

Debreceni Egyetem
Műszaki Kar
Műszaki Menedzsment és Vállalkozási Tanszék



Gyógyszerhordozó tervezése és előállítása additív technológia alkalmazásával

Szerző: Csák Krisztián Zoltán, MSc hallgató

Témavezető(k): Dr. Budai István, egyetemi docens
Tanszékvezető: Dr. T. Kiss Judit

Debrecen
2022.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Budai István egyetemi docensnek, hogy segített a számomra megfelelő, kihívásokkal teli téma kiválasztásában és szakmai tudásával segítette a dolgozatom előrehaladását, illetve irányította azt. Külön köszönetet szeretnék nyilvánítani Nemes Dániel tanársegédnek és hallgatótársamnak, Tóth Szabolcsnak, hogy gyakorlati tapasztalataiknak megosztásával segítették dolgozatom létrejöttét.

Tartalomjegyzék

1.	BEVEZETÉS	4
2.	SZAKIRODALMI ÁTTEKINTÉS	5
2.1.	AZ ADDITÍV GYÁRTÁS JELLEMZŐI	5
2.2.	SZOFTVERES HÁTTERE	6
2.3.	ELŐÁLLÍTÁS FOLYAMATA	7
2.4.	GYÓGYSZERFORMÁK	9
2.5.	KAPSZULÁK ÁLTALÁNOS JELLEMZÉSE	9
2.6.	HAGYOMÁNYOS KAPSZULÁK ELŐÁLLÍTÁSI FOLYAMATA	10
2.7.	3D NYOMTATÁS ALKALMAZÁSA A GYÓGYÁSZATBAN	11
2.8.	BIONYOMTATÁS	12
2.9.	PLA ALKALMAZHATÓSÁGA	12
2.10.	ZIPDOSE TECHNOLOGY	12
3.	ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	14
3.1.	AUTODESK FUSION 360°	14
3.2.	AZ EGYETEMEN MEGTALÁLHATÓ 3D NYOMTATÓK	14
3.3.	DIGITÁLIS MODELL TERVEZÉSE	15
4.	EREDMÉNYEK ÉS AZOK ÉRTÉKELÉSE	20
4.1.	AZ ELSŐ MINTADARAB LEGYÁRTÁSA	20
4.2.	TOVÁBBI PRÓBAGYÁRTÁS	24
4.3.	CREALITY ENDER 3 PRO	24
4.4.	ULTIMAKER 3	26
5.	ÖSSZEFOGLALÁS	27
	IRODALOMJEGYZÉK	28

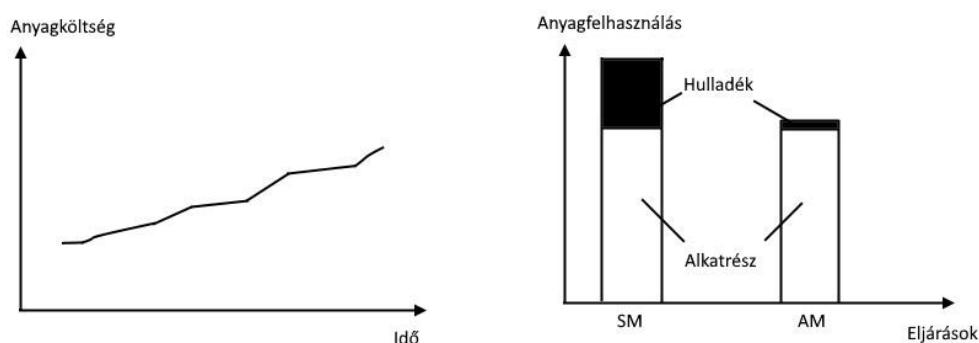
1. Bevezetés

Kutatásom központi témájaként szeretném vizsgálni, hogyan alkalmazhatóak a különböző 3D technológiák egy gyógyszerhordozó előállítása céljából. Az additív technológia az élet egyre több területén és ágazatában megjelent fogalom, így a gyógyszeriparban és a mindennapi orvoslásban is. Természetesen azt mindenképp szükséges megemlítenünk, hogy ezt a technológiát ezektől eltérő tudományterületek támogatására tervezték, azonban rendkívül sokoldalúan hasznosítható. Legfőbb előnye, hogy gépi tervezés következtében milliméteres pontossággal képes előállítani bármilyen formát vagy testet, így ez kiválóan alkalmazható különböző protézisek, művégtagok, és implantátumok esetében is alacsony üzemeltetési költségek mellett, magas szintű egyéni testreszabhatósággal, mindezt úgy, hogy nincs szükségünk egyéb szerszámokra és berendezésekre. Kutatásom során az elfogadott szabványoknak megfelelően terveztem meg a kapszulaformát egy számítógépes modellező szoftver segítségével, amely alkalmas az egyetemen is megtalálható 3D FDM, azaz szálhúzásos technológiákkal történő legyártására. Elsősorban egy prototípust állítok elő, majd lebegési próbáknak vetem alá. Végző célként, a gyógyszeriparban is használatos polietilén-glikolból készült nyomtatószállal szeretném ugyan ezt megvalósítani, ennek eredményeként pedig egy emberi fogyasztásra is alkalmas lebegőkapszula formulát kapni. A módszer egy szabályos és rendezett cellaszerkezetű test legyártását teszi lehetővé, amelynek köszönhetően testre szabhatóbbá válik és növelhető a gyógyszerhatóanyag leadási ideje a hagyományos előállítási módszerekkel szemben. Mindezt az általam birtokolt legmagasabb szintű műszaki tudás felhasználásával igyekszem kivitelezni, mint lehetséges termékfejlesztési eljárást. A kutatásom műszaki területen zajlik, így például különböző biokompatibilitási vizsgálatokat nem célozom elvégezni.

2. Szakirodalmi áttekintés

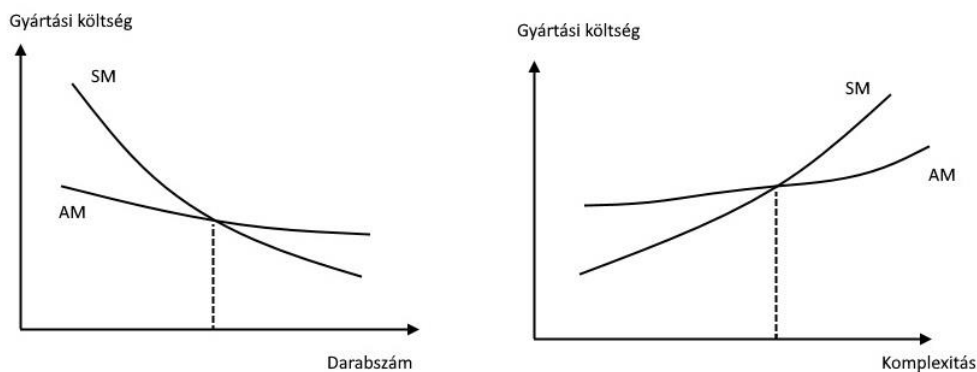
2.1. Az additív gyártás jellemzői

Az additív, vagy elnevezéséből adódóan az úgynevezett felépítő gyártást, legtöbbször 3D nyomtatás címszó alatt említik. Ennek népszerűsége három vizsgált fő tényezőnek, mint a költség, gyártási idő és minőségnek köszönhető.



1. ábra: Az AM jellemzői költség oldalról [1] alapján saját szerkesztés

A költségeket tekintve fontos figyelembe vennünk az anyagköltséget, illetve a gyártási költségeket. A fenti ábrán látható, hogy az idő elteltével az anyagköltségek folytonosan növekednek a készletek véges kapacitása végett. A második ábra a potenciális anyagfelhasználás arányait mutatja be a szubsztraktív (SM) és additív eljárási folyamatok (AM) során. Szemléletes, hogy a hulladék mennyisége szinte minimális az additív gyártás esetében, éppen ez az egyik legfőbb előnye ennek az eljárásnak.



