

Opinnäytetyö (AMK)

Prosessi- ja materiaalitekniikka

2021

Einari Tolvanen

**RUUVIEKSTRUUSIOON  
PERUSTUVAN 3D-  
TULOSTUSTYÖKALUN  
SOVELTUVUUS  
POLYMEERIPOHJAISEEN  
LÄÄKEFORMULAATIOON**

Einari Tolvanen

# RUUVIEKSTRUUSIOON PERUSTUVAN 3D-TULOSTUSTYÖKALUN SOVELTUVUUS POLYMEERIPOHJASEEN LÄÄKEFORMULAATIOON

Tässä opinnäytetyössä tutkitaan Brinter® Granutool-tulostustyökalan soveltuvuutta polymeeripohjaisten lääkeformulaatioiden valmistamiseen. Lääketeollisuuden kiinnostus 3D-tulostamista kohtaan on kasvanut viime vuosien aikana. Nopeasti kehittyvä lisäävän valmistuksen teknologia luo tarpeen tutkimuksille eri 3D-tulostustekniikoiden soveltamisen mahdollisuuksista. Ruuviekstruusioon perustuva 3D-tulostaminen on osoittanut potentiaalinsa lääkeformulaatioiden valmistusmenetelmänä aiemmissa tutkimuksissa.

Kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan 3D-tulostuksen roolia lääketieteellisyydessä. Valitut 3D-tulostustekniikat ja niiden käyttö lääketutkimuksissa ja -kehityksessä esitellään. Kirjallisuuskatsauksen toisessa osassa käydään läpi polymeeripohjaisen lääkeannostelun peruseriaatteita ja käytössä olevia polymeerimateriaaleja. Lisäksi kuvataan HME-prosessi polymeeripohjaisen lääkkeen formulaatiomenetelmänä.

Kokeellisessa osassa suunniteltiin ja toteutettiin menetelmä bariumsulfaattia ja kalsiumkarbonaattia sisältävien 3D-tulostettujen polymeerinäytteiden valmistamiseksi ja karakterisoinniseksi. Karakterisoinnin tarkasteluksena oli prosessin toistettavuus, lisäainemäärän yhdenmukaisuus, lisäaineiden vaikutus tulostettavuuteen, sekä tulostettujen kappaleiden visuaalinen laatu. Lisäainemäärän yhdenmukaisuutta arvioitiin tuhkapitoisuuden analyysillä. Tulostetut näytteet punnittiin ja niitä tarkasteltiin mikroskoopilla. Näytteiden dimensioita mitattiin videomittalaitteella ja lisäainetta sisältävien polymeeriseosten reologisia ominaisuuksia tutkittiin rotaatioreometrillä. Karakterisoinnista saatujen tulosten perusteella prosessin toistettavuutta arvioitiin eri näkökulmista.

Tässä opinnäytetyössä saatujen tulosten perusteella todettiin Brinter® Granutool:in olevan tietyillä lisäainekonsentraatioilla ja lisäaineilla soveltuva menetelmä kiinteän dispersion valmistamiseksi ja tulostamiseksi. Tulosteiden massojen variaatiota tulisi saada kuitenkin pienemmäksi, jos haluttaisiin tulostaa lääkkeitä. Koska lääkeaineilla on käytettyihin lisäaineisiin verrattuna erilaiset fysikaaliskemialliset ominaisuudet, soveltuvuutta lääkeformulaatioiden valmistukseen ei voitu suoraan osoittaa. Soveltuvuuden arviointi vaatii vielä jatkotutkimuksia oikeilla lääkeaineilla ja prosessi, sekä tulostustyökalu vaativat optimointia.

ASIASANAT:

3D-tulostus, lääkeformulaatio, ruuviekstruusio

BACHELOR'S THESIS | ABSTRACT

TURKU UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES

Chemical and Materials Engineering

2021 | 63 pages, 20 pages in appendices

Einari Tolvanen

# SUITABILITY OF SCREW EXTRUSION 3D-PRINTING TOOL FOR POLYMER-BASED DRUG FORMULATION

The suitability of the Brinter® Granutool screw extrusion printing tool for polymer-based drug formulation is studied in this thesis. Interest towards 3D printing has grown in the past years in the pharmaceutical industry. The rapidly developing additive manufacturing technology creates a need for research of utilization possibilities of different 3D-printing technologies. Screw extrusion-based 3D-printing has proven to be a potential manufacturing method for drug formulations in earlier studies.

In the literature review, the role of 3D-printing in the pharmaceutical industry is studied. Selected 3D-printing technologies and their utilization in pharmaceutical studies and development are presented. In the second part of the literature review, basic principles of polymer-based drug delivery and the relevant polymer materials are reviewed. In addition, the hot melt extrusion process as a formulation method for polymer-based drugs is presented.

In the experimental part of the thesis, a method for fabrication and characterization of 3D-printed polymer samples containing barium sulphate and calcium carbonate was developed and implemented. Subjects for inspection in the characterization were process repeatability, additive content uniformity, the effect of additives on printability and the visual quality of the printed samples. Additive content uniformity was evaluated by ash content analyses. Sample dimensions were measured with a video measuring device and the rheological properties of polymer blends containing additives were studied with a rotational rheometer. Process repeatability was evaluated based on the characterization results.

Based on the results acquired in this thesis, Brinter® Granutool was found to be suitable for fabrication of solid dispersion with selected additive concentrations and materials. However, mass variation of printed samples should be minimized if pharmaceuticals are to be printed. Suitability for drug formulations could not be proved directly, as active pharmaceutical ingredients have different physiochemical properties compared to the additives used in this study. Evaluation regarding the suitability requires further studies with actual drug substances, and the process as well as the printing tool require optimization.

KEYWORDS:

3D-printing, drug formulation, screw extrusion

# SISÄLTÖ

<b>KÄYTETYT LYHENTEET TAI SANASTO</b>	<b>7</b>
<b>1 JOHDANTO</b>	<b>9</b>
<b>2 POLYMEERIEIN 3D-TULOSTUS LÄÄKETEOLLISUUDESSA</b>	<b>10</b>
2.1 3D-tulostustekniikat	10
2.1.1 Materiaalin pursotus	12
2.1.2 Valokovetus altaassa	15
2.1.3 Jauhepetisulatus	16
2.1.4 Materiaalin suihkutus	18
2.1.5 Sideaineen suihkutus	19
2.2 3D-tulostus lääkevalmistuksessa ja -tutkimuksissa	20
<b>3 POLYMEERIPOHJAINEN LÄÄKEANNOSTELU</b>	<b>22</b>
3.1 Kontrolloitu lääkeannostelu	22
3.2 Matriisi- ja säiliöjärjestelmät	23
3.3 Biohajoavat ja biostabiilit polymeerit	25
3.4 HME	26
<b>4 KOKEELLINEN OSUUS</b>	<b>28</b>
4.1 Brinter® ja Granutool	28
4.2 Materiaalit	29
4.3 Näytteiden valmistusmenetelmän kehitys	30
4.3.1 Mallikappaleen suunnittelu	31
4.3.2 Tulostusparametrien määrittäminen	32
4.3.3 Materiaalien valinta ja sekoitusmenetelmä	34
4.3.4 Syöttösuppilon täyttöasteen vaikutus ekstruusion määrään	36
4.4 Näytteiden valmistus 3D-tulostamalla	37
4.5 Näytteiden karakterisointi	39
4.5.1 Visuaalinen tarkastelu	39
4.5.2 Punnitustulokset ja massavirta	41
4.5.3 Suutinpaisuma	44
4.5.4 Dimensioiden mittaaminen videomittalaitteella	45
4.5.5 Reologiset analyysit	49

4.5.6 Lisäainepitoisuuden määrittäminen	51
<b>5 LOPPUPÄÄTELMÄT</b>	<b>54</b>
5.1 Virhearviointi	55
5.2 Kehitysideat	55
5.3 Jatkotutkimusideat	56
5.4 Prosessi- ja laatuohjelmointi	56
<b>6 YHTEENVETO</b>	<b>59</b>
<b>LÄHTEET</b>	<b>60</b>

## LIITTEET

- Liite 1. Kuvakoosteet tulostetuista näytteistä  
 Liite 2. Videomittaustulokset

## KAAVAT

Kaava 1 Massavirta.	41
Kaava 2 Suutinpaisuma.	45
Kaava 3 Lisäainepitoisuus, m%.	52
Kaava 4 Hävikin suhteellinen osuus, h%.	53

## KUVAT

Kuva 1 Julkaistujen artikkelien määrä vuosittain liittyen 3D-tulostukseen ja lääkeannosteluun (Al-Dulimi ym. 2020, s. 2).	10
Kuva 2 Lääketeollisuudessa käytetyt 3D-tulostustekniikat ja niiden alalajit. Lyhenteiden tarkoitukset sivulla 6. (mukaillen Beg ym. 2020, s. 1672)	11
Kuva 3 Vasemmalla alkuperäinen malli ja oikealla "pilkottu", eli g-koodiksi muunnettu malli. Pilkotusta kappaleesta voi erottaa yksittäiset kerrokset.	12
Kuva 4 Filamenttitulostimen periaatepiirros. (mukaillen Olivera ym. 2016, s. 2)	13
Kuva 5 FGF-tulostustyökalun kaaviokuva (mukaillen Drotman 2015, s. 7).	14
Kuva 6 SLA 3D-tulostimen kaaviokuva. (mukaillen Armstrong n.d.)	15
Kuva 7 SLS-3D-tulostin. (Oceanz n.d.)	17
Kuva 8 MJF-tulostimen materiaalin kovetusprosessi. (Kauppila 2021)	18
Kuva 9 Kaaviokuva MJ-tulostimesta. (mukaillen Gregurić 2019)	19
Kuva 10 Kaaviokuva BJ-tulostimesta. (Varotsis, n.d.)	20

Kuva 11 Lääkeaineen konsentraatio ajan funktiona kontrolloidussa ja kontrolloimattomassa vapautuksessa. (mukaillen Coelho ym. 2010, s. 166)	23
Kuva 12 Säiliöjärjestelmän diffuusioprosessi. Ylempänä on kuvattu prosessin alkuvaihe ja alempana tilanne prosessin edetessä. (mukaillen Laarhoven n. d.)	24
Kuva 13 Yksiruuviiekstruuderin toiminta polymeerin ja lääkeaineen HME-prosessissa.	27
Kuva 14 Brinter® (vas.) ja Granutool (oik.)	29
Kuva 15 Kuvassa mallikappaleet kuvattu ylhäältä ja sivulta. Vasemmalla sample02 ja oikealla sample06.	31
Kuva 16 Yksinkertaistettu kuva mallin rakenteesta ja mittojen selitteet.	32
Kuva 17 Vasemmalla sample06, jossa massavirta ollut liian suurta. Oikealla sample02, jossa ekstruusio ollut liian pientä ja aiheuttanut kerrosten välillä kiinnittymisongelmia.	34
Kuva 18 Puhdas polymeeripelletti (vasemmalla), polymeeripelletti, johon on sekoitettu 20 m% kalsiumkarbonaattia (7x suurennos keskellä) ja polymeerijauhe, johon on sekoitettu 20 m% kalsiumkarbonaattia (7x suurennos oikealla)	35
Kuva 19 Kalsiumkarbonaattia 20 m% sisältävää ekstrudaattia 7-kertaisella suurennoksella. Ylempänä ekstruusio ollut stabiilia ja alempana epästabiilia irtonaisen lisäaineen takia.	36
Kuva 20 Syöttösuppilon täytön vaikutus tulostettujen kappaleiden massa.	37
Kuva 21 Näytetyypit jaoteltuna materiaalikohtaisesti.	38
Kuva 22 Slicer-ohjelmaan asetettujen sample02 mallien esikatselu yläpuolelta kuvattuna. Punaiset viivat kuvaavat tulostuspään liikerataa tulostuksen aikana.	39
Kuva 23 Esimerkkikuva päädyistä yhdistyneistä vierekkäisistä viivoista.	41
Kuva 24 Sample06 näytteiden massavirrat.	43
Kuva 25 Sample02 näytteiden massavirrat. Yhden rinnakkaisen BaSO <sub>4</sub> 20 % näytteen tulos puuttuu, sillä kappaletta ei saatu ehjänä irti tulostusalustasta.	43
Kuva 26 Ekstrudaatin suutinpaisumat eri lisäainekonsentraatioilla.	45
Kuva 27 Näytteiden sivujen pituuden mittauskohdat.	46
Kuva 28 Näytekkappaleiden mittapisteet ja niiden kohdalta mitatut dimensiot.	47
Kuva 29 Sample06 näytteiden mittojen poikkeavuus näytetyypeittäin.	48
Kuva 30 Sample02 näytteiden mittojen poikkeavuus näytetyypeittäin.	48
Kuva 31 Käytettyjen materiaalien viskositeettikuvaajat tulostuslämpötilassa.	50
Kuva 32 Tuhkapitoisuusmäärityksen lämpögradientti ajan funktiona. Numeroidut vaiheet esitetty alla olevassa taulukossa.	52
Kuva 33 Visiointi 3D-tulostusprosessin prosessi- ja laatukontrollista.	58

## TAULUKOT

Taulukko 1 Mallikappaleiden mittoja. Mitat havainnollistettu yllä olevassa kuvassa 16.	32
Taulukko 2 Näytteiden valmistuksessa käytetyt tulostusasetukset. Tulostusnopeus oli kaikilla näytteillä 15 mm/s. Kalsiumkarbonaattia 10 m% sisältävät sample02 näytteet valmistettiin 0,25 mm suutinkärjellä 0,2 mm suutinkärjen tukkeutumisen vuoksi.	38
Taulukko 3 Esimerkkikuvat tulostetuista näytteistä.	40
Taulukko 4 Rinnakkaisten näytteiden massojen ja massavirtojen keskiarvo, sekä rinnakkaisten punnitustulosten suhteellinen keskihajonta.	42
Taulukko 5 Seosten viskositeetit tietyillä leikkausnopeuksilla 200°C:ssa ja samassa leikkausnopeudessa mitattujen viskositeettien suhteellinen keskihajonta.	51
Taulukko 6 Tuhkapitoisuusmääritysten lämpögradientin vaiheet.	52
Taulukko 7 Lisäainepitoisuuden määritykset.	53

## KÄYTETYT LYHENTEET TAI SANASTO

Lyhenne	Lyhenteen selitys
3D-tulostus	Kolmiulotteinen tulostus, eli lisäävä valmistus
Aktiiviaine	Ainesosa valmiissa lääkkeessä, joka aiheuttaa lääkkeen toivotun vaikutuksen (WHO 2011)
Bioyhteensopivuus	Materiaalin ominaisuus olla aiheuttamatta immuunivastetta tai olla muodostamatta myrkyllisiä yhdisteitä ollessaan kosketuksissa elävän kudoksen kanssa (Spine-health n.d.)
BJ	Binder jetting, 3D-tulostustekniikka
CAD	Computer aided design, tietokoneavusteinen mallinnus
DLP	Digital light processing, 3D-tulostustekniikka
Ekstrudaatti	Ekstruusioprosessissa suutinkärjestä ulos pursottuva materiaali
EVA	Etyleenivinyyliasetaatti, muovilaatu
FDA	Food and Drug Administration, Yhdysvalloissa toimiva viranomaistaho, joka valvoo mm. markkinoilla olevia lääkkeitä ja elintarvikkeita. (FDA n.d.)
FDM	Fused deposition modelling, 3D-tulostustekniikka
FGF	Fused granular fabrication, 3D-tulostustekniikka
Formulaatio	Prosessi, jossa aktiiviaine ja muut lääkkeessä käytettävät komponentit sekoitetaan ja lääke saatetaan lopulliseen olomuotoonsa (Afrin & Gupta 2020)
HME	Hot melt extrusion
MED	Melt extrusion deposition
MJ	Material jetting, 3D-tulostustekniikka
MJF	Multijet fusion, 3D-tulostustekniikka
m%	Massaprosentti
PBF	Powder bed fusion, 3D-tulostustekniikka
PCL	Polykaprolaktoni, muovilaatu
PE	Pneumatic extrusion, 3D-tulostustekniikka
PLA	Polylaktidi, muovilaatu
PMMA	Polymetyylimetakrylaatti, muovilaatu

SE	Syringe extrusion, 3D-tulostustekniikka
SLA	Stereolithography, 3D-tulostustekniikka
TPU	Termoplastinen polyuretaani, muovilaatu
USP	The United States Pharmacopeia, lääkkeisiin liittyvää tietoa, kuten standardeja, sisältävä hakemisto (USP n. d.)



# 1 JOHDANTO

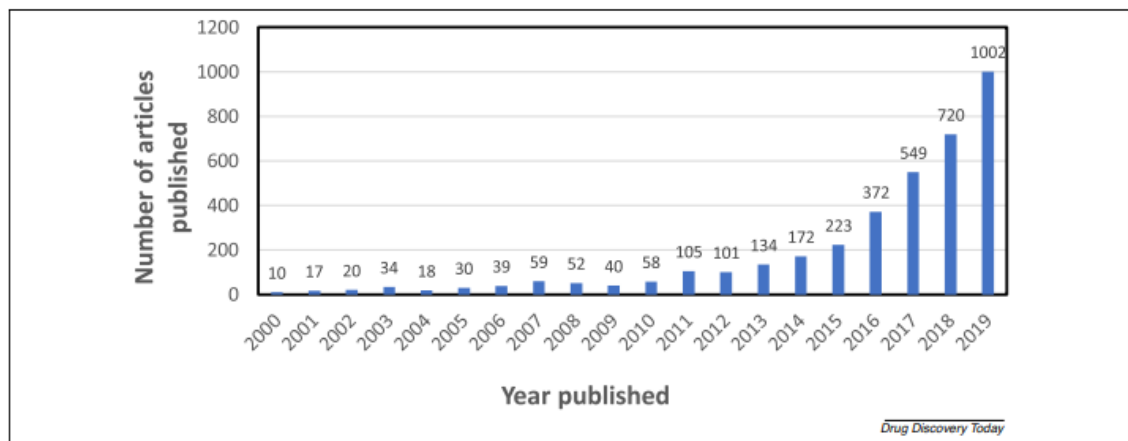
Lisäävä valmistus on viime vuosikymmenen aikana yleistynyt huomattavasti lääketeollisuudessa. Aprecia Pharmaceuticals:in epilepsian hoitoon tarkoitettu Spritam on toiseksi ainoa markkinoilla oleva 3D-tulostettu lääke (Spritam, n. d.). Eri 3D-tulostustekniikoita tutkitaan paljon uusien sovellusten kehittämiseksi. Lisäävän valmistuksen soveltaminen lääkeformulaatioissa tuo uudenlaisia mahdollisuuksia perinteisiin formulaatiomenetelmiin verrattuna. Ruuviekstruusion hyödyntäminen 3D-tulostuksessa on melko uutta ja sillä on muutamia merkittäviä etuja filamenttitulostukseen verrattuna. Kyseisen tekniikan potentiaalia puoltaa hiljattain kliinisiin tutkimuksiin edennyt T19-niminen lääke, jonka valmistuksessa tätä uudenlaista tekniikkaa on käytetty (Everett 2021).

Tämän opinnäytetyön tarkoitus on arvioida ruuviekstruusioon käytettävän 3D-tulostustyökalun (Granutool) soveltuvuutta polymeeripohjaisten lääkeformulaatioiden 3D-tulostamiseen. Työssä kehitettiin valmistus- ja karakterisointimenetelmä 3D-tulostetuille näytteille. Näytteiden karakterisoinnista saatujen tulosten perusteella arvioitiin tulostustyökalun soveltuvuutta ja tarkasteltiin kehityskohteita lääkeformulaatioprosessin kannalta. Työn toimeksiantajana toimi Bayer Oy. Toimeksiantajayrityksen osaaminen polymeeripohjaisessa lääkeannosteluteknologiassa on alansa huippuluokkaa ja uudenlaisia ratkaisuja tutkitaan ja kehitetään jatkuvasti. Brinter Oy on työssä käytetyn modulaarisen 3D-tulostimen kehittäjä ja valmistaja.

Opinnäytetyön alussa käsitellään 3D-tulostusta yleisesti, sekä erilaisia lääketeollisuuden sovelluksia ja tutkimuksia, joissa lisäävää valmistusta on hyödynnetty. Lisäksi kuvataan valittujen 3D-tulostustekniikoiden toimintaperiaatteet. Kirjallisuuskatsauksen toisessa osassa esitellään polymeeripohjaista lääkeannostelua yleisesti ja niissä käytettyjä polymeerimateriaaleja. Myös HME (hot melt extrusion) esitellään, joka on yksi polymeeripohjaisten lääkkeiden formulointimenetelmistä. Kokeellisessa osuudessa kuvataan tulostusmenetelmän kehitys ja suunnittelu. Siihen sisältyy esimerkiksi tulostettavan kappaleen suunnittelu, materiaalien valinta ja tulostusparametrien määrittäminen. Kehitysvaiheen jälkeen kuvataan näytteiden valmistus ja karakterisointi. Tulosten perusteella tehdyt johtopäätökset ja työn aikana ilmenneet kehitys- ja jatkotutkimusideat tuodaan esille pohdintaosiossa.

## 2 POLYMEERIEIN 3D-TULOSTUS LÄÄKETEOLLISUUDESSA

Vaikka 3D-tulostus on saanut alkunsa jo vuonna 1986, se on kokenut todellisen vallankumouksensa vasta 2010-luvulla. Lisäävän valmistuksen teknologia ei ole nykypäivänä pelkästään tuotesuunnittelijoiden ja arkkitehtien ulottuvilla, vaan myös kuluttajille suunnattuja laitteita on runsaasti markkinoilla. Kuluneen vuosikymmenen aikana kiinnostus 3D-tulostusta kohtaan lääketeollisuuden sektorilla on kasvanut. Jatkuvasti kehittyvä lisäävän valmistuksen teknologia tarjoaa uudenlaisia ja innovatiivisia lähestymistapoja lääke- ja formulaatiokehitykseen. (Al-Dulimi ym. 2020, s. 2) Monimutkaisten muotojen ja pienten eräkokojen valmistaminen on mahdollista 3D-tulostamalla (Xu ym. 2020, s. 1-2). Perinteisiin lääkkeiden tuotantotapoihin verrattuna 3D-tulostus on kustannustehokkaampaa ja adaptiivisempaa. Se mahdollistaa potilaiskohtaisesti räätälöityjen lääkkeiden valmistuksen. (Beg ym. 2020, s. 1669) Kuvassa 1 on esitetty 3D-tulostukseen ja lääkeannosteluun liittyvien artikkelien julkaisumäärä vuosittain ScienceDirect verkkosivulla. Kuvaaja havainnollistaa hyvin kiinnostuksen kasvua 3D-tulostusta kohtaan lääkealan tutkimuksissa. (Al-Dulimi ym. 2020, s. 2)

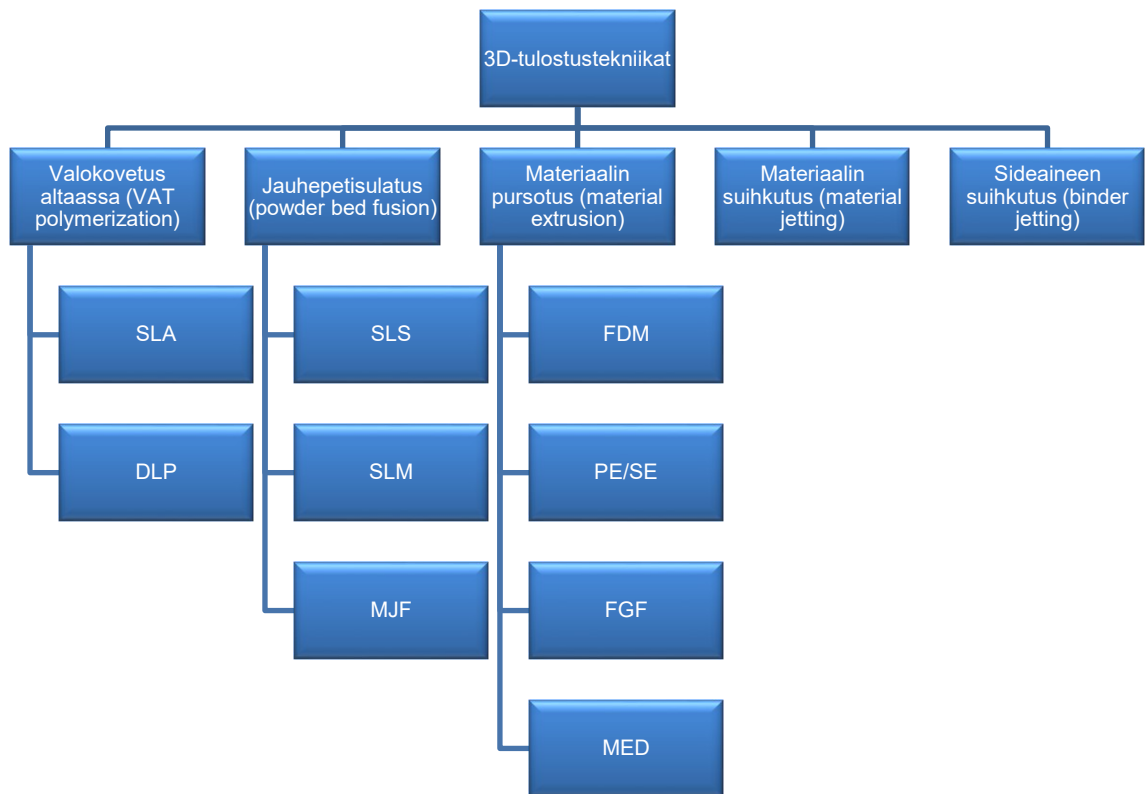


Kuva 1 Julkaistujen artikkelien määrä vuosittain liittyen 3D-tulostukseen ja lääkeannosteluun (Al-Dulimi ym. 2020, s. 2).

### 2.1 3D-tulostustekniikat

Kansainvälisen standardin ISO/ASTM 52900:2015 mukaan on seitsemän eri 3D-tulostusmenetelmää. Menetelmien välillä on eroja esimerkiksi käytettävän materiaalin ja sen

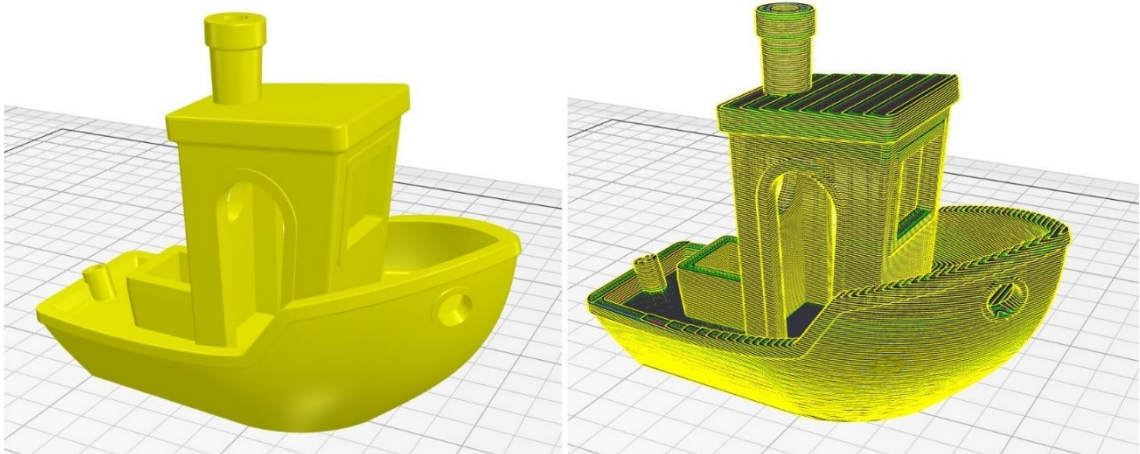
lisäämistekniikan suhteen. (ASTM n. d.) Osalla menetelmistä on variaatioita, jotka poikkeavat toisistaan hieman. Kuvassa 2 on esitetty tässä opinnäytetyössä käsiteltävät menetelmät ja niiden variaatiot. 3D-tulostustekniikan käyttö lääkitieteellisessä sovelluksessa vaatii lopullisilta kappaleilta hyvää mekaanista kestävyyttä, materiaaleilta bioyhteensopi- vuutta ja prosessilta hyvää toistettavuutta (Beg ym. 2020, s. 1671).



Kuva 2 Lääketeollisuudessa käytetyt 3D-tulostustekniikat ja niiden alalajit. Lyhenteiden tarkoitukset sivulla 6. (mukaiillen Beg ym. 2020, s. 1672)

Menetelmästä riippumatta 3D-tulostukselle on tyypillistä materiaalin lisääminen kerros kerrokselta kappaleen muodostamiseksi. Kappaleen valmistusprosessi alkaa digitaalisen kolmiulotteisen mallin luomisella. Malli voidaan joko suunnitella CAD-ohjelmalla, tai se voidaan muodostaa skannaamalla jokin fyysinen objekti (Formlabs n. d.). Digitaalinen malli muutetaan erillisellä ohjelmalla g-koodiksi, jota 3D-tulostin osaa tulkitä. G-koodi jakaa mallin yksittäisiksi kerroksiksi ja sisältää kappaleen muodostamiseen tarvittut tiedot. (Mostafaei ym. 2020, s. 2) Kerrosten paksuus voidaan itse määrittää käytössä olevan tulostimen asettamissa rajoissa. Kerrospaksuus vaikuttaa suoraan lopullisen kappaleen visuaaliseen tarkkuuteen ja tulostuksen keston. Mitä pienempi kerrospaksuus on, sitä tarkempi on lopullinen kappale. Toisaalta pieni kerrospaksuus myös pidentää

tulostukseen kuluva aikaa. Kuvassa 3 on havainnollistettu 3D-mallin muuntaminen g-koodiksi. Jotkut 3D-tulostusmenetelmät edellyttävät ylimääräisten tukirakenteiden valmistamista, jotta tulostaminen onnistuu. Tukirakenteet joudutaan poistamaan tulostuksen jälkeen.

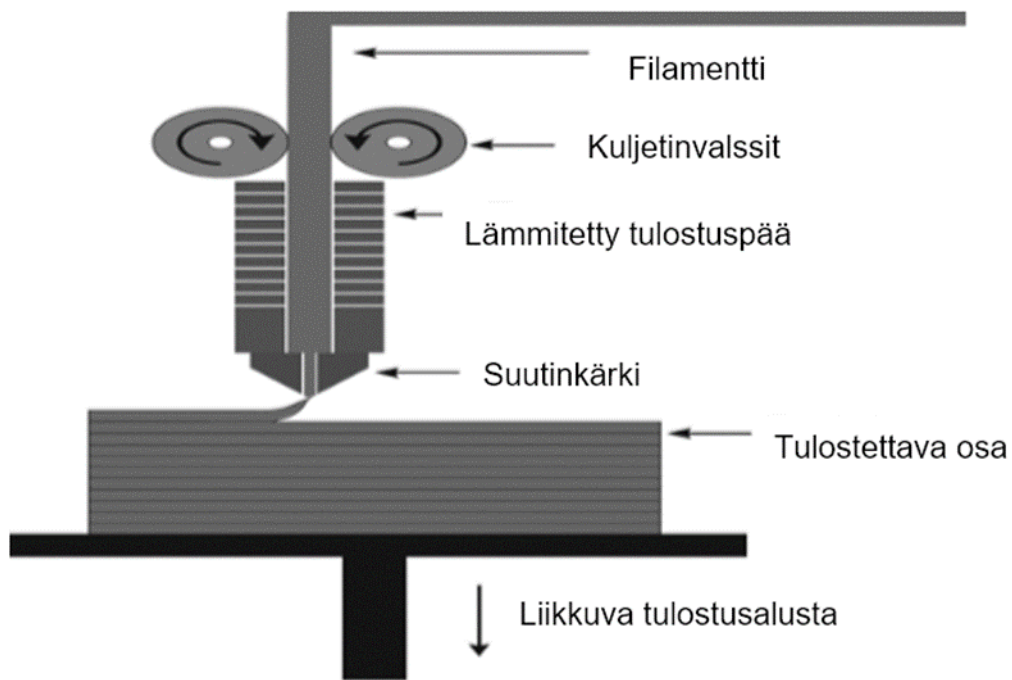


Kuva 3 Vasemmalla alkuperäinen malli ja oikealla "pilkottu", eli g-koodiksi muunnettu malli. Pilkkotusta kappaleesta voi erottaa yksittäiset kerrokset.

