

A 3D nyomtatás és a bioprinting

Bari Ferenc
egyetemi tanár

Szeged, 2019, november 18.

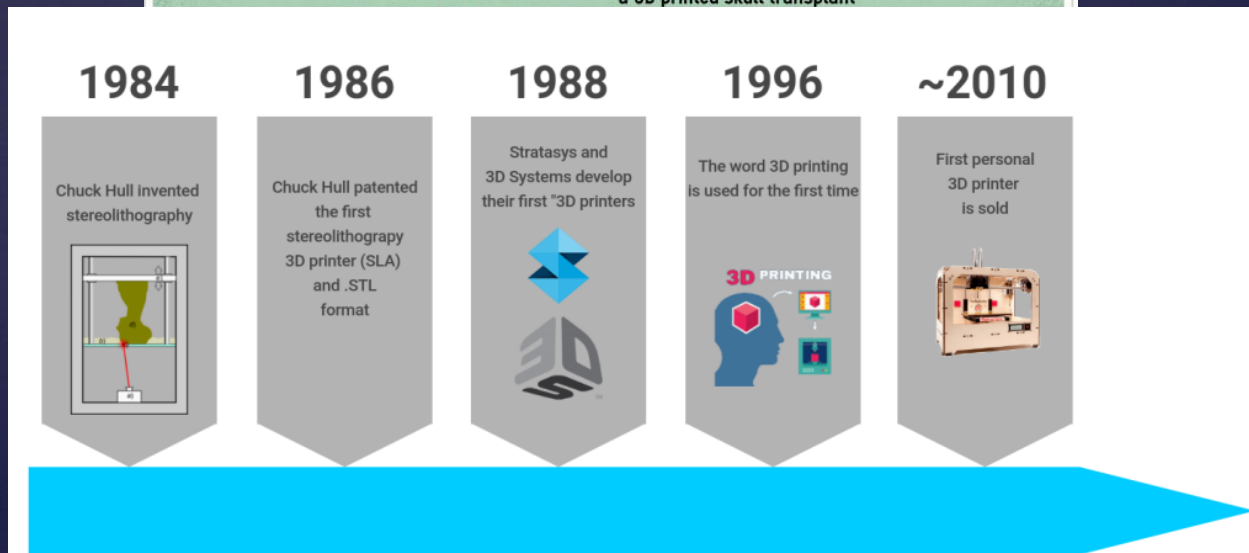
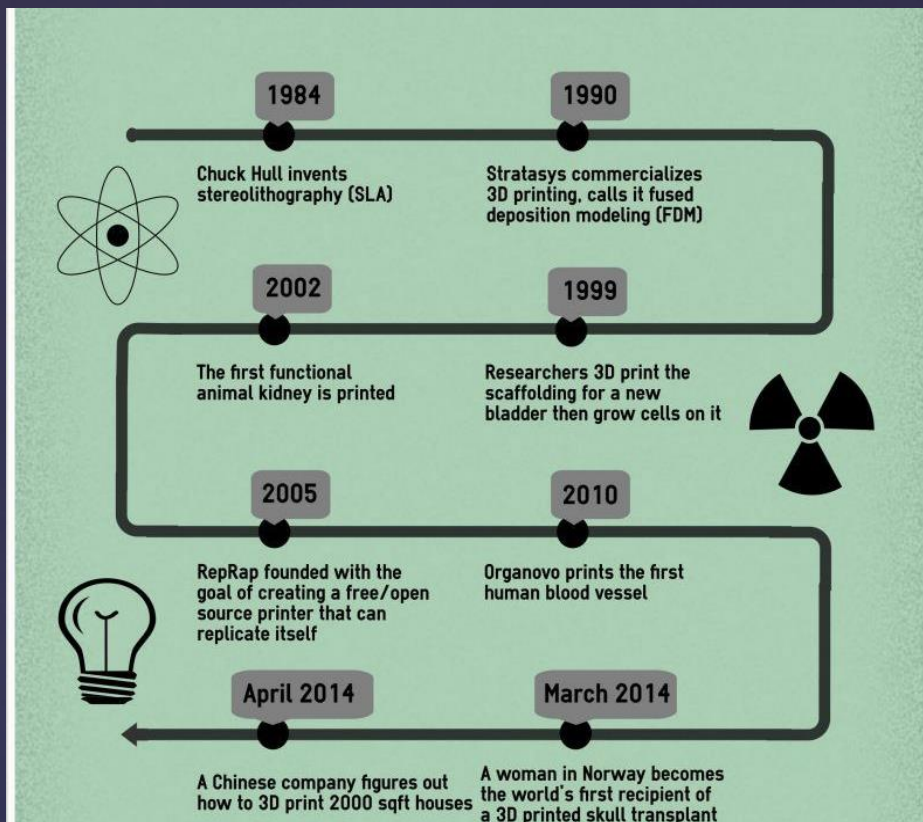


Miről fogok ma beszélni

1. A fejlődés hajtóerői – igény a személyre szabott orvoslásra és a 3D nyomtatás lehetőségei
2. A 3D nyomtatás eddigi fejlődése – nyomtatási technikák
3. Megoldási lehetőségek az orvoslás-egészségügyi ellátás-területén

A 3 D nyomtatás rövid történeti áttekintése

1. Az 1970-es évek eleje- Pierre A. L. Ciraud – leírja a por alapú nyomtatás elvét – rétegenként rakja fel az anyagot és pontonként összeolvasztja (a műanyag és fém nyomtatás alapelve); korábban : forgácsolás, öntés, hideg, meleg megmunkálás;
2. Később (R. Husehold és C. Deckard) lézer sugár felhasználásával kialakítja az összesítés (sintering) technológiát
3. Az első kereskedelmi forgalomba kerülő 3D nyomtató folyadék alapú és UV fénnel fotopolimerizálta a műgyantát
4. Ezt követte a 80-as, 90-es évek S. Crump- olvasztásos technikája, majd E. Sachs szabadalma a 3D nyomtatóra (porított anyag és lokális ragasztó anyagok alkalmazása)

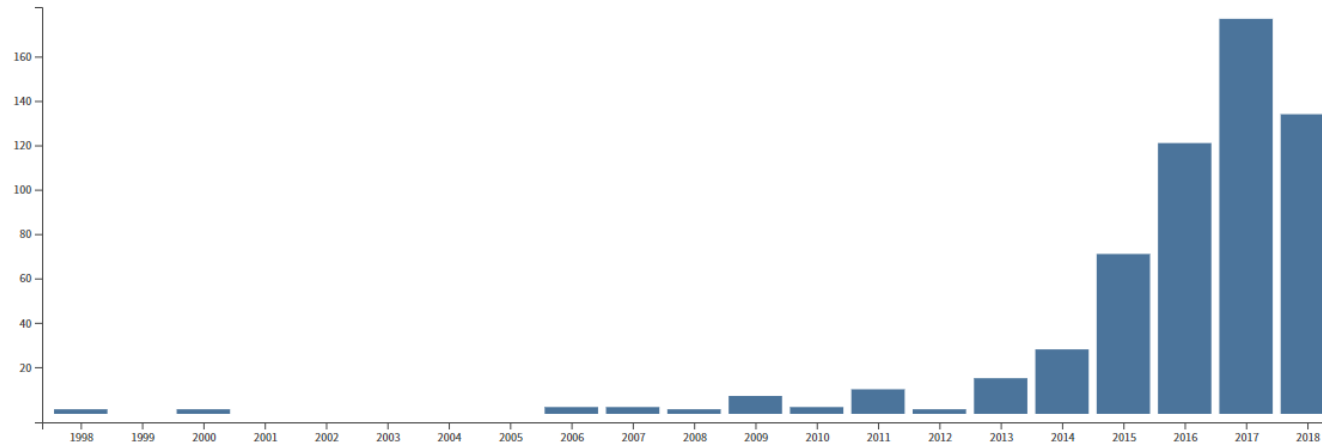


A tudományos világ érdeklődése (3D printig AND Medicine)

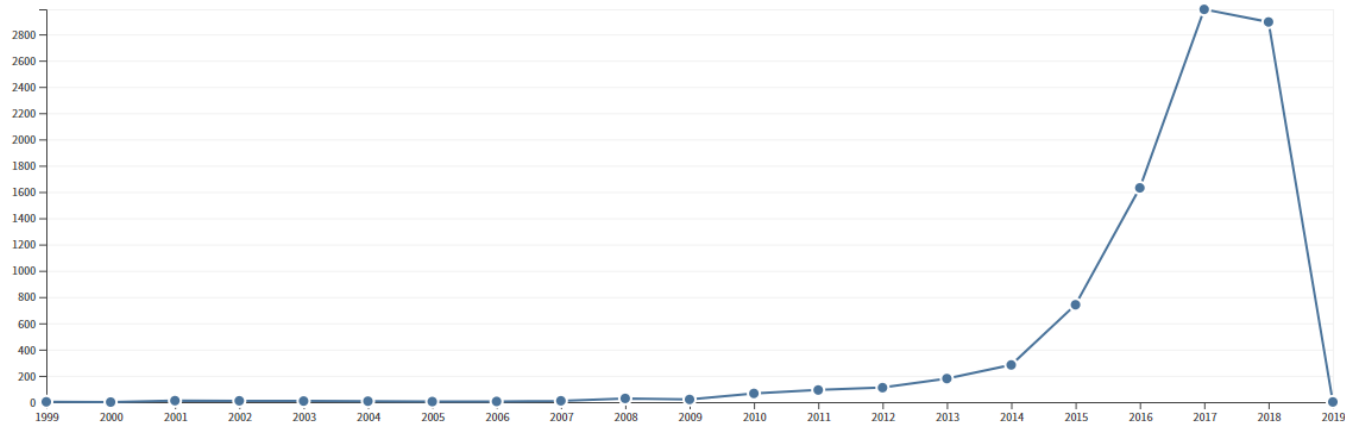
Total Publications

573

Analyze

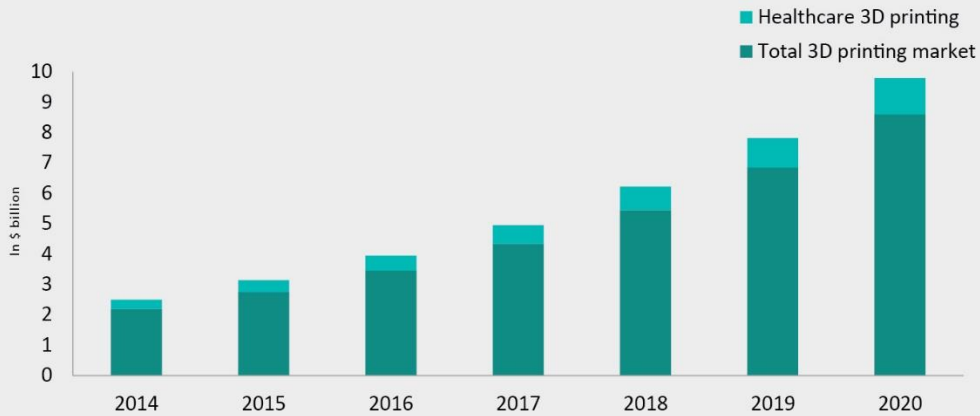


Sum of Times Cited per Year



Hol tarthatunk most ?