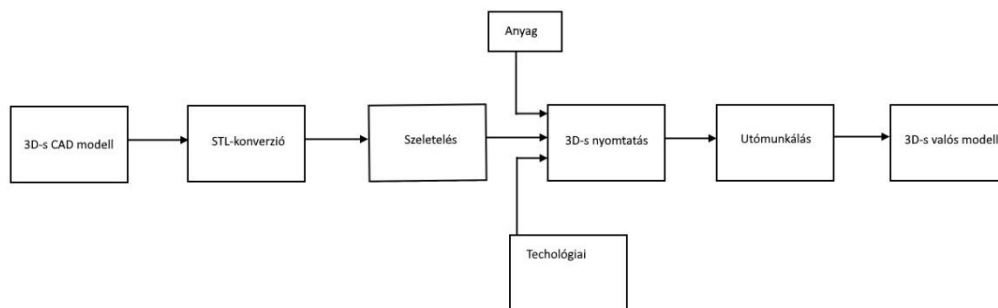
2. ábra Az AM gyártási költségeinek alakulása [1] alapján saját szerkesztés

A mellékelt ábra azt szemlélteti, hogy a választott technológiák esetében hogyan alakulnak a gyártási költségek a termékek darabszámának és komplexitásának függvényében. Megállapíthatjuk, hogy a gyártási költségek mindkét esetben magasak lehetnek, azonban a darabszám és a komplexitás növekedésével az additív gyártás esetében kisebb meredekséggel. A gyártási időt tekintve érdemes megemlítenünk egy adott termék prototípus gyártását. Hagyományos gyártáshoz képest az additív gyártás esetében is azonos mennyiségű folyamatlépésre lehet szükségünk, azonban az adottságainak köszönhetően ezek a ciklusidők jelentősen lerövidülhetnek. A harmadik említett tényező, a minőség. A 3D nyomtatás széleskörű felhasználhatóságát a változatos anyaghasználat adja, amely lehet műanyag, fém, üveg vagy akár kerámia is. A gyártásban használt hagyományos eljárások során az anyaghasználat rendkívül korlátozott lehet, továbbá bizonyos anyagkombinációk egyáltalán nem, vagy csak nagyon magas anyagköltségek mellett válhatnak alkalmazhatóvá. A legnépszerűbb technológiákat tekintve szálhúzásos (FDM), sztereolitográfias (SLA) vagy szelektív lézer szinterezéses (SLS) nyomtatásról beszélhetünk. Az additív folyamatoknak köszönhetően bármilyen szilárd test legyártható és az adott igények szerint testre szabható, például lehetővé válhat a más módszerrel előállított mintadarabok reprodukálása olyan módon, hogy nem jelentenek plusz költségeket. A gyakorlati alkalmazásában 3D technológiával előállított modelleknek több felhasználási célja is lehet. Elsősorban beszélhetünk tervezéssegítő modellekről, amelyek a prototípus gyártás részét képezik, ebben esetben már a tervezés korai szakaszában egy képet kaphatunk az elképzeléseinkről, továbbá segíthet a további fejlesztések és a hibák javításának eszközölésében. Az additív technológiával legyártott mintadarabot a gyártás segítésére is használhatjuk, amely során ellenőrizhetjük például az alkatrész szerelhetőségét és gyárthatóságát, mindezt a hagyományosnál alacsonyabb költségek mellett. Az említett eljárások alapvetően gyorsítják a tervezési fázist és segítenek a kockázatok redukálásában, azonban fontos megemlítenünk, hogy a technológiai adottságok már késztermékek vagy funkcionális alkatrészek gyártására is alkalmasak. [1]

2.2. Szoftveres háttér

A gyártást megelőzően minden esetben szükséges a digitális modell megtervezése. Fontos szempont, hogy a modell a nyomtató képességeinek megfelelően tervezett legyen. Ehhez több modellező szoftver közül is választhatunk, azonban az általános választásnak a AutoCAD szoftvereket nevezhetjük.

Ezek mind alkalmasak a síkbeli és térbeli modellek megtervezésére, amelyet a legtöbb mérnöki területen széleskörűen alkalmaznak. A szoftver igen nagy gépigényű, különböző automatizált folyamatainak megvalósítása igen hosszú időt vehet igénybe. A nyomtatáshoz szükséges adatformátumként STL-re volt szükségünk, amely a készített digitális modellt épülő háromszögekre bontja. Magát a nyomtatási fájlt, egy úgynevezett szeletelő program állítja elő. Ez a modellünket elnevezéséből adódóan is olyan rétegekre szeleteli és állítja elő a hozzá tartozó szerszámpályát, hogy az a nyomtató számára jól értelmezhető és legyártható legyen. Ugyanitt szabhatjuk testre az előállítás technológiai részleteit és paramétereit, mint például a nyomtatás hőmérséklete és sebessége vagy az építési irány. A nyomtatandó testet gyakran nyomtatjuk ráhagyással, illetve valamilyen támaszték hozzátűzésével, amely a folyamat befejezését követően eltávolításra kerül. Erre a test alakjától és felépítésétől függően lehet szükségünk, amelyet a helyes nyomtatási eljárás és mechanikai adottságai is megkövetelhetnek. Ezek általában a nyomtatott testtel azonos anyagból készülnek, illetve, fontos, hogy könnyen eltávolíthatóak legyenek, anélkül, hogy kárt okozna az elkészült mintadarabban. [2]

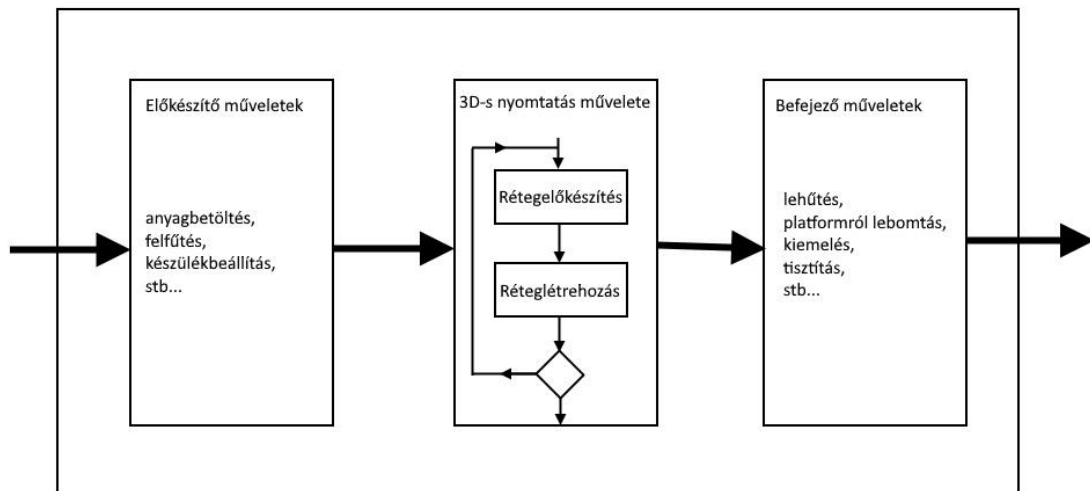


3. ábra Az AM folyamat fő lépései [1] alapján saját szerkesztés

2.3. Előállítás folyamata

A nyomtatás során a konstrukció rétegről rétegre épül fel a beolvasott modell adatainak megfelelően, amelyeket a folyamat során a nyomtató egymáshoz köt. Ehhez elsőként szükség van a kiválasztott alapanyagok betöltésére, illetve az eszköz felfűtésére, felmelegedésére. A 3D nyomtatáshoz használt nyersanyagot filamentnek nevezzük, amelyek esetében a leggyakrabban használt műanyagok az ABS, illetve a PLA, azonban e tekintetben már a kor követelményeinek is megfelelő számos környezetbarát anyag közül választhatunk, ezt mindig a termék felhasználási módjának megfelelően kell megválasztanunk.

Az eljárással szinte bármilyen térbeli alakzat legyártható, egészen akár 50-100 μm pontossággal. Maga a nyomtató csupán körülbelül egy asztal méretű helyet foglal el.



4. ábra Az AM műveleti szakaszai [1] alapján saját szerkesztés

Az előállítás időtartama függ a modell komplexitásától, illetve a legyártandó testek mennyiségétől, de alapvetően több órás munkafolyamatokról is beszélhetünk. A technológia egyik legfőbb előnye, hogy rendkívül hatékony egyedi és kis darabszámú termékek gyártása esetén. [2]

2.4. Gyógyszerformák

A gyógyszer technológia feladata a különböző gyógyszerkészítmények hatékonyságának és biztonságos alkalmazásának az optimalizálása. Mint gyógyszer bármilyen anyag vagy anyagok kombinációjáról beszélhetünk, amely a betegségek kezelésére, megelőzésére vagy valamely élettani funkciók helyreállítására, módosítására, javítására vagy egy orvosi diagnózis felállítása érdekében használható. Ez mindig egyfajta gyógyszerkészítményt jelent, amely a megfelelő hatóanyagokat a célnak megfelelő segédanyagokkal társított mátrixban hordozza. Egy adott gyógyszerforma alatt maga a gyógyszerkészítmények megjelenési formáját értjük, amely történhet folyékony rendszerekben, félszilárd, szilárd vagy egyéb formákban. Folyékony rendszerek közé sorolhatóak az oldatok, különböző diszperz rendszerek (emulziók és szuszpenziók) és az injektálható készítmények. Félszilárd formák például a kenőcsök és kúpok, azonban a porok, hintőporok, granulátumok, tabletták és kapszulák a szilárd formákhoz tartoznak. A fentebb említett gyógyszerkészítmények előállítási módja különböző, mindenképp érdemes megemlítenünk az előállításukhoz szükséges erőforrásokat. Számos gyógyszertípus gyógyszer-tári környezetben rövid idő alatt előállítható, azonban a különböző formák több eszközt és erőforrást is igényelhetnek. Ilyenek lehetnek például a tablettázó gépek, granulátorok és gépi sziták. A tabletták préselési eljárással előállíthatóak, azonban például a kapszulák esetében komplexebb folyamatokról beszélhetünk a különböző töltési eljárásokat is tekintve. Kutatási témámhoz kapcsolódóan a kapszulák jellemzőiről és megjelenési formáiról szeretnék részletesebb képet adni. [3]

