



Effect of Selective Laser Sintering 3D Printing Variables on the Breaking Force of Printed Tablets

ARTICLE INFO

Article Type

Original Research

Authors

Imanian M.E.¹ MSc,
Reza Biglari F.*¹ PhD

How to cite this article

Imanian M.E, Reza Biglari F. Effect of Selective Laser Sintering 3D Printing Variables on the Breaking Force of Printed Tablets. Modares Mechanical Engineering. 2020;20(3):797-806.

ABSTRACT

In this study, a selective laser sintering 3D printer has been designed and built. 3D laser printing is one of the flexible additive manufacturing methods, which can use different powdered materials. Recently, additive manufacturing technologies have been introduced into the pharmacy, and in August 2015, they received FDA approval as the three-dimensional drug products. By using additive manufacturing in the pharmacy, controlled release, dosage tailored to the characteristics of individuals, the desired morphology of the drugs can be achieved and we move toward the personalization of the medicine. One of the important issues is to determine the properties of tablets before printing. In this paper, the effect of important variables of selective laser sintering on tablet breaking force is investigated with the aid of central composite design and modeling. Using the proposed modeling, the value of each variable can be determined so that the tablets are printed with the required breaking force. The cylindrical tablets with a diameter of 1.2 cm and a height of 3.6 mm were printed for use in the experiments. To fabricate tablets, the thermoplastic polymer, Kollicoat IR (75% polyvinyl alcohol and 25% polyethylene glycol copolymer), was used and 5% paracetamol (acetaminophen) was added. Also, some edible black color was added to increase the absorption of laser light. Laser feed rate, the percentage of the tablet infill density and percentage of the added color are the studied variables. According to the results obtained in the considered range, by increasing laser feed rate, tablet breaking force decreases, but tablet breaking force increases by increasing infill density and amount of added color.

Keywords SLS 3D Printing; Tablet Breaking Force; Central Composite Design; Thermoplastic Polymer

¹Manufacturing and Production Department, Mechanical Engineering Faculty, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran

*Correspondence

Address: Manufacturing and Production Department, Mechanical Engineering Faculty, Amirkabir University of Technology, Tehran, Iran
Phone: +98 (21) 66405844
Fax: +98 (21) 66419736
biglari@aut.ac.ir

Article History

Received: December 1, 2018
Accepted: July 28, 2019
ePublished: March 01, 2020

CITATION LINKS

[1] Additive manufacturing technologies [2] Using selective laser sintering for manufacturing [3] 3D-printing and the effect on medical costs: a new era? [4] Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets [5] Optimization of fused deposition modeling process parameters: a review of current research and future prospects [6] Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling [7] Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets [8] Fabrication of controlled-release budesonide tablets via desktop (FDM) 3D printing [9] Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines [10] The effect of processing variables on the mechanical and release properties of tramadol matrix tablets incorporating Cissus populnea gum as controlled release excipients [11] Effect of compression pressure on mechanical and release properties of tramadol matrix tablets [12] Development of modified release 3D printed tablets (printlets) with pharmaceutical excipients using additive manufacturing [13] Printed drug-delivery systems for improved patient treatment [14] Response surface methodology (RSM) as a tool for optimization in analytical chemistry

اثر متغیرهای چاپ سه‌بعدی به روش سینتر انتخابی لیزری روی نیروی شکست قرص‌های چاپ‌شده

محمدابراهیم ایمانیان MSc

گروه مهندسی ساخت و تولید، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

فرید رضاییگری PhD*

گروه مهندسی ساخت و تولید، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، ایران

چکیده

در این پژوهش، یک چاپگر سه‌بعدی از نوع سینتر انتخابی لیزری ساخته شد. چاپ سه‌بعدی لیزری یکی از انعطاف‌پذیرترین روش‌های ساخت افزایشی است که می‌توان از پودر مواد مختلف در آن استفاده کرد. اخیراً فناوری چاپ سه‌بعدی وارد صنعت داروسازی شده است و در آگوست ۲۰۱۵ تاییدیه اف‌دی‌ای (FDA) خود را به اسم محصولات دارویی سه‌بعدی دریافت کرد. با استفاده از چاپ سه‌بعدی در داروسازی می‌توان به رهایش کنترل‌شده، دوز متناسب با ویژگی افراد و مورفولوژی مورد نظر برای داروها دست یافت و به سمت شخصی‌سازی داروها حرکت کرد. یکی از موارد مهم، تعیین خواص مورد نظر برای قرص‌ها قبل از چاپ است. در این مقاله، به کمک طراحی آزمایش به روش ترکیب مرکزی و مدل‌سازی، اثر متغیرهای مهم روش سینتر انتخابی لیزری بر نیروی شکست قرص بررسی می‌شود. با استفاده از مدل‌سازی صورت‌گرفته، می‌توان مقدار هر متغیر را به‌گونه‌ای تعیین کرد که قرص‌ها با نیروی شکست مورد نظر چاپ شوند. با کنترل نیروی شکست قرص می‌توان بر آزادسازی و ازهم‌پاشیدگی قرص در بدن اثر گذاشت. به‌منظور انجام آزمایش‌ها، قرص‌های استوانه‌ای به قطر ۱/۲cm و ارتفاع ۳/۶mm چاپ شدند. از ماده پلیمر ترموپلاستیک دارویی کلیکوت (KoliccoatIR؛ ۷۵٪ پلی‌ونیل‌الکل و ۲۵٪ پلی‌اتیلن‌گلیکول) استفاده شد. به این پلیمر، ۵٪ پاراستامول (استامینوفن) اضافه شد. همچنین مقداری رنگ سیاه خوراکی (دارویی) به‌منظور افزایش جذب نور لیزر اضافه شد. سرعت پیشروی لیزر، درصد پرشدن (فاصله خطوط حرکت لیزر) و مقدار رنگ اضافه‌شده، متغیرهای بررسی شده هستند. طبق نتایج به‌دست‌آمده در بازه در نظر گرفته‌شده، با افزایش سرعت پیشروی لیزر، نیروی شکست قرص کاهش می‌یابد ولی افزایش درصد پرشدن و مقدار رنگ اضافه‌شده سبب افزایش نیروی شکست قرص‌ها می‌شود.

کلیدواژه‌ها: سینتر انتخابی لیزری، نیروی شکست قرص، ترکیب مرکزی، پلیمر ترموپلاستیک

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۹/۱۰

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۵/۰۶

*نویسنده مسئول: biglari@aut.ac.ir

۱- مقدمه

در سال‌های اخیر، استفاده از روش ساخت افزایشی در حوزه‌های مختلف بسیار گسترش یافته است. روش ساخت افزایشی بدین صورت است که ابتدا مدل سه‌بعدی طراحی‌شده به کمک کامپیوتر (CAD)، لایه‌بندی می‌شود و سپس لایه‌ها به‌ترتیب و تک به تک روی هم ساخته می‌شوند تا شکل نهایی به‌دست آید [1]. یکی از روش‌های ساخت افزایشی، سینتر انتخابی لیزری (SLS) است. در

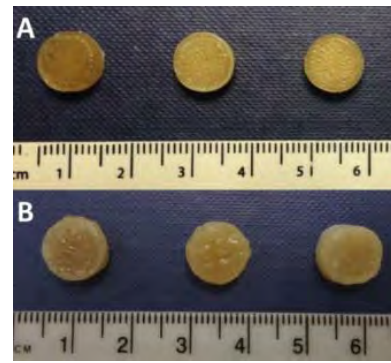
این روش یک لایه نازک از پودر ماده مورد نظر روی سکوی ساخت توزیع می‌شود؛ بعد از آن بر اساس مدل طراحی‌شده به کمک کامپیوتر، لایه‌بندی شده و سپس نواحی مورد نظر از پودر توزیع‌شده توسط لیزر سینتر می‌شود. این سیکل به‌صورت لایه به لایه تکرار می‌شود و لایه‌ها روی یکدیگر ساخته می‌شوند تا شکل مورد نظر به‌دست آید [2].

