τα στάδια του κυτταρικού κύκλου του ιού HBV και υπάρχει η δυνατότητα παρακολούθησης της διαδικασίας για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα και αυτό επιτρέπει στον ιό να αναπτυχθεί καθώς πρέπει. Επίσης με την αναπαραγωγή ενός εντέρου-on-a-chip εξετάστηκε η μόλυνση του ιού Coxsackie B1 (CVB1). Μετά την χορήγηση του ιού CVB1 στο εντερικό-on-a-chip όργανο οι Villenate et al. εντόπισαν μόλυνση σε κάποιο σημείο του επιθήλιου ή στο βασικό κανάλι που είναι το σημείο κάτω από την πορώδη μεμβράνη. Άλλη μία εφαρμογή ήταν ένα αγγειακό ενδοθήλιο-on-a-chip για την παρακολούθηση της αγγειακής διαταραχής και του συνδρόμου αιμορραγικού σοκ αφού έχει μολυνθεί από τον ιό Ebola1. Οι Si et al. δημιούργησαν ένα πνεύμονα-on-a-chip για να εξετάσουν την λειτουργικότητα των φαρμάκων στην γρίπη και για τον ιό Covid-19. Έχει δομή με πορώδη μεμβράνη που μοιάζει με κυψέλη και ένα σύστημα διπλής επίστρωσης στην οποία γίνονται δημιουργείται μια διεπιφάνειας αέρα και υγρής μορφής αγγειακών κυττάρων (Yi et al., 2021).



Εικόνα 39: Εφαρμογή ανθρώπινων οργάνων σε τσιπ με βάση μικρορευστομηχανές για την μελέτη λοιμωδών νοσημάτων. Α) Ήπαρ σε τσιπ για την μελέτη της λοίμωξης του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV), Β) Έντερο σε τσιπ για την μελέτη της λοίμωξης από τον ιό Coxsackie B1, Γ) Φραγμός αγγειακού ενδοθηλίου σε ένα τσιπ για την αξιολόγηση της επίδρασης του σωματιδίου που μοιάζει με τον ιό Ebola στην αγγειακή ακεραιότητα (Yi et al., 2021).

9.2 Τρισδιάστατη βιοεκτύπωση και έρευνες για τον καρκίνο

Με την συνεχή εξέλιξη της τρισδιάστατη βιοεκτύπωσης έχουν ανοίξει αρκετοί δρόμοι εφαρμογής στον τομέα της επιστήμης της θεραπευτικής ιατρικής, όπως είναι και οι μελέτες θεραπείας για τον καρκίνο. Η τεχνική ήρθε να διευκολύνει σε μεγάλο βαθμό την εξέλιξη των διαδικασιών επιτρέποντας την να φτάσει όσο το δυνατόν πιο κοντά στο περιβάλλον με την μολυσματική πληροφορία. Με την βιοεκτύπωση των μοντέλων θεραπείας, η ακρίβεια στην εκτύπωση βασίζεται στην βιοσυμβατότητα των σφαιροειδών κυττάρων χωρίς ικρίωμα, έχοντας την ικανότητα να μιμούνται το περιβάλλον in vivo των καρκινικών κυττάρων, και έτσι να το παρασκεύασμα αυτό να μπορεί να αποτελέσει ένα περιβάλλον μελέτης του καρκίνου. Στο παρακάτω πίνακα αναγράφονται κάποιες από τις έρευνες που έχουν διενεργηθεί και κάποιες πληροφορίες αυτών (Vanaei et al., 2021).

9.2.1 Πίνακας

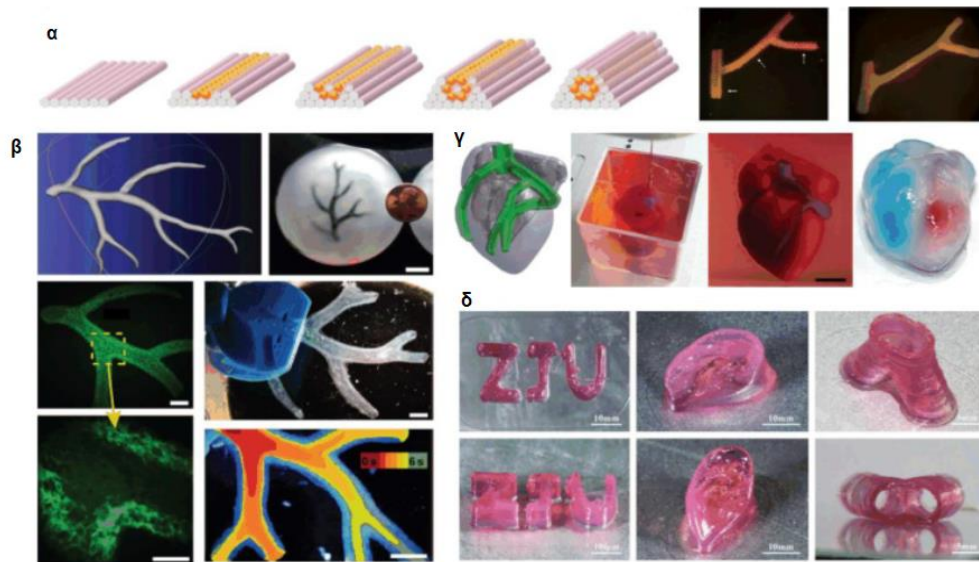
ΕΡΕΥΝΕΣ	ΜΕΘΟΔΟΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Προσαρμοσμένη βιοεκτύπωση βάση αξίας	Επί τόπου κυτταρική διασπορά για την ανάπτυξη σφαιροειδών κυττάρων	A) Υψηλή κυτταρική βιωσιμότητα των κυττάρων B) Ελεγχόμενα συστήματα βιοεκτύπωσης με ομοιόμορφη κατανομή κυττάρων
Σχεδιασμός μηχανικά ανθεκτικού σύνθετου ικριώματος	Διερεύνηση των αποτελεσμάτων της φωτοθερμικής θεραπείας όγκων	A) Καλύτερη αποικοδόμηση B) Δυνατότητα αναγέννησης οστών in vivo Γ) Σημαντικό για την θεραπεία του καρκίνου του φλοιού των οστών
Σύγκριση του τρισδιάστατου μοντέλου όγκου της μήτρας με το συμβατικό μοντέλο επίπεδης δισδιάστατης καλλιέργειας	Χρήση βιοεκτύπωσης με βάση την εξώθηση με κύτταρα HeLa και υδρογέλες ζελατίνης	A) Υψηλός πολλαπλασιασμός B) Αντοχή στην χημειοθεραπεία στο τρισδιάστατο μικροπεριβάλλον σε αντίθεση με αυτό της δισδιάστατης καλλιέργειας Γ) Περίπου 90% βιωσιμότητα
Τρισδιάστατος βιοεκτυπωτής SLA	Κατασκευή τρισδιάστατου μοντέλου μιμητικής οστικής μήτρας για την ανάλυση της αλληλεπίδρασης του καρκίνου και των οστικών κυττάρων	A) Κατασκευή κατασκευών που δημιουργούν ένα μικροπεριβάλλον για την διασταύρωση πολλών κυττάρων B) Εργαλείο για την αξιολόγηση της εισβολής του καρκίνου του μαστού στα οστά
Εξέλιξη του καρκίνου του στόματος	Χρήση τρισδιάστατου βιοεκτυπωτή με βάση την εξώθηση για την κατασκευή ανθρώπινων ABBM και CBMM	A) Ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων για τον έλεγχο του OSCC
Αλληλεπίδρασης επιθηλιακών και λιποκυττάρων στον καρκίνο του μαστού με την κατασκευή υδρογέλης με κύτταρα	Τρισδιάστατη κατασκευή της διαδικασίας της διείσδυσης του καρκίνου του μαστού στον ιστό που διαθέτει	A) Κατανόηση της συμβολής της παχυσαρκίας στην εισβολή των καρκινικών κυττάρων B) Πιθανή εφαρμογή σε άλλους καρκίνους που έχουν

		δομές που μοιάζουν με αγωγούς
Βιοεκτύπωση και in vitro μοντελοποίηση καρκινικού ιστού για τον καρκίνο	Βιοεκτύπωση με μελάνι για την εκτύπωση ανθρώπινου καρκίνου των ωοθηκών ώστε να σχηματιστούν πολυκυτταρικές ακτίνες	A) Κλασική κατασκευή της βιολογίας και της κλινικής θεραπείας του καρκίνου των ωοθηκών B) Υψηλή απόδοση ελέγχου φαρμάκων και μείωση του κόστους Γ) Εναλλακτική λύση για τις δοκιμές σε ζώα

Πίνακας 3: Κάποιες από τις έρευνες της τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης πάνω στις θεραπείες για την αντιμετώπιση του καρκίνου (Vanaei et al., 2021).