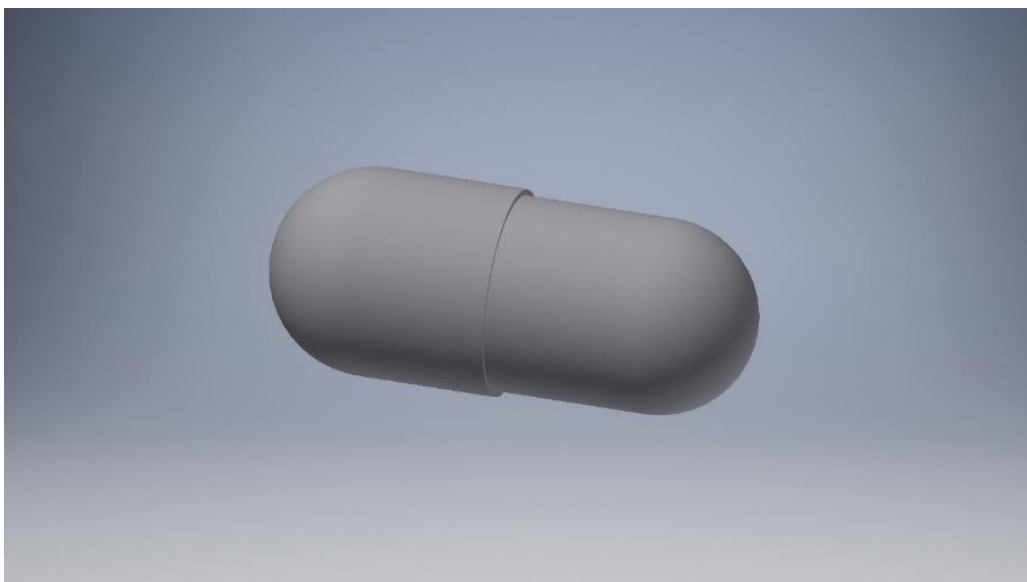
2.5. Kapszulák általános jellemzése

A kapszulák definíciójuk szerint bevételre és lenyelésre tervezett szilárd gyógyszerkészítmények, amely a hatóanyag egyszeri dózist tartalmazza kemény vagy lágy kapszulahéjban. Ezek a kapszulák több formában és méretben is megjelenhetnek. Alkalmazási módjukat tekintve léteznek rektális vagy vaginális kapszulák is. A hatóanyag a meghatározott mennyiségben szilárd vagy folyékony formában szintén a kapszulahéjba tölthető. Megkülönböztethetünk kemény-, lágy-, gyomornedv-ellenálló, módosított hatóanyagleadású- és ostyakapszulákat. Funkciójuknak megfelelően a gyomornedv-ellenálló kapszulák egy bevonattal vannak ellátva, míg a módosított hatóanyag leadású kapszulák esetében valamilyen segédanyag hozzáadásával módosítják a hatóanyagok leadásának sebességét, időtartamát vagy helyét.

A kapszulaformának számos előnye van, mint például, hogy megjelenésükben jól testre szabható, nincs kellemetlen mellékíze. A nem tablettázható anyagok feldolgozásának egy módjaként is szolgál, szilárd, folyékony és félszilárd anyaggal is hatékonyan tölthető, illetve a hatóanyag hasznosulását tekintve kiválóan ellátja funkcióját (nincs irritáció, véd az oxidáció és nedvesség ellen, gyorsan szétesik a gyomorban). Színük gyakran segítenek beazonosításukban, mely alkalmazásuknak és funkciójuknak megfelelően különül el, például az emésztésfokozó szereket jellemzően olivazöld vagy narancssárga színezéssel látják el. [4]

2.6. Hagyományos kapszulák előállítási folyamata

A kapszulák anyagukat tekintve rendszerint állati eredetű zselatinokból (marha, sertés és tengeri hal) készülnek, amelyek jó tulajdonságaiknak köszönhetően széleskörben használhatóak. Fontos megemlítenünk az állati eredetű összetevők kizsírítását, így egyre elterjedtebbé váltak már a növényi alapú kapszulák is, amelyet a vegetáriánusok is előszeretettel fogyaszthatnak. Ezek készülhetnek cellulózból és ennek származékaiból, illetve növényi poliszacharidokból (pullulán), amelyek szintúgy kiválóan kezelhetőek és jól tölthetőek. A zselatin kapszulák kemény- és lágy formáit különböztetjük meg, amelyek különböző gyártási módokat igényelnek.



5. ábra AutoCAD Inventorban készített két félből álló, összeillesztett kapszulaforma

A keménykapszulák esetén a gyártás és a töltés két különálló folyamat, ebben az esetben a tok két félből áll. A töltés több módszerrel is megvalósítható, gravitációs módszerrel, csigás kényszeradagolással, töltőráccsal vagy töltőcsővel, pneumatikusan, kettős adagolólemezzel, adagoló dugattyúval vagy tolólemezes-adagoló dugattyús megoldással.

A lágykapszulák esetében mind a töltés és a gyártás is egyidőben zajlik, a tok fala pedig zárt burkot kell képezzen, amely megtörténhet cseppentéssel, forgóhengeres vagy ikerforgóhengeres eljárással. Mindkét típusú gyógyszerkészítmény zselatin, glicerin, víz és szorbit különböző arányú összetételét tartalmazza. A gyógyszerkészítmények különböző technológiákkal készülhetnek, amely szintúgy szerepet játszhatnak a gyógyszerforma kialakításában és gyártásában. A kapszulák több méretben (000, 00, 0, 1, 2, 3, 4,5) készülhetnek, amelyek hossza körülbelül 10-26 mm közé eshet. [4] [5]

2.7. 3D nyomtatás alkalmazása a gyógyászatban

A technológia egyre nagyobb hangsúlyt kap a gyógyszerkutatás területén, ugyanis még inkább testre szabhatóvá válhatnak a különböző terápiák, amely ennek köszönhetően a hatékonyságának növelését is eredményezi. Korábban a műszaki műanyagok tekintetében volt kiemelkedő felhasználhatósága, azonban ma már egyre széleskörűbben alkalmazható megoldásokat kínál a kor áttöréseinek köszönhetően. Manapság már elérhetővé vált a biológiai struktúrák mikroszkopikus méretű nyomtatása is. A fejlesztés fő fókusza a betegközpontú adagolás. A 3D nyomtatás lehetővé teszi a betegbarát készítmények előállítását, vagyis megkönnyíti a gyógyszerek fogyaszthatóságát. Ez alatt gondolhatunk például személyre szabott rágható és ízesített gyógyszerkészítményekre gyermekek- és idős betegek számára. A gyógyszer dózisformából való felszabadulása létfontosságú szerepet játszik a terápiás hatásukban. A legtöbb orális adagolási forma esetében azonnali felszabadulás szükséges a gyógyszer felszívódásához. Másrészt a nyújtott hatóanyag felszívódású készítmények lehetővé teszik a terápiás vegyületek lassabb felszabadulását, csökkentve a gyógyszer szint ingadozásait. Az additív gyártástechnológiával előállított készítmények bonyolultabb geometriájú tabletták előállításával képesek leküzdeni ezt a problémát. Ezek nem csak állandó, nyújtott hatóanyag-leadású kioldódási profilok megteremtését teszik lehetővé, hanem testreszabott felszabadulási profillal rendelkező tablettákat is. A gyógyszeripari felhasználhatóságát tekintve több különböző 3D nyomtatási technológiát említhetünk meg, amelyek többet között a Binder vagy Material Jetting, olvasztás-szinterezés (Power Bed Fusion) és a fénykezeléses (VAT Photopolimerisation) technológia. [6] [7] [10]

2.8. Bionyomtatás

A 3D nyomtatás egyéb klinikai felhasználási területei közé tartozik a bionyomtatás és a beültethető szövetek modellezése, amelyek a technológia legújabb és legfejlettebb felhasználási területei közé tartoznak. Például azok a betegek, akik égési sérüléseket szenvedtek, megoldást jelenthet esetleg bőrtranszplantációk eszközöléséhez. A 3D nyomtatás lehetővé tette az orvosok számára, hogy megtalálják a potenciális megoldást a szívbillentyű betegségekkel küzdőknek, hasonlóképp ahogyan ezzel a technológiával és egyfajta hidrogéllal töltött modellekkel képesek lehetnek az emberi fülek reprodukálására. A testre szabott szintetikus modellek csökkenthetik a transzplantációkra váró betegek számát, és a bionyomtatott szerveket a gyógyszeripar az állatmodellek alternatívájaként is használhatja. [8]

2.9. PLA alkalmazhatósága

A PLA egyike azon biológiailag lebomló polimereknek, amelyeket az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (FDA) is biztonságosnak ismert el és megfelelőnek ítelt a különböző gyógyászati alkalmazásokhoz, mint például regeneratív gyógyászathoz, gyógyszeradagoló rendszerekhez, sebkezeléshez, stent-alkalmazásokhoz és különböző rögzítések készítéséhez.