### 2.1.1 Materiaalin pursotus

Materiaalin pursotukseen, eli ekstruusioon, perustuva 3D-tulostus on yksi käytetyimmistä lisäävän valmistuksen tekniikoista. Materiaalin lisääminen perustuu materiaalin pursottamiseen suutinkärjen tai neulan läpi. Suutinkärkeä liikutellaan kolmiulotteisessa koordinaatistossa materiaalin pursoutuessa ohuena nauhana suutinkärjestä. Ekstruusiotulostus voidaan luokitella materiaalin pursotusmenetelmän mukaan. Materiaali voidaan pursottaa esimerkiksi pyörivien rullien eli valssien, ruuvien, paineilman tai kiinteän männän avulla. Muihin 3D-tulostustekniikoihin verrattuna ekstruusiotulostuksen resoluutio on heikko. Ekstruusiotulostamalla valmistetut kappaleet vaativat tukirakenteita, jos niissä on liian pitkiä siltoja tai ulokkeita. Jos tulostimessa voidaan käyttää useampaa eri materiaalia samanaikaisesti, tukirakenteet voidaan valmistaa esimerkiksi veteen liukenevasta materiaalista, jolloin tukirakenteet on helppo poistaa. Muutoin tukirakenteet poistetaan mekaanisesti. Kappaleen optimaalisella tulostuksen aikaisella orientaatiolla voidaan vähentää tarvittavaa tukirakenteiden määrää. (Chakravorty 2020)

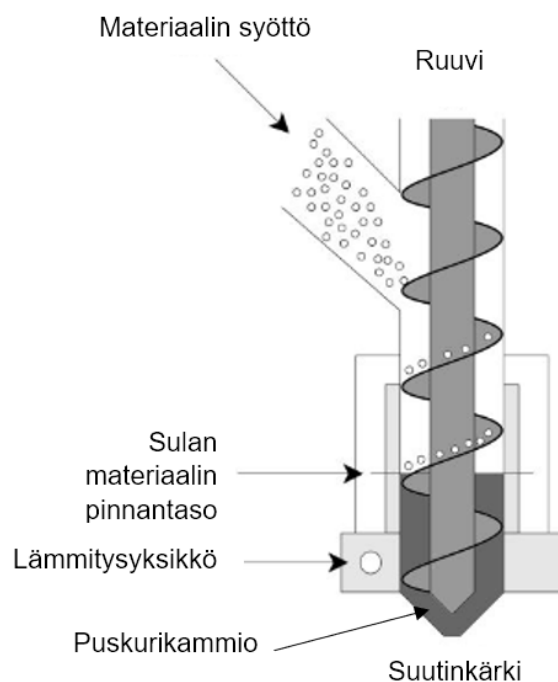
Yleisin ja varsinkin kuluttajien keskuudessa tunnetuin menetelmä on lanka-, eli filamenttitulostus (fused deposition modelling, FDM). Filamenttitulostuksen raaka-aineena toimii useimmiten termoplastinen muovilanka, jonka halkaisija on tyypillisesti 1,5–3,0 mm. Filamentti on kahden valssin välissä, jotka työntävät filamentin lämmitettyyn tulostuspäähän. Tulostuspäähän työntävä materiaali plastisoituu ja plastisoitumaton filamentti työntää edessään olevaa plastisoitunutta massaa männän tavoin suutinkärjen läpi. (Turner ym. 2014, s. 192 - 193) Kuvassa 4 on esitetty kaaviokuva filamenttitulostusprosessista.



Kuva 4 Filamenttitulostimen periaatepiirros. (mukaillen Olivera ym. 2016, s. 2)

Materiaali voidaan pursottaa myös ruuvin avulla, jolloin puhutaan FGF-tekniikasta (FGF, fused granular fabrication). Tällöin raaka-aineena voidaan käyttää muovipellettiä tai jauhetta. Raaka-aine kulkeutuu syöttösuppilon kautta pyörivälle ruuville, joka kuljettaa materiaalia lämmitetyssä sylinterissä. Lämpö plastisoi materiaalin ja ruuvi kuljettaa sitä eteenpäin. Ruuvin kärjen ja sylinterin välissä on tyhjää tilaa, joka kompressoii sulaa muovimassaa poistaen samalla ilmakuplat. Tämä niin sanottu puskurikammio edesauttaa tasaisessa materiaalin ekstruusiosta. Jotta ekstruusion määrä pysyy tulostusprosessin aikana tasaisena, sylinterissä tulee olla jatkuvasti tarpeeksi materiaalia puskurikammion täynnä pysymiseksi. Kuvassa 5 on havainnollistettu ekstruusiotulostustyökalu.

Ruuviekstruusioon perustuvalla 3D-tulostimella voidaan saavuttaa korkeampi materiaaliin kohdistuva paine kuin filamenttitulostimella. Tällöin ekstruusion määrä on suurempi ja kappaleita voidaan valmistaa nopeammin. (Drotman 2015, s. 5-9) Toinen FGF-tekniikan kaltainen hieman edistysellisempi 3D-tulostusmenetelmä on Triastek:in kehittämä MED-tekniikka (MED, melt extrusion deposition). MED-laitteessa kaksi ruuvia on sijoittunut horisontaalisesti ja toisin kuin FGF-tekniikassa, ruuvien on myös tarkoitus sekoittaa kaksi eri materiaalia toisiinsa ennen tulostamista. (Triastek n. d.)



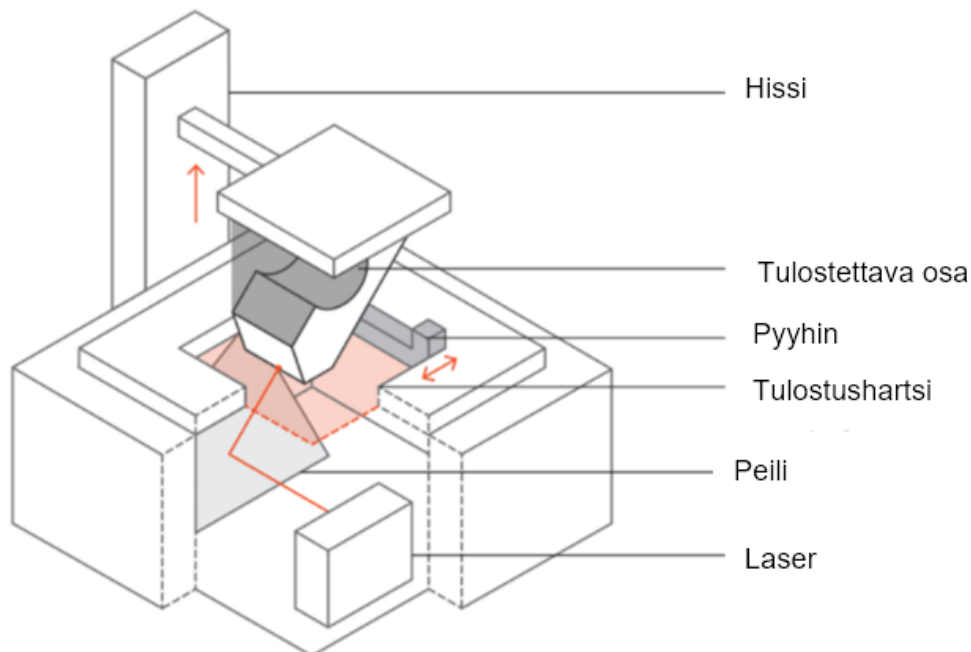
Kuva 5 FGF-tulostustyökalan kaaviokuva (mukaillen Drotman 2015, s. 7).

Paineilmaan perustuvaa ekstruusiotulostusta käytetään usein bioteknologian sovelluksissa alhaisen viskositeetin materiaaleille. Raaka-aine on tällöin ruiskussa, josta se voidaan pursottaa ulos paineilmalla toimivan männän, tai pelkän paineilman avulla. Usein materiaali joudutaan vielä kovettamaan tulostamisen jälkeen tai prosessin aikana, esimerkiksi valon tai lämmön avulla. Tekniikka asettaa paljon rajoituksia tulostusmateriaalin suhteen. Sen tulee olla tarpeeksi juoksevaa huoneenlämmössä, jotta paineilmasta aiheutuva voima on riittävä pursottamaan se ulos suutinkärjestä. Toisaalta materiaalin tulee olla tarpeeksi viskoosia, jotta tulostettavan kappaleen muoto säilyy sen pursottuessa tulostusalustalle. Materiaalina voidaan käyttää esimerkiksi hydrogeeliä, johon on sekoitettu soluja. (Derakhshanfar ym. 2018, s. 145) Paineilmaan perustuvaa 3D-tulostusta on käytetty esimerkiksi kolmiulotteisten soluviljelmien tekemiseen. Kolmiulotteisilla

soluviljelmillä voidaan simuloida oikeaa kudosta paremmin kuin tasomaisilla soluviljelmillä. (Brinter 2021 s. 22-23)

### 2.1.2 Valokovetus altaassa

Valokovetus altaassa on 3D-tulostustekniikka, jossa kappale muodostetaan kovettamalla valokovettuvaa hartsia. Valokovetusta hyödyntävään 3D-tulostimeen kuuluu hartsin sisältävä allas, jossa on läpinäkyvä pohja. Pohjan alapuolella on valonlähde, kuten laser. Tulostusprosessin alussa tulostusalusta on säiliön pohjalla niin, että pohjan ja alustan välissä on kerrospaksuuden verran hartsia. Hartsia kovetetaan ja se kiinnittyy tulostusalustaan muodostaen kappaleen ensimmäisen kerroksen. Tämän jälkeen alusta nousee kerrospaksuuden määrittämän matkan ja toinen kerros kovetetaan edellisen kerroksen pintaan. Prosessin edetessä kappale muodostuu kerros kerrokselta ja lopulta valmis kappale nousee alustan mukana säiliöstä. (Formlabs n. d.)



Kuva 6 SLA 3D-tulostimen kaaviokuva. (mukaillen Armstrong n.d.)

Hartsia kovetetaan menetelmästä riippumatta valon avulla, mutta valonlähteen tyyppi voi vaihdella. Kaksi yleisintä valokovetusta hyödyntävää menetelmää ovat SLA ja DLP. SLA-menetelmässä valonlähteenä toimii laser, joka kohdistetaan peilien avulla oikeaan

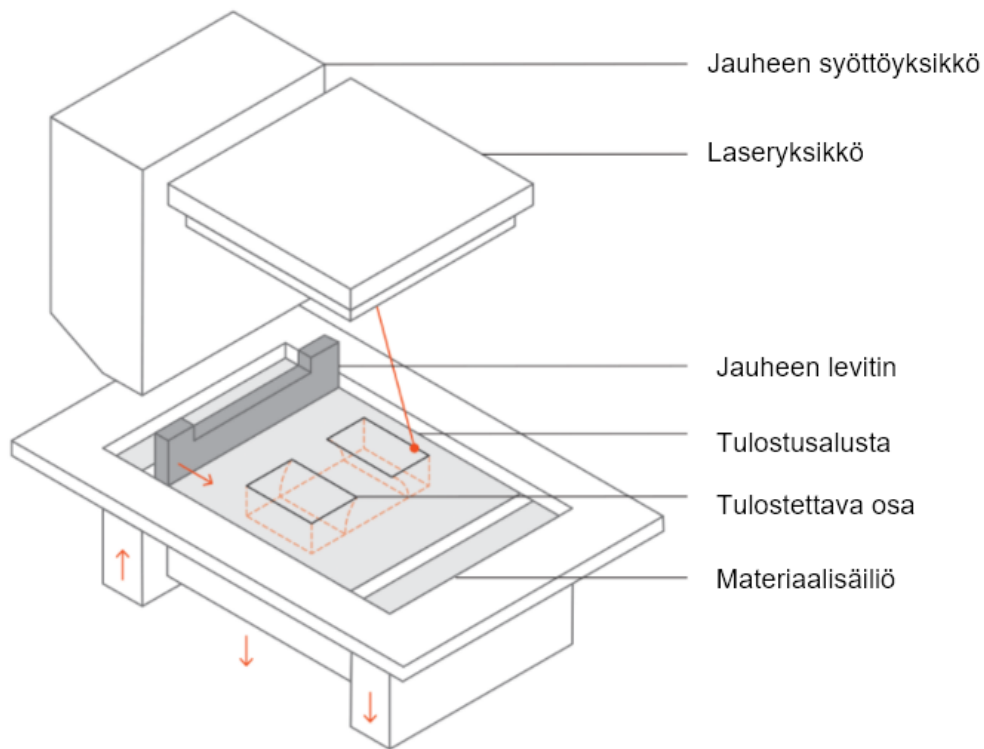
kohtaan piste kerrallaan kappaleen muodostamiseksi. DLP menetelmässä valonlähteenä toimii digitaalinen projektori, jolla heijastetaan kuva yksittäisestä kerroksesta hartsiin, jolloin koko kerros kovettuu samanaikaisesti. DLP ja SLA menetelmillä voidaan valmistaa tarkkoja ja yksityiskohtaisia kappaleita. Valokovetusmenetelmässä tukirakenteet tehdään samasta materiaalista kuin itse kappale, jolloin tukirakenteet joudutaan mekaanisesti poistamaan tulostuksen jälkeen. Kappaleet myös putsataan liuottimella ylimääräisestä hartsista ja jotkut materiaalit vaativat jälkikovetuksen. (Formlabs n. d.)

### 2.1.3 Jauhepetisulatus

Jauhepetisulatus (powder bed fusion, PBF) on yleisnimitys 3D-tulostustekniikoille, jossa jauheena olevat polymeeripartikkelit sulatetaan tai sintrataan yhteen lämmön avulla. Lämmön lähteenä käytetään laseria tai infrapunalämmitysyksikköä tulostettaessa muovimateriaaleilla. (Kauppila 2021) Jauhe levitetään levittimien avulla tasaisena kerroksena tulostusalustalle. Jauhekerroksen paksuus vastaa valmistettavan kappaleen kerrospaksuutta. Kerroksen jauhepartikkelit sulautetaan yhteen kappaleen poikkileikkauksen mukaisesti. Kerroksen valmistuttua tulostusalusta laskee kerrospaksuuden verran ja päälle levitetään uusi kerros jauhetta. Prosessi toistuu, kunnes kappale on valmis. Koska kappaleen kerrokset rakentuvat joko irrallisen tai yhteen sulautetun jauheen päälle, tukirakenteita ei tarvita. Jälkikäsittelyyn kuuluu kappaleiden putsaminen ylimääräisestä jauheesta. Ylimääräinen jauhe voidaan kierrättää seuraavia tulosteita varten. (Singh ym. 2020, s. 4)

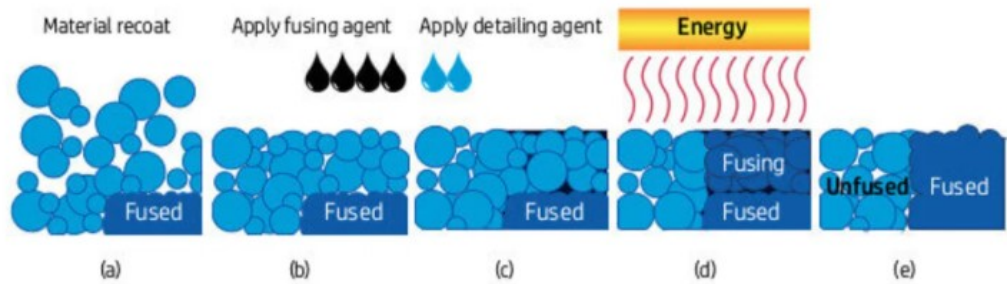
SLS on jauhepetisulatuksen yksi alalajeista, jossa käytetään laseria polymeeripartikkelien sintraamiseen. Kuvassa 7 on esitetty SLS-3D-tulostin pääpiirteittäin. Lämmön lähteenä toimivaa laseria ohjataan peilien avulla. (Singh ym. 2020, s. 4)





Kuva 7 SLS-3D-tulostin. (Oceanz n.d.)

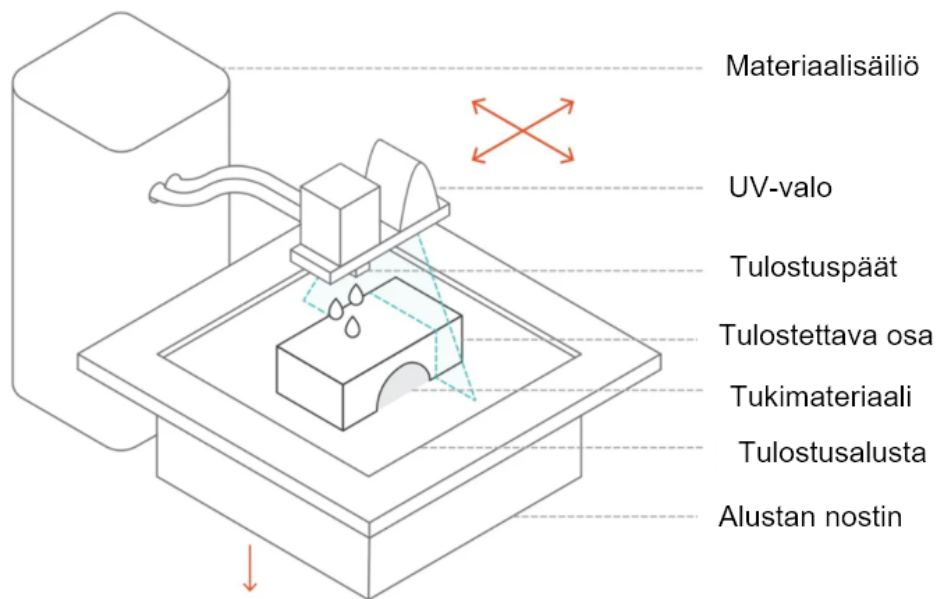
MJF (multijet fusion) on uudehko jauhepeti-3D-tulostustekniikka. Sillä voidaan tulostaa yksityiskohtaisia tulosteita nopeasti. Jauhe levitetään alustalle, kuten SLS-tulostimessa. Partikkelien yhteensulautustekniikka sen sijaan poikkeaa SLS-tekniikasta. MJF-tulostimessa polymeerijauhe pidetään lämmitetyn tulostuskammion avulla hieman sulamispisteensä alapuolella. Mustesuihkutusyksikkö levittää jauhekerroksen päälle kovettaviin kohtiin kovetusainetta, joka absorboi herkästi lämpöä. Kohtiin, joita ei koveteta, suihkutaan ainetta, joka haihtuu nopeasti altistuttuaan lämmölle. Jauhekerros altistetaan infrapunasäteilyn avulla lämmölle, ja kovetusaineella ympäröidyt jauhepartikkelit sulautuvat yhteen. Jauhepartikkeleiden yhteensulautusprosessi on havainnollistettu kuvassa 8. Mustesuihkutusyksikkö ja infrapunalämmitysüksikkö pyyhkäisevät vuorotellen uuden jauhekerroksen yli, jolloin yksittäinen kerros muodostuu nopeasti. Tulostuskammion kohoitetun lämpötilan takia edellinen kerros on vielä sula toisen kerroksen muodostuessa sen päälle. Tämä parantaa kerrosten välistä sulautumista huomattavasti, poiketen useimmista 3D-tulostustekniikoista. (Kauppila 2021) (additive.blog 2017)



Kuva 8 MJF-tulostimen materiaalin kovetusprosessi. (Kauppila 2021)

#### 2.1.4 Materiaalin suihkutus

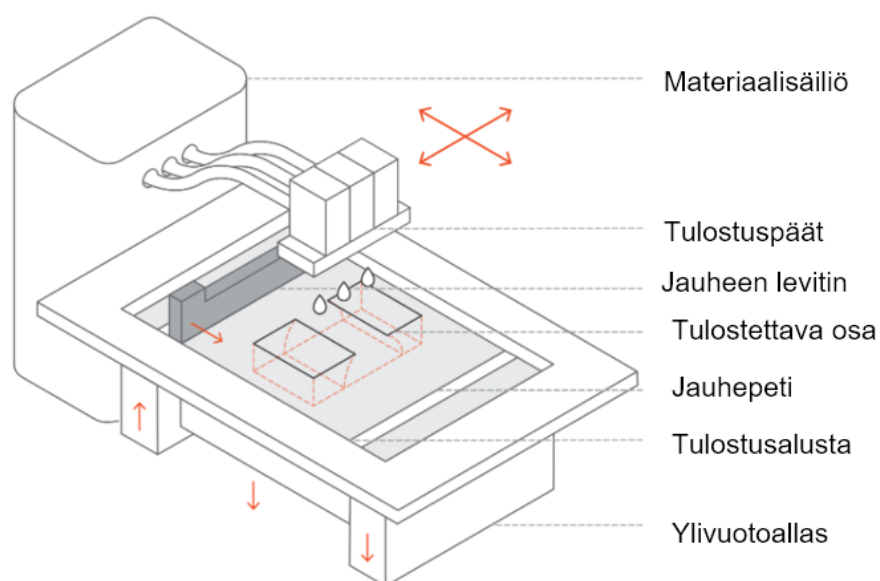
Materiaalin suihkutus (MJ, material jetting) on yksi nopeimmista ja tarkimmista lisäävän valmistuksen menetelmistä. Menetelmässä hyödynnetään valokovettuvaa hartsia ja UV-valoa. MJ-tulostin koostuu materiaalisäiliöstä, tulostuspäistä, UV-valonlähteestä, sekä tulostusalustasta (kuva 9). Nestemäinen polymeeri suihkutetaan useammasta vierekkäisestä tulostuspästä tulostusalustalle. Tämän jälkeen UV-valo pyyhkäisee materiaalin yli ja materiaali kovettuu. Tulostuspäät ja UV-valo liikkuvat samalla akselilla, jolloin materiaali suihkutetaan ja kovetetaan samalla pyyhkäisyllä. Useampi tulostuspää mahdollistaa myös multimateriaalitulostuksen. Tällöin toista materiaalia voidaan käyttää esimerkiksi tukirakenteiden tekemiseen. (Gregurić 2019) Esimerkiksi 3D systems'in MJP 2500-tulostimessa tukirakenteena käytetään vahaa, joka voidaan poistaa kuumalla höyryllä helpottaen jälkikäsittelyä. (3D systems n. d.)



Kuva 9 Kaaviokuva MJ-tulostimesta. (mukaillen Gregurić 2019)

### 2.1.5 Sideaineen suihkutetus

Toinen suihkutukseen perustuva lisäävän valmistuksen tekniikka on sideaineen suihkutetus (BJ). Prosessin alussa ohut kerros jauhetta levitetään tulostusalustalle ja tiettyihin kohtiin suihkutetaan nestemäistä sideainetta. Sideaine kiinnittää jauheen partikkelit toisiinsa. Tulostusalusta laskeutuu kerrospaksuuden verran ja uusi jauhekerros levitetään edellisen päälle. Sitoutumaton jauhe toimii tukimateriaalina muodostuvalle kappaleelle. Sideaineen suihkutuksen etuna on prosessin tapahtuminen huoneenlämmössä, jolloin kappaleissa ei esiinny rakenteen lämpötilaeroista johtuvaa vääntymistä. Tulostetut kappaleet voidaan vielä lämpökäsitellä uunissa partikkelien sintraamiseksi. Kuvassa 10 on havainnollistettu sideaineen suihkutukseen perustuva 3D-tulostusprosessi. (Varotsis n.d.)



Kuva 10 Kaaviokuva BJ-tulostimesta. (Varotsis, n.d.)

## 2.2 3D-tulostus lääkevalmistuksessa ja -tutkimuksissa

Vuonna 2015 maailman ensimmäinen 3D-tulostettu lääke sai FDA:n hyväksynnän ja vuonna 2016 se saapui USA:n markkinoille. Spritam on Aprelia Pharmaceuticals:in erilaisten epileptisten kohtauksien hoitoon tarkoitettu nopealiukoinen tabletti, joka on valmistettu sideaineen suihkutusmenetelmällä. (Molitch-Hou 2016) Sideaineen suihkutuksessa vaikuttava aine voidaan sekoittaa sideaineeseen tai polymeerijauheeseen. Eräässä tutkimuksessa tulostettiin 5 % indometasiinia sisältävästä polymeerijauheesta tabletteja. (Chang ym. 2020). Yu ym. tutkimuksessaan vuonna 2008, tulostivat sideaineen suihkutusmenetelmällä reiällisen sylinterin muotoisia parasetamolitabletteja. Tulostamisessa käytettiin kahta sideainetta, joista toisessa oli lääkeainetta ja toisessa lääkeaineen vapautumista hidastavaa ainetta. Vaihtelemalla suihkutettavaa sideainetta tabletteihin saatiin muodostettua lääkeaineen vapautumista hillitsevä kalvo.

Materiaalin ekstruusioon perustuvista 3D-tulostustekniikoista erityisesti filamenttitulostusta on tutkittu lääkinnällisissä sovelluksissa. Lääkeformulaatioita on valmistettu lääkeainetta sisältävästä filamentista. Filamentti on valmistettu erillisessä sulatyöstöprosessissa, jossa polymeeri ja lääkeaine sekoitetaan ja pursotetaan ruuviekstruuderilla

filamentiksi. (Genina ym. 2015) Myös FGF-3D-tulostamalla on valmistettu lääkeainetta sisältäviä tabletteja. Vuonna 2019 Goyanes ym. valmistivat amorfisen kiinteän dispersion muodossa olevaa itrakonatsolia sisältäviä tabletteja. Tabletit omasivat hyvät mekaaniset ominaisuudet ja pysyvän lääkevapautus profiilin. Tutkimus osoitti ruuviekstrusiotulostamisen potentiaalin lääkeformulaatioiden valmistuksessa. FGF-tekniikkaa hyödyntämällä säästetään aikaa ja hävikiksi joutuvaa lääkeainetta, sillä filamentin valmistusprosessia erillisellä ruuviekstruderilla ei tarvita. (Goyanes ym. 2019) Hiljattain kiinalainen lääke- ja 3D-tulostusyriety Triastek sai FDA:n hyväksynnän aloittaa kliiniset tutkimukset kehittämällään 3D-tulostetulla tabletilla. T19 lääke on tarkoitettu nivelreuman hoitoon ja se on valmistettu Triastek:in kehittämällä MED (melt extrusion deposition) 3D-tulostusprosessilla. (Everett 2021)

Valokovetus altaassa on lääkinnällisten sovellusten kannalta yksi lupaavimmista 3D-tulostustekniikoista pienen tulostusresoluutionsa ansiosta. Kyseisellä tekniikalla on voitu tulostaa lääkeannostelujärjestelmiä, joissa aktiiviaineen vapautusprofiili on kustomoitu. Aktiiviaine on voitu lisätä tulostushartsin ennen tulostusta tai tulostettuihin kappaleisiin tulostuksen jälkeen. Myös erilaisia lääkinnällisiä laitteita, kuten kuulokojeita ja hammas-tekniillisiä proteeseja, on 3D-tulostettu valokovetusta hyödyntämällä. Tekniikkaan liittyy myös haasteita, kuten metakrylaatteja ja akrylaatteja sisältävien tulostushartsien turvallisuus, aktiiviaineen ja tulostushartsin väliset kemialliset reaktiot ja lämpötilan kohoaminen tulostusprosessin aikana. (Xu ym. 2020, s. 2, 5, 7-8, 10-11)

Jauhepetisulatuksen SLS-tekniikka on osoittanut mahdolliseksi kappaleiden tulostamisen hyvin suurella lääkeainekonsentraatiolla. Jopa 95 % parasetamolia sisältäviä kappaleita on onnistuttu tulostamaan SLS-tulostimella. (Kulinowski ym. 2020, s. 1)

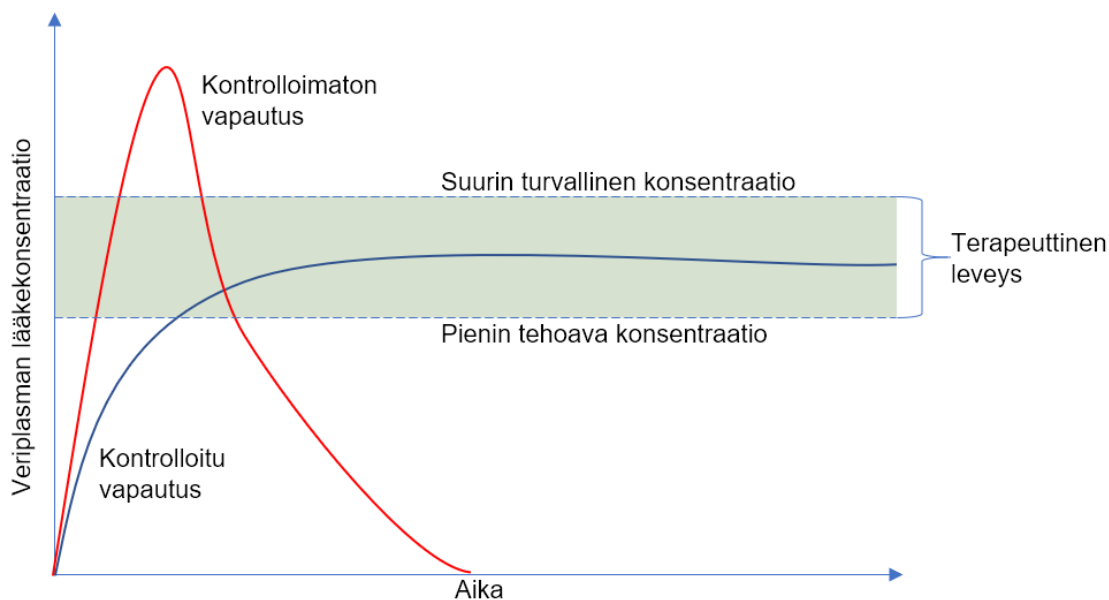
### 3 POLYMEERIPOHJAINEN LÄÄKEANNOSTELU

Polymeerien käyttäminen lääkeannostelussa voi parantaa käytettävän aktiiviaineen hyötysuhdetta ja lääkkeen turvallisuutta. (Pillai & Panchagnula 2001, s. 447). Polymeeripohjaisella lääkeannostelulla tarkoitetaan lääkeainetta sisältävää polymeeriformulaatiota, jonka avulla lääkeaine saatetaan potilaan elimistöön. Polymeeriformulaatiosta on mahdollista saada lääkeaine vapautumaan kontrolloidusti halutulla nopeudella ja halutulla aikavälillä. Lisäksi polymeeripohjainen lääkeannostelu voidaan kohdentaa, eli sijoittaa suoraan hoitoa tarvitsevaan kudokseen, jolloin tarvittavan lääkeaineen määrä pienenee. (Coelho ym. 2010, s. 166)

#### 3.1 Kontrolloitu lääkeannostelu

Polymeeripohjaisten lääkeannostelujärjestelmien yksi tärkeimmistä ominaisuuksista on lääkeaineen vapautumisen kontrollointi (Pillai & Panchagnula 2001, s. 447). Kontrolloitu lääkeannostelu maksimoi lääkeaineesta saatavan hyödyn. Se myös parantaa potilasturvallisuutta vähentämällä mahdollisia lääkeaineesta johtuvia sivuvaikutuksia. (Bhowmik ym. 2012) Kontrolloidun lääkeannostelun tavoite on pitää veriplasman lääkeainekonsentraatio terapeuttisella leveydellä. Terapeuttisella leveydellä tarkoitetaan lääkeaineen konsentraation aluetta, joka aiheuttaa halutun hoitavan vaikutuksen, mutta ei aiheuta sivuvaikutuksia (kuva 11). Perinteisin menetelmin annosteltavissa lääkkeissä lääkeaineen vapautuminen tapahtuu hyvin nopeasti. Tällöin veriplasman lääkeainekonsentraatio saattaa hetkellisesti ylittää turvallisen rajan ja sivuvaikutuksia saattaa ilmetä.

Lääkeaineen konsentraatio myös laskee nopeasti saavutettuaan huipun, ja on näin ollen vain hetken terapeuttisella leveydellä (kuva 11). (Jethara & Patel 2014, s. 1-2)



Kuva 11 Lääkeaineen konsentraatio ajan funktiona kontrolloidussa ja kontrolloimattomassa vapautuksessa. (mukaillen Coelho ym. 2010, s. 166)

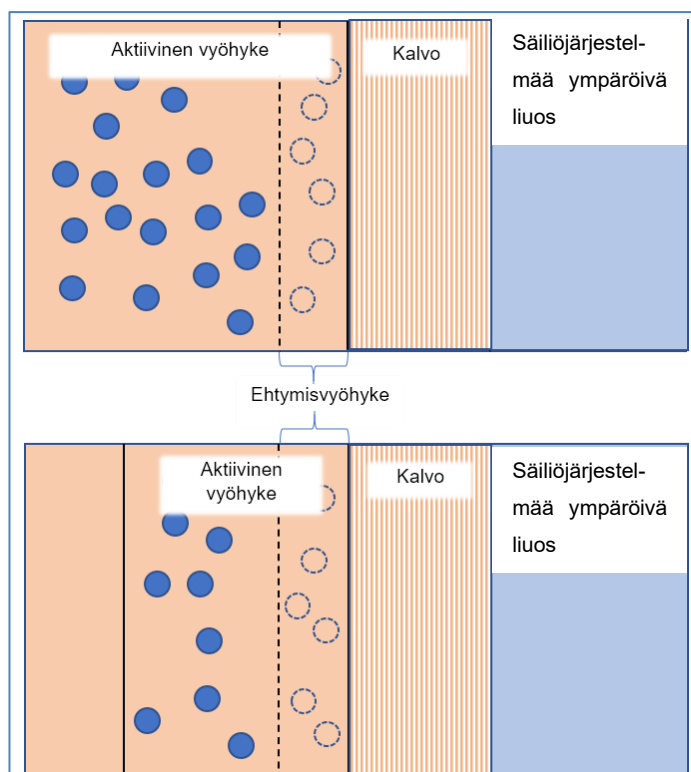
### 3.2 Matriisi- ja säiliöjärjestelmät

Polymeeripohjaiset lääkeannostelujärjestelmät voidaan jakaa neljään eri kategoriaan lääkeaineen vapautumismekanismien perusteella: diffuusiokontrolloidut, kemiallisesti kontrolloidut, liuottimella aktivoitavat ja ulkoisesti kontrolloidut järjestelmät. Ne voidaan myös luokitella niiden rakenteen mukaan, joita ovat esimerkiksi matriisi- ja säiliöjärjestelmät. (Coelho ym. 2010, s. 5) Tässä kappaleessa vertaillaan matriisi- ja säiliöjärjestelmiä.

Matriisijärjestelmä on yhtenäinen rakenne, jossa lääkeaine on sekoittunut tai liuennut tasaisesti polymeeriin. Matriisijärjestelmässä lääkeaineen vapautuminen pienenee ajan funktiona huomattavasti nopeammin kuin säiliöjärjestelmässä. Kun matriisijärjestelmän polymeeri on biostabiili, lääkeaineen vapautuminen perustuu diffuusion. Tällöin lääkeaineen diffuusio-ominaisuudet ovat suurin lääkeaineen vapautumiseen vaikuttava tekijä. Matriisi voi koostua myös biohajoavasta polymeeristä, jolloin polymeeri hajoaa ja vapauttaa sisällään olleen lääkeaineen. Pintahajoavissa matriisijärjestelmissä fyysiset mitat

muuttuvat ajan funktiona matriisin liuetessa, joka edelleen vaikuttaa lääkeaineen vapautumiseen. (Laarhoven n. d.)

