

Alternativni materijali za 3D tisak

Logar, Mirta

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:526087>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-28**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Mirta Logar

ALTERNATIVNI MATERIJALI ZA 3D TISAK
DIPLOMSKI RAD

Voditelj rada: prof. dr. sc. Gordana Matijašić

Članovi povjerenstva: prof. dr. sc. Gordana Matijašić
izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek
prof. dr. sc. Domagoj Vrsaljko

Zagreb, rujan 2022.

Diplomski rad izrađen je u Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.

Ovim putem želim zahvaliti najboljoj mentorici prof. dr. sc. Gordani Matijašić i asistentici Teodori Prebeg, mag. ing. cheming. na savjetima i stručnoj pomoći pri izradi ovog rada. Bilo mi je zadovoljstvo učiti od vas i dijeliti zadnje trenutke studiranja s vama.

Zahvaljujem i svojoj obitelji, dečku i prijateljima na brizi i bezuvjetnoj potpori tijekom cijelog studija. U teškim trenucima ste me ohrabivali i davali mi vjetar u leđa, u sretnim trenucima ste se radovali sa mnom. Hvala vam što ste uvijek uz mene.

SAŽETAK

Materijali koji se najčešće koriste u procesu 3D tiska su sintetski polimeri, čija sve veća upotreba pridonosi trendu povećanja proizvedenog otpada u svijetu. U svrhu smanjenja proizvodnje otpada, istražuju se alternativni, biorazgradivi materijali koje je moguće primijeniti u 3D tisku. U ovom istraživanju, ekstrudiranjem taljenjem se iz granula biorazgradivih polimera, polilaktične kiseline (PLA) i polikaprolaktona (PCL), priređuju filamenti koji služe kao sirovina za 3D tisak taložnim srašćivanjem. Ispitan je utjecaj uvjeta ekstrudiranja i udjela pojedine komponente na kvalitetu dobivenog filamenta. Kao najbolji filament pokazao se onaj masenog omjera PLA : PCL = 50 : 50, ekstrudiran pri 160 °C i 10 o/min.

Zbog svoje biokompatibilnosti, biorazgradivosti i netoksične prirode produkata razgradnje, polimerni materijali na bazi polilaktične kiseline često se koriste za izradu raznih medicinskih implantata. U okviru ovog istraživanja proveden je test bubrenja za čisti PLA te za mješavine PLA i PCL-a. Dobiveni rezultati pokazuju da je s porastom udjela PCL-a u filamentu bubrenje sporije. Za mješavine PLA i PCL-a, provedeno je i vlačno ispitivanje te je utvrđeno na koji način dodatak PCL-a utječe na mehanička svojstva ispitivanog materijala. Na temelju izrađenog CAD modela, isprintan je bioresorptivni stent koji se sastoji od odabranog PLA-PCL filamenta i filamenta u koji je ugrađena djelatna tvar dronedaron-hidroklorid. Provedeno je *in vitro* ispitivanje oslobađanja djelatne tvari čiji rezultati sugeriraju kako će otapanje filamenta koji sadrži djelatnu tvar potrajati nekoliko dana, dok će osnovna konstrukcija stenta od PLA-PCL filamenta pružati potporu stijenci krvne žile kroz duži vremenski period.

Ovim je istraživanjem dokazano da se izborom odgovarajućih procesnih uvjeta i sastava polimernih mješavina mogu iz polimernih granula pripremiti filamenti pogodni za 3D tisak taložnim srašćivanjem. Uzimajući u obzir svojstva dobivenog materijala, pokazana je njegova moguća primjena u medicinskim implantatima, točnije za izradu personaliziranog stenta.

Ključne riječi: ekstrudiranje taljenjem, 3D tisak, polilaktična kiselina, polikaprolakton, bioresorptivni stent

ABSTRACT

Alternative materials for 3D printing

Synthetic polymers are materials that are most often used in the 3D printing process. The increasing use of these polymers contributes to the trend of increasing waste produced in the world. In order to reduce waste production, alternative, biodegradable materials that can be applied in 3D printing are being researched. In this research, filaments for fused deposition modeling were prepared using hot melt extrusion, by processing biodegradable polymer granules of polylactic acid (PLA) and polycaprolactone (PCL). The influence of extrusion conditions and composition of polymer blends on the quality of the obtained filament was examined. It was found that the best filament was the one with a mass ratio of PLA : PCL = 50 : 50, extruded at 160 °C and 10 RPM.