A PLA széleskörűen felhasználható ezen a területen, ugyanis nem toxikus anyag. Széles körben elterjedt az emberi, állati és sejtalapú vizsgálatokban, és népszerű polimer az orvoslásban is eszközölhető nyomtatásban. [9]

2.10. ZipDose Technology

Már létezik 3D gyártási technológiákkal előállított tabletta, amelyet epilepsziás betegek számára fejlesztettek ki. A Binder Jetting technológia az additív gyártás egyik formája, ahol a folyékony megkötő oldatot szelektíven egy nyomtató fűvókájával egy porágy fölé helyezik. A nedvesített porrészecskék egymáshoz tapadva pedig rétegszilárdulást okoznak. Ezt a technológiát 2015-ben adaptálták egy alternatív tömeggyártási folyamatként, amelyet ZipDose technológiának neveztek el az első FDA által jóváhagyott 3D nyomtatott tabletta előállítására. Ez a módszer, egy olyan gyógyszerkészítmény-platform, amelyet gyógyszerek gyorsan széteső formáinak előállítására terveztek. A platform legfőbb előnye a már sokszor említett testreszabhatóság, amelynek köszönhetően széleskörű kiszerezésben a megfelelő dózisokban érhető el ez a gyógyszerkészítmény.

A részletezett eljárás alkalmas nagy porózus, gyorsan oldódó tabletták tömeges előállítására. Az ezzel készült gyógyszer a Spritam nevet kapta, amely levetiracetam hatóanyagot tartalmaz, szájon át (orálisan) alkalmazható készítmény. Felépítéséből adódóan átlagosan 11 másodperc alatt olvad el a szájban, így rendkívül hatékony kiskorú gyermekeknél, akiknek nyelési nehézségeket okozhat egy-egy tabletta bevétele. [10]

3. Anyagok és módszerek

Ebben a fejezetben szeretném részletezni gyakorlati munkámat, melynek első lépése a nyomtatható modell megtervezése volt, illetve az ahhoz szükséges eszközök kiválasztása.

3.1. AutoDesk Fusion 360°

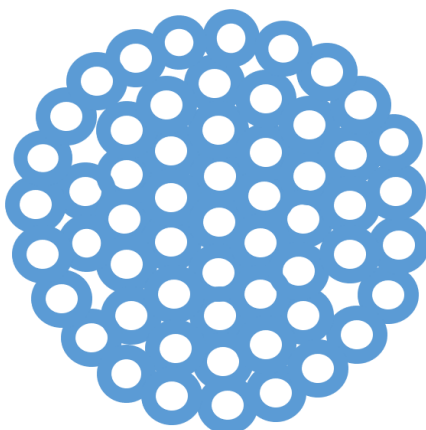
A kutatásom kezdeti szakaszában az Autodesk Inventor Professional 2018-ban kiadott verziójával szerettem volna dolgozni, azonban kompatibilitási problémák merültek fel a szoftver használata közben. A Fusion 360° letisztultabb felhasználói környezetet biztosított, illetve komplexebb modellek tervezése esetében is alacsonyabb gépigényű, így minden bemutatott modellt ebben terveztem meg. A Fusion 360° az Inventor Fusion utódja, egyidejűleg alkalmas számítógéppel támogatott tervezésre (CAD) és számítógéppel támogatott gyártásra (CAM) is. Elérhető mind Windows és macOS operációs rendszerekre, azonban használata előfizetést igényel. A program beépített 3D modellezési, szimulációs és dokumentációs képességekkel is rendelkezik. Képes kezelni a különböző gyártási folyamatokat, mint például a marás, esztergálás és additív gyártás. Elektronikus tervezés automatizálási funkciójával alkalmas NYÁK-, illetve sématervezésre és alkatrészkezelésre is. A szoftver diákok számára ingyenes elérhető, azonban bizonyos funkciókat csak anyagi ráfordítás esetén oldhatunk fel. A fejezet további részeiben részletesen bemutatom a nyomtatható modell tervezési folyamatát. [11]

3.2. Az egyetemen megtalálható 3D nyomtatók

Az egyetem műszaki karának mindennapi használatában 4 darab 3D nyomtató áll. A legtöbb mintadarabot a gépészmérnöki tanszék, a Diehl Aviation Hungary Kft. gépészeti tervező laboratóriumában gyártottam le, amely az egyetem földszinti folyosóján található. További próbanyomtatásokat az anyagtechnológiai laboratóriumban rendelkezésre álló Ender 3 típusú berendezéssel végeztem.

3.3. Digitális modell tervezése

A kapszulaforma alapjául egy cellás szerkezetű hengerre volt szükségünk, kiindulási paramétereként ezt körülbelül 20 mm magassággal, 8 mm nagyságú átmérővel terveztem meg. Adott volt, hogy a gömbhéjak szerkezete legfeljebb 0,8 mm nagyságú lehet. Később az optimalizálási folyamatnak megfelelően 5 db különböző modellt készítettem el. A felső keresztmetszeti ábra tervezete a lentebb mellékelt ábrán látható.

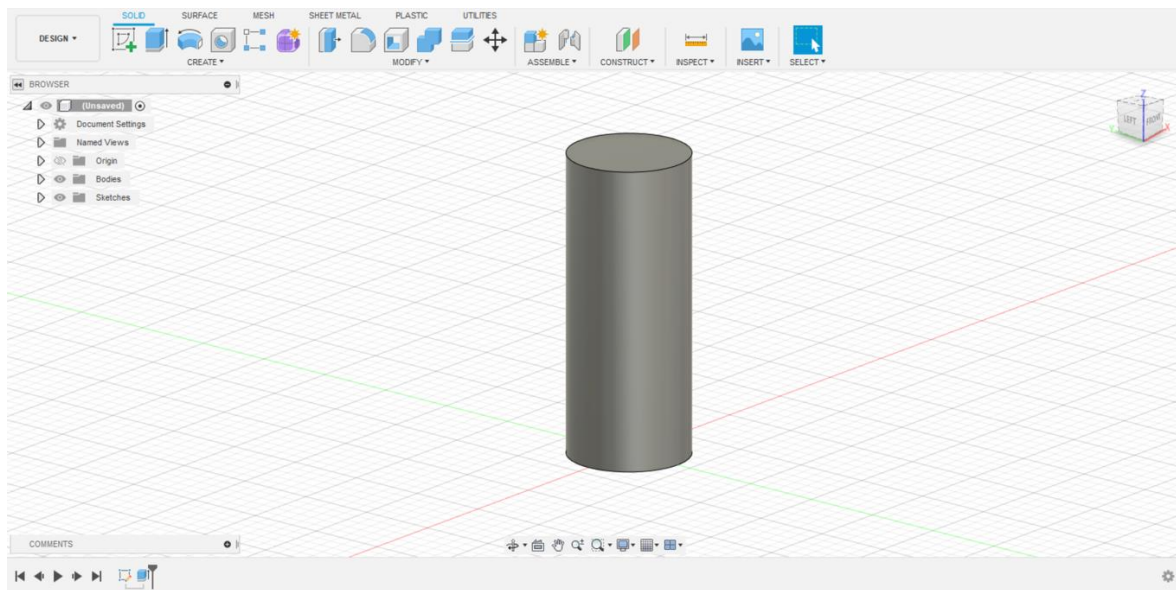


6. ábra 3D keresztmetszet előterve

A tervezés során figyelembe kellett vennem a nyomtató licitációit, így mind 0,2 mm és mind 0,4 mm nagyságú minimum falvastagsággal is adaptálnom kellett a modelleket, eszerint a következő táblázatban is feltüntetett paraméterekkel dolgoztam. Ezek a szabvány (lenyelhető) kapszulaméretek szerint kerültek megtervezésre;

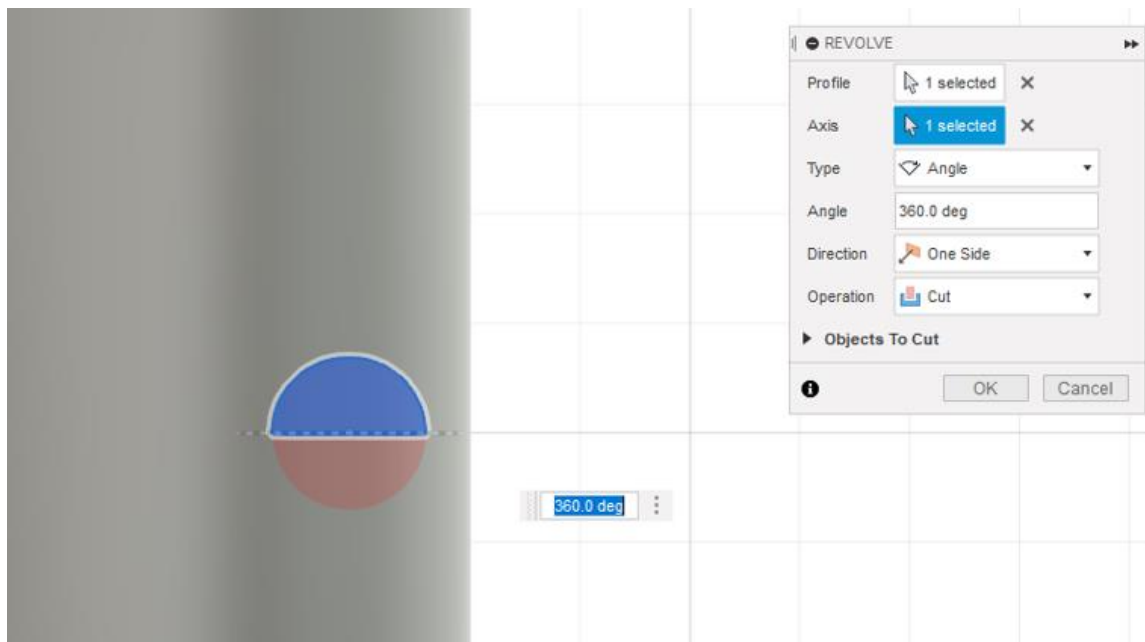
Modell	1. sz	2.sz	3.sz	4.sz	5.sz
Magasság	20 mm	20 mm	20 mm	22 mm	22 mm
Átmérő	0,8 mm	7,6 mm	8,6 mm	8 mm	7,8 mm
Falvastagság	0.2 mm	0,4 mm	0,4 mm	0,4 mm	0,4 mm
Gömbhéj	0,7 mm	0,6 mm	0,6 mm	0,8 mm	0,8 mm