9.3 Εφαρμογές αγγείων και καρδιακών βαλβίδων

Το αγγειακό σύστημα έχει σημαντικό ρόλο στην αποκατάσταση των καρδιαγγειακών παθήσεων, και για ιστούς και όργανα που έχουν μεγάλες ανάγκες από αίμα. Έχει προχωρήσει αρκετά η βιοεκτύπωση αγγείων σε in vitro πειράματα αλλά εξετάζονται ακόμη κάποιοι παράμετροι για τους διάφορους τύπους ιστών. Οι L. Bertassoni et al. έχουν παράγει ένα αγγειακό δίκτυο και το οποίο εκτύπωσαν από GelMA για την βελτίωση κάποιων παραμέτρων. Γίνονται έρευνες πάνω στις καρδιακές βαλβίδες και συγκεκριμένα στις αορτικές βαλβίδες για να μπορούν να εκτυπώνονται μέσω των υδρογελών. Σε μία από αυτές οι B. Duan et al. δημιούργησαν έναν αγωγό καρδιακής βαλβίδας (Tri-leaflet) από HA, ζελατίνη και ανθρώπινα κύτταρα και το οποίο είχε πολύ καλά αποτελέσματα καθώς έδειξε μεγάλο ποσοστό βιωσιμότητας μετά από ένα χρονικό περιθώριο κάποιων ημερών. Ακόμη όμως κάποια από τα βιοϋλικά σύνδεσης δεν εμφανίζουν τα κατάλληλα χαρακτηριστικά για χρήση σε κλινικές εφαρμογές, και αυτός είναι ένας λόγος που πολλές εφαρμογές παραμένουν ακόμη σε πειραματικό στάδιο. Μία ακόμη ομάδα οι E. Chen et al. έφτιαξαν ένα υβριδικό ικρίωμα καρδιακής βαλβίδας τριών φύλλων. Αρχικά δημιουργήθηκε μια βάση δακτυλίου καρδιακής βαλβίδας με PCL με την μέθοδο FDM και πάνω σε αυτή κολλήθηκαν νανοσωματίδια ινών ηλεκτροσυγκόλλησης για να ολοκληρωθεί το ικρίωμα της βαλβίδας. Τα ικρίωματα αυτά έδειξαν να έχουν καλή ευθυγράμμιση και υψηλές μηχανικές ιδιότητες (Xie et al., 2020).



Εικόνα 40: α) Κατασκευή αγγειακών δομών από αραρόζη, β) Αγγειακό δίκτυο εκτυπωμένο σε αιωρούμενη υδρογέλη, γ) Τρισδιάστατη εκτύπωση ολόκληρης καρδιάς με σημαντικά αιμοφόρα αγγεία και δ) Υβριδική βιοεκτύπωση σύνθετων δομών από Nanoclay και GelMA (Gu et al., 2020).

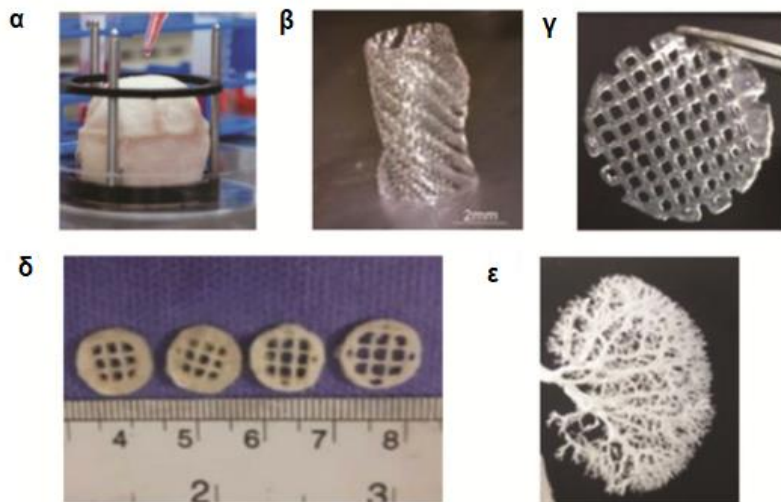
9.4 Εφαρμογές στην ουρολογική μηχανική ιστών

Τα όργανα του ουροποιητικού συστήματος είναι ο προστάτης, τα νεφρά, ο ουρητήρας, η ουροδόχος κύστη και η ουρήθρα. Τα όργανα αυτά έχουν σημαντική λειτουργία καθώς είναι υπεύθυνα για την ρύθμιση του νερού και των αλάτων που συσσωρεύονται στο σώμα και λειτουργούν ούτως ώστε να διατηρούν μια σταθερότητα στις εσωτερικές λειτουργίες του σώματος. Ασθενείς που εμφανίζουν βλάβη στα όργανα αυτά έχουν την ανάγκη για χειρουργική αποκατάσταση ή και μεταμόσχευση. Οι μεταμοσχεύσεις όμως επειδή παρουσιάζουν ένα μεγάλο ποσοστό απόρριψης λόγω μη συμβατότητας εκεί τίθεται το ζήτημα για έρευνες για εναλλακτικούς τρόπους θεραπείας. Η τρισδιάστατη εκτύπωση λοιπόν έρχεται να λύσει το πρόβλημα αυτό καθώς έχει δυνατότητες εκτύπωσης με χαρακτηριστικά και λειτουργίες που να μιμούνται το επιθυμητό όργανο.

- Ουροδόχος κύστη: Μια ομάδα επιστημών οι Anthony et al. εμφύτευσαν ουροεπιθηλιακά και μυϊκά κύτταρα μαζί σε ασθενής με σπονδυλολίση του νωτιαίου μυελού πάνω σε μία βάση ικριώματος βιοδιασπώμενου υλικού στο σχήμα της ουροδόχου κύστης που αποτελούνταν από κολλαγόνο και πολυαιθανολικό οξύ. Η εμφύτευσή έγινε με επιτυχία καθώς επανήλθαν οι επιθυμητές λειτουργίες δίχως κάποιων μεταβολικών διαταραχών. Οι Wang et al. έφτιαξαν ένα ουροθήλιο που αποτελούνταν από βλαστικά κύτταρα ούρων και τα οποία μπορούν να αποτελέσουν αντικείμενο μελέτης για την κυστίτιδα και την υπερδραστήρια αποφρακτική ουροδόχο κύστη.
- Ουρήθρα: Οι Atlántida Raya-Rivera et al. δημιούργησαν τεχνητές ουρήθρες από αυτόλογα κύτταρα και τα εμφύτευσαν σε ασθενείς. Τα αποτελέσματα τις έρευνας έδειξαν πως δεν δημιουργήθηκαν κάποιες στενώσεις στην διάμετρό της και στο πέρας 3

μηνών είχε αναπτυχθεί φυσιολογικά. Σε κλινικό περιβάλλον η ουρήθρα έδειξε φυσιολογική δομή δίχως κάποιων ανωμαλιών στους ιστούς για ένα διάστημα 6 χρόνων.

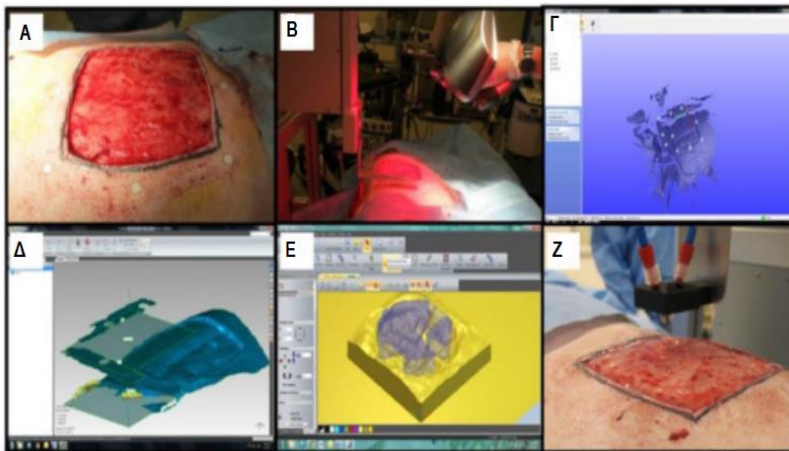
- Όρχις: Κάποιες μελέτες αναφέρουν πως η κατασκευή τεχνητών όρχεων μπορεί να λύση το πρόβλημα της γονιμότητας σε κάποιους ασθενείς. Οι Zahra et al. έφτιαξαν ένα ικρίωμα ορχικής υδρογέλης από αποκυτταρομένα θραύσματα ορχικού ιστού και από ένα T-ECM από αλγινικό και ζελατίνη. Στα αποτελέσματα η υδρογέλη εμφάνισε να περιέχει 5% ECM κάτι που δηλώνει ότι είναι ένα ιδανικό ικρίωμα για αυτή την καλλιέργεια, έχοντας πολύ καλή κυτταρική προσκόλληση και εξαιρετική κυτταρική συμβατότητα για σπερματογονικά βλαστικά κύτταρα. Έτσι τα ικρίωματα αυτά με την ιδιότητα βιομίμησης γίνεται να χρησιμοποιηθούν για την κατασκευή όρχεων και να συμβάλλουν στην εξέλιξη της αναπαραγωγικής ιατρικής.
- Κόλπος: Υπάρχει μεγάλη ανάγκη για την αποκατάσταση του κόλπου σε ασθενείς που πάσχουν από δυσλειτουργίες στην περιοχή αυτή, προκαλώντας τους τόσο ψυχολογικό όσο και σωματικό πόνο. Ελπιδοφόρα είναι η παρουσία της τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης στον τομέα αυτών. Καθώς σε έρευνές τους οι Hou et al. κατάφεραν να μετατρέψουν την κυτταρική κοιλιακή μήτρα του χοίρου σε ένα διάλυμα με 15% ζελατίνης και 3% αλγινικού νατρίου πάνω σε μία βιομεμβράνη. Στην συνέχεια ενσωμάτωσαν μέσα σε ένα τρισδιάστατο ικρίωμα, βλαστικά κύτταρα από μυελό των οστών και έγινε μεταμόσχευση σε αρουραίους. Τα αποτελέσματα ήταν θετικά καθώς ο κοιλιακός ιστός εμφάνισε πολύ καλή επιθηλιοποίηση, αγγείωση και βιοσυμβατότητα (Zhao et al., 2022).



