

UNIVERSIDAD DE OVIEDO
FACULTAD DE QUIMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INORGÁNICA MÁSTER
UNIVERSITARIO EN QUÍMICA Y DESARROLLO SOSTENIBLE

Personalización de biomateriales como nuevas tintas en
bioimpresión 3D

TRABAJO FIN DE MASTER
David Rodríguez González

Oviedo, Julio 2019

D. David Rodríguez González, estudiante del Máster Universitario “Química y Desarrollo Sostenible”, organizado por el Centro Internacional de Postgrado de la Universidad de Oviedo

Presenta

La memoria titulada “Personalización de biomateriales como nuevas tintas en bioimpresión 3D”, que ha sido realizado en el departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo y en la Fundación Idonial.

Los directores, D. Manuel Alejandro Fernández Hernández, de la Fundación Idonial y D. Enrique Aguilar Huergo, del Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo y profesor del Máster, autorizan su presentación para que sea calificada como Trabajo de Fin de Máster.

Oviedo, Julio 2019

Fdo. David Rodríguez González

Fdo. Manuel Alejandro Fernández Hernández

Fdo. Enrique Aguilar Huergo

Agradecimientos

Me gustaría agradecer en estas líneas la ayuda que muchas personas me han prestado durante el proceso de investigación y redacción de este trabajo.

En primer lugar, agradecer al Dr. Manuel Alejandro Fernández su inestimable paciencia como tutor dentro y fuera de la empresa, a Helena Herrada Manchón por ser consejera, maestra y amiga y por suponer un gran apoyo tanto en lo profesional como en lo personal y a los compañeros de la Fundación Idonial por la increíble acogida recibida.

También doy las gracias al Dr. Enrique Aguilar Huergo, profesor, y tutor del máster, por toda la ayuda que me proporcionó, y al Dr. Félix Rodríguez, por haber cedido el compuesto necesario para la catálisis con plata.

Por último, de manera más personal, me gustaría agradecer a mi familia por la paciencia y ánimos durante todos estos años y a Cristina Antoni y a Marita Fernández por animarme en los peores y en los mejores momentos.

1. Índice

Agradecimientos.....	5
1. Índice.....	7
2. Abreviaturas.....	10
3. Introducción.....	11
3.1. Sectores de aplicación de la impresión 3D.....	13
3.1.1. Biomédico.....	14
3.1.2. Farmacia.....	14
3.1.3. Alimentación.....	15
3.2. Metodologías de impresión 3D.....	15
3.2.1. Fusión de cama en polvo.....	16
3.2.2. Inkjet.....	17
3.2.3. Extrusión.....	18
3.2.4. Impresión por asistencia láser.....	19
3.2.5. Estereolitografía.....	20
3.3. La tecnología de Modelado por Deposición de Material Fundido (FDM).....	22
3.3.1. Características de los termoplásticos.....	24
3.3.2. Materiales típicos.....	25
3.3.3. Factores clave en la impresión por FDM.....	32
3.4. Bioimpresión 3D.....	36

4.	Objetivos	38
4.1.	Parametrización.....	38
4.2.	Formulación e impresión de la tinta	39
4.3.	Validación por impresión.....	39
5.	Discusión y resultados.....	40
5.1.	Análisis de parámetros y planificación de ensayos.....	40
5.1.1.	Definición del problema	40
5.1.2.	Definición de los parámetros de impresión a estudiar y sus valores de interés.....	40
5.1.3.	Definición del plan de ensayos	41
5.1.4.	Resultados del plan de ensayos	45
5.2.	Generación de tintas.....	49
5.3.	Validación de proceso de impresión	55
5.3.1.	Impresión de la base del reactor.	55
5.3.2.	Impresión de tintas	58
5.3.3.	Validación reacción química	60
6.	Parte experimental.....	61
6.1.	Métodos generales	61
6.1.1.	Condiciones de trabajo	61
6.1.2.	Disolventes	61
6.2.	Síntesis productos de partida	62
6.3.	Generación de las tintas.	63

7. Conclusiones	65
8. Bibliografía	66

2. Abreviaturas

2D: Dos dimensiones

3D: Tres dimensiones

ABS: Polímero compuesto de Acrilonitrilo, Butadieno y Estireno

CAD: Diseño Asistido por Computadora

DCE: DicloroEtano

DCM: DicloroMetano

FDM: Modelado por Deposición de Material Fundido

mm/s: Milímetros por segundo

PA: Poli Amida

PEEK: Poli Éter Éter Cetona

PEI: Poli Éter Imida

PETG: Poli (Tereftalato de Etileno) con Glicol modificado

PLA: Poli (Ácido Láctico)

PVA: Poli (Alcohol Vinílico)

SLA: Estereolitografía

SLM: Fusión Selectiva por Láser

SLS: Sinterización Selectiva por Láser

T^a: Temperatura

Tg: Temperatura de transición vitrea

TPU: Poli Uretano Termoplástico

USD: Dólar Estadounidense

°C: Grados Centígrados

3. Introducción

El término de fabricación aditiva (o impresión 3D) se refiere al conjunto de tecnologías capaces de fabricar objetos en 3 dimensiones capa a capa a partir de un diseño recogido en un archivo CAD, empleando para ello diferentes tipos de materiales (en función de las tecnologías) y donde los productos finales apenas necesitan trabajos de post-procesado.

Su evolución desde que Chuck Hull inventó el equipo de estereolitografía (SLA) en los años 80 ha sido constante¹ gracias, principalmente, a la disrupción que supone el concepto en sí mismo con respecto a las tecnologías convencionales de fabricación en cuanto a libertad total de diseño, cortos tiempos de fabricación y la ausencia de residuos, llegando a ser considerada como la “tercera revolución industrial” por revistas tan prestigiosas como *The economist*² o *Forbes*. En cuanto al mercado, su crecimiento sigue siendo permanente, representando un 17.4 % con respecto a 2016,³ con previsiones estimadas de crecimientos muy variados, pero todos ellos muy elevados para la siguiente década pasando, por ejemplo, de los 5.31 billones de dólares americanos (USD) hasta los 21.50 billones de USD en 2025.⁴ Esta evolución ha permitido a la impresión 3D abordar aplicaciones industriales con diferentes niveles de penetración, desde sectores con una presencia cada vez más asentada (aeroespacial, de electrónica de consumo o automoción) a sectores incipientes (farmacéutico o químico).

En esta evolución de la tecnología, el concepto “personalización” ha jugado un papel preponderante ya que, a la libertad de diseños intrínseca a la tecnología, se ha podido incorporar la ejecución de procesos de adecuación al gusto del consumidor de las materias de partida empleadas como “tintas”. De esta manera, el número de potenciales “tintas” empleadas en la actualidad para las diferentes aplicaciones es muy elevado. Plásticos,

metales, cerámicas, o hidrogeles de diferente naturaleza están cubriendo un elevado abanico de aplicaciones.

Sin embargo y a pesar de dicha situación, la posibilidad de desarrollar nuevos materiales que presenten nuevas y mejoradas propiedades y que sean capaces de ser empleados como “tintas” en tecnologías de impresión 3D todavía representa un reto de elevado interés para los investigadores.⁵ Así, la oportunidad de incrementar la conductividad térmica y/o eléctrica en productos plásticos y metálicos impresos en 3D, disminuir la temperatura de fusión de plásticos y metales con el fin de facilitar los procesos de impresión propiamente dichos, modificar respuestas ante la humedad, reformular viscosidades en hidrogeles o incorporar diferentes tipos de funcionalizaciones son algunos de los conceptos todavía vigentes para el desarrollo de nuevos materiales personalizados.

Por este motivo, el presente TFM aborda un trabajo de investigación en la personalización de tintas y parámetros de bioimpresión 3D, encaminado a la consecución de un proceso de fabricación por impresión 3D de un reactor que presenta un catalizador de oro o de plata soportado, de manera rápida, sencilla y sin afectación de la actividad del citado catalizador.

3.1. Sectores de aplicación de la impresión 3D

Las ventajas asociadas a la impresión 3D han permitido a las diferentes tecnologías penetrar de manera constante en cada vez más sectores, desde los más convencionales en cuanto a su uso (aeroespacial, de electrónica de consumo o automoción), a otros más incipientes (farmacéutico o químico). Un gráfico de los niveles de penetración en los distintos sectores es el que se muestra en la ilustración 1.

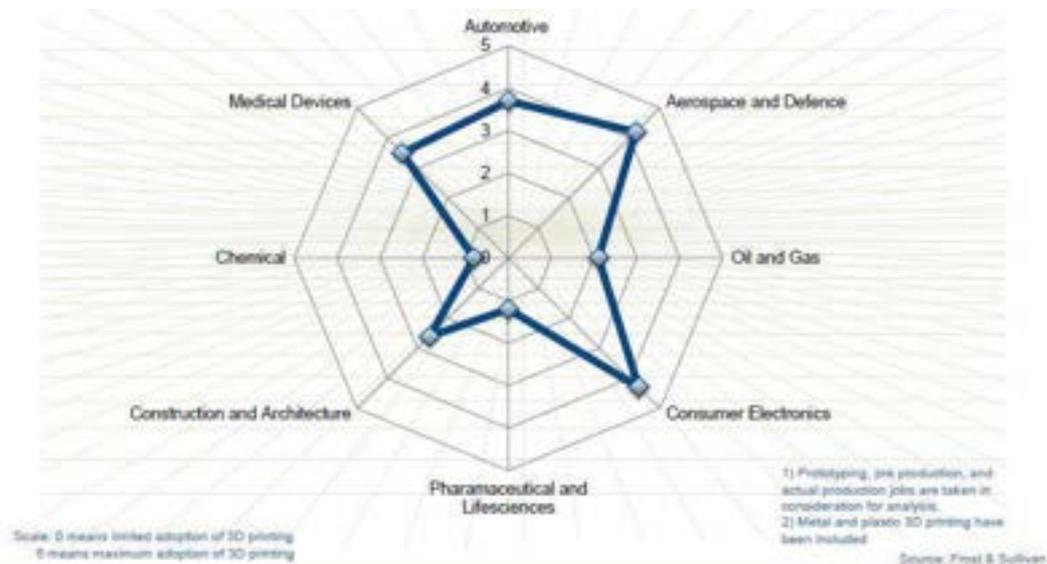


Ilustración 1. Grado penetración impresión 3D por sectores⁴

De entre dichos campos, aquellos que, inicialmente, más relación pueden presentar con el mundo de la química a nivel de investigación, son los siguientes:

3.1.1. Biomédico

La biomedicina es uno de los campos donde la personalización juega un papel más importante. De esta manera, la posibilidad de dar respuesta a cada una de las necesidades y particularidades de un paciente proporcionan a la impresión 3D un lugar preponderante para su implementación.

Así, modelos para planificaciones quirúrgicas,⁶ implantes personalizados⁷ y desarrollos en el campo de la ingeniería de tejidos suponen algunas de las principales aplicaciones de materiales y tecnologías de impresión 3D en este campo.

3.1.2. Farmacia

El sector farmacéutico ha sido uno de los últimos en incorporarse al mundo de la impresión 3D a través de una doble vertiente.

Por un lado, mediante los conceptos de bioimpresión 3D para la generación de tejidos de origen humano que permitan llevar a cabo la validación y el testeo de nuevos medicamentos con un ahorro de tiempo y de dinero, asociado a la eliminación de falsos positivos en ensayos clínicos con animales.

Además, y de manera aún más reciente, se está trabajando en la generación de medicamentos a través de impresión 3D, en dos campos distintos: (1) personalización de dosis para pacientes (en función de las condiciones físicas del mismo y de los perfiles necesarios de liberación del medicamento);^{8,9} (2) generación de multipíldoras, comprimidos que en su composición tienen más de un fármaco, que provocará una

disminución del precio de fabricación, así como un aumento de calidad de vida de los pacientes debido a que disminuye el riesgo de olvido de las tomas.⁸

3.1.3. Alimentación

En el campo de la alimentación, las potenciales aplicaciones de la impresión 3D cada vez son más variadas. De esta manera, las tecnologías convencionales, con empleo de materiales plásticos y metálicos, permiten personalizar todo utensilio empleado en cocina (cubertería, vajillas, adornos, etc.).

De manera complementaria, en los últimos tiempos la personalización también ha llegado a la comida propiamente dicha, tanto a nivel de alta cocina, como en aplicaciones concretas en segmentos poblacionales y lugares definidos. Así, texturizantes, grasas, chocolates, purés o azúcares son empleados en la generación de tintas de diferente naturaleza para aplicaciones variadas.¹⁰

3.2. Metodologías de impresión 3D

El nombre de impresión 3D recoge, dentro de su definición general, un elevado número de tecnologías, que emplean una gran variedad de materiales, para una gran cantidad de aplicaciones. Por este motivo y para una mejor comprensión, es necesario mostrar de manera resumida algunas de las principales metodologías de aplicación, tal y como se recoge a continuación.