Due to their biocompatibility, biodegradability and non-toxic nature of degradation products, polymeric materials based on PLA are often used for the production of various medical implants. In this research, swelling test was performed for pure PLA and for the mixtures of PLA and PCL. The obtained results show that with increasing the mass fraction of PCL in the filament, the swelling is slower. For the mixtures of PLA and PCL, tensile tests were performed. The effect of the addition of PCL to mechanical properties of the tested material was found. Based on the created CAD model, a bioresorbable stent, consisting of a selected PLA-PCL filament and a filament in which the active substance (dronedarone hydrochloride) was embedded, was printed. *In vitro* studies were performed. The results suggest that the dissolution of the filament that contains the active substance will take several days, while the basic structure of the stent made from PLA-PCL filament will provide support to the blood vessel wall for a longer period of time.

This research has proven that by choosing the appropriate process conditions and the composition of polymer mixtures, filaments suitable for fused deposition modeling can be prepared from polymer granules. Considering the properties of the obtained material, its possible application in medical implants, more specifically for the creation of a personalized stent, was demonstrated.

Key words: hot melt extrusion, 3D printing, polylactic acid, polycaprolactone, bioresorbable stent

Sadržaj

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. Aditivna proizvodnja	2
2.1.1. Osnovni principi i povijest aditivne proizvodnje.....	2
2.1.2. Kategorije procesa aditivne proizvodnje	3
2.1.3. Taložno srašćivanje.....	5
2.1.4. Klasični i alternativni materijali za taložno srašćivanje	6
2.2. Filamenti.....	8
2.2.1. Povijest ekstrudiranja taljenjem i vrste ekstrudera	8
2.2.2. Metode ispitivanja kvalitete	11
2.3. Stent	12
2.3.1. Značaj i povijest stenta.....	12
2.3.2. Generacije stentova	14
2.3.3. Zahtjevi za idealni stent	16
2.3.4. Prednost korištenja aditivne proizvodnje za dobivanje stenta	16
3. EKSPERIMENTALNI DIO	18
3.1. Materijali	18
3.1.1. Polilaktična kiselina	18
3.1.2. Polikaprolakton.....	18
3.1.3. Filament s dronedaron-hidrokloridom	19
3.2. Uređaji.....	19
3.2.1. Ekstruder	19
3.2.2. 3D pisač.....	20
3.3. Metode karakterizacije	22
3.3.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija	22
3.3.2. Određivanje promjera filamenata	22
3.3.3. Stereomikroskop	23
3.3.4. Test bubrenja	23
3.3.5. Ispitivanje mehaničkih svojstava	24
3.3.6. Ispitivanje oslobađanja <i>in vitro</i>	25
3.4. Obrada podataka	27
3.4.1. Standardna devijacija	27
3.4.3. Statistički model	27
3.4.2. Stupanj bubrenja	28
4. REZULTATI	29
4.1 Izgled preliminarnih filamenata.....	30
4.2. Diferencijalna pretražna kalorimetrija	31
4.3. Izgled filamenata	32

4.4. Promjer filamenata.....	35
4.5. Rezultati statističkog modela.....	36
4.6. Mogućnost 3D printa	37
4.7. Test bubrenja	39
4.8. Vlačno ispitivanje	40
4.9. Ispitivanje oslobađanja <i>in vitro</i>	41
5. RASPRAVA.....	42
5.1. Odabir uvjeta ekstruzije	42
5.2. Izgled i promjer filamenata	43
5.2. Test bubrenja	45
5.3. Vlačno ispitivanje	46
5.5. Ispitivanje oslobađanja <i>in vitro</i>	47
6. ZAKLJUČAK.....	49
7. POPIS SKRAĆENICA I SIMBOLA	50
8. LITERATURA	55

1. UVOD

3D tisak je proces aditivne proizvodnje koji služi za izradu trodimenzionalne strukture bilo kojeg oblika iz digitalnog 3D modela putem aditivnih procesa u kojima se uzastopni slojevi materijala slažu pod kontrolom računala. ^[1] U procesu 3D tiska koriste se razni materijali, kao što su polimeri, metali, keramika, papir i bio materijali. Najzastupljeniji materijali su sintetski polimeri, čija sve veća upotreba pridonosi trendu povećanja proizvedenog otpada u svijetu. Rješenje ovog problema leži u recikliranju 3D tiskanih dijelova pri kraju njihovog životnog vijeka te u pronalasku alternativnih materijala koje je moguće primijeniti u 3D tisku. U ovom radu fokus je na korištenju biorazgradivih polimera, polilaktične kiseline i polikaprolaktona kao sirovina za 3D tisak.