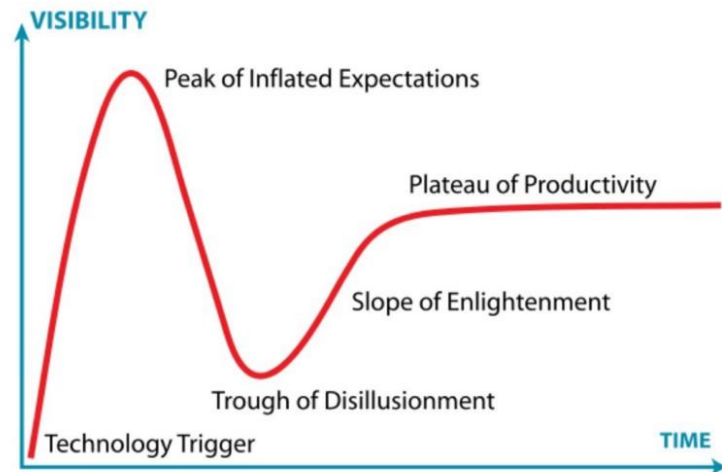
Global 3D Printing Market



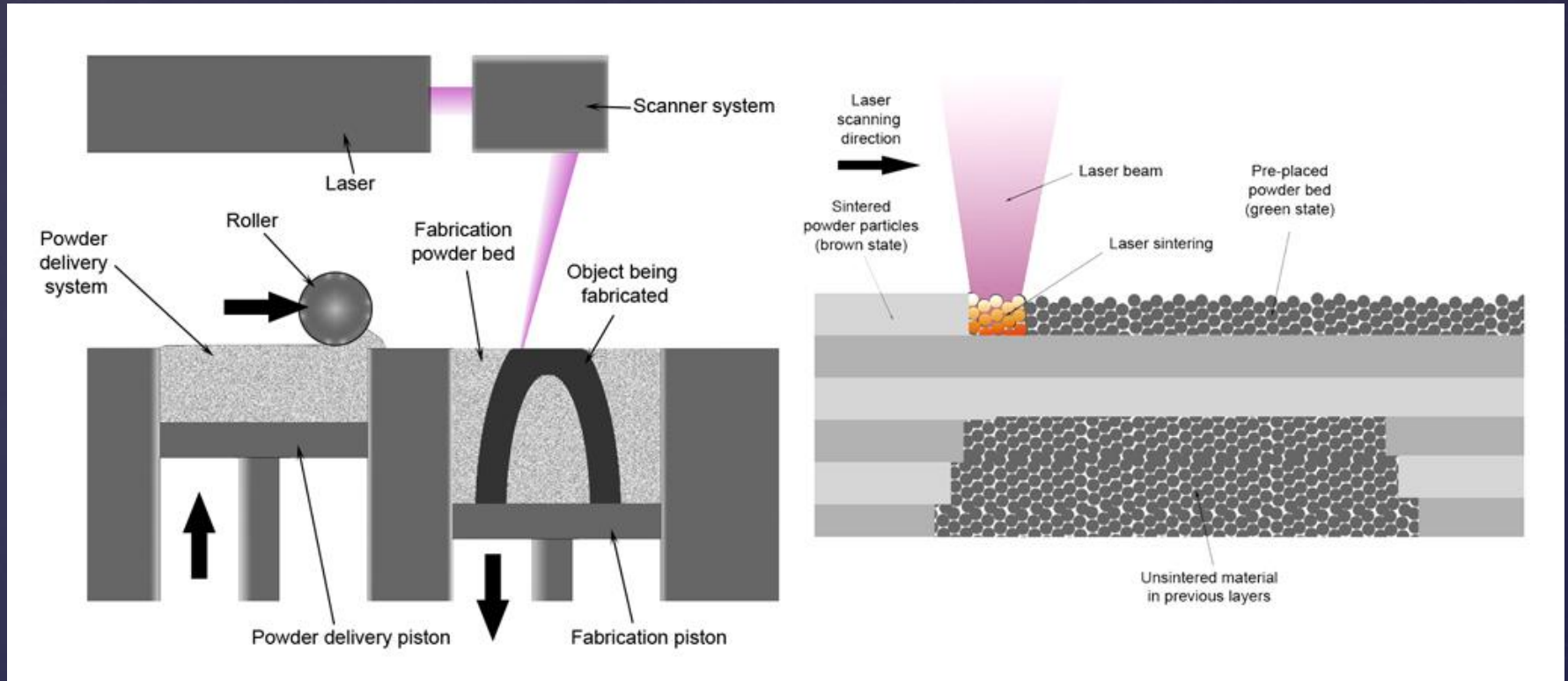
Source: Aranca Research

TECHNOLOGY INTELLIGENCE AND IP RESEARCH

Gartner Hype Cycle



Powder Bed Fusion

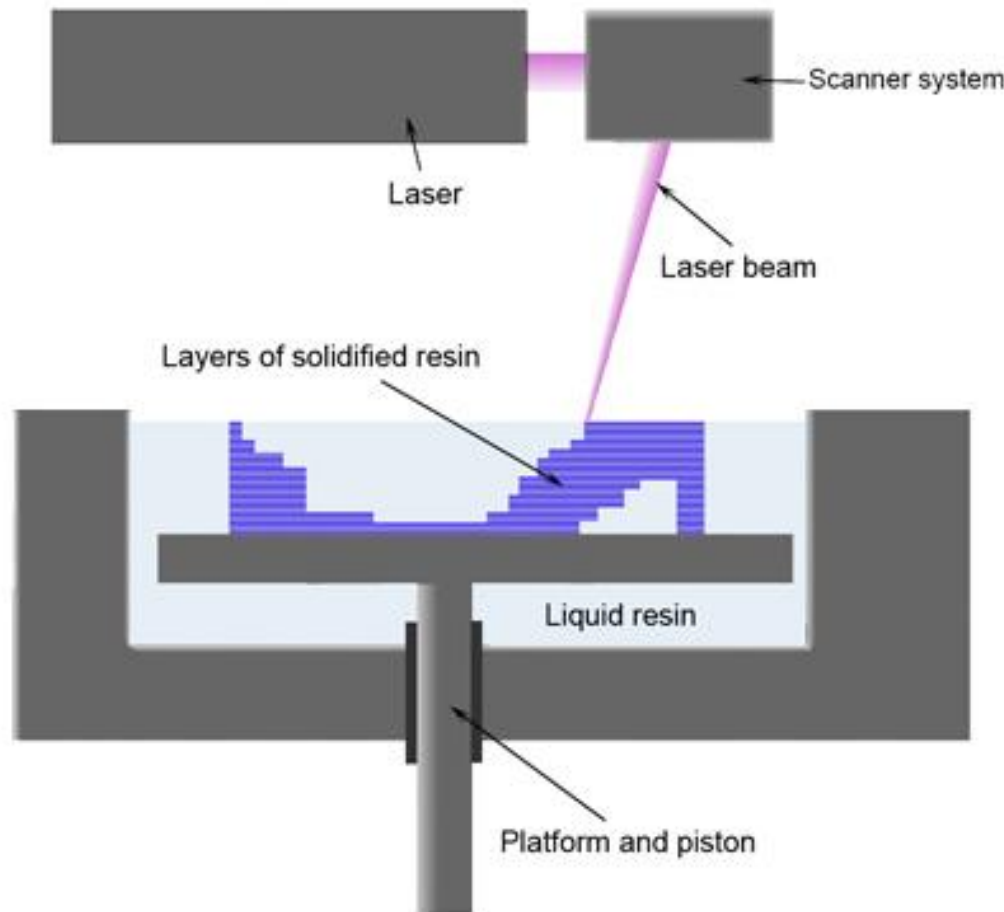


- **E.g.: Selective laser sintering (SLS)**

"Selective laser melting system schematic" by Materialgeenza - Own work. Licensed under CC BY-SA 3.0 via Commons -

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Selective_laser_melting_system_schematic.jpg#/media/File:Selective_laser_melting_system_schematic.jpg

Vat Photopolymerisation



Examples:

SLA (stereolithography)

CLIP (Continuous Liquid Interface Production)

"Stereolithography apparatus" by Materialgeeza - Own work.
Licensed under CC BY-SA 3.0 via Commons -
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Stereolithography_apparatus.jpg#/media/File:Stereolithography_apparatus.jpg

A 3 D technika fő alkalmazási területei

Az orvosi alkalmazások és a felhasználási területek/lehetőségek száma ugrásszerűen emelkedik;

Számos felosztási lehetőség létezik:

1. Szövetek és szervek növesztése (gyártása)
2. Személyre szabott protézisek, végtagok stb. gyártása
3. Anatómiai (sebészeti) modellek (szervek, szövetek, komplex struktúrák) előállítása
4. Gyógyszergyártás- fejlesztés, személyre szabott adagolás stb.

3D Printing in Medicine

Dentistry

Restorations
(prostheses,
dentures)

Surgical
guides

Dental
models

MJM, DLP
SLA, DMLS
SLS, WDM

MJM, DLP, SLA, DMLS
SLS

- Stratasys (MJM)
- EnvisionTEC (DLP)
- EOS (DMLS)
- 3D Systems (MJM, SLA, DMLS)
- Prodways (DLP)
- FormLabs (SLA)

Tissues/Organs

Analogues to native
tissues/organs for

**Seeding post-
printing:**
FDM, DIW, SLS, BJ,
SLA, DLP

**Seeding pre-
printing:**
DIW, MJM, SLA,
LIFT, DLP

Tissue Models

Disease models
Drug testing

DIW, MJM, SLA,
LIFT, DLP

- Organovo (DIW, kidney, liver)
- EnvisionTEC (DIW)
- RegenHU (DIW)
- Cyfuse Biomedical (DIW, service)
- Biobot (DIW)
- Aspect Bioprinting (DIW, service)
- n3D Biosciences (DIW, service)

Medical Devices

Surgical
instruments

Implants
Prostheses
Orthoses

Hearing aids

FDM, SLA,
DLP, SLS,
MJM

SLS, SLM,
EBM, BJ,
FDM, SLA

SLA
DLP

- Stratasys (FDM, MJM)
- EnvisionTEC (DLP)
- EOS (DMLS)
- 3D Systems (MJM, SLA, SLS, BJ)
- Renishaw (SLM)
- Arcam (EBM)
- OPM (SLS)
- Stryker (DMLS)
- Sintered (SLS)

- EnvisionTEC
- 3D Systems
- Phonak
- Oticon
- GN Resound
- Widex
- Siemen
- Starkey

Anatomical Models

Pre-surgical planning
Surgical training and
education

MJM, BJ, SLS, SLA
FDM

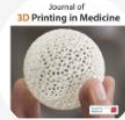
- Stratasys (MJM, FDM)
- 3D Systems (MJM, SLA, SLS, BJ)
- Materialise (service)
- 3DyourSCAN (service)

Drug Formulation

Controlled drug-delivery
Personalized medicine

BJ, FDM, DIW, MJM

Apreece
(BJ, Spritam)



Journal of 3D Printing in Medicine

Journal, Future Science Group

Follow



ABOUT JOURNAL OF 3D PRINTING IN MEDICINE

Published by Future Medicine, the Journal of 3D Printing in Medicine (ISSN: 2059-4755) is a peer-reviewed, print and electronic journal poised at the brink of an exciting new era in healthcare. Encompassing all aspects of bioprinting and 3D printing of relevance to medicine, the journal provides a forum for research, review and commentary in a fast-moving, inter-disciplinary research area. The j...