Säiliöjärjestelmässä lääkeaine on polymeerimatriisissa, jonka ympärillä on inertistä polymeeristä valmistettu kalvo. Kalvon tehtävä on rajoittaa lääkeaineen vapautumista säiliöjärjestelmän ympäristöön. Myös säiliöjärjestelmässä lääkeaine voi olla liuenneena tai sekoittuneena polymeerimatriisiin. Säiliöjärjestelmien avulla voidaan saavuttaa hyvin pitkäkestoinen ja tasainen lääkeaineen vapautusprofiili. Kuvassa 12 on esitetty säiliöjärjestelmän diffuusioprosessin eteneminen. Lääkeaineen konsentraatioero säiliöjärjestelmän matriisiin ja ympäristön välillä saa aikaan lääkeaineen siirtymisen polymeerikalvon läpi. Lääkeainetta sisältävää matriisia voidaan kutsua aktiiviseksi kerrokseksi. Lääkeaineen vähentyessä aktiivinen kerros pienenee. Aktiivisen kerroksen uloimpiin osiin muodostuu ehtymisvyöhyke, jossa olevat lääkeainemolekyylit siirtyvät polymeerikalvon läpi. Lääkeaineen vähentyessä ehtymisvyöhykkeen osuus kasvaa suuremmaksi kuin aktiivisen vyöhykkeen, jolloin lääkeaineen vapautuminen alkaa vähentyä. Säiliöjärjestelmissä voidaan käyttää useampaa kalvoa ja vapauttaa useampaa eri lääkeainetta samanaikaisesti. (Laarhoven n. d.)



Kuva 12 Säiliöjärjestelmän diffuusioprosessi. Ylempänä on kuvattu prosessin alkuvaihe ja alempana tilanne prosessin edetessä. (mukaillen Laarhoven n. d.)



### 3.3 Biohajoavat ja biostabiilit polymeerit

Lääkeannostelujärjestelmissä käytettävän polymeerin valinnalla on suuri merkitys lopullisen tuotteen kannalta. Valintaan vaikuttaa mm. käytettävä lääkeaine, toivottu lääkkeen vapautusmekanismi, lääkinnän kesto ja päivittäisen annoksen koko. Lääkeannostelujärjestelmissä käytettävät polymeerit voivat olla luonnossa esiintyviä tai synteettisesti valmistettuja. Synteettiset polymeerit voivat olla biohajoavia tai -stabiileja. Tässä kappaleessa käsitellään synteettisiä polymeerejä. On myös olemassa responsiivisia polymeerejä, jotka voivat vaihtaa fysikaaliskemiallisia ominaisuuksiaan ympäristöstä tulevan ärsyksen vaikutuksesta, mutta niitä ei käsitellä tässä opinnäytetyössä. (Pillai & Panchagnula 2001, s. 447)

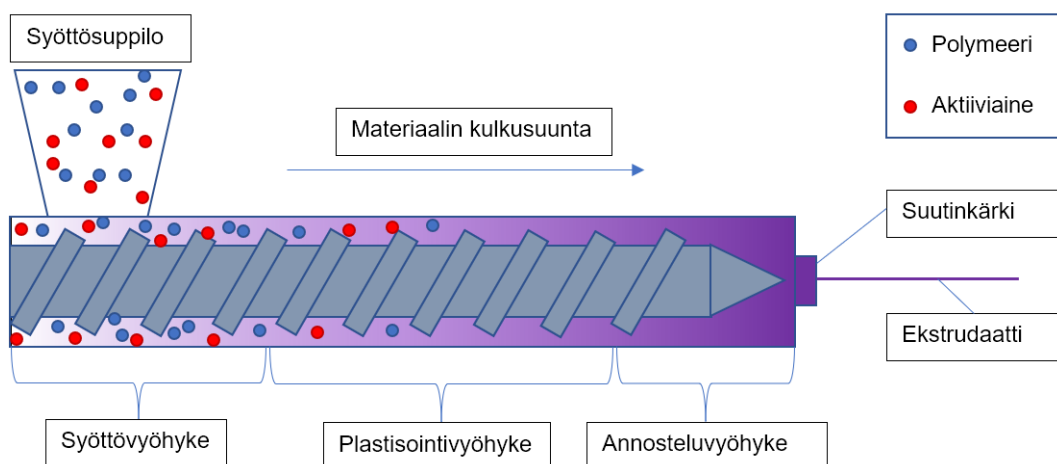
Biohajoavat polymeerit ovat olennainen polymeeriluokka lääkeannostelujärjestelmien kannalta. Biohajoavasta polymeeristä valmistettuja lääkeannostelujärjestelmiä ei tarvitse poistaa kirurgisesti potilaan kehosta hoitojakson jälkeen. Kyseisissä polymeereissä on hajoamisreaktioille, kuten hydrolyysille, alttiita kemiallisia sidoksia. Lääkeaineen vapautuminen biohajoavasta polymeerimatriisista tapahtuu usein kahden samanaikaisen prosessin seurauksena. Vapautuminen voi johtua polymeeriketjujen välisen sidoksen katkeamisesta matriisissa tai diffuusiosta. Hajoamisen yhteydessä irtoavien hajoamistuotteiden kemialliset ominaisuudet vaikuttavat paljon polymeerin bioyhteensopivuuteen. (Kamaly ym. 2016, s. 4) Yleisimmin käytettyjä biohajoavia polymeerejä ovat polyesterit kuten PLA, PLGA ja PCL. Ne soveltuvat hyvin lääkeannostelujärjestelmiin niiden bioyhteensopivuuden ja hyvien hajoamisominaisuuksiensa vuoksi (Fu & Kao 2010, s. 5). Esimerkiksi PLGA nanopartikkeleja on käytetty kontrolloimaan proteiinien, rokotteiden ja geenien annostelua. (Coelho ym. 2010, s. 174)

Biostabiileja polymeerejä käytetään useimmiten diffuusioon perustuvassa lääkeannostelussa. Tällöin lääkeaineen vapautumiseen vaikuttaa polymeerikerroksen paksuus ja permeabiliteetti sekä polymeerimatriisin aktiivinen pinta-ala. Lisäksi lääkeaineen liukoisuus vaikuttaa lääkeaineen vapautumiseen. Lääkeannostelujärjestelmissä yleisesti käytettyjä biostabiileja polymeerejä ovat EVA, PVA, TPU ja siloksaanit. Päälystämällä lääkeaineen sisältävä polymeerimatriisi biostabiililla polymeerikalvolla lääkeaineen vapautusta voidaan hillitä. (Yang & Pierstorf 2012, s. 54) PMMA on ensimmäinen biostabiili ja bioyhteensopiva polymeeri, jota on käytetty lääkinnällisissä sovelluksissa. Sitä on käytetty intraokulaaristen linssien valmistuksessa. Nykyään sitä käytetään piilolinssien valmistamisessa. (Coelho ym. 2010, s. 176)

### 3.4 HME

HME (hot melt extrusion) on yksi polymeeripohjaisten lääkkeiden formulaatiomenetelmistä. HME-formulaatiossa aktiivaine sisällytetään polymeerimatriisiin sekoittamalla materiaalit korkeassa lämmössä pyörivän ruuvin avulla. HME on prosessina yksinkertainen ja tehokas tapa valmistaa lääkeformulaatioita. Sitä käytetään erityisesti huonosti veteen liukenevien lääkeaineiden formuloinnissa. HME-prosessilla voidaan valmistaa tuotetta erä kerrallaan, sekä jatkuvatoimisesti. HME-prosessi altistaa työstettävän materiaalin lämmölle ja korkeille leikkauvoimille, joka rajoittaa prosessiin soveltuvien materiaalien valikoimaa. Korkean lämpötilan takia myös polymeerin tai lääkeaineen hajoamista saattaa tapahtua. Oikeilla materiaaleilla HME:llä voidaan valmistaa pitkäaikaisia kontrolloidun vapautuksen lääkeannostelujärjestelmiä. (Stankovic ym. 2015, s. 812-813)

HME-laite koostuu lämmitetystä sylinteristä, jonka sisällä on joko yksi tai kaksi ruuvia (Stankovic ym. 2015, s. 813). Kun aktiivaine ja polymeeri halutaan sekoittaa homogeenisesti, käytetään useimmiten kaksiruuviekstruuderia (Okoh & DiFranco 2018). Prosessin alussa ruuvin toiseen päähän syötetään työstettävät materiaalit syöttösuppiloiden avulla. Sylinteriin syötetyt materiaalit kulkevat ruuvin työntämänä sylinterin läpi plastisoituen ja sekoittuen. Sylinterin toisessa päässä on suutinkärki, joka on halkaisijaltaan sylinteriin verrattuna ohut kanava. Materiaali pursottuu suutinkärjen läpi, joka määrittää pursottuvan materiaalin poikkileikkauksen muodon ja halkaisijan. Sylinterissä on kolme funktionaalista vyöhykettä (kuva 13). Ensimmäisessä vyöhykkeessä, eli syöttövyöhykkeessä, kiinteässä muodossa olevaa materiaalia esilämmitetään ja kuljetetaan edelleen seuraaville vyöhykkeille. Plastisointivyöhykkeellä materiaali plastisoituu ja puristuu tiiviimmäksi sen edetessä kohti viimeistä vyöhykettä. Annosteluvyöhykkeellä sylinterin päähän kerääntyvä plastisoitunut materiaali pursottuu suutinkärjestä. (Papathanasiou 2011) Prosessissa voidaan käyttää useampaa ekstruuderia samanaikaisesti, jolloin puhutaan koekstruusiosta. Koekstruusion avulla voidaan valmistaa monikerroksisia tuotteita. (Stankovic ym. 2015, s. 813)



Kuva 13 Yksiruuviekstruderin toiminta polymeerin ja lääkeaineen HME-prosessissa.

Työstettävän materiaalin lämpötilaa tulee kontrolloida prosessin eri vaiheissa. Kaksoisruuvijärjestelmässä lämpöä muodostuu paljon ruuvien ja sylinterin seinämien välisestä kitkasta. Lämpötilaa voidaan lisätä tai vähentää sylinteriin integroiduilla lämmityselementeillä tai jäähdytysjärjestelmällä. Lämpötila tulee pitää sellaisella tasolla, ettei käytettävä polymeerin tai aktiivaineen hajoamista tapahdu. (Okoh & DiFranco 2018) Kuuman ekstrudaatin pursotuttua suutinkärjestä se tulee jäähdyttää. Jäähdytys voidaan toteuttaa esimerkiksi vedellä tai ilmalla. Lopullisessa tuotteessa olevan polymeerin haluttu kiteisyysaste määrittää jäähdytysnopeuden. Nopeasti jäähdytettäessä kiteisyysaste jää pieneksi. Vastaavasti hitaasti jäähdyttämällä kiteisyysaste saadaan suureksi. (Stankovic ym. 2015 s. 813)

## 4 KOKEELLINEN OSUUS

Kokeellisen osuuden tavoitteena oli arvioida FGF-tulostustyökalu Granutool:in soveltuvuutta polymeeripohjaisten lääkeannostelujärjestelmien valmistamiseen. Ideaalitilanteessa ruuviekstruusiotulostustyökalun syöttösuppilon lisätään polymeeri ja lääkeaine. Työkalu plastisoi polymeerin ja sekoittaa lääkeaineen homogeenisesti kiinteässä muodossa polymeerin sekaan, jolloin valmiita lääkeformulaatioita voidaan tulostaa. Prosessiin liittyy useita haasteita, kuten komponenttien sekoittuminen tarpeeksi ennen tulostamista ja lämpötilan kontrollointi. Ruuviekstruusioon perustuvaa 3D-tulostusta on käytetty jonkin verran lääkeformulaatioiden valmistuksessa.

FDM-3D-tulostamista on tutkittu enemmän vastaavanlaisiin sovelluksiin. Kyseinen menetelmä vaatii erillisen filamentin valmistamisprosessin, jossa lääkeaineella ladattu filamentti valmistetaan HME:llä (Genina ym. 2015, s. 53). Ruuviekstruusio-3D-tulostamalla filamenttia ei tarvitse erikseen valmistaa. FDM-tulostuksessa käytettävän filamentin on oltava tarpeeksi jäykkää tulostuksen onnistumiseksi, eikä sen takia kaikkia joustavia polymeerimateriaaleja voida käyttää filamenttitulostuksessa (Kumar ym. 2018, s. 124). Filamentin halkaisijan tulee olla hyvin tasainen, mikä lisää myös filamentin valmistusprosessin haasteellisuutta (Valkenaers ym. 2013, s. 2).

Opinnäytetyössä käytettävä laite oli oppilaitoksen tiloissa ja aktiivisesti muidenkin opiskelijoiden käytössä. Koululla ei opinnäytetyön kirjoittamisen aikaan ollut valmista toimintaprotokollaa lääkeaineiden käsittelyä varten. Turvallisuuden takaamiseksi työssä ei käytetty lääkkeitä. Käytettiin kahta yleisesti polymeerien täyteaineina käytettyjä lisäaineita: kalsiumkarbonaattia ja bariumsulfaattia. Lisäaineilla pyrittiin mallintamaan lääkeaineen sekoittumista polymeeriin kiinteässä muodossa. Lisäksi tutkittiin lisäaineiden vaikutusta tulostettavuuteen ja polymeerin sulavirtaominaisuuksiin.

### 4.1 Brinter® ja Granutool

Työssä käytettiin Brinter®-nimistä modulaarista multimateriaali-3D-tulostinta (kuva 14). Tulostimeen on saatavilla useita eri tulostustyökaluja, joita voidaan vaihtaa tulostuksen aikana multimateriaalitulosteiden valmistamiseksi. Laitteessa on mm. suljettava tulostuskammio, lämmitettävä tulostusalusta ja UV-valomoduuili valokovetettaville materiaaleille ja desinfiointia varten. Laitetta ohjataan selainpohjaisella käyttöliittymällä ja kappaleiden

tulostamiseen käytetään KiriMoto-nimistä avoimen lähdekoodin slicer-ohjelmaa. Brinter®:iä käytetään esimerkiksi kolmiulotteisten soluviljelmien valmistuksessa ja bioteknologian tutkimuksissa. (Brinter n. d.)

Granutool on käytännössä pienen mittakaavan yksiruuviekstruuderin, jossa on lämmityselementti sylinterin alaosassa. Granutool:in olennaisimmat osat tämän opinnäytetyön kannalta ovat syöttösuppilo, ruuvi, sylinteri, lämmityselementti, sekä suutinkärki. Syöttösuppilo on kalteva kammio, joka on pohjasta yhteydessä sylinteriin. Syöttösuppilon lävitse sylinterin pohjalle asti kulkee ruuvi. Ruuvia pyöritetään hihnalla, joka on kytköksissä moottorissa kiinni olevaan rattaaseen. Sylinterin pohjalla on lämmityselementti, joka johtaa lämpöä sylinterin seinämiin, sylinterissä olevaan materiaaliin ja ruuviin. Sylinteri päättyy suutinkärkeen, jonka on päädyistä hyvin ohueksi kuristuva kanava. Suutinkärkenä käytetään tavanomaista FDM-tulostimeen sopivaa M6x1-kierteellä varustettua kärkeä. Tulostustyökalun toimintaperiaatetta on kuvattu tarkemmin kohdassa 2.1.1. Granutool on esitetty alla olevassa kuvassa.



Kuva 14 Brinter® (vas.) ja Granutool (oik.)

#### 4.2 Materiaalit

Työssä käytetty polymeeri on synteettinen ja biostabiili polyolefiini. Sitä käytetään erilaisissa lääkinällisissä sovelluksissa sen bioyhteensopivuuden ansiosta. Tässä työssä

polymeeriä käytettiin pelletin, sekä jauheen muodossa. Molemmat työssä käytetyt lisäaineet olivat hienojakoisen jauheen muodossa.

Bariumsulfaatti ( $\text{BaSO}_4$ ) valikoitui lisäaineeksi, sillä sitä käytetään yleisesti lisäaineena lääkinnällisten laitteiden muovikomponenteissa. Se on veteen liukenematon metallisulfaatti. Bariumsulfaatin tiheys on  $4,5 \text{ g/cm}^3$  ja hajoamislämpötila  $1580^\circ\text{C}$ . (PubChem n. d.) Sitä käytetään erityisesti sen radioläpinäkymättömyyden vuoksi. Käytännössä bariumsulfaattia sisältävät muovikomponentit näkyvät hyvin esimerkiksi röntgenkuivissa. Bariumsulfaatin osuus polymeeriformulaatioissa radioläpinäkymättömyyden aikaansaamiseksi on usein 20–40 massaprosenttia. Kun  $\text{BaSO}_4$  osuus ylittää 20 m%, polymeerin vetolujuus ja muut mekaaniset ominaisuudet alkavat heiketä. (Shah 2000)

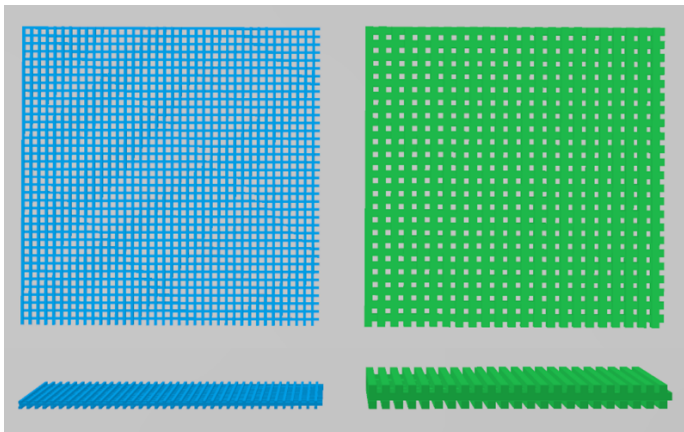
Toisena lisäaineena käytettiin kalsiumkarbonaattia ( $\text{CaCO}_3$ ). Se on kalsiumin hiilihapposuola ja on käytännössä veteen liukenematon. Kalsiumkarbonaatin tiheys on  $2,8 \text{ g/cm}^3$  ja sen hajoamislämpötila on  $825\text{--}1340^\circ\text{C}$  (PubChem n. d.). Sitä käytetään paljon muovin täyteaineena. Kalsiumkarbonaattia lisäämällä polymeerimateriaalin sekaan voidaan vähentää valmistuskustannuksia ja parantaa muovimateriaalin kosmeettisia ominaisuuksia. (Coperion n. d.) Yksi sen tärkeimmistä ominaisuuksista on sen polyolefiineja korkeampi lämmönjohtavuus.  $\text{CaCO}_3$ :ia sisältävien polymeerikomposiittimateriaalien lämmönjohtavuus on parempi kuin puhtaan polymeerimateriaalin. Tällöin sulatyöstöprosesseissa materiaali saadaan plastisoitumaan ja jäähtymään nopeammin. (Roussel ym. 2005, s. 1)

#### 4.3 Näytteiden valmistusmenetelmän kehitys

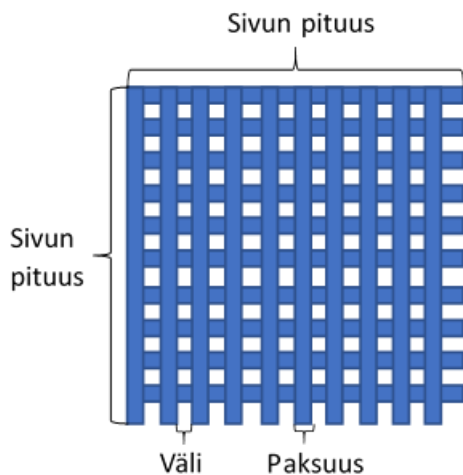
Työssä käytettyjen materiaalien tulostamisesta Granutool:in kaltaisella tulostustyökalulla ei ollut saatavilla tietoa aiemmista tutkimuksista. Työ aloitettiin suunnittelemalla tulostettavien näytteiden 3D-mallit ja miettimällä mahdollisia käytettäviä lisäainekonsentraatioita. Ennen varsinaisten näytteiden tulostamista suoritettiin lukuisia koetulostuksia, joiden tarkoituksena oli kerätä tietoa eri tulostusparametrien vaikutuksesta kappaleiden laatuun ja prosessiin. Koetulostusten avulla määritettiin kullekin materiaalille tulostusparametrit mahdollisimman laadukkaiden tulosteiden aikaansaamiseksi. Tutkittiin myös lisäaineiden mekaanista sekoittamista polymeeriin eri lisäainepitoisuuksilla.

#### 4.3.1 Mallikappaleen suunnittelu

Tulostettaviksi malleiksi valittiin kaksi erilaista kuvan 15 mukaista rakennetta: sample06 ja sample02 . Malleissa on kolme kerrosta samanpituisia ja -paksuisia viivoja. Ensimmäisessä ja kolmannessa kerroksessa viivat ovat y-akselin suuntaisesti ja keskimmaisessä kerroksessa x-akselin suuntaisesti. Saman kerroksen viivojen välimatka on 0,4 mm. Mallikappaleiden yhtenäinen ja yksinkertainen rakenne helpottaa tulosteiden dimensioiden ja rakenteen analysointia. Sample06 ja sample02 mallien viivojen paksuus ja määrä poikkeaa toisistaan. Kahden erikokoisen mallikappaleen tarkoitus oli havainnollistaa tulostusresoluution tarkentamisen vaikutus prosessiin. Kappaleet suunniteltiin käyttämällä Autocad-tietokonemallinnusohjelmaa. Kappaleen aktiiviseen pinta-alaan vaikuttavia mittoja muuttamalla voitaisiin vaikuttaa lääkeaineen vapautumisprofiiliin ilman muutoksia formulaatiossa, kuten on todettu useammassa tutkimuksessa (Kyobula ym. 2017) (Khaled ym. 2018). Mallit ovat havainnollistettu kuvissa 15 ja 16. Taulukossa 1 on esitetty mallien mittoja.



Kuva 15 Kuvassa mallikappaleet kuvattu ylhäältä ja sivulta. Vasemmalla sample02 ja oikealla sample06.



Kuva 16 Yksinkertaistettu kuva mallin rakenteesta ja mittojen selitteet.

Taulukko 1 Mallikappaleiden mittoja. Mitat havainnollistettu yllä olevassa kuvassa 16.

	sample02	sample06
<b>Viivojen määrä/kerros</b>	38	23
<b>Sivun pituus</b>	23,18 mm	23,23 mm
<b>Paksuus</b>	0,21 mm	0,61 mm
<b>Väli</b>	0,4 mm	0,4 mm

#### 4.3.2 Tulostusparametrien määrittäminen

Koetulostusten perusteella näytteiden valmistamiseksi määritettiin tulostusasetukset, joilla saataisiin visuaalisesti eheitä ja mahdollisimman paljon 3D-mallia vastaavia tulosteita. Tulostusparametreja haluttiin muuttaa mahdollisimman vähän eri materiaaleilla tulostettaessa. Tällöin eri materiaaleilla tulostettuja voitaisiin vertailla keskenään. Tällaisia kiinteitä asetuksia olivat kerrospaksuus, tulostusnopeus ja tulostuslämpötila. Ekstruusiokerroin, joka määrittää ruuvien pyörimisnopeuden tulostuksen aikana, tuli määrittää materiaalikohtaisesti seosten erilaisten massavirtojen takia. Massavirralla tarkoitetaan suutinkärjestä pursottuvan materiaalin massaa tietyssä ajassa. Lopulliset tulostusparametrit on esitelty myöhemmin kohdassa 4.4.

Mallit haluttiin tulostaa niin, että yksittäisen mallissa olevan viivan muodostamiseksi materiaalia ekstrudoidaan vain yhden edestakaisen tulostuspään liikkeen verran. Tällöin

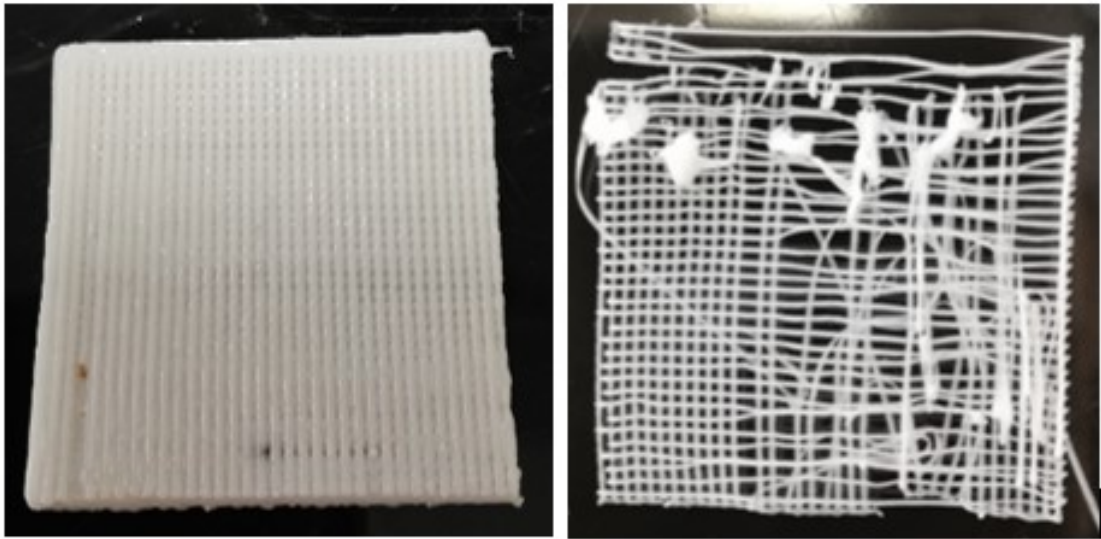


yhden viivan paksuus vastaa tulosteen kerrospaksuutta. Jotta tämä olisi mahdollista, mallien tulostamiseen käytettiin suutinkärkeä, joista pursottuvan ekstrudaatin paksuus olisi mahdollisimman lähellä mallikappaleessa olevan viivan paksuutta. Sample06 tulostamiseksi käytettiin 0,4 mm suutinkärkeä, vaikka käytetty kerrospaksuus oli 0,6 mm. Havaittiin suutinpaisuman olevan niin suurta, että tulostettavat kappaleet eivät pysy huokoisina tulostettaessa 0,6 mm kärjellä. Sample02 tulostettiin 0,2 mm kärjellä.

Tulostusnopeudeksi valittiin 15 mm/s, sillä koetulostusten perusteella sillä saatiin eniten onnistuneita tulosteita. Tulostusnopeus määrittää tulostuspään liikenopeuden materiaalin ekstruusion aikana. Tulostusnopeuden haluttiin olevan suuri, jotta saavutettaisiin lyhyemmät tulostusajat. Toisaalta liian suuri tulostusnopeus vaikeuttaa esimerkiksi kerrosten välistä kiinnittymistä.

Tulostuslämpötila vastaa sylinterin pohjassa olevan lämmityselementin lämpötilaa. Sylinterissä olevan materiaalin todellista lämpötilaa on vaikea arvioida tulostuksen eri vaiheissa. Siihen vaikuttaa useampi eri tekijä, kuten materiaalin viipymä sylinterissä ja materiaalin ominaislämpökapasiteetti. Lämmityselementin lämmitysteho heikkenee kuljettaessa sylinterissä ylöspäin kohti syöttösuppilaa, jolloin muodostuu lämpögradientti. Tulostuslämpötilan ollessa liian suuri, materiaali saattaa plastisoitua sylinterin yläosassa, jossa sen tulisi olla vielä kiinteänä. Tällöin ruuvi saattaa jumiutua ja materiaalin ekstruusio loppuu. Toisaalta liian alhainen tulostuslämpötila ei riitä plastisoimaan materiaalia plastisointivyöhykkeellä ja ruuvi jälleen saattaa jumiutua. Tulostuslämpötilana käytettiin 200°C. Alemmilla lämpötiloilla ruuvissa ilmeni herkästi tulostuksen aikana häiriöitä liian korkean materiaalin viskositeetin takia.

Ekstruusiokerroin määrittää ruuvin pyörimisnopeuden suhteessa tulostustyökalun liikkumisnopeuteen, jolloin sillä on suora vaikutus ekstrudoituvan materiaalin määrään. Materiaaliseosten keskenään vaihtelevien massavirtojen ja suutinpaisuman takia ruuvin pyörimisnopeutta ei voitu pitää samana kaikilla materiaaleilla. Toiselle materiaalille sopiva ekstruusiokerroin saattoi aiheuttaa toisella materiaalilla tulostettaessa liian suuren massavirran, jolloin tulostetut kappaleet eivät säilyttäneet huokoista muotoaan (kuva 17). Liian pieni ekstruusiokerroin saattoi myös aiheuttaa kerrosten välisiä kiinnittymisongelmia, jolloin kappaleen rakenteesta tuli helposti hajanainen irrallisten kerrosten takia (kuva 17).



Kuva 17 Vasemmalla sample06, jossa massavirta ollut liian suurta. Oikealla sample02, jossa ekstruusio ollut liian pientä ja aiheuttanut kerrosten välillä kiinnittymisongelmia.

#### 4.3.3 Materiaalien valinta ja sekoitusmenetelmä

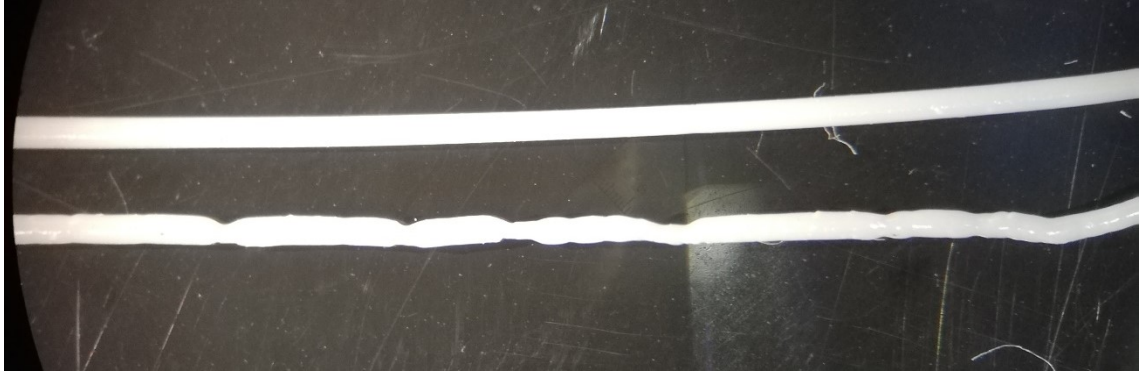
Polymeerin raekoolla (jauhe tai pelletti) ja käytetyn lisäaineen määrällä, sekä sen termisillä ominaisuuksilla ja partikkelikoolla oli merkittävä vaikutus materiaalin tulostettavuuteen. Lisäaineiden läsnäolo muutti olennaisesti ekstrudaatin suutinpaisumaa ja materiaalin virtaamista syöttösuppilossa. Pelkän polymeerijauheen havaittiin virtaavan huonosti syöttösuppilossa kohti sylinteriä. Polymeeripelletit virtasivat tehokkaammin syöttösuppilossa, jonka takia pelkäästä polymeeristä valmistettavat näytekappaleet päätettiin tulostaa käyttämällä polymeeriä pelletin muodossa.

Lisäaineita sekoitettiin polymeeripellettiin, sekä -jauheeseen. Sekoitus tapahtui ravistamalla suljetussa lasipullossa ja sekoittumista arvioitiin silmämääräisesti. Molempien lisäainepartikkelien havaittiin kiinnittyvän polymeerin pinnalle, kuten kuvassa 18 on esitetty. Kuitenkaan kaikki lisäaine ei kiinnittynyt polymeerin pinnalle, vaan osa jäi pulloon irtoiseksi tai kiinnittyi pullon korkin sisäpintaan. Polymeeriin sitoutumattoman lisäaineen määrään vaikutti polymeerin raekoko ja esisekoitukseen punnitun lisäaineen määrä. Polymeerijauheeseen saatiin sitoutumaan suurempi määrä lisäainetta, koska polymeerin raekoon ollessa pienempi, sitoutumispinta-alaa lisäainepartikkeleille on enemmän. Havaittiin polymeerijauheen sitovan 20 m% BaSO<sub>4</sub>:ia ja CaCO<sub>3</sub>:ia lähes kokonaan ja 10 m% BaSO<sub>4</sub>:ia näytti sitoutuvan visuaalisesti tarkasteltuna täysin polymeeriin. Kalsiumkarbonaattia kiinnittyi enemmän lasipullon tai korkin sisäpintaan sekoittamisen yhteydessä.