3.2.1. Fusión de cama en polvo

Los procesos de fusión de lecho de polvo consisten en capas delgadas de polvo muy fino, que se extienden y empaquetan en una plataforma móvil. Los polvos en cada capa se unen con un láser o un aglutinante. Las capas subsiguientes de polvo se depositan sobre las capas anteriores y se unen hasta que se construye la parte final 3D. El exceso de polvo se elimina. Tanto la distribución del tamaño del polvo como el empaquetamiento de este, que determinan la densidad de la pieza impresa, son los factores más importantes de este método. La sinterización selectiva por láser (SLS) se puede usar para una gran variedad de polímeros, metales y polvos de aleaciones, mientras que la fusión selectiva por láser (SLM) solo se puede usar para ciertos metales como el acero y el aluminio.¹¹ La principal diferencia entre ambas es que en la SLS los materiales son sinterizados y en la SLM el polvo es derretido por el láser. Un esquema de impresora de fusión de cama en polvo se muestra en la ilustración 2.

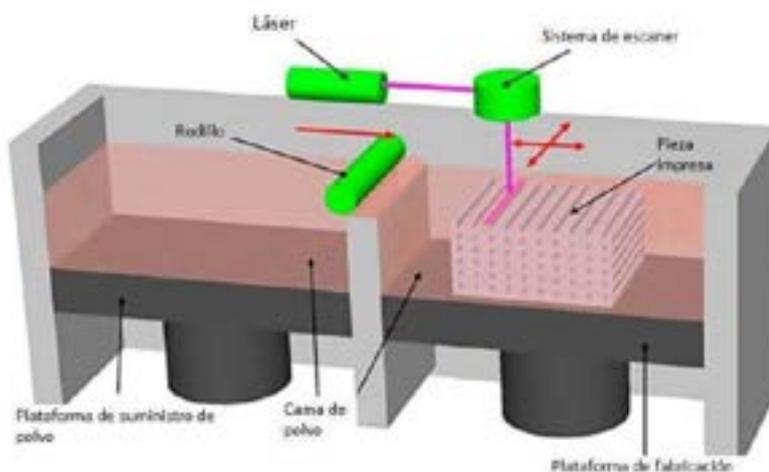


Ilustración 2. Esquema de impresora de fusión de cama en polvo¹¹

3.2.2. Inkjet

Inkjet es un tipo de impresión 3D evolucionado directamente de la impresión 2D convencional. La impresora incluye un depósito de tinta donde, por deformaciones de materiales térmicos o piezoeléctricos, la disolución polimérica es dispensada a través de una boquilla. Se muestra, en la ilustración 3, el esquema de impresoras de Inkjet por materiales piezoeléctricos (izquierda) y térmicos (derecha). Además, este tipo de dispensación de producto suele llevar consigo el goteo de material. En la impresión mediante Inkjet es conveniente que la extrusión sea continua, para así evitar taponamientos de la tinta en la boquilla, debido a que estas tienden secarse con gran velocidad.^{12,13}

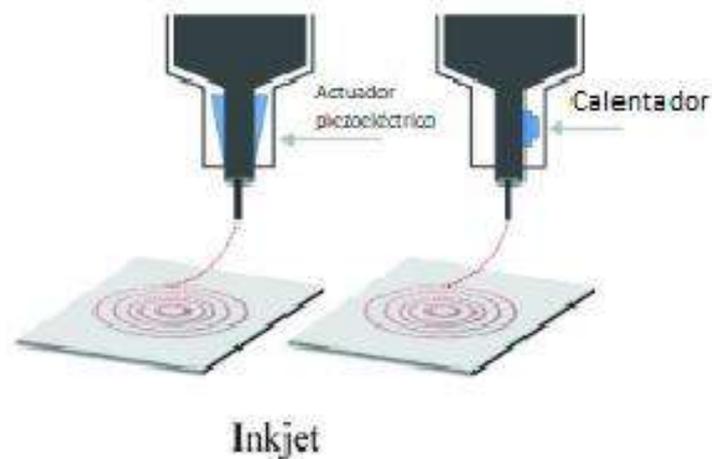


Ilustración 3. Esquema de impresoras Inkjet¹²

Las principales metodologías Inkjet son:

3.2.2.1. Inkjet con inyección de aglutinante.

El mecanismo de este tipo de inkjet es muy similar al de la fusión de cama en polvo. La principal diferencia es que, en este caso, lo que se extruye es un aglutinante sobre la cama de polvo,⁵ el cual hace de pegamento juntando las partículas de polvo hasta formar la estructura deseada.¹⁴

3.2.2.2. Inkjet con inyección de material.

En este caso, en lugar de pegamentos se emplean materiales fotosensibles que son curados con luz ultravioleta. Cuando se trabaja con materiales que no son fotopolímeros, un paso de crosslinking (entrecruzamiento) suele acompañar este tipo de impresión para conseguir una adecuada deposición, dado que la técnica requiere materiales de poca viscosidad.

3.2.3. Extrusión

La extrusión es una tecnología alternativa al inkjet. De esta manera, mediante tecnologías de extrusión es posible llevar a cabo la impresión de fluidos de diferente viscosidad a través de sistemas impulsados por dispositivos mecánicos: de tornillo, de pistón o neumáticos. Aplicando dicha fuerza de manera continua, las impresoras de extrusión pueden generar de manera ininterrumpida líneas en continuo a diferencia de la impresión por goteo que ofrecía inkjet.

Con todo ello, las posibilidades de impresión son muy elevadas, siendo incluso estas incrementadas a través de sistemas de control térmico tanto en los propios cabezales, como en la cama de impresión.¹³ En la ilustración 4 se muestra un esquema de una impresora de extrusión con distintos métodos de impulso mecánico.

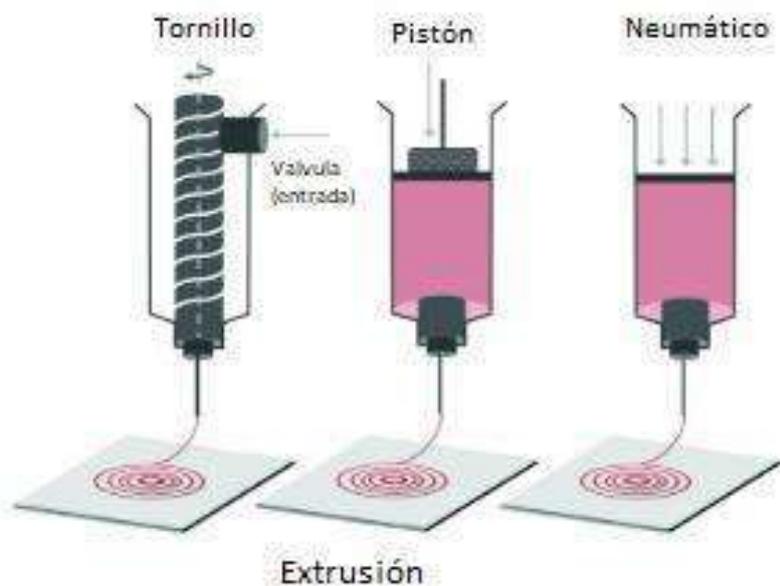


Ilustración 4. Esquema de impresora de extrusión¹²

3.2.4. Impresión por asistencia láser

La impresión asistida por láser fue patentada por Carl Deckard en 1989.⁵ La principal dificultad que encontraba este tipo de impresión fue encontrar una capa (normalmente de titanio u oro) que respondiera a la estimulación láser. Durante la impresión, un pulso láser es aplicado para excitar un área de la capa absorbente. Este pulso vaporiza una porción de dicha capa, creando una burbuja de alta presión en la tinta y propulsándola. La gota es recogida en el sustrato y, a continuación, se hace un crosslinking (entrecruzamiento). Un esquema de esta impresora se ve en la ilustración 5. Esta técnica evita el contacto entre el

dispensador y la tinta. Además, la asistencia láser ofrece la posibilidad de imprimir materiales viscosos que con otras técnicas no sería posible. Sin embargo, tiene un coste más elevado en comparación con otras técnicas de impresión 3D, debido al alto precio que tienen los láser de diodo de alta resolución e intensidad.¹³ Además, los tiempos de impresión son sensiblemente más largos que las demás tecnologías y, las potenciales problemáticas derivadas de la exposición de materiales vivos a dichas tecnologías todavía deben ser validadas con el paso del tiempo. Se muestra, a continuación, un esquema de una impresora de asistencia láser.



Ilustración 5. Esquema de impresora de asistencia laser¹²

3.2.5. Estereolitografía

La estereolitografía fue patentada por primera vez en el año 1986 por Charles Hull.⁵ En este tipo de impresión 3D la creación de la figura se produce por curación de capas sucesivas de un material fotosensible. La principal diferencia con el inkjet es que, en este caso, se parte de una cuba llena del material fotosensible y una cama, la cual es móvil en

el eje z (Ilustración 6) y se va desplazando según el láser va curando el material, dando como resultado la creación de la figura capa a capa. Suele ser necesario el uso de material de soporte para que la estructura no colapse debido a que, cuando se imprimen ángulos mayores a 40°C, ésta no resiste su propio peso. El material de soporte actúa como andamio aguantando el peso de toda la estructura y debe ser fácil de eliminar una vez finalizada la impresión.¹⁴

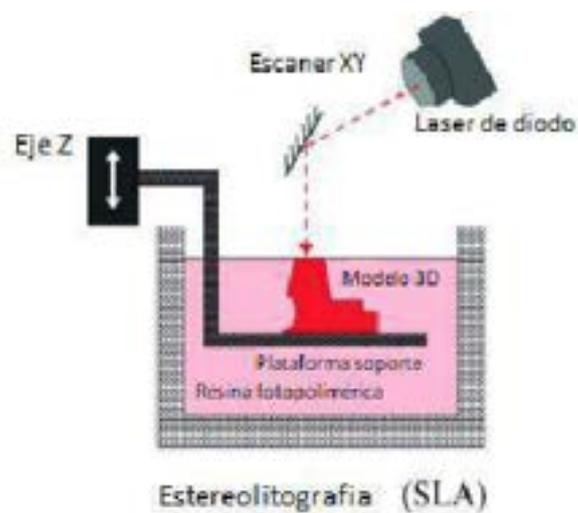


Ilustración 6. Esquema de impresora de estereolitografía¹²

Habitualmente la curación del material suele realizarse con radiación ultravioleta o con la técnica de proyección digital. La focalización de la luz se hace con espejos y se repite el proceso de curación capa por capa hasta construir la pieza entera. Esta técnica suele requerir una curación posterior a la impresión para mejorar la integridad estructural y eliminar el material de soporte. La estereolitografía es una técnica rápida con buena precisión y resolución.

El principal problema de este tipo de impresión 3D es que las resinas utilizadas suelen ser potencialmente cancerígenas, limitando con ello toda aplicación en campos con

aplicaciones biológicas o de alimentación. Además, como son fotosensibles, la estabilidad y conservación a largo plazo son problemáticas.¹⁵

3.3. La tecnología de Modelado por Deposición de Material Fundido (FDM)

FDM son las siglas en inglés para “Fused Deposition Modeling” y es una técnica que fue patentada en 1992 por Stratasy. ⁵ FDM es un proceso de producción aditiva de la familia de la extrusión. El filamento termoplástico se calienta y se extruye a través de un cabezal que se puede mover de manera controlada en las coordenadas X, Y de la base de impresión, siendo el movimiento a través del eje Z variable, bien a través del descenso de la base de impresión, bien del ascenso del cabezal de extrusión...

En esta tecnología, los carretes que contienen el filamento se cargan en la impresora. Una vez que tanto la boquilla extrusora como la cama de impresión alcanzan la temperatura de consigna, el filamento es llevado a la cabeza de extrusión donde se funde, comenzando así la extrusión sobre la cama de impresión a la que se fija el material depositado.

El material fundido es extruido en finas hebras y se va depositando capa a capa en posiciones determinadas sobre la cama donde se enfría y solidifica. De este modo el objeto se imprime de abajo hacia arriba tal y como se ve en la ilustración 7.