[Show more...](#)

CONTACT JOURNAL OF 3D PRINTING IN MEDICINE

Web

<http://www.futuremedicine.com/loi/3dp>

Social



MORE ABOUT JOURNAL OF 3D PRINTING IN MEDICINE

Sector

Other

Areas of Interest

3D bioprinting

ALL

SLIDEDECKS

POSTS

VIDEOS

FOLLOWERS

FOLLOWING



SURGICAL APPLICATIONS, JOURNAL OF 3D PRINTI...

Enhancing the approach to hip dysplasia: the impact of 3D printing on a unique case of diaphyseal...



Journal of 3D Printing in Medicine
Jul 03, 2018



SURGICAL APPLICATIONS, JOURNAL OF 3D PRINTI...

Personalized treatment planning for heart interventions using tissue-mimicking 3D printing



Journal of 3D Printing in Medicine
May 30, 2018



TECHNOLOGY DEVELOPMENTS, JOURNAL OF 3D...

3D printing of responsive hydrogels for drug-delivery systems



Journal of 3D Printing in Medicine
Apr 25, 2018



BIOPRINTING, JOURNAL OF 3D PRINTING IN...

To print or not to print, that is the question: how close are we to



JOURNAL OF 3D PRINTING IN MEDICINE

Journal of 3D Printing in Medicine:
Volume 2 Issue 1



MEMBER EXCLUSIVE JOURNAL ARTICLE

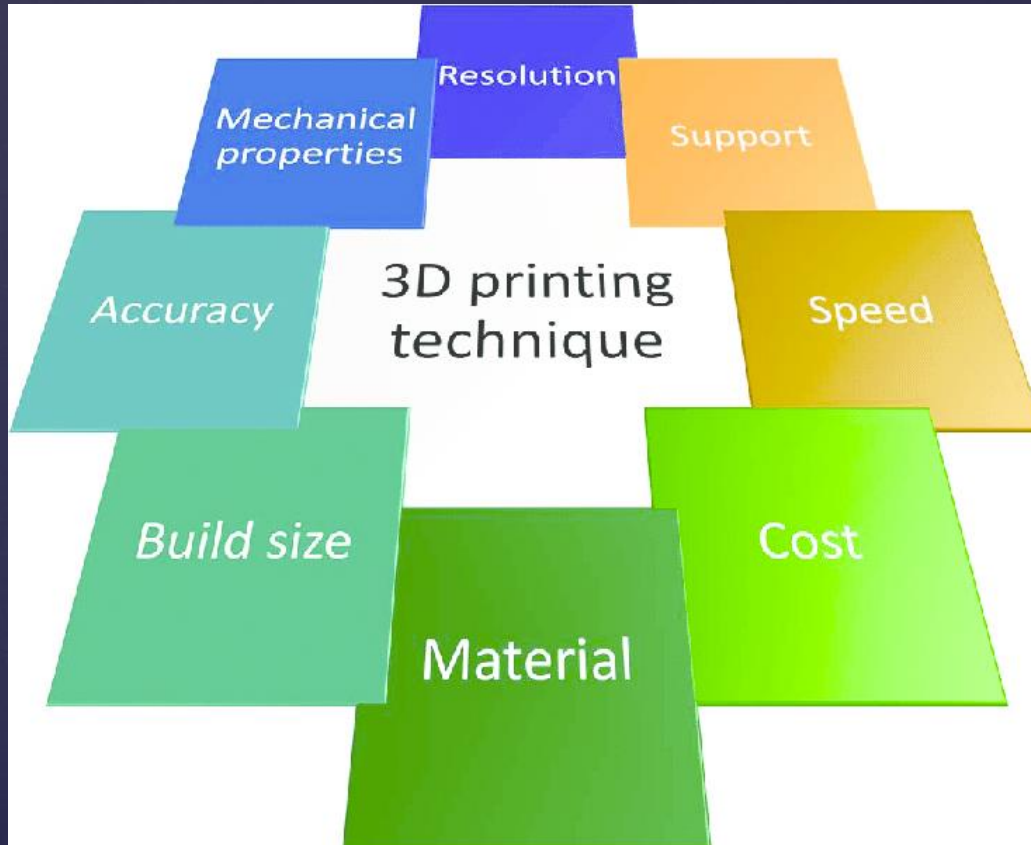
SURGERY

3D printed models to assist in pediatric cardiac surgery: an
Henry Pinchbeck, Michael
afael Guerrero

SURGICAL APPLICATIONS, JOURNAL OF 3D PRINTI...

Utilizing 3D printed models to assist in complex pediatric cardiac

A 3D nyomtatásnál mérlegelendő szempontok



1. Milyen anyagból
2. Nagyság
3. Mechanikai tulajdonságok
4. Felbontás
5. Pontosság
6. Gyorsaság
7. Költség
8. Támasztó anyag

A szerv-szövet (protézis) nyomtatás alapjai

1. Megbízható képalkotó eljárásokkal (CT, MR) elkészített rétegfelvételek; ill. számítógépes tervezés (pl. „intelligens”művégtag)
2. Adott csont, szerv, szövet „kiemelése a környezetéből”
3. CAD kompatibilis képátvitel
4. Megfelelő pontosság (rétegvastagság) beállítása
5. Rétegenkénti nyomtatás
6. Utómunkálatok

Modellezés (tervezés)—nyomtatás—utómunkálatok (hő/és felület kezelés, stb.)

Cardiac Models



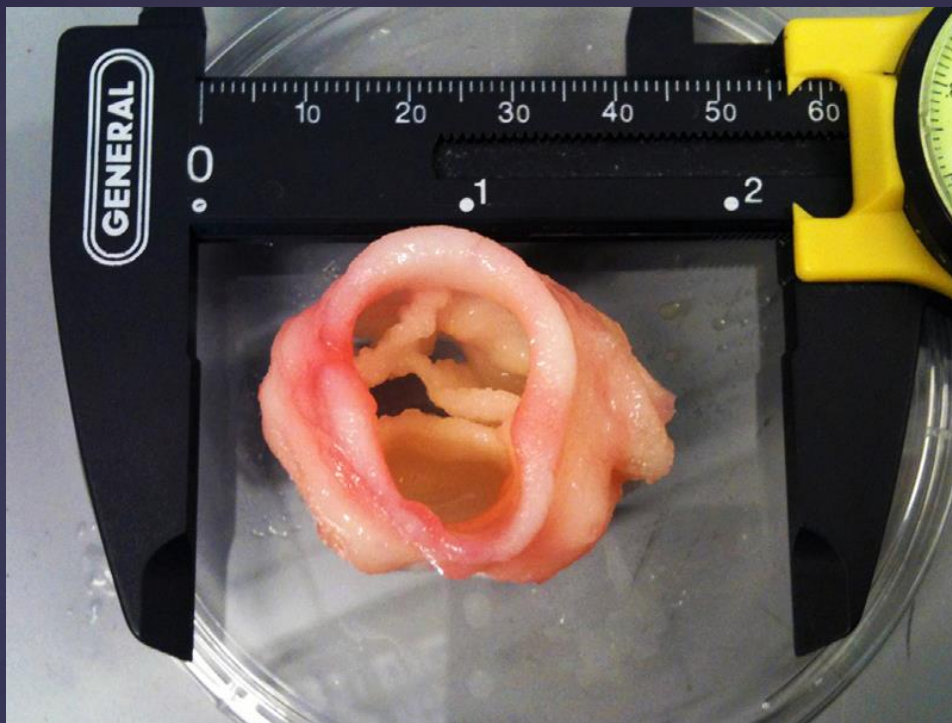
modellek

Beépíthető protézisek



Intelligens, egyedi támasztó rendszerek





Bio-hasonló billentyű

Koponyacsont pótlás



Miért szükséges a szervek nyomtatása

Néhány elgondolkodtató adat

114,000+

Number of men, women and children on the national transplant waiting list as of August 2017.

34,770

transplants were performed in 2017.

20

people die **each day** waiting for a transplant.

We All Need to Register. Here's Why:

95%

of U.S. adults support organ donation

but only

54%

are actually signed up as donors.

every 10 minutes

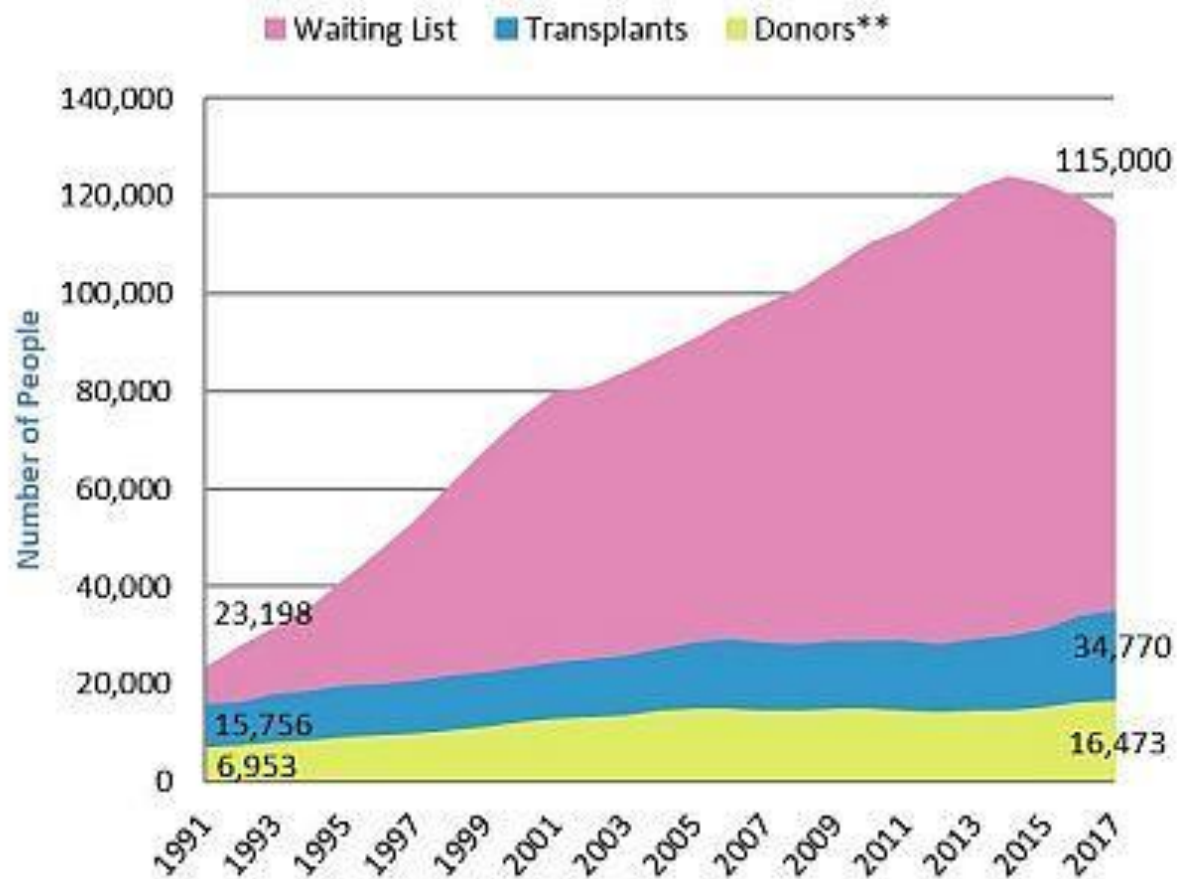
another person is added to the waiting list.