1. táblázat Digitális modellek mérettáblázata



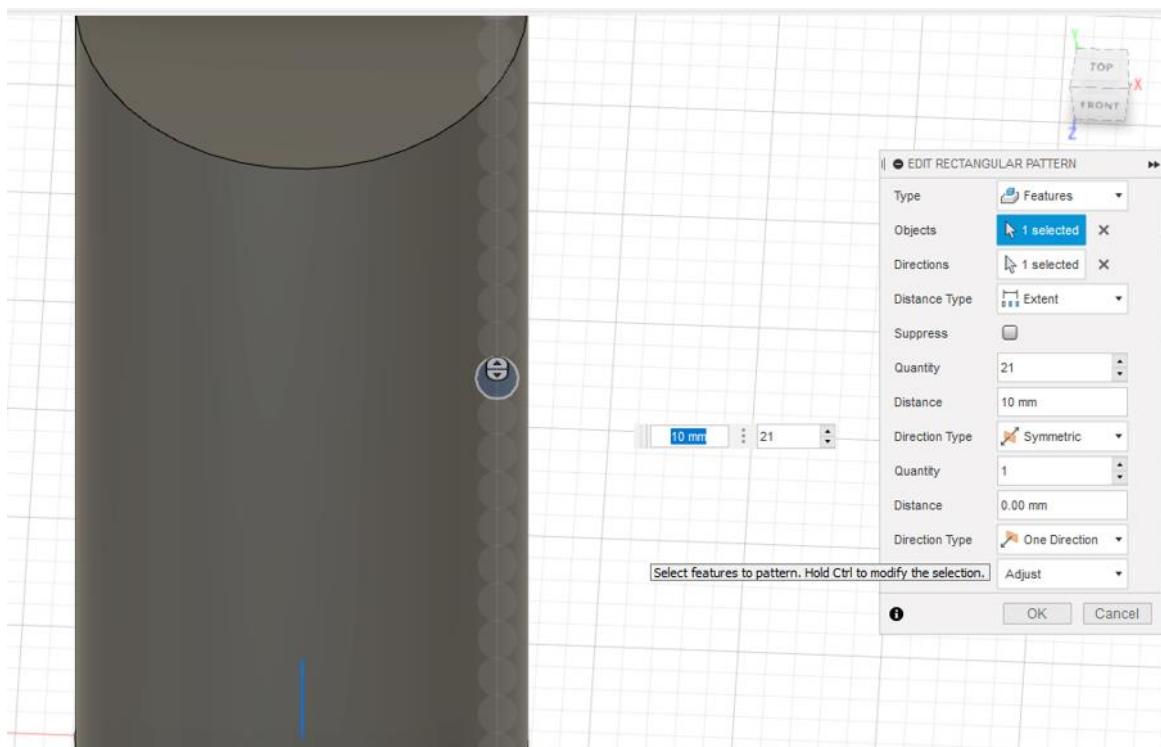
7. ábra Hengerforma kialakítása

A mellékelt ábrákon az első, számunkra legoptimálisabb modell tervezését szeretném nagyvonalakban bemutatni. Elsőként a hengerformát kellett megrajzolnunk, majd a szoftver automatizált kiosztási funkcióinak (Rectangular és Circular Pattern) segítségével alakíthattuk ki az anyag szerkezetét. A megfelelő tengely kiválasztását követően 2D tervre volt szükségünk, majd a test síkbeli kiterjesztésével (Extrude) kaphattuk meg a kívánt hengerformát.



8. ábra Első gömbhéj

Ebben az esetben 20 mm magassággal dolgoztunk, így a szimmetria ponton, tehát 10 mm-nél volt szükséges elhelyeznünk az első gömbhéjat. Ezt egy 0,35 mm sugarú félkör megrajzolásával, majd annak az átmérőnél történő tükrözésével és kivágásával valósíthattuk meg. Itt figyelembe kellett vennünk az előírt falvastagságot, amely a henger külső héjától, illetve a gömbhéjak között is 0,2 mm kellett legyen. Eszerint az első testet a henger falától 0,55 mm távolságra helyeztük el.

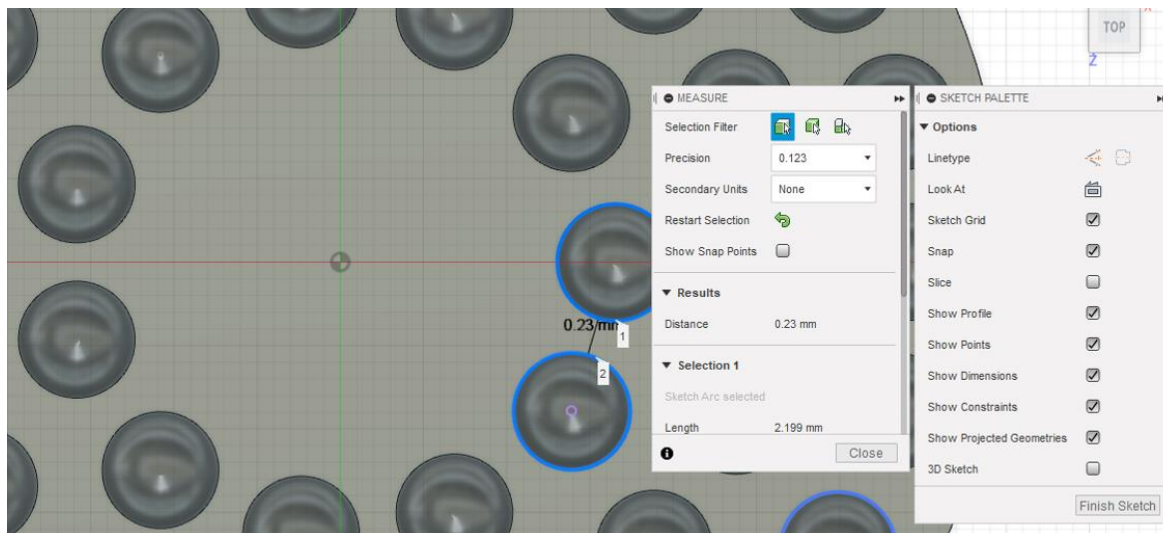


9. ábra Szimmetrikus kiosztás

A fenti ábrán látható a gömbök függőleges kiosztása, amelyet a Rectangular Pattern funkció segítségével alakíthattunk ki. Eszerint szimmetrikusan 10 mm távolságban osztottunk ki 21 db gömböt, amely 20 db teljes gömböt, illetve a henger két csúcán található két darab félgömböt jelent. Ezt követően a körkörös kiosztást a Circular Pattern funkció segítségével valósítottam meg, amelyben a kiosztandó gömbök számának megadásával figyelembe kellett vennünk az ezek között előírt szükséges falvastagságot. A fentebb részletezett eljárásokat ismételve kellett felépítenünk a modell négy réteget.

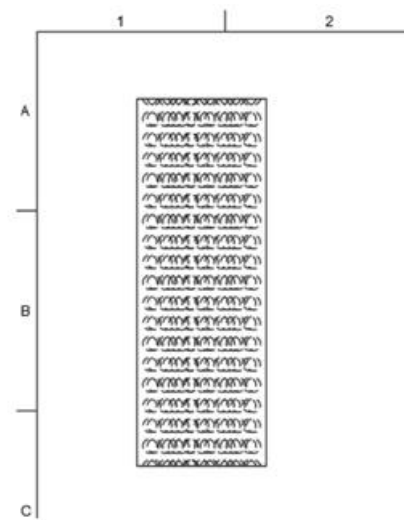
A lentebb mellékelt ábrán a külső rétegek közötti távolság optimális, azonban a belső felépítésnél a gömbhéjak közötti távolság nagyobb, mint 0,2 mm.

A modell ezt az eltérést számunkra megengedi, amelyre a jó kioszthatóság és nyomtathatóság miatt volt szükségünk.