Si se diera el caso de que un modelo tuviera partes que sobresalen, deberán ser necesarias estructuras de soporte que deberían ser fácilmente eliminables a posteriori, una vez que la impresión haya finalizado. En ocasiones, se usan ventiladores unidos a la cabeza de extrusión para enfriar el material.¹⁴

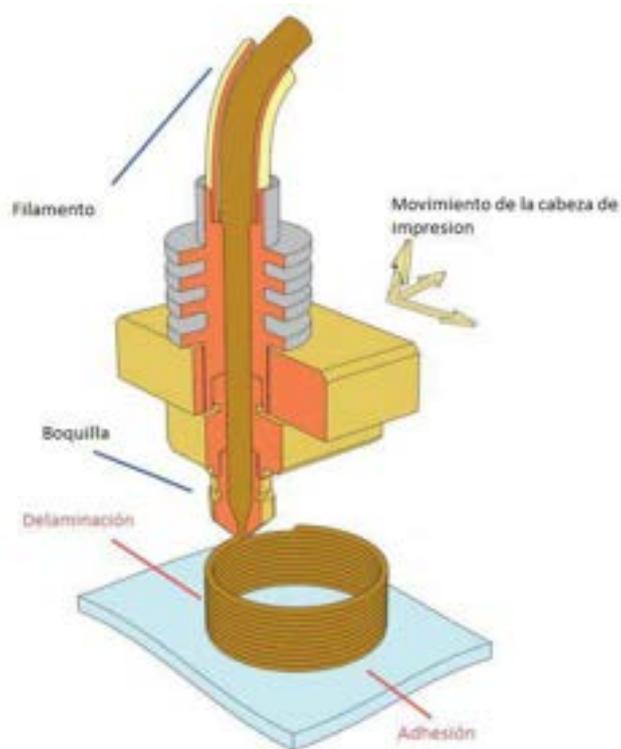


Ilustración 7. Esquema de impresora FDM¹⁶

El principal material de partida está basado en plásticos termofusibles, que se comercializan en filamentos preparados para la impresión. De entre las distintas tecnologías de impresión 3D existentes, el FDM es la técnica más común en impresoras 3D de escritorio. Está reconocida como la técnica más barata y es la más ampliamente utilizada, principalmente, en productos/utensilios ornamentales.

3.3.1. Características de los termoplásticos

Los termoplásticos son materiales poliméricos que se vuelven moldeables a cierta temperatura y que solidifican al enfriar. Sus cadenas poliméricas están unidas por fuerzas intermoleculares que se debilitan con la temperatura conduciendo a la formación de un líquido viscoso que puede ser moldeado.

En este punto se establecen una serie de conceptos y definiciones básicos para el desarrollo de este trabajo.

3.3.1.1. Estructura física

Los sólidos se dividen en tres tipos teniendo en cuenta su ordenación.

Los sólidos amorfos: no presentan ningún tipo de estructura ordenada. Los átomos o moléculas que lo forman no se encuentran en posiciones fijas del material y, por tanto, carecen de una distribución tridimensional regular.

Los sólidos mesomorfos: son aquellos que tienen estructuras ordenadas en una o dos direcciones del espacio.

Los sólidos cristalinos: los átomos, iones o moléculas que lo conforman se empaquetan con una disposición periódica tridimensional.

En estado sólido, algunos polímeros son completamente amorfos mientras que otros son mesomorfos.

Durante el procesado, los polímeros se comportan de manera diferente dependiendo de si tienen o no capacidad para cristalizar. Además, algunas propiedades del producto final están fuertemente influenciadas por el grado de cristalinidad alcanzado por el material.

3.3.1.2. Temperatura de transición vítrea

La fusión es la transición desde el estado sólido al estado líquido. Al contrario que en las sustancias puras en las que la fusión se produce a una temperatura definida, en el caso de los polímeros termoplásticos el aumento progresivo de la temperatura produce una pérdida de rigidez. La deformación plástica, que inicialmente solo se puede conseguir por aplicación de esfuerzos elevados, resulta cada vez más fácil ya que la temperatura va debilitando los enlaces entre las cadenas del polímero haciendo disminuir su viscosidad hasta llegar al estado líquido. Al no haber una temperatura de fusión definida, sino que hay un rango de temperaturas desde que empieza a disminuir la viscosidad hasta que es líquido, se habla de temperatura de transición vítrea o T_g .

3.3.2. Materiales típicos

Uno de los puntos fuertes de la FDM es el amplio rango de materiales disponibles que pueden ser utilizados. Estos pueden ir desde los más habituales, como pueden ser el PLA [Poli (Ácido Láctico)] o el ABS (polímero compuesto de Acrilonitrilo, Butadieno y Estireno), hasta materiales para uso en ingeniería, como PA (Poli Amida) o Nylon, TPU (Poli Uretano Termoplástico) y PETG [Poli (Tereftalato de Etileno) con Glicol

modificado], y de alto rendimiento, como PEEK (Poli Éter Éter Cetona) y PEI (Poli Éter Imida).¹⁴

El material usado afectará a las propiedades mecánicas y a la exactitud de las impresiones, así como al coste de estas. Por este motivo, se describe a continuación un breve resumen de algunos de los materiales de uso frecuente:

3.3.2.1. Poli (Ácido Láctico) (PLA)

Es un material resistente, poco flexible y de duración media. Su temperatura óptima de impresión se sitúa entre 190 y 220°C, lo que hace que sea un material fácil de imprimir.

El PLA no tiene tendencia a sufrir deformaciones y no deja olores al imprimirse. Es, además, un plástico biodegradable siendo el menos problemático desde un punto de vista de medio ambiente.

Es un material muy utilizado en la industria por sus favorables propiedades. En alimentación se usa como recipiente y en medicina como material de sutura reabsorbible, así como para encapsular medicamentos.¹⁷



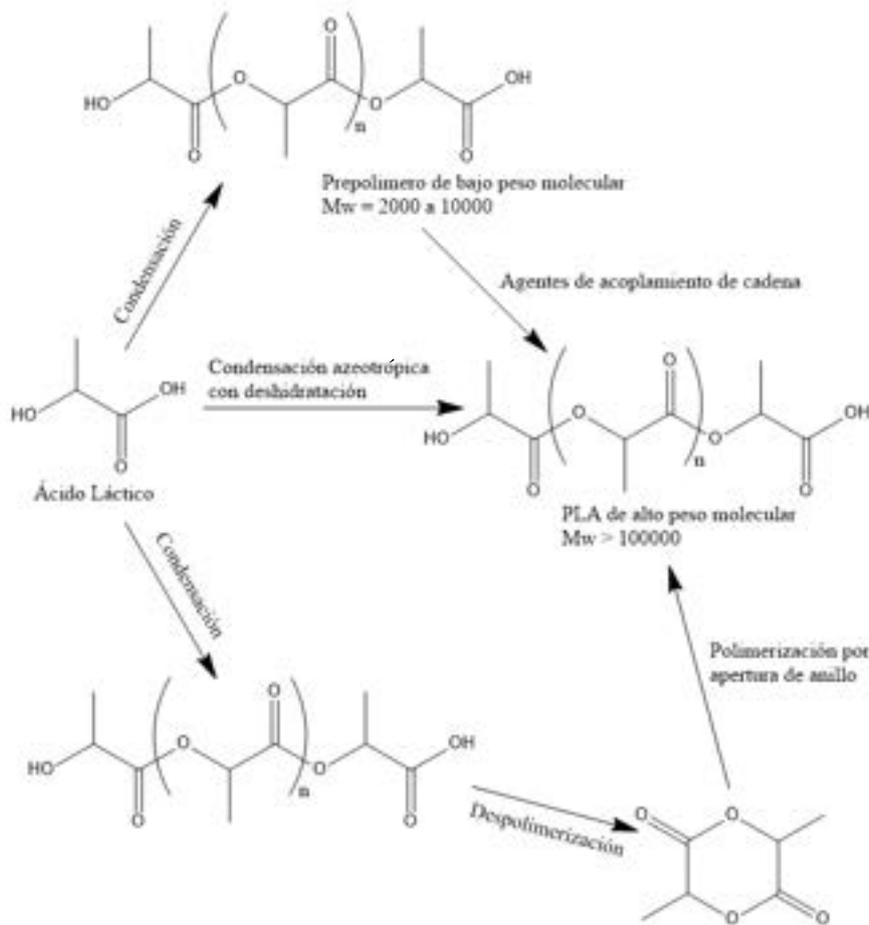
Ilustración 8. Hilo de sutura hecho con PLA¹⁸

La síntesis del PLA de alto peso molecular puede seguir tres rutas mostradas en el esquema 1.

En la primera de ellas, el ácido láctico se condensa por polimerización obteniéndose un polímero de bajo peso molecular. Este no es útil para estas aplicaciones y requiere que se usen agentes de acoplamiento de cadena para aumentar el peso molecular.

La segunda ruta consiste en condensar, purificar, despolimerizar, para luego hacer una reacción de polimerización por apertura de anillo a partir del lactido obteniéndose directamente el PLA de alto peso molecular.

La tercera y última ruta emplea una condensación azeotrópica con deshidratación consiguiéndose el producto de alto peso molecular.¹⁹



Esquema 1. Métodos de síntesis del PLA¹⁹

3.3.2.2. ABS

Es un polímero que resulta de una combinación de acrilonitrilo, butadieno y estireno (ilustración 9). Este material tiene una alta durabilidad y soporta temperaturas elevadas, pero presenta la desventaja de que libera humos al ser impreso. Además, tiene tendencia a sufrir problemas de deformaciones.

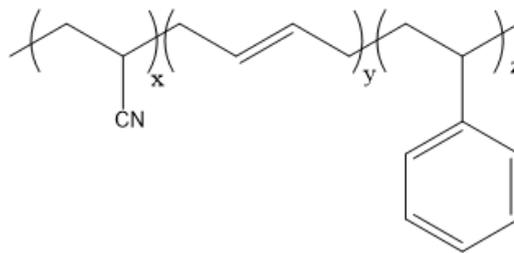


Ilustración 9. Estructura del ABS

Su temperatura óptima de impresión está entre 210 y 250°C.

Debido a su resistencia y versatilidad, el ABS es muy usado para todo tipo de aplicaciones y productos, desde cascos para bicicleta, hasta juguetes como los típicos como los LEGO mostrados en la ilustración a continuación.²⁰



Ilustración 10. Las piezas LEGO son fabricadas con ABS²⁰

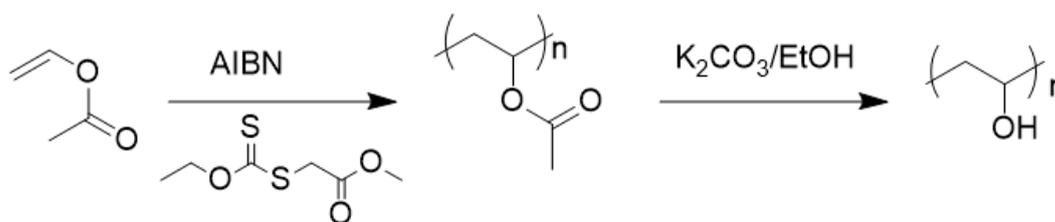
3.3.2.3. Poli (Alcohol Vinílico) (PVA)

El poli (alcohol vinílico) (PVA) es un polímero sintético muy utilizado durante los últimos 30 años en varios dispositivos médicos y no médicos. Los estudios realizados con este material han demostrado que es una alternativa sintética al injerto de cartílago, aumentando la disponibilidad de alternativas ante la limitación que presenta el empleo de cartílagos naturales.²¹

El poli (alcohol vinílico) es un plástico soluble en agua lo que lo convierte en un excelente material de soporte en la preparación de piezas con formas complicadas. Sin embargo, resulta difícil de manejar debido a que la exposición a la humedad de la atmósfera puede dañar el filamento. En consecuencia, este producto deberá guardarse aislado de la humedad en cajas con desecantes.

Su temperatura óptima de impresión está entre 190 y 220°C.

El proceso de fabricación más ampliamente usado, debido a su relativa sencillez, está basada en la polimerización de ésteres de vinilo, con la saponificación subsiguiente. El material de partida típico para este proceso es el acetato de vinilo.⁶



Esquema 2. Síntesis del PVA²²

3.3.2.4. Poli (Tereftalato de Etileno) con Glicol modificado PETG

El Poli (Tereftalato de Etileno) (PET) es el plástico más ampliamente utilizado en el mundo. Su uso va desde la fabricación de botellas de agua, hasta la producción de fibras para la industria textil. Mientras que el PET no es muy popular en la impresión 3D, su variante PETG es de uso más común. La G del nombre proviene de la modificación del glicol del PET por el 1,4-diciclohexanodimetanol. Este polímero tiene propiedades intermedias entre el ABS y el PLA pues es más flexible y duradero que el PLA y más fácil de imprimir que el ABS. El uso de PETG tiene como inconveniente que es higroscópico y que, además, produce mal olor a la hora de ser impreso. Su temperatura óptima de impresión está entre 220 y 250°C. En la ilustración 11 se muestran las unidades repetitivas entre el PET y el PETG.

