

Nezasićeni poliesteri za primjene u tkivnom inženjerstvu

Bigor, Ivana

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:261573>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-16**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE

SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Ivana Bigor

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Ivana Bigor

NEZASIĆENI POLIESTERI ZA PRIMJENE U TKIVNOM
INŽENJERSTVU
ZAVRŠNI RAD

Voditelj rada: Prof. dr. sc. Marica Ivanković

Članovi ispitnog povjerenstva:

Prof. dr. sc. Marica Ivanković

Prof. dr.sc. Hrvoje Ivanković

Doc. dr. sc. Anamarija Rogina

Zagreb, rujan 2019.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Marici Ivanković na pomoći, strpljenju i savjetima tijekom izrade ovog završnog rada.

Posebno hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su mi bili velika podrška tijekom studiranja.

Sažetak

Cilj ovog rada je dati literaturni prikaz istraživanja i primjene nezasićenih poliestera u tkivnom inženjerstvu. Inženjerstvo tkiva predstavlja područje znanosti koje uključuje interakciju stanica i materijala od kojih je proizveden skelet.

Skeleti imaju glavnu ulogu u tkivnom inženjerstvu, predstavljajući oslonac za razvoj tkiva. Postoje određena svojstva koja materijali skeleta moraju ispunjavati, poput biokompatibilnosti, biorazgradljivosti, odgovarajuće porozne strukture i mehaničkih svojstava. Nezasićeni poliesteri intenzivno se koriste u biomedicinskim područjima. Zbog svoje biorazgradljivosti, biokompatibilnosti i sposobnosti umreživanja oni su perspektivni kandidati za materijale skeleta.

Prikazana je sinteza nezasićenih poliestera i dan je kratki pregled tehnika izrade i obrade skeleta.

Ključne riječi: nezasićeni poliesteri, nezasićene poliesterske smole, tkivno inženjerstvo, skeleti, aditivna proizvodnja

Summary

Unsaturated polyesters for tissue engineering applications

The aim of this work is to give a literature review of the research and applications of unsaturated polyesters in tissue engineering. Tissue engineering is a field of science that involves the interaction of the cells and the scaffold's materials.

Scaffolds play a major role in tissue engineering, providing a support for tissue development. There are certain properties that scaffold material must meet such as biocompatibility, biodegradability, appropriate porous structure and mechanical properties. Unsaturated polyesters have been extensively used in biomedical areas. Due to their inherent biodegradability, biocompatibility and crosslinking ability they are promising candidates for scaffold's materials.

The synthesis of unsaturated polyesters is presented and a brief review of scaffolds' production and processing techniques is given.

Keywords: unsaturated polyesters, unsaturated polyester resins, tissue engineering, scaffolds, additive manufacturing

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Poliesteri.....	2
2.1. Povijest poliestera.....	2
2.2. Sintetske metode dobivanja poliestera	3
2.3. Podjela poliestera.....	4
3. Nezasićeni poliesteri	6
3.1. Dobivanje nezasićenih poliesterskih smola	6
3.2. Svojstva nezasićenih poliestera i nezasićenih poliesterskih smola	8
3.3. Umreživanje nezasićenih poliestera	11
4. Nezasićeni poliesteri iz obnovljivih izvora	13
4.1. Priprema nezasićenih poliestera na biološkoj osnovi	13
4.2. Razvoj nezasićenih poliesterskih smola na biološkoj osnovi.....	15
5. Primjena nezasićenih poliestera u biomedicini	17
5.1. Poliesteri za biomedicinsku primjenu.....	17
5.2. Tkivno inženjerstvo	19
5.3. Skeleti za tkivno inženjerstvo.....	20
5.4. Metode proizvodnje skeleta.....	22
6. Zaključak.....	29
7. Literatura	30
Životopis.....	34

1. Uvod

Tkivno inženjerstvo jedno je od novijih znanstvenih područja koje ujedinjuje više polja znanosti i inženjerstva s ciljem rješavanja problema otkazivanja ili oštećivanja organa. Rješenje za taj problem pronalazi se u proizvodnji implantata koji služi kao zamjena za oštećeno tkivo, organ ili kost. Da bi se materijali mogli koristiti u ovu svrhu potrebno je zadovoljiti čitav niz uvjeta, između čega je najvažnija biokompatibilnost i biorazgradljivost. Materijali koji se koriste su metali, polimeri, biokeramika i kompozitni materijali.

Nezasićeni poliesteri su poliesteri koji sadrže nezasićenu vezu u svom glavnom lancu, čime se omogućuje umreživanje s monomerima i nastajanje smola koje pokazuju bolja mehanička svojstva. Postoji velik broj sinteza nezasićenih poliesteru kako bi se u konačnici dobili poliesteri zadovoljavajućih svojstava potrebnih za primjenu u tkivnom inženjerstvu. To uključuje i uporabu tzv. zelenih monomera s ciljem dobivanja biorazgradljivih poliesteru iz obnovljivih izvora.

Poliesteri imaju važnu ulogu za izradu skeleta (engl. scaffold) korištenih u inženjerstvu tkiva. Budući da skeleti moraju imati određene karakteristike sam proces njihove proizvodnje i obrade postaje kompliciraniji. Dosad korištene metode dobivanja poroznih struktura pokazuju određene nedostatke, npr. kontrolu veličine pora, pa se razvijaju nove metode aditivne proizvodnje skeleta, poput stereolitografije, čime se dobivanju 3D skeleti složenijih oblika i dizajna. Nezasićeni poliesteri zbog svojih lako podesivih svojstava predstavljaju potencijalne materijale za dobivanje skeleta aditivnom proizvodnjom.

2. Poliesteri

Poliesteri su polimeri koji u glavnom makromolekulskom lancu sadrže estersku skupinu -CO·O-, dobiveni su reakcijama polikondenzacije diola s dikarboksilnim kiselinama ili anhidridima.[1] Među svim polikondenzacijskim polimerima, primjena poliestera je najvažnija i najraširenija u svijetu. Koriste se za izradu boca, spremnika, filmova, vlakana, tkanina, itd. Područje primjene obuhvaća razne industrije npr. automobilsku, tekstilnu, industriju plastike te se sve više primjenjuju u biomedicinskom području.

2.1. Povijest poliestera

Uporaba prirodnih poliestera datira iz davnina. Prirodni poliestar šelak (eng. Shellac) koristio se kod balzamiranja mumija u doba Egipta. Berzelius je 1847. prvi sintetizirao poliestere polibazičnih kiselina i polivalentnih alkohola reakcijom vinske kiseline i glicerola.[2] Poliesteri su se u početku najviše koristili za premaze te su se kao takvi nazivali „alkid“. Naziv alkid dolazi od početnih slova sastojaka od kojih su se poliesteri dobivali, to su alkoholi i kiseline.[1] 1930-ih godina Carothers je proveo reakciju alifatskih diola s alifatskim dikiselinama te dobio poliestere čija je svojstva uspoređivao. Dobiveni poliesteri nisu imali zadovoljavajuća svojstva za daljnju upotrebu. Karakterizirala ih je niska temperatura taljenja i sklonost hidrolizi te su bili bez praktične primjene. [3]

1937. C. Ellis je otkrio da se dodatkom vinilnog monomera nezasićenim poliesterima smanjuje vrijeme umreživanja odnosno otvrdnjavanja poliestera. [1] To je predstavljalo velik napredak u proizvodnji poliestera. Budući da još uvijek nisu dobiveni poliesteri sa zadovoljavajućim svojstvima istraživanja se nastavljaju. 1941. J.R. Whinfield i J.T.Dickson sintetizirali su je poli(etilen tereftalat) (PET). Sintezu su proveli reakcijom tereftalne kiseline (TPA) i alifatskih glikola. Dobiveni poliestar je pokazivao dobra svojstva, visoku temperaturu taljenja te mogućnost oblikovanja vlakana. PET predstavlja polimer koji se najviše proizvodi i koristi. Oko 1970. dobiveni su vinilni esteri, najpoznatiji poli(dialil-ftalat) (DAP), aromatski poliesteri te alilni poliesteri, najpoznatiji poliestar hidroksibenzojeve kiseline. [1]

Povijest nezasićenih poliestera započinje 1930-ih godina. Nezasićene poliesterske smole su u početku bile prve korištene kao vlaknom ojačan materijal u industriji. Prva proizvodnja započela je već 1941. godine te od tada imaju široku primjenu. [4]

2.2. Sintetske metode dobivanja poliestera

Svaka sintetska metoda za dobivanje estera trebala bi biti primjenjiva i za sintezu poliestera. Međutim, sinteza poliestera je ograničena na nekoliko reakcija zbog zahtjeva za postizanjem visoke reakcijske konverzije te velikim molekulskim masama. Najčešća reakcija koja se koristi za pripremu poliestera je izravna esterifikacija dikiselina i diola ili transesterifikacija dimetil estera i diola. [5] Poliestere je moguće dobiti na šest sintetskih načina.

1.) Kondenzacija dikarboksilnih kiselina i diola

Kao produkt reakcije dikarboksilnih kiselina i diola nastaju poliesteri i voda. Da bi se ovom metodom dobili poliesteri velikih molekulskih masa potrebno je zadovoljavati stehiometrijski omjer funkcionalnih skupina te odstranjivati dobivenu vodu. Ukoliko se reakcije provode pri visokim temperaturama i kiselim uvjetima dolazi do sporednih reakcija koje utječu na stehiometrijski omjer. Sporedne reakcije su najčešće nastajanje estera te toplinska razgradnja poliestera. [1]



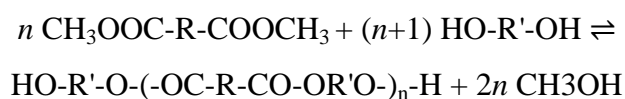
Reakcija se može provesti i kao monomolekularna polikondenzacija ω -hidroksikarboksilnih kiselina. [1]

2.) Reakcije kondenzacije anhidrida kiselina i dialkohola

Reakcija kondenzacije anhidrida i dialkohola koristi se za dobivanje nezasićenih poliestera, reakcijom anhidrida maleinske kiseline s glikolima, te se provodi za sintezu alkidnih smola. Kod ove metode također dolazi do sporednih reakcija. [1]

3.) Transesterifikacija

Transesterifikacija se provodi reakcijom diestera s diolima te se kao produkt dobiva poliesteri i alkohol. Reakcija se provodi u blagim uvjetima te je vrlo brza. Kao katalizator se najčešće koriste metalni alkili. Ovom metodom sinteze dobivaju se aromatski poliesteri. [1]



4.) Kondenzacija kiselinskih klorida s dialkoholima

Primjena kondenzacije kiselinskih klorida s dialkoholima rijetka je u proizvodnji poliester. Iako je reakcija brza i ne zahtjeva ekvimolarne omjere funkcionalnih skupina, dolazi do sporednih reakcija koje nisu poželjne, a osim toga kiselinski kloridi su skupa sirovina. [1]