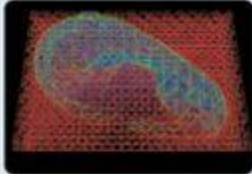
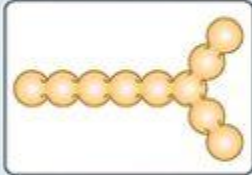
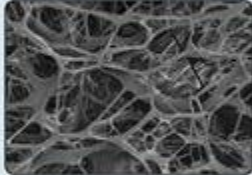
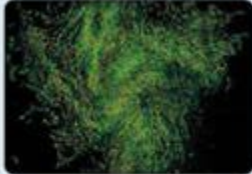
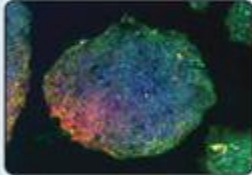
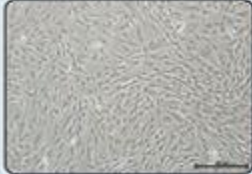
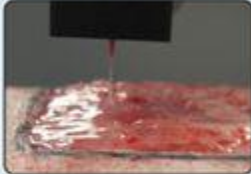
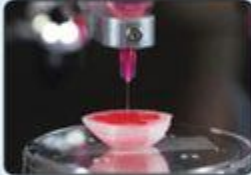
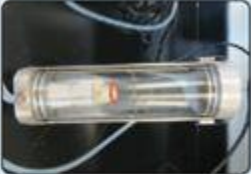
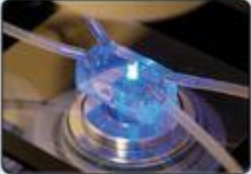
only 3 in 1,000

people die in a way that allows for organ donation.

Egyesült Államokbeli adatok (2017)



Az élő szövet nyomtatásának lépései

Step 1 Imaging  X-ray  CT  MRI	Step 2 Design approach  Biomimicry  Self-assembly  Mini-tissues	Step 3 Material selection  Synthetic polymers  Natural polymers  ECM	Step 4 Cell selection  Differentiated cells  Pluripotent stem cells  Multipotent stem cells	Step 5 Bioprinting  Inkjet  Microextrusion  Laser-assisted	Step 6 Application  Maturation  Implantation  <i>In vitro</i> testing
---	---	--	--	--	---

Mi is az a 3 dimenziós bionyomtatás?

- A biológia és a 3D technika kombinációja- közös fejlődése
- Az a folyamat,a mikor „mesterséges” szervet/szövetet készítünk bioprinter segítségével
- Jelenleg még nincs olyan szerv(!) amelyet sikeresen előállítottak volna, de dolgoznak rajta (bízhatóak a kísérletek)

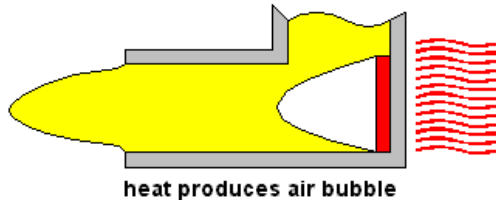


- Az első (legjelentősebb) cég a területen az Organovo
- Tíz évvel ezelőtt már csikeresen nyomtattak szív izomszövetet és ereket (csirke)

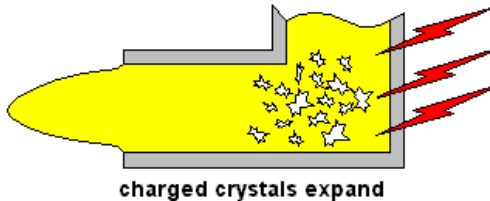
„Inkjet” bionyomtatás

- ⌘ Cseréljük fel a tintát –bio oldatra (Bioink) (sejtek és tápoldat)
- ⌘ Lehet akár hő impulzusra vagy piezoelektromos impulzusra történő adagolás
- ⌘ Kis kamra, hőre táguló cellával és rövid – áram hatására- történő - hő -löketre termális expanzió következik be- és ez cseppet generál- a hőközlés felmelegítheti a sejt szuszpenziót- károsodik a kultúra
- ⌘ A piezoelektromos cseppentő- a piezoelektromos jelenség hatására a kristály térfogatváltozása tol egyet az anyagon és csepp keletkezi. Itt a mechanikai sérülés veszélye jelentős.