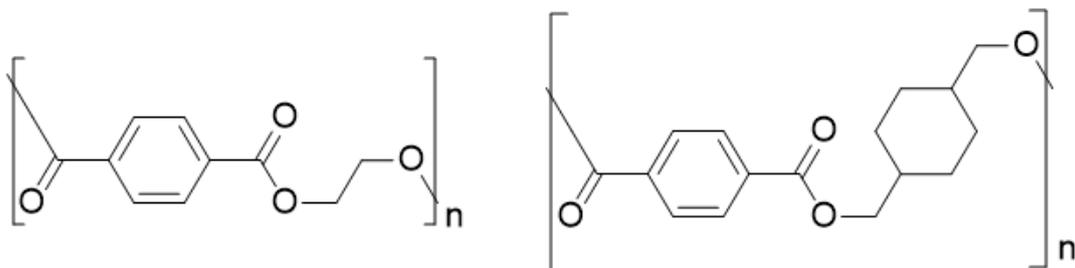


Ilustración 11. PET a la izquierda y PETG a la derecha

3.3.2.5. Nylon

El Nylon está considerado como el plástico para impresión 3D más fuerte, flexible y duradero. Una de sus ventajas es que puede ser teñido antes o después del proceso de impresión. Hay varios tipos de nylon, pero los más usados en la impresión 3D son el 618

y el 645, los cuales tienen propiedades muy similares y provienen del nylon 6,6 (ilustración 12).²⁰

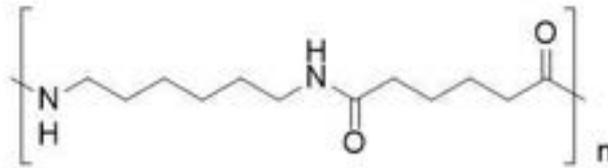


Ilustración 12. Unidad repetitiva del nylon 6,6

3.3.2.6. Principales características de los plásticos para impresión 3D

Un resumen de las principales propiedades de los materiales plásticos reflejados previamente para su empleo por impresión 3D es recogido en la tabla 1.

	Fuerza	Flexibilidad	Durabilidad	Dificultad de uso	Tª de impresión	Tª de cama	Deformación	Soluble
PLA	Alta	Baja	Media	Baja	180-230°C	20-60°C	Minima	No
ABS	Alta	Media	Alta	Media	210-250°C	80-110°C	Considerable	En esteres y cetonas
PVA	-	-	Baja	Media	190-220°C	40-60°C	Poca	Si
PETG	Alta	Media	Alta	Baja	220-250°C	50-75°C	Minima	No
Nylon	Alta	Alta	Alta	Media	240-260°C	70-100°C	Considerable	No

Tabla 1. Propiedades de los principales polímeros usados en impresión 3D²⁰

3.3.3. Factores clave en la impresión por FDM.

La calidad y el resultado de una impresión 3D mediante FDM están fuertemente influenciados por las propiedades físicas del material que se imprime, siendo necesario adaptar los parámetros de impresión para cada material concreto.

Por este motivo, a la hora de sintetizar un nuevo material para impresión 3D por FDM es absolutamente necesario pensar en qué propiedades se pretenden conseguir para, a partir de ellas, analizar si realmente el material es viable para un proceso de impresión 3D o, por el contrario, se hace necesario una adaptación de estas de manera que el producto final sea apto para su utilización.

Por ello, en el presente apartado se pretende recoger los principales factores a tener en cuenta en un proceso de impresión 3D por tecnología de FDM.

3.3.3.1. Deformación durante el proceso de impresión

Las deformaciones ocurren debido a que, mientras dura la impresión, el material se enfría y se contrae, lo que genera fuerzas de cizalladura que provocan que las esquinas de la pieza se levanten y despeguen de la cama de impresión. Dependiendo de sus características, cada material presenta diferentes tendencias a dicha deformación, siendo el ABS un ejemplo claro de generación de problemas para imprimir debido a las deformaciones.

A veces, el uso de pegamentos permite conseguir una buena adhesión a la cama de impresión, dependiendo la elección de estos de la tipología y naturaleza del material a utilizar.

Cuando no es posible evitar las deformaciones, una buena manera de minimizar que éstas aparezcan en la pieza consistiría en imprimir la figura con un borde adicional pues, en caso de deformarse, lo haría el borde y este puede ser eliminado a posteriori. Normalmente, este borde es del grosor de una sola capa.

En algunas ocasiones, el borde no es suficiente para prevenir la aparición de deformaciones en la pieza. En estos casos, se imprime una balsa debajo de la pieza. Esta balsa suele ser más complicada de eliminar que el borde comentado en el párrafo anterior, pero en algunas ocasiones es la única alternativa de evitar la formación de las deformaciones.²³

A pesar de todo ello, si se persigue prevenir la aparición de deformaciones es necesario asegurarse que:

- La pieza que se imprime se adhiera correctamente a la cama.
- La cama este perfectamente alineada.
- La boquilla este a una altura adecuada.
- La generación de una primera capa más gruesa sea suficiente para evitar que la pieza se deforme.
- El equipo disponga de una cama que se caliente y mantenga el material a una temperatura inferior a la temperatura de transición vítrea, asegurando que permanezca plano y conectado a la cama. Para encontrar la temperatura adecuada para cada material es conveniente consultar en guías especializadas.

3.3.3.2. Viscosidad del termoplástico.

La viscosidad es un factor muy importante cuando se pretende imprimir un plástico termofusible. La viscosidad de los termoplásticos depende de la temperatura; por ello, es necesario encontrar el rango de temperaturas de trabajo adecuado para que la viscosidad sea la correcta. Si es demasiado baja no se conseguirá la forma que se desea obtener. Por otro lado, si es demasiado elevada, será muy complicado extruir el producto a través de la boquilla.

3.3.3.3. Propiedades térmicas del termoplástico.

A la hora de optimizar las temperaturas del extrusor y de la cama de impresión es necesario conocer cuáles son las temperaturas de transición vítrea y de descomposición del polímero. No conocer estos datos puede tener como resultado que no se imprima el material o que este descomponga mientras se imprime.

Cuando el polímero es comercial, el fabricante aporta un rango de temperaturas óptimo para la impresión, pero en caso de ser un material nuevo, es importante realizar un estudio térmico del mismo antes de la impresión.

3.3.3.4. Parámetros de impresión

Otro de los factores clave a tener en cuenta a la hora de conseguir un producto de calidad es el relacionado con los diferentes parámetros de impresión, en particular la velocidad

para el relleno y para los perímetros, así como las alturas de capa y, finalmente, de los rellenos.

3.3.3.4.1. Impresión de la primera capa

La primera capa es especialmente crítica pues es la que sustentará la pieza entera. Si en esta primera capa se deposita demasiado material, la boquilla podría arrastrarlo al hacer la segunda capa, lo que puede provocar que se desprenda de la cama de impresión. En cambio, la deposición de una cantidad de material insuficiente, esta situación puede llevar a que la capa no soporte la estructura a imprimir, dando lugar a deformaciones.

Por otro lado, una altura de capa más gruesa hará que el flujo sea mayor, aumentando la temperatura y permitiendo que la capa se una mejor a la cama de impresión.

3.3.3.4.2. Impresión de relleno

El patrón de relleno es también un factor muy importante. Este se escoge dependiendo de la resistencia mecánica que se requiera para el objeto, el tiempo de impresión y el material con el que se va a imprimir. Patrones más complejos requieren más movimientos, por lo que necesitará más tiempo y material. Habitualmente, rellenos de baja densidad son suficientes para soportar la pieza. Porcentajes de relleno del 50% o superiores originarán modelos apretados y emplearán más material del necesario. Normalmente un relleno del 25% suele ser suficiente.²⁴ Se muestran a continuación ejemplos de la diferencia entre piezas con distintos porcentajes de relleno (ilustración 13).

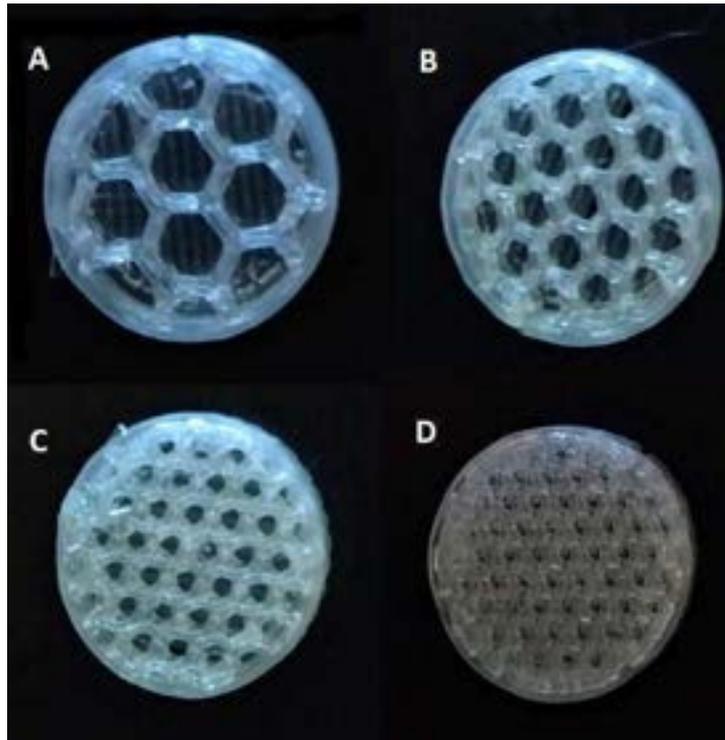


Ilustración 13. Ejemplos de porcentajes de relleno para el patrón de panel de abeja donde A, B, C y D son porcentajes de relleno del 20, 30, 40 y 50% sucesivamente.

3.4. Bioimpresión 3D

La bioimpresión 3D surgió como una alternativa de trabajo multidisciplinar para la ingeniería de tejidos donde, a través de un concepto altamente heterogéneo,^{25,26} se busca la generación de nuevos tejidos a partir de la impresión 3D de biotintas generadas de manera artificial. Desde su inicio la evolución del concepto ha sido constante, siendo en la actualidad un “cajón de sastre” para infinidad de aplicaciones.^{27,28}

De manera general, dos son las principales aproximaciones para conseguir llevar a cabo procesos de bioimpresión 3D. Por un lado, existe la posibilidad de generar una estructura tridimensional que sirva de “andamio” (scaffold) exógeno para poder llevar a cabo el cultivo celular pertinente donde, tras un paso de maduración, de lugar al tejido final

deseado.²⁹⁻³¹ Esta aproximación fue la pionera en la introducción de la impresión 3D en la ingeniería de tejidos, siendo el FDM la tecnología empleada. La principal ventaja de dicha aplicación está asociada al control absoluto del diseño del tejido a preparar, situación que no es posible conseguir por las tecnologías convencionales en ingeniería de tejidos. Cada día se desarrollan nuevos biopolímeros con mejores propiedades en biocompatibilidad, biodiversidad, etc.

La segunda aproximación consiste en la eliminación del scaffold, llevando a cabo el proceso de bioimpresión de manera directa mediante biotintas que presentan la suficiente viscosidad y densidad para mantener las estructuras tridimensionales deseadas una vez impresas. Estas biotintas están basadas en agregados multicelulares de base hidrogel, compuestas por todos los tipos de elementos biológicos que se encuentran en el tejido que debe ser “impreso”.³²⁻³⁴

Sin embargo y a pesar de su constante evolución, la bioimpresión 3D todavía presenta un gran número de posibilidades de mejora y desarrollo, estando una de ellas centrada en la limitación existente en cuanto al número, tipo y disponibilidad de biomateriales y biotintas a emplear, abriendo con ello un campo enorme de posibilidades de investigación en muchos campos de la ciencia y, como no, en la química.

4. Objetivos

El objetivo general del presente estudio se centra en llevar a cabo un trabajo de investigación en la personalización de tintas y parámetros de bioimpresión 3D, encaminado a la consecución de un proceso de fabricación por impresión 3D de un reactor que presenta un catalizador de oro o de plata soportado, de manera rápida, sencilla y sin afectación de la actividad del citado catalizador.

Para conseguir dicho objetivo general se hace necesario plantear a cabo tres objetivos individuales:

4.1. Parametrización

Como ha sido descrito a lo largo de la memoria, en los procesos de impresión 3D existe un gran número de parámetros que pueden condicionar tanto la calidad del producto final, como la impresión propiamente dicha. Por este motivo, para conseguir alcanzar el objetivo general indicado se hace necesario, como primer objetivo individual, abordar el análisis de las condiciones que permiten una impresión óptima de los polímeros más ampliamente utilizados (ABS, PLA y PVA), sentando la base para el trabajo posterior.

Para realizar este análisis, se tendrán en cuenta la temperatura del extrusor y de la cama, las velocidades de relleno y, finalmente, del perímetro. Para ello se llevará a cabo un plan de ensayos factorial, el cual se encuentra detallado en el apartado de resultados de la memoria.