5.) Reakcije kopolimerizacije kiselinskih anhidrida s cikličkim eterima

Ova metoda koristi se za molekularno umreživanje epoksidnih smola, dok nema primjene u proizvodnji poliester. [1]

6.) Polimerizacija laktona

Ova metoda rijetko se koristi, a najčešće za dobivanje polimernog omekšavala poli(ϵ -kapolaktona). [1]

2.3. Podjela poliester

Glavna podjela poliester odnosi se na vrstu veze u glavnom lancu te se prema tome dijele na zasićene i nezasićene poliester. Nezasićeni poliesteri u svojoj strukturi sadrže dvostruku vezu u glavnom lancu. Ovisno o strukturnim svojstvima te načinima sinteze poliester dijelimo na više vrsta. Podjela se odnosi na podjelu preko relativnih molekulskih masa. Dije se na poliester nižih relativnih molekulskih masa oko 2 000 – 3 000, zatim na poliester nižih relativnih molekulskih masa oko 10 000 te visokomolekularne linearne poliester relativnih molekulskih masa većih od 10 000. [1] Poliesteri nižih relativnih molekulskih masa oko 2 000 – 3 000 dobivaju se reakcijom diola i nezasićenih kiselina. Anhidridi dikiselina mogu zamijeniti kiseline u reakciji s diolom. Karakteristike ovih poliester su niske temperature taljenja, niska hidrolitička stabilnost, mala industrijska primjena, termoreaktivnost te kristalna struktura. [6] Poliesteri nižih molekulskih masa oko 10 000 nazivaju se alkidne smole te su dobiveni iz višefunkcionalnih alkohola i alifatskih ili aromatskih zasićenih kiselina. Visokomolekularni poliesteri molekulskih masa većih od 10 000 dobivaju se reakcijom

polikondenzacije diola i dikarboksilnih kiselina te polimerizacijom laktona. Njihovo glavno svojstvo je termoplastičnost. [1]

3. Nezasićeni poliesteri

3.1. Dobivanje nezasićenih poliesterskih smola

Nezasićeni poliesteri nastaju reakcijom polikondenzacije nezasićenih dikarboksilnih kiselina ili njihovih anhidrida s dialkoholima. Tako nastali poliesteri imaju niske molekulske mase. Međutim, rijetko se koriste kao takvi zbog lake lomljivosti pri sobnoj temperaturi i teškog rukovanja.[7] Zbog prisutnosti dvostruke veze u glavnom lancu mogu sudjelovati u reakcijama očvršćivanja putem reakcija radikalne polimerizacije u prisutnosti nezasićenih vinilnih monomera, najčešće stirena, čime nastaju termostabilne nezasićene poliesterske smole. [3]

Sam proces dobivanja nezasićenih poliesterskih smola sastoji se od dva dijela: sinteze nezasićenih poliestera i reakcije očvršćivanja. Proces sinteze nezasićenih poliestera provodi se šaržnim, polikontinuiranim ili kontinuiranim postupkom polikondenzacije. Šaržni postupak provodi se tako da se u reaktor najprije uvodi diol, najčešće u suvišku, zagrije na 100 °C te se uz miješanje u inertoj atmosferi dodaje dikiselina ili anhidrid. Smjesa se održava na temperaturu od 200 °C uz kontinuirano odvođenje nastale vodne pare. Po završetku reakcije rastaljeni poliestar otapa se u monomeru. [1] Završetkom tog procesa nastaju nezasićene poliesterske smole.

Nezasićeni monomeri, koji sudjeluju u reakciji očvršćivanja, dodaju se u velikom postotku oko 30-40%. Dva glavna razloga njihovog dodavanja su smanjenje viskoznosti sustava i stvaranje učinkovite mreže s dostupnim nezasićenim vezama u glavnom lancu. Najčešće korišteni monomer je stiren, ali mogu se koristiti i drugi poput dimetakrilata, alkil metakrilata vinil estera i divinilbenzena. Osim monomera u reakciju se uvode inicijatori, ubrzivači ili promotori i inhibitori. [3] Reakcija očvršćivanja provodi se u kalupima u prisutnosti punila ili ojačavala. Punila se najčešće koriste u velikim postocima oko 30% te imaju veliki utjecaj na mehanička svojstva nezasićenih poliestera. Staklena vlakna su jedan od najvažnijih ojačavala. [1] Zbog radikalne prirode reakcije očvršćivanja dodaju se radikalni inicijatori. Inicijatori su tvari koje pokreću stvaranje radikala koji sudjeluju u reakciji polimerizacije. Najčešće korišteni inicijatori su organski peroksidi, ketonski peroksidi, alkil hidroperoksidi, diacil ili dialkil peroksidi. [3] Ubrzivači ili promotori su tvari koje smanjuju energiju aktivacije razgradnje inicijatora. Dodatkom ubrzivača u smjesu smanjuje se temperatura

potrebna za umreživanje. Najčešće korišteni ubrzivači su vanadijeve ili kobaltne soli i terciarni amini (npr., N, N-dietilanilin, N, N-dimetilanilin, ili N, N-dimetil-p-toluidin). [3] Inhibitori se također mogu dodati u smjesu, njihova zadaća je sprječavanje neželjenih radikalnih reakcija polimerizacije do kojih dolazi kod polikondenzacije. Međutim, potrebno je prilagoditi količinu inhibitora zbog mogućnosti usporavanja reakcije umreživanja. [3]

Pod djelovanjem zračenja ili zagrijavanjem nezasićenih poliesterskih smola, umreživanje pokreću slobodni radikali nastali uz pomoć inicijatora, no ti radikali ostaju zarobljeni inhibitorom. Započinje formiranje dugog lanca kroz povezivanje vinilnih monomera intramolekularnim i intermolekularnim reakcijama. Nastaju mikrogelovi, dugolančane guste sferne strukture, s nekoliko skupina koje su ograničene na unutrašnjost strukture. Može doći do nepotpune konačne konverzije zbog lančane nepokretljivosti u umreženoj strukturi. Nastajanje mikrogelova započinje u ranoj fazi reakcije nezasićenih poliestera i monomera zbog čega je reakciju teško kontrolirati. [3]

Mnogi su znanstvenici proučavali mehanizme nastajanja nezasićenih poliesterskih smola. Eksperimente su provodili diferencijalnom skenirajućom kalorimetrijom. Između ostalog, otkriveno je da je nastajanje mreže u prisutnosti visoko nezasićenih poliestera dovelo do smanjenja konačne konverzije. Yang and Lee [8] su istraživali utjecaj koncentracije i strukture smola na reološke i kinetičke promjene poliesterskih reakcija. Otkrili su da je konverzija gela mnogo veća od predviđene teorijom. Razlozi tome mogu biti u prevladavanju intramolekularnih ili intermolekularnih reakcija ili smanjenje reaktivnosti dvostruke veze kako reakcija napreduje. Dusek [9] je pretpostavio da nastaju čestice slične mikrogelu koje utječu na kinetiku reakcije.[10]

Sam proces očvršćivanja je vrlo složen zbog mogućnosti postizanja četiri vrste reakcija: intermolekularno umreživanje s ili bez povezivanja s nezasićenom monomerima, intramolekularno umreživanje s ili bez povezivanja s nezasićenim monomerima, grananje poliestera pomoću nezasićenih monomera i homopolimerizacija nezasićenih monomera. Ovisno o tipu reakcije koji prevladava nastaju različite molekule poliestera. Ukoliko prevladava intermolekularno umreživanje dolazi do stvaranja makroskopske mreže povezivanjem susjednih poliesterskih molekula. Intramolekularnom reakcijom se povećava gustoća umreživanja, ali ne doprinosi formiranju mreže. Reakcije grananja poliestera i homopolimerizacija također ne utječu na formiranje mreže, ali utječu na veličinu poliesterskog

lanca. Iako samo prve dvije reakcije utječu na formiranje mreže, sve četiri reakcije imaju utjecaj na kinetiku reakcije očvršćivanja. [3]

3.2. Svojstva nezasićenih poliestera i nezasićenih poliesterskih smola

Svojstva dobivenih poliestera ovise o kemijskoj prirodi, molekulskoj masi i strukturnim značajkama 3D mreže dobivene nakon radikalne kopolimerizacije. Tvrdoća, vlačna čvrstoća, čvrstoća savijanja i temperatura postojanosti oblika (eng. heat distortion temperature) rastu s povećanjem molekulske mase. Općenito, najveći utjecaj na kemijska i fizikalna svojstva imaju vrste i omjeri kiselina i diola kod nastajanja nezasićenih polimera, te količina i vrsta monomera koji sudjeluju u reakcijama očvršćivanja. [11] Područje primjene poliestera ovisi o njihovim mehaničkim svojstvima. Zbog izvrsnih mehaničkih svojstva područje primjene nezasićeni poliestera je široko.

Da bi se dobili poliesteri s izvrsnim svojstvima, potrebno je proučiti utjecaj svake od komponenata koje polikondenziraju. Osim važnosti dobrih svojstva potrebno je uzimati u obzir i cijenu materijala za uporabu u komercijalne svrhe. Na svojstva konačnog proizvoda utječu vrsta dikiselina, diola i monomera. Kao kiselinska komponenta najčešće je korišten anhidrid maleinske kiseline i fumarna kiselina. Dvostruke veze u fumarnim poliesterima reaktivnije su čime se povećava tvrdoća i otpornost na toplinu, a istovremeno se smanjuje fleksibilnost i udarna čvrstoća. No, u odnosu na poliestere maleinske kiseline, poliesteri fumarne kiseline su duljeg vijeka trajanja, imaju bolja termalna svojstva i fotostabilniji su. Zbog niske cijene, ftalna kiselina je jedna od najčešće korištenih aromatskih kiselina, no međutim teško se dobivaju poliesteri visokih molekulskih masa. Za dobivanje poliestera viših molekulskih masa koristi se izoftalna kiselina. Ukoliko se zamijeni dio kiselinske komponente s heksakloroendometilentetrahidroftalnom kiselinom, anhidridim tetrabromoftalne ili tetrakloroftalne kiseline dobivaju se poliesteri niske gorivosti. [11]

Odabir diola također ima utjecaj na svojstva poliestera. Najčešće korišteni diol je 1,2-propandiol (propilen glikol). Osim toga koriste se i dietilen glikol, dipropilen glikol i poli-(oksialkilen) glikoli koji daju fleksibilnost poliesterskim smolama, ali smanjuju njihovu otpornost na vodu. Nerazgranati dugolančani dioli daju poliesterima veliku udarnu čvrstoću, dok s druge strane prisutnost razgranatih diola dovodi do otpornosti na koroziju. Poliestere s malim skupljanjem tijekom očvršćivanja, dobrom udarnom i vlačnom čvrstoćom daju derivati

diciklopentadiena te se takvi poliesteri koriste za pripremu laminata ili premaza. Otpornost na gorenje se postiže korištenjem halogeniranih diola, npr. 2,2-dibromometil-1,3-propandiol. [11]