Za proizvodnju filameta iz granula polimera koristi se ekstruzija taljenjem. Granule se tale i umješavaju u ekstruderu kako bi se dobila homogena smjesa koja se istiskanjem kroz mlaznicu oblikuje u filament pogodan za 3D tisak.

Zbog svoje biokompatibilnosti, biorazgradivosti i netoksične prirode produkata razgradnje, polimerni materijali na bazi polilaktične kiseline pogodni su za izradu raznih uređaja s različitom primjenom. Često se koriste u područjima kao što su polimerno inženjerstvo, tkivno inženjerstvo, u sustavima za isporuku lijekova kao nosač lijeka i u raznim medicinskim implantatima, npr. u ortopediji, kod popravka prijeloma lica i za izradu stentova. ^[2]

Stentovi su medicinski uređaji koji se koriste za otvaranje suženog dijela arterije ili vene radi održavanja pravilnog protoka krvi. ^[3] Najnovija generacija stenta podrazumijeva bioresorptivne stentove, koji privremeno pružaju potporu stijenci žile, a zatim se razgrađuju i resorbiraju u ljudskom organizmu. ^[4] Kao neki od obećavajućih materijala za bioresorptivne stentove pokazali su se polilaktična kiselina i polikaprolakton. ^[5] Kako kardiovaskularno stanje pacijenta ovisi o spolu, godinama i zdravstvenom stanju, personaliziranje stenta korištenjem 3D tiska omogućava uspješniju terapiju stentom. ^[6]

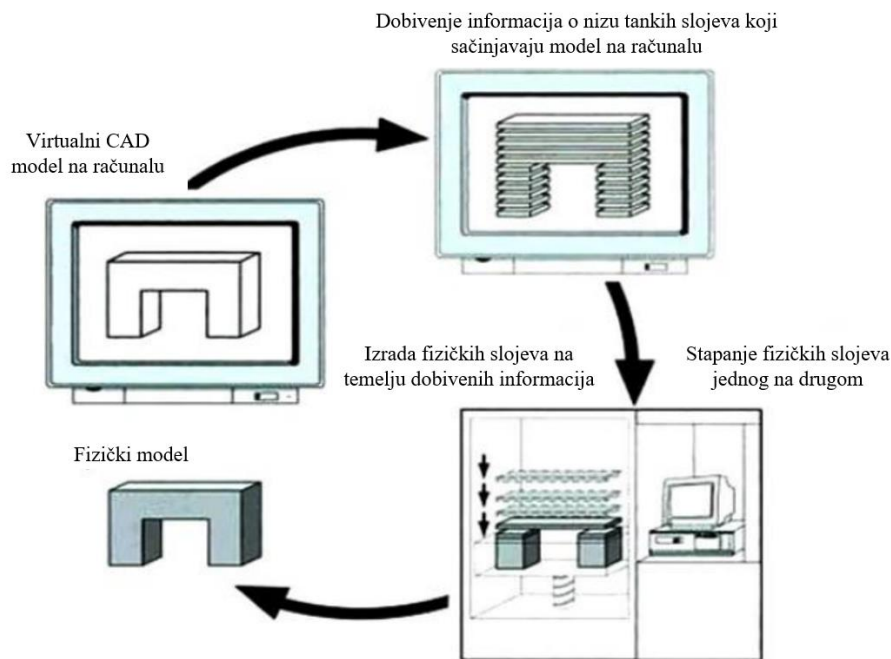
Cilj ovog istraživanja je procesom ekstrudiranja taljenjem proizvesti filamente pogodne za 3D tisak. Ispituju se različiti procesni uvjeti te različit omjer polilaktične kiseline i polikaprolaktona za izradu optimalnog filameta. Pomoću odabranog filameta i izrađenog CAD modela, pripremljen je bioresorptivni stent.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Aditivna proizvodnja