Εικόνα 41: Παραδείγματα διαφορετικών ουρολογικών ιστών και οργάνων που κατασκευάζονται με τρισδιάστατη βιοεκτύπωση α) τρισδιάστατο μοντέλο ουροδόχου κύστης, β) τρισδιάστατη ουρήθρα κουνελιού, γ) τρισδιάστατο βιοεκτυπωμένο αποκρυσταλλωμένο κοιλιακό ικρίωμα, δ) τρισδιάστατα βιοεκτυπωμένα ικρίωματα υδρογέλης όρχεων, ε) τρισδιάστατα βιοεκτυπωμένο βιονικό αγγειακό ικρίωμα νεφρού αρουραίου (Zhao et al., 2022).

9.5 Μηχανική Ιστών/ Αναγέννηση

Η τρισδιάστατη βιοεκτύπωση αποτελεί έναν τομέα με μεγάλες δυνατότητες, τόσο στην κατασκευή βιοϋλικών, όσο και στην βιομηχανία ιστών και οργάνων. Μια από τις πολύπλοκες μορφές εκτύπωσης είναι η κατασκευή ή η αναγέννηση του δέρματος, λόγω της πολυστρωματικής φύσης της δομής της. Σε μία έρευνα τους οι Kim et al. αναδημιούργησαν με τρισδιάστατη εκτύπωση, με την μέθοδο εξώθησης και inkjet ένα αποδοτικό μοντέλο δέρματος. Οι Albanna et al. προσέγγισαν έναν νέο τρόπο βιοεκτύπωσης για την γρηγορότερη επούλωση των τραυμάτων. Χρησιμοποίησαν επιδερμικά κερατινοκύτταρα και κύτταρα από δερματικούς ινοβλάστες στο εσωτερικό μιας υδρογέλης κολλαγόνου. Στην σύγκριση της τεχνικής αυτής με την κλασική τεχνική ψεκασμού των κυττάρων τα αποτελέσματα δεν έδειξαν κάποια διαφορά στο τρόπο επούλωσης του δερματικού ιστού. Η βιοεκτύπωση συναντάται και στην ανακατασκευή των κατεστραμμένων οστών. Σε μία ερευνά του οι Byambaa et al. ακολούθησαν μια τεχνική με άμεση γραφή που μοιάζει με την εξώθηση και δημιούργησαν μέσω τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης μικρές δομές ιστών που έμοιαζαν με οστά αποτελούμενα από αγγειακό αυλό που προσαρμόζεται σε μία υδρογέλη ζελατίνης GelMA. Η τεχνική καθιστά δυνατή την ανακατασκευή μεγάλων τμημάτων σε οστικές βλάβες (Vanaei et al., 2021).



Εικόνα 42: Διαδικασία βιοεκτύπωσης δέρματος με τεχνική in situ A) τοποθέτηση δεικτών γύρω από την περιοχή του τραύματος για σημεία αναφοράς, B) σάρωση της επιφάνειας του τραύματος με φορητό σαρωτή (ZScanner™ Z700), Γ) Οι ανακτηθείσες γεωμετρικές πληροφορίες εισάγονται με την μορφή αρχείου STL, Δ) Επεξεργασία δεδομένων, E/Z) Το μοντέλου εξόδου παρέχεται στην προσαρμοσμένη διεπαφή ελέγχου του βιοεκτυπωτή για την δημιουργία της διαδρομής που θα ακολουθήσει το ακροφύσιο του εκτυπωτή για την κάλυψη της επιφάνειας του όγκου (Vanaei et al., 2021).

9.5.1 Πίνακας

Βάσει της τεχνικής της βιοεκτύπωσης στην μηχανική των ιστών και την αναγέννηση, μπορούμε να δούμε ένα ευρύ φάσμα στην κατασκευή των διαφόρων ιστών που αφομοιώνουν τις λειτουργίες των εγγενών τους οργάνων. Στον παρακάτω πίνακα θα δούμε τις πιο πρόσφατες έρευνες στην εφαρμογή βιοεκτυπώσεων σε όργανα όπως το πάγκρεας, το νευρικό σύστημα, ο χόνδρος, η καρδιά, ο πνεύμονας και οι μύες (Vanaei et al., 2021).

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΕΡΕΥΝΩΝ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
Μηχανική μυϊκών ιστών	A) Δημιουργία πρωτότυπων κατασκευών των ιστών με χρήση PCL στην εκτύπωση οργάνων	A) Εναλλακτική προσέγγιση στην εφαρμογή πολυμερών στην βιοεκτύπωση. Κατασκευή μυών χωρίς την καταστροφή του αγγειακού δικτύου
	B) Ανάπτυξη μιας μονάδας μυοτένοντα (MTU) με την χρησιμοποίηση δομών PU και PCL	B) Εμφάνιση ελαστικής ιδιότητας και καλός υποψήφιος για την εκτύπωση των μυών
Μηχανική νευρικών ιστών	A) Δημιουργία μιας κατασκευής νευρικού μικροσκοπικού ιστού με τεχνική βιοεκτύπωσης με μικρο-εξώθηση	A) Κατασκευή με ζωντανά κύτταρα και διαφοροποίηση εκείνη την στιγμή σε λειτουργικούς νευρώνες. Σχηματισμός συναπτικών επαφών και δικτύων
	B) Ανάπτυξη μιας φορητής τεχνικής για την τρισδιάστατη βιοεκτύπωση μιας δομής που μοιάζει με εγκέφαλο με πολλαπλά στρώματα	B) Κατασκευή εμφανών στρωμάτων που περιέχουν κύτταρα. Ανάπτυξη τρισδιάστατου in vitro μοντέλου για την εξέταση του σχηματισμού νευρικών κυκλωμάτων
	Γ) Χρησιμοποίηση βιοεκτύπωσης με μελάνι για την δημιουργία τρισδιάστατου νευρικού ιστού με την χρήση διάφορων τύπων υδρογέλης	Γ) Αξιολόγηση της κυτταρικής συμπεριφοράς και εφαρμογή του στην αναγέννηση του νευρικού ιστού
Μηχανική πνευμονικών ιστών	A) Κατασκευή in vitro ενός ανθρώπινου ιστικού φραγμού αέρα-αιμάτωσης με βιοεκτύπωση με μελάνη με βάση την βαλβίδα	A) Το πρώτο βήμα για την βιοεκτύπωση του πνευμονικού ιστού
Μηχανική ιστών χόνδρου	A) Παρασκευή ικριώματος καθαρής φάσης L2C4S4 με βιοεκτύπωση με εξώθηση	A) Ελεγχόμενη βιοαποικοδομησιμότητα και καλή ικανότητα μεταλλοποίησης. Αποτελεί μία ιδανική τεχνική για την οστεοχόνδρινη ανακατασκευή

Εφαρμογές της τρισδιάστατης εκτύπωσης στην ιατρική

	<p>B) Μεταποίηση της βιοεκτύπωσης inkjet για την ενίσχυση της βιοσυμβατότητας του πολυμερούς και τη μείωση του ιξώδους</p>	<p>B) Βελτίωση της εκτύπωσης του χόνδρινου ιστού</p>
	<p>Γ) Ανάπτυξη νέας συσκευής Bioopen που επιτρέπει τη χρήση τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης και χειροκίνητου ελέγχου κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης με ή χωρίς ζωντανά κύτταρα</p>	<p>Γ) Δυνατότητα βιοεκτύπωσης πολλαπλών μελανιών για in vivo εφαρμογή. Αποκατάσταση ατελειών χονδρικού ιστού πλήρους πάχους σε μεγάλο ζωικό μοντέλο αιγοπροβάτων</p>
	<p>Δ) Ανάπτυξη υβριδικού συστήματος με χρήση ηλεκτρικής κλωστής εκτύπωσης και εκτύπωσης μελανιού για την παραγωγή ικριωμάτων για την αναγέννηση ιστών χόνδρου</p>	<p>Δ) Ικανότητα βελτίωσης της κατασκευής λειτουργικού σύνθετου χόνδρινου ιστού με τη χρήση προσανατολισμένων ινών</p>
	<p>Ε) Σχεδιασμός μιας βιοσυσσωμάτωσης αλγινικού υλικού με λειτουργική εξωκυτταρική μήτρα χόνδρου (CECM) για βιοεκτύπωση με χρήση βιοεκτυπωτή με βάση την εξώθηση</p>	<p>Ε) Ικανότητα υποστήριξης της βιωσιμότητας μετά την εκτύπωση και της ισχυρής χονδρογένεσης in vitro. Πρόταση μιας νέας κατηγορίας λειτουργικοποιημένων βιοϋμενίων</p>
Μηχανική ιστών παγκρέατος	<p>A) Παραγωγή βιοσφραγίδας από παγκρεατικό ιστό με την χρήση της διαδικασίας αποκυτταροποίησης με εκτύπωση μικρό-εξώθησης</p>	<p>A) Ενίσχυση της βιωσιμότητας των κυττάρων. Αύξηση των παγκρεατικών λειτουργιών</p>
	<p>B) Διερεύνηση της παραγωγής προτύπων ιστών δίχως ικρίωμα με βιοεκτύπωση εξώθησης</p>	<p>B) Δυνατότητα της αναγέννησης του παγκρεατικού ιστού ύστερα από υβριδική κατασκευή. Γρήγορη σύντηξη και υψηλή βιωσιμότητα</p>
	<p>Γ) Εκτύπωση με την τεχνική εξώθησης για την δοκιμή ελεγχόμενης απελευθέρωσης αντικαρκινικού φαρμάκου κατά του καρκίνου του παγκρέατος</p>	<p>Γ) Δυνατότητα για τοπική χορήγηση φαρμάκων μέσω της τρισδιάστατης εκτύπωσης</p>