Konačna svojstva nezasićenih poliesterskih smola definirana su dodatkom nezasićenog monomera u smjesu. Stupanj umreživanja i duljina poprečnih veza može se kontrolirati koncentracijom i tipom nezasićenih tj. vinilnih monomera. Kako je već i rečeno stiren je najviše korišteni monomer. Razlog tome je dobra kompatibilnost s nezasićenim poliesterima, visoka temperatura vrenja, dobra reaktivnost i niska cijena. Velika količina stirena, uz malo neizreagiranih poliesterskih nezasićenja, daje tvrde smole s dobrom otpornošću na kemikalije, vodu i otapala.[11] Sanchez i suradnici [12] su proučavali utjecaj koncentracije stirena na svojstva smola. Ustanovljeno je da su dobivene nezasićene poliesterske smole najstabilnije kada je postotak stirena oko 38%. Ukoliko su nezasićeni poliesteri pripremani samo s jednim diolom, npr. etilen glikolom ili dietilen glikolom, uočena je smanjena topljivost u stirenu. Međutim, tim znanstvenika s Matynia-om [13] uspio je sintetizirati nezasićene poliestere topive u stirenu koristeći samo jedan diol, etilenglikol i dva anhidrida kiseline, anhidrid maleinske i ftalne kiseline. Sintetizirani nezasićeni poliesteri završeni su s izopropil alkoholom ili monoesterima iz upotrijebljenih anhidrida, čime se povećala topljivost u stirenu. Tako dobiveni poliesteri pokazuju visoku reaktivnost, gustoću umreživanja i veliku mehaničku stabilnost. [3] Osim stirena, ostali vinilni monomeri mogu se koristiti zajedno s stirenom. Korištenje divinilbenzena povećava reaktivnost, tvrdoću i otpornost smole na toplinu, ali dobivene se smole lako raspadaju. Dodatkom metilmetakrilata stirenu povećava se otpornost na vremenske utjecaje, a smole imaju nisku viskoznost. Ostali korišteni nezasićeni monomeri su dialil ftalat i dialil cijanurat. [11]

Tražila su se rješenja za povećanje žilavosti i otpornosti na udar. Mnogi znanstvenici radili su na tom području kako bi se dobile smole boljih svojstava. Jedan od pristupa je korištenje blok kopolimera nezasićenih poliestera koji sadrže elastomerne segmente. Cherian i Tachil [14] pripremili su kopolimere s hidroksil terminiranim polibutadienom, karboksi-terminiranim nitrilnim kaučukom i hidroksil terminiranim prirodnim kaučukom. Smola dobivena karboksi-terminiranim nitrilnim kaučukom je pokazala najbolja mehanička svojstva (žilavosti i udarnu čvrstoću). Mehanička svojstva su se također poboljšavala korištenjem bismaleimida. To su spojevi s dvije maleimidne skupine povezane preko dušikovog atoma, poznati su po visokoj termičkoj stabilnosti, čvrstoći i otpornosti na gorenje. Gawdzik i suradnici [15] dodali su 4,4-bismaleimidodifenilmetan u nezasićene polimere, čime se ubrzala reakcija očvršćivanja te dobila smola visoke tvrdoće. Također su provedena istraživanja s

fluoriranim polimerima i dobiveno je da su prikladni za poboljšanje mehaničkih i površinskih svojstva smola. Messori i suradnici [16] modificirali su poliesterske smole s poli(ϵ -kaprolaktonom)-perfluoropolieter-poli(ϵ -kaprolaktonom) triblok kopolimerom, PCL-PFPE-PCL. Kod fluoriranih nezasićenih smola površina se obogaćuje segmentima fluora te se time smanjuje vrijednost koeficijenta difuzije vode. Morfologija tih smola ovisi o molekularnoj masi i omjeru PFPE / PCL te se događa efekt plastifikacije povećanjem molekularne mase triblok kopolimera i duljine lanaca PCL-a. Nebiogu i suradnici [17] su proučavali utjecaj količine multifunkcionalnih nezasićenih monomera i unutarnjeg i terminalnog nezasićenja na mrežnu strukturu i na mehanička svojstva. Provedena je fotopolimerizacija nezasićenih poliestera sa trimetilolpropan triakrilatom kao nezasićenim monomerom. Kao foto inicijator korišten je Irgacure 184. Prevelika koncentracija korištenog monomera i visoka unutarnja nezasićenost dovode do razdvajanja faza u očvršćenim smolama. Iako je dobivena povećana količina unutarnjih i krajnjih nezasićenih veza, nije dobiveno povećanje gustoće umreživanja. Razlog tome je što veća količina nezasićenja uzrokuje mikrogeliranje, a osim toga mikrogelovi također uzrokuju smanjenje žilavosti i otpornosti na povratni udar. [3]

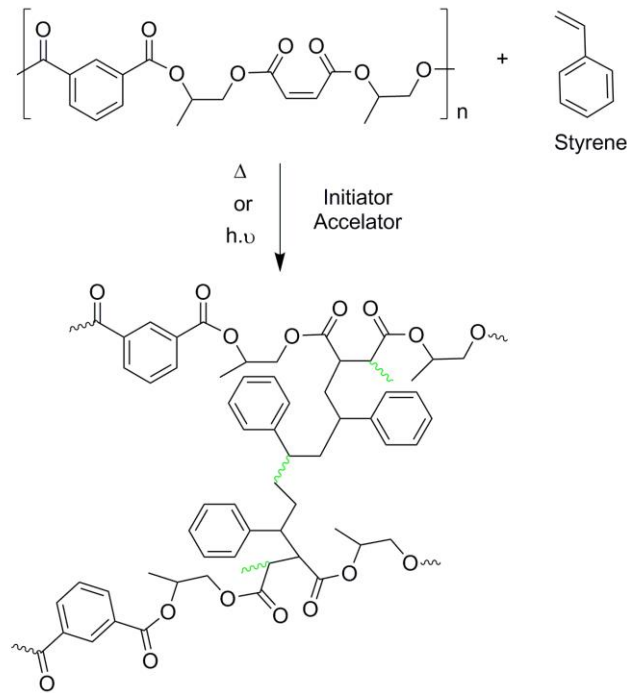
Termička stabilnost i niska gorivost također su vrlo važna svojstva u primjeni nezasićenih poliesterskih smola. Dobiveni su termički stabilni nezasićeni poliesteri s ciklopentapirazolinom u glavnom lancu, no oni kao takvi nisu bili u mogućnosti reagirati u reakcijama očvršćivanja s ciljem dobivanja nezasićenih poliesterskih smola. Još jedno od promatranih svojstva je viskoznost koja je ključna za uporabu nezasićenih poliestera kao premaza. Kod polimerizacije nezasićenih poliesterskih smola dolazi do smanjenja volumena što uzrokuje razne probleme npr. površinske valovitosti, iskrivljenja, unutarnje pukotine itd. Znanstvenici su radili na tome da smanje volumno skupljanje, tj. smanjenje volumena. Jedan od pristupa bilo je korištenje etilen vinil acetata. Tim su se dodavanjem poboljšala svojstva istežanja i savijanja, te je uočeno smanjenje volumnog skupljanja. Međutim, kako raste postotak dodanog etilen vinil acetata tako dolazi do pogoršanja preostalih svojstava. [3]

Utjecaj na konačna svojstva nezasićenih poliesterskih smola imaju i korišteni inicijatori. Tercijarni amini najčešće su korišteni ubrzivači, a konačni proizvodi dobiveni korištenjem tih amina imaju kratki rok trajanja zbog čega se razvijaju nezasićeni poliesteri s ugrađenim aminima u svojoj strukturi tražeći smanjenje vremena geliranja i stabilnost pri skladištenju. Osim toga, katalizator korišten kod reakcije dobivanja nezasićenih poliestera također ima utjecaj na učinkovitost reakcije. [3]

3.3. Umreživanje nezasićenih poliestera

Umreživanje je proces u kojem nezasićeni poliesteri reakcijom s nezasićenim monomerima tvore trodimenzionalne umrežene poliestere koji naknadnom reakcijom očvršćivanja stvaraju nezasićene poliesterske smole. Sama reakcija umreživanja nezasićenih poliestera je radikalna polimerizacija. Najčešće korišteni inicijatori, tj. katalizatori su peroksidi, diacil peroksidi, peresteri, perketali i ketoni, dialkil peroksidi i hidroperoksidi. [11] Osim ovih spojeva slobodni radikali mogu nastati razgradnjom azo spojeva, korištenjem ultraljubičastog zračenja ili snopova elektrona. [18]

Kao što je već spomenuto, najčešće korišteni nezasićeni monomer je stiren. Reakcija kopolimerizacije provodi se vezanjem stirena na dvostruke fumaratne ili maleatne veze u poliesterskom lancu. Nastaje trodimenzionalna struktura koja sadrži glavni poliesterski lanac povezan s poli(stiren-ko-fumarat)-nim lancem preko fumaratnih ili maleatnih jedinica. [11] Prikaz te reakcije pomoću strukturiranih formula je na slici 1. Kod proizvodnje smola za komercijalnu primjenu omjer nezasićenih veza stirena i nezasićenih veza u poliesteru je veći od jedan. Broj dvostrukih veza koje sudjeluju u umreživanju se povećava s povećanjem sadržaja stirena. [18]



Slika 1. Reakcija umreživanja (očvršćivanja) nezasićenog poliestera pomoću stirena.[3]

Korištenjem stirena nastaju nezasićene poliesterske smole dobrih mehaničkih svojstva, no zbog lake hlapivosti za vrijeme reakcije očvršćivanja dolazi do ispuštanja u atmosferu. Iz tog razloga znanstvenici su pokrenuli pronalaženje drugih alternativnih nezasićenih monomera. Alternativna metoda uključuje korištenje nezasićenih monomera s temperaturom vrenja većom od vrelišta stirena, smanjenje količine stirena u formulacijama te uvođenje različitih skupina u strukturu nezasićenih poliestera s ciljem umreživanja u odsutnosti stirena. Jedan od pristupa zamjene stirena temelji se na uporabi bis(nitrona) kao umreživača zbog cikloadicija s dvostrukim vezama, ali nema podataka o svojstvima smola. Drugi pristup imala je Worzakowska [19] sintetizirajući nezasićene poliestere polikondenzacijom cikloheks-4-en-dikarboksilne kiseline, anhidrida maleinske kiseline i različitih diola, također i njihovu selektivnu epoksidaciju s peracetatom kiselinom u blagim uvjetima čime su dobiveni epoksioligoestri. Nezasićene poliesterske smole dobivene očvršćivanjem epoksioligoestera u prisutnosti stirena imaju bolju termički stabilnost i viskoelastična svojstva od smola dobivenih iz nemodificiranih nezasićenih poliestera. [3]

4. Nezasićeni poliesteri iz obnovljivih izvora

Nezasićeni poliesteri su široko primjenjivani u raznim područjima znanosti i industrije prvenstveno zbog njihove lake sinteze i dobrih svojstava. Međutim, današnja industrija sve više koristi obnovljive izvore za proizvodnju zbog ekoloških razloga. Osim toga, povećava se uporaba nezasićenih poliestera u biomedicini. Kao posljedica toga traže se metode dobivanja poliestera iz obnovljivih izvora sa svojstvom biorazgradljivosti. Metode dobivanja takvih poliestera najčešće se odnose na korištenje bioloških nezasićenih poliestera te na zamjenu stirena kao monomera korištenjem obnovljivih monomera. Takvi monomeri nazivaju se „zelenim“ monomerima.