تولید قرص‌های دارویی در کارخانه‌های بزرگ و با خواص یکسان و در حجم تولیدی زیاد صورت می‌گیرد. این روش برای تولید قرص‌های دارویی با فرمولاسیون و خواص دلخواه مناسب نیست؛ زیرا تولید انبوه است و قرص‌ها درحجم تولید بالایی ساخته می‌شوند. یکی از روش‌هایی که می‌تواند این مشکل را حل کند و برای تولید قرص با توجه به شرایط و نیاز هر بیمار به‌کار رود، استفاده از تکنولوژی ساخت افزایشی و چاپ سه‌بعدی در داروسازی است. با استفاده از تکنولوژی چاپ سه‌بعدی می‌توان قرص با شکل، فرمولاسیون، دوز و خواص دارویی مطابق وضعیت هر بیمار را تهیه کرد و به سمت شخصی‌سازی و منحصربه‌فردکردن داروها حرکت کرد [3].

به‌منظور تولید قرص‌هایی که از طریق گوارش (ورود از طریق دهان) وارد بدن می‌شوند، اولین بار روش چاپ سه‌بعدی مدل‌سازی رسوبی ذوب‌شده (FDM) برای قرص‌های پایه پلی‌ونیل‌الکی (PVA) استفاده شد [4]. در روش مدل‌سازی رسوبی ذوب‌شده، فیلامنت‌های از قبل تهیه‌شده با گذشتن از نازل‌ها، گرم و روان می‌شوند و با حرکت نازل در مسیرهای مشخصی روی میز دستگاه به‌صورت لایه به لایه شکل نهایی را به‌وجود می‌آورند [5]. به‌منظور تولید قرص به روش مدل‌سازی رسوبی ذوب‌شده، پلیمرهای دارویی بسیاری که فرمولاسیون آنها برای استفاده در دستگاه چاپ سه‌بعدی به روش مدل‌سازی رسوبی ذوب‌شده گزینه مناسبی هستند، مشخص و گزارش شده‌اند [6]. گویانتر و همکاران، به بررسی تولید قرص به روش مدل‌سازی رسوبی ذوب‌شده پرداختند و قرص‌های با شکل‌های هندسی مختلف و آزادسازی کنترل‌شده را با این روش چاپ کردند و تست‌های دارویی مختلفی روی قرص‌های تولیدشده انجام دادند [7، 8]. در شکل ۱، نمونه قرص‌های چاپ‌شده به روش مدل‌سازی رسوبی ذوب‌شده توسط گویانتر و همکاران نشان داده شده است. فیئا و همکاران، امکان‌سنجی تولید قرص به روش سینتر انتخابی لیزری را مطالعه کردند و به‌وسیله یک چاپگر سه‌بعدی لیزری از طریق سینترکردن مواد دارویی مختلف به چاپ قرص پرداختند. فیئا و همکاران، نشان دادند که چاپ سه‌بعدی به روش سینتر انتخابی لیزری، روشی کاملاً تطبیق‌پذیر با صنعت داروسازی است [9]. در روش سینتر انتخابی لیزری بر خلاف روش مدل‌سازی رسوبی ذوب‌شده، نیازی به تولید فیلامنت هر ماده دارویی از قبل نیست. متغیرهای زیادی در تولید قرص دخیل هستند که بر خواص قرص نهایی اثر می‌گذارند. این متغیرها باید به‌صورتی تعیین شوند که قرص پس از تولید، شرایط بهینه را داشته باشد [10]. سختی، شکنندگی و انحلال از ویژگی‌های مهم قرص‌ها هستند و به‌عنوان

۲-۱- صورت مساله و ضرورت تحقیق

یکی از موارد مهم در چاپ سه‌بعدی قرص‌ها، تعیین خواص قرص قبل از فرآیند چاپ آن است. از این رو، در این مقاله با استفاده از طراحی آزمایش به روش ترکیب مرکزی (CCD) به بررسی اثر متغیرهای مهم روش سینتر انتخابی لیزری بر نیروی شکست قرص چاپ‌شده پرداخته می‌شود. در این مقاله روشی ارائه می‌شود که با استفاده از آن می‌توان نیروی شکست قرص‌ها را قبل از چاپ آن پیش‌بینی کرد و اگر قرص با نیروی شکست خاصی مورد نظر باشد، می‌توان تعیین کرد که هر متغیر از فرآیند چاپ چه مقداری داشته باشد تا پس از چاپ بتوان به قرص با نیروی شکست مورد نظر دست یافت. کنترل مقدار نیروی شکست قرص از این نظر مورد توجه است که با تنظیم آن می‌توان بر آزادسازی و ازهم‌پاشیدگی قرص در بدن اثر گذاشت.



شکل ۱) قرص‌های چاپ‌شده به روش مدل‌سازی رسوبی ذوب‌شده [12]

۱-۱- مزایای تولید قرص با استفاده از فناوری چاپ سه‌بعدی

پیشرفت تکنولوژی، فرصتی فراهم کرده است که بتوان از فناوری‌های چاپ سه‌بعدی به‌منظور شخصی‌سازی و منحصربه‌فرد کردن محصولات دارویی استفاده کرد. در آگوست سال ۲۰۱۵، استفاده از ساخت افزایشی در داروسازی، توانست تاییدیه افدی‌ای (FDA) خود را به اسم محصولات دارویی سه‌بعدی بگیرد. مزایای استفاده از فناوری‌های چاپ سه‌بعدی در داروسازی عبارت اند از:

- آزادسازی کنترل‌شده و رسیدن به نرخ‌های درجه صفر؛
 - تعیین ترکیب مواد و چینش آنها در داروهای تولیدی؛
 - چاپ و تولید داروها با دوز متناسب با ویژگی‌های فیزیولوژیکی هر فرد و شخصی‌سازی داروها؛
 - کنترل مورفولوژی و شکل قرص؛
 - چاپ چند ماده دارویی و ساخت داروهای ترکیبی در یک قرص؛
 - امکان تولید سریع قرص‌ها در مواقع حساس و اورژانسی؛
 - چاپ به تعداد مورد نیاز، به‌ویژه برای داروهایی که نیمه‌عمر قفسه‌ای کمی دارند (داروهایی که زمان نگهداری آنها پایین است و زود منقضی می‌شوند)؛
 - کاهش زمان معرفی داروهای جدید، تولید و مارکتینگ آن.
- در شکل ۲، نمونه‌ای از احتیاج دوزهای دارویی متفاوت در افراد با سنین و جنسیت‌های مختلف نشان داده شده است.