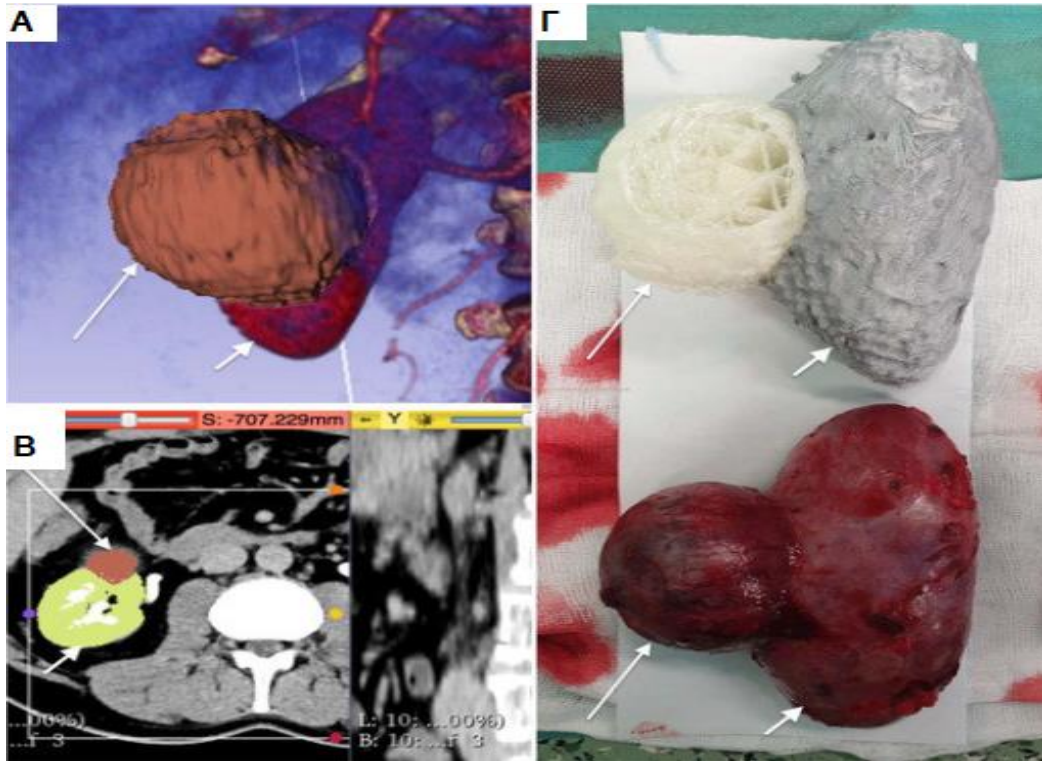
Πίνακας 4: Εφαρμογές της τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης στα διάφορα είδη των μηχανικών ιστών (Vanaei et al., 2021).

9.6 Χειρουργικές εφαρμογές

Η τρισδιάστατη εκτύπωση δίνει την δυνατότητα για μια καθαρή και πολύ ρεαλιστική απεικόνιση των επιθυμητών εξαρτημάτων, κάτι που αποδείχθηκε πολύ χρήσιμο στον τομέα της χειρουργικής μελέτης και εκμάθησης. Μέσω αυτής κατασκευάζονται πρότυπα χειρουργικής απεικόνισης της συγκεκριμένης ανατομικής δομής ενδιαφέροντος. Αυτό χρησιμεύει ως οδηγός στην εκτέλεση της χειρουργικής επέμβασης. Πολλές φορές χρησιμοποιείται για την προετοιμασία του πλάνου θεραπείας και για την επιλογή του τρόπου εκτέλεσης της επέμβασης, δίνοντας καθαρή εικόνα στον χειρουργό γιατρό και αρκετό χρόνο για να εξετάσει όλους τους παραμέτρους. Επειδή πολλές φορές είναι δύσκολο το σημείο όπου γίνεται η επέμβαση, η τρισδιάστατη εκτύπωση προσφέρει μια σφαιρική απεικόνιση του τί θα αντικρίσει ο γιατρός στο εσωτερικό του σώματος. Άλλωστε αυτό είναι και ένα βασικό πλεονέκτημά της. Έχει χρήση στους περισσότερους τομείς της χειρουργικής και κυρίως στην αγγειοχειρουργική, τις εκτομές όγκων, ορθοπεδική χειρουργική και την νευροχειρουργική. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι μπορεί και μειώνει τους χρόνους των χειρουργειών, τα ιατρικά λάθη και αυξάνει την ασφάλεια των ασθενών. Επίσης, αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την εκμάθηση των φοιτητών στον τομέα της ιατρικής. Είναι πολύ βοηθητική στην εξέταση της ανατομίας του σώματος, καθώς και στα διάφορα στάδια όπου ο ασθενής μπορεί να βρίσκεται. Αναμένεται ότι στα επόμενα χρόνια η τρισδιάστατη εκτύπωση θα φέρει ακόμη περισσότερες και πιο εξελιγμένες εφαρμογές στον τομέα της χειρουργικής (Bozkurt and Karayel, 2021).

9.7 Μοντελοποίηση ασθενειών

Όπως και στις χειρουργικές εφαρμογές έτσι και εδώ χρησιμοποιείται η τεχνική της τρισδιάστατης εκτύπωσης για την απεικόνιση των δομών και οργάνων του σώματος που πάσχουν από κάποια ασθένεια. Αυτό δίνει την ικανότητα εξέτασης του οργάνου λεπτομερώς, κάτι που μέσω των απεικονιστικών εικόνων δεν είναι τόσο εύκολο. Διευκολύνει την διάγνωση και την θεραπεία της νόσου και μειώνονται τα περιθώρια λάθους. Έχουν γίνει μελέτες πάνω στην μοντελοποίηση των νεφρών για την αντιμετώπιση ασθενειών που σχετίζονται με αυτήν. Συγκεκριμένα για την θεραπεία των νεφρικών όγκων, η διάγνωση μπορεί να γίνει και μέσω της τομογραφίας και της μαγνητικής. Ωστόσο, με την εκτύπωση μπορούμε να έχουμε ολοκληρωμένη εικόνα των γύρω ανατομικών δομών και σε αρκετά δύσκολες περιπτώσεις. Η μοντελοποίηση ασθενειών εφαρμόζεται και σε άλλους τομείς, όπως σε καρδιαγγειακές και ηπατικές παθήσεις (Bozkurt and Karayel, 2021).



Εικόνα 43: Τρισδιάστατη εκτύπωση της ανατομίας του νεφρού. Α) Τομογραφία CT του νεφρού (μικρό βέλος) με τον όγκο (μακρύ βέλος), Β) Σπινθηρογράφημα σκιαγραφικής τομογραφίας CT του νεφρού (μικρό βέλος) με τον όγκο (μεγάλο βέλος), Γ) Στο πάνω μέρος είναι εκτυπωμένο ένα 3D μοντέλο νεφρού μαζί με τον όγκο και με διαφορετικό χρώμα και κάτω βλέπουμε έναν νεφρό ανακομμένος από ασθενή, μεγάλο βέλος δείχνει τον όγκο και το μικρό το νεφρό (Meyer-Szary et al., 2022).

9.8 Αναγέννηση οστικών και χονδρικών ιστών

Η πιο γρήγορη εφαρμογή των τρισδιάστατων βιοεκτυπώσεων είναι η αναγέννηση οστών. Τα οστά έχουν απλή δομή ιστού σε σύγκριση με άλλα είδη ιστών. Αυτό που χρειάζεται είναι η ανθεκτικότητα στο οστό, για αυτό και η παραγωγή των ικριωμάτων γίνεται από κεραμικά και βιοδιασπώμενα πολυμερή. Οι Lee et al. κατασκεύασαν βιοαποικοδομήσιμο οστικό οστό από PCL με την τεχνική εξώθησης. Χρησιμοποιήθηκε ικρίωμα από κύτταρα χόνδρου και βλαστοκύτταρα, για να παραχθεί ιστός χόνδρου. Σε μια άλλη έρευνα έγινε μια προσπάθεια εκτύπωσης με μελάνι, για να κατασκευαστούν ανθεκτικές μηχανικές δομές οστού και χόνδρου. Τα αποτελέσματα μετά την εκτύπωση εμφάνισαν στο 80% των κυττάρων καλή βιωσιμότητα με μηχανική υποστήριξη στα κύτταρα. Οι Heo et al. δημιούργησαν ικρίωματα από αλγινικό οξύ και από πεπτίδια για την οστική αναγέννηση. Μετά από μελέτες σε *in vitro* και *in vivo* έδειξαν ότι είναι κατάλληλο το περιβάλλον για την αναπαραγωγή των κυττάρων (Koçak, Yildiz and Acartürk, 2021).