Poliesteri se, kako je već rečeno, najčešće dobivaju iz propilen glikola, dietilen glikola, etilen glikola, kao najviše korištenih diola, i izoftalne i ortoftalne kiseline korištene kao dikarboksilne kiseline. Zamjena ovih monomera je nužna zbog toga što su izvedeni iz nafte. Zaliha nafte je sve manje, a njezina cijena konstantno fluktuirala. Osim toga, svjetski propisi su vrlo strogi zbog problema sa zagađenjem okoliša. [20] Primjeri korištenih tvari za dobivanje biorazgradljivih poliestera su fumarna kiselina, 2,5-furandikarboksilna kiselina, itakonska kiselina, sebacinska kiselina, dianhidroheksitoli, 1,3-propandiol, lignini i biljna ulja. [3]

4.1. Priprema nezasićenih poliestera na biološkoj osnovi

Glavno svojstvo koje mora zadovoljavati poliestar dobiven iz obnovljivih izvora je biorazgradljivost. Takenouchi [21] je proučavao učinak geometrije dvostrukih veza (E i Z konfiguracije) na biorazgradljivost. Provedeni su testovi enzimatske razgradnje, testovi razgradnje aktivnim muljem te je određena biološka potrošnja kisika (BPK). Rezultati su pokazali da je E-konfiguracija sklonija razgradnji. Osim toga otkriveno je da metilna skupina kao viseći segment smanjuje biorazgradljivost poliestera. [3] U jednom radu su izvijestili o pripremi nezasićenih poliestera pomoću itakonske kiseline kao dikiselinske komponente poliestera. Poliesteri su pokazali dobru termičku stabilnost. [20]

Reakcija polikondenzacije nezasićenih poliestera većinom je katalizirana pomoću metala, ali povećava se korištenje i važnost enzimski katalizirane polikondenzacije. Korištenjem enzimski katalizirane polikondenzacije, kao zelene alternative, omogućuje se kontrola grananja i ometanja reakcija umreživanja. [22] Provedene su sinteze nezasićenih poliestera

pomoću različitih vrsta diola te su reakcije katalizirane pomoću metala i enzima. Usporedbom dobivenih poliestera dobiveno je da se pomoću enzimskog katalizatora dobivaju nezasićeni poliesteri veće molekulske mase. Enzim lipaza B iz *Candida Antarctica* (CALB) korišten je u raznim sintezama nezasićenih poliestera. Pokazalo se kako se poliesteri najveće molekulske mase dobivaju kada je korišten C₈ diol. Tako dobiveni poliesteri su toplinski stabilni do temperature od 320 °C. Najbolji rezultati što se tiče molekulske mase i iskorištenja dobiveni su kada se koristio dimetil itakonat, do količine od 15%. Korištenjem istog enzima sintetiziran je poli(butilen sukcinat-ko-itakonat) na tri načina. To su: dvostupanjska polimerizacija u talini, azeotropna polimerizacija korištenjem cikloheksana ili toluena kao otapala i dvostupanjska polimerizacija otopine u difenil eteru. Ukoliko se koriste dialkil estera (dimetil itakonata) najbolja metoda sinteze je azeotropna polimerizacija zbog dobivenih poliestera velike molekulske mase. [3]

Proučavajući biološki dobivene nezasićene poliestere dvostupanjskom polikondenzacijom korištenjem istog enzima, ali različitih diola i dikiselina, dobiveno je da CALB pokazuje najveću specifičnost za dietil adipat među testiranim dikiselinskim etil esterima. Toplinska svojstva takvih poliestera ovise o duljini lanca dikiselinskog etil estera. Još jedan od promatranih načina dobivanja biorazgradljivih nezasićenih poliestera bio je korištenje divinil estera i glicerola u prisutnosti nezasićenih masnih kiselina. Korištene su lipaze *Candida Antarctica*, *Mucor miehei* i *Pseudomonas cepaci*, od kojih se *Candida Antarctica* pokazala kao najuspješnija. Nezasićeni poliesteri umreženi su u odsutnosti monomera na dva načina, pomoću katalitičke oksidacije na zraku korištenjem kobaltova naftenata te termičkom obradom 2 h pri 150 °C. Dobiveni filmovi nezasićenih poliestera od divinil sebacata i linoleinske kiseline pokazuju biorazgradljivost do 45% nakon 42 dana te potpunu degradaciju filma. Poliesteri dobiveni iz divinil sebacata, glicerola i nezasićene masne kiseline ili epoksidirane masne kiseline pokazali su 50%-tnu biorazgradljivosti u 50 dana. [3]

Derivati cimetine kiseline također su pokazali važnu ulogu u pripravi biorazgradljivih nezasićenih poliestera. Ovi spojevi cikoadiraju pomoću UV zračenja formirajući fotoreverzibilno umreživanje. Korištenjem ovih derivata dobivaju se foto osjetljivi poliesteri. Novi biorazgradljivi poliesteri dobiveni su reakcijom 3,4-dihidroksicimetine kiseline (dobivene iz lignina) i 10-hidroksikraponske kiseline (dobivene iz ricinusovog ulja). Povećanje količine 10-hidroksikraponske kiseline dovodi do fleksibilnijih materijala i povećanja rastezanja pri lomu. Nakon podvrgavanja UV umreživanju smanjuje se lomna

čvrstoća, a povećava vlačna čvrstoća materijala. Testovi su pokazali da su dobiveni poliesteri skloni degradaciji, odnosno razgradnji. [3]

Sintezu nezasićenih poliestera moguće je postići UV foto umreživanjem korištenjem tiola. Tioli reagiraju s dvostrukim vezama nezasićenih poliestera preko anti-Markovnikovog mehanizma. Pokazalo se da korištenje tiola povećava gustoću umreženja. Svojstva poliestera mogu se mijenjati manipulacijom dvostrukih veza, što se postiže takozvanom klik kemijom. Predložena je funkcionalizacija poliestera tiolen klik reakcijom na nezasićenim poliesterima. Korištenjem različitih dijelova moguće je uvesti različite skupine u poliesterski lanac npr. –OH, –COOH ili –NH₂, što može biti korisno u pripremi poliestera za biomedicinske primjene. [3]

4.2. Razvoj nezasićenih poliesterskih smola na biološkoj osnovi

Monomere korištene u reakcijama očvršćivanja nezasićenih poliestera također možemo zamijeniti takozvanim zelenim monomerima. Zamjena do sad najčešće korištenih monomera uvjetovana je propisima o smanjenju zagađenja okoliša. Do sada korišteni stiren zamjenjuje se 2-hidroksietil metakrilatom (skraćeno HEMA), koji je manje toksičan. Ovako dobivene smole pokazale su putem analize sadržaja gela da gustoća umreženja ovisi i o nezasićenim poliesterima i o HEMA. Smole s većim sadržajem gela imaju bolju termičku stabilnost, ali pokazuju manju termičku stabilnost od njihovih neumreženih poliestera. *In vitro* testovi razgradnje pokazuju da se smole teško razgrađuju. Testom bubrenja pokazano je da ovako dobivene poliesterske smole imaju maksimalnu vrijednost bubrenja oko 20% što ukazuje na hidrofobnu prirodu. [20]

Znanstvenici pronalaze nove načine za proizvodnju nezasićenih poliestera i smola korištenjem biljnih ulja ili njihovih derivata. Biljna ulja korištena su u proizvodnji nezasićenih poliestera, ali se mogu koristiti i u proizvodnji smola kako bi se povećao biološki sadržaj. Sintetizirani su poliesteri korištenjem palminog ulja, baziranog na monogliceridu, koji reagira s anhidridom maleinske kiseline u prisutnosti 2-metilimidazola. Dobiveni nezasićeni poliestri pomiješa se sa stirenom i umrežava pomoću UV zračenja. Najbolje rezultate pokazale su nezasićene poliesterske smole koje sadrže 3 ekvivalentna anhidrida maleinske kiseline u odnosu na monoglicerid, imajući najveći sadržaj gela te izvrsna mehanička svojstva, visoke su vlačne čvrstoće i žilavosti. Osim palminog ulja, pripremljeni su poliesteri korištenjem

akrilnog epoksidiranog sojinog ulja. Dobiveni materijali pokazali su dobra svojstva adhezije, fleksibilnosti i otpornost na otapala. Kao takvi, mogu se koristiti kao premazi. [3]

5. Primjena nezasićenih poliestera u biomedicini

5.1. Poliesteri za biomedicinsku primjenu

Sinteze velikog broja poliestera s podesivim svojstvima potaknule su razvoj poliestera primjenjivih u biomedicinskom području, odnosno tkivnom inženjerstvu i u sustavima za isporuku lijekova. Prisutnost nezasićenih veza u glavnom lancu nezasićenih poliestera omogućuje vezanje raznih skupina, kako bi se poboljšala svojstva konačnog proizvoda. Posebno važna činjenica za primjenu poliestera u biomedicini je mogućnost umreživanja u odsutnosti toksičnih monomera. Nastoje se koristiti manje toksični monomeri ili makromeri s poznatom biokompatibilnošću. [3]

Poli(metil metakrilat) (PMMA) je polimer koji se koristi u bioresorbirajućem koštanom cementu. Znanstvenici su sintetizirali nezasićene poliestere na bazi fumarata koji bi zamijenili PMMA. Sinteza je provedena kao polikondenzacija dietil fumarata i različitih diola (1,2-propandiola (PD), (S)-(+)-1,2-propandiol (SPD), 2-metil-1,3-propandiol (MPD) i 2,2-dimetil-1,3-propanediol (DMD)) u prisutnosti različitih katalizatora. Dobiveno je da struktura nezasićenih poliestera ovisi o upotrijebljenom katalizatoru. Metalni katalizatori uzrokuju nastajanje nezasićenih poliestera pravilne strukture s velikim brojem nezasićenih veza, dok npr. monohidrat p-toluensulfonske kiseline kako katalizator uzrokuje nastajanje razgranate strukture zbog pojave sporednih reakcija. Da bi se dobili kompozitni materijali koji se mogu koristiti kao zamjena za kosti, dobiveni nezasićeni poliesteri miješaju se sa N-vinilpirolidonom, benzoil peroksidom i anorganskim punilom ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) i očvršćuju. Kompoziti dobiveni korištenjem 1,2-propandiola i ZnCl_2 kao katalizatora pokazuju najveću tlačnu čvrstoću. Daljnji razvoj nezasićenih poliestera za primjene u inženjerstvu koštanog tkiva, doveo je do sinteze poroznih skeleta umreživanjem poli(3-aliloksi-1,2-propilen sukcinata) (PSAGE) s oligo(izosorbido)maleatom (OMIS) i metil metakrilatom, u prisutnosti benzoil peroksida i N, N-dimetil-p-toluidina, kao inicijatora i akceleratora. Dobiveni skeleti pokazivali su mehanička svojstva slična trabekularnoj kosti, vitalnost stanica iznosi 77%-99% nakon 24h (*in vitro* testovi citotoksičnosti s osteoblastima), degradaciju od 40% u 26 tjedana te pojavu kristalnog sloja na površini nalik na apatit (nakon tri sata inkubacije). Svi dobiveni rezultati pokazali su da su ovi materijali pogodni za uporabu kao punila koštane šupljine. [3]