4.2. Formulación e impresión de la tinta

El segundo objetivo individual está basado en desarrollar de una tinta a través de una nueva receta que permita, en este caso, abordar un proceso químico posterior, como es una reacción de catálisis. De esta manera, será preciso llevar a cabo la suspensión de un catalizador en materiales poliméricos, dando lugar a nuevas tintas que, una vez impresas, deberían permitir realizar distintas reacciones sin la necesidad de separar después el catalizador del producto.

4.3. Validación por impresión

El último objetivo individual del trabajo se centra en ejecutar la validación del proceso de impresión 3D. Así, una vez se disponga de las tintas, se llevarán a cabo procesos de impresión 3D de diferentes reactores, buscando analizar su funcionamiento y eficacia a nivel de laboratorio.

5. Discusión y resultados

5.1. Análisis de parámetros y planificación de ensayos

El primer objetivo a conseguir dentro del proyecto se centró en el conocimiento de los márgenes de valores de los parámetros de impresión dentro de los cuales es posible realizar impresiones 3D de buena calidad para varios tipos de termoplásticos, siendo elegidos como ejemplos aquellos más ampliamente empleados PLA, ABS y PVA. Para ello es necesario establecer un plan de ensayos claro, siguiendo en este caso el procedimiento recogido en la bibliografía.³⁵

5.1.1. Definición del problema

El primer paso para diseñar un plan de ensayos es definir el problema adecuadamente. En nuestro caso, se quiere saber si la figura impresa tiene la forma deseada y si las capas se unen correctamente. La evaluación de estas propiedades (respuestas) en las piezas obtenidas se realizará mediante inspección visual y medidas de la altura y del diámetro.

5.1.2. Definición de los parámetros de impresión a estudiar y sus valores de interés.

Los principales parámetros de impresión que deben ser analizados son los recogidos a continuación:

Parámetro		Unidades
A	Temperatura del extrusor	°C
B	Temperatura de la cama	°C
C	Velocidad de impresión de los perímetros	mm/s
D	Velocidad de impresión del relleno	mm/s

Tabla 2. Parámetros que se quieren estudiar para optimizar la impresión del PLA, ABS y PVA

Para cada termoplástico se escoge un valor máximo y uno mínimo de los parámetros de los que se quiere hacer el estudio.

Finalmente, se desea conocer cómo afectan a las respuestas los cambios en los valores de los parámetros definidos.

5.1.3. Definición del plan de ensayos

De manera general, en trabajos como el abordado dentro de la presente memoria *es mucho más eficiente estimar los efectos de varios parámetros de manera simultánea mediante la utilización de diseños experimentales factoriales a dos niveles, cuya complejidad puede ir adaptándose progresivamente en función del problema que se está estudiando.*³⁵

Un diseño factorial completo a dos niveles para cuatro parámetros requiere realizar 2⁴ (16) ensayos y permite calcular el valor promedio, los cuatro efectos principales, así como todas las interacciones de dos, tres y cuatro parámetros.

Se ha decidido comenzar el estudio utilizando un diseño factorial fraccionado (2_{IV}^{4-1}), debido a que se escogieron 4 parámetros de estudio, de resolución IV (4) compuesto por ocho ensayos, para aprovechar el hecho de que, habitualmente, muchas interacciones de orden elevado son despreciables. También pudiera ser que algún factor pueda no tener efecto de ningún tipo en la respuesta dentro del intervalo de interés.

La relación de definición de esta fracción es $D=ABC$, o lo que es lo mismo $I=ABCD$.

Dada esta relación de definición, la estructura de la confusión de efectos es la siguiente:

$$Media = A \times B \times C \times D$$

$$A = B \times C \times D$$

$$B = C \times D \times A$$

$$C = D \times A \times B$$

$$D = A \times B \times C$$

$$A \times B = C \times D$$

$$A \times C = B \times D$$

$$A \times D = B \times C$$

En la siguiente tabla, se recoge la estructura del diseño factorial fraccionado propuesto en la que los “-1” indican el nivel inferior y los “1” el nivel superior de cada parámetro recogido en la Tabla 2.

A	B	C	D
-1	-1	-1	-1
1	-1	-1	1
-1	1	-1	1
1	1	-1	-1
-1	-1	1	1
1	-1	1	-1
-1	1	1	-1
1	1	1	1

Tabla 3. Diseño factorial fraccionado 2^{IV-1}

Se ha decidido añadir a este diseño tres ensayos en el centro del espacio de interés de los parámetros, con el fin de poder evaluar la eventual presencia de curvatura en las funciones respuesta, así como el valor del error (incertidumbre) experimental.

Finalmente, y con el fin de eliminar en lo posible el efecto de otras posibles fuentes de variación no incluidas en este estudio, el orden de realización de los ensayos ha sido elegido de manera aleatoria.

Todo ello ha quedado recogido en la tabla 4, y los experimentos sobre el estudio de impresión serán llevados a cabo para los polímeros de partida seleccionados: PLA, ABS y PVA.

Ensayo	Orden de realización	A	B	C	D
1	9	-1	-1	-1	-1
2	8	1	-1	-1	1
3	2	-1	1	-1	1
4	5	1	1	-1	-1
5	11	-1	-1	1	1
6	3	1	-1	1	-1
7	7	-1	1	1	-1
8	6	1	1	1	1
9	10	0	0	0	0
10	1	0	0	0	0
11	4	0	0	0	0

Tabla 4. Diseño factorial fraccionado 2^{N-1} con tres puntos centrales y detalle del orden de realización de los ensayos.

5.1.4. Resultados del plan de ensayos

5.1.4.1. PLA

Ensayo	Ensayos reales realizados				Observaciones	
	A	B	C	D	Separación capas	Consecución forma
1	195	25	5	5	Peor unidas	SI
2	215	25	5	10	No se separan	SI
3	195	60	5	10	No se separan	SI
4	215	60	5	5	No se separan	SI
5	195	25	10	10	No se separan	SI
6	215	25	10	5	No se separan	SI
7	195	60	10	5	Peor unidas	SI
8	215	60	10	10	No se separan	SI
9	205	42	7,5	7,5	No se separan	SI
10	205	42	7,5	7,5	No se separan	SI
11	205	42	7,5	7,5	No se separan	SI

Tabla 5. Ensayos realizados en la impresión de PLA donde A es la temperatura del extrusor ($^{\circ}\text{C}$), B la temperatura de la cama ($^{\circ}\text{C}$), C la velocidad de impresión de los perímetros (mm/s) y D la velocidad de impresión del relleno (mm/s)

Como se puede apreciar en la tabla 5, la modificación de los valores no afecta en mayor medida a la impresión del PLA. Debido a esto, se puede concluir que las condiciones óptimas de impresión del PLA son a 195°C de temperatura del extrusor y con la cama de impresión fría (Entrada 5) debido a que la impresión es correcta y son las temperaturas más bajas posibles.

Dado que la forma impresa era sencilla (pastillas cilíndricas), se pudo imprimir sin problemas a velocidades elevadas (10mm/s) pero esto podría llegar a variar si las piezas a imprimir tuvieran motivos más complicados. De esta manera, se podría concluir que para piezas sencillas la impresión a la velocidad máxima dada por la impresora (10mm/s) es adecuada. Es más, como se puede comprobar en los ensayos 1 y 7, cuando el relleno

se hace a una velocidad de 5mm/s con una temperatura de extrusor de 195°C, las capas no quedan adecuadamente unidas, como si sucede en el resto de los experimentos. Es probable que esto se deba a que, al ser una velocidad tan lenta para el relleno en el límite inferior de temperatura que da el fabricante para el PLA, las capas se enfrían demasiado y no se unan correctamente.

5.1.4.2. ABS

En el caso de la impresión con ABS, durante el plan de ensayos se observaron diferentes problemáticas de impresión, motivo por el cual se optó por hacer únicamente los ocho ensayos registrados en la Tabla 6.

Ensayo	Ensayos reales realizados				Observaciones	
	A	B	C	D	Separación capas	Consecución forma
1	225	90	10	10	Mala union	Más o menos
2	225	90	5	5	Se separan	No
3	225	100	5	10	No impresión	No impresión
4	225	95	7,5	7,5	No se separan	Si
5	225	95	7,5	7,5	No se separan	Si
6	225	95	7,5	7,5	No se separan	Si
7	240	95	7,5	7,5	No se separan	Si
8	225	95	7,5	7,5	No se separan	Si

Tabla 6. Ensayos realizados en la impresión de ABS donde A es la temperatura del extrusor, B la temperatura de la cama, C la velocidad de impresión de los perímetros y D la velocidad de impresión del relleno

De esta manera, la impresora tiene un límite de temperatura tanto para la cama de impresión, como para el extrusor. Esto dificulta enormemente la impresión del ABS ya que este material necesita altas temperaturas para impresión tanto en extrusor (punto de fusión elevado), como en cama (debido a que con la temperatura baja no se une la primera

capa y la impresión no se puede llevar a cabo). En ambos casos, dichas temperaturas se encuentran en los límites máximos que presenta el equipo utilizado.

Debido a ello, a una temperatura inferior de cama de 90°C no se consigue una correcta unión de la primera capa a la cama (Tabla 6, Ensayos 1 y 2). Dado que la impresora no puede imprimir con una temperatura superior a 95°C (Ensayo 3), se ajustó la temperatura de la cama a dicha temperatura máxima (95°C). La temperatura de extrusión mínima dada por el fabricante para este material es de 220°C, por lo que se trabajó a 225°C. Se trató de hacer una prueba a 240°C (Ensayo 7) que es la temperatura intermedia que sugiere el fabricante para el ABS (la máxima es 260°C), pero la impresora causaba muchos problemas debido a que se desconectaba sin acabar la impresión.

A pesar de todos estos inconvenientes, finalmente fue posible llevar a cabo la impresión de una pieza completa (Ensayos del 4 al 8) la cual cumplía todos los requisitos, tenía la forma adecuada y las capas estaban bien unidas. Con todo y dadas las peculiaridades de impresión, se optó por mantener una temperatura de compromiso en 225°C, al conseguir con ella la consolidación de las capas de impresión.

En cuanto al análisis de velocidad de impresión se observó que, a una velocidad rápida, las capas no se unían adecuadamente y que, a una velocidad lenta, tampoco. Por este motivo, se optó por ajustar la velocidad a unos valores medios, obteniéndose así buenos resultados tanto en la unión de capas como en la consecución de la forma.

5.1.4.3. PVA

En cuanto a la utilización del PVA, el primer hito destacable está relacionado con la calidad de limpieza en la cama de impresión necesaria para conseguir una impresión exitosa. Cualquier resto que pueda quedar de impresiones anteriores pueden evitar una correcta impresión de la siguiente pieza. Por ello, antes de cada impresión del PVA se recomienda una limpieza en profundidad de la base de impresión. El ejemplo de ello aparece reflejado en el ensayo 10 de la tabla 7 donde se pretendió llevar a cabo un proceso secuencial de impresión, observando que no daba buenos resultados en comparación con aquellos que se hacen de manera independiente una vez limpiada la cama (ensayo 9)

Ensayo	Ensayos reales realizados				Observaciones	
	A	B	C	D	Separación capas	Consecución forma
1	195	25	5	5	No impresión	No impresión
2	215	25	5	10	No impresión	No impresión
3	195	60	5	10	Mal unidas	Si
4	215	60	5	5	Bien unidas	Si
5	195	25	10	10	No impresión	No impresión
6	215	25	10	5	No impresión	No impresión
7	195	60	10	5	Bien unidas	Si
8	215	60	10	10	Bien unidas	Si
9	205	42,5	7,5	7,5	Bien unidas	Si
10	205	42,5	7,5	7,5	Mal unidas	No buena
11	205	42,5	7,5	7,5	No muy bien	Si

Tabla 7. Ensayos realizados en la impresión de PVA donde A es la temperatura del extrusor, B la temperatura de la cama, C la velocidad de impresión de los perímetros y D la velocidad de impresión del relleno

Además, la temperatura es un factor muy importante a la hora de imprimir el PVA pues, como se ve en los dos primeros ensayos y también en los ensayos 5 y 6, a 25°C el PVA

no se adhiere a la cama de impresión siendo imposible continuar. Como se observa en los ensayos 4 y 8, la temperatura óptima de la boquilla de extrusión son 215°C.

Por lo que respecta a la altura de la boquilla, es un parámetro que se ajusta de manera manual y, en consecuencia, es necesario tener una referencia. Cuando el extrusor está demasiado bajo, este arrastra el material ya depositado haciendo que las capas estén peor definidas. Cuando la boquilla está demasiado alta, el material extruido tiene tiempo a enfriarse provocando que la deposición forme dibujos sinusoidales. Se empleó PVA en la búsqueda de la altura óptima llevándose a cabo mediciones de piezas impresas comparando la altura de todas ellas. Se llegó a la conclusión que la altura idónea de la boquilla es aquella que hacía las piezas a una distancia de 2,09mm. Todos estos ensayos fueron llevados a cabo con los parámetros óptimos de impresión (Ensayo 8 de la tabla 7).