شکل ۲) نمونه‌ای از احتیاج به دوزهای دارویی متفاوت در افراد مختلف [13]

۲- تجهیزات و مواد

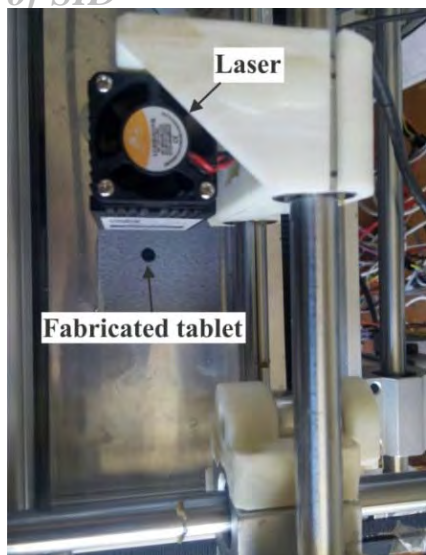
۱-۲- طراحی و ساخت دستگاه

یک چاپگر سه‌بعدی به روش سینتر انتخابی لیزری در مقیاس آزمایشگاهی، به‌منظور انجام آزمایش‌ها، طراحی و ساخته شد. در شکل ۳، نحوه عملکرد چاپگر نشان داده شده است. مطابق این شکل، دستگاه چاپ سه‌بعدی به روش سینتر انتخابی لیزر شامل یک قسمت تغذیه پودر و یک قسمت ساخت است. نحوه عملکرد دستگاه ساخته‌شده بدین صورت است که ابتدا مقدار کافی از پودر روی پیستون تغذیه در مخزن قرار می‌گیرد. در مرحله بعد با توجه به ضخامت لایه تعیین‌شده، پیستون تغذیه بالا می‌آید و پیستون ساخت پایین می‌رود تا همیشه فاصله لایه‌ای که در حال سینترشدن است با لیزر ثابت باشد. پس از جابجایی پودر از قسمت تغذیه به قسمت ساخت توسط پوشش‌دهنده، لیزر شروع به حرکت می‌کند و باعث سینترشدن قسمت‌های مورد نظر از پودر می‌شود. با انتقال لایه به لایه پودر و سینترشدن قسمت‌های مورد نظر در هر لایه، قرص به تدریج چاپ می‌شود. همچنین در دستگاه ساخته‌شده از یک گرم‌کن سرامیکی ۲۰۰ وات در بالای پودر و دو گرم‌کن ۴۰ وات در پیستون ساخت استفاده شده است. لیزر حرارتی به‌کارگرفته‌شده دارای توان ۵۰۰ میلی‌وات و طول موج ۴۰۵ نانومتر است. در شکل‌های ۴- الف و ج، دستگاه ساخته‌شده در حالت خالی از پودر و در حالتی که پودر وجود دارد، نشان داده شده است. شکل ۴- ب، محورهای حرکتی و شکل ۴- د، دستگاه را حین چاپ نشان می‌دهد. برای اینکه نور لیزر قابل رویت باشد، از یک صفحه سبز رنگ در جلو دوربین استفاده شد.

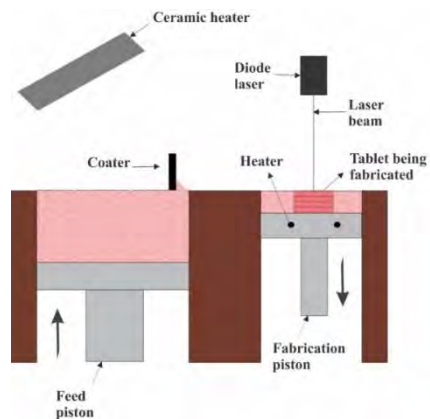
۲-۲- مواد مورد استفاده در تولید قرص‌ها

به‌منظور تولید قرص‌ها از پلیمر ترموپلاستیک دارویی کلیکوت (KollicoatIR؛ ۷۵٪ پلی‌ونیل‌الکل و ۲۵٪ پلی‌اتیلن‌گلیکول) [9] استفاده شد. به این پلیمر، ۵٪ پاراستامول (استامینوفن) اضافه شد. به‌منظور کمک به افزایش جذب نور لیزر، مقداری رنگ سیاه خوراکی نیز اضافه شد. در شکل ۵، قرص چاپ‌شده در اثر سینترشدن قسمت

مورد نظر از پودر، در میان سایر قسمت‌های سینترنشده از پودر نشان داده شده است.



شکل ۵) قرص ساخته شده در میان قسمت‌های سینترنشده از پودر



شکل ۳) فرآیند ساخت قرص به روش سینتر انتخابی لیزری

۳- روش سطح پاسخ

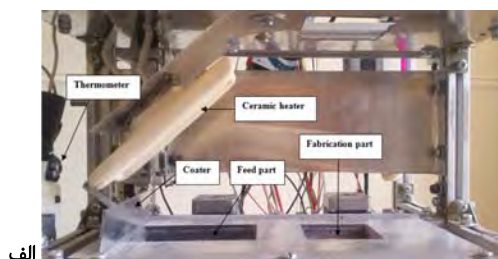
روش سطح پاسخ (RSM)، مجموعه‌ای از فنون ریاضی و آماری مفید برای مدل‌سازی و تحلیل مسائلی است که پاسخ مورد نظر تابعی از چندین متغیر است. روش سطح پاسخ در مرحله اول یک تقریب مناسب برای یافتن ارتباط واقعی بین یک متغیر وابسته و مجموعه‌ای از متغیرهای مستقل ارائه می‌دهد، اگر اطلاعات مربوط برای سطح پاسخ ناکافی باشد، به مرتبه مدل اولیه اضافه می‌شود. اولین گام در روش سطح پاسخ، یافتن یک مدل تقریبی مناسب بین پاسخ و مجموعه متغیرها است. اگر رابطه بین پاسخ با متغیرها با یک مدل خطی بیان شود، مدل تقریبی یک مدل درجه اول است. اگر انحنایی در سیستم وجود داشته باشد، از یک چندجمله‌ای درجه بالاتر به عنوان مدل باید استفاده کرد، (مثلاً مدل درجه دو).

$$y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i + \varepsilon \quad (1)$$

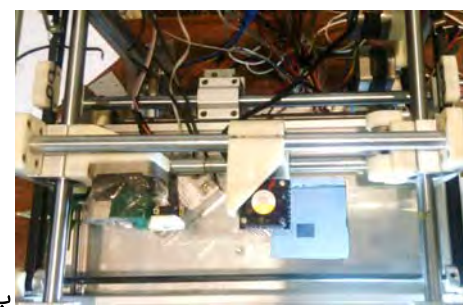
اگر انحنایی در سیستم وجود داشته باشد، از یک چندجمله‌ای درجه بالاتر به عنوان مدل باید استفاده کرد، (مثلاً مدل درجه دو).

$$y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i + \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^p \beta_{ij} x_i x_j + \sum_{i=1}^p \beta_{ii} x_i^2 + \varepsilon \quad (2)$$

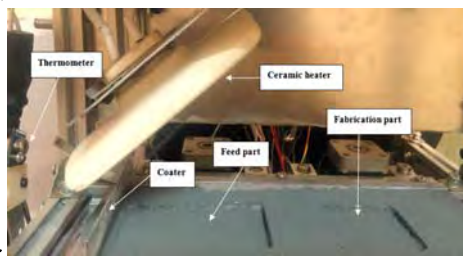
که در آن، β_0 نشان‌دهنده ضریب ثابت، β_i اثر اصلی هر متغیر، β_{ij} اثرات دوتایی متغیره، β_{ii} اثرات درجه دوم هر کدام از متغیرها و ε باقیمانده است. برای انطباق یک چندجمله‌ای درجه دوم در معادله بالا، هر متغیر باید در بیشتر از دو سطح تغییر کند، به عبارتی حداقل سه سطح بالا، میانه و پایین که با +۱ و ۰ و -۱ نشان داده می‌شوند مورد نیاز است. استفاده از سه سطح می‌تواند رابطه غیرخطی بین متغیرها و پاسخ را نشان دهد. به منظور تخمین پارامترها در چند جمله‌ای تقریبی از روش کمترین مربعات استفاده می‌شود؛ سپس آنالیز سطح پاسخ با کمک سطح برازش شده، انجام می‌گیرد. اگر سطح برازش شده یک تقریب مناسب از تابع پاسخ باشد، آنالیز سطح برازش شده تقریباً با آنالیز سیستم واقعی معادل خواهد بود. اگر برای جمع‌آوری داده‌ها از طراحی آزمایش مناسبی استفاده شود، پارامترهای مدل به بهترین شکل تخمین زده خواهد شد. وقتی که تابع چند جمله‌ای درجه دو بر داده‌های آزمایشگاهی برازش



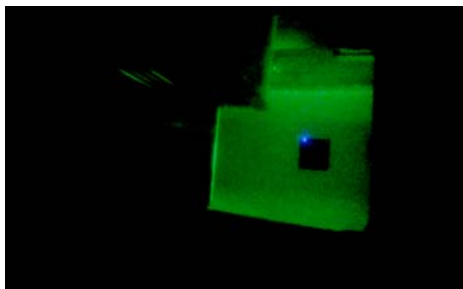
الف



ب



ج



د

شکل ۴) دستگاه چاپ سه‌بعدی سینتر انتخابی لیزری ساخته شده در حالت بدون پودر (الف)، محوره‌های حرکتی لیزر (ب)، در حالت وجود پودر (ج)، در حال چاپ قطعه (د)؛ برای قابل مشاهده بودن نور لیزر از یک صفحه سبز رنگ جلو لنز دوربین استفاده شد.