Kuva 18 Puhdas polymeeripelletti (vasemmalla), polymeeripelletti, johon on sekoitettu 20 m% kalsiumkarbonaattia (7x suurennos keskellä) ja polymeerijauhe, johon on sekoitettu 20 m% kalsiumkarbonaattia (7x suurennos oikealla)

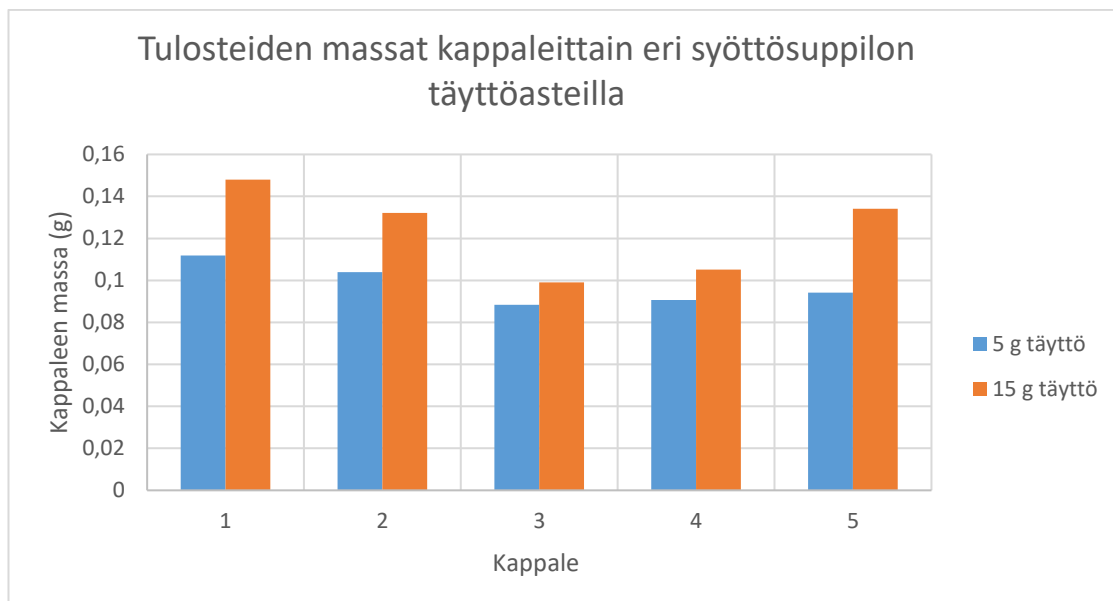
Lasipullossa ravistamalla sekoitettujen materiaaliseosten tulostettavuutta tutkittiin. Tulostettavuuteen vaikutti olennaisesti polymeerin pintaan sitoutumattoman irtonaisen lisäaineen määrä. Polymeerin pintaan sitoutumattoman lisäaineen havaittiin aiheuttavan ongelmia ekstruusiossa. Kun lisäainetta oli liikaa irtonaisena, ekstruusio oli epästabili ja ekstrudaatti oli epätasaista (kuva 19). Havaittiin ekstrudaatin seassa olevan paakuiksi muodostunutta lisäainetta. Yhteen kasautuneet lisäainepartikkelit saattoivat heikentää ekstruusiota tai jopa tukkia kärjen kokonaan. Kalsiumkarbonaatin havaittiin aiheuttavan tukoksia myös sylinterin yläosiin. Epäiltiin kalsiumkarbonaatin johtavan lämpöä liian ylös sylinterissä, jolloin polymeeri sulaa liian ylhäällä ja aiheuttaa ruuvin ympärille tukoksen. Jotta lisäainetta sisältävä materiaaliseos olisi käytössä olleella tulostustyökälulla mahdollista tulostaa, tuli lisäainepitoisuus määrittää polymeerin kyvyn mukaan sitoa lisäaine pinnalleen. Edellä mainittujen ongelmien havaittiin olevan yleisempiä polymeerin ollessa pellettinä. Lisäainetta sisältävien näytteiden valmistuksessa päätettiin käyttää polymeeriä jauheena, sillä siihen saatiin sitoutumaan lähes kaikki lisäaine ja epästabiliin ekstruusion todennäköisyys oli pienempi. Lisäksi polymeerijauhe, johon oli sekoitettu kalsiumkarbonaattia tai bariumsulfaattia, virtasi syöttösuppilossa huomattavasti paremmin kuin puhdas polymeerijauhe. Polymeerin sekaan lisättäväksi lisäainekonsentraatioiksi valittiin 10 m%, sekä 20 m%.



Kuva 19 Kalsiumkarbonaattia 20 m% sisältävää ekstrudaattia 7-kertaisella suurennoksella. Ylempänä ekstruusio ollut stabiilia ja alempana epästabiilia irtonaisen lisäaineen takia.

#### 4.3.4 Syöttösuppilon täyttöasteen vaikutus ekstruusion määrään

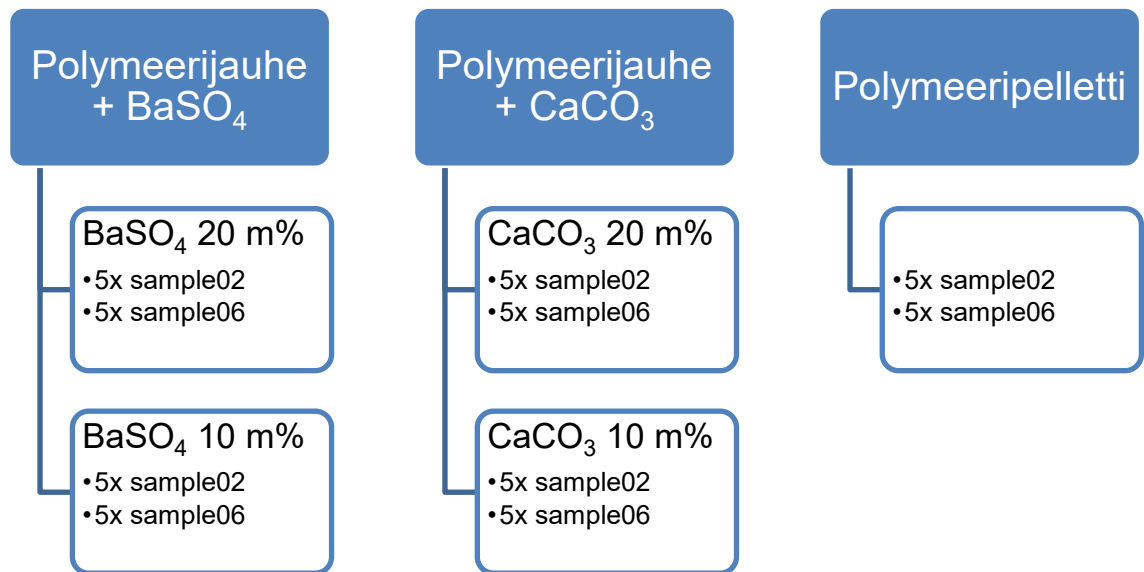
Suunnitteluvaiheessa havaittiin viitteitä ekstruusion heikkenemisestä syöttösuppilossa olevan materiaalin vähetessä. Syöttösuppilossa materiaalin kulkeutuminen ruuville perustuu gravitaatioon ja ruuvien sylinteriä kohti työntävään liikkeeseen. Syöttösuppilossa oleva materiaali kohdistaa alapuolellaan olevaan materiaaliin painetta, joka edesauttaa materiaalin liikettä kohti sylinteriä. Suurempi materiaalmäärä tarkoittaa myös suurempaa materiaalin syöttöä edistävää painetta. Suoritettiin kaksi viiden rinnakkaisen näytteen tulostusta samoilla tulostusasetuksilla. Toisella tulostuskerralla syöttösuppilossa oli 5 g materiaalia ja toisella kerralla 15 g. Havaittiin 15 g täytetyllä syöttösuppilolla tulostettujen kappaleiden olevan keskimäärin 26 prosenttia painavampia. Tämä viittaisi siihen, että ekstruusion massavirta on ollut suurempaa, kun syöttösuppilossa on ollut enemmän materiaalia. Kuvassa 20 on esitetty yksittäisten kappaleiden punnitustulokset.



Kuva 20 Syöttösuppilon täytön vaikutus tulostettujen kappaleiden massaan.

#### 4.4 Näytteiden valmistus 3D-tulostamalla

Näytteet valmistettiin puhtaasta polymeeripelletistä, sekä polymeerijauheen ja kalsiumkarbonaatin tai bariumsulfaatin seoksesta. Syöttösuppilossa oli tulostusten aikana materiaalia 10–20 g. Kullakin materiaalilla tulostettiin molemmat mallikappalevariaatiot ja näytteitä valmistettiin viisi rinnakkaista. Eri näytetyypit on esitetty kuvassa 21. Näytteiden lopulliset tulostusparametrit on esitetty taulukossa 2. Joitakin poikkeuksia kohdassa 4.3.2 esitelyihin tulostusparametreihin jouduttiin tekemään. Kaikissa näytteissä tulostuslämpötilaksi asetettiin 200°C. Poikkeuksellisesti puhtaasta polymeeristä tulostettu sample06 tulostettiin 180°C lämpötilassa, sillä 200°C aiheutti liian suuren massavirran visuaalisesti hyväksyttävien näytteiden tulostamiseksi.

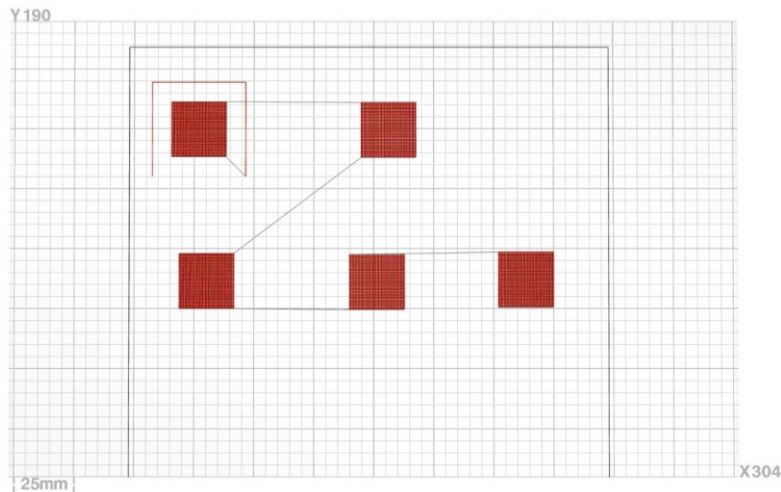


Kuva 21 Näytetyypit jaoteltuna materiaaliikohtaisesti.

Taulukko 2 Näytteiden valmistuksessa käytetyt tulostusasetukset. Tulostusnopeus oli kaikilla näytteillä 15 mm/s. Kalsiumkarbonaattia 10 m% sisältävät sample02 näytteet valmistettiin 0,25 mm suutinkärjellä 0,2 mm suutinkärjen tukkeutumisen vuoksi.

Malli	Materiaali	Ekstruusio- siokeroin	Suutinkärjen halkaisija (mm)	Kerros- pak- suus (mm)	Lämpötila (°C)
Sample06	Polymeeri	0,10	0,40	0,60	180
	CaCO <sub>3</sub> 10 %	0,26	0,40	0,60	200
	CaCO <sub>3</sub> 20 %	0,64	0,40	0,60	200
	BaSO <sub>4</sub> 10 %	0,40	0,40	0,60	200
	BaSO <sub>4</sub> 20 %	0,60	0,40	0,60	200
Sample02	Polymeeri	1,19	0,20	0,20	200
	CaCO <sub>3</sub> 10 %	1,50	0,25	0,20	200
	CaCO <sub>3</sub> 20 %	3,00	0,20	0,20	200
	BaSO <sub>4</sub> 10 %	3,60	0,20	0,20	200
	BaSO <sub>4</sub> 20 %	3,60	0,20	0,20	200

Pelkästä polymeerimateriaalista valmistetut näytteet tulostettiin käyttämällä suurempaa 3D-mallia kuin lisäainetta sisältävät näytteet. Lisäainetta sisältävien polymeeriseosten tulostaminen toistettavasti osoittautui odotettua haasteellisemmaksi. Tulostettavan näytekappaleen sivujen pituuksia pienennettiin, mutta huokoisuuteen vaikuttavat mitat pidettiin samoina. Tällöin näytesarjaan kuuluva tulostusaika saatiin lyhyemmäksi, jolloin tulostusprosessin optimointi oli nopeampaa. Kuvassa 22 on esitetty slicer-ohjelmaan siirretyt g-koodiksi muunnetut näytekappaleet.



Kuva 22 Slicer-ohjelmaan asetettujen sample02 mallien esikatselu yläpuolelta kuvattuna. Punaiset viivat kuvaavat tulostuspään liikerataa tulostuksen aikana.

#### 4.5 Näytteiden karakterisointi

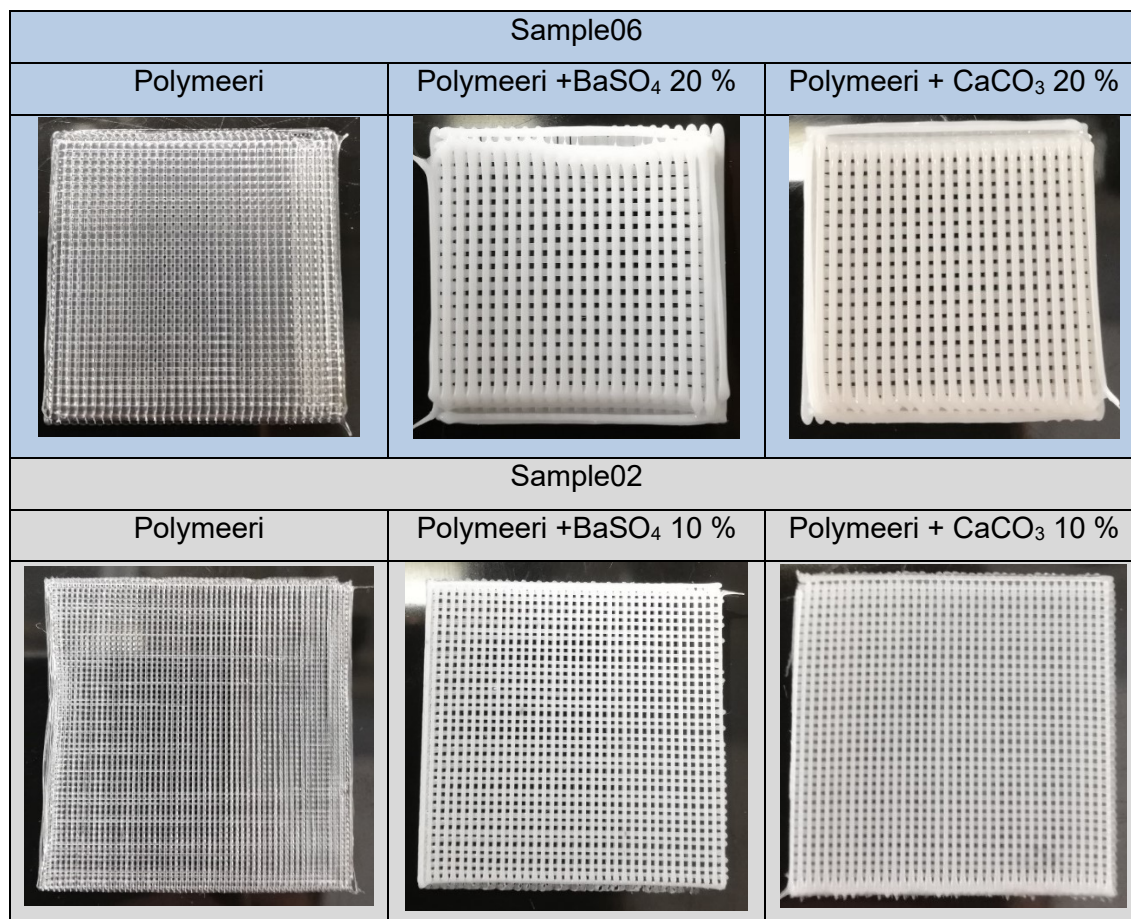
Tulostetut näytteet karakterisoitiin eri menetelmin. Tarkastelun kohteena oli näytekappaleiden fysikaaliset ominaisuudet, visuaalinen laatu ja lisäaineiden vaikutus polymeerin sulavirtaominaisuuksiin. Karakterisoimalla näytteet ja vertailemalla rinnakkaisia tuloksia voitiin arvioida prosessin toistettavuutta.

##### 4.5.1 Visuaalinen tarkastelu

Tulostettuja näytteitä tarkasteltiin visuaalisesti mikroskoopin avulla. Visuaalisen tarkastelun tavoitteena oli arvioida lisäaineiden sekoittumisen homogeenisuutta ja havaita näytteissä esiintyviä poikkeavuuksia, ja sitä kautta jäljittää prosessin ongelmakohtia. Kustakin näytteestä otettiin valokuvat ilman suurennosta, sekä 7- ja 30-kertaisilla suurennoksilla. Taulukossa 3 on esitetty muutama hyvin onnistunut kappale. Kuvakooste

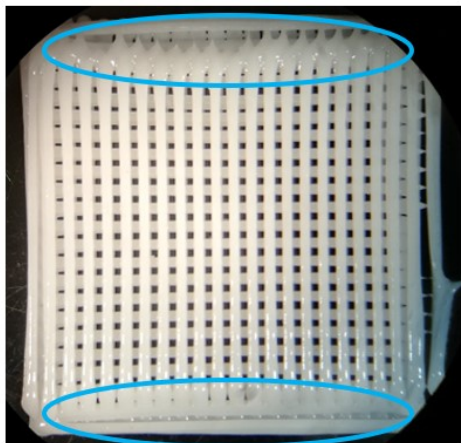
näytetyypeittäin kaikista kuvatuista näytteistä eri suurennoksilla on esitetty liitteessä 1. Kaikista rakenteeltaan hajanaisista näytteistä ei otettu kuvia suurennoksilla.

Taulukko 3 Esimerkkikuvat tulostetuista näytteistä.



Mallikappaleesta ja materiaalista riippumatta havaittiin tulostettavien kappaleiden reunojen olevan haasteellisin alue. Näyteleikkeen reunoissa oli lähes kaikilla näytteillä poikkeavuutta alkuperäiseen malliin verrattuna. Kappaleen rakenteen takia joissakin reuna-kohtissa materiaalia ekstrudoitui ”tyhjän” päälle, jolloin kärkeen kerääntyi ylimäärin materiaalia ja vierekkäiset viivat kiinnittyivät toisiinsa päädyistä (kuva 23).





Kuva 23 Esimerkkikuva päädyistä yhdistyneistä vierekkäisistä viivoista.

Pelkästä polymeerimateriaalista valmistettujen näytteiden havaittiin vastaavan keskimäärin eniten alkuperäistä mallia. Lisäainetta sisältävissä näytteissä oli enemmän poikkeavuuksia. Sample02 näytteissä oli paljon poikkeavuuksia ja osassa näytteistä rakenne oli hajonnut lähes kokonaan. Kaikkien lisäainetta sisältävien näytteiden väri oli kuitenkin tasalaatuinen, mikä viittaa homogeeniseen lisäaineen sekoittumiseen.

#### 4.5.2 Punnitustulokset ja massavirta

Tulostetut kappaleet punnittiin analyysivaa'alla ja niiden massavirta (g/min) laskettiin kaavalla 1. Kappaleiden massojen perusteella voidaan arvioida rinnakkaisten näytteiden yhtenäisyyttä ja prosessin toistettavuutta. Eri materiaaliseoksilla tulostettujen näytesarjojen massavirrat eivät ole täysin vertailukelpoisia keskenään, sillä tulostuksissa on käytetty eri ekstruusiokerrointa. Massavirtojen avulla voidaan kuitenkin vertailla massavirtojen vaihtelua eri ajojen aikana.

Kaava 1 Massavirta.

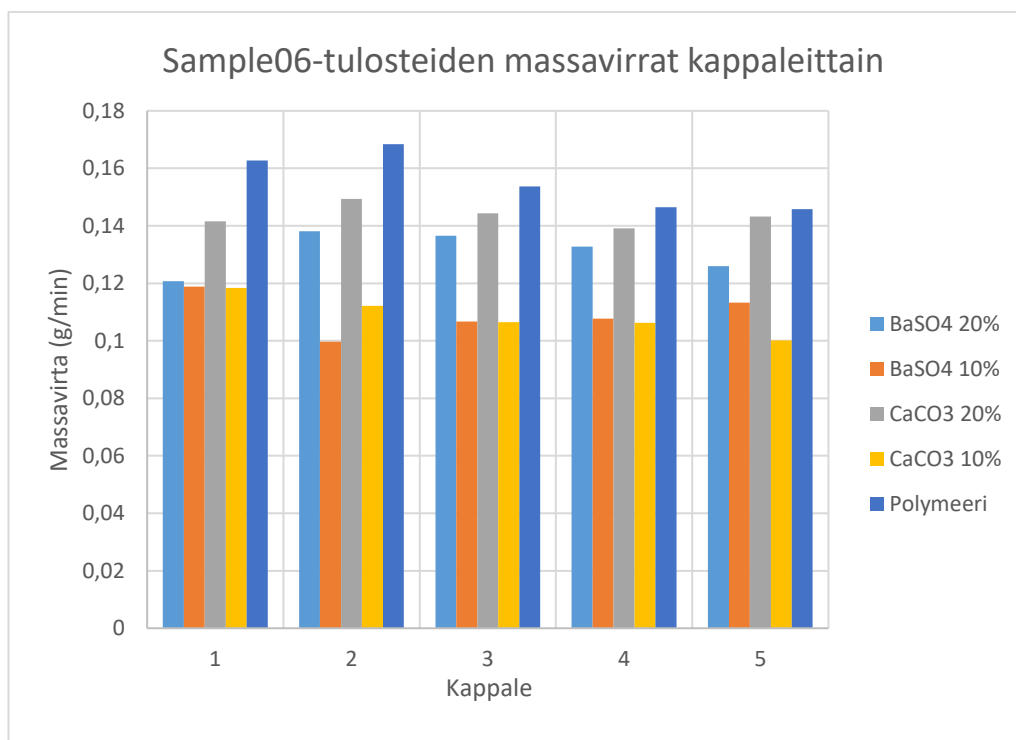
$$\text{massavirta} \left( \frac{g}{\text{min}} \right) = \frac{\text{näytteen massa (g)}}{\text{tulostukseen kulunut aika (s)}} * 60$$

Punnitustulosten ja massavirtojen tulokset ja suhteellinen keskihajonta näytetyypeittäin on esitetty taulukossa 4. Arvot ovat viiden rinnakkaisen näytteen keskiarvoja. Massavirrat eri materiaaleilla on esitetty sample06 ja sample02 kappaleille kuvissa 24 ja 25. Sample06 näytteiden massavirtojen suhteellinen keskihajonta on noin 5,5 %. Sample02

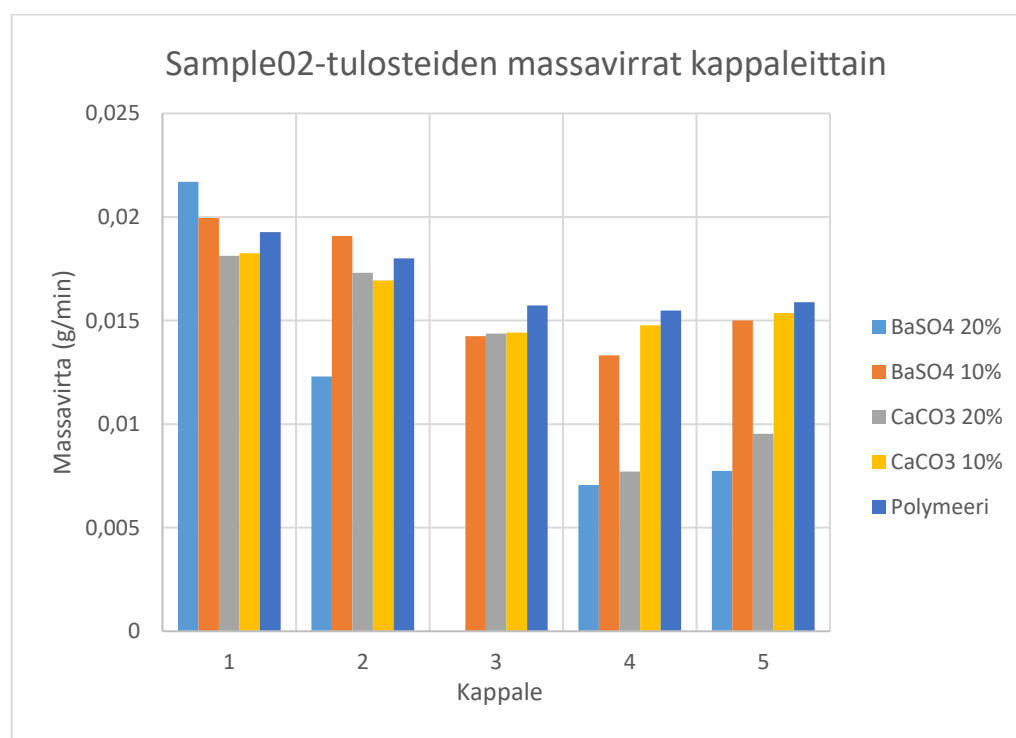
näytteiden keskihajonta vaihtelee paljon eri materiaalien välillä ja on keskimäärin huomattavasti suurempi kuin sample06 näytteissä. Pienemmän suutinkärjen takia ekstruusio saattaa vaihdella helpommin tulostuksen aikana, jolloin rinnakkaisten näytteiden massojen hajonta kasvaa.

Taulukko 4 Rinnakkaisten näytteiden massojen ja massavirtojen keskiarvo, sekä rinnakkaisten punnitustulosten suhteellinen keskihajonta.

Malli	Materiaali	Ekstruusio- siokeroin	Massa (g)	Massavirta (g/min)	RSD (%)
Sample06	Polymeeri	0,10	1,2432	0,1554	6,4245
	CaCO <sub>3</sub> 10 %	0,26	0,3985	0,1087	6,3564
	CaCO <sub>3</sub> 20 %	0,64	0,5263	0,1435	2,6483
	BaSO <sub>4</sub> 10 %	0,40	0,4006	0,1092	6,6180
	BaSO <sub>4</sub> 20 %	0,60	0,4797	0,1308	5,6096
Sample02	Polymeeri	1,19	0,2362	0,0169	9,95
	CaCO <sub>3</sub> 10 %	1,50	0,0978	0,0159	10,0857
	CaCO <sub>3</sub> 20 %	3,00	0,0823	0,0134	34,5528
	BaSO <sub>4</sub> 10 %	3,60	0,1001	0,0163	18,3610
	BaSO <sub>4</sub> 20 %	3,60	0,0748	0,0122	55,3017



Kuva 24 Sample06 näytteiden massavirrat.



Kuva 25 Sample02 näytteiden massavirrat. Yhden rinnakkaisen BaSO4 20 % näytteen tulos puuttuu, sillä kappaletta ei saatu ehjänä irti tulostusalustasta.

Sample06 näytteiden perusteella 20 m% lisäainepitoisuus näyttäisi tuottavan toistettavimpia kappaleita. Toisaalta sample02 näytteissä 10 m% lisäainepitoisuus on tuottanut toistettavimmat näytteet. Vaikka puhtaalla polymeerillä tulostettaessa on käytetty pienintä ekstruusiokerrointa, tulostuksen aikainen massavirta on niissä suurin. Lisäaineet näyttäisivät vähentävän massavirtaa tulostuksen aikana.

Kohdassa 4.3.4 mainittu ilmiö ekstruusion pientymisestä materiaalin vähetessä syötösuppilossa saattaa vaikuttaa hieman tuloksiin pienentämällä toistettavuutta. Vertailtaessa rinnakkaisten sample06 näytteiden massavirtoja, on muutamassa näytesarjassa havaittavissa laskeva trendi tulostuksen aikaisessa massavirrassa. Sample02 näytteissä vastaava trendi on huomattavasti suurempi, mutta se ei kuitenkaan selitä sample02 pientä toistettavuutta. Pienemmän kärjen alttius yhteen kasautuneiden lisäainepartikkelien aiheuttamille tukoksille on yksi heikomman toistettavuuden syistä. Tulostusprosessiin vaikuttaa kuitenkin moni tekijä, eikä sitä saatu toimimaan joka kerta samalla tavalla. Tämän takia yksittäiset ajot eivät riitä osoittamaan luotettavasti eri materiaalien välisiä eroja. Havaintojen vahvistamiseksi pitäisi suorittaa vielä useita rinnakkaisia tulostuskertoja eri materiaaleilla ja analysoida vaihtelua niiden välillä.

#### 4.5.3 Suutinpaisuma

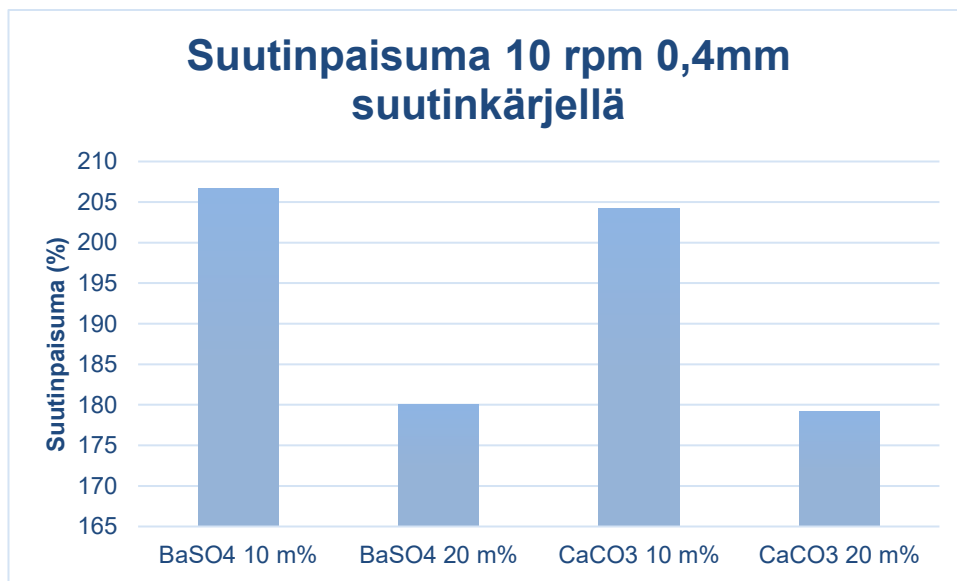
Kullekin seokselle mitattiin ekstrudaatin suutinpaisuma. Polymeerimassan kulkeutuessa suutinkärkeen siihen kohdistuu painetta, josta osa varastoituu polymeeriin elastiseksi energiaksi. Sulan polymeerin pursottuessa suuttimesta ulos elastinen energia purkautuu ja ekstrudaatti laajenee säteittäisesti. (Turner ym. 2014, s. 198)

Suutinpaisuma mitattiin 10 rpm ruuvin pyörimisnopeudella 200°C lämpötilassa 0,4 mm suutinkärjellä eri lisäaineilla ja pitoisuuksilla. Puhtaan polymeerin suutinpaisumaa ei saatu mitattua samoilla parametreilla liian suuren massavirran takia, mutta kirjallisuuteen perustuen voidaan olettaa suutinpaisuman olevan isompi ilman lisäaineita. Epäelastiset lisäaineet vähentävät polymeerin elastisuutta, jolloin suutinpaisuma pienenee (Turner ym. 2014, s. 198). Materiaalia ekstrudoitiin noin 5 cm, jonka jälkeen ekstrudaatin halkaisija mitattiin kolmesta eri kohdasta mikrometriruuvilla. Halkaisijalle määritettiin keskiarvo ja suutinkärjen halkaisijaan suhteutettu suutinpaisuma laskettiin kaavalla 2.

Kaava 2 Suutinpaisuma.

$$\text{suutinpaisuma (\%)} = \frac{\text{ekstrudaatin halkaisijan keskiarvo (mm)}}{\text{suutinkärjen halkaisija (mm)}} * 100\%$$

Lisäaineiden välillä ei ollut merkittävää eroa suutinpaisuman määrässä. Sen sijaan lisäaineen konsentraatio vaikutti merkittävästi suutinpaisuman määrään. Lisäainekonsentraation ollessa 20 m% suutinpaisuma on noin 25 prosenttiyksikköä pienempi kuin lisäainekonsentraation ollessa 10 m%. Suutinpaisumat eri seoksilla esitetty kuvassa 26.



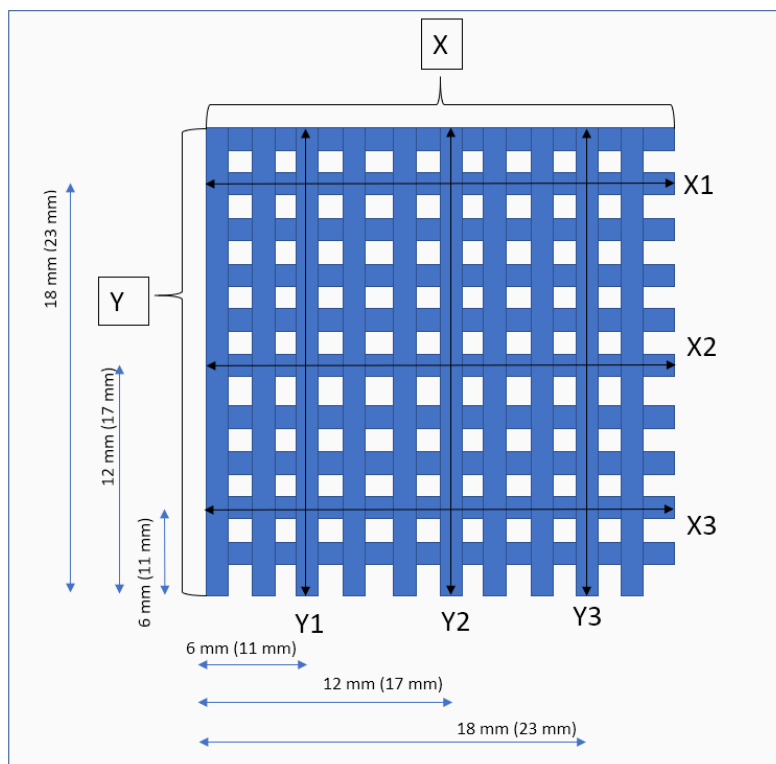
Kuva 26 Ekstrudaatin suutinpaisumat eri lisäainekonsentraatioilla.