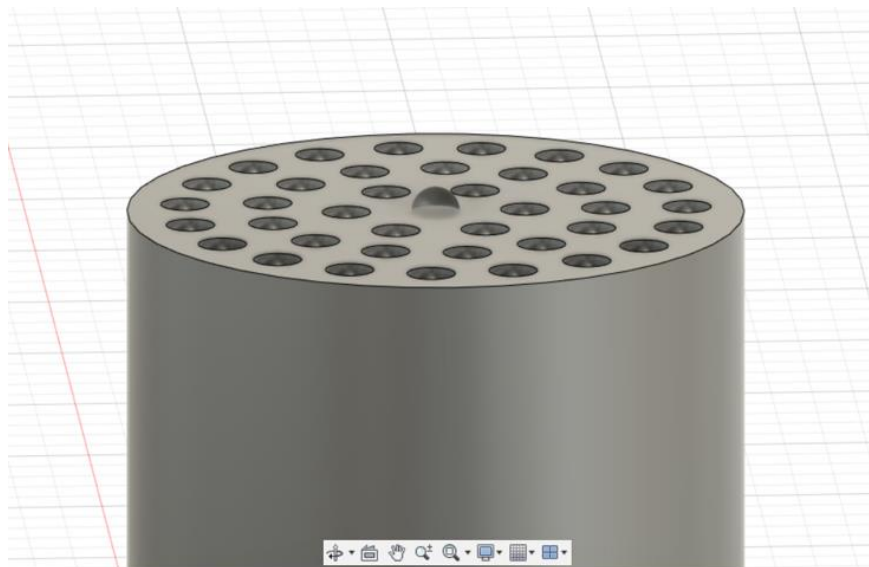
10. ábra Falvastagság ellenőrzése

Miután sikeresen megvalósítottuk a kiosztást, a henger csúcsán a keresztmetszeti előtervnek is megfelelően kirajzolódott a test gömbhéjas szerkezete, természetesen az előírt paramétereknek megfelelően, azonban ellenőriznünk kellett a test belső szerkezetét is. Ezt a „Drawing” funkcióval tehetjük meg, amely az elkészült alakzat dokumentálására szolgál. Eszerint a lentebb is látható ábrán oldalnézetből is képet kaphattunk az elkészült hengerről, amelyen egyértelműen kirajzolódik a gömbök belső rétegződése, így kijelenthetjük, hogy a modell megfelelő. Nem maradt más dolgunk, mint a munkafájl mentése a felhőbe és lokálisan, majd exportálhattuk 3D nyomtatásra is alkalmas STL formátumban az elkészült testet.



11. ábra Megtervezett test oldalnézetből

Az AutoDesk Inventor Professional 2018-as verziójának használata során gyakran kifagyott a számítógépem az automatikus kiosztások során, feltételezhetően a szoftver magasabb gépigénye miatt is. A Fusion 360 szoftver használata közben gyakran ütköztem az itt mellékelt hibába, mikor ugyanis azonos eljárással készített gömbhéjakat a program nem megfelelően vagy egyáltalán nem is vágott ki, csak többszöri próbálkozást követően. Ez néhány esetben lelassította a tervezési folyamatot.



12. ábra Tervezés hibája

4. Eredmények és azok értékelése

4.1. Az első mintadarab legyártása

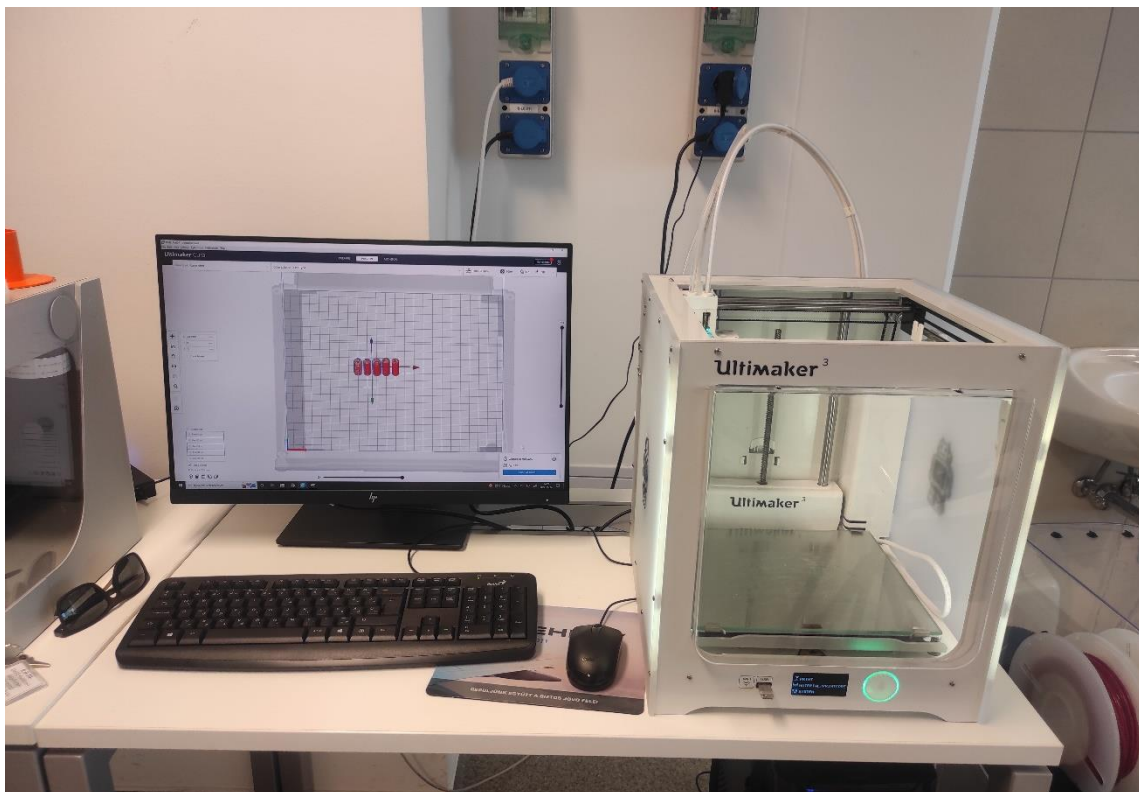
Az első mintadarabot az egyetem Diehl Aviation Hungary Kft. gépészeti tervező laboratóriumában állítottam elő, amely során az itt megtalálható Ultimaker 3 típusú 3D nyomtatóval dolgoztam.



13. ábra Diehl Aviation Kft. egyetemi tervező laboratóriuma

Ez a típus 0,4 mm nagyságú fűvókefejjel rendelkezett, amely 4 tervezett modell (ahol a minimum távolság 0,4 mm) nyomtatására volt alkalmas. A mintadarabot PLA, vagyis politejsav filament szálból állítottam elő, meg szerettem volna vizsgálni hogyan viselkedik a vízben, elsüllyed-e, amelyet a kutatásom későbbi szakaszaihoz szükséges ismernünk. Megértéséhez alapul vehetjük a hagyományos lebegőkapszulák működését, amely esetben a gyógyszerhordozó bekerül a gyomorba, majd testünk belső hőmérsékletén (kb. 50-60 °C) megolvad és a bejuttatott hatóanyag képes kifejteni a hatását. Számadatokat által szemlélítve a PLA sűrűsége 1.25 g/cm³, míg a vízé 0,99701 g/cm³, azonban a tervezett test számára cellás szerkezetet alakítottunk ki. A nyomtatáshoz az Ultimaker Cura megnevezésű 3D nyomtatási szoftvert használtam, amelyet a világon az egyik legmegbízhatóbb nyomtatási programként is tartanak számon.

A program könnyen kezelhető, az ajánlott beállítások segítségével percek alatt előkészíthetjük a digitális modellt a 3D nyomtatásra. A szoftver nyílt forráskódú, ingyenes elérhető, továbbá egy nagy teljesítményű, beépített szeletelő motorral is rendelkezik. A gyakorlatban ez úgy működik, hogy a felhasználó által készített modellt rétegekre szeleteli, majd egy G-kódot generál. Az említett G-kódot széles körben használják a számítógéppel segített gyártásban. Ez adja meg az eszköz motorjainak, hogy milyen pályát szükséges követniük, milyen gyorsan mozogjanak.