5.2. Generación de tintas

Una vez analizados los parámetros de impresión, el siguiente hito del trabajo se centró en la generación de aquellas tintas que fueran seleccionadas como óptimas para poder alcanzar la última parte del objetivo general final del proyecto, la consecución de un proceso de fabricación por impresión 3D de un reactor que presente un catalizador de oro o de plata soportado, de manera rápida, sencilla y sin afectación de la actividad del citado catalizador.

De esta manera y gracias a los antecedentes bibliográficos,³⁶ se identificó una potencial base de trabajo basada en un producto registrado, el Loctite® 5366, el cual es una silicona acetoxilada. El motivo de esta decisión se basó en las características químicas del mismo pues es capaz de aguantar temperaturas de hasta 250°C y presenta la capacidad de ser

insoluble en una gran cantidad de disolventes orgánicos, entre ellos aquellos potencialmente utilizables en las reacciones con los catalizadores.

Una vez seleccionada, para la generación de una tinta de empleo en impresión 3D es necesario llevar a cabo el proceso de establecimiento de la viscosidad óptima de impresión. En este caso, la viscosidad del producto de partida hace inviable su empleo de manera directa, siendo necesario llevar a cabo un proceso de fluidización/dilución.

En este caso y tal y como se recoge en la tabla 8, dicha fluidización fue llevada a cabo, tal y como se hizo en la bibliografía consultada,³⁶ empleando para ello tolueno, identificando de manera lógica que, a mayor cantidad de tolueno, mayor facilidad de manejo de la tinta para la impresión hasta el límite de trabajo. Esto hace que, finalmente, tal y como se recoge en la entrada 5 de la tabla, la relación inicial de partida ha sido prácticamente Loctite:tolueno 1:1.

Ensayo	Gramos Silicona	Gramos Tolueno	% (m/m)
1	8,977	1,002	10,04
2	8,101	2,041	20,12
3	6,995	3,013	30,11
4	6,13	4,024	39,63
5	5,303	4,998	48,52

Tabla 8. Tinta de base loctite 5366

Esta concentración sirve como punto de partida para la generación de la tinta final. De esta manera, a dicha base hay que añadirle los catalizadores seleccionados para generar la tinta final de uso, en este caso, $^1\text{PrAu}(\text{NTf}_2)$ y AgOTf .

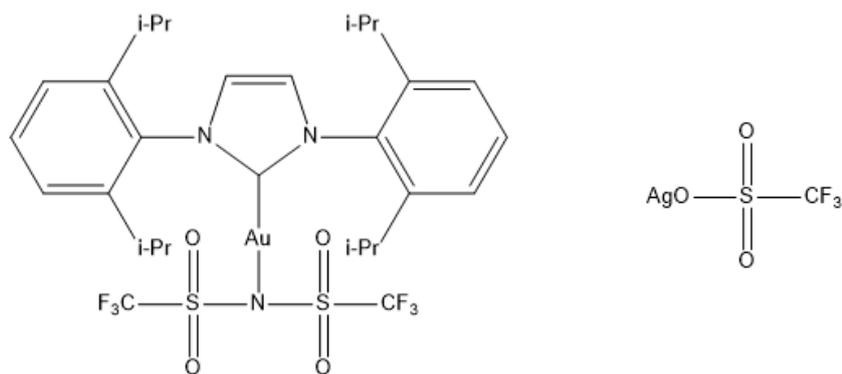
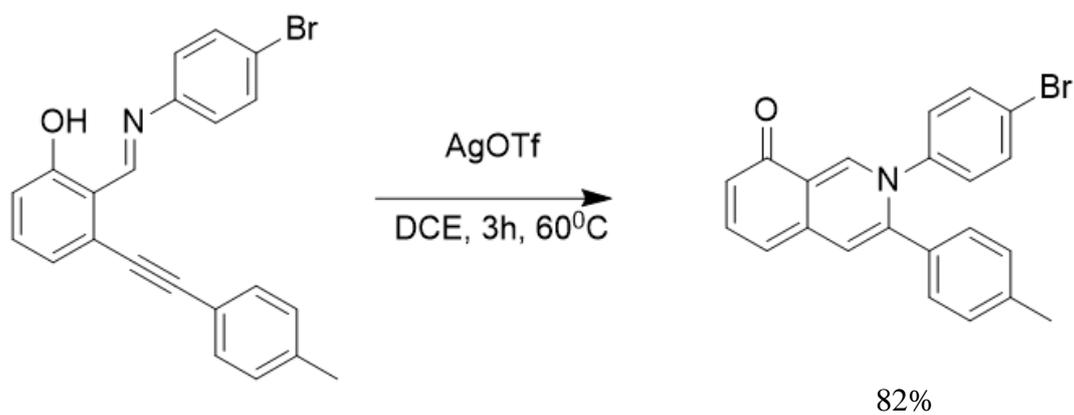
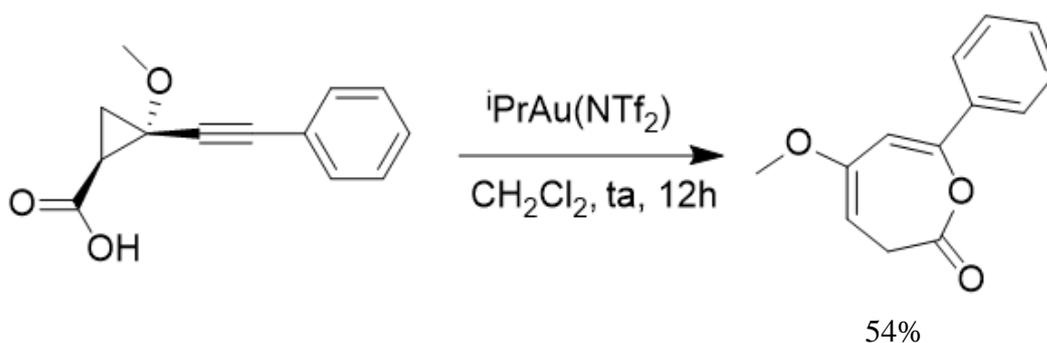


Ilustración 14. Catalizador de Oro (izq.) y catalizador de plata (dcha.).

De esta manera, la selección realizada se centra en las posteriores reacciones a realizar con ellos. Así, tanto el $^i\text{PrAu}(\text{NTf}_2)$ como el AgOTf , se comportan como ácidos π , activando triples enlaces frente a ataques nucleófilos.^{37, 38} En el caso de la reacción con oro, el nucleófilo es el grupo carboxilo mientras que en el caso de la reacción con plata, el nucleófilo es el nitrógeno.



Esquema 3. Reacción que se quiere llevar a cabo con un catalizador de plata



Esquema 4. Reacción que se quiere llevar a cabo con un catalizador de oro

Como se observa en los esquemas 3 y 4, los disolventes son el CH_2Cl_2 y el DCE respectivamente, por lo que será necesario comprobar que los plásticos que se quieren utilizar resisten estos disolventes. Adicionalmente, se observa que en el caso de la reacción con plata se necesita una temperatura de reacción de 60°C , por lo que el material a emplear tendrá que ser insoluble en la disolución a esta temperatura.

Una vez seleccionados los catalizadores se llevó a cabo la generación de la tinta para la impresión por adición de estos a la base de partida ya generada. En este sentido, los trabajos fueron iniciados con el catalizador de plata observándose un aumento drástico en la viscosidad de la tinta durante la fase de generación. Esta situación hacía inviable su empleo por impresión 3D al obturar todas las agujas de potencial empleo en el proceso.

Por este motivo, fue necesario llevar a cabo un proceso de re-formulación de la tinta, incrementando la dilución de la misma hasta conseguir obtener nuevas viscosidades óptimas de impresión, siendo las dos últimas seleccionadas las recogidas en la tabla 9.

Ensayo	% (m/m) silicona	% (m/m) Tolueno	% (m/m) catalizador
1	24,7	72,83	2,47
2	28,05	68,07	3,88

Tabla 9. Tintas en base locite con catalizador de plata

Por lo que respecta a la generación de las tintas con catalizador de oro, la generación de la misma no sufrió las condiciones de aumento de viscosidad tan drásticas como lo observado para la plata. De esta manera, partiendo de la base inicial, el incremento en la cantidad de tolueno necesaria para conseguir una viscosidad óptima fue muy pequeña, tal y como se refleja en la tabla 10.

% (m/m) silicona	% (m/m) Tolueno	% (m/m) catalizador
37,87	59,87	2,25

Tabla 10. Tinta en base loctite con catalizador de oro

Generadas las tintas, el último paso antes de la validación de impresión consistió en la selección de los polímeros que deberían ser empleados para la generación de los reactores soporte.

De esta manera, el principal problema que se debe afrontar para seleccionar un polímero capaz de llevar a cabo reacciones en su interior, está relacionado con la comprobación de su resistencia a los disolventes habituales de reacción, en este caso, tolueno, diclorometano (DCM) y dicloroetano (DCE).

Para ello, el primer paso a realizar para la selección consiste en un análisis sencillo del polímero basado en ser sumergido en los disolventes a temperatura ambiente y a reflujo. Aquel/aquellos que resistan y mantengan las propiedades serán los que muestren la ventaja en la selección.

Así, tras las pruebas realizadas se comprobó como el PLA se disuelve en todos los disolventes. Por otro lado, el ABS resiste perfectamente el tolueno, pero, tanto en diclorometano como en dicloroetano, se disuelve totalmente sin necesidad de calor.

Finalmente, se observa que el **PVA** resiste todos los disolventes testados incluyendo las pruebas con reflujo, siendo, por tanto, ***el polímero seleccionado***.

Una vez escogido el material con el que se imprimirán los reactores, el siguiente paso del trabajo se centró en la generación de los diseños de impresión. Para ello, se ha llevado a cabo el diseño CAD 3D de estructuras tipo caja, desdobladas en dos partes, una base y una tapa mostradas en la ilustración 15.

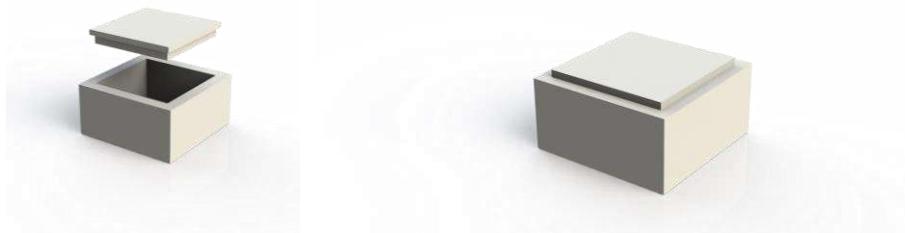


Ilustración 15.. Diseños de reactor desarrollado

A partir de dichos diseños es necesario llevar a cabo la generación de archivos que la máquina sepa “leer”, siendo en este caso el elegido el archivo .stl. Finalmente, se ajustaron los parámetros y se hicieron modificaciones en los mencionados archivos .stl con el fin de optimizar la impresión siendo finalmente como se muestran en la ilustración 16.



Ilustración 16.. Transformación en archivos .stl

5.3. Validación de proceso de impresión

La última etapa del trabajo se centró en la validación del proceso de impresión 3D de un reactor que presenta un catalizador de oro o de plata soportado, de manera rápida, sencilla y sin afectación de la actividad del citado catalizador. Para conseguir tal fin, se deben llevar a cabo tres fases de trabajo, estando dos de ellos recogidas en la presente memoria y quedando la última para futuras investigaciones.

5.3.1. Impresión de la base del reactor.

A partir de los datos y materiales seleccionados a lo largo del proceso, se realizó la impresión de la base del reactor empleando PVA. En primer lugar, se llevó a cabo la carga de los carretes que contienen el filamento por la entrada en el hilo señalada en la ilustración 15.