Razvoju novih poliestera za biomedicinske primjene pridonio je Guo i suradnici [23] sintezom niza kopolimera kao npr. poli(fumarna kiselina-glikol-dodekandioinske kiseline) (P(FA-GLY-DDDA)), poli(fumarna kiselina-glikol-tetradekandioinske kiseline) (P(FA-GLY-TA)) i poli(fumarna kiselina-glikol-pentadekandionske kiseline) (P(FA-GLY-PA)). Isti tim sintetizirao je kopolimere poli(fumarna kiselina-glikol-sebacinska kiselina) (P(FA-GLY-SA)) i poli(maleinski anhidrid-glikol-sebacinska kiselina) (P(MA-GLY-SA)), koji su pokazali kompatibilnost i promjenu u isporuci lijekova pri liječenju raka. S istom svrhom, za isporuku lijekova pri liječenju raka, sintetiziran je poli (ϵ -kaprolakton-ko-fumarat) (PCLF) [3]

Polimer poli(heksametilen karbonat-fumarat) (PHMCF) i poli (heksametilen karbonat) diakrilat (PHMCA), i njihovi kopolimeri s poli(etilen glikolom), poli (etilen glikol fumarat-ko-heksametilen karbonat-fumarat) (PEGF-co-PHMCF) dobiveni su fotoumreživanjem u odsutnosti umreživača te su pokazivali svojstvo biorazgradljivosti, mali omjer bubrenja i odsutnost citotoksičnosti. [3]

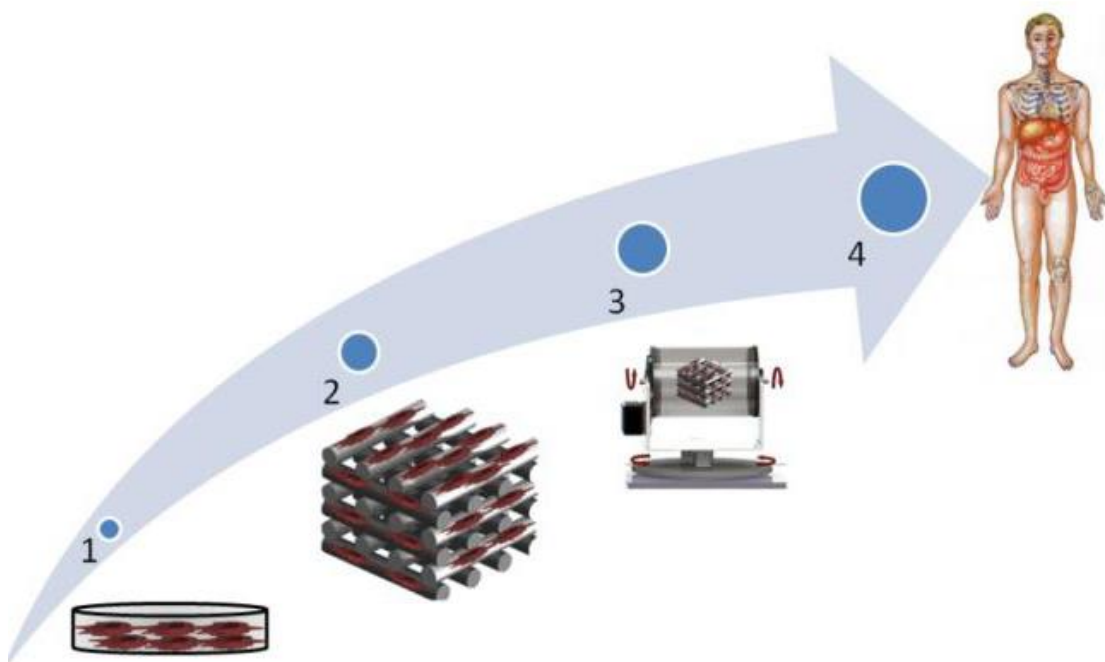
Nezasićeni poliesteri za primjenu u biomedicini također su pripremljeni na bazi itakonske kiseline i odgovarajućih diestera (dimetil itakonat), adipinske kiseline, jantarne kiseline i različitih diola, sorbitola, trimetilopropana, 1,4-cikloheksandimetanola, poli(etilen glikola) i 3-metil-1,5-pentandiola. Dobiveni su linearni i razgranati poliesteri koji su fotoumreživani uz poli(etilen glikol) metil eter metakrilat ili 2-(metakriloloksi) etil acetoacetat. Izborom nezasićenih poliestera podešavaju se termomehanička svojstva, a materijali su pokazali nisku citotoksičnost. [3]

Diels-Alder-ovom reakcijom fumarne kiseline i anhidrida maleinske kiseline s nekoliko diena dobiveni su alifatski nezasićeni poliesteri primjenjivi u biomedicinskom području. Ovako dobiveni poliesteri bili su tekući pri sobnoj temperaturi te su imali svojstvo samo-umreživanja u prisutnosti α,α' -azoizobutironitrila (AIBN), dajući elastomerne materijale. Samo jedan od ovako dobivenih elastomera je pokazivao citotoksičnost, dok svi ostali nisu bili citotoksični. [3]

Također su sintetizirani i polimeri koji se koriste u pripravi hidrogelova, kao što je poli(etilen glikol-ko-fumarat) (PEGF) makromer. [3]

5.2. Tkivno inženjerstvo

Tkivno inženjerstvo je interdisciplinarno područje koje uključuje principe inženjerstva i prirodnih znanosti (biologije, medicine, materijala) s ciljem proizvodnje implantata kako bi se očuvale, obnovile ili poboljšale funkcije tkiva i organa. Osim toga, cilj je zamijeniti oboljele ili oštećene organe i tkiva. Da bi se razvilo tkivo potrebno je imati četiri ključne komponente, a to su odabrane i izolirane stanice (matične stanice), skeleti od biomaterijala (prirodni ili sintetski), molekule koje potiču stanične funkcije (npr. proteini i faktori rasta) i bioreaktori koji održavaju aktivan okoliš. Postoji više mogućih načina razvoja tkiva i organa. Jedan od najčešćih je izoliranje ljudskih tkivnih stanica biopsijom te njihovo skupljanje *in vitro*. Stanice se razmnažaju te nasađuju u porozne skelete. Dobivene strukture stavljaju se u bioreaktore gdje se održavaju uvjeti razvoja staničnih kultura. Dobivene konstrukcije skeleta sa stanicama transplantiraju se u čovjeka pomoću direktne injekcije ili implantacijom tkiva na željeno mjesto operacijom. [24, 3] Na slici 2. Prikazan je opisani postupak uzgoja tkiva od biopsije do implantacije.



Slika 2. Ilustracija metode uzgoja tkiva: skupljanje stanica *in vitro* (1), nasađivanje stanica na skelete (2), uzgoj u bioreaktoru (3), implantacija (4). [3]

Izvori ljudskih stanica za razvoj tkiva mogu biti različiti. Jedan o izvora je korištenje stanica koštane srži ili mišića te njihovo ponovno vraćanje istoj osobi, tzv. autologna transplantacija. Nadalje, somatske stanice se uzimaju iz bilo kojeg dijela tijela, npr. kost, koža, rožnica, ligament, tetiva itd. Matične stanice dobivaju se iz periferne krvi, krvi iz pupkovine, oocita i sjemena. Ovo su načini uzimanja stanica od pacijenta, no moguće je uzeti stanice i iz drugih izvora, kao što su članovi obitelji, donori te čak i životinje. [25]

Područje tkivnog inženjerstva predstavlja zanimljivo područje koje može mnogo doprinijeti u medicini. Transplantacija organa jedna je od već uobičajenih medicinskih postupaka. Međutim, postoji velika razlika između broja ljudi kojima je potreban organ da bi živjeli i onih koji doniraju svoje organe. Zbog dugih lista čekanja za transplantaciju, nažalost, velik broj ljudi nikada je ni ne doživi. Tkivno inženjerstvo predstavlja alternativu za razvoj tkiva i organa. Strategija tkivnog inženjerstva odnosi se na korištenje skeleta za održavanje 3D strukture pogodne za popravak tkiva. Bez obzira želi li se dobiti tkivo, organ ili kost, većina skeleta dobiveno je iz biomaterijala. Veliki broj biomaterijala proizveden je zahvaljujući razvoju polimera i znanosti o materijalima. Odabir biomaterijala za pripremu skeleta ključan je za popravak ili razvoj tkiva. [26]

Iako se tkivno inženjerstvo sporo razvija, njegova primjena je uspješna. Dosadašnja primjena se odnosi na transplataciju kože, korištenje keramike za regeneraciju kosti, autolognu implantaciju hondrocita za male defekte zglobne hrskavice, regeneraciju mjehura, a novija istraživanja pokazala su mogućnost vaskularne regeneracije, implantacije dušnika i jednjaka te regeneracija reproduktivnih organa. [27]

5.3. Skeleti za tkivno inženjerstvo

Skeleti predstavljaju ključnu komponentu za uspješan razvoj tkiva. Njihova je uloga višestruka: isporuka stanica na željeno mjesto u tijelu (1), poticanje interakcija stanica – biomaterijal (2), poticanje stanične adhezije (3), omogućivanje prijenosa plinova, hranjivih tvari i faktora rasta kako bi se omogućilo preživljavanje stanica (4), neizazivanje upala ili toksičnosti *in vivo* (5), kontrola i funkcija konstruiranog tkiva (6). [24]

Pri razvoju skeleta često se koriste polimerni biomaterijali koji moraju zadovoljavati uvjet biokompatibilnosti. Osim biokompatibilnosti skeleti moraju zadovoljavati još nekoliko uvjeta. Jedan od njih je biorazgradljivost, budući da su skeleti samo privremeni oslonac koji

degradira tijekom rasta novonastalog tkiva. Brzina razgradnje skeleta trebala bi biti jednaka brzini regeneracije tkiva. Iduća bitna stavka je struktura samog skeleta. Zbog prijenosa tvari i stanične adhezije skelet mora biti porozne strukture, s kontroliranom veličinom pora. Bitna značajka skeleta jest da zadržava ista mehanička svojstva kroz cijelo vrijeme trajanja. Mehanička svojstva, između ostalog, utječu na diferencijaciju stanica. Sama konstrukcija skeleta je određena kombinacija poroznosti i dobrih mehaničkih svojstava. Konačna svojstva skeleta ovise o načinu proizvodnje. [26]