جهت اندازه‌گیری نیروی شکست ندارند و بین ذرات پودر چسبندگی کافی ایجاد نشده است.

جدول ۱) سطوح مختلف هر فاکتور

نام	واحد	-۱	+۱	$-\alpha(-1/68)$	$+\alpha(+1/68)$
سرعت پیشروی لیزر (A)	mm/s	۴	۸	۲/۶۴	۹/۳۶
درصد پرشدن (B)	%	۵۵	۸۵	۴۴/۸	۹۵/۲
رنگ اضافه‌شده (C)	%	۲	۴	۱/۳۲	۴/۶۸

۲-۳- اندازه‌گیری نیروی شکست قرص

در علم داروسازی، منظور از سختی قرص، نیروی لازم برای شکستن قرص است. واژه سختی برای قرص، متفاوت با مفهوم آن در علم مواد است و به این دلیل که در علم مواد، منظور از سختی، مقاومت یک سطح در برابر نفوذ یا خراش توسط یک پروب است. تمامی تست‌های نیروی شکست با دستگاه سختی‌سنج قرص اروکا (Erweka؛ شکل ۶) و در اثر فشردن قرص بین دو فک و اعمال نیروی فشاری عمود بر محور قرص انجام شد. اعمال نیروی فشاری تا زمان شکست و بر اساس شرایط و ملزومات فارماکوپه (Pharmacopoeia؛ USP <1217>) صورت گرفت. فارماکوپه، مجموعه استانداردهایی است که در صنایع داروسازی و غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرد. استفاده از کتب مرجع فارماکوپه به‌منظور انجام تست‌های شیمیایی، فیزیکی کاملاً ضروری و اساسی است.



شکل ۶) دستگاه سختی‌سنج قرص اروکا

۴- بحث و نتایج

شکل ۷- الف، ترک سرتاسری ایجادشده در اثر اعمال نیروی فشاری و قرص شکسته‌شده را نشان می‌دهد. در شکل ۷- ب، نمونه قرص‌های چاپ‌شده، نشان داده شده است. با توجه به طراحی آزمایش صورت‌گرفته به روش ترکیب مرکزی در نرم‌افزار دیزاین اکسپرت، بر اساس ۳ فاکتوره‌بودن آزمایش و ۵ بار تکرار نقطه مرکزی، طبق فرمول (۴) تعداد ۱۹ آزمایش مطابق جدول ۲ باید انجام شود. نحوه انجام آزمایش‌ها و نتایج آن در جدول ۲ نشان داده شده است.

رسم فضایی این سطح پاسخ برحسب متغیرهای مستقل، برای یافتن نقطه بهینه حائز اهمیت است. برای کمک‌کردن به تشخیص شکل سطح پاسخ، معمولاً از رسم تغییرات سطح پاسخ با متغیرها استفاده می‌کنند. این رسم تغییرات، مقایسه مستقیم وابستگی پاسخ به متغیرهای مستقل را آسان می‌کند و می‌توان نقطه بهینه را با دقت کافی پیدا کرد [14].

۱-۳- طراحی آزمایش با روش ترکیب مرکزی (CCD)

طراحی آزمایش‌ها با روش ترکیب مرکزی به کمک نرم‌افزار دیزاین اکسپرت (Design-Expert) انجام شده است. در این روش طراحی، ابتدا متغیرهای آزمایش مشخص می‌شود و سپس تعداد مورد نظر سطح تغییر برای هر متغیر تعیین می‌شود. هر یک از سطوح متغیرها دارای یک مقدار واقعی و یک مقدار کدگذاری‌شده بدون بعد است. مثلاً برای ۵ سطح کدگذاری‌شده هر متغیر شامل $+1, 0, -1, -\alpha$ و $+\alpha$ هستند. مقدار α از فرمول ۳ به‌دست می‌آید.

$$\alpha = 2^{k/4} \quad (3)$$

که در آن، K تعداد متغیرها (فاکتورها) است. تعداد آزمایش‌های طراحی‌شده از رابطه (۴) به دست می‌آید که در آن K تعداد متغیرها و C_p تعداد تکرارها در نقطه مرکزی است.

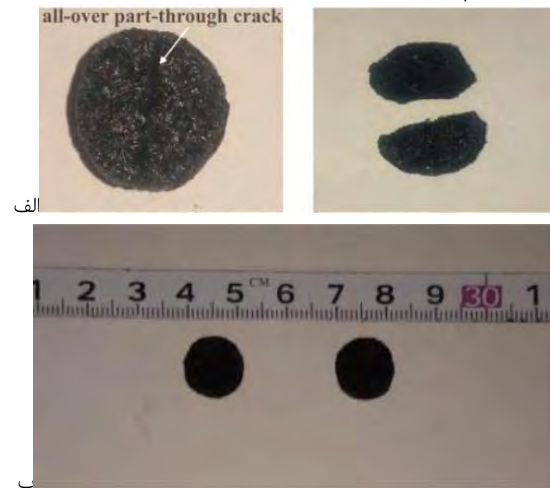
$$N = 2^k + 2k + C_p \quad (4)$$

به‌منظور انجام آزمایش‌ها، قرص‌های استوانه‌ای شکل به قطر ۱/۲cm و ارتفاع ۳/۶mm چاپ شدند. ضخامت لایه چاپ تمامی قرص‌ها ۰/۳mm است. هرچه ضخامت لایه‌ها بیشتر باشد، زمان چاپ کمتر می‌شود ولی از طرفی با افزایش ضخامت لایه‌ها به دلیل کاهش نفوذ نور لیزر، پیوند بین لایه‌ها ضعیف می‌شود و استحکام قرص‌ها کاهش می‌یابد. با چاپ قطعات مختلفی از قبل و از همین جنس مشخص شد که انتخاب ضخامت لایه بیشتر از مقدار گفته‌شده سبب می‌شود تا قرص‌ها استحکام کافی جهت اندازه‌گیری نیروی شکست را نداشته باشند. همچنین دمای گرم‌کن سرامیکی روی ۶۰درجه سانتی‌گراد و دمای گرم‌کن پیستون ساخت روی ۴۵درجه سانتی‌گراد تنظیم شد.