Suutinkärjen osoittaessa alas ekstrudaatin paksuus ohenee pursotuksen yhteydessä painovoiman vaikutuksesta. Koska materiaali on elastista, mikrometriruuvin pinta saattaa upota mitattavaan ekstrudaattiin vääristäen hieman mittaustulosta. Molemmat edellä mainitut ilmiöt vaikuttavat kuitenkin kaikissa mittaustuloksissa samalla tavalla, jonka takia tuloksia voi vertailla keskenään.

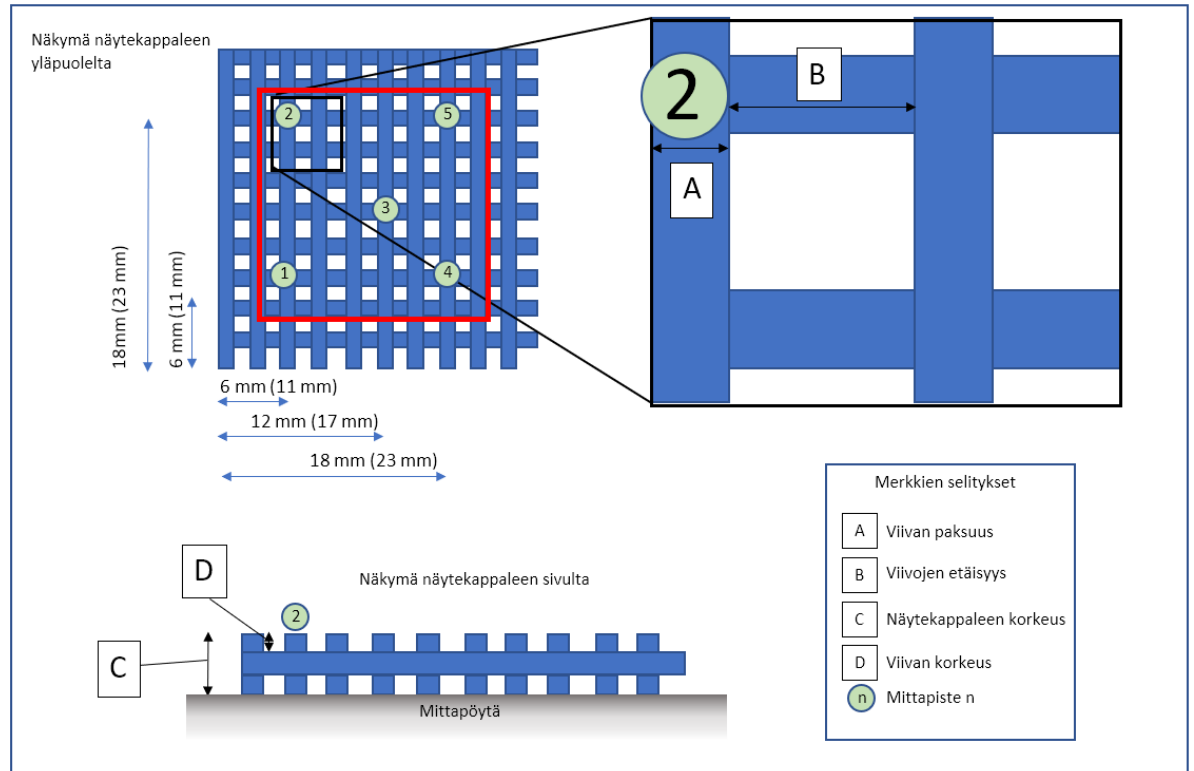
#### 4.5.4 Dimensioiden mittaaminen videomittalaitteella

Näytekappaleista mitattiin valitut dimensiot Nikon Nexiv VMR-3020 videomittalaitteella. Haluttiin tarkastella tulostettujen näytteiden dimensioiden poikkeamaa 3D-malliin verrattuna. Dimensiot mitattiin jokaisen näytetyypin rinnakkaisista näytteistä 1–3. Poikkeuksena BaSO<sub>4</sub> sample02 näytteet, joista oli mitattavissa vain yksi kappale. Näytteen

sivujen pituudet (x ja y) mitattiin kolmesta eri kohdasta kuvan 27 mukaisesti. Lisäksi näyteistä mitattiin viidestä eri pisteestä viivan paksuus, päällimmäisen kerroksen viivan korkeus, näytekappaleen korkeus ja kahden viereisen viivan etäisyys. Viisi eri mittapistettä sijaitsivat näyteleikkeessä kuvan 28 mukaisesti. Kuvassa on myös esitetty kunkin mittapisteen kohdalta mitatut dimensiot. Mittauksen ulkopuolelle jätettiin ulkoreunoista n. 0,5 cm, sillä reunojen vaihtelevan ja epätasaisen rakenteen ei haluttu vaikuttavan mittaustuloksiin. Mittauspisteiden sijainnit näyteleikkeen vasemman alareunan suhteen on esitetty kuvissa sinisillä nuolilla. Sulkuihin on merkitty pelkästä polymeeristä valmistettujen näytteiden mittapisteen sijainnit, sillä niissä oli käytössä suurempi 3D-malli.

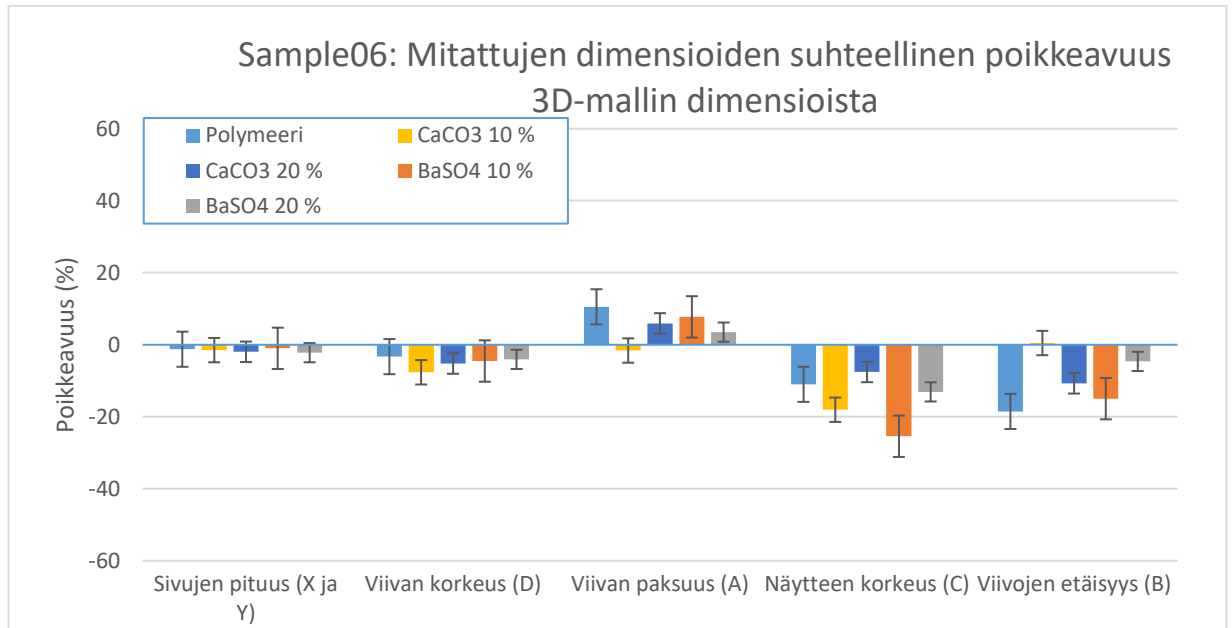


Kuva 27 Näytteiden sivujen pituuden mittauskohdat.

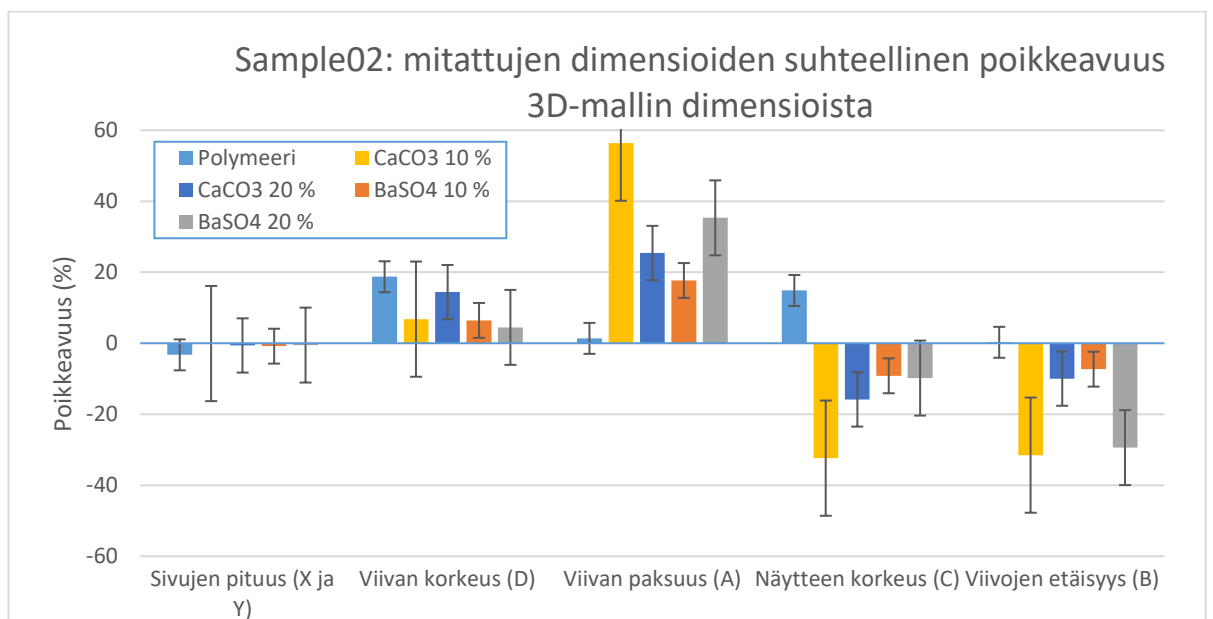


Kuva 28 Näytekappaleiden mittapisteet ja niiden kohdalta mitatut dimensiot.

Mittaustuloksia verrattiin 3D-mallien dimensioihin. Kuvissa 29 ja 30 on esitetty suhteellinen poikkeavuus kullekin mitatulle dimensiolle 3D-malliin verrattuna. Kuvissa esitetyt tulokset ovat kolmen rinnakkaisen näytteen kaikkien mittapisteiden tulosten keskiarvoja. Sivujen pituus on esitetty molempien sivujen pituuksien (x ja y) mittatulosten keskiarvona. Tuloksen ollessa negatiivinen, mitattu dimensio oli pienempi kuin 3D-mallissa. Positiivinen tulos tarkoittaa, että mitattu dimensio oli suurempi kuin 3D-mallissa. Kaikki yksittäiset mittaustulokset ja lasketut arvot löytyvät liitteestä 2.



Kuva 29 Sample06 näytteiden mittojen poikkeavuus näytetyypeittäin.



Kuva 30 Sample02 näytteiden mittojen poikkeavuus näytetyypeittäin.

Tuloksista nähdään, että mitoista sivujen pituudet vastasivat eniten 3D-mallia. Sivujen pituuksissa oli myös vähiten hajontaa näytetyyppejä verrattaessa keskenään. Päällimmäisen viivan korkeus oli sample06 näytteissä 3D-mallia pienempi ja sample02 näytteissä taas suurempi. Viivan paksuus oli lähes poikkeuksetta 3D-mallia suurempi (pl. CaCO<sub>3</sub> 10 % sisältävästä seoksesta valmistetut sample06 näytteet). Poikkeama viivan

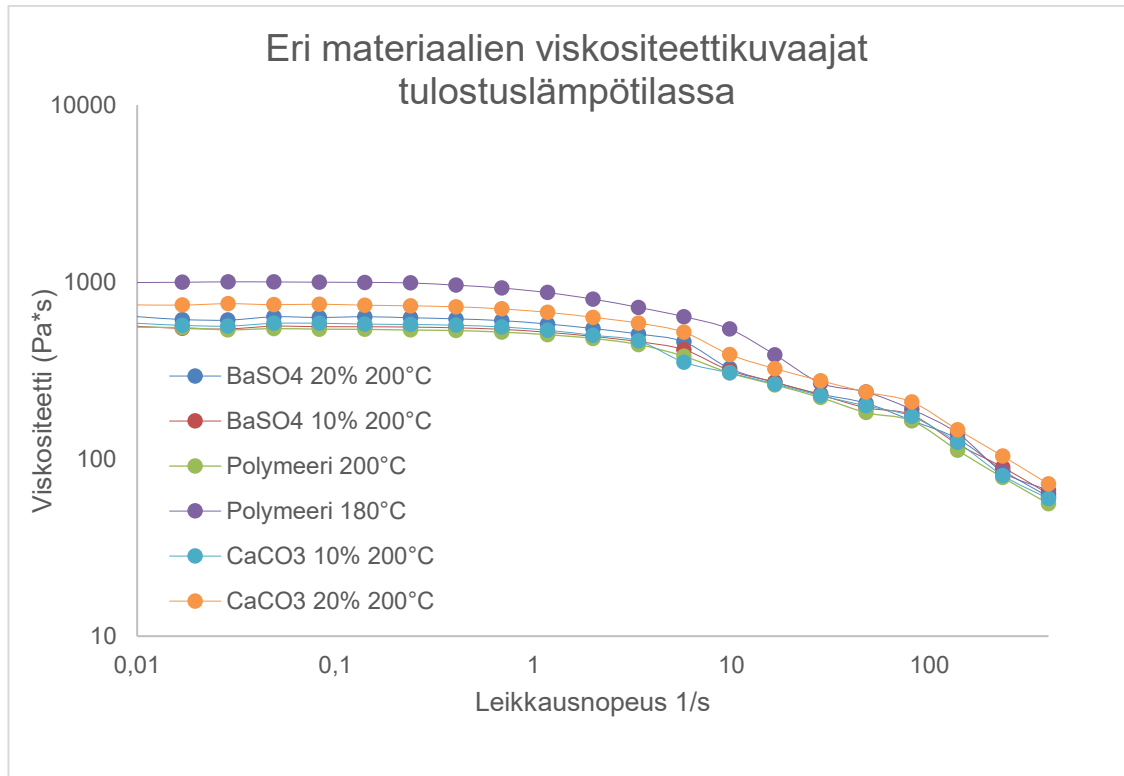


paksuudessa oli suurempi sample02 näytteissä, sillä niissä käytettiin halkaisijaltaan viivan paksuutta vastaavaa suutinkärkeä. Tällöin suutinpaisuma aiheuttaa helposti 3D-mallissa olevan viivapaksuuden ylittymisen. Näytekappaleen korkeus oli myös lähes kaikilla näytetyypeillä pienempi kuin 3D-mallissa. Materiaalin pursottuessa suutinkärjestä, se painuu hieman kasaan painovoiman vaikutuksesta ennen jäähtymistään, mikä aiheuttaa matalamman kappaleen. Viivojen välimatkojen poikkeavuus heijastelee odotetusti viivapaksuuden tuloksia. Mitä paksummat viivat, sen pienempi välimatka on vierekkäisten viivojen välillä. Eri materiaalien mittaustuloksissa on enemmän hajontaa sample02 näytteiden kohdalla. Suuri vaihtelevuus ekstruusion massavirroissa heijastuu suoraan näytekappaleiden dimensioiden vaiheluun.

#### 4.5.5 Reologiset analyysit

Eri materiaaliseosten viskositeetit mitattiin tulostuslämpötilassa rotaatioreometrillä. Rotaatioreometrillä voidaan mitata materiaalin viskositeetti eri leikkausnopeuksilla. Materiaaliin kohdistuvaa leikkausnopeutta sen pursottuessa suutinkärjestä on vaikea arvioida. Erään lähteen mukaan FDM-tulostusprosessissa käytettäessä 0,5 mm kärkeä materiaaliin kohdistuva leikkausnopeus on alueella  $100\text{--}200\text{ s}^{-1}$ . (Venkataraman ym. 2000, s. 250) Toisaalta filamentti- ja ruuviekstruusioprosessi poikkeavat huomattavasti toisistaan, jonka takia mittaus haluttiin suorittaa laajemmalla leikkausnopeuden alueella. Työssä käytettiin myös pienempiä suutinkärkiä, kuin viitatussa kirjallisuuslähteessä, joten leikkausnopeus on todellisuudessa mainitusta alueesta suurempi.

Mittauksissa käytettiin leikkausnopeuden aluetta  $0,01\text{--}400\text{ s}^{-1}$ . Näytteet otettiin leikkamalla paloja tulostetuista kappaleista ja näytekoke oli noin 0,6 g. Muista näytteistä poiketen puhtaan polymeerin mittauksissa käytettiin näytteenä polymeeripellettejä. Mittauksissa käytettiin halkaisijaltaan 15 mm tasapintaista mittapäätä. Viskositeettikuvaajat kullekin materiaalille tulostuslämpötilassaan kuvassa 31.



Kuva 31 Käytettyjen materiaalien viskositeettikuvaajat tulostuslämpötilassa.

Polymeerin viskositeettikuvaajan profiili ei muutu, vaikka sen seassa on lisäainetta. Lisäainetta sisältävien seosten viskositeetti oli keskimäärin hieman suurempi, kuin puhtaalla polymeerillä samassa lämpötilassa. Teoreettisen lisäainepitoisuuden ollessa 20 % viskositeetti oli suurimmillaan. Kalsiumkarbonaatti näyttäisi tulosten perusteella nostavan viskositeettia enemmän kuin bariumsulfaatti. Suurempien lisäainepitoisuuksien suurempi viskositeetti korreloi myös tulostuksessa käytettyjen ekstruusiokertoimien kanssa. Suurimmilla lisäainepitoisuuksilla jouduttiin käyttämään korkeampaa ekstruusiokerrointa sopivan massavirran aikaansaamiseksi.

Eri materiaalien mittaustulosten suhteellista keskihajontaa tarkastellessa viskositeettien erot näyttäisivät kaventuvan hieman leikkausnopeuden kasvaessa. Taulukossa 5 on esitetty edellä mainittu ilmiö tiettyjen datapisteiden mittaustuloksina. Eri materiaalien välinen viskositeetin suhteellinen keskihajonta pienenee hieman leikkausnopeuden kasvaessa.

Taulukko 5 Seosten viskositeetit tietyillä leikkausnopeuksilla 200°C:ssa ja samassa leikkausnopeudessa mitattujen viskositeettien suhteellinen keskihajonta.

	0,24 s <sup>-1</sup>	2 s <sup>-1</sup>	235 s <sup>-1</sup>	400 s <sup>-1</sup>
<b>Polymeeri</b>	536 Pa*s	481 Pa*s	78,7 Pa*s	55,9 Pa*s
<b>CaCO<sub>3</sub> 10 %</b>	576 Pa*s	501 Pa*s	80,9 Pa*s	59,8 Pa*s
<b>CaCO<sub>3</sub> 20 %</b>	735 Pa*s	633 Pa*s	104 Pa*s	72,3 Pa*s
<b>BaSO<sub>4</sub> 10 %</b>	557 Pa*s	494 Pa*s	90,0 Pa*s	63,5 Pa*s
<b>BaSO<sub>4</sub> 20 %</b>	629 Pa*s	547 Pa*s	86,4 Pa*s	61,2 Pa*s
<b>RSD</b>	13,1 %	11,7 %	11,3 %	9,78 %

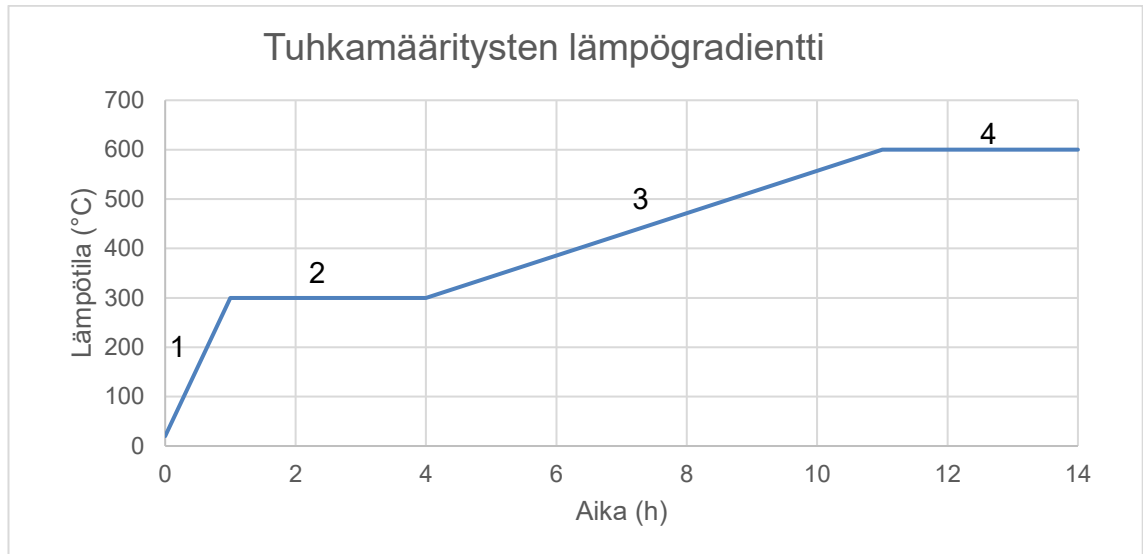
Todellinen materiaalin lämpötila tulostuksen aikana poikkeaa tulostimeen asetetusta lämpötilasta, joten suoritettavat mittaukset eivät anna tarkkoja arvoja tulostuksen aikaisesta viskositeetista. Lisäaineiden vaikutusta viskositeettiin ja viskositeetin profiiliin leikkausnopeuden mukaan voidaan kuitenkin tarkastella, sillä viskositeettikuvaajan profiili pysyy samana lämpötilasta riippumatta.

#### 4.5.6 Lisäainepitoisuuden määrittäminen

Tulostustyökalun kykyä tulostaa yhtä paljon lisäainetta sisältäviä näytteitä arvioitiin määrittämällä lisäainepitoisuus tuhkapitoisuuden analyysillä. Jos rinnakkaisen määrittämisen tulokset eivät poikkeais toisistaan huomattavasti, voidaan olettaa näytteen sisältävän yhtä paljon lisäainetta. Tuhkapitoisuusmäärittämisessä käytetään hyväksi polymeerimateriaalin huomattavasti alemmaa hajoamislämpötilaa lisäaineisiin verrattuna. Näytekappaleet altistetaan kuumuudelle ja polymeerin hajotessa jäljelle jäävän aineen massa punnitaan.

Tuhkapitoisuus määritettiin sample06 näytteistä molemmilla BaSO<sub>4</sub> ja CaCO<sub>3</sub> pitoisuuksilla. Yksittäisestä viiden rinnakkaisen näytteen sarjasta punnittiin tasaisesti kolmeen vakiopainoon saatettuun upokkaaseen noin 1,5 grammaa tulostettua materiaalia. Upokkaat asetettiin muhveliuuniin ja käytettiin kuvan 32 ja taulukon 6 mukaista lämpötilaohjelmaa. Kalsiumkarbonaatti ja bariumsulfaatti voi adsorboida ilmassa olevaa vesihöyryä pinnalleen. Vesihöyryn vaikutus punnitustuloksiin minimoitiin pitämällä upokkaita eksikaattorissa tunnin verran lämpökäsittelyn jälkeen. Upokkaat punnittiin tämän jälkeen uudelleen. Lisäainepitoisuus laskettiin kaavalla 3. Lisäainepitoisuudet kolmen rinnakkaisen

näytteen keskiarvona ja rinnakkaisten tuhkamääritysnäytteiden keskihajonta ja suhteellinen keskihajonta on esitetty taulukossa 7.



Kuva 32 Tuhkapitoisuusmäärityksen lämpögradientti ajan funktiona. Numeroidut vaiheet esitetty alla olevassa taulukossa.

Taulukko 6 Tuhkapitoisuusmääritysten lämpögradientin vaiheet.

Vaihe	Lämpötila	Vaiheen kesto (h)
1	Huoneenlämpö -> 300°C	1
2	300°C	3
3	300°C -> 600°C	7
4	600°C	3
		Yhteensä 14 tuntia

Kaava 3 Lisäainepitoisuus, m%.

$$m\% = \frac{\text{upokkaan massa hehkutuksen jälkeen} - \text{upokkaan vakioaino}}{\text{näytteen massa ennen hehkutusta}} * 100\%$$

Taulukko 7 Lisäainepitoisuuden määritykset.

Materiaali	Määritetty lisäainepitoisuus (%)	Keskihajonta (%)	RSD (%)	Hävikki (%)
CaCO <sub>3</sub> 10 %	7,36	0,18	2,50	26,38
CaCO <sub>3</sub> 20 %	14,01	0,19	1,38	29,94
BaSO <sub>4</sub> 10 %	9,42	0,06	0,68	5,79
BaSO <sub>4</sub> 20 %	17,68	0,09	0,53	11,59

Todellisen lisäainepitoisuuden havaittiin olevan lähempänä teoreettista lisäainepitoisuutta näytteissä, joihin oli sekoitettu bariumsulfaattia. Teoreettisella lisäainepitoisuudella tarkoitetaan esisekoituksissa punnitun lisäaineen osuutta. Näytteissä, joihin oli esisekoitettu 10 m% lisäainetta, hävikiksi muodostuneen lisäaineen suhteellinen osuus oli pienempi verrattuna näytteisiin, joihin oli esisekoitettu 20 m% lisäainetta. Tämä kertoo pienemmän lisäainemäärän paremmasta sitoutumisesta polymeeriin esisekoituksen aikana. Hävikki laskettiin kaavalla 4. Tarkasteltaessa rinnakkaisten tuhkamääritysten suhteellista keskihajontaa, voidaan todeta tulostettujen näytteiden lisäainepitoisuuden olevan melko yhdenmukainen.

Kaava 4 Hävikin suhteellinen osuus, h%.

$$h\% = \frac{\text{teoreettinen lisäainepitoisuus} - \text{määritetty lisäainepitoisuus}}{\text{teoreettinen lisäainepitoisuus}} * 100\%$$

Teoreettisesta pitoisuudesta poikkeavat lisäainepitoisuudet johtuvat esisekoituksen yhteydessä lasisen pullon ja pullon korkin sisäpintaan kiinnittyneestä lisäaineesta. Pulloon kiinnittynyttä lisäainetta ei erikseen irrotettu materiaalia kaadettaessa syöttösuppiloon, jolloin se jäi pulloon. Kalsiumkarbonaatin havaittiin esisekoituksen aikana tarttuvan lasipullon sisäpintaan enemmän kuin bariumsulfaatin, mikä selittää suuremman hävikin kalsiumkarbonaatille. Havaittiin myös pienen osan lisäaineesta kiinnittyvän syöttösuppilon karheaan sisäpintaan ja ruuvin pinnalle. Lisäksi bariumsulfaatti imee jonkin verran vettä, joka katoaa hehkutuksen aikana, joten esisekoituksen punnitusvaiheessa bariumsulfaattia on todellisuudessa vähemmän.

## 5 LOPPUPÄÄTELMÄT

Granutool-tulostustyökälulla voidaan valmistaa lisäainetta sisältäviä tulosteita aiemmin kuvatulla menetelmällä lisäaineen ollessa kiinteänä dispersiona. Tulostettujen kappaleiden massoissa oli hieman variaatiota. Hyväksymisen rajat massojen variaation suhteen eivät todennäköisesti täytyisi, jos kriteerinä käytettäisiin USP:n standardin mukaista yli 325 mg painaville tableteille suunnattua testimenetelmää. Menetelmässä punnitaan 20 tablettia joista 18 tabletin massa saa poiketa enintään 5 % keskiarvosta (Pharmapproach 2020). Sample06 näytteille suhteellinen massojen keskihajonta oli noin 5,5 % ja sample02 näytteille vieläkin enemmän.

Tässä opinnäytetyössä käytetyt lisäaineet sekoittuivat hieman eri tavalla toisiinsa verrattuna, eikä kaikkea polymeerijauheeseen sekoitettua lisäainetta saatu sekoittumaan polymeerimatriisiin. Goyanes ym. onnistuivat tutkimuksessaan tulostamaan FGF-tekniikalla hydroksipropyyliselluloosasta (HPC) 35 m% itrakonatsolia sisältäviä sylinterin muotoisia tulosteita. Itrakonatsoli sekoitettiin HPC:n sekaan huumareessa ja tutkimuksen mukaan tulosteiden varsinainen lääkeainepitoisuus vastasi teoreettista lääkeainepitoisuutta. Goyanes ym. raportoivat myös tulosteiden olevan keskenään yhtenäisiä fysikaalisilta mitoiltaan, mutta poikkeavan hieman 3D-mallin mitoista. Tässä opinnäytetyössä tehtiin samanlainen havainto sample06 näytteiden kohdalla. Rinnakkaiset näytteiden sivujen pituudet ja näytekappaleiden korkeus olivat hyvin lähellä toisiaan, mutta hieman pienemmät kuin alkuperäisessä 3D-mallissa. (Goyanes ym. 2019)

Tässä työssä kuvattu valmistusprosessi asettaa myös tiettyjä rajoituksia. Käytettyyn polymeeriin sekoitettavan lisäaineen on oltava esiseoksessa jo valmiiksi tasaisesti jakautuneena polymeerin sekaan, esimerkiksi sitoutuneena polymeerin pinnalle. Tulostusprosessia ei saatu toimimaan toistettavasti käytettyjen lisäaineiden ja pellettinä olevan polymeerin seoksilla. Toimivuuden varmistamiseksi polymeerin tulee olla jauheena. Lisäaineiden sitoutuminen polymeerin pinnalle osoittautui tärkeäksi tekijäksi tulosteiden onnistumiselle, sillä se edesauttaa esisekoituksen pysymistä mahdollisimman homogeenisenä. Jos polymeeriin mekaanisesti sekoitettu aine ei kiinnity polymeerin pinnalle, tulostusprosessin toistettavuus heikkenee. Myös pienempi suutinkärki vähensi tulostuksen toistettavuutta merkittävästi. Prosessi, ja mahdollisesti tulostustyökalu itsessään, vaatii vielä optimointia toistettavuuden parantamiseksi.

Lisäaineiden havaittiin lisäävän hieman materiaalin viskositeettiä. Materiaalien väliset erot massavirrassa saattavat osittain selittyä viskositeetin muutoksilla. Lisäaineen vaikutus ekstruusioon ei ole kuitenkaan täysin yksiselitteinen. Epäelastisten lisäaineiden läsnäolo vähentää myös polymeerin elastisuutta, joka vaikuttaa materiaalin käyttäytymiseen ruuviekstruusioprosessissa.

## 5.1 Virhearviointi

Käytetyillä lisäaineilla pyrittiin mallintamaan lääkeaineen sekoittumista kiinteässä muodossa polymeerimatriisiin. Oikean lääkeaineen erilaiset fysikaaliskemialliset ominaisuudet lisäaineisiin verrattuna aiheuttaisivat poikkeuksia sekoittumisprosessiin. Esimerkiksi lääkeaineesta osa saattaisi liueta polymeeriin, jolloin se sekoittuisi eri tavalla kiinteään olomuotoonsa verrattuna. Jos prosessin aikainen lämpötila pääsisi nousemaan liikaa ja lääkeaine sulaisi, sekoittuminen muuttuisi jälleen. Käytetyillä lisäaineilla ei voitu mallintaa vastaavanlaisia tapahtumia, jossa sekoitettava komponentti sulaisi tai liukenisi. Kalsiumkarbonaatin ja bariumsulfaatin kanssa saadut tulokset ovat täten suuntaa antavia mallinnettaessa lääkeaineita ja etsittäessä sopivia materiaaleja.

## 5.2 Kehitysideat

Homogeenisuuden parantamiseksi, työkalussa voisi olla takaisinsyöttöjärjestelmä, jolla materiaali saataisiin kulkemaan ruuvin läpi useamman kerran. Sekoittumista voitaisiin tehostaa myös kaksiruuvitulostustyökalulla, tai erilaisilla sekoittumista edistäväillä ruuvin muodoilla. Käytetyn materiaalin alhainen sulamislämpötila aiheutti haasteita lämmön johtumisesta liian korkealle sylinteriin, jolloin materiaalin sulamista tapahtui liian aikaisin, aiheuttaen häiriöitä ekstruusioon. Syöttösuppilon ja sylinterin kaulan ympärillä oleva jäähditys voisi vähentää ilmiön todennäköisyyttä eristämällä lämmön halutulle alueelle. Huonosti kiinteänä virtaavien materiaalien kulkeutumista sylinteriin voisi myös tehostaa syöttösuppilossa, esimerkiksi ruuviin kiinnitetyllä agitaattorilla. Agitaattori liikkuisi ruuvin pyöriessä ja liikuttaisi mekaanisesti syöttösuppilossa olevaa materiaalia estäen sen jäähdyttämisen paikalleen.

Opinnäytetyön aikana tehdyissä tulostuksissa syöttösuppilossa oli 5–30 g materiaalia, joka on reilusti alle puolet syöttösuppilon maksimikapasiteetista. Tällöin havaittiin ekstruusion heikkenevän materiaalin vähetessä. Ilmiö korostui erityisesti pienemmällä

materiaalin määrillä. Haluttiin kuitenkin tulostaa mahdollisimman pienillä määrillä. Jos työkalulla tulostettaisiin lääkeainetta, määrät olisivat kustannussyistä minimaaliset. Toistettavuuden optimoimiseksi pienillä materiaalmäärillä ekstruusion heikkeneminen voitaisiin poistaa jatkuvatoimisella materiaalin syötöllä. Tällöin materiaalia syötettäisiin vakioidulla tahdilla suoraan ruuville, jolloin painovoiman aiheuttamat muutokset syötössä saataisiin minimoitua.