Do sada, najčešće korišteni materijali su metali i njihove legure. Metali pokazuju dobra svojstva, kao što su duktilnost, otpornost na habanje i koroziju, električna i toplinska provodljivost. Njihova prednost je to što se iz sirovine lako dobije proizvod željenog oblika, dimenzije i sastava, a njihova kemijska površina im omogućava da budu funkcionalizirani peptidima, antitijelima, nukleinskim kiselinama i polimerima. Skeleti na bazi metala titanija, željeznog oksida, zlata, srebra i magnezija mogu se koristiti za izradu tvrdih tkiva u obliku šipka, sfera, žica itd. Porozni materijali koriste se za zamjenu kosti, odnosno u ortopedskim i stomatološkim primjenama. Najčešće korišteni materijal za rekonstrukciju kosti je titanijeva legura Ti_6Al_4V , koja poboljšava adheziju osteoblasta čime se dovodi do povećanja naslaga kalcija koje su važne za rekonstrukciju kosti. [28]

Za popravak tvrdih tkiva koriste se i skeleti na bazi biokeramike. 1920. godine zabilježena je prva primjena kalcijevog fosfata (CaP) u terapiji tvrdih tkiva. Kasnijih godina razvija se uporaba hidroksiapatita u terapiji tvrdih tkiva. Bioaktivni materijali i kalcijev fosfat koriste se za rekonstrukciju jer podržavaju formiranje kosti. Ovisno o načinu interakcije s ljudskim tijelom, biokeramika može biti bioinertna, što znači da nema nikakav kontakt s fiziološkim medijem. Može biti bioaktivna, što znači da reagira i ostvaruje važne veze s okolnim tkivom. I zadnje, može se otopiti u organizmu da osigura potrebne komponente za regeneraciju tkiva, što znači da je bioresorbirajuća. Istraživano je korištenje 3D tiska za izradu keramičkih skeleta, no proces 3D tiska ima brojne parametre koji mogu utjecati na kvalitetu izrade. [28]

Skeleti izrađeni od polimera pokazuju velik potencijal za izradu različitih tkiva. Biorazgradljivi polimeri koriste se kao materijal za izradu skeleta jer se razgrađuju kako se formiraju nova tkiva, ne ostavljajući ništa strano u tijelu. Kod proizvodnje skeleta bitno je dobiti poželjna svojstva stanične adhezije i poroznosti te mehanička svojstva s predvidljivom brzinom razgradnje i citokompatibilnošću. Tipična poroznost materijala je oko 90%, a veličina

pora od oko 300 μm za pravilnu penetraciju i vaskularizaciju tkiva. Primjena sintetskih biopolimera za izradu poroznih skeleta ograničena je zbog niske hidrofilnosti koja uzrokuje nizak afinitet za stanice. Dodavanjem bioloških komponenti u sintetske polimere dobiven je sustav koji pokazuje visok afinitet za stanice i mehaničku stabilnost. Najčešće korišteni biopolimeri su zasićeni poli(a-hidroksi esteri), uključujući poli(mliječnu kiselinu) (PLA), racemičnu smjesu D,L-PLA (PDLLA) i poli(glikolnu kiselinu) (PGA). Mehanizam biorazgradnje poliestera je bioerozija materijala koja je određena površinskom hidrolizom polimera. Mehanička svojstva i brzina razgradnje ovise o molekulskim masama i kopolimernom sastavu. Zbog spore razgradnje poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) nije poželjan za biomedicinske primjene, no može se koristiti za dugotrajne implantate u inženjerstvu koštanog tkiva. Kod proizvodnje sintetskih biopolimera treba uzeti u obzir i modul elastičnosti, jer utječe na diferencijaciju. Materijali koji se trenutno koriste za izradu skeleta su vrlo kruti, npr. PLA je oko 10 puta tvrđi od mekih tkiva, zbog čega su kod zamjene mekih tkiva potrebni novi biopolimerni materijali. [28]

Vrlo važni materijali za tkivnom inženjerstvo su kompozitni materijali. Spajanjem dvaju različitih materijala, u ovom slučaju polimera i bioaktivne keramike (kalcijevog fosfata, hidroksiapatit, bioaktivnog stakla) dobivaju se materijali poboljšanih svojstava. [29] Biokeramika je krhka i teško se formiraju složeni oblici, dok se polimeri lako oblikuju, zbog čega su se razvili kompoziti ovih materijala. Ovakvi materijali imaju dobra mehanička svojstva i osteokonduktivnost, što ih čini upotrebljivima u tkivnom inženjerstvu. Biorazgradljivi polimeri pružaju poboljšano okruženje za rast stanica, a preživljavanju, rastu i diferenciranju pridonosi biokeramika zbog osteokonduktivnosti. [30]

Razvoj materijala pogodnih za skelete u tkivnom inženjerstvo podijeljen je u tri generacije. Prva generacija je sadržavala metale i legure koji nisu bili ni bioaktivni ni bioresorbirajući. Razvojem druge generacije, biokeramike i polimera, dobivena je bioaktivnost i bioresorpcija te se povećao opseg primjene tih materijala u medicini. Treća generacija uključuje razvoj kompozita koji imaju slična svojstva prirodnoj kosti. [31]

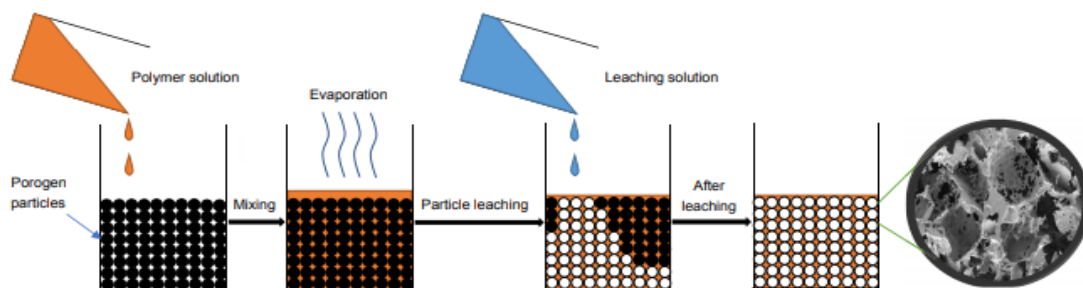
5.4. Metode proizvodnje skeleta

Skeleti moraju zadovoljiti čitav niz uvjeta kako bi se mogli koristiti u tkivnom inženjerstvu, zbog čega je sam proces proizvodnje i obrade materijala za tu primjenu veoma kompliciran. Tehnike obrade materijala mogu se podijeliti na konvencionalne i

nekonvencionalne tehnike. Konvencionalne metode su jednostavne metode kojima se dobivaju visoko porozne strukture, no imaju svoje nedostatke. Najčešće korištene tehnike izrade visoko poroznih materijala su: ispiranje porogena, razdvajanje faza, plinsko pjenjenje,, sinteriranje, elektropredenje, samoudruživanje,, liofilizacija. [26, 32] Ove metode imaju ograničenja dizajna, oblika pora, dimenzija i prostorne raspodjele. Zbog toga se sve više primjenjuju nekonvencionalne metode odnosno aditivna proizvodnja. Tehnike aditivne proizvodnje omogućuju izradu skeleta na temelju crtanja pomoću CAD-a (Computer Aided Manufacturing). [32] Ove metode omogućuju nastajanje skeleta s dobrom kontrolom veličine pora i distribucije povećavajući vaskularizaciju i transport hranjivih tvari. [3] Tehnike aditivne proizvodnje su: trodimenzionalni tisak (3D printing), selektivno lasersko sinteriranje, modeliranje fuzioniranog taloženja, stereolitografija. [26]

Ispiranje porogena

Dobivanje skeleta ovom metodom relativno je jednostavan proces. Polimeri se otope u organskom otapalu, zatim se pomiješaju s porogenom netopivim u otapalu (najčešće čestice soli, ali mogu biti i šećera, želatine ili parafina). Smjesa se stavi u kalup gdje otapalo ispari i dobije se čvrsti kompozit polimera i porogena. Na kraju se čestice porogena ispiru iz strukture pomoću vodene otopine, čime se dobiju spužvasti skeleti poroznosti od 93%. [26,32] Ilustracija ovog postupka prikazana je na slici 3.



Slika 3. Dobivanje skeleta metodom ispiranja porogena. [32]

Ukoliko se dobro odabere porogen, veličina porogena te se postave dobri uvjeti procesa moguće je dobiti skelete podesive poroznosti, veličine pora, kristalnosti i površine. [26] Skeleti dobiveni ovom metodom imaju ograničenu primjenu zbog relativno tankih skeleta

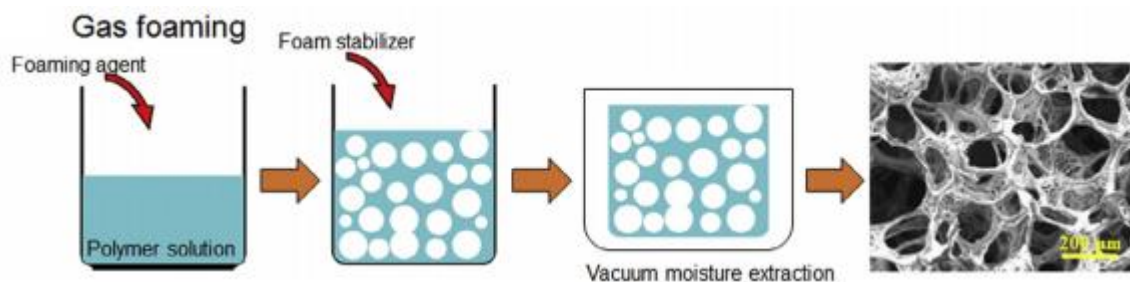
(poteškoće kod ispiranja debljih struktura), slabih mehaničkih svojstva i problema citotoksičnosti vezanih za otapalo i porogen. [32]

Metoda toplinski induciranog faznog razdvajanja

Ukoliko homogena polimerna otopina postane termodinamički nestabilna dolazi do razdvajanja faza, na fazu bogatu polimerom i fazu siromašnu polimerom. Termodinamički nestabilno stanje postiže se hlađenjem otopine ispod temperature smrzavanja otapala. [32] Otapalo se uklanja sublimacijom i ostavlja samo poroznu pjenu bogatu polimerom. Skeleti dobiveni ovom metodom koriste se za kosti u tkivnom inženjerstvu. [26]

Plinsko pjenjenje

Metoda uključuje korištenje sredstva za pjenjenje kako bi se stvorili mjehurići unutar polimernog materijala koji se suše te stvaraju porozne skelete. [33] Slika 4. Prikazuje ilustraciju tog procesa. U početnim primjenama u tkivnom inženjerstvu koristio se CO₂, koji se upuhivao u polimer pod povišenim tlakom, kako se tlak snižavao prema atmosferskom došlo je do razdvajanja faza polimera i CO₂. Molekule plina na taj način oblikovale su pore, a skeleti su poroznosti do 95%. [26] Prednost ove metode pored do sada spomenutih je to što se ne koristi otapalo ili porogen koji mogu biti citotoksični, no nedostatak je slaba kontrola veličine pora. [32].