دلیل استفاده از گرم‌کن در دستگاه، این است که با روشن شدن گرم‌کن‌ها شریکیج و جمع‌شدگی به حداقل می‌رسد و ابعاد نهایی بعد از چاپ با ابعاد طراحی نزدیک به هم باشد، ولی نمی‌توان دمای گرم‌کن‌ها را بیش از حد بالا برد، زیرا پودرها قبل از چاپ به هم می‌چسبند و در فرآیند انتقال پودر از مخزن تغذیه به مخزن ساخت اختلالی ایجاد می‌شود. از این رو، با چاپ قطعاتی از قبل و از همین جنس بهترین دما برای گرم‌کن‌ها اعداد گفته‌شده انتخاب شد. تعداد ۵ سطح برای هر فاکتور در نظر گرفته شد. مقدار α با توجه به ۳ فاکتوره‌بودن طراحی آزمایش‌ها و طبق فرمول (۳)، مقدار ۱/۶۸ به‌دست می‌آید. در جدول ۱ سطوح مختلف هر فاکتور نشان داده شده است. معیار به‌دست‌آوردن بازه‌ها، قرص‌هایی بود که از قبل چاپ شد و مشخص شد که اگر مقدار سرعت پیشروی لیزر بیشتر از حداکثر و همچنین درصد پرشدن و رنگ اضافه‌شده کمتر از حداقل مقدار بیان‌شده در جدول ۱ باشد، قرص چاپ‌شده استحکام کافی

در جدول ۴ ضرایب R^2 نشان داده شده است. نزدیکی ضرایب R^2 به یک و همچنین اختلاف کم $Adjusted R^2$ و $Predicted R^2$ نشان‌دهنده تطابق مناسب نتایج بر مدل و همچنین دقت بالای مدل پیشنهاد شده است. از ترکیب تخمین‌ها برای متغیرها و نتایج آنالیز واریانس، مدل چندجمله‌ای برای تعیین نیروی شکست قرص به‌دست می‌آید. جدول ۵، به‌صورت کد و صورت حقیقی ضرایب هر فاکتور در مدل به‌دست‌آمده را نشان می‌دهند.

نمودار ۱، مقایسه نتایج آزمایش‌ها با نتایج تخمین‌زده‌شده توسط مدل را نشان می‌دهد. مطابق نمودار ۱، تطبیق خوبی بین داده‌های به‌دست‌آمده از آزمایش‌ها و نتایج تخمین‌زده‌شده توسط مدل وجود دارد. در نمودار ۲، احتمال نرمال مقدار باقیمانده در فضای مدل نشان داده شده است. با توجه به جدول‌های ۳ و ۵ می‌توان نتیجه گرفت که در بین متغیرهای بررسی‌شده سرعت پیشروی لیزر بیشترین و درصد رنگ اضافه‌شده کمترین اثر را بر نیروی شکست قرص‌ها دارد. طبق مدل به‌دست‌آمده، می‌توان نیروی شکست قرص‌ها را قبل از چاپ پیشبینی کرد و همچنین می‌توان مقدار هر متغیر را به‌گونه‌ای تعیین کرد که قرص‌ها با نیروی شکست مورد نظر چاپ شوند. می‌توان درجه اهمیت‌های هر فاکتور را مشخص نمود و سپس حالت بهینه برای چاپ قرص را تعیین نمود. به‌عنوان مثال، فرض می‌شود که قرص با نیروی شکست $37N$ مد نظر باشد و هدف چاپ قرص در کمترین زمان ممکن و با این نیروی شکست باشد. از این رو، باید سرعت پیشروی لیزر حداکثر باشد و درصد پرشدن حداقل شود (تعداد خطوط حرکتی لیزر کمترین باشد) تا قرص در کمترین زمان ممکن چاپ شود. اطلاعات مورد نظر در جدول ۶ نشان داده شده است. نرم‌افزار ۲۵ حالت به ما پیشنهاد می‌دهد که با تنظیم مقدار هر متغیر می‌توان به قرص با نیروی شکست $37N$ دست یافت و حالت بهینه با توجه به اطلاعات خواسته یعنی بیشترین سرعت پیشروی و کمترین درصد پرشدن در جدول ۷ نشان داده شده است. متغیرهای فرآیند بر مقادیر جدول ۷ تنظیم شد و ۵ نمونه از قرص مورد نظر چاپ شد. سپس مقدار نیروی شکست قرص اندازه گرفته شد و مقدار میانگین نیروی شکست $38/62N$ به‌دست آمد که در مقایسه با $37N$ نشان‌دهنده $95/8\%$ دقت پیشبینی مدل است.

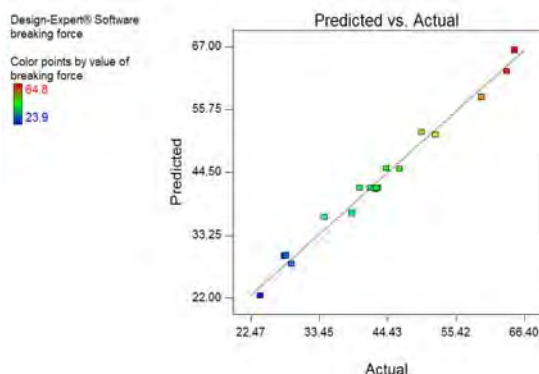


شکل ۷) نمونه قرص‌های شکسته‌شده (الف) و چاپ‌شده (ب)

جدول ۲) نحوه انجام آزمایش‌ها و نیروی شکست به‌دست‌آمده

شماره	A: سرعت پیشروی لیزر (mm/s)	B: درصد پرشدن	C: رنگ اضافه‌شده (%)	نیروی شکست (N)
۱	۶	۷۰	۴/۶۸	۴۴/۱۴
۲	۴	۸۵	۴	۶۳/۵۱
۳	۸	۵۵	۲	۲۳/۹۴
۴	۴	۵۵	۴	۵۲/۱۲
۵	۶	۷۰	۳	۴۲/۶۵
۶	۶	۷۰	۳	۴۱/۷۳
۷	۶	۷۰	۳	۴۲/۸۱
۸	۲/۶۴	۷۰	۳	۶۴/۸
۹	۸	۵۵	۴	۲۸/۹۵
۱۰	۶	۴۴/۸	۳	۲۸/۱۵
۱۱	۶	۷۰	۳	۳۹/۹۵
۱۲	۴	۸۵	۲	۵۹/۵۲
۱۳	۹/۳۶	۷۰	۳	۲۷/۸۳
۱۴	۶	۷۰	۱/۳۲	۳۴/۲۸
۱۵	۶	۷۰	۳	۴۱/۶۷
۱۶	۴	۵۵	۲	۴۶/۳۵
۱۷	۸	۸۵	۲	۳۸/۷۱
۱۸	۸	۸۵	۴	۴۲/۵۶
۱۹	۶	۹۵/۲	۳	۴۹/۸۴

از تجزیه و تحلیل واریانس برای بررسی متغیرها و اثر متقابل آنها بر نیروی شکست استفاده شد. روش آزمون F و آزمون p برای تجزیه و تحلیل نتایج حاصل از آنالیز واریانس و بررسی اهمیت متغیرها بر نیروی شکست به‌کار گرفته شد. به‌طور کلی، هرچه مقدار F بیشتر و مقدار p کمتر باشد، پارامتر مربوطه از لحاظ آماری تاثیر بیشتری روی جواب دارد. با توجه به اینکه سطح اطمینان مدل ۹۵٪ است، پس مقدار p مدل باید کمتر از ۰/۰۵ باشد. در جدول ۳، آنالیز واریانس برای مدل نیروی شکست قرص به‌دست‌آمده از طراحی آزمایش نشان داده شده است. طبق جدول ۳، مقدار F برای مدل برابر ۶۹/۱۴ است همچنین مقدار p کمتر از ۰/۰۰۱ است که نشان‌دهنده دقت خوب مدل در پیشبینی پاسخ است.