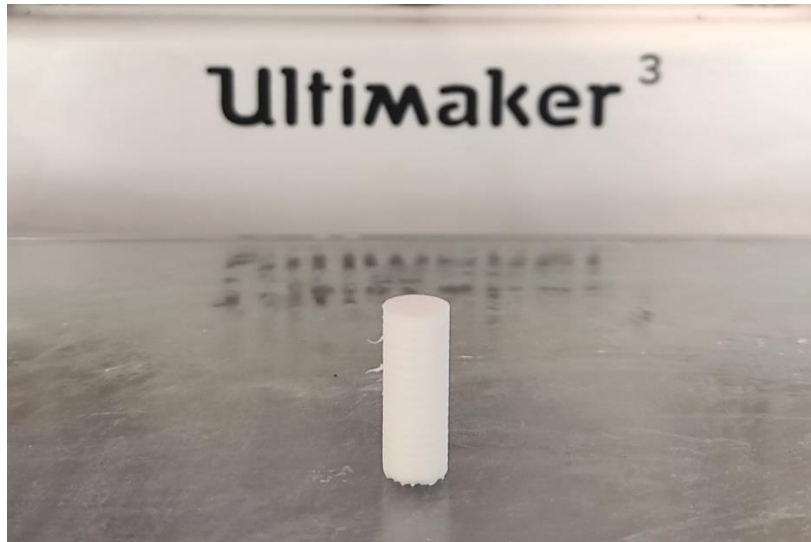
14. ábra Munkaállomás

A testek térbeli elhelyezését, illetve a beállítások testre szabását követően meg is kezdődhetett a testek nyomtatása az eszköz felmelegedését követően, amely körülbelül 20 percet vett igénybe. Ezt leszámítva egy munkafolyamat, tehát egy henger legyártásához szükséges időtartam körülbelül 30-35 percre tehető. Az általunk legkönnyebben nyomtathatónak ítélt testeket szerettem volna legyártani, amelyek esetében 22 mm nagyságú magasságról, 8 mm illetve 7,8 mm nagyságú átmérőről, illetve 0,4 mm széles falvastagságról és 0,8 mm átmérőjű gömbhéjakról beszélhetünk. A két henger nyomtatása ebben az esetben körülbelül egy órát vett igénybe.



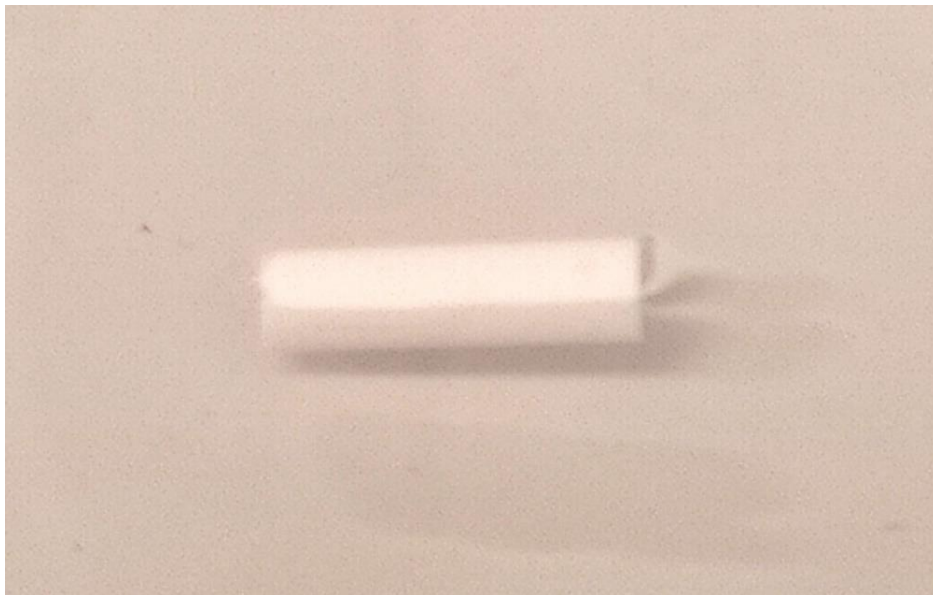
15. ábra Additív munkafolyamat

A két test közül csak az egyik forma legyártását mondhatjuk sikeresnek. A fentebb mellékelt ábrán látható, hogy a test elmozdult, nem sikerült a szerkezetét folytonosan egymásra építeni, ilyen esetekben van lehetőségünk a szeletelő program segítségével egy támaszték hozzátűzésére, amely segíti a nyomtatási folyamatot. Továbbá hasznos tapasztalat, hogy a henger kialakítását a két csúcsának felületén érdemes egysíkúvá, homogénné tenni, így a modell az eszköz számára is nyomtathatóbbá válik, ugyanis a test alapját könnyebben tudja felépíteni.



16. ábra Elkészült mintadarab

Az anyag kihűlését követően el is távolíthattuk a keletkezett felesleget. Nem maradt más hátra, mint a nyomtatott modell vízbe helyezése, amelyben megfigyelhettük, hogy a henger képes fennmaradni a folyadék felszínén.



17. ábra Folyadékba helyezett próbatest

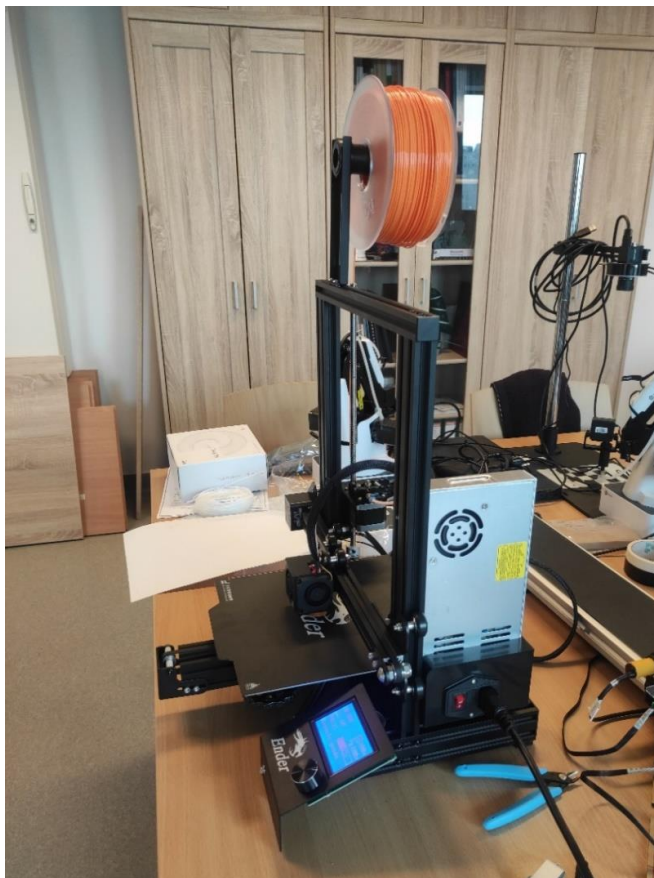
Az első mintadarab legyártását követően megállapíthatjuk, hogy a tervezett modell megfelelő és sikeresnek mondhatjuk az első kísérletünket. A modellt érdemes a leírt tapasztalataink szerint módosítani, majd megkezdhetjük a további prototípusok legyártását.

4.2. További próbagyártás

A következő mintadarab legyártását az anyagtechnológiai laborban megtalálható Creality Ender 3 Pro típusú nyomtatóval szerettem volna kivitelezni, ugyanis árkategóriáját tekintve a legolcsóbb 3D nyomtatók közé sorolható. Míg az Ultimaker típusú eszközök költsége az egy millió forintos árat is meghaladja, addig az Ender 3 nyomtató a százezerforintos kategória alá sorolható. A használt nyersanyag minden esetben politejsav volt, ugyanis az egyedileg gyártott (gyógyszertechnológia tanszék közreműködésével) polietilén-glikolból készült filament nem volt alkalmas a 3D nyomtatóval történő felhasználására. Az alapanyag túl puha volt, így ezt csak további adalékanyagok hozzáadásával lehetett volna megfelelővé tenni, amely számos hátrányt hordozott volna magával az anyag gyártási költségeit tekintve is.

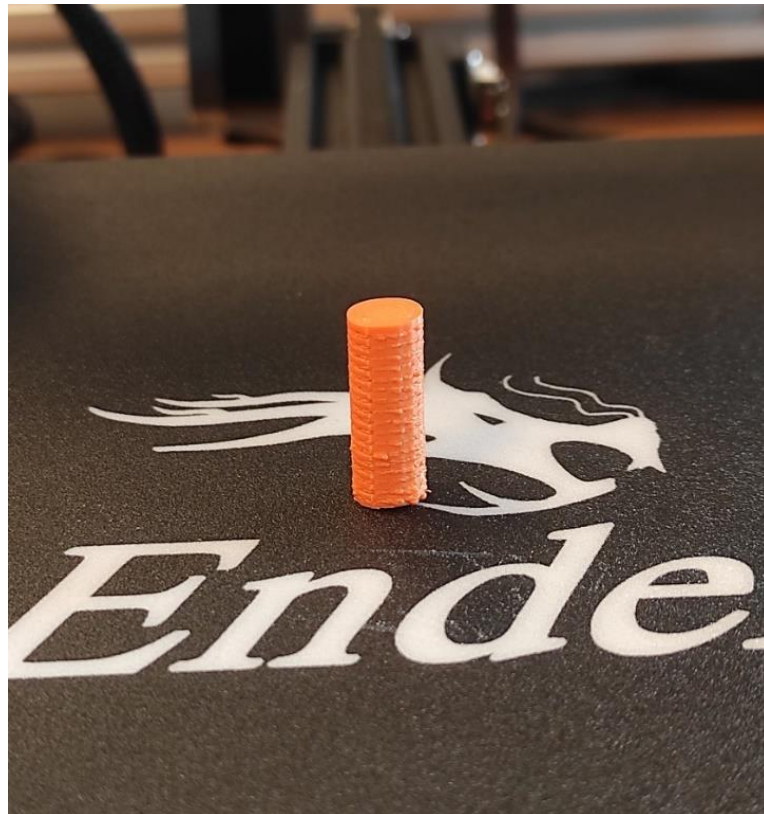
4.3. Creality Ender 3 Pro

A nyomtató 0,3 mm fűvókefejjel rendelkezik, azonban az ugyanazon paraméterekkel tervezett (tehát 0,4 mm-re adaptált) modellt szeretném legyártani. Ennek érdekében kizárólag a henger két sík felületén eszközöltem módosítást a jobb felépíthetőség és rétegkialakítás érdekében.