2.1.1. Osnovni principi i povijest aditivne proizvodnje

Aditivna proizvodnja dio je proizvodnog strojarstva, to jest stručne i znanstvene discipline koja se bavi preradbom metala, polimera, drva i drugih sirovina ili poluproizvoda u konačne proizvode. Posebnost aditivne proizvodnje je izrada predmeta nanošenjem čestica u tankim slojevima, sloj po sloj. ^[7] 3D tisk termin je koji se često koristi sinonimno s aditivnom tehnologijom, a prema Američkom društvu za ispitivanje i materijale (engl. *American Society for Testing and Materials* – ASTM), 3D tisk odnosi se na izradu predmeta taloženjem materijala pomoću ispisne glave, mlaznice ili druge tehnologije pisača. ^[8]



Slika 1. Osnovni koraci aditivne proizvodnje ^[1]

Slika 1. prikazuje korake tijekom procesa aditivne proizvodnje. Najprije je potrebno na računalu izraditi virtualni model željenog predmeta pomoću programa za računalno potpomognuti dizajn (engl. *Computer Aided Design* – CAD). Tu je datoteku potrebno pretvoriti u standardni format STL (engl. *Standard Tessellation Language*) kako bi se mogla obraditi u programu za rezanje koji pretvara 3D model u niz tankih slojeva i stvara kôd koji sadrži informacije bitne za 3D tisk. Ovi slojevi, koji odgovaraju virtualnim presjecima iz CAD modela, zajedno će tvoriti konačni oblik modela. Zadnji je korak 3D tisk pomoću 3D pisača, što može trajati od nekoliko minuta pa do nekoliko dana, ovisno o metodi koja se koristi te o veličini i složenosti modela. ^[9]

Zasluge za prvi 3D pisar idu Charlesu Hullu koji ga je 1984. godine dizajnirao za vlastitu tvrtku, 3D Systems Corp. Charlesov pisar radio je na principu stereolitografije, a njegov STL format datoteka i danas je jedan od najčešće korištenih u 3D tisku. Sirovina za prvi pisar bili su fotopolimeri, a u svrhu postizanja taljenja i očvršćavanja željenog modela koristilo se ultraljubičasto svjetlo. 1990. godine Stratasys je razvio tehnologiju ekstruzije plastike pod nazivom taložno srašćivanje (engl. *Fused Deposition Modeling* – FDM). U 21. stoljeću tržište 3D pisara značajno raste i time njihova cijena postupno pada, a pristupačnost raste. Aditivna proizvodnja postupno se sve više razvijala te danas pronalazi svoju primjenu u mnogim područjima ljudskih aktivnosti, kao što su inženjerstvo, medicina, vojska, arhitektura, moda i mnogi drugi. ^[1]

2.1.2. Kategorije procesa aditivne proizvodnje

Prema sličnosti obrade materijala, tehnologije aditivne proizvodnje mogu se podijeliti u sedam skupina, a to su: ^[8]

1. Raspršivanje materijala (engl. *Material Jetting* – MJ)

Raspršivanje materijala metoda je aditivne proizvodnje u kojoj se kapljice kapljevito materijala, građivnog i potpornog (fotopolimera i inicijatora), selektivno izbacuju na platformu za izradu trodimenzionalnog predmeta. Te kapi djelomično omekšaju prethodno istaložen sloj materijala, a sve zajedno se nakon toga očvrstne ultraljubičastim svjetlom tako da se može ukloniti s platforme u jednom komadu.

Kao sirovina za ovu vrstu aditivne proizvodnje najčešće se koriste polimeri i voskovi, a tehnologije koje pripadaju ovoj skupini odnose se na modeliranje s više mlaznica, PJ (engl. *Poly Jet*) ili MJM (engl. *Multi Jet Modeling*). ^[10-12]

2. Raspršivanje veziva (engl. *Binder Jetting* – BJ)

Raspršivanje veziva je metoda aditivne proizvodnje u kojoj se slojevi praškastih čestica selektivno nanose na platformu, a povezuju se pomoću organskih ili anorganskih kapljevito veziva. U ovoj skupini, glava pisara dizajnirana je tako da ispušta vezivnu kapljevину na praškaste čestice koje se nalaze na platformi. Nakon formiranja jednog sloja, platforma se pomiče prema dolje kako bi se mogao formirati sljedeći sloj.