نمودار ۱) مقایسه نتایج آزمایش‌ها با مقادیر پیشبینی‌شده توسط مدل

جدول ۶) قیود تعیین مقدار مورد نظر برای هر فاکتور به‌منظور چاپ قرص با نیروی شکست ۳۷N

نام	هدف	حد پایین	حد بالا	اهمیت
A: سرعت پیشروی لیزر	حداکثر	۴	۸	۵
B: درصد پرشدن	حداقل	۵۵	۸۵	۳
C: رنگ اضافه‌شده	در محدوده	۲	۴	۳
نیروی شکست	۳۷N	۲۳/۹۴	۶۴/۸	۵

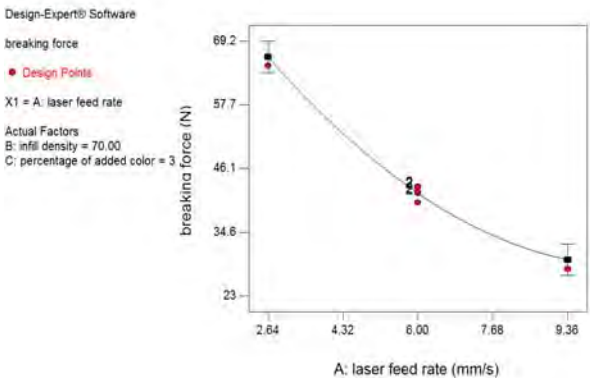
وزن بالا و پایین برای همه موارد برابر ۱ است.

جدول ۷) مقادیر انتخاب‌شده برای هر فاکتور با توجه قیود جدول ۶ برای رسیدن به قرص با نیروی شکست ۳۷N

شماره	۱
سرعت پیشروی لیزر (mm/s)	۷/۱۱۳
درصد پرشدن	۶۶/۵۷۷
رنگ اضافه‌شده (%)	۴/۰۰۰
نیروی شکست (N)	۳۷/۰۰۰
مطلوبیت	۰/۸۱۱

۱-۴ اثر سرعت پیشروی لیزر روی نیروی شکست

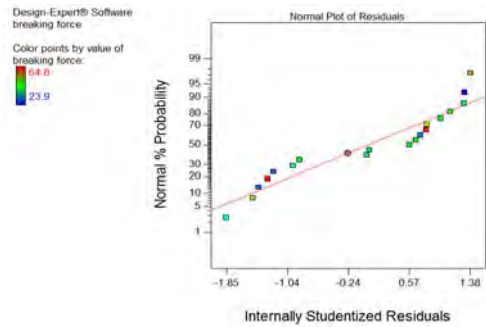
نمودار ۳، اثر سرعت پیشروی لیزر بر نیروی شکست در حالتی که درصد پرشدن ۷۰٪ و مقدار رنگ سیاه اضافه‌شده ۳٪ است را نشان می‌دهد. مطابق نمودار ۳ و در شرایط بیان‌شده، با افزایش سرعت پیشروی لیزر، مقدار نیروی شکست کمتر می‌شود. در اثر بیشترشدن سرعت پیشروی لیزر، دمای پودر حین سینترشدن افزایش کمتری می‌یابد، در نتیجه پیوندهای تشکیل‌شده بین ذرات پودر ضعیف‌تر هستند و سبب کاهش نیروی شکست قرص می‌شود.



نمودار ۳) اثر سرعت پیشروی لیزر روی نیروی شکست

۲-۴ اثر درصد پرشدن روی نیروی شکست

نمودار ۴، اثر درصد پرشدن بر نیروی شکست قرص در حالتی که سرعت پیشروی لیزر ۶mm/s و مقدار رنگ سیاه اضافه‌شده ۳٪ است را نشان می‌دهد. مطابق نمودار ۴، در شرایط بیان‌شده با افزایش درصد پرشدن مقدار نیروی شکست افزایش پیدا می‌کند. هرچه درصد پرشدن بیشتر باشد، خطوط مسیر حرکت لیزر به هم نزدیک‌تر می‌شوند. با نزدیک‌ترشدن خطوط مسیر حرکت لیزر به هم، پیوندهای بیشتر و قوی‌تری بین ذرات پودر داخل قرص در اثر سینترشدن



نمودار ۲) نمودار احتمال نرمال مقدار باقیمانده

جدول ۳) آنالیز واریانس مدل نیروی شکست قرص

ردیف	جمع مربعات	df	میانگین مربعات	مقدار F	مقدار P
مدل	۲۳۹/۸۳	۹	۲۶/۰۹	۶۹/۱۴	<۰/۰۰۰۱
A: سرعت پیشروی لیزر	۱۶۳۶/۹۱	۱	۱۶۳۶/۹۱	۳۰/۴۲۵	<۰/۰۰۰۱
B: درصد پرشدن	۵۸۵/۴۶	۱	۵۸۵/۴۶	۱۵۲/۱۱	<۰/۰۰۰۱
C: رنگ اضافه‌شده	۹۰/۷۴	۱	۹۰/۷۴	۲۳/۵۸	<۰/۰۰۰۹
AB	۱/۸۲	۱	۱/۸۲	۰/۴۷۳۹	۰/۵۰۸۵
AC	۰/۱۰۱۳	۱	۰/۱۰۱۳	۰/۰۲۶۳	۰/۸۷۴۷
BC	۱/۰۸	۱	۱/۰۸	۰/۲۸۰۷	۰/۶۰۹۱
A ²	۶۸/۶۳	۱	۶۸/۶۳	۱۷/۸۳	۰/۰۰۲۲
B ²	۱/۶۳	۱	۱/۶۳	۰/۴۲۴۱	۰/۵۳۱۲
C ²	۰/۹۹۳۵	۱	۰/۹۹۳۵	۰/۲۵۸۱	۰/۶۲۳۶
باقیمانده	۳۴/۶۴	۹	۳/۸۵	-	-
عدم تطابق	۲۹/۴۶	۵	۵/۸۹	۴/۵۵	۰/۱۰۱۱
خطای خالص	۵/۱۸	۴	۱/۲۹	-	-
Cor Total	۲۴۲۹/۴۷	۱۸	-	-	-

جدول ۴) مقدار ضریب تعیین

R ²	۰/۹۸۵۷
Adjusted R ²	۰/۹۷۱۵
Predicted R ²	۰/۹۰۵۱
Adeq Precision	۳۰/۸۶۷۷

جدول ۵) ضرایب مدل چند جمله‌ای با فاکتورهای کدگذاری‌شده و فاکتورهای حقیقی

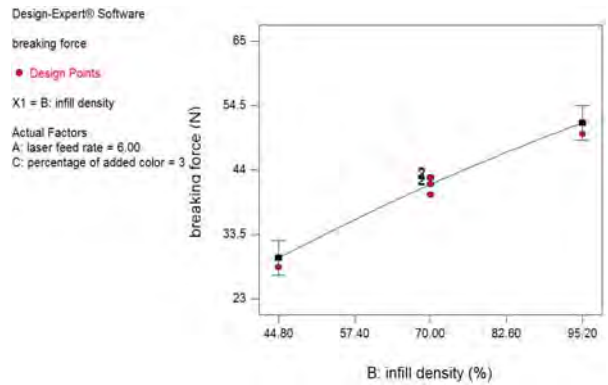
فاکتور	ضرایب فاکتورها	کدگذاری‌شده	حقیقی
مقدار ثابت			+۴۶/۹۶۹۴۱
A			-۱۳/۱۶۸۳۲
B			+۰/۶۳۰۵۳۷
C			+۴/۲۵۹۴۰
A×B			+۰/۱۵۹۵۱
A×C			-۰/۵۶۳۷۰
B×C			-۰/۲۴۵۵۲
A ²			+۰/۵۶۱۷۵۲
B ²			-۰/۱۰۱۵۴۰
C ²			-۰/۲۷۰۳۵۴

فاکتور بر پاسخ یعنی نیروی شکست خیلی کم است و می‌توان آن را نادیده گرفت.