9.9 Φαρμακευτικός τομέας

Η τρισδιάστατη βιοεκτύπωση εφαρμόζεται στον τομέα της φαρμακευτικής για την ανακάλυψη φαρμάκων, την ανάπτυξη, την χορήγηση, την έρευνα των επιδράσεών τους, τα επίπεδα τοξικότητας και τον μεταβολισμό τους. Η παρατήρηση των χαρακτηριστικών αυτών παίζει

μεγάλο ρόλο στην ανάπτυξη των φαρμάκων. Για την εξέταση αυτών γίνονται μελέτες και εφαρμογές πάνω σε ζωικά πλάσματα, αν και δεοντολογικά δεν είναι κατάλληλο. Μέσω της τρισδιάστατης μοντελοποίησης ιστικών κυττάρων γίνεται εύκολη η παρακολούθηση των ιδιοτήτων των φαρμάκων. Στόχος της είναι να προσαρμόζεται στις ανάγκες του κάθε ασθενούς πετυχαίνοντας μεγάλη αποτελεσματικότητα θεραπείας και γρήγορη ανάρρωση. Τα βιοεκτυπώσιμα μοντέλα φαρμάκων θα πρέπει να έχουν υψηλή βιοσυμβατότητα και δομική ακεραιότητα. Υπάρχουν αρκετά πλεονεκτήματα που προσφέρει η τρισδιάστατη βιοεκτύπωση στην φαρμακολογία. Μπορούν να χορηγηθούν ασυμβίβαστα δραστικά υλικά με την μορφή ενός φαρμάκου. Το παραγόμενο σύστημα χορήγησης φαρμάκων μπορεί να διαθέτει πολλαπλούς μηχανισμούς απελευθέρωσης στο ίδιο σύστημα. Η αρχική παρακολούθηση γίνεται σε περιβάλλον *in vitro* πάνω σε βιοεκτυπώμενους ζωντανούς ιστούς, με σκοπό την αύξηση της αποτελεσματικότητας τους πριν την εφαρμογή του σε *in vivo* περιβάλλον. Ελέγχονται σημαντικοί παράγοντες, όπως η τοξικότητα και η αποτελεσματικότητα, περιορίζοντας κατά αυτόν τον τρόπο την χρήση ζώων στις έρευνες φαρμάκων και μειώνοντας και το κόστος της. Επίσης, η τεχνική αυτή εφαρμόζεται και στην βιομηχανία καλλυντικών για την αποφυγή χρήσης ζώων (Kocak, Yildiz and Acartürk, 2021).

9.10 Αυτί

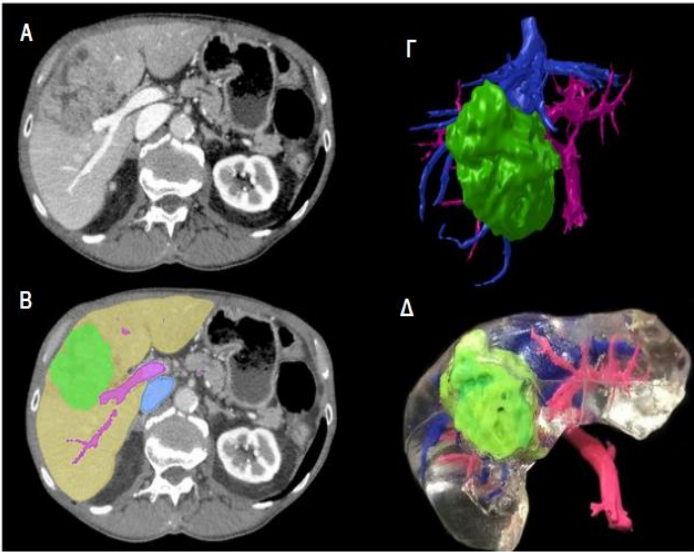
Είναι εφικτή η τρισδιάστατη εκτύπωση ενός βιολογικού λειτουργικού αυτιού. Πραγματοποιήθηκε μία έρευνα για την κατασκευή ενός τεχνητού αυτιού, με την χρήση εκτύπωσης, μέσω της μεθόδου εξώθησης. Το υλικό που χρησιμοποιήθηκε για την παραγωγή του ήταν υδρογέλη αλγινικού μαζί με χονδροκύτταρα. Ο μηχανισμός που τοποθετήθηκε στο εκτυπώμενο τμήμα ήταν μια κεραία πηνίου για την ανίχνευση των ηχητικών κυμάτων, το οποίο πέτυχε και ήταν λειτουργικό. Μία ομάδα ερευνών οι Manpoor et al. κατασκεύασαν ένα βιονικό αυτί, με ανατομία παρόμοια με αυτήν ενός φυσικού αυτιού. Χρησιμοποίησαν ηλεκτρόδια, για να πετύχουν την δομή ενός κοχλίου και να λειτουργήσει ως πομπός των ηχητικών σημάτων. Χρησιμοποιήθηκε μήτρα από αλγινική υδρογέλη καλλιεργημένη με χονδροκύτταρα και η τρισδιάστατη εκτύπωση με έγχυση αργύρου. Έχει εξακριβωθεί πως το βιονικό εκτυπωμένο αυτί διαθέτει καλύτερη λειτουργικότητα στην εντόπιση των ηχητικών σημάτων από το ανθρώπινο αυτί (Kocak, Yildiz and Acartürk, 2021).



Εικόνα 44: Ένα λειτουργικό βιολογικό αυτί με ικανότητα ανίχνευσης ραδιοσυχνότητων (Bozkurt and Karayel, 2021).

9.11 Ήπαρ

Ένα τεχνητό ήπαρ εκτυπώθηκε με την μέθοδο της τρισδιάστατης βιοεκτύπωσης, μέσω της τεχνικής εξώθησης με την χρήση μιας τρισδιάστατης κασέτας με ηπατικά κύτταρα. Για να δημιουργηθεί το ήπαρ χρειάζονται πολλοί τύποι κυττάρων, όπως και των ανθρώπινων ηπατικών κυττάρων. Ο ηπατικός ιστός που παράχθηκε παρουσίασε παρόμοιες λειτουργίες με αυτές ενός αληθινού ήπαρ καθώς για 40 ημέρες παράγαγε κανονικά αλβουμίνη, τρανσφερίνη και ινωδογόνο. Το 2014 κυκλοφόρησε ένας λειτουργικός ηπατικός ιστός με το όνομα exVive3DLiver για εφαρμογές για τον έλεγχο της τοξικότητας στο ήπαρ από φάρμακα. Έγινε μία έρευνα για την βιοεκτύπωση βλαστικών κυττάρων του ανθρώπου (hiPSCs), τον βαθμό ανταπόκρισής τους στην διαδικασία εκτύπωσης και την ικανότητα τους να μιμηθούν τα ηπατικά κύτταρα (HLCs). Τα εκτυπώμενα HLCs διέφεραν αρκετά από τα hiPSCs όπως και άλλες πηγές ανθρώπινων κυττάρων. Εξετάστηκε στην συνέχεια το ποσοστό των ηπατικών δεικτών, για να εξακριβωθεί η συμβατότητα της διαδικασίας βιοεκτύπωσης με βάση την βαλβίδα. Τα συμπεράσματα της έρευνας έδειξαν ότι τα HPSC είναι ιδανικά για την έναρξη της διαδικασίας παραγωγής οργάνων και ιστών προσαρμοσμένα στον κάθε ασθενή με την χρήση κυττάρων από τον ίδιο οργανισμό του για την εκτέλεση της βιοεκτύπωσης (Kozak, Yildiz and Acartürk, 2021).



Εικόνα 45: Τρισδιάστατο μοντέλο ήπατος. Α) Μη επεξεργασμένη εικόνα CT, Β) Εικόνα CT με τμηματοποίηση περιοχών (με πράσινο ο όγκος, κίτρινο το παρέγχυμα, με ροζ η πυλαία φλέβα και μπλε η κάτω κοίλη φλέβα), Γ) Επιφανειακή απόδοση των τμηματοποιημένων πλεγμάτων, Δ) τρισδιάστατο εκτυπωμένο μοντέλο (Witowski et al., 2019).

9.12 Μάτι

Τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την ικανότητα όρασης και που στέλνουν τα σήματα στον εγκέφαλο είναι τα γαγγλιακά κύτταρα τους αμφιβληστροειδούς RGC. Τα συγκεκριμένα κύτταρα RGC λόγω του ότι συνδέονται με το νευρικό σύστημα είναι δύσκολο να αναδημιουργηθούν μετά από κάποια σοβαρή βλάβη, καθώς και η *in vivo* εφαρμογή τους είναι πολύ δύσκολη. Όμως, μετά από έρευνες κατασκευάστηκαν ικρίωματα που αποτελούνται από νευρώνες των RGC, μέσω της θερμικής τρισδιάστατης εκτύπωσης κυττάρων που επιτρέπει την λεπτομερή τοποθέτηση των RGC στην επιφάνεια του ματιού. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως τα κύτταρα RGC αναπτύσσουν φυσιολογικά τις λειτουργίες τους. Αυτό το γεγονός οδηγεί την τεχνολογία της βιοεκτύπωσης να χρησιμοποιηθεί εκτενώς για έρευνες και πρακτικές για την αντιμετώπιση προβλημάτων του αμφιβληστροειδούς (Κοζακ, Yildiz and Acartürk, 2021).