Thermal Drop on Demand

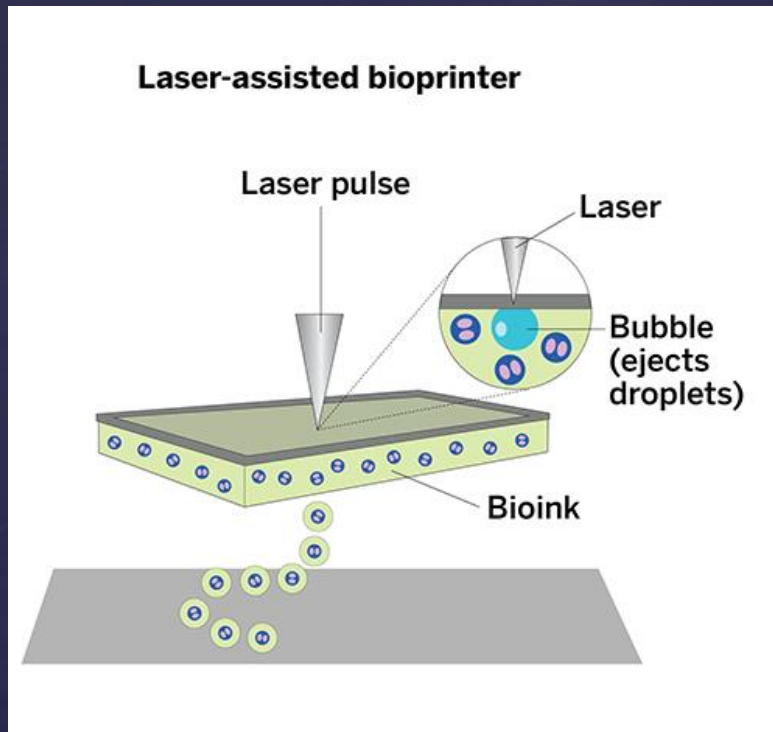


Piezoelectric Drop on Demand



Lézer sugárral segített bio-nyomtatás

Az elnyelő réteg segíti, hogy ne károsodjanak a sejtek

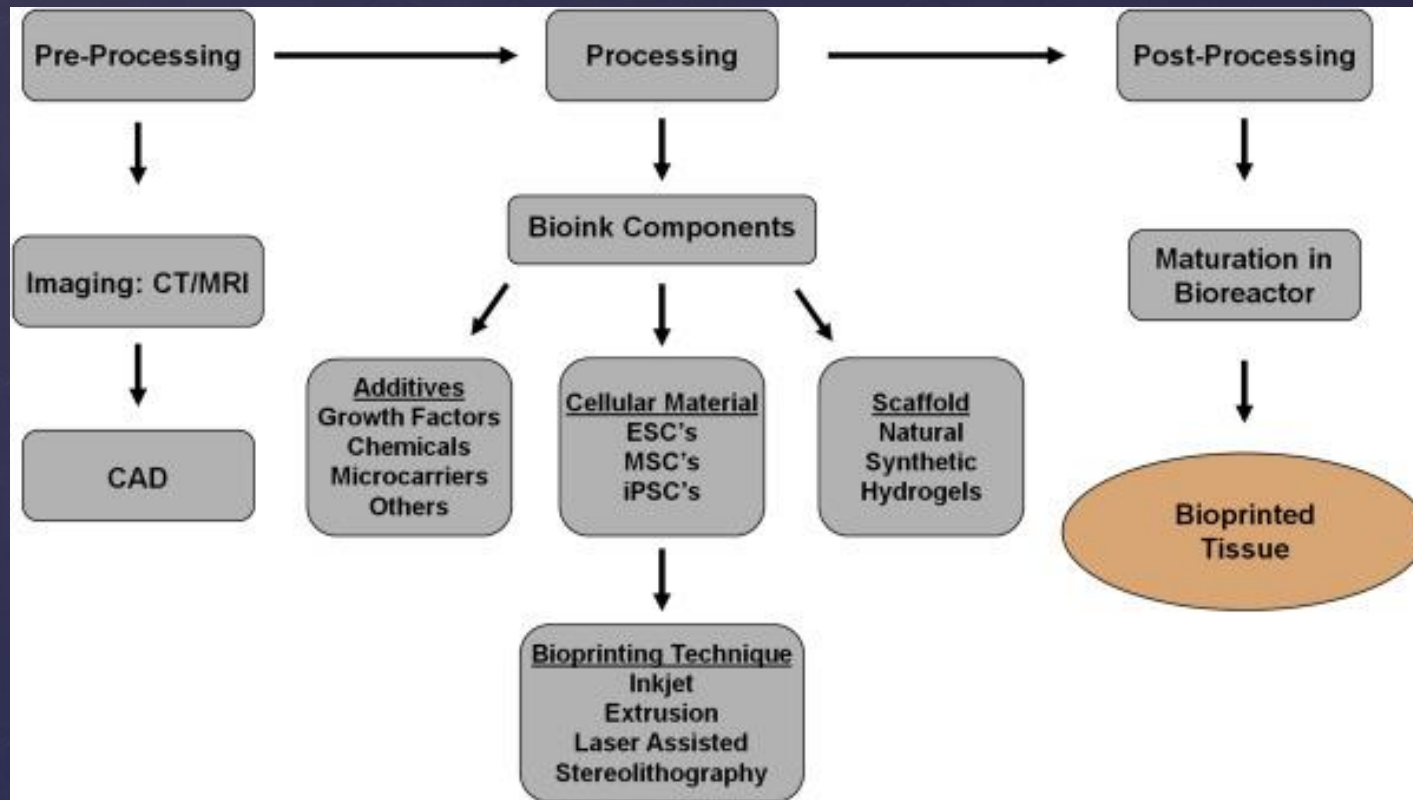


Piston



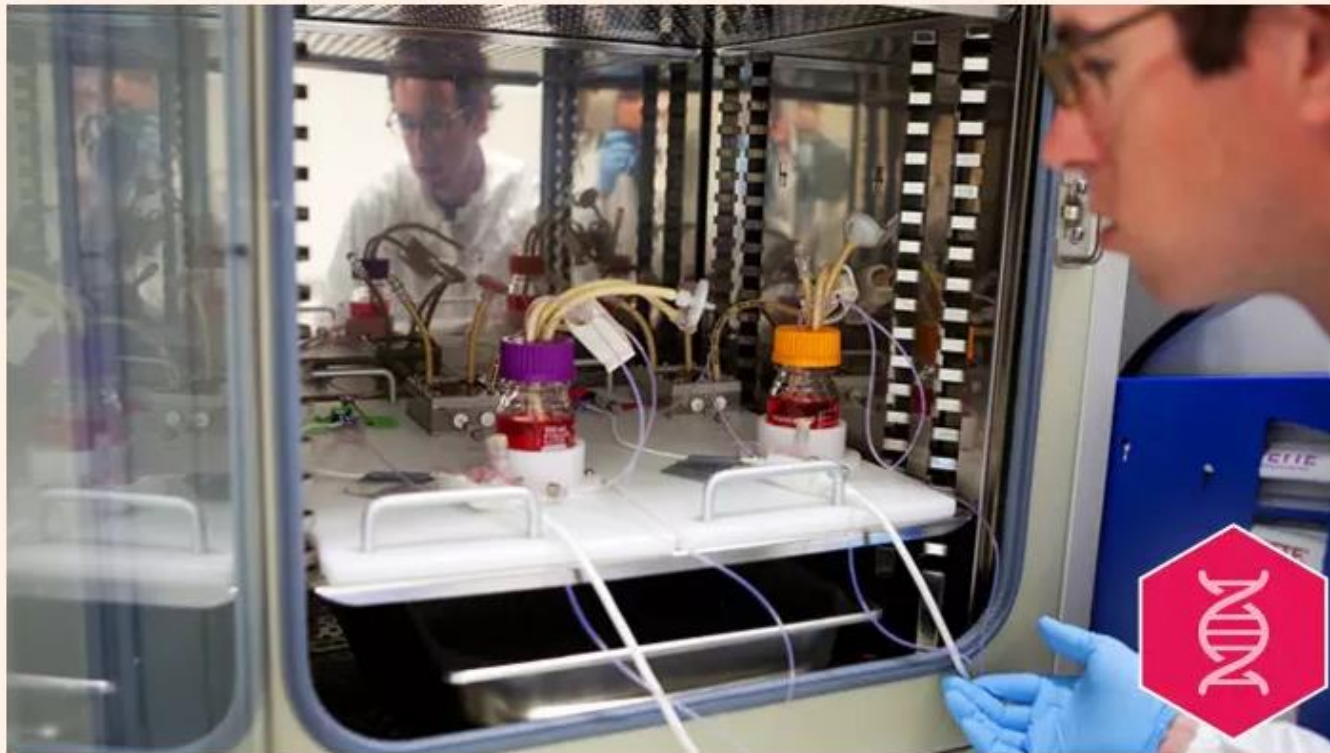
Screw





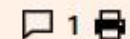
Liver success holds promise of 3D organ printing

Small 'organoids' grown in the lab could be used to treat chronic conditions



The process of 3D printing liver tissues © Organovo

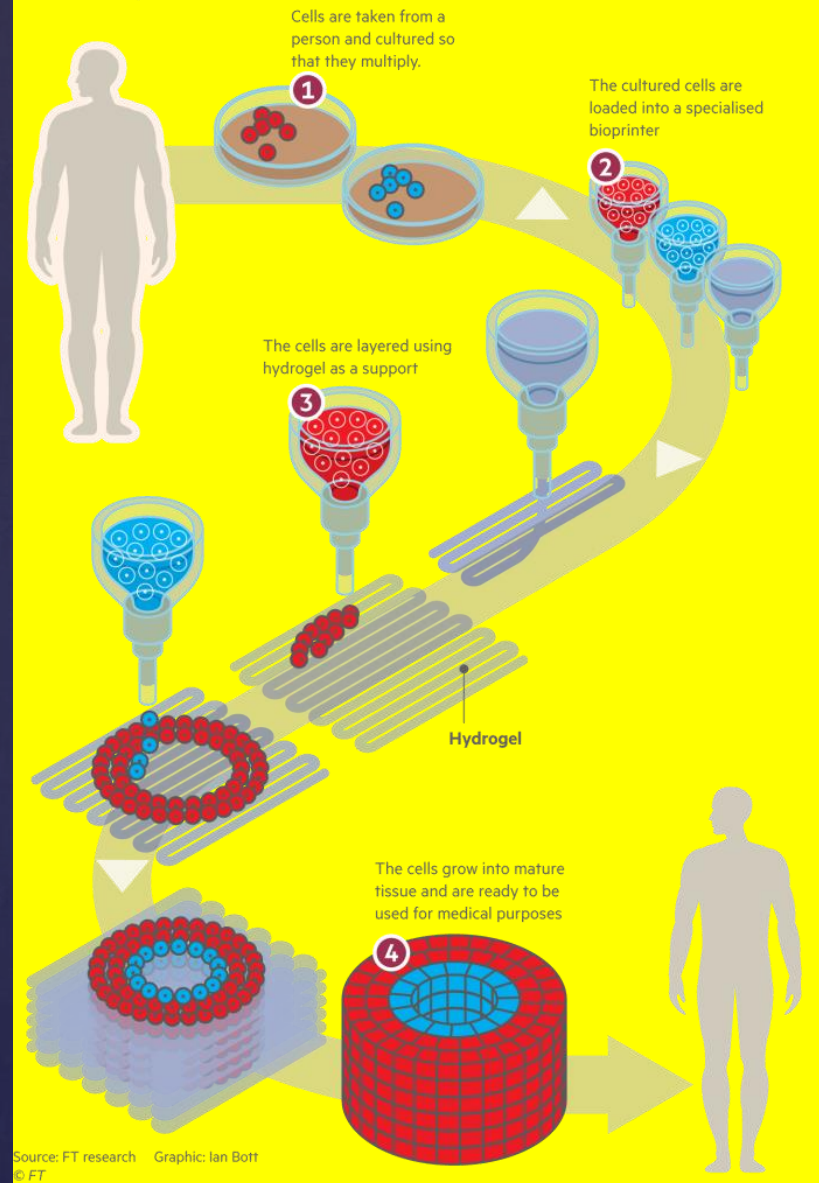
Hasan Chowdhury MARCH 5, 2018



New livers, hearts, kidneys: the idea of one day being able to [3D print](#)

Hogyan készül az emberi szövet / szerv?

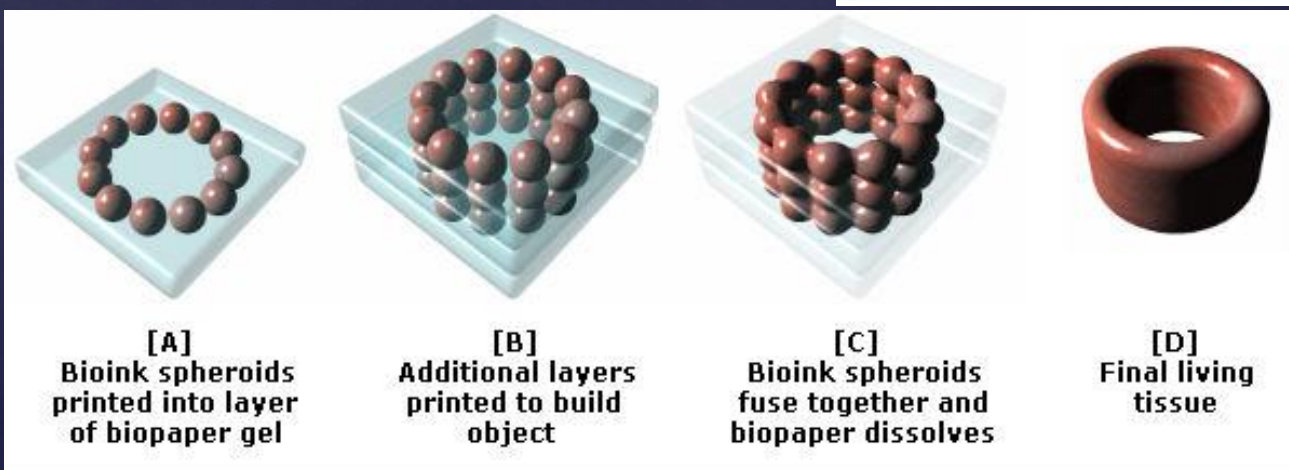
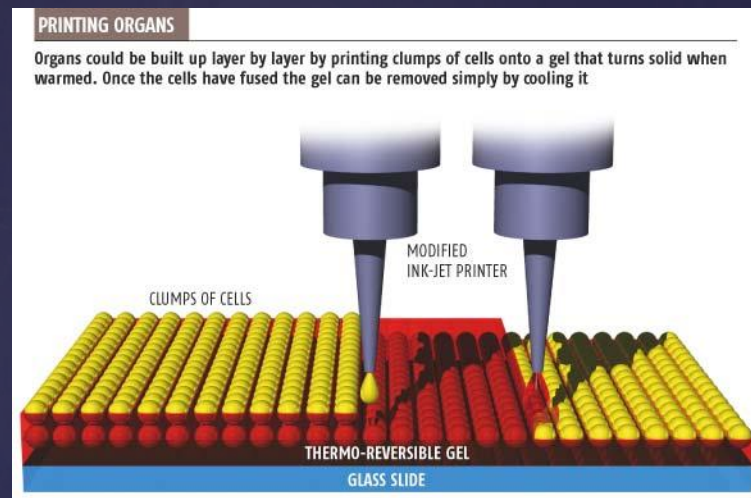
How to 3D print human tissue



Hogyan működik ?