Najčešći materijali koji se koriste u ovoj skupini su polimeri, metali, pijesak i biomaterijali, a od tehnologija koriste se raspršivanje veziva (engl. *Binder Jetting* – BJ), sloj praška i glava pisača (engl. *Powder Bed and Inkjet Head* – PBIH) i 3D tisak na bazi gipsa (engl. *Plaster Based 3D Printing* – PP). [10-12]

3. Fotopolimerizacija (engl. *Vat Photopolymerization* – VP)

Metode koje se baziraju na fotopolimerizaciji koriste posudu s kapljevitim foto-stvrdnjavajućim smolama, gdje se čvrsti produkti dobivaju korištenjem lasera za selektivno očvršćivanje fotoosjetljive kapljevine svjetlosno aktiviranom ili ultraljubičastom polimerizacijom. Smola se očvršćuje sloj po sloj i pritom se stvrdnuti dio ili spušta ili se penje iz posude s kapljevitom smolom.

Sirovina za ovu metodu su fotopolimeri, a od tehnologija su se razvile stereolitografija (engl. *Stereolithography* – SLA) i digitalna obrada svjetla (engl. *Digital Light Processing* – DLP). [10-12]

4. Spajanje u sloju praška (engl. *Powder Bed Fusion* – PBF)

Spajanje u sloju praška metoda je aditivne proizvodnje koja koristi toplinsku energiju, kao zrake lasera ili snop elektrona, za spajanje sloja praškastih čestica na način da se one rastale i potom stvrdnu. Za ujednačenost slojeva zadužen je uređaj za nanošenje praškastog materijala.

Kod ove metode, najčešće korištene sirovine su polimeri i metali. Od tehnologija baziranih na ovoj metodi razlikujemo taljenje pomoću snopa elektrona (engl. *Electron Beam Melting* – EBM), selektivno lasersko srašćivanje (engl. *Selective Laser Sintering* – SLS), selektivno lasersko taljenje (engl. *Selective Laser Melting* – SLM), direktno lasersko srašćivanje metala (engl. *Direct Metal Laser Sintering* – DMLS) i selektivno toplinsko srašćivanje (engl. *Selective Heat Sintering* – SHS). [10-12]

5. Ekstruzija materijala (engl. *Material Extrusion* – ME)

Kao sirovina za metode aditivne proizvodnje koje se temelje na ekstruziji materijala, potreban je filament odgovarajuće debljine koji prolazi kroz glavu pisača u kojoj se zagrijava i tali, a zatim se kroz mlaznicu nanosi u slojevima na platformu.

Najčešće se kod ove metode koriste termoplastični polimeri, tehnologijama taložnog srašćivanja (engl. *Fused Deposition Modeling* – FDM; *Fused Filament Fabrication* – FFF), i direktnog pisanja tintom (engl. *Direct Ink Writing* – DIW). [10-12]

6. Izravno odlaganje energije (engl. *Directed Energy Deposition* – DED)

Izravno odlaganje energije metoda je aditivne proizvodnje kod koje se koristi fokusirani izvor energije, kao laser ili snop elektrona da bi rastalio materijal prije selektivnog taloženja sloj po sloj. Materijal se tali i zatim taloži pomoću mlaznice, zbog čega je ova metoda na granici između ekstruzije materijala i spajanja u sloju praška.

Kao sirovina za ovu metodu koriste se metali, a od tehnologija su se razvile direktno taloženje metala (engl. *Direct Metal Deposition* – DMD), izravno taloženje metala laserom (engl. *Laser Engineered Net Shaping* – LENS) i aditivna proizvodnja pomoću snopa elektrona (engl. *Electron Beam Additive Manufacturing* – EBAM). [10-12]