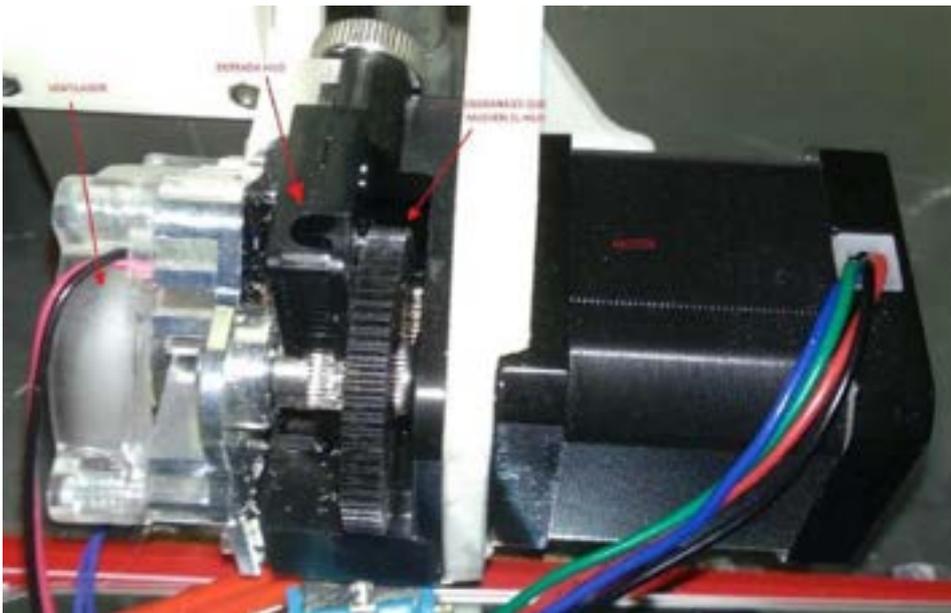


Ilustración 17. Se observa en la imagen, de izquierda a derecha, el ventilador, la entrada del filamento, los engranajes que empujan el hilo y el motor que mueve los engranajes

Una vez que tanto la boquilla extrusora como la cama de impresión alcanzan la temperatura de consigna, el filamento fue llevado a la cabeza de extrusión mostrada en la ilustración 18.

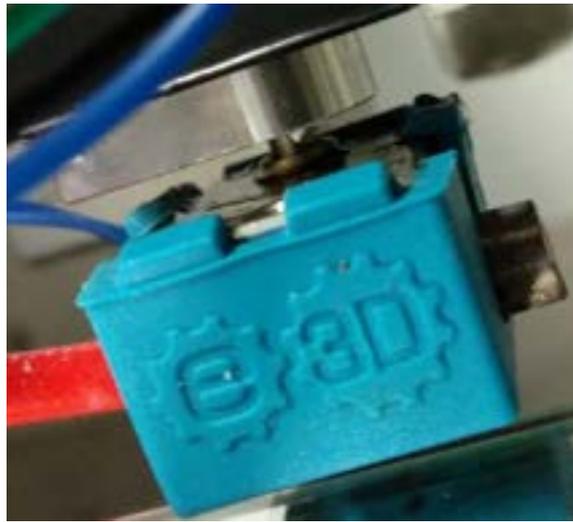


Ilustración 18. Cabeza de extrusión

A continuación, el filamento llegó a la boquilla (ilustración 19) donde fue fundido, comenzando así la extrusión sobre la cama de impresión a la que se fija el material depositado.

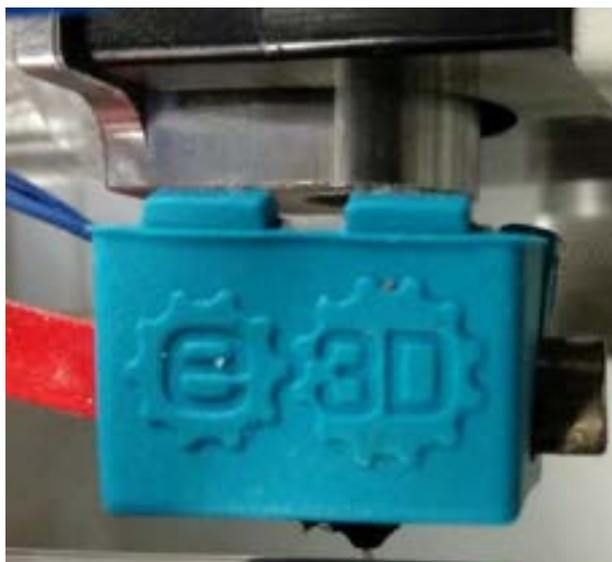


Ilustración 19. Boquilla extrusora

Las piezas fueron impresas con la forma deseada con una altura de capa de 0,4mm. Se programó el sistema para que el relleno de las capas solidas fuera hecho con ángulos de 45°. La temperatura fue fijada según los datos optimizados en las pruebas de impresión, 215°C de extrusor y 60°C de la cama, con velocidades de relleno y de perímetros de 10mm/s para ambos. Además, buscando evitar cualquier tipo de deformación que pudiera surgir, también fue añadido un poco de silicona en la base.

Con todo ello, se llevó a cabo la impresión de dos figuras diferentes interrelacionadas, siendo la primera de ellas una caja hueca donde se añadirán los reactivos, y la segunda una tapa para la caja donde quedará un hueco dentro en el cual será impresa la nueva tinta desarrollada.

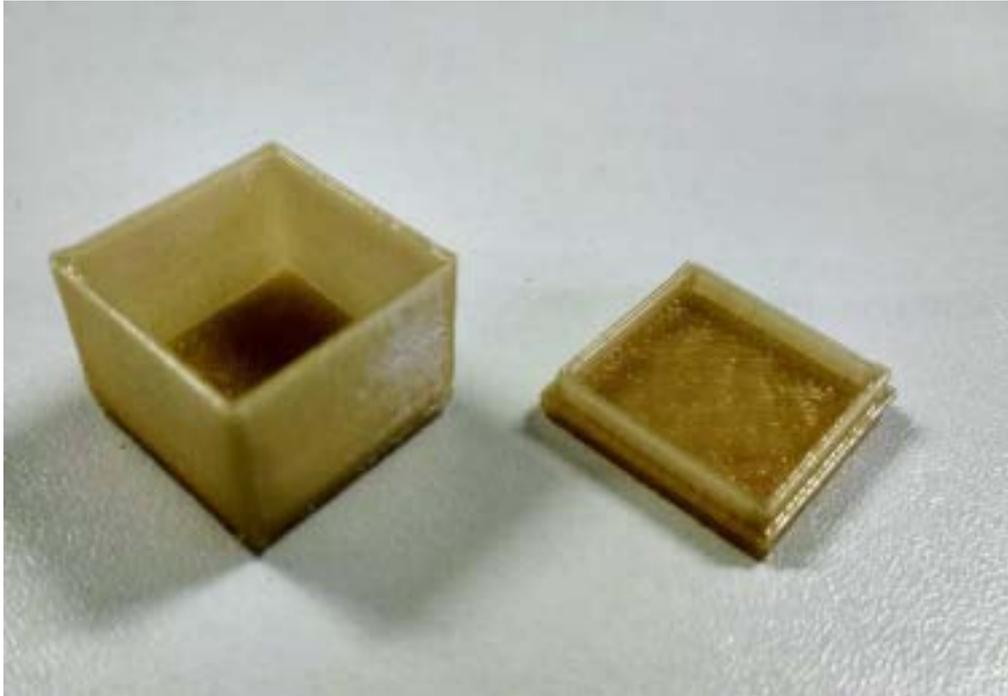


Ilustración 20. Reactor impreso en PVA mediante FDM

Los productos impresos de caja y base presentaron unas dimensiones de 20,4mm de largo/20,4mm de ancho/12mm de alto para la caja y, 20,4mm de largo/20,4mm de ancho/3,26mm de alto para la tapa, para un volumen total de las cajas es de 3,5mL. Los tiempos de impresión son de 13 minutos para la caja y 4 minutos para la tapa, y siendo comprobado el perfecto cierre de las partes.

5.3.2. Impresión de tintas

La segunda fase del proceso de validación consistió en la impresión de las tintas generadas. Para ello, se emplearon tecnologías de extrusión por accionamiento mecánico, utilizando para ello equipos existentes en la Fundación Idonial. Así, jeringas comerciales fueron llenadas con las tintas desarrolladas, siendo posteriormente cargadas en la impresora con una boquilla de 0,58mm.

Con ello, se llevó a cabo la impresión de una primera capa sólida y tres capas con patrón de abeja con una altura de capa de 0,4mm y un porcentaje de relleno del 30%, para así aumentar la superficie de contacto con el catalizador. Las dimensiones de la capa impresa de tinta son de 16,2mm de largo/16,2mm de ancho/1,2mm de alto, llevándose a cabo la impresión de la tinta diseñada dentro de la tapa.

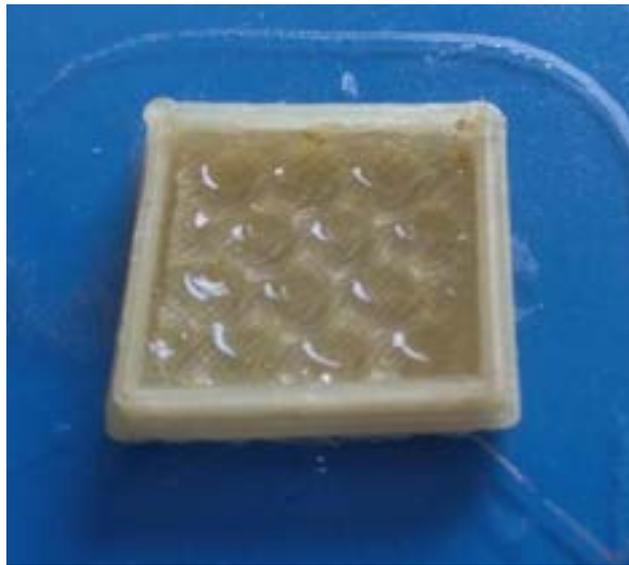


Ilustración 21. Tapa del reactor impresa mediante FDM con la tinta impresa en el interior mediante extrusión con forma de panal. Tanto la impresa con catalizador de oro, como de plata, son iguales a simple vista una vez impresas.

Una vez impreso, el reactor se dejó reposar a temperatura ambiente durante 12 horas para permitir el curado completo de la mezcla de polímeros empleados.

5.3.3. Validación reacción química

La última fase del proyecto está centrada en la validación del reactor propiamente dicho dentro de un proceso de reacción química.

Sin embargo, el alcance del actual trabajo solo ha permitido llevar a cabo la preparación de los reactivos de partida tal y como se recoge en la parte experimental, quedando el proceso de validación propiamente dicho para una investigación posterior.

6. Parte experimental

6.1. Métodos generales

6.1.1. Condiciones de trabajo

Las operaciones que supusieron el uso de reactivos organometálicos se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte de nitrógeno en un tubo sellado debido a la necesidad de calentamiento por encima del punto de ebullición del disolvente empleado. El material de vidrio fue secado y evacuado con anterioridad a uso.

Para las reacciones a altas temperaturas se utilizaron baños de aceite empleando una placa calefactora con un termómetro de contacto para alcanzar la temperatura deseada.

Los espectros de ^1H -RMN fueron realizados en el equipo AV-300 (300MHz) equipado con intercambiador automático de muestras.

6.1.2. Disolventes

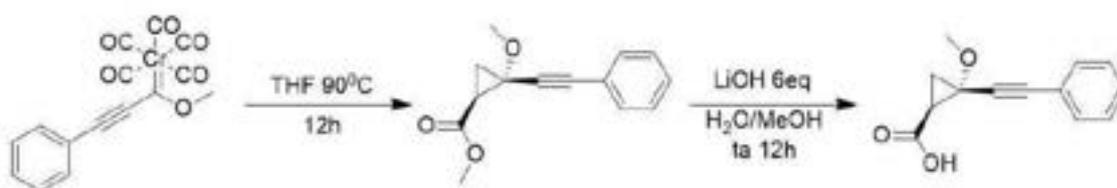
Los disolventes utilizados en reacciones bajo atmósfera inerte (THF) fueron secados mediante destilación previa a su uso.

El acetato de etilo y el hexano usados para las columnas cromatográficas fueron ya adquiridos con una alta pureza por lo que no fue necesario ningún proceso de purificación.

Tanto el Loctite® 5366 como los catalizadores de oro y plata son comerciales.

6.2. Síntesis productos de partida

El reactivo necesario para la reacción de catálisis con plata (AgOTf) fue cedido por el profesor Félix Rodríguez, una vez había sido sintetizado a través de un proceso previo consistente en la condensación del aldehído correspondiente con la amina apropiada.³⁸



Esquema 5. Síntesis del producto de partida para la catálisis con oro

Ácido (1*R**,2*R**)-2-(feniletinil)-2-metoxiciclopropano-1-carboxílico. Se parten de 3.41g (10,17mmol) del carbeno complejo de Fischer, el cual es tratado con 13,59mL (151mmol) de acrilato de metilo en 100mL de THF durante 12 horas a 90°C. Se observa un cambio de color pues, al comienzo de la reacción, la disolución era roja y al transcurrir las 12 horas, era marrón. Se pasa el contenido a un matraz y se eliminan los disolventes en un rotavapor, completando el secado en la rotatoria. El producto es disuelto en hexano y se deja reposar en zona luminosa durante varios días para conseguir la descoordinación del fragmento metálico.

Una vez descoordinado el fragmento metálico, se lleva a cabo el filtrado de la disolución a través de celita y se eliminan los disolventes. Se purifica el producto mediante una cromatografía en columna con una disolución 20:1 de hexano:acetato de etilo como eluyente. Tras la columna se obtienen 0,322g (1,4mmol) de (1*R**,2*R**)-2-(feniletinil)-2-metoxiciclopropano-1-carboxilato de metilo.