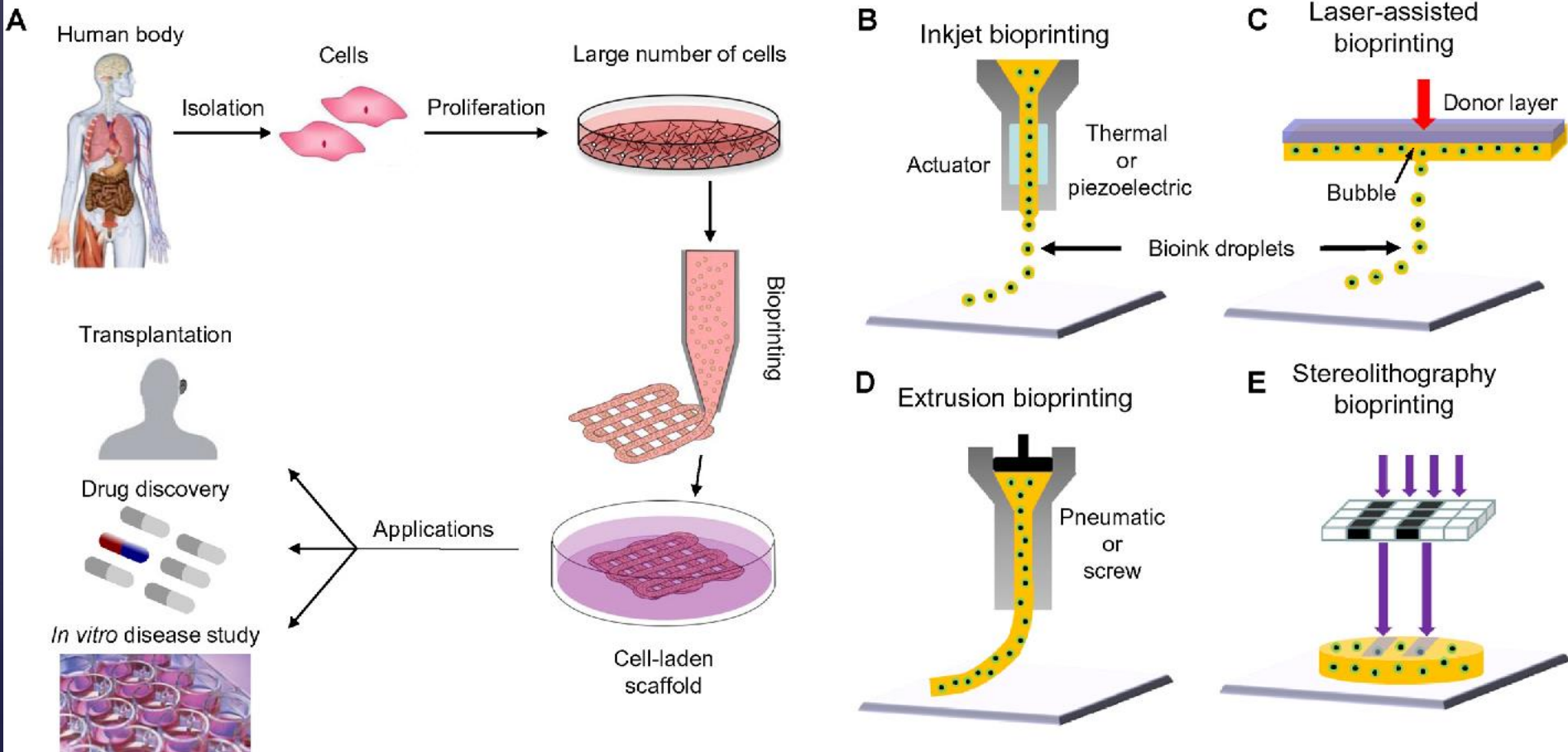
- "biotintát" (bioink) alkalmaznak, amely sejtek szuszpenziója
- a printer feje mozog és cseppenként kerülnek az egyes rétegek lerakásra

- A printer egy réteget elhelyez egy ún. bio papírra (amely kollagén víz és hidrogél keveréke) --Amikor a sejtek összeérnek (kapcsolatokat hoznak létre) a biopapírt eltávolítják

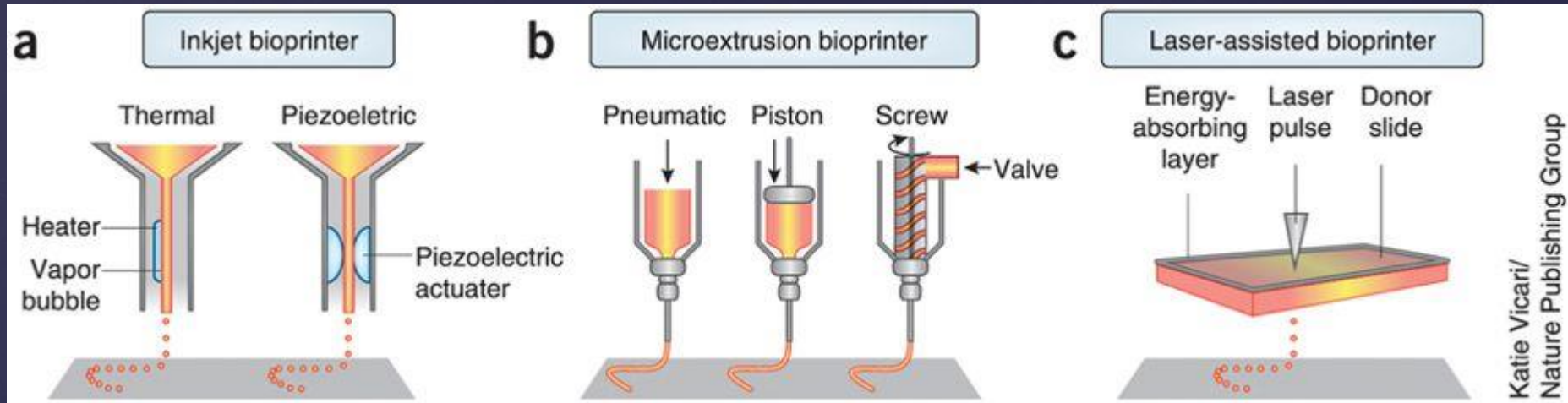


A 3D bioprinting nyomtatás menete –

C. Mandaljetyi et al. / Biotechnology Advances xxx (2015) xxx–xxx



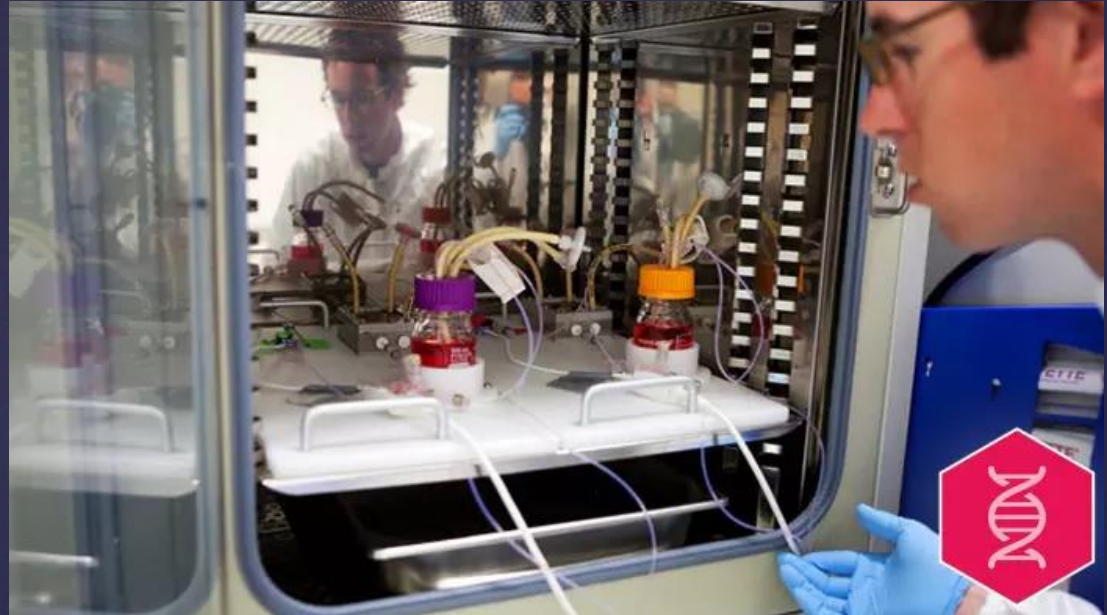
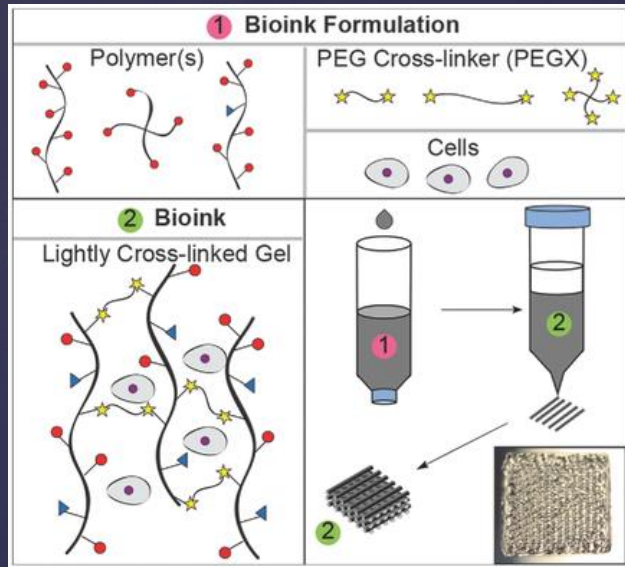
A bio-nyomtatás egyes megoldási lehetőségei



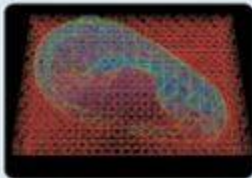
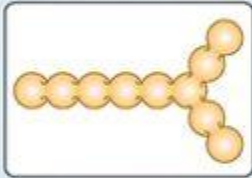
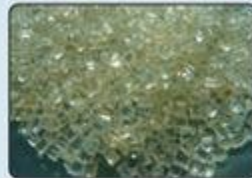
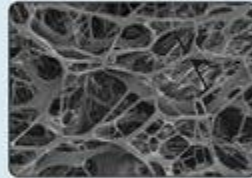
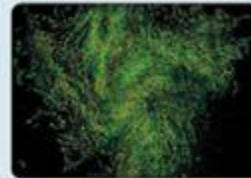
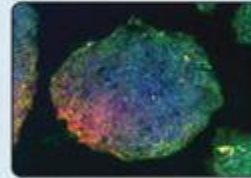
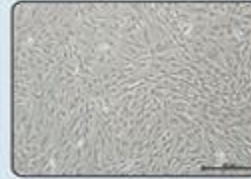
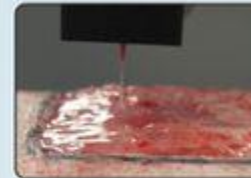
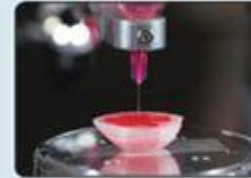
Megoldandó feladatok- problémák

1. sejtsűrűség- nyomtatási sebesség
2. Vivő anyagok, ill. bio hálók (extracelluláris mátrix)
3. Életképesség (a nyomtatás káros hatása)