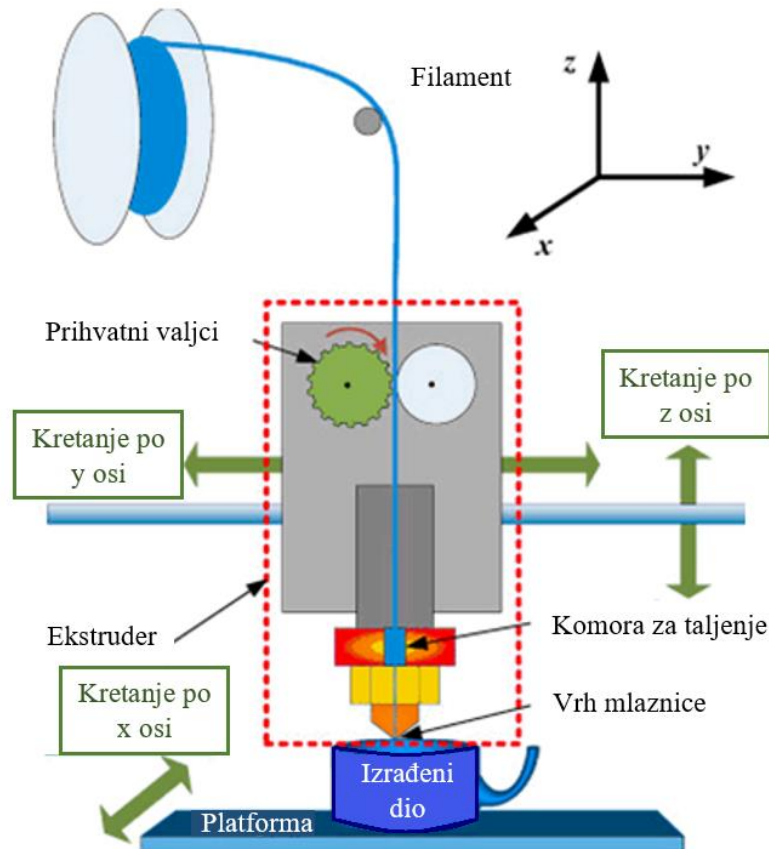
7. Laminiranje (engl. *Sheet Lamination* – SL)

Laminiranje je metoda aditivne proizvodnje kod koje se trodimenzionalni predmet formira slaganjem i laminiranjem tankih listova materijala. Laminiranje se može postići lijepljenjem, ultrazvučnim zavarivanjem ili lemljenjem, a konačni oblik predmeta postiže se laserskim rezanjem ili CNC strojnom obradom.

Ovom metodom najčešće se obrađuju metali, tehnologijama proizvodnje laminiranih objekata (engl. *Laminated Object Manufacturing* – LOM) te tehnologijom aditivne proizvodnje ultrazvukom (engl. *Ultrasound Additive Manufacturing* – UAM). [10-12]

2.1.3. Taložno srašćivanje

Taložno srašćivanje tehnologija je aditivne proizvodnje koja se temelji na ekstruziji materijala. Shema taložnog srašćivanja prikazana je na slici 2. Sirovina koja se koristi sastoji se od čvrste žice termoplasta, također zvane „filament“. Filament se ubacuje u glavu za ispis gdje kroz prihvatne valjke dolazi do posebne komore u kojoj se zagrijava i tali. Kako se materijal tali, dodatni čvrsti filament ulazi u glavu za ispis, što stvara pritisak unutar komore i tjera rastaljeni polimerni materijal da izađe iz komore kroz mlaznicu. Dok se filament kontinuirano dovodi do glave pisača, a rastaljeni filament izlazi iz komore, glava pisača se pomiče i putuje duž zacrtanog puta po x-osi i y-osi. Rastaljeni filament taloži se na platformu za izradu trodimenzionalnog predmeta. Nakon formiranja jednog sloja, platforma se pomiče prema dolje u smjeru z-osi kako bi se mogao formirati sljedeći sloj. [9]



Slika 2. Shema taložnog srašćivanja ^[9]

Općenito su prednosti tehnologija temeljenih na ekstruziji materijala mogućnost ispisa predmeta s više različitih materijala i boja, relativno jeftine sirovine, brzi ispis, jednostavnost korištenja i mogućnost tiska potpuno funkcionalnih dijelova. Neki od nedostataka su što dijelovi obično pokazuju vertikalnu anizotropiju, niska rezolucija i vidljivost slojeva na površini predmeta (loša završna obrada površine). ^[11, 13]

2.1.4. Klasični i alternativni materijali za taložno srašćivanje

Kao sirovina za pisac koji radi na principu taložnog srašćivanja koriste se termoplastični filamenti. Karakteristika termoplastika je da prilikom zagrijavanja omekšavaju što omogućava njihovo tečenje kroz mlaznicu 3D pisca. Isprintani sloj zatim se hladi i očvršćuje, bez promjene u kemijskim svojstvima, što znači da se može ponovno taliti i tako koristiti više puta. Neki od polimera koji se najčešće koriste su sljedeći: akrilonitril butadien stiren (ABS), poli(metilmetakrilat) (PMMA), polikarbonat (PC), poliamid (PA), polistiren (PS), polietilen (PE), poli(etilen-tereftalat) (PET) i termoplastični poliuretani (TPU). ^[9, 14]