18. ábra Munkaállomás az anyagtechnológiai laboratóriumban

Ehhez a típushoz is változatlanul az Ultimaker Cura szoftvert használtam. Szembetűnő különbség volt, hogy a berendezés sokkal több kézi beállítást igényelt. A legfőbb nehézséget a megfelelő szintezés beállítása okozta, ugyanis ezt manuálisan volt szükséges elvégezni, míg az Ultimaker típusoknál ez egy szenzorokkal automatizált folyamat volt. A munkafolyamat időtartamát tekintve nem tapasztaltam jelentős különbséget.

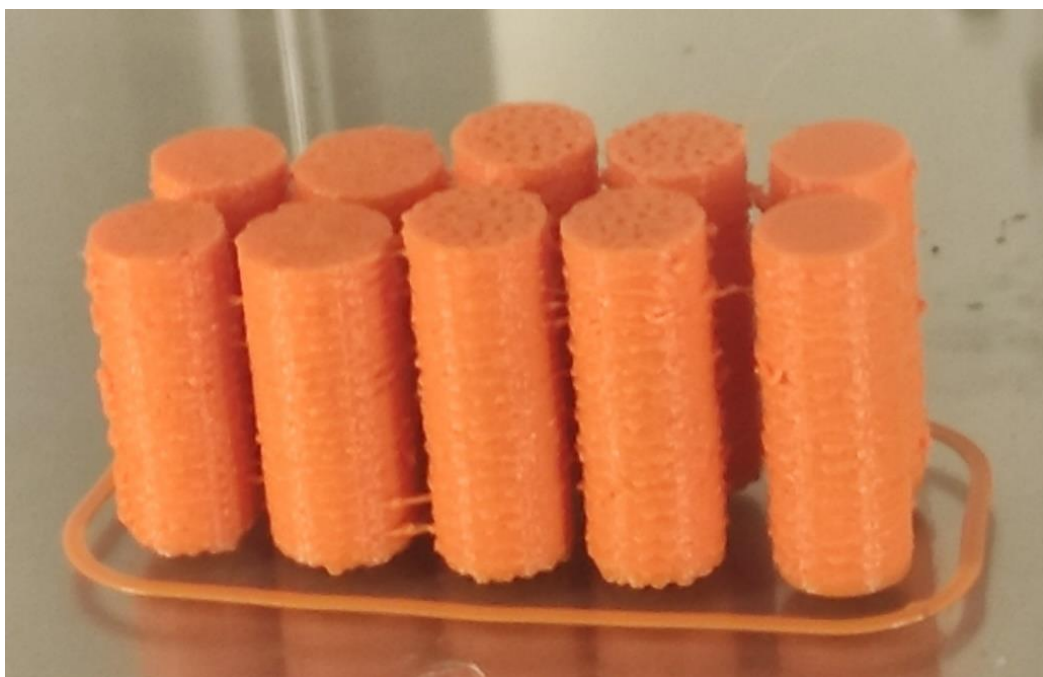


19. ábra Második legyártott prototípus

A második próbatest nyomtatása nem hozta el a várt sikereket, ugyanis a rétegek között az anyag kifröccsent vagy „kifolyt”, így láthatóan nem sikerült felépítenie a kívánt anyag struktúrát, amely a folyadékba helyezését követően is tapasztalható volt. A további tapasztalataim alapján nem vonható le a következtetés, miszerint ez a jelenség az eszköz rosszabb technikai képességei miatt történt.

4.4. Ultimaker 3

Az újabb próbagyártás célja az Ultimaker nyomtatóval az első mintadarab reprodukálása volt, nagyobb darabszámú előállítás esetén. Ebben az esetben az összes tervezett modell duplikáltan került legyártásra, amelynek folyamata 7 és fél óra alatt valósult meg.



20. ábra „Tömeges” gyártás eredménye

Ahogy a fentebb mellékelt képen is látható, az első mintadarab reprodukálása sikertelen volt, a hiba okát nem tudtam egyértelműen beazonosítani. Elsősorban a filament minőségét volt szükséges megvizsgálnom, azonban ezt a hibát más testek nyomtatása esetén nem tapasztaltam. Megoldást jelenthet az alapanyag visszaszívásának átparaméterezése, az alapanyag adagolás mennyiségének (flow rate) visszafogása, illetve fontos szerepet játszhat a megfelelő fűvóka fej használata, amely kisebb (0,2 mm) átmérő esetén a modell pontosabb kivitelezéséhez vezethet.

5. Összefoglalás

Elsődleges célom a technológia alkalmazhatóságának vizsgálata volt, amelynek megfelelőségét a szakirodalom és saját tapasztalataim is igazolják. Betekintést nyerhettem az additív gyártási folyamat rejtelseibe, megismerhettem annak korlátait, továbbá a benne rejlő lehetőségeket is. Első alkalommal foglalkoztam CAD modellek megtervezésével, amelyet kutatási célomnak megfelelően az előírt kapszulaméretek alapján terveztem meg. A bemutatott és politejsavból legyártott test a lebegőkapszula működését volt hivatott szemléltetni, amelyre vonatkozó kísérletem sikeresnek mondható, annak ellenére, hogy ezt nem sikerült pontosan a tervezett célomnak megfelelően megvalósítani. Kutatási témám kiváló lehetőség volt számomra, hogy egyszerre hasznosíthassam a mérnökinformatikus alapképzésben megszerzett tudásomat, a jelenleg is folyamatban lévő tanulmányaimmal, egy eddigiektől számomra eltérő tudományterületen, a gyógyszergyártásban. Az egyedi testreszabhatóság és modellalkotás, az alapanyagok széleskörű felhasználhatósága még számos kérdést és kiaknázatlan lehetőséget hordoz magában, amelyet diplomamunkám keretében szeretnék tovább kutatni és minél több ismeretet, illetve tapasztalatot szerezni ezen a területen.

Irodalomjegyzék

- [1] Markovits Tamás: Korszerű lézersugaras technológiák, Budapest: Akadémiai Kiadó, 2019, ISBN 978 963 454 398 5
- [2] Roche Industry – The Ultimate Guide: Everything need to know about 3D printing services <https://www.rocheindustry.com/3d-printing-ultimate-guide/> (Megtekintés időpontja: 2022.06.10.)
- [3] Gyógyszertechnológiai és Biofarmáciai Intézet, Gyógyszerkészítéstani alapismeretek, gyógyszerformák, gyakorlati jegyzet, <https://docplayer.hu/178059442-Gyogyszerkeszitestani-alapismeretek-gyogyszerformak.html> (Megtekintés időpontja: 2022.06.12.)
- [4] Semmelweis Egyetem: Egyetemi gyógyszertár, Gyógyszerügyi Szervezési Intézet, Gyógyszerészeti alapfogalmak: A gyógyszerek felosztása, gyakorlati jegyzet, <https://semmelweis.hu/gyogyszertar/files/2019/09/2.-Gy%C3%B3gyszer%C3%A9szi-alapfogalmak.pdf> (Megtekintés időpontja: 2022.06.15.)
- [5] Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai Intézet, Dr. Révész Piroska: Gyógyszertechnológia I., előadás jegyzet
- [6] Mohd Javaid, Abid Haleem, Ravi Pratap Singh, Rajiv Suman: 3D printing applications for healthcare research and development, 2022, DOI: 10.1016/j.glohj.2022.11.001
- [7] Sumrita Bhat: 3D printing equipment in medicine. 2021, DOI: 10.1016/B978-0-08-102542-0.00012-9
- [8] Muhanad M. Hatamleh: Clinical uses of 3D printing, 3D Printing in Medicine and Surgery, 2020, DOI: 10.1016/C2017-0-01048-0
- [9] Kuldeep Rajpoot, Muktika Tekade, Mukesh Chandra Sharma, Nagaraja Sreeharsha, Basel Arafat, Rakesh K. Tekade: Chapter 2 - 3D printing as an emerging tool in pharmaceutical product development, 2020, DOI: 10.1016/B978-0-12-814455-8.00002-5
- [10] Iria Seaoane-Viano, Sarah J. Trenfield, Abdul W. Basit, Alvaro Goyanes: Translating 3D printed pharmaceuticals: From hype to real-world clinical applications 2021 Published by Elsevier B.V., DOI: 10.1016/j.addr.2021.05.003
- [11] Fusion 360 https://en.wikipedia.org/wiki/Fusion_360 (Megtekintés időpontja: 2022.07.08.)