A 3D nyomtatás menete -



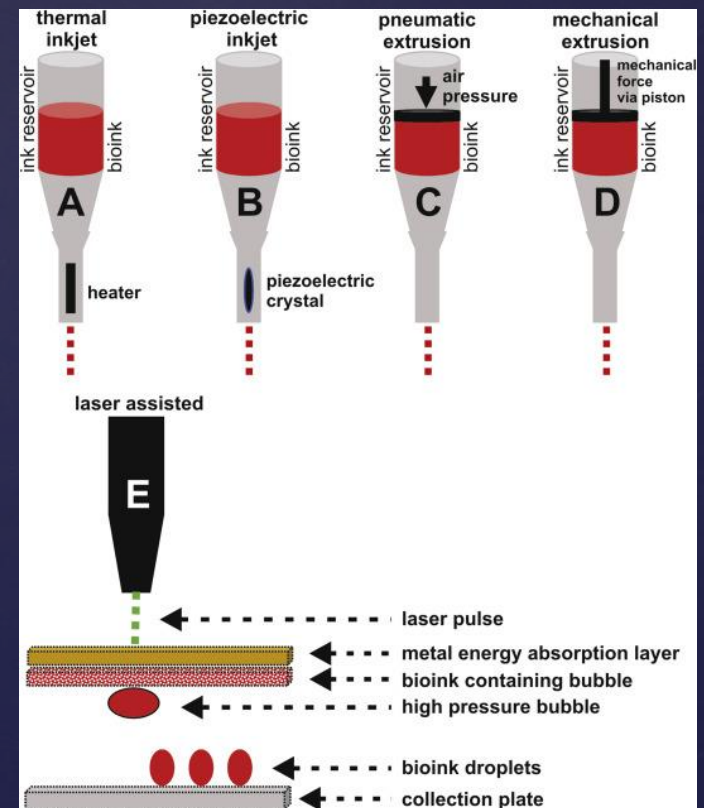
Az élő szövet nyomtatásának lépései

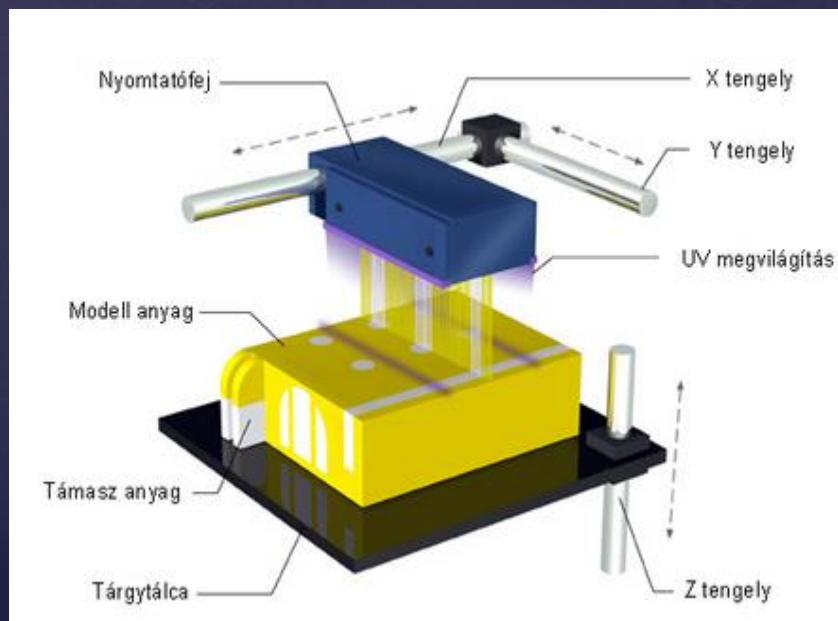
Step 1 Imaging  X-ray  CT  MRI	Step 2 Design approach  Biomimicry  Self-assembly  Mini-tissues	Step 3 Material selection  Synthetic polymers  Natural polymers  ECM	Step 4 Cell selection  Differentiated cells  Pluripotent stem cells  Multipotent stem cells	Step 5 Bioprinting  Inkjet  Microextrusion  Laser-assisted	Step 6 Application  Maturation  Implantation  <i>In vitro</i> testing
---	---	--	--	--	---

1. Ideális „bioreaktor”
2. Belső mechanizmusok serkentése – első sikeres mesterséges erek
3. Funkcionális egységek reprodukciója

Hol tartunk- melyek a legerősebben kutatott irányok ?

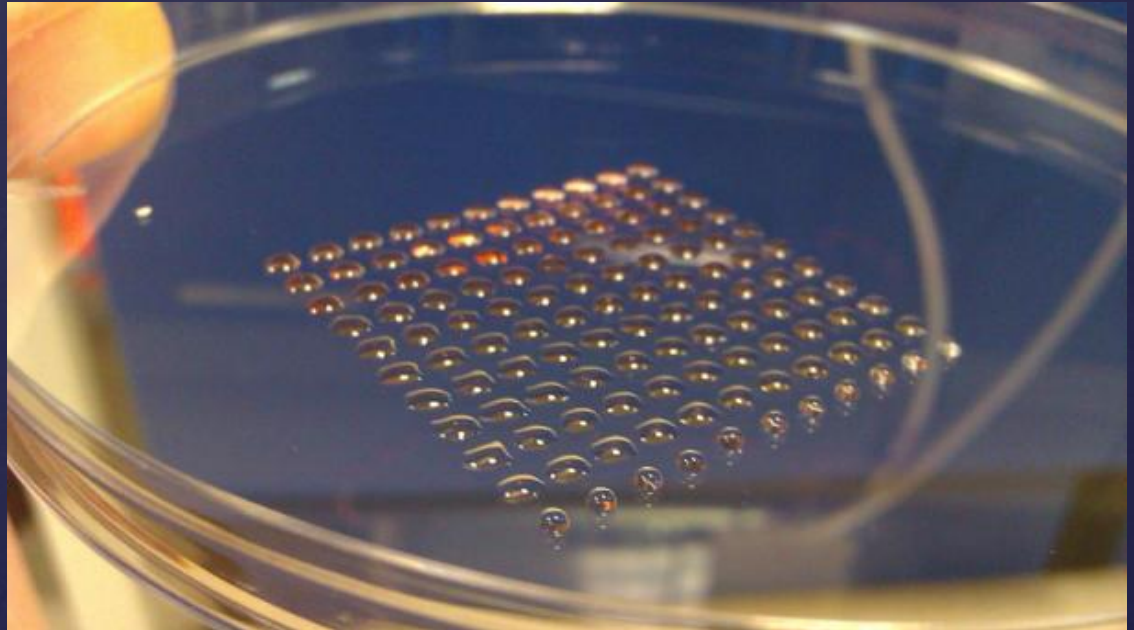
1. Erek és érrendszerek- saját ér ujdontképződés
2. Fogászati implantátumok- saját fog?
3. Hasnyálmiríny – cukorbetegség kezelése
4. Csontszövetek pótlása
5. Porcszövetek növesztése
6. Bőrgyógyászati alkalmazások
7. Idegrendszer regeneráció(skizofrénia, autizmus stb)
8. Májszövet növesztés
9. Szemhéj rekonstrukció





Miért is nem működik?

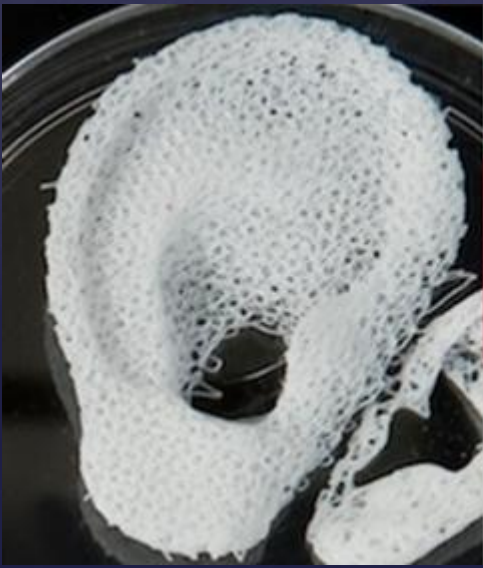
- nagyon nehéz az érhalózatot és a primer szövetet együtt növeszteni
- A szerveknek nagyon sok olyan másodlagos funkciója is van, amit nem lehet ma még másolni

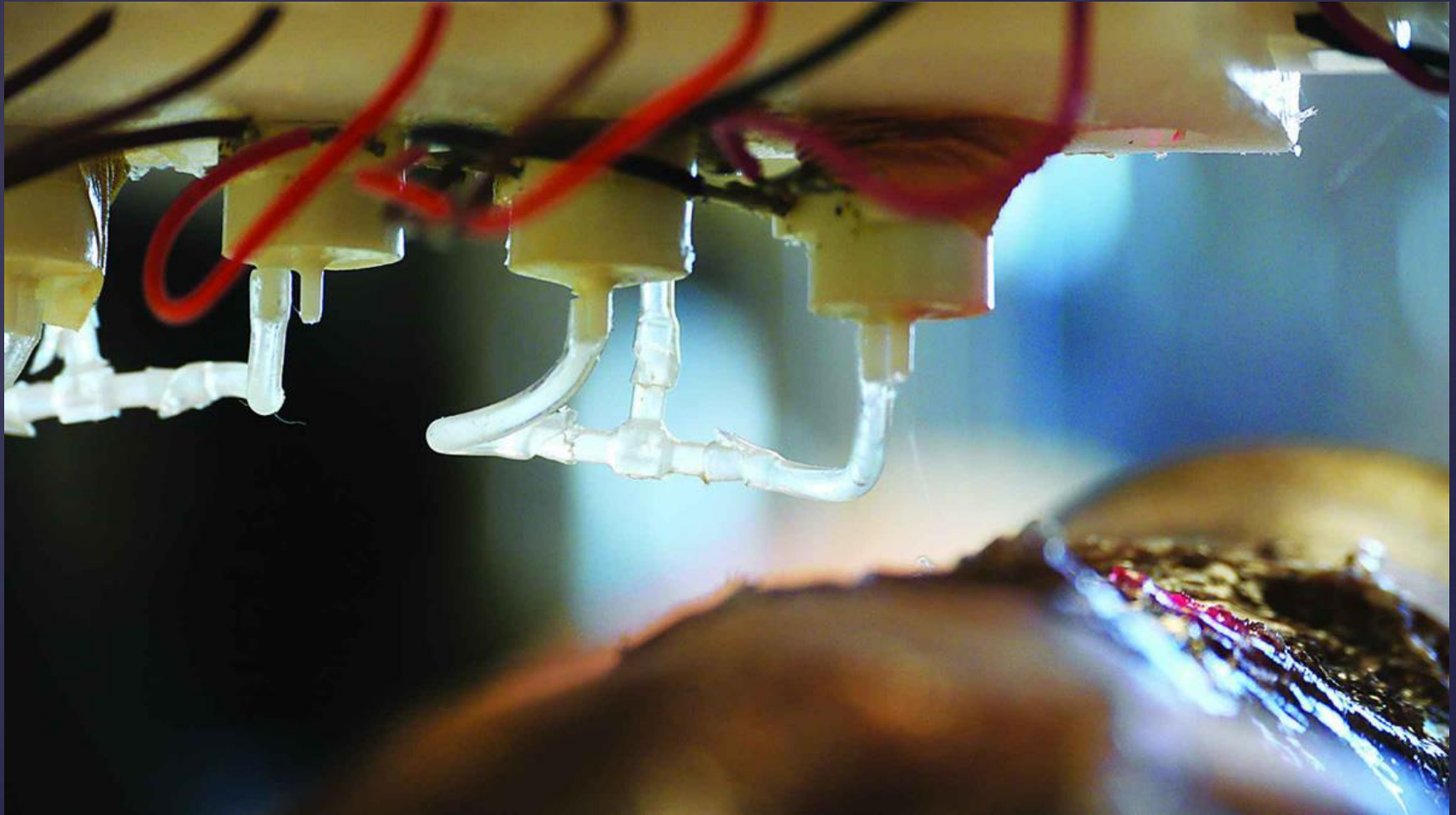


Előnyök és hátrányok

- A mesterséges szervek saját sejtekből épülnek fel
- Nincs kilökődési reakció
- Nem kell immunszuppresszív terápia a szervátültetést követően. –Nem kellenek donorok –kisebb a pszichés nyomás
- Nincs várólista (ideális esetben)