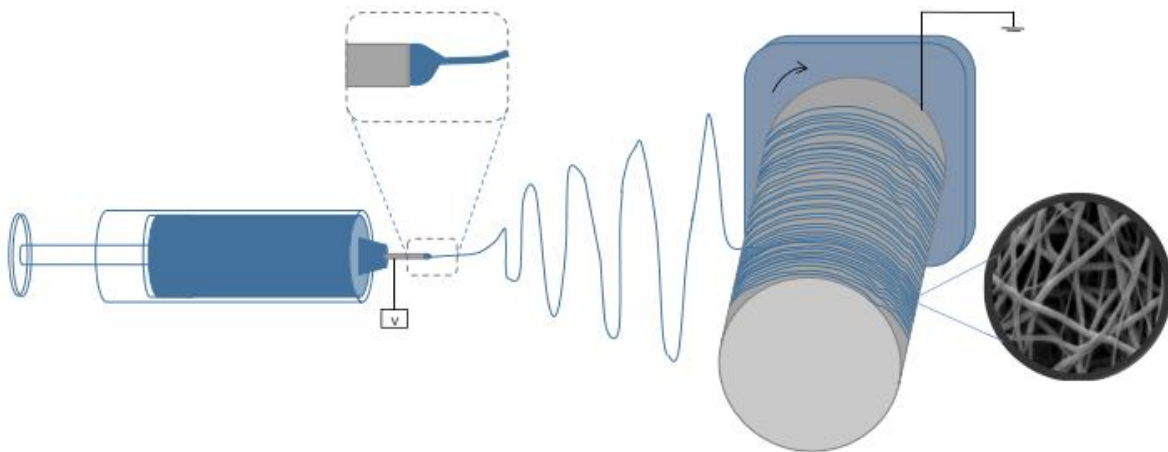
Slika 4. Ilustracija metode plinskog pjenjenja [33]

Sinteriranje

Sinteriranje se koristi kao bi se dobio kompozit polimera i keramike. Zagrijavanjem na povišenu temperaturu (ne iznad temperature taljenja) sloja nasumično pakiranih čestica dolazi do difuzije atoma na površinu do točaka kontakta čestica kako bi se spojile i stvorile poroznu strukturu. Ovako dobiveni skeleti imaju malu veličinu pora i nisku poroznost, ali bolja mehanička svojstva. Najčešća primjena ovako dobivenih skeleta je u inženjerstvu kostiju i zubnih tkiva. [32]

Elektropredenje

Metoda se temelji na stvaranju električnog polja između otopine polimera koja prolazi kroz iglu i kolektora koji izvlači otopinu u vlakna. [26] Otopina polimera podvrgne se visokom naponu na vrhu igle zbog čega dolazi do nastajanja mlaza polimera koji putuje prema kolektoru, a otapalo isparava. Ilustracija metode prikazana je na slici 5. Kao rezultat nastaju visoko porozne strukture netkanih vlakna. Skeleti dobiveni ovom metodom koriste se u inženjerstvu tkiva i u isporuci lijekova. [32]



Slika 5. Ilustracija dobivanja skeleta pomoću elektropredenja [32]

Samodruživanje

Samodruživanje (eng. self-assembly) je metoda u kojoj dolazi do spontane organizacije molekula iz neuređene u uređenu strukturu. Primjeri ovakvih materijala: samo-

komplementarni ionski peptidi i površinski aktivni peptidni amfilili. Skeleti se koriste za isporuku i diferencijaciju matičnih stanica. [26]

Liofilizacija

Liofilizacija je jednostavan postupak u kojem se polimerna otopina zamrzne nakon čega se, tlak smanjuje i dolazi do sublimacije otapala. Procesom nastaju skeleti s međusobno povezanim porama i poroznosti oko 90% , ali je ograničena veličina pora koja se može postići. Na veličinu pora i poroznost dobivenog skeleta utječu fizikalna svojstva smjese (dobrota otapala, ionska koncentracija, viskoznost i pH) i uvjeti procesa (brzina smrzavanja i temperatura). [26] Skeleti dobiveni ovom metodom pokazali su obećavajući doprinos u razvoju tkiva kosti, mišića, masnog tkiva, tetiva, živaca i kože. [34]

Stereolitografija

Stereolitografija je aditivna metoda proizvodnje koja koristi ultraljubičasto zračenje ili laser za selektivnu polimerizaciju slojeva fotoosjetljive smole. Dobivanje modela sastoji se od šest faza. Prvo se uranja platforma u fotoosjetljivu smolu i izlaže se svjetlu prema željenom obliku skeleta. Uslijed polimerizacije dolazi do skrućivanja smole izložene svjetlu, dok neizložena smola ostaje u tekućem stanju. Slijedi izrada sloj po sloj, pomicanjem platforme, sve do nastajanja konačnog oblika nakon čega se uklanja preostala nepolimerizirana smola. Proces završava naknadnim stvrdnjavanjem kako bi se poboljšala polimerizacija između slojeva i smanjile nepravilnosti na površini.[35] Slika 6. prikazuje skelet dobiven metodom stereolitografije.



Slika 6. Fotografija skeleta dobivenog stereolitografijom. [35]

Ova tehnika ima najveću rezoluciju, te se još poboljšava mikrostereolitografijom koja ima rezoluciju od 0,5 do 10 μm . Nedostatak stereolitografije bio je u tome što su se mogle koristiti samo fotoosjetljive smole, a koje nisu bile biokompatibilne i biorazgradljive. [35] Materijali koji se mogu koristiti za proizvodnju skeleta pomoću SLA su agaroz, dekstran, poli(etilen glikol), poli (2-hidroksietil metakrilat) (PHEMA) itd. Razvojem metode mikrostereolitografije, koja je nastala kombinacijom SLA i mikro-kontaktne ispisa, omogućuje se proizvodnja skeleta na bazi hidrogelova za primjene u tkivnom inženjerstvu. Mikro-SLA se u tkivnom inženjerstvu koristi za proizvodnju prilagođenih poli(propilen fumarat) (PPF) / dietil fumarat (DEF) fotopolimernih 3D skeleta. [3] Usavršavanje ove metode potaknulo je razvoj raznih metoda temeljenih na stereolitografiji, s ciljem uklanjanja njezinih nedostataka i poboljšanja primjene u tkivnom inženjerstvu.

Selektivno lasersko sinteriranje

Selektivno lasersko sinteriranje podrazumijeva dobivanje skeleta izlaganjem čestica polimera, metala ili staklenog praha laserskom zračenju. Postupak uključuje pripremu sloja praha (svaki idući sloj se nanosi na prethodni), izlaganje čestica laserskom zračenju gdje dolazi do spajanja čestica prema CAD-ovom modelu i uklanjanje preostalog nesinteriranog praha. [35] Na rezoluciju ove tehnike utječu svojstva praha i promjer lasera. [32] Skeleti imaju poroznu strukturu pogodnu za primjenu u inženjerstvu kosti. Ovom metodom pokušali su se izraditi skeleti za oštećene kosti pomoću kompozita na temelju polikaprolaktona i keramike. Što je veći omjer keramika/polimer veća je osteokonduktivnost skeleta, ali se smanjuju mehanička svojstva. Mehanička svojstva mogu se prilagoditi podešavanjem veličine čestica i CAD dizajna. [26]

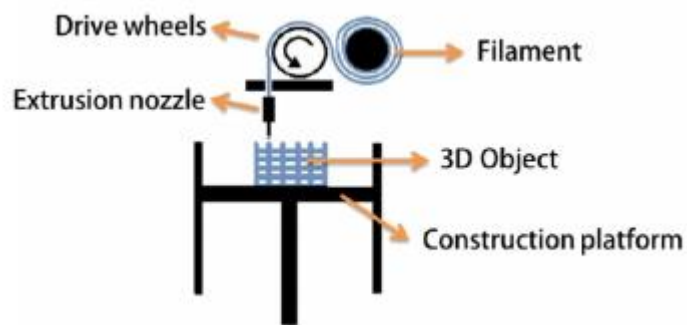
3D tiskanje

3D tiskanje metoda je izrade skeleta koja koristi nanošenje veziva pomoću tintne igle na sloj praha. Vezivo je organska ili vodena otopina koja se nanosi na prah prema CAD datoteci. Nanosi se sloj po sloj praha i veziva sve dok se konačni proizvod ne završi, a konačni proizvod zahtjeva naknadnu toplinsku obradu. [35] Tehnika je brza i jeftinija od drugih, no postojanje slobodnog praška stvara problem kod izrade poroznih skeleta te je potrebno dodatno čišćenje. [26] Za izradu 3D bioloških skeleta koristi se bio-tinta, koja

predstavlja mješavinu bioloških i staničnih komponenti suspendiranih unutar medija poput želatine, kolagena, hidroksiapatita, alginata ili poli(etilen glikola). [33]

Fuzijsko taloženje

Ova tehnika temelji se na ekstruziji taline, gdje se polimer tali u zagrijanoj pokretnoj mlaznici i ekstrudira prema koordinatama koje zadaje CAD. Kao rezultat nastaju jednostavne i pravilne porozne strukture. [32] Sam postupak dobivanja trodimenzionalnog oblika sastoji se od dovođenja filameta u mlaznicu pomoću kotača, polimer se zagrijava i tali u mlaznici,, talina se kontinuirano taloži na platformu, te se gradi sloj po sloj uz pomoć CAD-a. Prikaz procesa prikazan je na slici 7. [35]



Slika 7. Shematski prikaz metode fuzijskog taloženja. [35]

Rezolucija je određena tipom polimera koji se koristi, zbog čega je ograničeno korištenje polimera za primjene u tkivnom inženjerstvu. [32] Polimeri korišteni u ovu svrhu moraju imati nisku temperaturu staklenog prijelaza poput polikaprolakona korištenog za tkivno inženjerstvo. [26]

6. Zaključak

Nezasićeni poliesteri predstavljaju povoljan materijal za uporabu u tkivnom inženjerstvu zbog izvrsnih mehaničkih svojstava. Velik broj provedenih sinteza omogućuje proizvodnju različitih vrsta poliestera koji su ovisno o mehaničkim svojstvima primjenjivi u različitim područjima. Nezasićeni poliesteri umrežavaju se pomoću monomera kako bi se dobiveni poliesteri očvrstnuli te nastale smole. Kontrola mehaničkih svojstva postiže se odabirom dikiselina i diola u reakciji polikondenzacije te monomera u reakciji očvršćivanja.