Mnogi često korišteni polimeri imaju veoma dugo vrijeme razgradnje, koje se ponekad broji u stoljećima. Kako bi se smanjila količina otpada koja se stvara potrebno je reciklirati neželjeni materijal ili pronaći nove metode za bezopasnu i brzu razgradnju otpadnog materijala u prirodi. Biorazgradivi materijal je onaj koji se može prirodno razgraditi mikroorganizmima, dok je materijal na biološkoj bazi onaj koji je dobiven iz živih organizama kao što su biljke, drveće i alge. Bioplastika može biti biorazgradiva, imati biološku osnovu ili biti kombinacija obje mogućnosti. Međutim, materijal s biološkom osnovom ne jamči biorazgradivost. ^[15]

U novijim razmatranjima javljaju se biorazgradivi polimeri kao što su:

- Poli(butilen-sukcinat), PBS – ovaj alifatski polimer komercijalno poznat kao *Bionolle* ima slična svojstva polipropilenu te polietilenu, zbog čega svoju primjenu nalazi u izradi poljoprivrednih proizvoda i vrećica za kupnju. Kemijski je *Bionolle* stabilan u uobičajenim uvjetima, ali će postati biorazgradiv u prisutnosti mikroorganizama koji postoje u kompostu, vlažnom tlu, slatkoj vodi, morskoj vodi i aktivnom mulju. Potpuno će se razgraditi na vodu i ugljični dioksid, što ga čini ekološki prihvatljivim materijalom. ^[11]
- Lignin – biopolimer koji se prirodno nalazi u vlaknastom dijelu biljaka, a dobiva se kao nusproizvod drvne industrije. Zanimljiv je zbog svoje velike zastupljenosti u prirodi, antimikrobnih svojstava i biorazgradive prirode. ^[11]
- Derivati celuloze – mogu se dobiti iz biljaka ili poljoprivrednog otpada; od bambusa, drva i otpadaka u preradi šećerne trske. Neki od derivata poput celuloznog acetata primjenu pronalaze u proizvodnji lijekova. Ograničavajući faktor za korištenje derivata celuloze, kao i lignina, su njihova lošija mehanička svojstva. ^[11]
- Grafen – nano-materijal na bazi ugljika koji se smatra revolucionarnim i održivim. Dobiva se iz grafita ili iz plinova koji sadrže ugljik poput metana. Zbog svojih iznimnih mehaničkih, kemijskih i fizikalnih svojstava, ovaj materijal ima veliki potencijal za razne industrije, a trenutno igra učinkovitu ulogu u postojećim proizvodima za korozivne zaštitne premaze. ^[11]
- Polilaktična kiselina – termoplastični, biokompatibilni poliester koji je pod optimalnim uvjetima u potpunosti biorazgradiv, a dobiva se iz kukuruznog škroba, šećerne repe ili šećerne trske. Ovaj materijal proizvodi se lako i relativno jeftino. ^[9, 11]
- Protein soje – svestrani je materijal na biološkoj bazi koji se već naširoko koristi u prehrambenoj industriji kao obnovljiva alternativa plastici. ^[15]

- Polimeri na bazi sojinog ulja – Iako sojina ulja nisu prirodno prisutna kao polimeri, ona su prekursori za monomerne lance koji se mogu koristiti za sintetiziranje raznih polimera. Monomeri na bazi sojinog ulja imaju sličnu strukturu kao monomeri na bazi nafte, što ih čini alternativama polimerima na bazi nafte. ^[15]
- Poli(hidroksi-alkanoat), PHA – prirodni polimeri nastali bakterijskom fermentacijom. PHA nude prednosti biološke razgradljivosti, visoke biokompatibilnosti i dostupni su iz obnovljivih izvora. Uobičajene primjene na tržištu trenutno uključuju implantate/kirurške proizvode i ambalažu za hranu. ^[15]

Neki od problema s kojima se susreću biorazgradivi polimeri su lošija mehanička svojstva, loša točnost dimenzija i loša adhezija slojeva. ^[10] Važno je istraživati i razvijati biorazgradive polimerne materijale kako bi u budućnosti mogli konkurirati sintetskim polimerima i u konačnici ih i zamijeniti.