Este compuesto (0,322g) es tratado con 352,3mg (8,4mmol) de LiOH en 25mL de una mezcla 1:1 de metanol:agua durante 12 horas. Al cabo de este tiempo, se evapora el metanol, y el producto se limpia con eter 2 veces y a continuación se neutraliza con HCL 1M y se extrae con éter, obteniéndose 0,235g (1,07mmol) del correspondiente ácido (10% de rendimiento).

Los datos físicos y espectroscópicos de los compuestos obtenidos coinciden con los obtenidos por los artículos de referencia.³⁷

6.3. Generación de las tintas.

Se pesan 2,822g de tolueno y 0,161g de triflato de plata (AgOTf) en un recipiente de plástico y se lleva a cabo una mezcla homogénea. A continuación, se pesa 1,163g de Loctite® y se mantiene la agitación magnética hasta conseguir de nuevo una mezcla homogénea. Finalmente se rellena una jeringa de 5mL intentando evitar la formación de burbujas.

De igual forma, se pesan 2,923g de tolueno y 0,11g de [ⁱPrAu(NTf₂)] en un recipiente de plástico y se lleva a cabo una mezcla homogénea. A continuación, se pesan 1,849g de Loctite® y se mantiene la agitación hasta conseguir de nuevo una mezcla homogénea. Finalmente se rellena una jeringa de 5mL intentando evitar la formación de burbujas.



Ilustración 22. Jeringa rellena de la disolución de loctite

Finalmente, se tapa bien la boquilla y se deja reposar en un baño de agua caliente 10 minutos. Con esto, se consigue evitar la formación potencial de burbujas, las cuales causarían deformaciones en la figura a imprimir. Es importante tapar bien la jeringa para evitar cualquier entrada de agua pues el Loctite® cura al reaccionar con el agua.

7. Conclusiones

- Se ha llevado a cabo un proceso de parametrización de impresión por tecnologías de FDM para diferentes biopolímeros potencialmente utilizables en reacciones químicas, siendo seleccionado el PVA como óptimo.
- Se ha definido el rango de condiciones adecuadas para la impresión del termoplástico junto con el catalizador que permiten la correcta impresión 3D de los reactores.
- Se ha llevado a cabo la síntesis de unas nuevas tintas de uso en impresión 3D basadas en catalizadores metálicos.
- Se ha realizado la validación de impresión 3D a través de la generación de reactores químicos consisten en cajas paralelepípedicas con tapa, utilizando el termoplástico seleccionado y las tintas diseñadas.

8. Bibliografía

- (1) Hull, C. W. United States Patent. **1986**, 4,575,330
- (2) The economist <http://www.economist.com/printedition/covers/2012-04-21/ap-e-eu-la-me-na-uk> (accedido 3 Feb 2019).
- (3) Kianian, B. 3D Printing and Additive Manufacturing State of the Industry, Annual Worldwide Progress Report : Chapters Titles: The Middle East, and Other Countries. *Wohlers Rep.* **2017**.
- (4) Global Additive Manufacturing Market, Forecast to 2025 <http://www.frost.com/sublib/display-report.do?id=MB74-01-00-00-00> (accedido 3 Feb 2019).
- (5) Michael, P.; Beau, J.; Rushabh, H. The Free Beginner's Guide <https://3dprintingindustry.com/3d-printing-basics-free-beginners-guide#05-materials> (accedido 3 Feb 2019).
- (6) Cecilio, D. M. Modelling of Gas and Slurry Phase Polyolefin Production: The Importance of Thermodynamics. *J. Exp. Psychol. Gen.* **2010**, *136*, 23–42. <https://doi.org/10.1002/14356007.a21>.
- (7) Chen, M.; Chen, X.; Jiang, W.; Zhang, S.; Yang, C.; Zheng, J. An Innovative Total Temporomandibular Joint Prosthesis with Customized Design and 3D Printing Additive Fabrication: A Prospective Clinical Study. *J. Transl. Med.* **2019**, *17*, 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1759-1>.
- (8) Goyanes, A.; Wang, J.; Buanz, A.; Martínez-Pacheco, R.; Telford, R.; Gaisford, S.; Basit, A. W. 3D Printing of Medicines: Engineering Novel Oral Devices with Unique Design and Drug Release Characteristics. *Mol. Pharm.* **2015**, *12*, 4077–4084. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00510>.
- (9) Basit, A. W.; Orlu, M.; Scarpa, M.; Gaisford, S.; Goyanes, A.; Kamlow, M. Patient Acceptability of 3D Printed Medicines. *Int. J. Pharm.* **2017**, *530*, 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.07.064>.
- (10) Sun, J.; Zhou, W.; Huang, D.; Fuh, J. Y. H.; Hong, G. S. An Overview of 3D Printing Technologies for Food Fabrication. *Food Bioprocess Technol.* **2015**, *8*, 1605–1615. <https://doi.org/10.1007/s11947-015-1528-6>.
- (11) Ngo, T. D.; Kashani, A.; Imbalzano, G.; Nguyen, K. T. Q.; Hui, D. Additive Manufacturing (3D Printing): A Review of Materials, Methods, Applications and Challenges. *Compos. Part B Eng.* **2018**, *143*, 172–196. <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2018.02.012>.
- (12) Choudhury, D.; Anand, S.; Naing, M. W. The Arrival of Commercial Bioprinters - Towards 3D Bioprinting Revolution! *Int. J. Bioprinting* **2018**, *4*, 2424-8002. <https://doi.org/10.18063/ijb.v4i2.139>.
- (13) Mandrycky, C.; Wang, Z.; Kim, K.; Kim, D. H. 3D Bioprinting for Engineering Complex Tissues. *Biotechnol. Adv.* **2016**, *34*, 422–434. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.12.011>.
- (14) Varotsis, A. B. Introduction to FDM 3D printing | 3D Hubs <https://www.3dhubs.com/knowledge-base/introduction-fdm-3d-printing> (accedido 3 Feb 2019).

- (15) Alhnan, M. A.; Okwuosa, T. C.; Sadia, M.; Wan, K. W.; Ahmed, W.; Arafat, B. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. *Pharm. Res.* **2016**, *33*, 1817–1832. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1933-1>.
- (16) Kucherov, F.; Gordeev, E.; Kashin, A.; Ananikov, V. P. 3D Printing with Biomass-Derived PEF for Carbon Neutral Manufacturing. *Angew. Chemie Int. Edi.* **2017**, *56*, 15931–15935. <https://doi.org/10.1002/anie.201708528>.
- (17) Serna, L.; Rodríguez, A.; Albán, F. Ácido Poliláctico (PLA): Propiedades y Aplicaciones. *Ing. y Compet.* **2003**, *5*, 16–26. <https://doi.org/https://doi.org/10.25100/iyc.v5i1.2301>.
- (18) Yao, C.-H.; Lin, J.-H.; Lou, C.-W.; Chen, Y.-S.; Hsing, W.-H.; Hsieh, T.-C. Manufacturing and Properties of PLA Absorbable Surgical Suture. *Text. Res. J.* **2008**, *78*, 958–965. <https://doi.org/10.1177/0040517507087856>.
- (19) Meade, C. J.; Mertin, J. Fatty Acids and Immunity. **2014**, *9*, 127–165. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-024916-9.50008-1>.
- (20) Rohringer, S. 3D Printer Filament Guide 2018 <https://goo.gl/9cibTP> (accedido 2 Feb 2019).
- (21) Baker, M. I.; Walsh, S. P.; Schwartz, Z.; Boyan, B. D. A Review of Polyvinyl Alcohol and Its Uses in Cartilage and Orthopedic Applications. *J. Biomed. Mater. Res. - Part B Appl. Biomater.* **2012**, *100 B*, 1451–1457. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.32694>.
- (22) Bernard, J.; Favier, A.; Davis, T. P.; Barner-Kowollik, C.; Stenzel, M. H. Synthesis of Poly(Vinyl Alcohol) Combs via MADIX/RAFT Polymerization. *Polymer (Guildf).* **2006**, *47*, 1073–1080. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2005.12.004>.
- (23) Ultimaker B.V. Fix Warping <https://ultimaker.com/en/resources/19537-how-to-fix-warping> (accedido 2 Feb 2019).
- (24) Dedlia, A.; Farfán, J. M.; Moggiano, O. R.; Moggiano, O. R.; Reyes, O.; Reyes, O.; Reyes, O.; Reyes, O. *Manual de Usuario*; **2017**.
- (25) Tasoglu, S.; Demirci, U. Bioprinting for Stem Cell Research. *Trends Biotechnol.* **2013**, *31*, 10–19. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2012.10.005>.
- (26) Groll, J.; Boland, T.; Blunk, T.; Burdick, J. A.; Cho, D.-W.; Dalton, P. D.; Derby, B.; Forgacs, G.; Li, Q.; Mironov, V. A.; et al. Biofabrication: Reappraising the Definition of an Evolving Field. *Biofabrication* **2016**, *8*, 013001. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/8/1/013001>.
- (27) Derakhshanfar, S.; Mbeleck, R.; Xu, K.; Zhang, X.; Zhong, W.; Xing, M. 3D Bioprinting for Biomedical Devices and Tissue Engineering: A Review of Recent Trends and Advances. *Bioact. Mater.* **2018**, *3*, 144–156. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.11.008>.
- (28) Liu, F.; Liu, C.; Chen, Q.; Ao, Q.; Tian, X.; Fan, J.; Tong, H.; Wang, X. Progress in Organ 3D Bioprinting. *Int. J. Bioprinting* **2018**, *4*, 1–15. <https://doi.org/10.18063/ijb.v4i1.128>.
- (29) Wu, G. H.; Hsu, S. H. Review: Polymeric-Based 3D Printing for Tissue Engineering. *J. Med. Biol. Eng.* **2015**, *35*, 285–292. <https://doi.org/10.1007/s40846-015-0038-3>.
- (30) Lam, C. X. F.; Mo, X. M.; Teoh, S. H.; Hutmacher, D. W. Scaffold Development Using 3D Printing with a Starch-Based Polymer. *Mater. Sci. Eng. C* **2002**, *20*, 49–56. [https://doi.org/10.1016/S0928-4931\(02\)00012-7](https://doi.org/10.1016/S0928-4931(02)00012-7).
- (31) An, J.; Teoh, J. E. M.; Suntornnond, R.; Chua, C. K. Design and 3D Printing of Scaffolds and Tissues. *Engineering* **2015**, *1*, 261–268. <https://doi.org/10.15302/j-eng-2015061>.

- (32) Ozbolat, I. T. Scaffold-Based or Scaffold-Free Bioprinting: Competing or Complementing Approaches? *J. Nanotechnol. Eng. Med.* **2015**, *6*, 024701. <https://doi.org/10.1115/1.4030414>.
- (33) Shi, P.; Edgar, T. Y. S.; Yeong, W. Y.; Laude, A. Three-Dimensional (3D) Bioprinting of Retina Equivalent for Ocular Research. *Int. J. Bioprinting* **2017**, *3*, 138-146. <https://doi.org/10.18063/ijb.2017.02.008>.
- (34) Tan, Y.; Richards, D. J.; Trusk, T. C.; Visconti, R. P.; Yost, M. J.; Kindy, M. S.; Drake, C. J.; Argraves, W. S.; Markwald, R. R.; Mei, Y. 3D Printing Facilitated Scaffold-Free Tissue Unit Fabrication. *Biofabrication* **2014**, *6*, 024111. <https://doi.org/10.1088/1758-5082/6/2/024111>.
- (35) George, E. P.; J. Stuart, H.; William, G. H.; Statistic for experimenters. Design, innovation and discovery. Segunda edicion. **2015**, Wiley.
- (36) Kitson, P. J.; Symes, M. D.; Dragone, V.; Cronin, L. Combining 3D Printing and Liquid Handling to Produce User-Friendly Reactionware for Chemical Synthesis and Purification. *Chem. Sci.* **2013**, *4* (8), 3099–3103. <https://doi.org/10.1039/c3sc51253c>.
- (37) Fernández-García, J. M.; García-García, P.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Pérez-Anes, A.; Aguilar, E. Regioselective Synthesis of Oxepinones and Azepinones by Gold-Catalyzed Cycloisomerization of Functionalized Cyclopropyl Alkynes. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (95), 11185–11187. <https://doi.org/10.1039/c3cc46238b>.
- (38) Fernández, P.; Valdés, C.; Fananás, F. J.; Rodríguez, F. Unusual Reactivity of Isoquinolinones Generated by Silver-Catalyzed Cycloisomerizations of Imines Derived from *Ortho*-Alkynylsalicylaldehydes. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3184–3191. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b03081>.