در نمودار ۷- الف، اثر سرعت پیشروی لیزر در حالتی که مقدار رنگ سیاه اضافه شده ۲ و ۴٪ و درصد پرشدن ۸۵٪ است، بر نیروی شکست قرص مقایسه شده است. نمودار ۷- ب، اثر همزمان دو فاکتور سرعت پیشروی لیزر و مقدار رنگ سیاه اضافه شده هنگامی که درصد پرشدن ۷۰٪ است را بر نیروی شکست قرص نشان می‌دهد. مطابق نمودارهای ۷- الف و ب و مقدار p برهمکنش سرعت پیشروی لیزر و مقدار رنگ سیاه در جدول ۳، اثر برهمکنشی بین این دو فاکتور بر پاسخ یعنی نیروی شکست قابل ملاحظه نیست.

در نمودار ۸- الف، اثر درصد پرشدن در حالتی که مقدار رنگ سیاه اضافه شده ۲ و ۴٪ و سرعت پیشروی لیزر ۸ mm/s است بر نیروی شکست قرص مقایسه شده است. نمودار ۸- ب، اثر دو فاکتور درصد پرشدن و مقدار رنگ سیاه اضافه شده هنگامی که سرعت پیشروی لیزر ۶ mm/s است را بر نیروی شکست قرص نشان می‌دهد. مطابق نمودارهای ۸- الف و ب و مقدار p برهمکنش درصد پرشدن و مقدار رنگ سیاه در جدول ۳، می‌توان نتیجه گرفت که اثر برهمکنش این دو فاکتور بر پاسخ یعنی نیروی شکست خیلی کم است و می‌توان آن را نادیده گرفت.

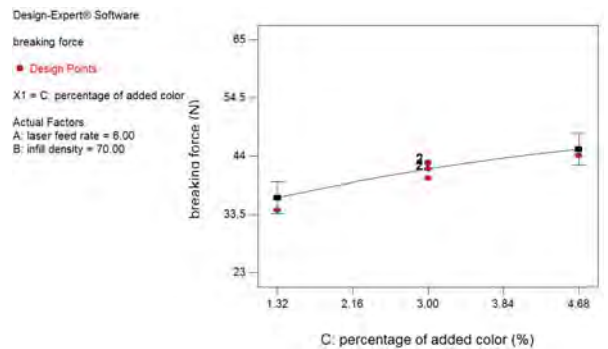
به وجود می‌آیند. به همین دلیل هرچه مقدار درصد پرشدن قرص بیشتر باشد، نیروی شکست قرص مطابق نمودار ۴ افزایش می‌یابد.



نمودار (۴) اثر درصد پرشدن بر نیروی شکست

۳-۴- اثر مقدار رنگ اضافه شده روی نیروی شکست

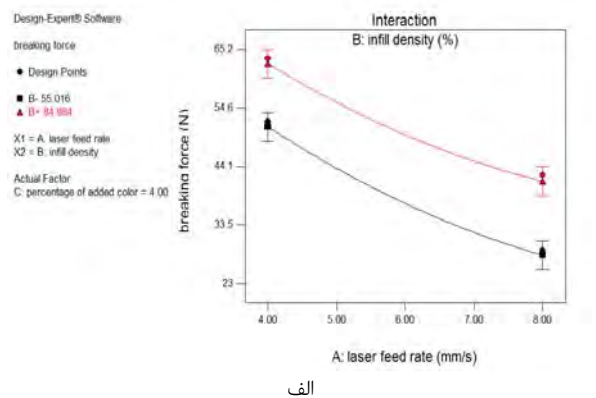
فاکتور سومی که به صورت جداگانه مورد بررسی قرار می‌گیرد، اثر مقدار رنگ سیاه اضافه شده به منظور افزایش جذب نور لیزر بر نیروی شکست است. نمودار ۵، اثر مقدار رنگ سیاه اضافه شده بر نیروی شکست قرص در حالتی که سرعت پیشروی لیزر ۶ mm/s و درصد پرشدن ۷۰٪ است را نشان می‌دهد. مطابق نمودار ۵، با افزایش درصد رنگ اضافه شده، مقدار نیروی شکست قرص افزایش می‌یابد. در اثر بیشتر شدن درصد رنگ سیاه اضافه شده به پودر اصلی، میزان جذب نور لیزر توسط پودر افزایش می‌یابد. از همین رو، پیوندهای تشکیل شده بین ذرات پودر قوی‌تر می‌شود و سبب افزایش نیروی شکست قرص می‌شود.



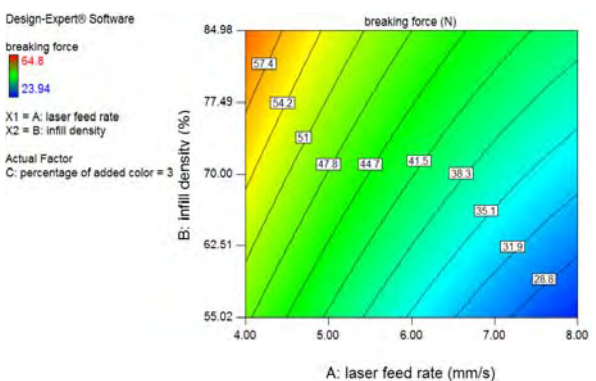
نمودار (۵) اثر درصد رنگ اضافه شده بر نیروی شکست

۴-۴- برهمکنش بین فاکتورها

در نمودار ۶- الف، اثر سرعت پیشروی لیزر در حالتی که درصد پرشدن ۵۵ و ۸۵٪ و مقدار رنگ سیاه اضافه شده ۴٪ است، بر نیروی شکست مقایسه شده است. نمودار ۶- ب، اثر همزمان دو فاکتور سرعت پیشروی لیزر و درصد پرشدن هنگامی که مقدار رنگ سیاه اضافه شده ۳٪ است را بر نیروی شکست قرص نشان می‌دهد. مطابق نمودارهای ۶- الف و ب و مقدار p برهمکنش سرعت پیشروی لیزر و درصد پرشدن در جدول ۳، می‌توان نتیجه گرفت که اثر برهمکنش این دو



الف



ب

نمودار (۶) برهمکنش سرعت پیشروی لیزر و درصد پرشدن؛ الف) اثر متقابل سرعت پیشروی لیزر و درصد پرشدن در دو مقدار ثابت بر نیروی شکست و ب) اثر همزمان سرعت پیشروی لیزر و درصد پرشدن بر نیروی شکست

۵- نتیجه‌گیری

اخیراً، فناوری‌های ساخت افزایشی وارد داروسازی شده است و در آگوست سال ۲۰۱۵ تاییدیه اف‌دی‌ای (FDA) خود را به اسم محصولات دارویی سه‌بعدی دریافت کرد. با استفاده از فناوری چاپ سه‌بعدی در داروسازی می‌توان به رهایش کنترل‌شده، دوز متناسب با ویژگی افراد، مورفولوژی مورد نظر برای داروها دست یافت و به سمت شخصی‌سازی دارو حرکت کرد.

یکی از موارد مهم در چاپ سه‌بعدی قرص‌ها، تعیین خواص قرص قبل از فرآیند چاپ آن است. از این رو، در این مقاله با استفاده از طراحی آزمایش به روش ترکیب مرکزی به بررسی اثر متغیرهای مهم روش سینتر انتخابی لیزری بر نیروی شکست قرص چاپ‌شده پرداخته شد. در این مقاله، روشی ارائه شد که با استفاده از آن می‌توان نیروی شکست قرص‌ها را قبل از چاپ آن پیش‌بینی کرد و اگر قرص با نیروی شکست خاصی مورد نظر باشد، می‌توان تعیین کرد که هر متغیر از فرآیند چه مقدار باشد تا پس از چاپ بتوان به قرص با نیروی شکست مورد نظر رسید. کنترل مقدار نیروی شکست قرص از این نظر مورد توجه است که با تنظیم آن می‌توان بر آزادسازی و ازهم‌پاشیدگی قرص در بدن اثر گذاشت.