Korištenje poliestera u tkivnom inženjerstvu ograničeno je zbog potrebe za biorazgradljivim, biokompatibilnim i ne toksičnim materijalom. Potraga za takvim materijalom uključuje zamjenu metala kao katalizatora reakcije pomoću enzima te zamjenu stirena s manje toksičnim monomerima. Tek materijali koji zadovolje svojstva biorazgradljivosti mogu poslužiti kao zamjena za kosti, tkiva, mišiće, organe itd..

Tkivno inženjerstvo ima velik doprinos u razvoju biomedicine. Korištenjem tehnika uzgoja stanica i izradom implantata omogućava se zamjena oštećenih kosti, tkiva i organa. Da bi se dobilo tkivo potrebno je osim stanica pacijenta imati skelete koji predstavljaju potporu razvoju tkiva. Skeleti su ti koji se izrađuju od biomaterijala, odnosno u ovom slučaju biorazgradljivih poliestera. Izbor tih materijala ključan je za razvoj tkiva. Skeleti predstavljaju samo privremeni oslonac koji degradira tijekom nastajanja novog tkiva. Vrsta korištenog materijala mijenja se otkrivanjem materijala boljih mehaničkih svojstava.

Osim utjecaja materijala na svojstva skeleta, znatan utjecaj ima i sama metoda izrade skeleta. Dosad korištene metode zamjenjuju se aditivnom proizvodnjom izrade 3D skeleta s većom mogućnošću kontrole poroznosti tj. veličine pora skeleta. Ovo područje zahtjeva razvoj novih tehnika te usavršavanje dosad postojećih novom i boljom tehnologijom, te u ovom području ima mjesta za napredovanje.

7. Literatura

- [1] Zvonimir Janović, Polimerizacije i polimeri, Udžbenici Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, 1997, 163.-170.
- [2] P. Santhana Gopala Krishnan and S. T. Kulkarni, Polyester resins u: B. L. Deopura, R. Alagirusamy, M. Joshi and B. Gupta, Polyesters and Polyamides, Woodhead Publishing Series in Textiles, England, 2008, 8-10
- [3] F.A.M.M. Goncalves A.C. Fonseca M. Domingos A. Gloria A.C. Serra J.F.J. Coelho, The Potential of Unsaturated Polyesters in Biomedicine and Tissue Engineering: Synthesis, Structure-Properties Relationships and Additive Manufacturing, Progress in Polymer Science, 1-109 , <http://dx.doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2016.12.008>
- [4] Güngör Gündüz, Processing of Unsaturated Polyesters u: Nicholas P. Cheremisinoff, Advanced Polymer Processing Operations, William Andrew, 1998, 1-3
- [5] S.R.Turner and Y.Liu, Chemistry and Technology of Step-Growth Polyesters u: Reference Module in Materials Science and Materials Engineering, Polymer Science: A Comprehensive Reference, Volume 5, Elsevier, 2012, 311-312,
- [6] Francesco Pilati, Polyesters, u : Geoffrey Allen and John C. Bevington, Comprehensive Polymer Science and Supplements, Volume 5, Pergamon, UK, 1989, Pages 303-305
- [7] Johannes Karl Fink, Reactive Polymers: Fundamentals and Applications (Third edition), Plastics Design Library, William Andrew, 2018, Pages 1-2
- [8] Yang, Y. S. and Lee, L. J. Polym. Process Eng. 1987, 5, 327
- [9] Dusek, K., Galina, H. and Mikes, J. Polym. Bull. 1980, 3, 19
- [10] Y.S.Yang, L.JamesLee, Microstructure formation in the cure of unsaturated polyester resins, Polymer, Volume 29, Issue 10, Elsevier, October 1988, Pages 1793-1800
- [11] Alain Fradet, Patrick Arlaud, Unsaturated Polyesters u: Geoffrey Allen and John C. Bevington, Comprehensive Polymer Science and Supplements; Unsaturated Polyesters, Volume 5, Pergamon, 1989, Pages 331-344

- [12] Sanchez EMS, Zavaglia CAC, Felisberti MI. Unsaturated polyester resins: influence of the styrene concentration on the miscibility and mechanical properties. *Polymer* 2000;41:765-9.
- [13] Matynia T, Worzakowska M, Tamawski W. Synthesis of unsaturated polyesters of increased solubility in styrene. *J Appl Polym Sci* 2006;101:3143-50.
- [14] Cherian AB, Thachil ET. Block copolymers of unsaturated polyesters and functional elastomers. *J Appl Polym Sci* 2004;94:1956-64.
- [15] Gawdzik B, Matynia T, Chmielewska E. Modification of unsaturated polyester resin with bismaleimide. *J Appl Polym Sci* 2001;82:2003-7.
- [16] Messori M, Toselli M, Pilati F, Tonelli C. Unsaturated polyester resins modified with poly(epsilon-caprolactone)-perfluoropolyethers block copolymers. *Polymer* 2001;42:9877-85.
- [17] Nebioglu A, Soucek MD. Investigation of the properties of UV-curing acrylate terminated unsaturated polyester coatings by utilizing an experimental design methodology. *J Coat Technol Res* 2007;4:425-33.
- [18] Andreas Kandelbauer, Gianluca Tondi, Oscar C. Zaske, Sidney H. Goodman, Unsaturated Polyesters and Vinyl Esters u: Hanna Dodiuk and Sidney H. Goodman, *Handbook of Thermoset Plastics (Third Edition)*; William Andrew, 2014, Pages 117-118
- [19] Worzakowska M. Chemical modification of unsaturated polyesters influence of polyester's structure on thermal and viscoelastic properties of low styrene content copolymers. *J Appl Polym Sci* 2009;114:720-31.
- [20] Ana C. Fonseca, Inês M. Lopes, Jorge F.J. Coelho, Armenio C. Serra, Synthesis of unsaturated polyesters based on renewable monomers: Structure/properties relationship and crosslinking with 2-hydroxyethyl methacrylate; *Reactive and Functional Polymers*, 2015, 1-21, doi:10.1016/j.reactfunctpolym.2015.10.00
- [21] Takenouchi S, Takasu A, Inai Y, Hirabayashi T. Effects of geometric structure in unsaturated aliphatic polyesters on their biodegradability. *Polym J* 2001;33:746-53.

- [22] Sandrine Waig Fang, Pascale De Caro, Pierre-Yves Pennarun, Carlos Vaca-Garcia, Sophie Thiebaud-Roux, Synthesis and characterization of new polyesters based on renewable resources, *Industrial Crops and Products*, Elsevier, Volume 43, May 2013, Pages 398-404
- [23] Guo WX, Huang KX, Tang R, Xu HB. Synthesis, characterization of novel injectable drug carriers and the antitumor efficacy in mice bearing Sarcoma-180 tumor. *J Controlled Release* 2005;107:513-22.
- [24] El-Sherbiny IM, Yacoub MH. Hydrogel scaffolds for tissue engineering: Progress and challenges, *Global Cardiology Science and Practice* 2013;38 , 317-318, <http://dx.doi.org/10.5339/gcsp.2013.38>
- [25] Yartzoff, M. A. (2018), Defining Tissue Engineering, Reference Module in Biomedical Sciences, *Encyclopedia of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, Elsevier, 2019, Pages 259-263, doi:10.1016/b978-0-12-801238-3.65570-8
- [26] J.L.Walker, M.Santoro, Processing and production of bioresorbable polymer scaffolds for tissue engineering, u: Giuseppe Perale and Jöns Hilborn, *Bioresorbable Polymers for Biomedical Applications; From Fundamentals to Translational Medicine*, Woodhead Publishing, 2017, Pages 181-203
- [27] Moroni, L., Schrooten, J., Truckenmüller, R., Rouwkema, J., Sohier, J., & van Blitterswijk, C. A. (2014). Tissue Engineering. u: Clemens A. Van Blitterswijk and Jan De Boer, *Tissue Engineering*, 2nd edition, Academic Press, 2015, 19–20. , doi:10.1016/b978-0-12-40145-3.00001-8
- [28] Masami Okamoto, The role of scaffolds in tissue engineering , u: Masoud Mozafari, Farshid Sefat and Anthony Atala , *Handbook of Tissue Engineering Scaffolds: Volume One*;; Woodhead Publishing Series in Biomaterials, 2019, Pages 23-28
- [29] Guarino, V., Scaglione, S., Sandri, M., Sprio, S., Tampieri, A., & Ambrosio, L. (2019). Composite scaffolds for bone and osteochondral defects., u: Alina-Maria Holban and Alexandru Mihai Grumezescu, *Materials for Biomedical Engineering*, Elsevier, 2019, 297–298. doi:10.1016/b978-0-12-816901-8.00010-9

- [30] Kim, J., Bhattacharyya, S., & Ducheyne, P. (2011). Bioactive Ceramics and Bioactive Ceramic Composite-Based Scaffolds. u: Paul Ducheyne, *Comprehensive Biomaterials*, Volume 5, Elsevier, 2011., 255–257. doi:10.1016/b978-0-08-055294-1.00156-2
- [31] Traykova, T., Aparicio, C., Ginebra, M. P., & Planell, J. A. (2006). Bioceramics as nanomaterials. *Nanomedicine*, 1(1), 91–93. , doi:10.2217/17435889.1.1.91
- [32] Viera Rey, D. F., & St-Pierre, J.-P. (2019). Fabrication techniques of tissue engineering scaffolds. u: Masoud Mozafari, Farshid Sefat and Anthony Atala, *Handbook of Tissue Engineering Scaffolds: Volume 1*, Woodhead Publishing, 109–125. doi:10.1016/b978-0-08-102563-5.00006-x
- [33] Qian, Z., Radke, D., Jia, W., Tahtinen, M., Wang, G., & Zhao, F. (2017). Bioengineering Scaffolds for Regenerative Engineering, u: *Encyclopedia of Biomedical Engineering, Reference Module in Biomedical Sciences*, Elsevier, 2019, Pages 444-461, doi:10.1016/b978-0-12-801238-3.99891-x
- [34] Fereshteh, Z. (2018). Freeze-drying technologies for 3D scaffold engineering, Ying Deng and Jordan Kuiper, *Functional 3D Tissue Engineering Scaffolds*, Woodhead Publishing, 2018, 151–154.
- [35] Ana Paula Moreno, Madrid Sonia, Mariel Vrech, María Alejandra Sanchez, Andrea Paola Rodriguez, *Advances in additive manufacturing for bone tissue engineering scaffolds*, *Materials Science and Engineering: C*; Volume 100, July 2019, Pages 631-644

Životopis

████████████████████ Živim u Mariji Bistrici gdje sam završila Osnovnu školu Marija Bistrica. Nakon čega upisujem opću gimnaziju u Srednjoj školi Zlatar. Godine 2016. upisujem Kemijsko inženjerstvo na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije u Zagrebu. Za vrijeme studiranja 2018. odradila sam stručnu praksu u Kontroli kvalitete Pliva d.o.o..