9.13 Εγκέφαλος

Ο εγκέφαλος είναι ένα όργανο με δύσκολη ανατομία δομών που αποτελείται από διάφορα πεπτιδικά ιστών. Η δυσκολία εκτύπωσης ενός τρισδιάστατου μοντέλου *in vitro* καθιστά μεγάλο εμπόδιο στην μελέτη της λειτουργίας του. Παρ' όλα αυτά, έχουν προσπαθήσει να φτιάξουν δομές που να πλησιάζουν με αυτές του εγκεφάλου, χρησιμοποιώντας βιοπολυμερή πεπτιδικά gellan gum-RGD (RGD-GG) αναμειγνύοντάς τα με νευρώνες του φλοιού μέσω μιας βιομεμβράνης. Σε έρευνες που διενεργήθηκαν αποδείχθηκε πως το RGD-GG έχει πλεονεκτικό ρόλο στο σχηματισμό των πεπτιδίων, στην αύξηση των πρωτογενών κυττάρων και στην δημιουργία πλέγματος. Μία ικανότητα των δομών αυτών είναι ότι μπορούν να φωτιστούν οι περιοχές του εγκεφάλου με βλάβες και έτσι να εντοπιστούν οι πηγές των νευρολογικών

ασθενειών συμβάλλοντας στην γρήγορη θεραπεία του ασθενούς (Kozak, Yildiz and Acartürk, 2021).

9.14 Εμφυτεύματα

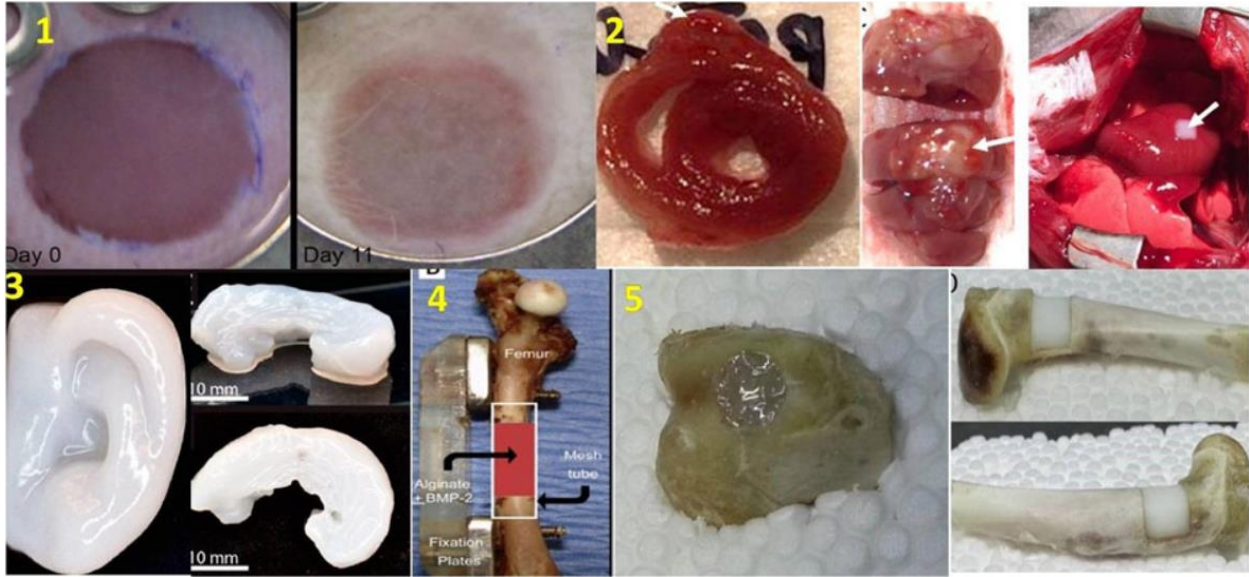
Στον κλάδο της *in vivo* τρισδιάστατης εκτύπωσης χρησιμοποιούνται εκτυπωτές DLP, και τα παράγωγά τους χωρίζονται συνήθως σε δύο κατηγορίες, τα βιοδιασπώμενα και τα μη βιοδιασπώμενα εμφυτεύματα. Η χρήση των εμφυτευμάτων προορίζεται για την αντικατάσταση ή την κάλυψη των τραυματισμών *in vivo*. Διαθέτουν μεγάλη ακρίβεια στην μορφή, τις διαστάσεις και εκτυπώνονται το καθένα με βάση τις προσωπικές ανάγκες του κάθε ασθενούς (Zhang et al., 2019).

9.14.1 Βιοαποικοδομήσιμα εμφυτεύματα

Τα βιοαποικοδομήσιμα εμφυτεύματα έχουν την ιδιότητα, αφού εμφυτευτούν στον ανθρώπινο οργανισμό με την πάροδο του χρόνου να αποικοδομούνται, ενώ ταυτόχρονα αντικαθίστανται από τους αρχικούς ιστούς του οργάνου. Κάποια από τα βιοαποικοδομήσιμα υλικά που χρησιμοποιούνται στην τεχνική της DLP είναι το αλγινικό, η κυτταρίνη, η εξωκυτταρική μήτρα ECM και το κολλαγόνο. Οι Christopher et al. χρησιμοποίησαν ένα μηχάνημα, το οποίο επιτρέπει εκτυπώσεις στην τάξη της μικροκλίμακας, για να κατασκευάσουν νευρικούς αγωγούς. Η συσκευή αυτή διαθέτει ένα κάτοπτρο μεγέθους 20 μm, πάνω σε αυτό, αντανakλάται το διερχόμενο φως, με αυτή την διαδικασία μετατρέπεται η δισδιάστατη δομή σε τρισδιάστατη. Σε άλλη έρευνα οι Tao et al. κατασκεύασαν νευρικούς αγωγούς που ενθυλάκωναν νανοσωματίδια. Οι Zhu et al. εφάρμοσαν την τεχνική αυτή, για να παράγουν μια σειρά από νευρικούς αγωγούς, όπως βιονικούς αγωγούς που δείχνουν να έχουν καλή επίδραση στην αποκατάσταση των ανθρώπινων νεύρων (Zhang et al., 2019).

9.14.2 Μη βιοδιασπώμενα εμφυτεύματα

Τα εμφυτεύματα αυτά παίζουν σημαντικό ρόλο σε τομείς της ιατρικής όπως, την στοματολογία, την χειρουργική εγκεφάλου, σε μέρη όπως την μύτη το αυτί και τον λαιμό, την θωρακοχειρουργική και σε ακόμη πολλές χειρουργικές επεμβάσεις. Οι Reham et al. με την τεχνολογία αυτή κατασκεύασαν ένα εμφύτευμα ζirkονίας και μελέτησαν τις αντοχές, τις φυσικές του ιδιότητες, την επιφάνεια του και την μορφολογία του. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως το μοντέλο μοιάζει πολύ με το πρότυπο και έχει υψηλή αντοχή κάμψης. Επίσης με την DPL μπορούμε να εκτυπώσουμε φωτοευαίσθητα υλικά ρητίνης. Είναι υλικά που χρησιμοποιούνται ευρέως στην οδοντιατρική για την στοματική κοιλότητα και συγκεκριμένα στα δόντια (Zhang et al., 2019).



Εικόνα 46: Διαφορετικά βιοεκτυπωμένα όργανα. 1) Κατασκευή δέρματος, 2) Διατομή 3D βιοεκτυπωμένων καρδιακών επιθεμάτων (αριστερά), πρόσθια όψη (στην μέση) και μεταμόσχευση καρδιακών επιθεμάτων in vivo (αριστερά), 3) Τρισδιάστατο βιοτυπωμένο ανθρώπινο αυτί (αριστερά) και μηνίσκος προβάτου (δεξιά), 4) Θεραπεία ελαττώματος μηριαίου οστού με χρήση πολυμερούς υδρογέλης και αυξητικών παραγόντων, 5) Στερέωση οστικών ελαττωμάτων με την χρήση εκτύπωσης in situ με αλγινική υδρογέλη, είναι διαφανές πριν τον φωτοπολυμερισμό (αριστερά) και γίνεται γαλακτώδες λευκό μετά τον φωτοπολυμερισμό (δεξιά) (Agarwal et al., 2020).

9.15 Μελλοντικές εφαρμογές

Λαμβάνοντας υπόψιν τις ήδη υπάρχουσες δυνατότητες της τρισδιάστατης εκτύπωσης, μπορούμε να διαπιστώσουμε ότι μελλοντικά θα μπορέσουν να εξελιχθούν και στην βιοεκτύπωση τεσσάρων διαστάσεων (4D) στον τομέα της ιατρικής. Κάποια χαρακτηριστικά της είναι ότι μπορεί και αντιλαμβάνεται τους εξωτερικούς παράγοντες που προκαλούν αλλαγές στα κύτταρα, το οποίο είναι μία έξυπνη προσέγγιση, καθώς εξοικονομεί χρόνο για πιο στοχευμένες διαδικασίες. Χωρίζεται σε δύο είδη βιοεκτύπωσης, στην καινοτομία υλικών και στην ωρίμανση υλικών. Στην εκτύπωση καινοτόμων υλικών τα υλικά που χρησιμοποιούνται, εμφανίζουν επιτυχείς αλληλεπιδράσεις στο εσωτερικό της βιομελάνης. Η εκτύπωση με βάση την ωρίμανση είναι μια διαδικασία που συμβαίνει πάνω στο ήδη εκτυπωμένο ιστό, για την ωρίμανσή του μέσω ειδικών ερεθισμάτων. Με αυτές τις προσεγγίσεις θα μπορούσαμε να έχουμε εξαιρετικά λειτουργικά αποτελέσματα για την δημιουργία ιστών. Όσο για τα υλικά της 4D βιοεκτύπωσης είναι σαφώς πιο περιορισμένα, διότι πρέπει να είναι και βιοσυμβατά, αλλά και να διαθέτουν ικανότητα αναδιαμόρφωσης. Κρίσιμα χαρακτηριστικά που λαμβάνονται υπόψιν είναι η θερμική ανταπόκριση και η απορρόφηση του νερού. Επιπλέον, κάποιοι ακόμη παράγοντες που βοηθούν στην διαδικασία της 4D βιοεκτύπωσης είναι η κυτταρική επικάλυψη, η αυτοοργάνωση των κυττάρων και η εναπόθεση μήτρας.