### 5.3 Jatkotutkimusideat

Granutool:in soveltuvuus valmistaa polymeeripohjaisia lääkeformulaatioita vaatii vielä jatkotutkimuksia. Tulostustyökalulla tulisi valmistaa lääkeainetta sisältäviä formulaatioita ja analysoida tulostettujen kappaleiden lääkevapautusta. Materiaalin todellista lämpötilaa sylinterissä eri tulostuslämpötiloilla olisi myös hyvä tutkia. Lääkeformulaatioita tulostettaessa halutaan pysyä lääkeaineen sulamislämpötilan alapuolella. Materiaalin todellista lämpötilaa ja siihen kohdistuvia leikkausvoimia sylinterissä voisi mitata jollakin menetelmällä tai mallintaa simulaatiolla.

Vaikka todettiin yli 20 m% lisäainepitoisuuksien tulostamisen olevan Granutool:illa haasteellista, pitoisuutta voitaisiin hypoteettisesti nostaa parantamalla esisekoitusmenetelmää. Homogenisointi voitaisiin suorittaa esimerkiksi erillisellä HME-prosessilla ja ekstrudaatti voitaisiin pelletöidä, jonka jälkeen se tulostettaisiin. Vaikka tämä lisäisi työvaiheen, josta ruuviekstruusiotulostuksessa on nimenomaan pyritty eroon, ruuviekstruusiotulostuksen tuoma lisäarvo säilyisi. Ekstrudaatin paksuutta ei tarvitsisi kontrolloida yhtä tarkasti kuin filamentin valmistuksessa.

Näytteiden valmistus- ja karakterisointimenetelmää kehittämällä voitaisiin tutkia eri tulostusparametrien vaikutusta homogeenisuuteen. Esimerkiksi ekstruusiokertoimen vaikutus homogeenisuuteen olisi hyödyllinen tieto oikeita lääkeformulaatioita valmistettaessa. Tässä opinnäytetyössä suoritettavat kokeet osoittavat sekoittumisen homogeenisuutta vain tulostusparametreilla, joilla saatiin visuaalisesti mahdollisimman laadukkaita kappaleita.

### 5.4 Prosessi- ja laatukontrolli

Jotta ruuviekstruusioon perustuvaa 3D-tulostusta voitaisiin käyttää lääkkeiden valmistuksessa, tulostusprosessin tulisi olla hyvin kontrolloitu ja toistettava. Tässä

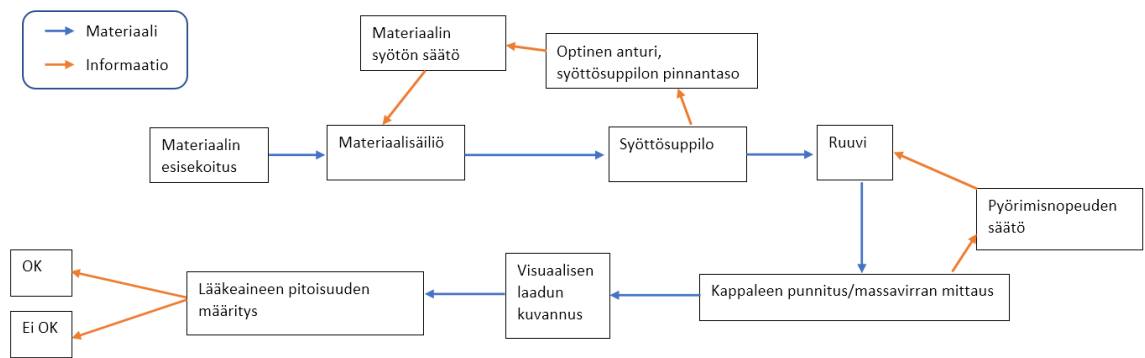


opinnäytetyössä kuvatussa valmistusprosessissa variaatiota aiheuttavia muuttujia ovat esimerkiksi ruuvin pyörimisnopeus ja syöttösuppilossa olevan materiaalin määrä. Prosessikontrollilla tarkoitetaan tiettyjen prosessin muuttujien seuranta prosessin aikana ja toimenpiteiden tekemistä tarvittaessa, jotta seuratut muuttujat pysyisivät halutuissa rajoissa. Laatukontrollin tarkoitus on taas varmistaa prosessin jälkeen, että tuotteen laatu on asetetuissa spesifikaatioissa.

Kuvassa 33 on esitetty visiointi, millainen opinnäytetyössä kuvatun valmistusmenetelmän jatkuvatoiminen prosessi voisi olla ja miten sitä kontrolloitaisiin. Massavirta vaikuttaa kappaleiden lopulliseen massaan ja lääkeaineen määrään ja siihen taas vaikuttavat materiaalin määrä syöttösuppilossa ja ruuvin pyörimisnopeus. Materiaalin määrän syöttösuppilossa voisi pitää vakiona esimerkiksi materiaalin pinnan tasoa valvovalla optisella sensorilla. Sensorin tuottaman datan perusteella säädettäisiin materiaalin lisäämistä syöttösuppiloon ja ruuville erillisestä materiaalisäiliöstä. Vastaavasti ruuvin pyörimisnopeutta voitaisiin hienosäätää valmiiden kappaleiden punnitustuloksien perusteella, jos kappaleiden massoissa havaittaisiin muuttuva trendi. Yksittäisten kappaleiden massojen seuranta aiheuttaa kontrolliin viivettä. Vielä parempi menetelmä olisi, jos massavirtaa voitaisiin reaaliaikaisesti seurata ja pitää se tietyllä tasolla. Tällöin voitaisiin säädellä ruuvin pyörimisnopeutta takaisinkytkentäperiaatteella perustuen massavirran seurantaan.

Laatukontrollissa olennainen seurattava muuttuja olisi kappaleiden lääkeainepitoisuus, visuaalinen laatu ja lääkeaineen tasainen jakautuminen tuotteessa. Tulostetut kappaleet voitaisiin kuvantaa eri puolilta, jotta voitaisiin havaita poikkeamat esimerkiksi pinnanlaadussa. Kvantitatiivinen määrittäminen lääkeaineelle voidaan tehdä esimerkiksi kromatografisin menetelmin, mutta se vie usein paljon aikaa. Jos kuvitellaan tulevaisuudessa lääkkeitä tulostettavan apteekissa tai sairaalassa suoraan potilaalle, laatuun liittyvien tarkastusten tulisi olla nopeita. Kvantitatiivisia määrittämiä voitaisiin tehdä nopeasti jollakin spektroskooppisella menetelmällä. Esimerkiksi lähi-infrapunaspektroskopian on osoitettu olevan toimiva tekniikka lääkeaineen kvantitatiiviseen määrittämiseen kiinteästä formulaatiosta (Blanco ym. 2008).

Edellä mainittujen kriteerien perusteella voitaisiin joko hyväksyä tai hylätä tulostettu erä. Huomionarvoista kuitenkin on, että kuvattu prosessi on hyvin yksinkertaistettu ja lääkevalmistuksen laatukontrolliin liittyy hyvin paljon muutakin.



Kuva 33 Visiointi 3D-tulostusprosessin prosessi- ja laatukontrollista.

## 6 YHTEENVETO

Opinnäytetyön tarkoituksena oli tutkia Brinter® Granutool-tulostustyökalun soveltuvuutta polymeeripohjaisten lääkeformulaatioiden 3D-tulostamiseen. Soveltuvuutta tutkittiin tulostamalla polymeerin ja kahden lisäaineen seoksista kappaleita ja analysoimalla valmistusprosessin toistettavuutta ja tulostettujen kappaleiden lisäainemäärän yhdenmukaisuutta. Myös lisäaineiden vaikutusta käytetyn polymeeriseoksen viskositeettiin tutkittiin.

Opinnäytetyössä saadut tulokset osoittavat tulostustyökalun kyvyn sekoittaa valitut lisäaineet tietyillä konsentraatioilla polymeeriin kiinteäksi dispersioksi. Visuaalisen tarkastelun perusteella lisäaineet sekoittuivat polymeerimatriisiin homogeenisesti. Käytettävän lisäaineen määrä on tässä työssä käytetylle polymeerille ja valmistusmenetelmälle rajoitettu ja polymeerin tulee olla jauheena, jotta sekoittuminen ja 3D-tulostaminen onnistuivat. Tulostettujen kappaleiden massojen vaihtelua, tulisi saada pienemmäksi kehittämällä valmistusmenetelmää, sekä mahdollisesti tulostustyökalua. Käytetyt lisäaineet ovat fysikaaliskemiallisilta ominaisuuksiltaan erilaisia lääkeaineisiin verrattuna, mutta niiden avulla voitiin arvioida sekoittumisen homogeenisuutta. Työn aikana ilmeni myös muutamia kehitysideoita tulostustyökaluun liittyen.

Granutool-tulostustyökalulla voisi potentiaalisesti 3D-tulostaa polymeeripohjaisia lääkeformulaatioita. Seuraava askel olisikin toteuttaa samankaltaisia kokeita jollakin lääkeaineella ja tutkia lääkeaineen vapautumista tulostetuista kappaleista. Opinnäytetyössä kuvattu näytteiden valmistusmenetelmä voisi toimia pohjana tällaiselle tutkimukselle ja karakterisointimenetelmää voisi muokata tutkimuksen tavoitteiden mukaisesti.

Työ oli kokonaisuudessaan haastava ja opettavainen. Aiheen tietoperustaan perehtyminen ja kokeellisen osuuden suunnittelu ja toteutus tukivat erinomaisesti ammatillista kasvua. Odottamattomat tilanteet kehittivät ongelmanratkaisukykyä ja tuotekehitysprosessille ominainen ”trial and error”-toimintamalli tuli hyvin tutuksi.

## LÄHTEET

3D systems. n. d. Post processing a part. Viitattu 30.4.2021. <http://infocenter.3dsystems.com/projctmjp2500/post-processing-guide/visijet%C2%AE-materials/post-processing-part>

additive.blog. 2017. HP Multi Jet Fusion. Viitattu 26.2.2021. <https://www.additive.blog/knowledge-base/3d-printers/hp-multi-jet-fusion/>

Afrin, S. & Vikas, G. 2020. Pharmaceutical Formulation. Viitattu 24.3.2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562239/>

Al-Dulimi, Z.; Wallis, M.; Tan, D. K.; Maniruzzaman, M.; Nokhodchi, A. 2020. 3D printing technology as innovative solutions for biomedical applications. *Drug Discovery Today*. Vol. 26, No 2, 360–383. Viitattu 4.3.2021. <https://www.sciencedirect.com.ezproxy.turkuamk.fi/science/article/pii/S1359644620304785>

Armstrong, C. n.d. 3D hubs. Viitattu 24.3.2021. <https://www.3dhubs.com/knowledge-base/how-design-parts-sla-3d-printing/>

ASTM. n.d. Additive Manufacturing Standards Structure. Viitattu 25.3.2021. [https://www.astm.org/COMMIT/F42\\_ISOASTM\\_AdditiveManuStandardsStructure.pdf](https://www.astm.org/COMMIT/F42_ISOASTM_AdditiveManuStandardsStructure.pdf)

Beg, S.; Almalki, W. H.; Malik, A.; Farhan, M.; Aatif, M.; Rahman, Z.; Alruwaili, N. K.; Alrobaian, M.; Tarique, M.; Rahman, M. 2020. 3D printing for drug delivery and biomedical applications. *Drug Discovery Today*. Vol 25, No 9. Viitattu 6.2.2021. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359644620302841?via%3Dihub>

Bhowmik, D.; Gopinath, H.; Kumar, B. P.; Duraivel, S.; Kumar, K. P. S. 2012. Controlled Release Drug Delivery Systems. *The Pharma Innovation*. Vol. 1, No 10. Viitattu 19.2.2021. <https://www.thepharmajournal.com/archives/2012/vol1issue10/PartA/3.1.pdf>

Blanco, M.; Bautista, M.; Alcalà, M. 2008. API Determination by NIR Spectroscopy Across Pharmaceutical Production Process. *AAPS PharmSciTech*. Vol 9, No 4. Viitattu 9.4.2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2628264/>

Brinter. 2021. Kolmiulotteisen soluviljelyn aikakausi on täällä. *Solubiologit*. Vol 2. Viitattu 25.2.2021. [https://www.brinter.com/wp-content/uploads/2021/02/Solubiologit-2\\_2020\\_Brinterin-artikkeli.pdf](https://www.brinter.com/wp-content/uploads/2021/02/Solubiologit-2_2020_Brinterin-artikkeli.pdf)

Chakravorty, D. 2020. 3D Printing Support Structures – The Ultimate Guide. Viitattu 30.4.2021. <https://all3dp.com/1/3d-printing-support-structures/>

Chang, S.; Li, S. W.; Kowsari, K.; Shetty, A.; Sorrels, L.; Sen, K.; Nagapudi, K.; Chaudhuri, B.; Ma, A. W. K. 2020. Binder-Jet 3D Printing of Indomethacin-laden Pharmaceutical. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 109, No 10, 3054–3063. Viitattu 18.2.2021. <https://doi.org.ezproxy.turkuamk.fi/10.1016/j.xphs.2020.06.027>

Coelho, J.; Ferreira, P.; Alves, P.; Cordeiro, R.; Fonseca, A. C.; Góis, J. R.; Gil, H. 2010. Drug delivery systems: Advanced technologies potentially applicable in personalized treatments. *The EPMA Journal*. Vol. 1, No 1, 164-209. Viitattu 22.2.2021. [https://www.researchgate.net/publication/216045812\\_Drug\\_delivery\\_systems\\_Advanced\\_technologies\\_potentially\\_applicable\\_in\\_personalized\\_treatments](https://www.researchgate.net/publication/216045812_Drug_delivery_systems_Advanced_technologies_potentially_applicable_in_personalized_treatments)

Coperion. n.d. Plastics Technology. Viitattu 19.3.2021. <https://www.ptonline.com/knowledgecenter/plastics-feeding/application-profiles>

- Derakhshanfar, S.; Mbeleck, R.; Xu, K.; Zhang, X.; Zhong, W.; Xing, M. 2018. 3D bioprinting for biomedical devices and tissue engineering: A review of recent trends and advances. *Bioactive Materials*. Vol. 3, No. 2, 144-156. Viitattu 22.2.2021. [https://www.researchgate.net/publication/325074633\\_3D\\_bioprinting\\_for\\_biomedical\\_devices\\_and\\_tissue\\_engineering\\_A\\_review\\_of\\_recent\\_trends\\_and\\_advances](https://www.researchgate.net/publication/325074633_3D_bioprinting_for_biomedical_devices_and_tissue_engineering_A_review_of_recent_trends_and_advances)
- Drotman, D. T.J. 2015. Design of a Screw Extruder for Additive Manufacturing. A Thesis submitted in partial satisfaction of the requirements for the degree Master of Science. Engineering Sciences (Mechanical Engineering). San Diego. University of California. Viitattu 25.2.2021. <https://escholarship.org/uc/item/5142579v>
- Everett, H. 2021. Triastek receives FDA IND clearance for 3D printed drug to treat rheumatoid arthritis. Viitattu 31.3.2021. <https://3dprintingindustry.com/news/triastek-receives-fda-ind-clearance-for-3d-printed-drug-to-treat-rheumatoid-arthritis-184159/>
- FDA. n.d. Viitattu 25.3.2021. <https://www.fda.gov/>
- Formlabs. n. d. How to use 3D scanning and 3D printing for reverse engineering. Viitattu 18.2.2021. <https://formlabs.com/blog/how-to-use-3d-scanning-and-3d-printing-for-reverse-engineering/>
- Formlabs. n. d. SLA vs. DLP: Guide to Resin 3D Printers. Viitattu 6.2.2021. <https://formlabs.com/blog/resin-3d-printer-comparison-sla-vs-dlp/>
- Fu, Y. & Kao, W. J. 2010. Drug Release Kinetics and Transport Mechanisms of Nondegradable and Degradable Polymeric Delivery Systems. *Expert Opin Drug Deliv*. Vol. 7, No 4, 429-44. Viitattu 19.2.2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2846103/pdf/nihms169295.pdf>
- Genina, N.; Holländer, J.; Jukarainen, H.; Mäkilä, E.; Salonen, J.; Sandler, N. 2015. Ethylene vinyl acetate (EVA) as a new drug carrier for 3D printed medical drug delivery devices. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 90, 53-63. Viitattu 25.2.2021. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.11.005>
- Goyanes, A.; Allahham, N.; Trenfield, S. J.; Stoyanov, E.; Gaisford, S.; Basit, A. W. 2019. Direct powder extrusion 3D printing: Fabrication of drug products using a novel single-step process. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 567. Viitattu 26.2.2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118471>
- Gregurić, L. 2019. What Is Material Jetting? – 3D Printing Simply Explained. Viitattu 18.2.2021. <https://all3dp.com/2/what-is-material-jetting-3d-printing-simply-explained/>
- Jethara, S. & Patel, M. 2014. Pharmaceutical Controlled Release Drug Delivery Systems: A Patent Overview. *Aperito Journal of Drug Designing and Pharmacology*. Vol. 1. Viitattu 19.2.2021. [https://www.researchgate.net/publication/270276250\\_Pharmaceutical\\_Controlled\\_Release\\_Drug\\_Delivery\\_Systems\\_A\\_Patent\\_Overview](https://www.researchgate.net/publication/270276250_Pharmaceutical_Controlled_Release_Drug_Delivery_Systems_A_Patent_Overview)
- Kamaly, N.; Yameen, B.; Wu, J.; Farokhzad, O. C. 2016. Degradable Controlled-Release Polymers and Polymeric Nanoparticles: Mechanisms of Controlling Drug Release. *Chem Rev*. Vol. 24, No 4. Viitattu 19.2.2021. <https://dx.doi.org/10.1021%2Facs.chemrev.5b00346>
- Kauppila, I. 2021. Multi Jet Fusion (MJF) 3D Printing – Simply Explained. Viitattu 26.2.2021. <https://all3dp.com/1/multi-jet-fusion-mjf-3d-printing-simply-explained/>
- Khaled, S. A.; Alexander, M. R.; Irvine, D. J.; Wildman, R. D.; Wallace, M. J.; Sharpe, S.; Yoo, J.; Roberts, C. J. 2018. Extrusion 3D Printing of Paracetamol Tablets from a Single Formulation with Tunable Release Profiles Through Control of Tablet Geometry. *AAPS PharmSciTech*, Vol 19, No 8. Viitattu 29.3.2021. <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-018-1107-z>
- Kulinowski, P.; Malczewski, P.; Pesta, E.; Łaszcz, M.; Mendyk, A.; Polak, S.; Dorożyński, P. 2020. Selective laser sintering (SLS) technique for pharmaceutical applications — Development of high

dose controlled release printlets. *Additive Manufacturing*. Vol. 38. Viitattu 23.2.2021. <https://doi.org/10.1016/j.addma.2020.101761>

Kumar, N.; Jain, P. K.; Tandon, P.; Mandey, P. M. 2018. 3D printing of flexible parts using EVA material. *Materials Physics and Mechanics*. Vol. 37, 124-132. Viitattu 2.4.2021. [https://www.researchgate.net/publication/325359592\\_3D\\_printing\\_of\\_flexible\\_parts\\_using\\_EVA\\_material](https://www.researchgate.net/publication/325359592_3D_printing_of_flexible_parts_using_EVA_material)

Kyobula, M.; Adedeji, A.; Alexander, M. R.; Saleh, E.; Wildman, R.; Ashcroft, I.; Gellert, P. R.; Roberts, C. J. 2017. 3D inkjet printing of tablets exploiting bespoke complex geometries for controlled and tuneable drug release. *Journal of Controlled Release*. Vol. 261, 207-215. Viitattu 29.3.2021. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.06.025>

Laarhoven, J. n.d. Matrix delivery system. Viitattu 22.2.2021. <https://www.hansvanlaarhoven.nl/matrix-delivery-system/>

Laarhoven, J. n.d. Reservoir delivery system. Viitattu 22.2.2021 <https://www.hansvanlaarhoven.nl/reservoir-system/>

Liechty, W. B.; Kryscio, D. R.; Slaughter, B. V.; Peppas, N. A. 2010. Polymers for Drug Delivery Systems. *Annu Rev Chem Biomol Eng*. Vol. 1, 149-173. Viitattu 19.2.2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3438887/pdf/nihms-402738.pdf>

Molitch-Hou, M. 2016. The First 3D printed drug hits the market. Viitattu 25.3.2021. <https://3dprintingindustry.com/news/the-first-3d-printed-drug-hits-the-market-75102/>.

Mostafaei, A.; Elliott, A. M.; Barnes, J. E.; Li, F.; Tan, W.; Cramer, C. L.; Nandwana, P.; Chmielus, M. Binder jet 3D printing—Process parameters, materials, properties, modeling, and challenges. *Progress in Materials Science*. Viitattu 18.2.2021. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2020.100707>

Oceanz, S. n.d. How to design parts for SLS 3D printing. Viitattu 23.2.2021 <https://www.3dhubs.com/knowledge-base/how-design-parts-sls-3d-printing/>

Okoh, J. & DiFranco, N. 2018. Hot Melt Extrusion: Solubility Enhancement, Controlled Release, and More. Viitattu 25.3.2021. <https://lubrizolcdmo.com/blog/hot-melt-extrusion-solubility-enhancement-controlled-release-and-more/>

Olivera, S.; Muralidhara, H. B.; Venkatesh, K.; Kopalakrishna, K. 2016. Evaluation of surface integrity and strength characteristics of electroplated ABS plastics developed using FDM process. Viitattu 25.2.2021. [https://www.researchgate.net/publication/292985550\\_EVALUATION\\_OF\\_SURFACE\\_INTEGRITY\\_AND\\_STRENGTH\\_CHARACTERISTICS\\_OF\\_ELECTROPLATED\\_ABS\\_PLASTICS\\_DEVELOPED\\_USING\\_FDM\\_PROCESS](https://www.researchgate.net/publication/292985550_EVALUATION_OF_SURFACE_INTEGRITY_AND_STRENGTH_CHARACTERISTICS_OF_ELECTROPLATED_ABS_PLASTICS_DEVELOPED_USING_FDM_PROCESS)

Papathanasiou, T. D. 2011. Extrusion Plastics. Viitattu 14.2.2021. <https://www.thermopedia.com/content/753/>

Pharmapproach. 2020. Quality Control Tests for Tablets. Viitattu 11.4.2021. <https://www.pharmapproach.com/quality-control-tests-for-tablets/>

Pillai, O. & Panchagnula, R. 2001. Polymers in drug delivery. *Current Opinion in Chemical Biology*. Vol. 5, No 4, 447-451. Viitattu 19.2.2021. [https://doi.org/10.1016/S1367-5931\(00\)00227-1](https://doi.org/10.1016/S1367-5931(00)00227-1)

PubChem. n. d. Barium sulfate. Viitattu 1.4.2021. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Barium-sulfate>

PubChem. n. d. Calcium carbonate. Viitattu 1.4.2021. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Calcium-carbonate>

Roussel, M.; Guy, A.R.; Shaw, L.G.; Cara J.E. 2005. The Use of Calcium Carbonate in Polyolefins Offers Significant Improvement in Productivity. Viitattu 19.3.2021.

[https://www.researchgate.net/publication/238726706\\_The\\_Use\\_of\\_Calcium\\_Carbonate\\_in\\_Polyolefins\\_Offers\\_Significant\\_Improvement\\_in\\_Productivity](https://www.researchgate.net/publication/238726706_The_Use_of_Calcium_Carbonate_in_Polyolefins_Offers_Significant_Improvement_in_Productivity)

Shah, T. M. 2000. Radiopaque Polymer Formulations for Medical Devices. Viitattu 19.3.2021. <https://www.mddionline.com/materials/radiopaque-polymer-formulations-medical-devices>

Singh, D. D.; Mahender, T.; Reddy, A. R. 2020. Powder bed fusion process: A brief review. *Materials Today*. Viitattu 14.3.2021. <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.turkuamk.fi/science/article/pii/S2214785320362878?via%3Dihub>

Spine-health. n.d. Viitattu 24.3.2021. <https://www.spine-health.com/glossary/biocompatibility>

Spritam. n. d. Viitattu 31.3.2021. <https://www.spritam.com/#/patient>

Stankovic, M.; Frijlink, H. W. & Hinrichs, W. L. J. 2015. Polymeric formulations for drug release prepared by hot melt extrusion: application and characterization. *Drug Discovery Today*. Vol. 20, No 7. Viitattu 22.2.2021. <https://doi-org.ezproxy.turkuamk.fi/10.1016/j.drudis.2015.01.012>

Triastek. n. d. Melt Extrusion Deposition (MED™) 3D Printing Technology. Viitattu 30.4.2021. <https://www.triastek.com/>

Turner, B. N.; Strong, R. & Gold, S. A. 2014. A review of melt extrusion additive processes: 1. Process design and modeling. *Rapid Prototyping Journal*. Vol. 20, No 3, 192–204. Viitattu 18.2.2021. <https://doi.org/10.1108/RPJ-01-2013-0012>

Valkenaers, H.; Vogeler, F.; Ferraris, E.; Voet, A.; Kruth, J. 2013. A novel approach to additive manufacturing: screw extrusion 3D-printing. Viitattu 2.4.2021. [https://doi.org/10.3850/978-981-07-7247-5\\_359](https://doi.org/10.3850/978-981-07-7247-5_359)

Varotsis, A. B. n.d. Introduction to binder jetting 3D printing. Viitattu 18.2.2021. <https://www.3dhubs.com/knowledge-base/introduction-binder-jetting-3d-printing/#what>

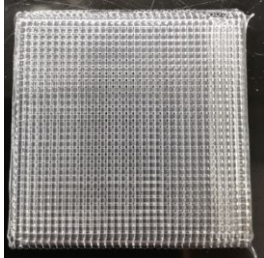
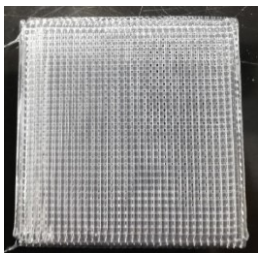
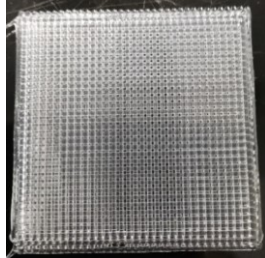

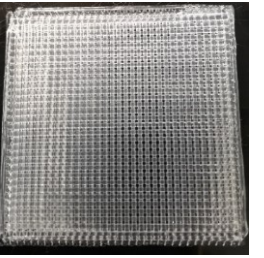
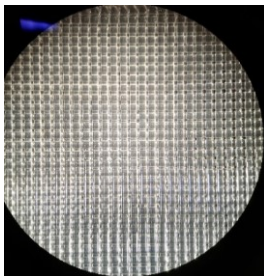
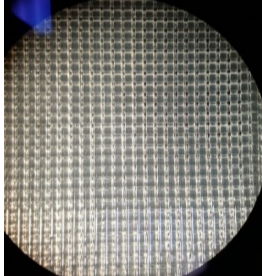
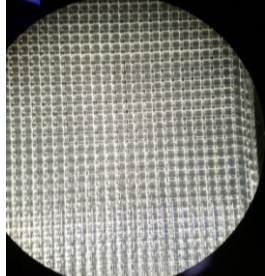
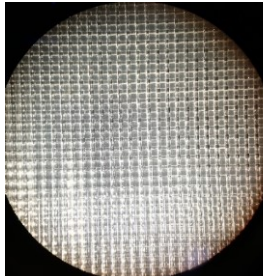
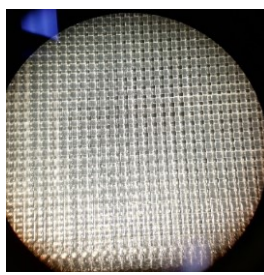
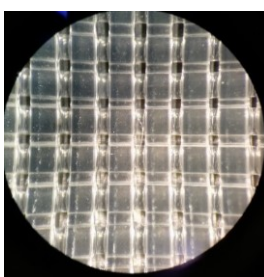
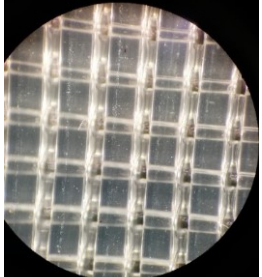
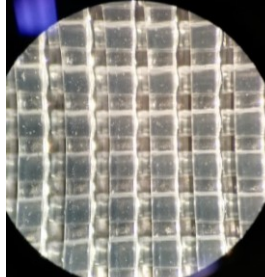
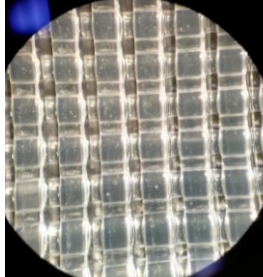
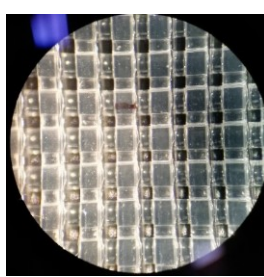
Venkataraman, N.; Rangarajan, S.; Matthewson, M. J.; Harper, B.; Safari, A.; Danforth, S. C.; Wu, G.; Langrana, N.; Gucer, S.; Yardimci, A. 2000. Feedstock material property - process relationships in fused deposition of ceramics (FDC). *Rapid Prototyping Journal*. Vol. 6, No 4, 244-253. Viitattu 28.3.2021. <https://doi.org/10.1108/13552540010373344>

Xu, X.; Awad, A.; Robles-Martinez, P.; Gaisford, S.; Goyanes, A.; Basit, A. W. 2020. Vat photopolymerization 3D printing for advanced drug delivery and medical device applications. *Journal of Controlled Release*. Vol. 329, 743-757. Viitattu 7.2.2021. <https://doi-org.ezproxy.turkuamk.fi/10.1016/j.jconrel.2020.10.008>

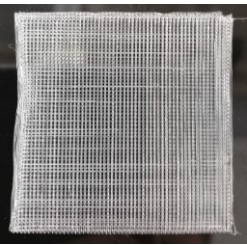
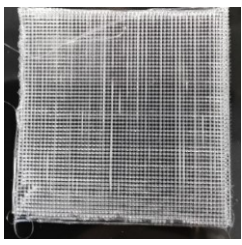
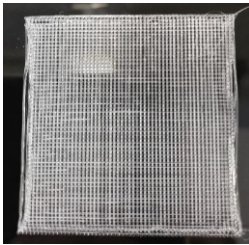
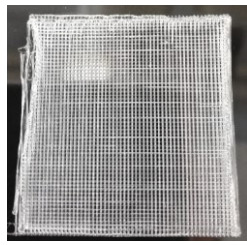
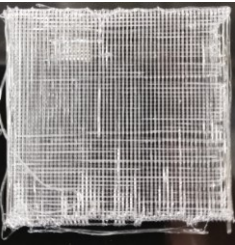
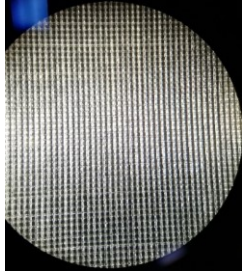
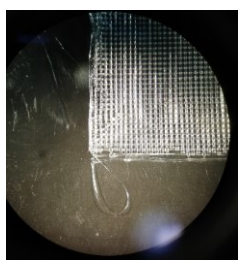
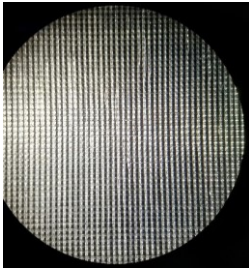
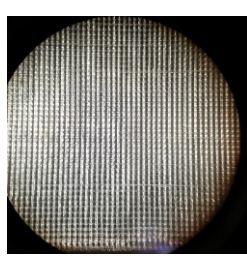
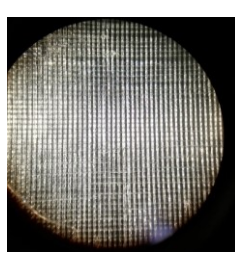
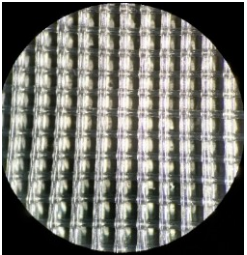
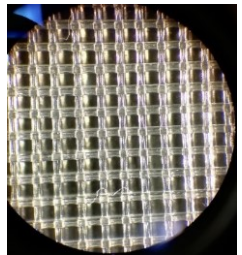
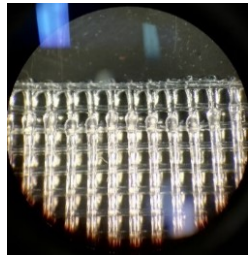
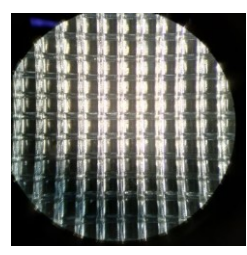
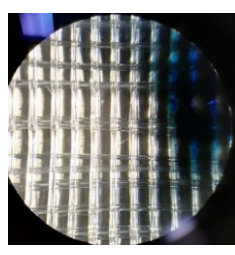
Yang, W. & Pierstorff, E. 2012. Reservoir-Based Polymer Drug Delivery Systems. *Journal of Laboratory Automation*. Vol. 17, No 1, 50-58. Viitattu 19.2.2021. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2211068211428189>