به‌منظور انجام آزمایش‌ها، قرص‌های استوانه‌ای شکل به قطر ۱/۲cm و ارتفاع ۳/۶mm چاپ شدند. از ماده پلیمر ترموپلاستیک دارویی کلیکوت استفاده شد و به این پلیمر، ۵٪ پاراستامول (استامینوفن) اضافه شد. همچنین مقداری رنگ سیاه خوراکی (دارویی) به‌منظور افزایش جذب نور لیزر اضافه گشت. سرعت پیشروی لیزر، درصد پرشدن (فاصله خطوط حرکت لیزر) و مقدار رنگ اضافه‌شده، متغیرهای بررسی‌شده هستند. طبق نتایج به‌دست‌آمده در بازه در نظر گرفته‌شده، با افزایش سرعت پیشروی لیزر، نیروی شکست قرص کاهش می‌یابد ولی افزایش درصد پرشدن و مقدار رنگ اضافه‌شده سبب افزایش نیروی شکست قرص‌ها می‌شود.

تشکر و قدردانی: نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند از داروسازانی که ما را در انجام این پژوهش یاری دادند، به ویژه دکتر نصراللهی کمال تشکر و قدردانی را نمایند.

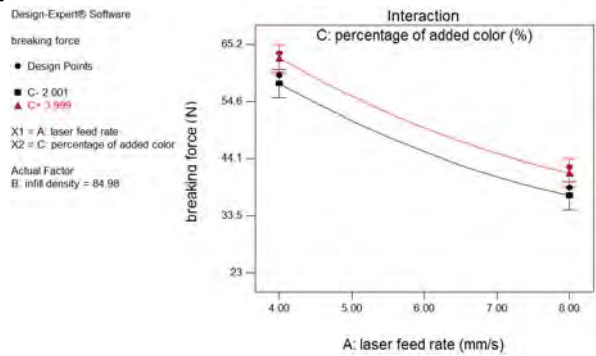
تاییدیه اخلاقی: موردی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

تعارض منافع: موردی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

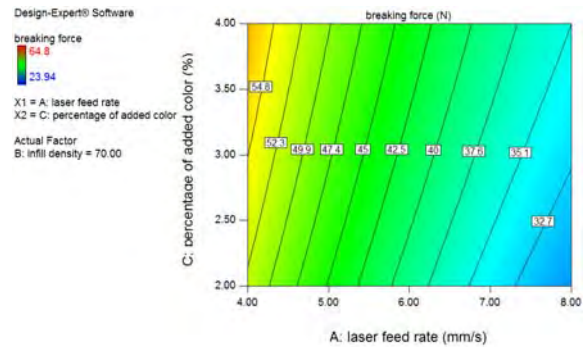
سهم نویسندگان: محمد ابراهیم ایمانیان (نویسنده اول)، پژوهشگر اصلی/تحلیلگر آماری/نگارنده بحث (۵۰٪)؛ فرید رضا بیگلری (نویسنده دوم)، نگارنده مقدمه/روش‌شناس/پژوهشگر اصلی (۵۰٪)
منابع مالی: موردی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

منابع

- 1- Gibson I, Rosen D, Stucker B. Additive manufacturing technologies. New York: Springer; 2010.
- 2- Butler J. Using selective laser sintering for manufacturing. Assembly Automation. 2011;31(3):212-219.

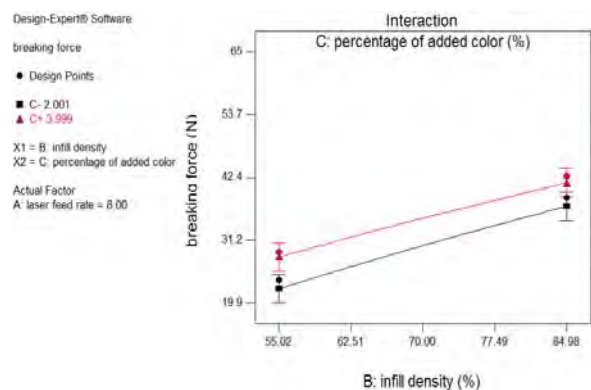


الف

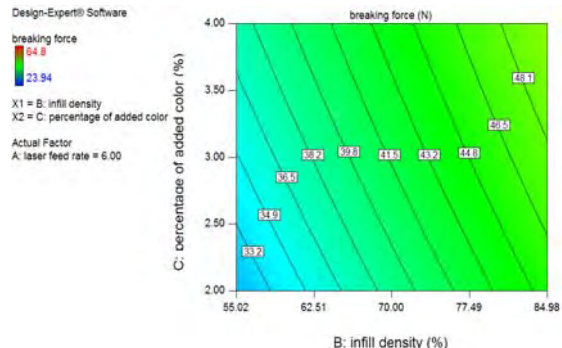


ب

نمودار ۷) برهمکنش سرعت پیشروی لیزر و رنگ اضافه‌شده؛ اثر متقابل سرعت پیشروی لیزر و رنگ اضافه‌شده در دو مقدار ثابت بر نیروی شکست و (ب) اثر همزمان سرعت پیشروی لیزر و رنگ اضافه‌شده بر نیروی شکست



الف



ب

نمودار ۸) برهمکنش درصد پرشدن و رنگ اضافه‌شده؛ اثر متقابل درصد پرشدن و رنگ اضافه‌شده در دو مقدار ثابت بر نیروی شکست و (ب) اثر همزمان درصد پرشدن و رنگ اضافه‌شده بر نیروی شکست

2015;496(2):414-420.

9- Fina F, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Selective laser sintering (SLS) 3D printing of medicines. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;529(1-2):285-293.

10- Adeleye OA, Femi-Oyewo MN, Odeniyi MA. The effect of processing variables on the mechanical and release properties of tramadol matrix tablets incorporating *Cissus populnea* gum as controlled release excipients. *Polymers in Medicine*. 2014;44(4):209-220.

11- Adeleye OA, Femi-Oyewo MN, Odeniyi MA. Effect of compression pressure on mechanical and release properties of tramadol matrix tablets. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2015;28(2):120-125.

12- Goyanes A, Fina F, Martorana, A, Sedough D, Gaisford S, Basit AW. Development of modified release 3D printed tablets (printlets) with pharmaceutical excipients using additive manufacturing. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;527(1-2):21-30.

13- Sandler N, Preis M. Printed drug-delivery systems for improved patient treatment. *Trends in pharmacological sciences*. 2016;37(12):1070-1080.

14- Bezerra MA, Satelli RE, Oliveira EP, Villar LS, Escaleira LA. nResponse surface methodology (RSM) as a tool for optimization in analytical chemistry. *Talanta*. 2008;76(5):965-977.

3- Choonara YE, Toit LCD, Kumar P, Kondiah PPD, Pillay V. 3D-printing and the effect on medical costs: a new era?. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2016;16(1):23-32.

4- Goyanes A, Buanz ABM, Basit AW, Gaisford S. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014;476(1-2):88-92.

5- Mohamed OA, Masood SH, Bhowmik JL. Optimization of fused deposition modeling process parameters: a review of current research and future prospects. *Advances in Manufacturing*. 2015;3(1):42-53.

6- Melocchi A, Parietti F, Maroni A, Foppoli A, Gazzaniga A, Zema L. Hot-melt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016;509(1-2):255-263.

7- Goyanes A, Martinez PR., Buanz A, Basit AW, Gaisford S. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015;494(2):657-663.

8- Goyanes A, Chang H, Sedough D, Hatton GB, Wang J, Buanz A, et al. Fabrication of controlled-release budesonide tablets via desktop (FDM) 3D printing. *International Journal of Pharmaceutics*.