Κάποιες από τις πιο σημαντικές εφαρμογές της 4D βιοεκτύπωσης είναι αυτή της μηχανικής ιστών και ο έλεγχος χορήγησης φαρμάκων. Η 4D βιοεκτύπωσης μπορεί να λύσει το πρόβλημα της ανάγκης για ακριβή λειτουργικά αιμοφόρα αγγεία, κάτι που είναι πολύ χρήσιμο για τις μεταμοσχεύσεις οργάνων. Η διαδικασία βιοεκτύπωσης που ακολουθεί είναι στρώμα προς

στρώμα για να δημιουργήσει το αρχικό κυλινδρικό σχήμα του αγγείου. Στην συνέχεια, μέσω παραγόντων ωρίμανσης (ινοβλάστες, MSCs, ενδοθηλιακά κύτταρα) η αγγείωση ωριμάζει. Η 4D βιοεκτύπωση έχει το χαρακτηριστικό πως μπορεί και ελέγχει την κινητικότητα των υλικών της, τα οποία μετά την εκτύπωση τους μπορούν να διαμορφώνουν το σχήμα τους. Αυτό συμβαίνει και στις δομές των φαρμάκων και των κυττάρων. Ένα παράδειγμα είναι με τις διπλές στοιβάδες που δημιουργούν τα σταγονίδια υδάτων, τα οποία μόλις βρεθούν σε ένα περιβάλλον με διαφορετικό pH και θερμοκρασία απελευθερώνουν ουσίες που μεταφέρουν και αλλάζουν το σχήμα τους. Τέλος, η 4D βιοεκτύπωση έρχεται, για να προσφέρει περισσότερες δυνατότητες πρακτικών. Στόχος της είναι να βοηθήσει την επέκταση της 3D βιοεκτύπωσης και να συνεισφέρει στον τομέα της βιομηχανικής ιατρικής, την εναλλακτική προσέγγιση στην θεραπεία του ασθενούς, παρέχοντάς της περισσότερα βιοσυμβατά όργανα στις μελλοντικές μεταμοσχεύσεις (Persaud et al., 2022).

Βιβλιογραφία

Accademico, A. (2019). *Methods for improved build feasibility in Additive Manufacturing*. [Master's Degree Thesis] Available at: <https://webthesis.biblio.polito.it/11246/1/tesi.pdf>.

Agarwal, S., Saha, S., Balla, V.K., Pal, A., Barui, A. and Bodhak, S. (2020). Current Developments in 3D Bioprinting for Tissue and Organ Regeneration—A Review. *Frontiers in Mechanical Engineering*, 6. doi:<https://doi.org/10.3389/fmech.2020.589171>.

Ahn, D.-G. (2021). Directed Energy Deposition (DED) Process: State of the Art. *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing-Green Technology*, 8(2), pp.703–742. doi:<https://doi.org/10.1007/s40684-020-00302-7>.

Aimar, A., Palermo, A. and Innocenti, B. (2019). The Role of 3D Printing in Medical Applications: A State of the Art. *Journal of Healthcare Engineering*, [online] 2019, pp.1–10. doi:<https://doi.org/10.1155/2019/5340616>.

Allevi (2014). *What is 3D Bioprinting? | Bioprinting Explained*. [online] Allevi. Available at: <https://www.allevi3d.com/what-is-3d-bioprinting/>.

Ashtari, H. (2022). *What Is 3D Printing? Working, Software, and Applications*. [online] Spiceworks. Available at: <https://www.spiceworks.com/tech/devops/articles/what-is-3d-printing/>.

Blaeser, A. and Campos, D.F.D. (2021). 3D-Bioprinting. In: C. Kasper, D. Egger and A. Lavrentieva, eds., *Basic Concepts on 3D Cell Culture*. [online] SPRINGER LING, pp.201–232. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-66749-8_9 [Accessed 4 May 2023].

Bozkurt, Y. and Karayel, E. (2021). 3D printing technology; methods, biomedical applications, future opportunities and trends. *Journal of Materials Research and Technology*, 14, pp.1430–1450. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2021.07.050>.

Britannica (2019). Polymer. In: *Encyclopædia Britannica*. [online] Available at: <https://www.britannica.com/science/polymer>.

Cavallo, C. (2023). *All About Powder Bed and Inkjet Head (PBIH) 3D Printing*. [online] www.thomasnet.com. Available at: <https://www.thomasnet.com/articles/custom-manufacturing-fabricating/powder-bed-and-inkjet-head-pbih-3d-printing/> [Accessed 6 Jun. 2023].

CHEMISTRY WORLD (2017). *David Jones | Author*. [online] Chemistry World. Available at: <https://www.chemistryworld.com/opinion/letters-september-2017/3007818.article> [Accessed 9 Jun. 2023].

Daminabo, S.C., Goel, S., Grammatikos, S.A., Nezhad, H.Y. and Thakur, V.K. (2020). Fused deposition modeling-based additive manufacturing (3D printing): techniques for polymer material systems. *Materials Today Chemistry*, 16, p.100248. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2020.100248>.

DC Writers' Homes (2017). *Murray Leinster | DC Writers' Homes*. [online] DC Writers' Homes. Available at: <https://dcwritershomes.wdchumanities.org/murray-leinster/> [Accessed 9 Jun. 2023].

Dev Singh, D., Mahender, T. and Raji Reddy, A. (2021). Powder bed fusion process: A brief review. *Materials Today: Proceedings*, 46. doi:<https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.08.415>.

Dhanesh, Mr., Dhanawade, A. and Bhatwadekar, S. (2017). *A Review on Types of Powder Bed Fusion Process in Additive Manufacturing Technology*. [online] Available at: http://ijetsr.com/images/short_pdf/1512148558_991-995-ieteh975_ijetsr.pdf [Accessed 9 Jun. 2023].

Dumpa, N., Butreddy, A., Wang, H., Komanduri, N., Bandari, S. and Repka, M.A. (2021). 3D printing in personalized drug delivery: An overview of hot-melt extrusion-based fused deposition modeling. *International Journal of Pharmaceutics*, 600, p.120501. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120501>.

Elkaseer, A., Chen, K.J., Janhsen, J.C., Refle, O., Hagenmeyer, V. and Scholz, S.G. (2022). Material

jetting for advanced applications: A state-of-the-art review, gaps and future directions. *Additive Manufacturing*, 60, p.103270. doi:<https://doi.org/10.1016/j.addma.2022.103270>.

Flynt, J. (2018). *History of 3D Printing Timeline: Who Invented 3D Printing - 3D Insider*. [online] 3D Insider. Available at: <https://3dinsider.com/3d-printing-history/>.

Gaikwad, K. (2022). *Weekly Assignment5 | Kishor Gaikwad- Fab Academy 2022*. [online] fabacademy.org. Available at: <https://fabacademy.org/2022/labs/vigyanashram/students/kishor-gaikwad/assignments/assignment5.html> [Accessed 9 Jun. 2023].

Gregurić, L. (2018). *History of 3D Printing – When Was 3D Printing Invented?* [online] All3DP. Available at: <https://all3dp.com/2/history-of-3d-printing-when-was-3d-printing-invented/>.

Gu, Z., Fu, J., Lin, H. and He, Y. (2020). Development of 3D Bioprinting: from Printing Methods to Biomedical Applications. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, [online] 15(5). doi:<https://doi.org/10.1016/j.ajps.2019.11.003>.

Gueche, Y.A., Sanchez-Ballester, N.M., Cailleaux, S., Bataille, B. and Soulairol, I. (2021). Selective Laser Sintering (SLS), a New Chapter in the Production of Solid Oral Forms (SOFs) by 3D Printing. *Pharmaceutics*, 13(8), p.1212. doi:<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081212>.

Huang, H.-J., Tsai, Y.-L., Lin, S.-H. and Hsu, S. (2019). Smart polymers for cell therapy and precision medicine. *Journal of Biomedical Science*, 26(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12929-019-0571-4>.

Kalaskar, D.M. (2022). *3D Printing in Medicine*. Woodhead Publishing.

KLEBE, R.J. (1988). Cytoscribing: A method for micropositioning cells and the construction of two- and three-dimensional synthetic tissues. *Experimental Cell Research*, 179(2), pp.362–373. doi:[https://doi.org/10.1016/0014-4827\(88\)90275-3](https://doi.org/10.1016/0014-4827(88)90275-3).

Koçak, E., Yıldız, A. and Acartürk, F. (2021). Three dimensional bioprinting technology: Applications in pharmaceutical and biomedical area. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 197,

p.111396. doi:<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111396>.

Kumaresan, R., Samykano, M., Kadirgama, K., Ramasamy, D., Keng, N.W. and Pandey, A.K. (2021). 3D Printing Technology for Thermal Application: A Brief Review. *Journal of Advanced Research in Fluid Mechanics and Thermal Sciences*, [online] 83(2), pp.84–97. doi:<https://doi.org/10.37934/arfmts.83.2.8497>.