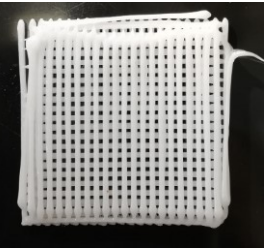
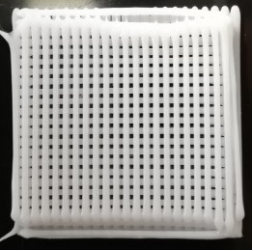
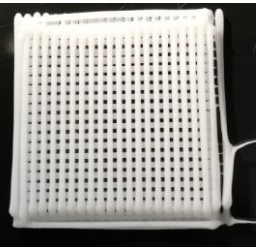
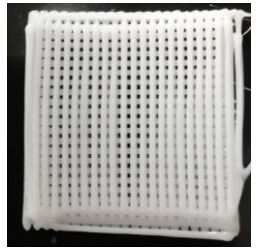
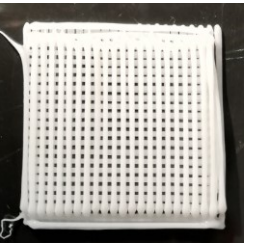
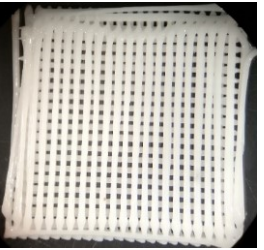
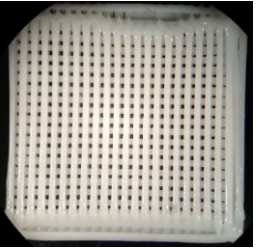
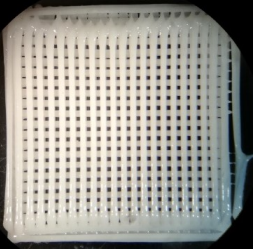
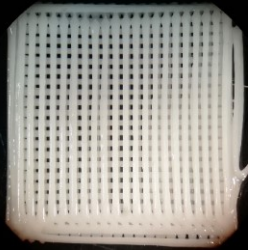
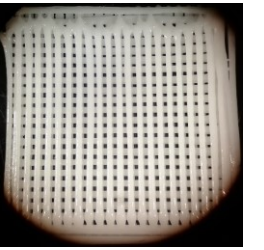
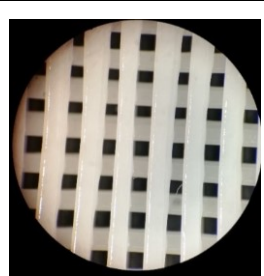
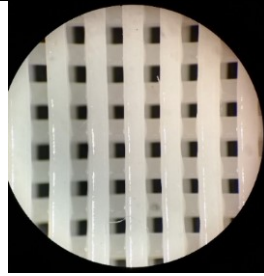
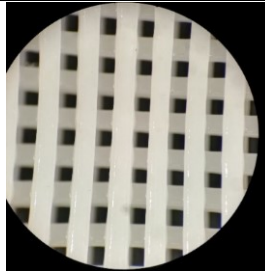
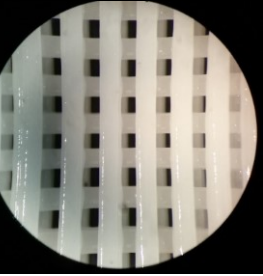
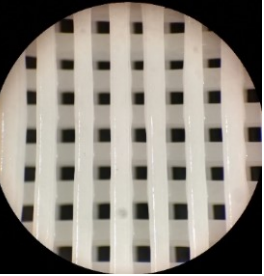
Yu, D.; Branford-White, C.; Ma, Z.; Zhu, L.; Li, X.; Yang, X. 2008. Novel drug delivery devices for providing linear release profiles fabricated by 3DP. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 370, No 1-2, 160-166. Viitattu 27.2.2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.12.008>

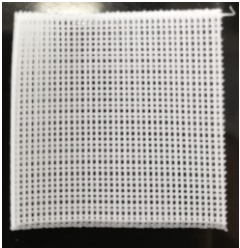
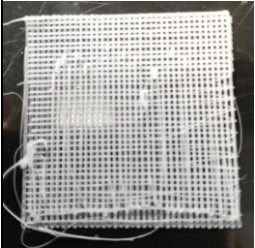

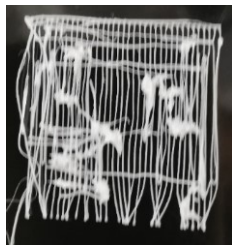
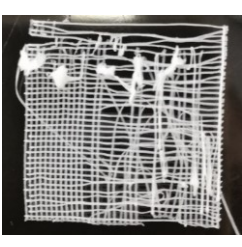
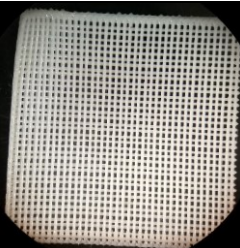
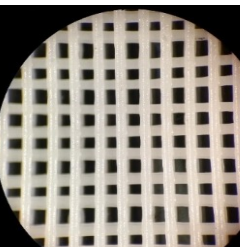
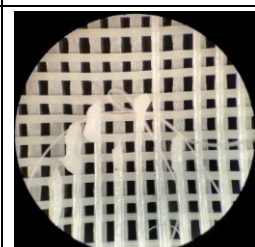
## Kuvakoosteet tulostetuista näytteistä

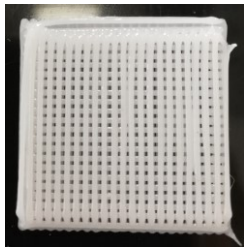
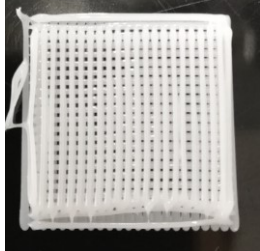
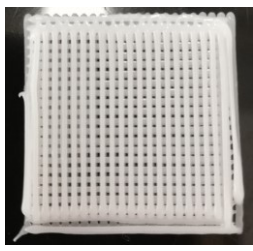
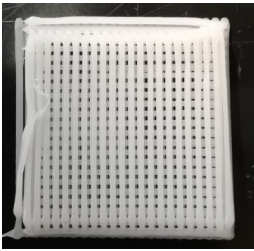
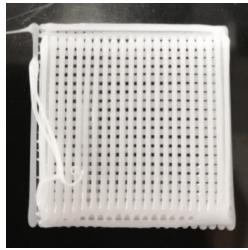
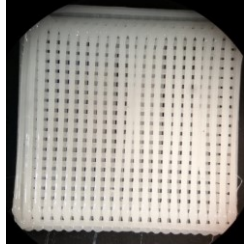
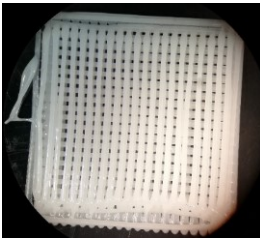
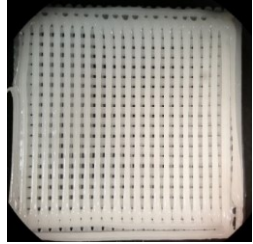
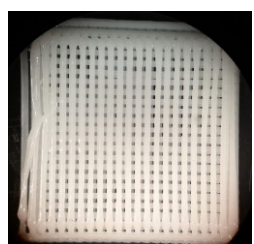
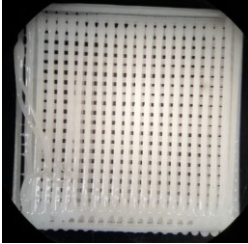
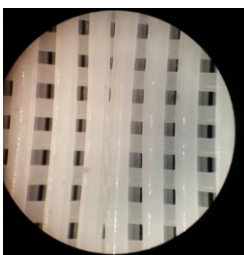
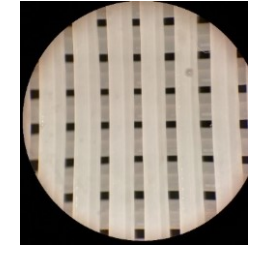
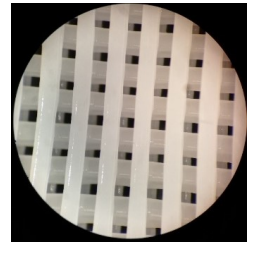
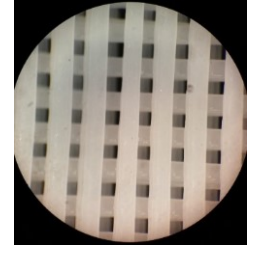
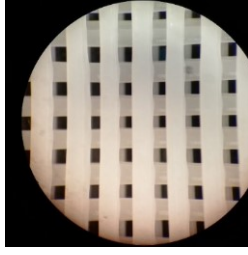
Polymeeri sample06					
Suurennos	Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näyte 4	Näyte 5
1x					
7x					
30x					

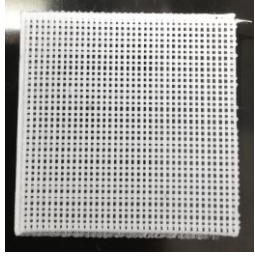
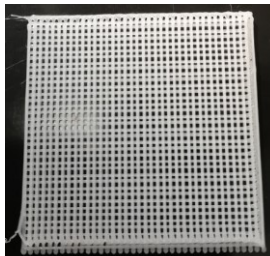
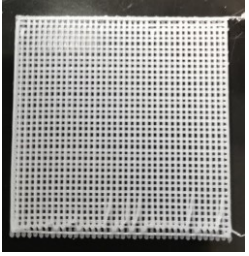
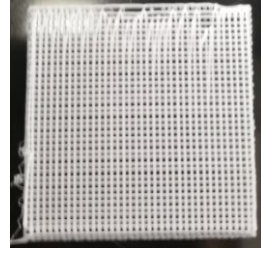
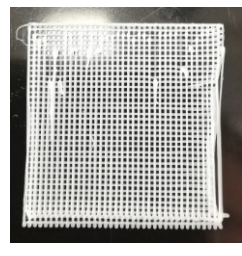
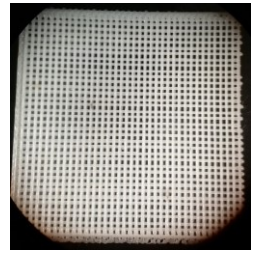
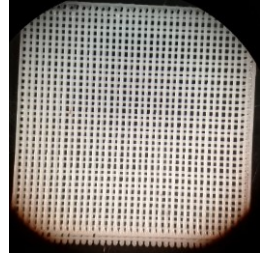
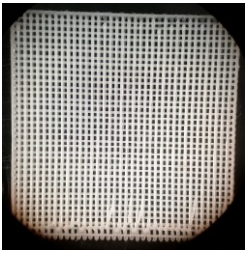
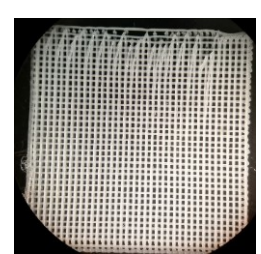
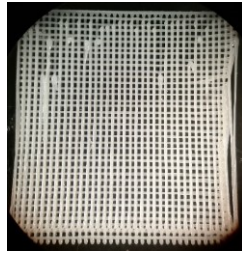
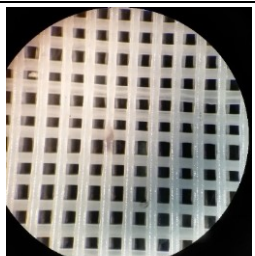
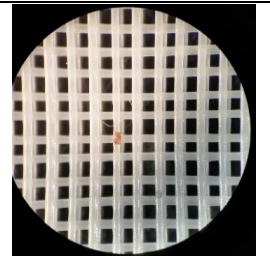
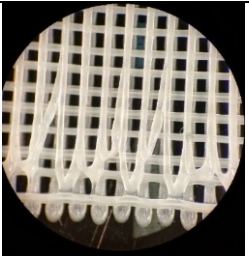
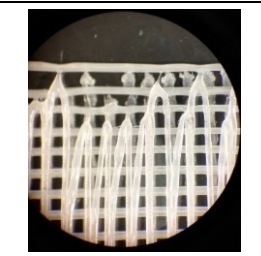
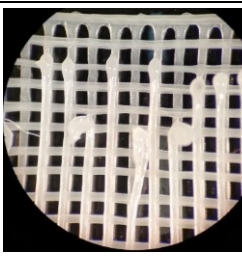


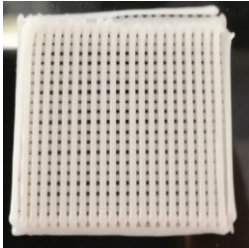
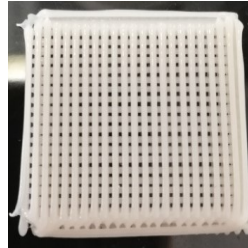
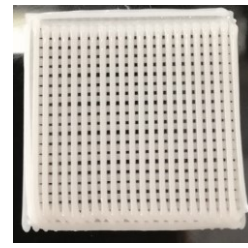
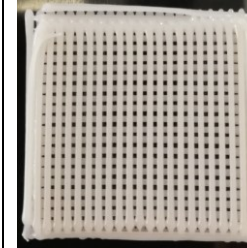
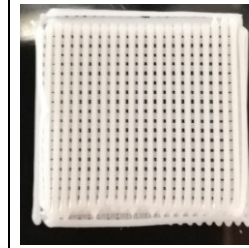
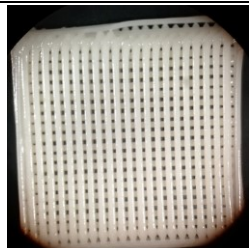
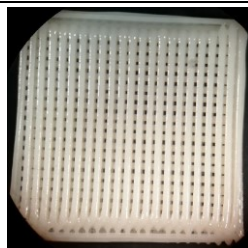
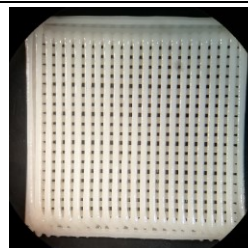
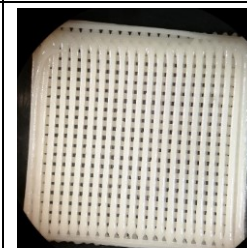
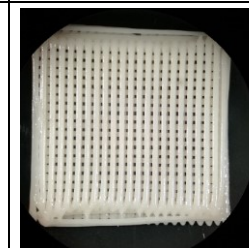
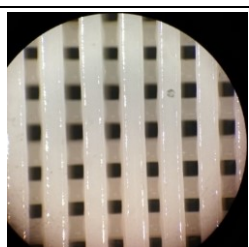
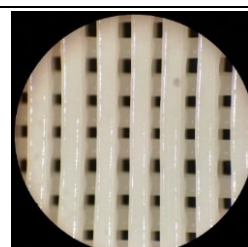
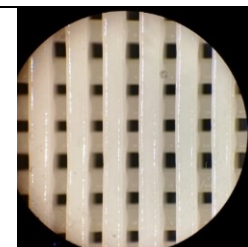
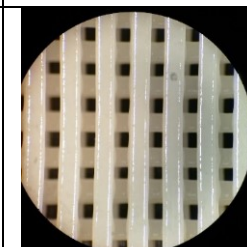
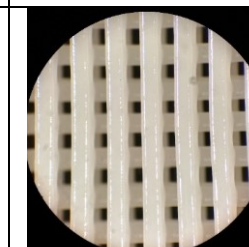
Polymeeri sample02					
Suurennos	Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näyte 4	Näyte 5
1x					
7x					
30x					


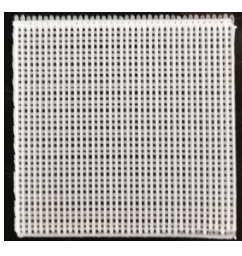
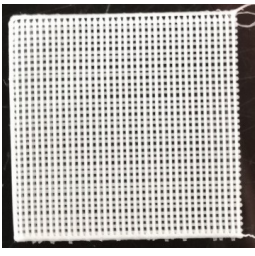
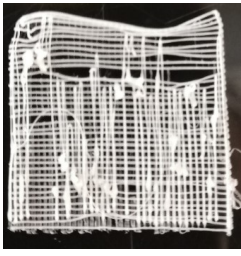
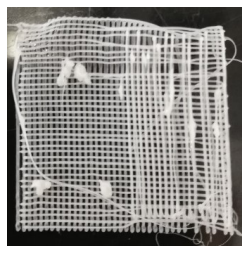
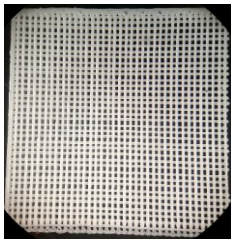
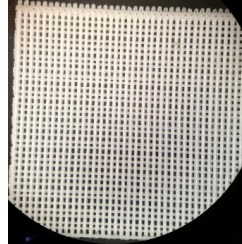
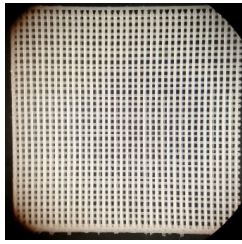
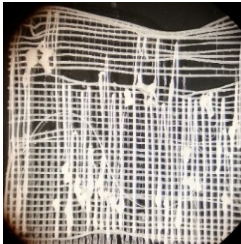
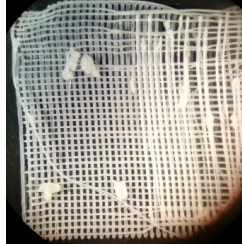
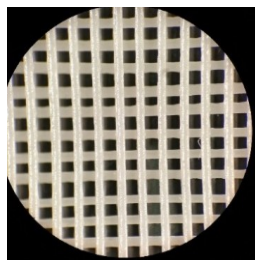
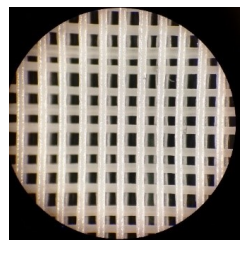
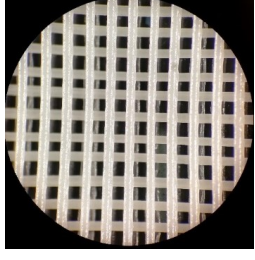
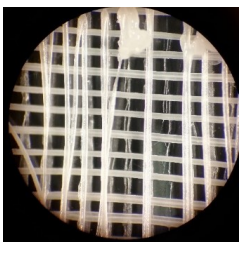
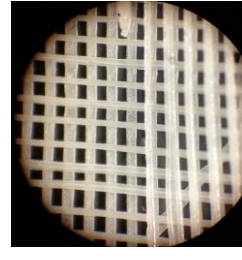
Polymeeri + BaSO <sub>4</sub> 20 % sample06					
Suurennos	Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näyte 4	Näyte 5
1x					
7x					
30x					

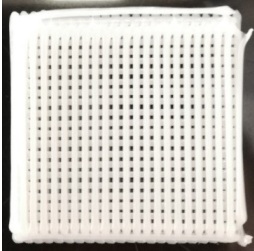
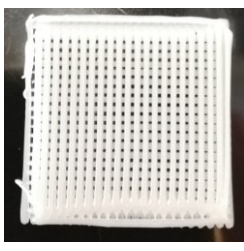
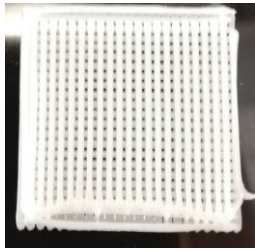
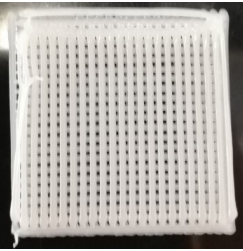
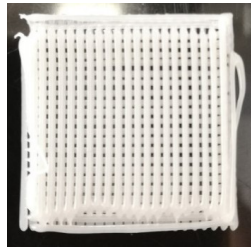
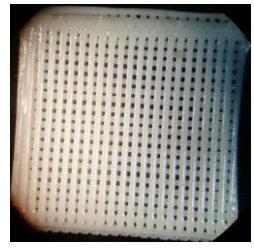
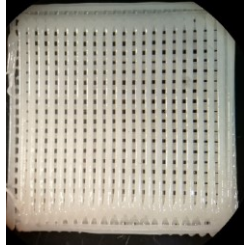
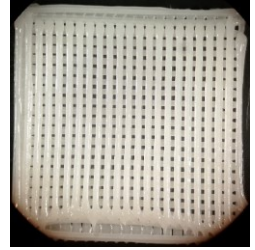
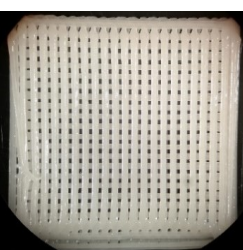
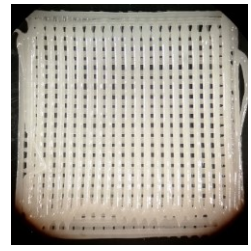
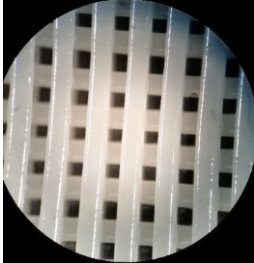
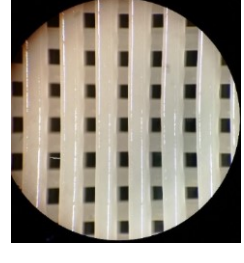
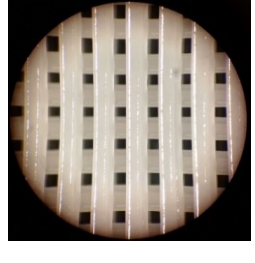
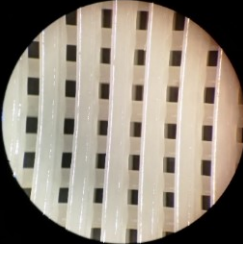
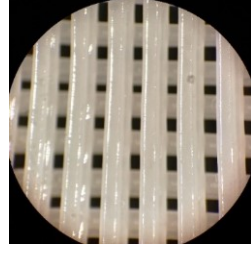
Polymeeri + BaSO <sub>4</sub> 20 % sample02					
Suurennos	Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näyte 4	Näyte 5
1x					
7x		Ei kuvaa	Ei kuvaa	Ei kuvaa	Ei kuvaa
30x			Ei kuvaa	Ei kuvaa	Ei kuvaa

Polymeeri + BaSO <sub>4</sub> 10 % sample06					
Suurennos	Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näyte 4	Näyte 5
1x					
7x					
30x					

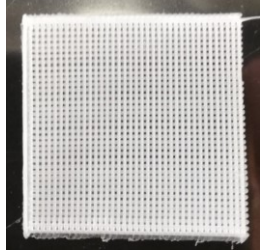

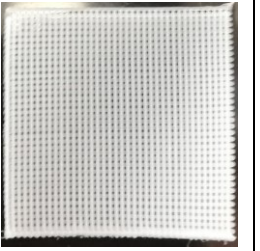
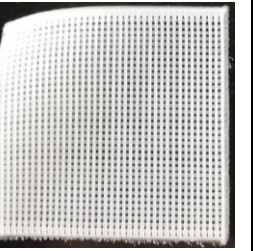

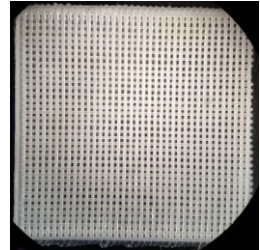
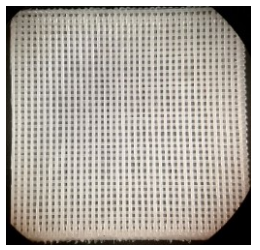
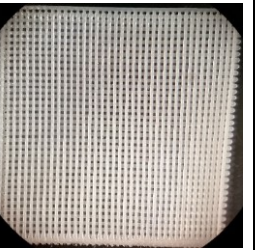
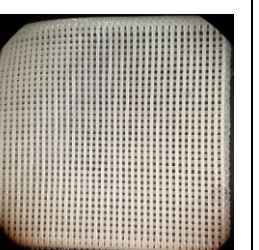
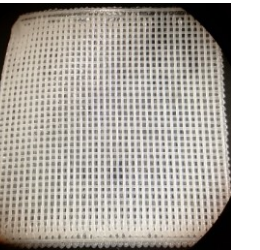
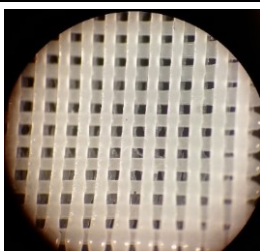
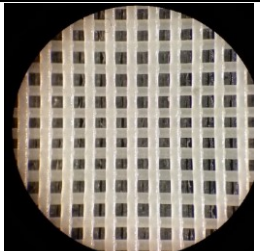
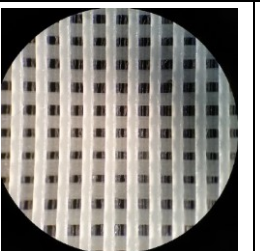
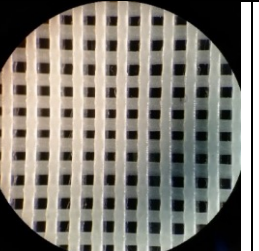
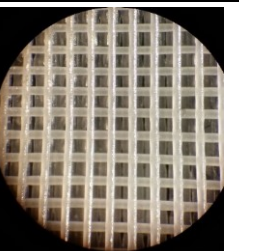
Polymeeri + BaSO <sub>4</sub> 10 % sample02					
Suurennos	Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näyte 4	Näyte 5
1x					
7x					
30x					

Polymeeri + CaCO <sub>3</sub> 20 % sample06					
Suurennos	Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näyte 4	Näyte 5
1x					
7x					
30x					

Polymeeri + CaCO <sub>3</sub> 20 % sample02					
Suurennos	Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näyte 4	Näyte 5
1x					
7x					
30x					

Polymeeri + CaCO <sub>3</sub> 10 % sample06					
Suurennos	Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näyte 4	Näyte 5
1x					
7x					
30x					



Polymeeri + CaCO <sub>3</sub> 10 % sample02					
Suurennos	Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näyte 4	Näyte 5
1x					
7x					
30x					

## Videomittaustulokset

Mitat näytteestä:	Polymeeri sample06					
Sivun pituus (Y)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteeet	
	Kohta 1 (mm)	34,974	34,774	34,920	ka (mm)	34,907
	Kohta 2 (mm)	34,966	34,794	35,060	RSD (%)	0,288
	Kohta 3 (mm)	34,962	34,783	34,934	ka poikkeama (mm)	-0,593
	ka (mm)	34,967	34,784	34,971	suht. Poikkeama (%)	-1,669
	keskihajonta (mm)	0,006	0,010	0,077	teoreettinen arvo	35,500
	RSD (%)	0,017	0,029	0,220		
	ka poikkeama (mm)	-0,533	-0,716	-0,529		
Sivun pituus (X)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteeet	
	Kohta 1 (mm)	35,482	35,273	34,780	ka (mm)	35,208
	Kohta 2 (mm)	35,476	35,293	34,887	RSD (%)	0,823
	Kohta 3 (mm)	35,506	35,324	34,854	ka poikkeama (mm)	-0,292
	ka (mm)	35,488	35,297	34,840	suht. Poikkeama (%)	-0,822
	keskihajonta (mm)	0,016	0,026	0,055	teoreettinen arvo	35,500
	RSD (%)	0,045	0,073	0,157		
	ka poikkeama (mm)	-0,012	-0,203	-0,660		
Viivan korkeus (D)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteeet	
	Piste 1 (mm)	0,573	0,600	0,569	ka (mm)	0,590
	Piste 2 (mm)	0,545	0,518	0,607	RSD (%)	5,362
	Piste 3 (mm)	0,605	0,601	0,595	ka poikkeama (mm)	-0,020
	Piste 4 (mm)	0,613	0,641	0,594	suht. Poikkeama (%)	-3,301
	Piste 5 (mm)	0,584	0,571	0,632	teoreettinen arvo	0,610
	ka (mm)	0,584	0,586	0,599		
	keskihajonta (mm)	0,027	0,046	0,023		
RSD (%)	4,630	7,768	3,816			
ka poikkeama (mm)	-0,026	-0,024	-0,011			
Viivan paksuus (A)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteeet	
	Piste 1 (mm)	0,703	0,780	0,615	ka (mm)	0,674
	Piste 2 (mm)	0,700	0,764	0,617	RSD (%)	8,317
	Piste 3 (mm)	0,704	0,688	0,654	ka poikkeama (mm)	0,064
	Piste 4 (mm)	0,664	0,695	0,589	suht. Poikkeama (%)	10,536
	Piste 5 (mm)	0,631	0,703	0,607	teoreettinen arvo	0,610
	ka (mm)	0,680	0,726	0,616		
	keskihajonta (mm)	0,032	0,043	0,024		
RSD (%)	4,740	5,882	3,852			
ka poikkeama (mm)	0,070	0,116	0,006			
Näytekappaleen korkeus (C)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteeet	
	Piste 1 (mm)	1,608	1,664	1,573	ka (mm)	1,629
	Piste 2 (mm)	1,612	1,627	1,573	RSD (%)	2,722
	Piste 3 (mm)	1,648	1,636	1,594	ka poikkeama (mm)	-0,201
	Piste 4 (mm)	1,650	1,700	1,603	suht. Poikkeama (%)	-10,991
	Piste 5 (mm)	1,638	1,725	1,582	teoreettinen arvo	1,830
	ka (mm)	1,631	1,670	1,585		
	keskihajonta (mm)	0,020	0,042	0,013		
RSD (%)	1,222	2,498	0,836			
ka poikkeama (mm)	-0,199	-0,160	-0,245			
viivojen etäisyys (B)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteeet	
	Piste 1 (mm)	0,281	0,240	0,382	ka (mm)	0,326
	Piste 2 (mm)	0,328	0,207	0,349	RSD (%)	16,941
	Piste 3 (mm)	0,310	0,344	0,350	ka poikkeama (mm)	-0,074
	Piste 4 (mm)	0,326	0,299	0,416	suht. Poikkeama (%)	-18,517
	Piste 5 (mm)	0,378	0,305	0,374	teoreettinen arvo	0,400
	ka (mm)	0,325	0,279	0,374		
	keskihajonta (mm)	0,035	0,055	0,028		
RSD (%)	10,869	19,637	7,354			
ka poikkeama (mm)	-0,075	-0,121	-0,026			

Mitat näytteestä:	Baso4 10% sample06					
Sivun pituus (Y)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Kohta 1 (mm)	22,933	22,893	22,888	ka (mm)	22,828
	Kohta 2 (mm)	22,894	22,808	22,783	RSD (%)	0,984
	Kohta 3 (mm)	23,133	22,294	22,828	ka poikkeama (mm)	-0,402
	ka (mm)	22,987	22,665	22,833	suht. Poikkeama (%)	-1,730
	keskihajonta (mm)	0,128	0,324	0,053	teoreettinen arvo	23,230
	RSD (%)	0,558	1,430	0,231		
	ka poikkeama (mm)	-0,243	-0,565	-0,397		
Sivun pituus (X)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Kohta 1 (mm)	23,192	23,159	23,133	ka (mm)	23,169
	Kohta 2 (mm)	23,248	22,933	23,283	RSD (%)	0,453
	Kohta 3 (mm)	23,115	23,208	23,252	ka poikkeama (mm)	-0,061
	ka (mm)	23,185	23,100	23,223	suht. Poikkeama (%)	-0,262
	keskihajonta (mm)	0,067	0,147	0,079	teoreettinen arvo	23,230
	RSD (%)	0,288	0,635	0,341		
	ka poikkeama (mm)	-0,045	-0,130	-0,007		
Viivan korkeus (D)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,528	0,711	0,613	ka (mm)	0,582
	Piste 2 (mm)	0,516	0,540	0,593	RSD (%)	9,247
	Piste 3 (mm)	0,496	0,615	0,593	ka poikkeama (mm)	-0,028
	Piste 4 (mm)	0,570	0,594	0,631	suht. Poikkeama (%)	-4,525
	Piste 5 (mm)	0,543	0,579	0,614	teoreettinen arvo	0,610
	ka (mm)	0,531	0,608	0,609		
	keskihajonta (mm)	0,028	0,064	0,016		
RSD (%)	5,266	10,509	2,644			
ka poikkeama (mm)	-0,079	-0,002	-0,001			
Viivan paksuus (A)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,653	0,733	0,797	ka (mm)	0,657
	Piste 2 (mm)	0,609	0,504	0,581	RSD (%)	15,815
	Piste 3 (mm)	0,577	0,787	0,731	ka poikkeama (mm)	0,047
	Piste 4 (mm)	0,596	0,806	0,776	suht. Poikkeama (%)	7,738
	Piste 5 (mm)	0,609	0,556	0,543	teoreettinen arvo	0,610
	ka (mm)	0,609	0,677	0,686		
	keskihajonta (mm)	0,028	0,138	0,116		
RSD (%)	4,594	20,414	16,934			
ka poikkeama (mm)	-0,001	0,067	0,076			
Näytekappaleen korkeus (C)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	1,377	1,353	1,378	ka (mm)	1,365
	Piste 2 (mm)	1,408	1,300	1,338	RSD (%)	3,049
	Piste 3 (mm)	1,343	1,298	1,377	ka poikkeama (mm)	-0,465
	Piste 4 (mm)	1,395	1,373	1,358	suht. Poikkeama (%)	-25,421
	Piste 5 (mm)	1,420	1,381	1,387	teoreettinen arvo	1,830
	ka (mm)	1,389	1,341	1,368		
	keskihajonta (mm)	0,030	0,040	0,020		
RSD (%)	2,166	2,959	1,435			
ka poikkeama (mm)	-0,441	-0,489	-0,462			
viivojen etäisyys (B)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,373	0,255	0,265	ka (mm)	0,340
	Piste 2 (mm)	0,405	0,411	0,401	RSD (%)	26,238
	Piste 3 (mm)	0,444	0,198	0,260	ka poikkeama (mm)	-0,060
	Piste 4 (mm)	0,375	0,223	0,256	suht. Poikkeama (%)	-14,967
	Piste 5 (mm)	0,333	0,464	0,439	teoreettinen arvo	0,400
	ka (mm)	0,386	0,310	0,324		
	keskihajonta (mm)	0,041	0,119	0,089		
RSD (%)	10,700	38,501	27,309			
ka poikkeama (mm)	-0,014	-0,090	-0,076			