- A nyomtatók dollár 10-100 000-be kerülnek
- véltetően ma még drágább mint a transzplantáció
- Az őssejtek alkalmazása még ma is kérdéses
- Az őssejtek növesztése, tenyésztése drága
- Ma még nincsenek átütő sikerek





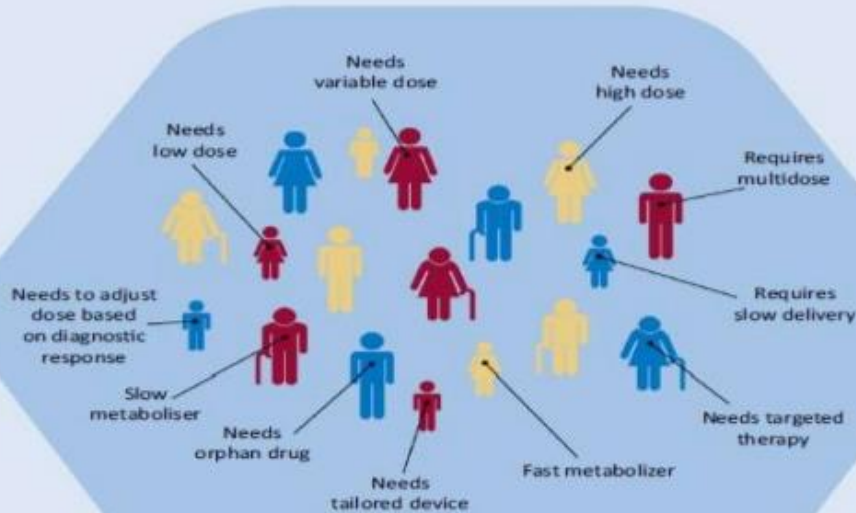
Bőr nyomtatása – hordozó háló és saját sejtenyészet felhasználásával

Egyes bioprinterek előnyei és hátrányai

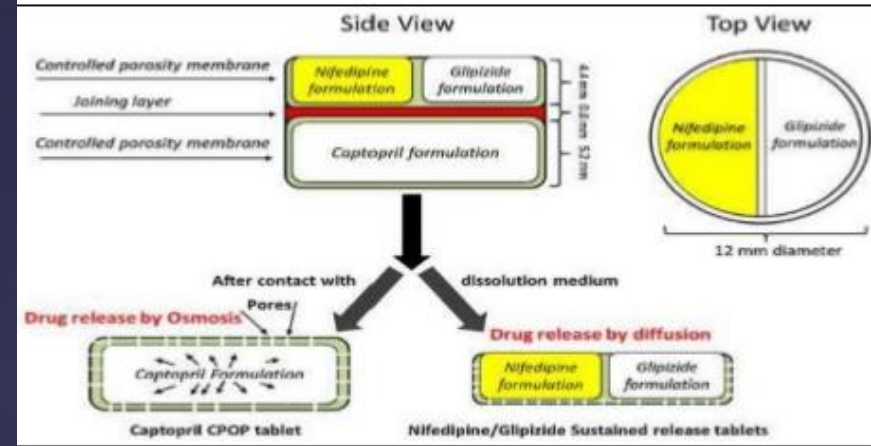
	Bioprinter type			Refs.
	Inkjet	Microextrusion	Laser assisted	
Material viscosities	3.5–12 mPa/s	30 mPa/s to $>6 \times 10^7$ mPa/s	1–300 mPa/s	48,63,78,107
Gelation methods	Chemical, photo-crosslinking	Chemical, photo-crosslinking, shear thinning, temperature	Chemical, photo-crosslinking	64,85,106,110
Preparation time	Low	Low to medium	Medium to high	38,64,94,107
Print speed	Fast (1–10,000 droplets per second)	Slow (10–50 $\mu\text{m/s}$)	Medium-fast (200–1,600 mm/s)	49,58,76,90
Resolution or droplet size	<1 pl to >300 pl droplets, 50 μm wide	5 μm to millimeters wide	Microscale resolution	49,68,69,76
Cell viability	>85%	40–80%	>95%	42,54,80,104
Cell densities	Low, $<10^6$ cells/ml	High, cell spheroids	Medium, 10^8 cells/ml	42,49,88,89
Printer cost	Low	Medium	High	77

3D nyomtatás- személyre szabott gyógyszerelés

Need for personalized dosing



Personalised medicine



3 The different layers are fused throughout the process to create a single 3D object.

Changing the shape of the tablet affects the speed at which the drug is released in the body



Sources: Makerbot, Makeable.com, On3Dprinting.com, QR Alvaro Gonzalez

3D printing may also allow pills to be printed in a complex construct of layers, using a combination of drugs to treat multiple ailments at once. The idea is to give patients one single pill that offers treatment for everything they need.

Current and Projected Uses

PERSONALIZED
DRUG
DOSING

COMPLEX
DRUG RELEASE
PROFILES

UNIQUE
DOSAGE
FORMS

PRINTING
LIVING
TISSUE

3 The different layers are fused throughout the process to create a single 3D object.

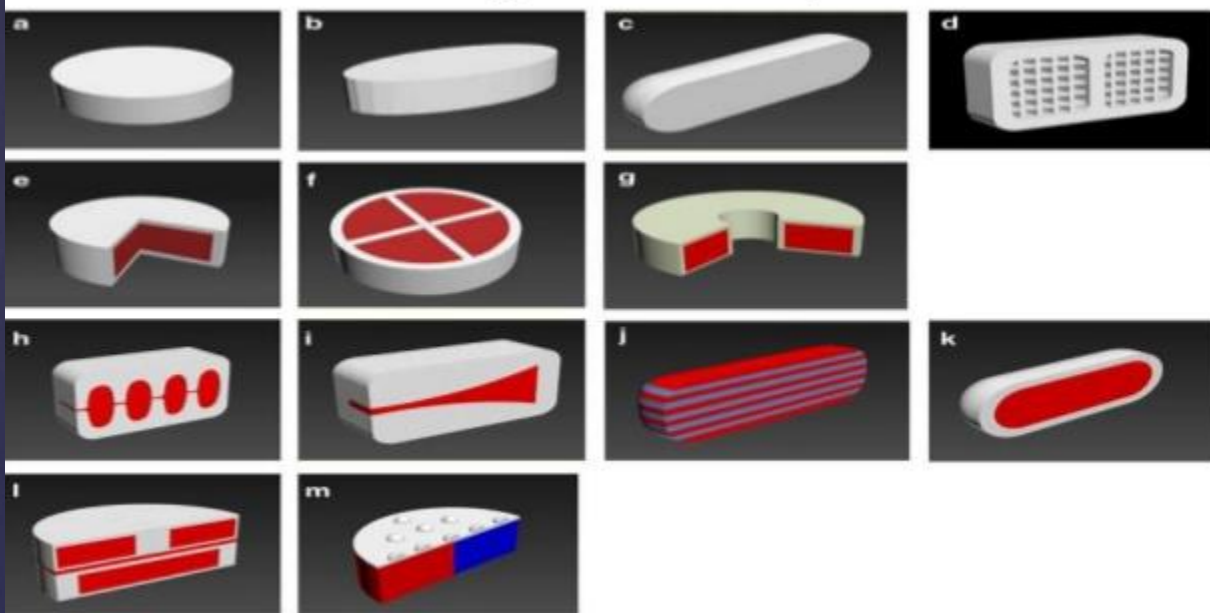
Changing the shape of the tablet affects the speed at which the drug is released in the body



Sources: Makertot, Mashable.com, On3Dprinting.com, QR: Alberto Goyanes

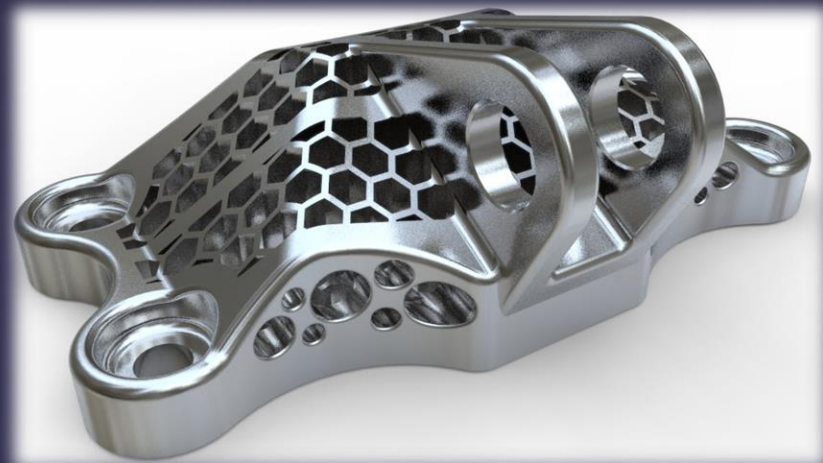
3D printing may also allow pills to be printed in a complex construct of layers, using a combination of drugs to treat multiple ailments at once. The idea is to give patients one single pill that offers treatment for everything they need.

Novel designs made possible





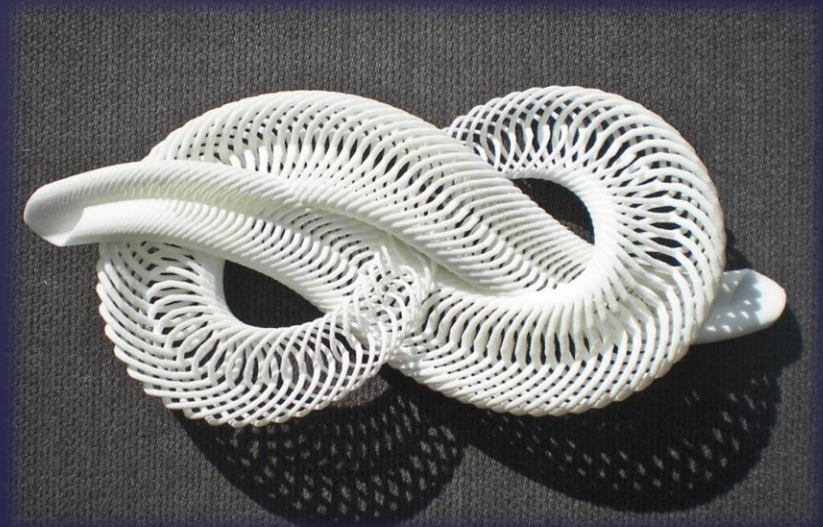
SLA/DLP technológia



DMSL Technológia



FDM/FFF Technológia



SLS Technológia

V

Miért jó ez a technológia?

1. Egy különleges tudású eszköz! (De csak egy eszköz.)
2. Személyre szabható
3. Gyorsan módosítható;
4. Bonyolult térformák is könnyen;
5. Esetenként nagyon gyors;
6. Költséghatékony (lehet)

Összegzés

1. Minden területen a high-tech alkalmazása (szerves fejlődés) eredménye a 3D
2. Partneri viszonyok újra fogalmazása (egyedi megoldások széleskörű lehetősége).
3. Önálló megoldások keresése (aktív újító, résztvevő, innovátor
4. Nehezen jósolható meg a kimenet!!