Meyer-Szary, J., Luis, M.S., Mikulski, S., Patel, A., Schulz, F., Tretiakow, D., Fercho, J., Jaguszewska, K., Frankiewicz, M., Pawłowska, E., Targoński, R., Szarpak, Ł., Dądela, K., Sabiniewicz, R. and Kwiatkowska, J. (2022). The Role of 3D Printing in Planning Complex Medical Procedures and Training of Medical Professionals—Cross-Sectional Multispecialty Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, [online] 19(6), p.3331. doi:<https://doi.org/10.3390/ijerph19063331>.

Mogy, T.E. and Rabea, D. (2021). An overview of 3D printing technology effect on improving solar photovoltaic systems efficiency of renewable energy. *Proceedings of the International Academy of Ecology and Environmental Sciences*, [online] 2021(2), pp.52–67. Available at: [http://www.iaees.org/publications/journals/piaees/articles/2021-11\(2\)/3D-printing-on-improving-solar-photovoltaic-systems-efficiency.pdf](http://www.iaees.org/publications/journals/piaees/articles/2021-11(2)/3D-printing-on-improving-solar-photovoltaic-systems-efficiency.pdf).

Mostafaei, A., Elliott, A.M., Barnes, J.E., Li, F., Tan, W., Cramer, C.L., Nandwana, P. and Chmielus, M. (2020). Binder jet 3D printing – Process parameters, materials, properties, and challenges. *Progress in Materials Science*, [online] 119, p.100707. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2020.100707>.

nagwa (2023). *Lesson Explainer: Biological Macromolecules | Nagwa*. [online] www.nagwa.com. Available at: <https://www.nagwa.com/en/explainers/430187521519/>.

National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (2009). *Biomaterials | National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering*. [online] Nih.gov. Available at: <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/biomaterials>.

Pagac, M., Hajnys, J., Ma, Q.-P., Jancar, L., Jansa, J., Stefek, P. and Mesicek, J. (2021). A Review of Vat Photopolymerization Technology: Materials, Applications, Challenges, and Future Trends of 3D Printing. *Polymers*, 13(4), p.598. doi:<https://doi.org/10.3390/polym13040598>.

Paramasivam, V., Sindhu, Singh, G. and Santhanakrishnan, S. (2020). 3D Printing of Human Anatomical Models for Preoperative Surgical Planning. *Procedia Manufacturing*, [online] 48, pp.684–690. doi:<https://doi.org/10.1016/j.promfg.2020.05.100>.

Persaud, A., Maus, A., Strait, L. and Zhu, D. (2022). 3D Bioprinting with Live Cells. *Engineered Regeneration*, [online] 3(3), pp.292–309. doi:<https://doi.org/10.1016/j.engreg.2022.07.002>.

Pugliese, R., Beltrami, B., Regondi, S. and Lunetta, C. (2021). Polymeric biomaterials for 3D printing in medicine: An overview. *Annals of 3D Printed Medicine*, 2, p.100011. doi:<https://doi.org/10.1016/j.stlm.2021.100011>.

Rajan, K., Samykano, M., Kadirgama, K., Harun, W.S.W. and Rahman, Md.M. (2022). Fused deposition modeling: process, materials, parameters, properties, and applications. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 120. doi:<https://doi.org/10.1007/s00170-022-08860-7>.

Santora, M. (2015). *Electron Beam Melting: What Is It? - Make Parts Fast*. [online] www.makepartsfast.com. Available at: <https://www.makepartsfast.com/what-is-electron-beam-melting/>.

Sculpteo (2019). *The History of 3D Printing: From the 80s to Today*. [online] Sculpteo. Available at: <https://www.sculpteo.com/en/3d-learning-hub/basics-of-3d-printing/the-history-of-3d-printing/>.

Seoane-Viaño, I., Trenfield, S.J., Basit, A.W. and Goyanes, A. (2021). Translating 3D printed pharmaceuticals: From hype to real-world clinical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 174, pp.553–575. doi:<https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.05.003>.

Shahrubudin, N., Lee, T.C. and Ramlan, R. (2019). An Overview on 3D Printing Technology: Technological, Materials, and Applications. *Procedia Manufacturing*, 35(35), pp.1286–1296. doi:<https://doi.org/10.1016/j.promfg.2019.06.089>.

Sharma, S. and Goel, S.A. (2018). 3D Printing and its Future in Medical World. *Journal of Medical Research and Innovation*, 3(1), p.e000141. doi:<https://doi.org/10.15419/jmri.141>.

Sireesha, M., Lee, J., Kranthi Kiran, A.S., Babu, V.J., Kee, B.B.T. and Ramakrishna, S. (2018). A review on additive manufacturing and its way into the oil and gas industry. *RSC Advances*, 8(40), pp.22460–22468. doi:<https://doi.org/10.1039/c8ra03194k>.

Song, L., Jiang, Q., Shi, Y.-E., Feng, X.-T., Li, Y.-H., Fangsheng, S. and Liu, C. (2018). Feasibility Investigation of 3D Printing Technology for Geotechnical Physical Models: Study of Tunnels. *Feasibility Investigation of 3D Printing Technology for Geotechnical Physical Models: Study of Tunnels*, 51(8), pp.2617–2637. doi:<https://doi.org/10.1007/s00603-018-1504-3>.

Tetsuka, H. and Shin, S.R. (2020). Materials and technical innovations in 3D printing in biomedical applications. *Journal of Materials Chemistry B*, 8(15), pp.2930–2950. doi:<https://doi.org/10.1039/d0tb00034e>.

Vanaei, S., Parizi, M.S., Vanaei, S., Salemizadehparizi, F. and Vanaei, H.R. (2021). An Overview on Materials and Techniques in 3D Bioprinting Toward Biomedical Application. *Engineered Regeneration*, [online] 2, pp.1–18. doi:<https://doi.org/10.1016/j.engreg.2020.12.001>.

Vaz, V.M. and Kumar, L. (2021). 3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine. *AAPS PharmSciTech*, 22(1). doi:<https://doi.org/10.1208/s12249-020-01905-8>.

Βυζάντιος, Ε. (2019). *Εμβιομηχανική Βιοϊατρική Τεχνολογία. 1 ο Κεφάλαιο Η επιστημη της Βιοιατρικης Τεχνολογιας σημερα - PDF Free Download*. [online] docplayer.gr. Available at: <https://docplayer.gr/46874444-Emviomihaniki-vioiatriki-tehnologia-1-o-kefalaio-i-epistimi-tis-vioi-atrakis-tehnologias-simera.html> [Accessed 6 Jun. 2023].

Wikipedia (2021). *Powder bed and inkjet head 3D printing*. [online] Wikipedia. Available at: [https://en.wikipedia.org/wiki/Powder bed and inkjet head 3D printing](https://en.wikipedia.org/wiki/Powder_bed_and_inkjet_head_3D_printing) [Accessed 6 Jun. 2023].

Witowski, J., Budzyński, A., Grochowska, A., Ballard, D.H., Major, P., Rubinkiewicz, M., Złahoda-Huzior, A., Popiela, T.J., Wierdak, M. and Pędziwiatr, M. (2019). Decision-making based on 3D printed models in laparoscopic liver resections with intraoperative ultrasound: a prospective observational study. *European Radiology*, 30(3), pp.1306–1312. doi:<https://doi.org/10.1007/s00330-019-06511-2>.

Xie, Z., Gao, M., Lobo, A.O. and Webster, T.J. (2020). 3D Bioprinting in Tissue Engineering for Medical Applications: The Classic and the Hybrid. *Polymers*, 12(8), p.1717. doi:<https://doi.org/10.3390/polym12081717>.

Yi, H.-G., Kim, H., Kwon, J., Choi, Y.-J., Jang, J. and Cho, D.-W. (2021). Application of 3D bioprinting in the prevention and the therapy for human diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, [online] 6(1), pp.1–17. doi:<https://doi.org/10.1038/s41392-021-00566-8>.

Zhang, C.-Y., Fu, C.-P., Li, X.-Y., Lu, X.-C., Hu, L.-G., Kankala, R.K., Wang, S.-B. and Chen, A.-Z. (2022a). Three-Dimensional Bioprinting of Decellularized Extracellular Matrix-Based Bioinks for Tissue Engineering. *Molecules*, 27(11), p.3442. doi:<https://doi.org/10.3390/molecules27113442>.

Zhang, H., Huang, L., Tan, M., Zhao, S.-Q., Liu, H., Lu, Z.-T., Li, J. and Liang, Z. (2022b). Overview of 3D-Printed Silica Glass. *Overview of 3D-Printed Silica Glass*, 13(1), pp.81–81. doi:<https://doi.org/10.3390/mi13010081>.

Zhang, J., Hu, Q., Wang, S., Tao, J. and Gou, M. (2019). Digital Light Processing Based Three-dimensional Printing for Medical Applications. *International Journal of Bioprinting*, 6(1), p.1. doi:<https://doi.org/10.18063/ijb.v6i1.242>.

Zhang, L.G., Fisher, J.P. and Leong, K.W. (2022). *3D bioprinting and nanotechnology in tissue engineering and regenerative medicine*. London: Academic Press.

Zhao, Y., Liu, Y., Dai, Y., Yang, L. and Chen, G. (2022). Application of 3D Bioprinting in Urology. *Micromachines*, [online] 13(7), p.1073. doi:<https://doi.org/10.3390/mi13071073>.