Mitat näytteestä:	Baso4 20% sample06					
Sivun pituus (Y)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Kohta 1 (mm)	22,490	22,774	23,198	ka (mm)	22,740
	Kohta 2 (mm)	22,739	22,734	22,642	RSD (%)	1,352
	Kohta 3 (mm)	22,146	23,059	22,874	ka poikkeama (mm)	-0,490
	ka (mm)	22,458	22,856	22,905	suht. Poikkeama (%)	-2,111
	keskihajonta (mm)	0,298	0,177	0,279	teoreettinen arvo	23,230
	RSD (%)	1,326	0,775	1,219		
	ka poikkeama (mm)	-0,772	-0,374	-0,325		
Sivun pituus (X)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	esarjan kaikki mittapisteet	
	Kohta 1 (mm)	22,715	22,788	22,985	ka (mm)	22,699
	Kohta 2 (mm)	22,377	22,947	22,962	RSD (%)	1,375
	Kohta 3 (mm)	22,093	22,920	22,501	ka poikkeama (mm)	-0,531
	ka (mm)	22,395	22,885	22,816	suht. Poikkeama (%)	-2,287
	keskihajonta (mm)	0,311	0,085	0,273	teoreettinen arvo	23,230
	RSD (%)	1,390	0,372	1,197		
	ka poikkeama (mm)	-0,835	-0,345	-0,414		
Viivan korkeus (D)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	esarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,553	0,542	0,602	ka (mm)	0,585
	Piste 2 (mm)	0,541	0,548	0,580	RSD (%)	6,956
	Piste 3 (mm)	0,533	0,566	0,609	ka poikkeama (mm)	-0,025
	Piste 4 (mm)	0,608	0,615	0,607	suht. Poikkeama (%)	-4,066
	Piste 5 (mm)	0,588	0,596	0,690	teoreettinen arvo	0,610
	ka (mm)	0,565	0,573	0,618		
	keskihajonta (mm)	0,032	0,031	0,042		
RSD (%)	5,685	5,465	6,815			
ka poikkeama (mm)	-0,045	-0,037	0,008			
Viivan paksuus (A)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	esarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,556	0,703	0,649	ka (mm)	0,631
	Piste 2 (mm)	0,592	0,748	0,634	RSD (%)	12,463
	Piste 3 (mm)	0,517	0,581	0,610	ka poikkeama (mm)	0,021
	Piste 4 (mm)	0,613	0,750	0,622	suht. Poikkeama (%)	3,508
	Piste 5 (mm)	0,559	0,564	0,773	teoreettinen arvo	0,610
	ka (mm)	0,567	0,669	0,658		
	keskihajonta (mm)	0,037	0,090	0,066		
RSD (%)	6,491	13,517	10,053			
ka poikkeama (mm)	-0,043	0,059	0,048			
Näytekappaleen korkeus (C)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	esarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	1,569	1,564	1,617	ka (mm)	1,590
	Piste 2 (mm)	1,587	1,532	1,630	RSD (%)	2,271
	Piste 3 (mm)	1,561	1,554	1,610	ka poikkeama (mm)	-0,240
	Piste 4 (mm)	1,638	1,580	1,617	suht. Poikkeama (%)	-13,093
	Piste 5 (mm)	1,602	1,545	1,650	teoreettinen arvo	1,830
	ka (mm)	1,591	1,555	1,625		
	keskihajonta (mm)	0,031	0,018	0,016		
RSD (%)	1,919	1,175	0,974			
ka poikkeama (mm)	-0,239	-0,275	-0,205			
viivojen etäisyys (B)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	esarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,435	0,320	0,354	ka (mm)	0,381
	Piste 2 (mm)	0,420	0,352	0,368	RSD (%)	17,640
	Piste 3 (mm)	0,461	0,453	0,424	ka poikkeama (mm)	-0,019
	Piste 4 (mm)	0,368	0,196	0,399	suht. Poikkeama (%)	-4,633
	Piste 5 (mm)	0,384	0,444	0,344	teoreettinen arvo	0,400
	ka (mm)	0,414	0,353	0,378		
	keskihajonta (mm)	0,038	0,105	0,033		
RSD (%)	9,128	29,718	8,768			
ka poikkeama (mm)	0,014	-0,047	-0,022			

Mitat näytteestä:	CaCO3 10% sample06					
Sivun pituus (Y)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Kohta 1 (mm)	22,711	22,810	22,778	ka (mm)	22,799
	Kohta 2 (mm)	22,678	22,716	22,679	RSD (%)	0,557
	Kohta 3 (mm)	23,062	22,842	22,916	ka poikkeama (mm)	-0,431
	ka (mm)	22,817	22,789	22,791	suht. Poikkeama (%)	-1,855
	keskihajonta (mm)	0,213	0,065	0,119	teoreettinen arvo	23,230
	RSD (%)	0,933	0,287	0,522		
	ka poikkeama (mm)	-0,413	-0,441	-0,439		
Sivun pituus (X)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Kohta 1 (mm)	22,966	22,813	22,901	ka (mm)	22,965
	Kohta 2 (mm)	23,098	23,043	23,055	RSD (%)	0,396
	Kohta 3 (mm)	22,963	22,881	22,964	ka poikkeama (mm)	-0,265
	ka (mm)	23,009	22,912	22,973	suht. Poikkeama (%)	-1,141
	keskihajonta (mm)	0,077	0,118	0,077	teoreettinen arvo	23,230
	RSD (%)	0,335	0,516	0,337		
	ka poikkeama (mm)	-0,221	-0,318	-0,257		
Viivan korkeus (D)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,527	0,567	0,585	ka (mm)	0,563
	Piste 2 (mm)	0,508	0,558	0,659	RSD (%)	6,162
	Piste 3 (mm)	0,532	0,571	0,543	ka poikkeama (mm)	-0,047
	Piste 4 (mm)	0,569	0,576	0,542	suht. Poikkeama (%)	-7,650
	Piste 5 (mm)	0,555	0,570	0,588	teoreettinen arvo	0,610
	ka (mm)	0,538	0,568	0,583		
	keskihajonta (mm)	0,024	0,007	0,048		
RSD (%)	4,462	1,171	8,169			
ka poikkeama (mm)	-0,072	-0,042	-0,027			
Viivan paksuus (A)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,580	0,576	0,612	ka (mm)	0,600
	Piste 2 (mm)	0,563	0,565	0,700	RSD (%)	10,332
	Piste 3 (mm)	0,551	0,564	0,666	ka poikkeama (mm)	-0,010
	Piste 4 (mm)	0,596	0,647	0,553	suht. Poikkeama (%)	-1,607
	Piste 5 (mm)	0,580	0,511	0,739	teoreettinen arvo	0,610
	ka (mm)	0,574	0,573	0,654		
	keskihajonta (mm)	0,017	0,049	0,073		
RSD (%)	3,025	8,499	11,197			
ka poikkeama (mm)	-0,036	-0,037	0,044			
Näytekappaleen korkeus (C)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	1,470	1,568	1,479	ka (mm)	1,500
	Piste 2 (mm)	1,506	1,487	1,529	RSD (%)	3,351
	Piste 3 (mm)	1,481	1,537	1,456	ka poikkeama (mm)	-0,330
	Piste 4 (mm)	1,516	1,539	1,405	suht. Poikkeama (%)	-18,051
	Piste 5 (mm)	1,541	1,568	1,413	teoreettinen arvo	1,830
	ka (mm)	1,503	1,540	1,456		
	keskihajonta (mm)	0,028	0,033	0,051		
RSD (%)	1,881	2,151	3,485			
ka poikkeama (mm)	-0,327	-0,290	-0,374			
viivojen etäisyys (B)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,474	0,395	0,421	ka (mm)	0,402
	Piste 2 (mm)	0,471	0,397	0,337	RSD (%)	17,943
	Piste 3 (mm)	0,500	0,466	0,315	ka poikkeama (mm)	0,002
	Piste 4 (mm)	0,360	0,315	0,440	suht. Poikkeama (%)	0,483
	Piste 5 (mm)	0,391	0,484	0,263	teoreettinen arvo	0,400
	ka (mm)	0,439	0,411	0,355		
	keskihajonta (mm)	0,060	0,067	0,074		
RSD (%)	13,716	16,315	20,864			
ka poikkeama (mm)	0,039	0,011	-0,045			

Mitat näytteestä:	CaCO <sub>3</sub> 20% sample06					
Sivun pituus (Y)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteeet	
	Kohta 1 (mm)	22,568	22,835	22,753	ka (mm)	22,726
	Kohta 2 (mm)	22,652	22,720	22,648	RSD (%)	0,556
	Kohta 3 (mm)	22,991	22,636	22,733	ka poikkeama (mm)	-0,504
	ka (mm)	22,737	22,730	22,711	suht. Poikkeama (%)	-2,169
	keskihajonta (mm)	0,224	0,100	0,056	teoreettinen arvo	23,230
	RSD (%)	0,985	0,440	0,245		
	ka poikkeama (mm)	-0,493	-0,500	-0,519		
Sivun pituus (X)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteeet	
	Kohta 1 (mm)	23,000	22,581	22,943	ka (mm)	22,824
	Kohta 2 (mm)	22,643	22,980	23,006	RSD (%)	1,122
	Kohta 3 (mm)	22,296	23,010	22,955	ka poikkeama (mm)	-0,406
	ka (mm)	22,646	22,857	22,968	suht. Poikkeama (%)	-1,749
	keskihajonta (mm)	0,352	0,239	0,033	teoreettinen arvo	23,230
	RSD (%)	1,554	1,048	0,146		
	ka poikkeama (mm)	-0,584	-0,373	-0,262		
Viivan korkeus (D)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteeet	
	Piste 1 (mm)	0,556	0,585	0,607	ka (mm)	0,578
	Piste 2 (mm)	0,541	0,595	0,613	RSD (%)	3,709
	Piste 3 (mm)	0,555	0,577	0,580	ka poikkeama (mm)	-0,032
	Piste 4 (mm)	0,606	0,569	0,585	suht. Poikkeama (%)	-5,213
	Piste 5 (mm)	0,581	0,552	0,571	teoreettinen arvo	0,610
	ka (mm)	0,568	0,576	0,591		
	keskihajonta (mm)	0,026	0,016	0,018		
RSD (%)	4,537	2,838	3,046			
ka poikkeama (mm)	-0,042	-0,034	-0,019			
Viivan paksuus (A)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteeet	
	Piste 1 (mm)	0,580	0,657	0,645	ka (mm)	0,646
	Piste 2 (mm)	0,649	0,667	0,618	RSD (%)	5,231
	Piste 3 (mm)	0,623	0,670	0,663	ka poikkeama (mm)	0,036
	Piste 4 (mm)	0,656	0,681	0,677	suht. Poikkeama (%)	5,923
	Piste 5 (mm)	0,572	0,656	0,678	teoreettinen arvo	0,610
	ka (mm)	0,616	0,666	0,656		
	keskihajonta (mm)	0,039	0,010	0,025		
RSD (%)	6,272	1,543	3,839			
ka poikkeama (mm)	0,006	0,056	0,046			
Näytekappaleen korkeus (C)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteeet	
	Piste 1 (mm)	1,649	1,718	1,670	ka (mm)	1,692
	Piste 2 (mm)	1,670	1,725	1,724	RSD (%)	1,565
	Piste 3 (mm)	1,665	1,711	1,716	ka poikkeama (mm)	-0,138
	Piste 4 (mm)	1,688	1,713	1,694	suht. Poikkeama (%)	-7,556
	Piste 5 (mm)	1,706	1,652	1,675	teoreettinen arvo	1,830
	ka (mm)	1,676	1,704	1,696		
	keskihajonta (mm)	0,022	0,029	0,024		
RSD (%)	1,311	1,729	1,416			
ka poikkeama (mm)	-0,154	-0,126	-0,134			
viivojen etäisyys (B)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteeet	
	Piste 1 (mm)	0,365	0,391	0,427	ka (mm)	0,357
	Piste 2 (mm)	0,368	0,357	0,414	RSD (%)	16,988
	Piste 3 (mm)	0,329	0,405	0,437	ka poikkeama (mm)	-0,043
	Piste 4 (mm)	0,225	0,309	0,291	suht. Poikkeama (%)	-10,717
	Piste 5 (mm)	0,415	0,289	0,335	teoreettinen arvo	0,400
	ka (mm)	0,340	0,350	0,381		
	keskihajonta (mm)	0,071	0,050	0,064		
RSD (%)	20,969	14,389	16,895			
ka poikkeama (mm)	-0,060	-0,050	-0,019			

Mitat näytteestä:	Polymeeri sample02					
Sivun pituus (Y)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Kohta 1 (mm)	34,207	33,604	33,243	ka (mm)	33,714
	Kohta 2 (mm)	34,108	33,574	33,466	RSD (%)	0,914
	Kohta 3 (mm)	33,912	33,677	33,638	ka poikkeama (mm)	-1,666
	ka (mm)	34,076	33,618	33,449	suht. Poikkeama (%)	-4,708
	keskihajonta (mm)	0,150	0,053	0,198	teoreettinen arvo	35,380
	RSD (%)	0,441	0,158	0,592		
	ka poikkeama (mm)	-1,304	-1,762	-1,931		
Sivun pituus (X)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Kohta 1 (mm)	35,138	34,332	34,858	ka (mm)	34,735
	Kohta 2 (mm)	35,080	34,533	34,778	RSD (%)	1,109
	Kohta 3 (mm)	35,016	34,313	34,807	ka poikkeama (mm)	-0,645
	ka (mm)	35,078	34,393	34,814	suht. Poikkeama (%)	-1,822
	keskihajonta (mm)	0,061	0,122	0,041	teoreettinen arvo	35,380
	RSD (%)	0,174	0,354	0,116		
	ka poikkeama (mm)	-0,302	-0,987	-0,566		
Viivan korkeus (D)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,007	0,238	0,216	ka (mm)	0,249
	Piste 2 (mm)	0,229	0,226	0,222	RSD (%)	27,703
	Piste 3 (mm)	0,296	0,221	0,287	ka poikkeama (mm)	0,039
	Piste 4 (mm)	0,205	0,222	0,222	suht. Poikkeama (%)	18,738
	Piste 5 (mm)	0,231	0,213	0,472	teoreettinen arvo	0,210
	ka (mm)	0,240	0,224	0,284		
	keskihajonta (mm)	0,039	0,009	0,109		
	RSD (%)	16,233	4,079	38,464		
ka poikkeama (mm)	0,030	0,014	0,074			
Viivan paksuus (A)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,186	0,238	0,209	ka (mm)	0,213
	Piste 2 (mm)	0,205	0,224	0,219	RSD (%)	7,063
	Piste 3 (mm)	0,212	0,196	0,186	ka poikkeama (mm)	0,003
	Piste 4 (mm)	0,227	0,212	0,186	suht. Poikkeama (%)	1,381
	Piste 5 (mm)	0,216	0,213	0,182	teoreettinen arvo	0,210
	ka (mm)	0,209	0,217	0,196		
	keskihajonta (mm)	0,015	0,016	0,017		
	RSD (%)	7,276	7,194	8,417		
ka poikkeama (mm)	-0,001	0,007	-0,014			
Näytekappaleen korkeus (C)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,680	0,758	0,674	ka (mm)	0,724
	Piste 2 (mm)	0,710	0,728	0,664	RSD (%)	3,289
	Piste 3 (mm)	0,719	0,752	0,684	ka poikkeama (mm)	0,094
	Piste 4 (mm)	0,700	0,716	0,673	suht. Poikkeama (%)	14,873
	Piste 5 (mm)	0,739	0,735	0,707	teoreettinen arvo	0,630
	ka (mm)	0,710	0,738	0,680		
	keskihajonta (mm)	0,022	0,017	0,016		
	RSD (%)	3,088	2,337	2,421		
ka poikkeama (mm)	0,080	0,108	0,050			
viivojen etäisyys (B)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,430	0,409	0,435	ka (mm)	0,401
	Piste 2 (mm)	0,412	0,420	0,433	RSD (%)	7,054
	Piste 3 (mm)	0,421	0,364	0,369	ka poikkeama (mm)	0,001
	Piste 4 (mm)	0,419	0,363	0,366	suht. Poikkeama (%)	0,275
	Piste 5 (mm)	0,417	0,356	0,372	teoreettinen arvo	0,400
	ka (mm)	0,420	0,382	0,395		
	keskihajonta (mm)	0,007	0,030	0,036		
	RSD (%)	1,575	7,772	9,031		
ka poikkeama (mm)	0,020	-0,018	-0,005			

Mitat näytteestä:	Baso4 10% sample02					
Sivun pituus (Y)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteeet	
	Kohta 1 (mm)	23,036	22,851	22,716	ka (mm)	22,825
	Kohta 2 (mm)	22,758	22,742	22,809	RSD (%)	0,576
	Kohta 3 (mm)	23,039	22,672	22,801	ka poikkeama (mm)	-0,355
	ka (mm)	22,944	22,755	22,775	suht. Poikkeama (%)	-1,532
	keskihajonta (mm)	0,161	0,090	0,052	teoreettinen arvo	23,180
	RSD (%)	0,703	0,396	0,226		
	ka poikkeama (mm)	-0,236	-0,425	-0,405		
Sivun pituus (X)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteeet	
	Kohta 1 (mm)	23,208	22,917	23,18	ka (mm)	23,155
	Kohta 2 (mm)	23,271	23,129	23,227	RSD (%)	0,494
	Kohta 3 (mm)	23,270	23,046	23,147	ka poikkeama (mm)	-0,025
	ka (mm)	23,250	23,031	23,185	suht. Poikkeama (%)	-0,108
	keskihajonta (mm)	0,036	0,107	0,040	teoreettinen arvo	23,180
	RSD (%)	0,155	0,464	0,173		
	ka poikkeama (mm)	0,070	-0,149	0,005		
Viivan korkeus (D)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteeet	
	Piste 1 (mm)	0,226	0,227	0,216	ka (mm)	0,224
	Piste 2 (mm)	0,217	0,236	0,216	RSD (%)	13,657
	Piste 3 (mm)	0,229	0,179	0,262	ka poikkeama (mm)	0,014
	Piste 4 (mm)	0,192	0,198	0,221	suht. Poikkeama (%)	6,444
	Piste 5 (mm)	0,216	0,209	0,309	teoreettinen arvo	0,210
	ka (mm)	0,216	0,210	0,245		
	keskihajonta (mm)	0,015	0,023	0,041		
RSD (%)	6,733	10,845	16,647			
ka poikkeama (mm)	0,006	0,000	0,035			
Viivan paksuus (A)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteeet	
	Piste 1 (mm)	0,256	0,253	0,194	ka (mm)	0,247
	Piste 2 (mm)	0,286	0,216	0,216	RSD (%)	13,982
	Piste 3 (mm)	0,241	0,249	0,24	ka poikkeama (mm)	0,037
	Piste 4 (mm)	0,337	0,240	0,235	suht. Poikkeama (%)	17,683
	Piste 5 (mm)	0,269	0,212	0,263	teoreettinen arvo	0,210
	ka (mm)	0,278	0,234	0,230		
	keskihajonta (mm)	0,037	0,019	0,026		
RSD (%)	13,322	8,080	11,327			
ka poikkeama (mm)	0,068	0,024	0,020			
Näytekappaleen korkeus (C)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteeet	
	Piste 1 (mm)	0,562	0,622	0,569	ka (mm)	0,572
	Piste 2 (mm)	0,575	0,608	0,54	RSD (%)	7,095
	Piste 3 (mm)	0,572	0,590	0,518	ka poikkeama (mm)	-0,058
	Piste 4 (mm)	0,522	0,639	0,547	suht. Poikkeama (%)	-9,164
	Piste 5 (mm)	0,588	0,625	0,507	teoreettinen arvo	0,630
	ka (mm)	0,564	0,617	0,536		
	keskihajonta (mm)	0,025	0,019	0,024		
RSD (%)	4,460	3,014	4,559			
ka poikkeama (mm)	-0,066	-0,013	-0,094			
viivojen etäisyys (B)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteeet	
	Piste 1 (mm)	0,386	0,423	0,43	ka (mm)	0,371
	Piste 2 (mm)	0,318	0,445	0,358	RSD (%)	16,565
	Piste 3 (mm)	0,290	0,275	0,38	ka poikkeama (mm)	-0,029
	Piste 4 (mm)	0,357	0,431	0,348	suht. Poikkeama (%)	-7,300
	Piste 5 (mm)	0,381	0,464	0,276	teoreettinen arvo	0,400
	ka (mm)	0,346	0,408	0,358		
	keskihajonta (mm)	0,041	0,076	0,056		
RSD (%)	11,960	18,582	15,592			
ka poikkeama (mm)	-0,054	0,008	-0,042			



Mitat näytteestä:	Baso4 20% sample02					
Sivun pituus (Y)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Kohta 1 (mm)	23,045	ei mitattu	ei mitattu	ka (mm)	22,857
	Kohta 2 (mm)	22,730	ei mitattu	ei mitattu	RSD (%)	0,727
	Kohta 3 (mm)	22,796	ei mitattu	ei mitattu	ka poikkeama (mm)	-0,323
	ka (mm)	22,857	#JAKO/0!	#JAKO/0!	suht. Poikkeama (%)	-1,393
	keskihajonta (mm)	0,166	#JAKO/0!	#JAKO/0!	teoreettinen arvo	23,180
	RSD (%)	0,727	#JAKO/0!	#JAKO/0!		
	ka poikkeama (mm)	-0,323	#JAKO/0!	#JAKO/0!		
Sivun pituus (X)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Kohta 1 (mm)	23,259	ei mitattu	ei mitattu	ka (mm)	23,263
	Kohta 2 (mm)	23,262	ei mitattu	ei mitattu	RSD (%)	0,022
	Kohta 3 (mm)	23,269	ei mitattu	ei mitattu	ka poikkeama (mm)	0,083
	ka (mm)	23,263	#JAKO/0!	#JAKO/0!	suht. Poikkeama (%)	0,360
	keskihajonta (mm)	0,005	#JAKO/0!	#JAKO/0!	teoreettinen arvo	23,180
	RSD (%)	0,022	#JAKO/0!	#JAKO/0!		
	ka poikkeama (mm)	0,083	#JAKO/0!	#JAKO/0!		
Viivan korkeus (D)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,263	ei mitattu	ei mitattu	ka (mm)	0,219
	Piste 2 (mm)	0,194	ei mitattu	ei mitattu	RSD (%)	12,854
	Piste 3 (mm)	0,203	ei mitattu	ei mitattu	ka poikkeama (mm)	0,009
	Piste 4 (mm)	0,205	ei mitattu	ei mitattu	suht. Poikkeama (%)	4,476
	Piste 5 (mm)	0,232	ei mitattu	ei mitattu	teoreettinen arvo	0,210
	ka (mm)	0,219	#JAKO/0!	#JAKO/0!		
	keskihajonta (mm)	0,028	#JAKO/0!	#JAKO/0!		
RSD (%)	12,854	#JAKO/0!	#JAKO/0!			
ka poikkeama (mm)	0,009	#JAKO/0!	#JAKO/0!			
Viivan paksuus (A)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,225	ei mitattu	ei mitattu	ka (mm)	0,284
	Piste 2 (mm)	0,278	ei mitattu	ei mitattu	RSD (%)	14,209
	Piste 3 (mm)	0,293	ei mitattu	ei mitattu	ka poikkeama (mm)	0,074
	Piste 4 (mm)	0,287	ei mitattu	ei mitattu	suht. Poikkeama (%)	35,333
	Piste 5 (mm)	0,338	ei mitattu	ei mitattu	teoreettinen arvo	0,210
	ka (mm)	0,284	#JAKO/0!	#JAKO/0!		
	keskihajonta (mm)	0,040	#JAKO/0!	#JAKO/0!		
RSD (%)	14,209	#JAKO/0!	#JAKO/0!			
ka poikkeama (mm)	0,074	#JAKO/0!	#JAKO/0!			
Näytekappaleen korkeus (C)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,564	ei mitattu	ei mitattu	ka (mm)	0,568
	Piste 2 (mm)	0,544	ei mitattu	ei mitattu	RSD (%)	2,977
	Piste 3 (mm)	0,565	ei mitattu	ei mitattu	ka poikkeama (mm)	-0,062
	Piste 4 (mm)	0,588	ei mitattu	ei mitattu	suht. Poikkeama (%)	-9,810
	Piste 5 (mm)	0,580	ei mitattu	ei mitattu	teoreettinen arvo	0,630
	ka (mm)	0,568	#JAKO/0!	#JAKO/0!		
	keskihajonta (mm)	0,017	#JAKO/0!	#JAKO/0!		
RSD (%)	2,977	#JAKO/0!	#JAKO/0!			
ka poikkeama (mm)	-0,062	#JAKO/0!	#JAKO/0!			
viivojen etäisyys (B)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,284	ei mitattu	ei mitattu	ka (mm)	0,282
	Piste 2 (mm)	0,240	ei mitattu	ei mitattu	RSD (%)	22,556
	Piste 3 (mm)	0,375	ei mitattu	ei mitattu	ka poikkeama (mm)	-0,118
	Piste 4 (mm)	0,304	ei mitattu	ei mitattu	suht. Poikkeama (%)	-29,400
	Piste 5 (mm)	0,209	ei mitattu	ei mitattu	teoreettinen arvo	0,400
	ka (mm)	0,282	#JAKO/0!	#JAKO/0!		
	keskihajonta (mm)	0,064	#JAKO/0!	#JAKO/0!		
RSD (%)	22,556	#JAKO/0!	#JAKO/0!			
ka poikkeama (mm)	-0,118	#JAKO/0!	#JAKO/0!			

Mitat näytteestä:	CaCO3 10% sample02					
Sivun pituus (Y)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Kohta 1 (mm)	23,268	23,286	23,348	ka (mm)	23,239
	Kohta 2 (mm)	23,131	23,253	23,278	RSD (%)	0,562
	Kohta 3 (mm)	22,935	23,346	23,305	ka poikkeama (mm)	0,059
	ka (mm)	23,111	23,295	23,310	suht. Poikkeama (%)	0,254
	keskihajonta (mm)	0,167	0,047	0,035	teoreettinen arvo	23,180
	RSD (%)	0,724	0,202	0,151		
	ka poikkeama (mm)	-0,069	0,115	0,130		
Sivun pituus (X)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Kohta 1 (mm)	23,263	23,067	22,822	ka (mm)	23,084
	Kohta 2 (mm)	23,501	22,966	22,821	RSD (%)	1,200
	Kohta 3 (mm)	23,518	22,903	22,897	ka poikkeama (mm)	-0,096
	ka (mm)	23,427	22,979	22,847	suht. Poikkeama (%)	-0,413
	keskihajonta (mm)	0,143	0,083	0,044	teoreettinen arvo	23,180
	RSD (%)	0,609	0,360	0,191		
	ka poikkeama (mm)	0,247	-0,201	-0,333		
Viivan korkeus (D)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,193	0,211	0,250	ka (mm)	0,224
	Piste 2 (mm)	0,193	0,234	0,227	RSD (%)	8,486
	Piste 3 (mm)	0,238	0,212	0,240	ka poikkeama (mm)	0,014
	Piste 4 (mm)	0,223	0,204	0,254	suht. Poikkeama (%)	6,794
	Piste 5 (mm)	0,221	0,223	0,241	teoreettinen arvo	0,210
	ka (mm)	0,214	0,217	0,242		
	keskihajonta (mm)	0,020	0,012	0,010		
RSD (%)	9,326	5,432	4,313			
ka poikkeama (mm)	0,004	0,007	0,032			
Viivan paksuus (A)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,364	0,286	0,373	ka (mm)	0,328
	Piste 2 (mm)	0,364	0,294	0,348	RSD (%)	12,056
	Piste 3 (mm)	0,300	0,293	0,363	ka poikkeama (mm)	0,118
	Piste 4 (mm)	0,272	0,316	0,367	suht. Poikkeama (%)	56,381
	Piste 5 (mm)	0,289	0,306	0,391	teoreettinen arvo	0,210
	ka (mm)	0,318	0,299	0,368		
	keskihajonta (mm)	0,043	0,012	0,016		
RSD (%)	13,637	3,985	4,247			
ka poikkeama (mm)	0,108	0,089	0,158			
Näytekappaleen korkeus (C)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,432	0,438	0,383	ka (mm)	0,426
	Piste 2 (mm)	0,423	0,474	0,398	RSD (%)	8,885
	Piste 3 (mm)	0,472	0,448	0,383	ka poikkeama (mm)	-0,204
	Piste 4 (mm)	0,462	0,438	0,350	suht. Poikkeama (%)	-32,370
	Piste 5 (mm)	0,458	0,448	0,384	teoreettinen arvo	0,630
	ka (mm)	0,449	0,449	0,380		
	keskihajonta (mm)	0,021	0,015	0,018		
RSD (%)	4,645	3,281	4,670			
ka poikkeama (mm)	-0,181	-0,181	-0,250			
viivojen etäisyys (B)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,213	0,306	0,249	ka (mm)	0,274
	Piste 2 (mm)	0,214	0,329	0,271	RSD (%)	17,406
	Piste 3 (mm)	0,271	0,288	0,263	ka poikkeama (mm)	-0,126
	Piste 4 (mm)	0,363	0,275	0,231	suht. Poikkeama (%)	-31,517
	Piste 5 (mm)	0,348	0,279	0,209	teoreettinen arvo	0,400
	ka (mm)	0,282	0,295	0,245		
	keskihajonta (mm)	0,071	0,022	0,025		
RSD (%)	25,356	7,534	10,235			
ka poikkeama (mm)	-0,118	-0,105	-0,155			

Mitat näytteestä:	CaCO 3 20% sample02					
Sivun pituus (Y)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Kohta 1 (mm)	22,942	23,079	22,983	ka (mm)	23,025
	Kohta 2 (mm)	22,922	23,065	23,03	RSD (%)	0,458
	Kohta 3 (mm)	22,909	23,252	23,044	ka poikkeama (mm)	-0,155
	ka (mm)	22,924	23,132	23,019	suht. Poikkeama (%)	-0,668
	keskihajonta (mm)	0,017	0,104	0,032	teoreettinen arvo	23,180
	RSD (%)	0,073	0,450	0,139		
	ka poikkeama (mm)	-0,256	-0,048	-0,161		
Sivun pituus (X)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Kohta 1 (mm)	23,218	23,062	22,746	ka (mm)	23,047
	Kohta 2 (mm)	23,243	23,101	22,825	RSD (%)	0,814
	Kohta 3 (mm)	23,147	23,214	22,865	ka poikkeama (mm)	-0,133
	ka (mm)	23,203	23,126	22,812	suht. Poikkeama (%)	-0,575
	keskihajonta (mm)	0,050	0,079	0,061	teoreettinen arvo	23,180
	RSD (%)	0,215	0,341	0,265		
	ka poikkeama (mm)	0,023	-0,054	-0,368		
Viivan korkeus (D)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,209	0,254	0,241	ka (mm)	0,240
	Piste 2 (mm)	0,246	0,242	0,244	RSD (%)	5,529
	Piste 3 (mm)	0,220	0,236	0,251	ka poikkeama (mm)	0,030
	Piste 4 (mm)	0,240	0,242	0,242	suht. Poikkeama (%)	14,413
	Piste 5 (mm)	0,244	0,229	0,264	teoreettinen arvo	0,210
	ka (mm)	0,232	0,241	0,248		
	keskihajonta (mm)	0,016	0,009	0,010		
RSD (%)	7,078	3,827	3,847			
ka poikkeama (mm)	0,022	0,031	0,038			
Viivan paksuus (A)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,220	0,242	0,247	ka (mm)	0,263
	Piste 2 (mm)	0,262	0,261	0,264	RSD (%)	8,356
	Piste 3 (mm)	0,250	0,270	0,269	ka poikkeama (mm)	0,053
	Piste 4 (mm)	0,237	0,287	0,274	suht. Poikkeama (%)	25,429
	Piste 5 (mm)	0,281	0,308	0,279	teoreettinen arvo	0,210
	ka (mm)	0,250	0,274	0,267		
	keskihajonta (mm)	0,023	0,025	0,012		
RSD (%)	9,325	9,198	4,614			
ka poikkeama (mm)	0,040	0,064	0,057			
Näytekappaleen korkeus (C)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,567	0,539	0,49	ka (mm)	0,530
	Piste 2 (mm)	0,583	0,576	0,495	RSD (%)	7,785
	Piste 3 (mm)	0,530	0,561	0,48	ka poikkeama (mm)	-0,100
	Piste 4 (mm)	0,575	0,530	0,457	suht. Poikkeama (%)	-15,831
	Piste 5 (mm)	0,552	0,545	0,474	teoreettinen arvo	0,630
	ka (mm)	0,561	0,550	0,479		
	keskihajonta (mm)	0,021	0,018	0,015		
RSD (%)	3,733	3,330	3,107			
ka poikkeama (mm)	-0,069	-0,080	-0,151			
viivojen etäisyys (B)		Näyte 1	Näyte 2	Näyte 3	Näytesarjan kaikki mittapisteet	
	Piste 1 (mm)	0,472	0,426	0,427	ka (mm)	0,360
	Piste 2 (mm)	0,403	0,429	0,345	RSD (%)	19,469
	Piste 3 (mm)	0,358	0,276	0,28	ka poikkeama (mm)	-0,040
	Piste 4 (mm)	0,271	0,401	0,334	suht. Poikkeama (%)	-9,967
	Piste 5 (mm)	0,235	0,394	0,351	teoreettinen arvo	0,400
	ka (mm)	0,348	0,385	0,347		
	keskihajonta (mm)	0,096	0,063	0,053		
RSD (%)	27,727	16,334	15,148			
ka poikkeama (mm)	-0,052	-0,015	-0,053			