2.2. Filamenti

2.2.1. Povijest ekstrudiranja taljenjem i vrste ekstrudera

Ekstrudiranje taljenjem (engl. *Hot Melt Extrusion* – HME) prvi se put javlja krajem osamnaestog stoljeća za proizvodnju olovnih cijevi. Primjena se s metala na industriju plastike proširuje 1930.-ih, što je postalo moguće razvojem termoplasta. 1935. godine ekstruzija s jednim pužnim vijkom primijenjena je i za proizvodnju tjestenine te time širi područje svoje primjene i na prehrambenu industriju. Kako su se inženjerske tehnike poboljšavale, 1940.-ih se javlja složeniji proces ekstruzije s dva puža. Ovaj se proces tijekom prošlog stoljeća razvio do te mjere da se više od 50 % svih plastičnih proizvoda (vrećica, folija, ploča, cijevi, pjena, itd.) oblikuje ekstrudiranjem taljenjem. Tehnologija HME pokazala se pogodnom i za proizvodnju sustava za dostavu lijekova pa je svoje mjesto pronašla i u farmaceutskoj industriji, a danas se primjenjuje i u proizvodnji medicinskih uređaja, kao što su kateteri, drenažne cijevi, kapice za igle i sl. ^[16-18]

Ekstrudiranje taljenjem je metoda proizvodnje filamenata (sirovina) za 3D tisak taložnim srašćivanjem. Osnova ovog procesa oblikovanja je protiskivanje rastaljenog materijala kroz mlaznicu, nakon čega se istisnuti polimer hlađenjem očvršćuje u ekstrudat. HME ekstrudat za

aditivnu proizvodnju jednoličan je filament čiji promjer ovisi o vrsti 3D pisaača koji će se koristiti. [16, 19, 20]

Najčešća podjela ekstrudera je prema konstrukciji cilindra za taljenje i ona govori o principu protiskivanja polimerne taljevine, prema čemu se razlikuju:

1. Jednpužni ekstruder (engl. *Single Screw Extruder*)

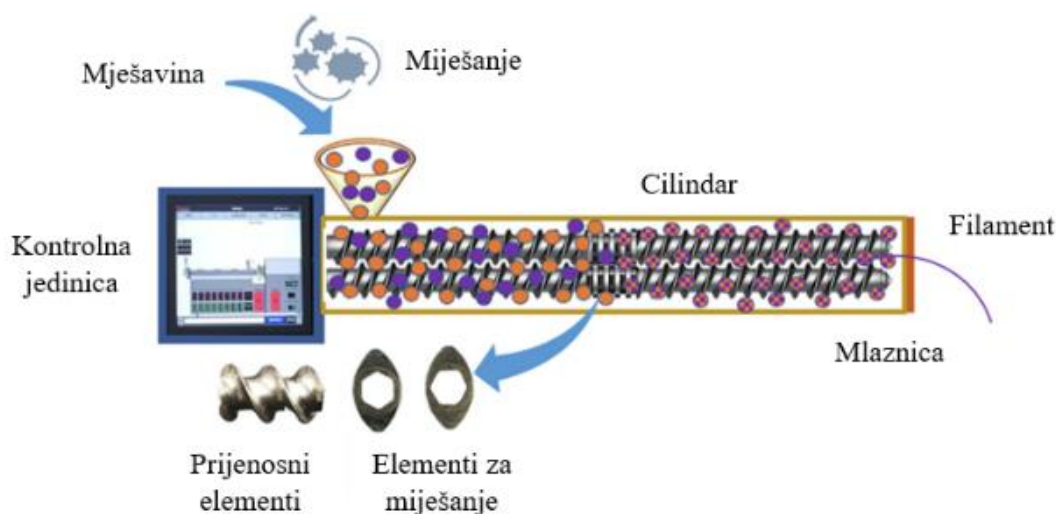
Jednpužni ekstruderi najčešće su korišteni ekstruderi. Sastoje se od cilindrične osnove, na čijem je jednom kraju lijevak za dodavanje materijala, uzduž cilindra nalazi se pužni vijak s grijačima, a na drugom kraju cilindra je mlaznica kroz koju izlazi ekstrudat. Proces ekstruzije za ekstruder s pužnim vijkom može se opisati sljedećim koracima: [16]

- i. Punjenje ekstrudera kroz lijevak.
- ii. Zagrijavanje, taljenje, umješavanje i transport mješavine do mlaznice.
- iii. Prolazak kroz mlaznicu.
- iv. Ekstruzija iz mlaznice i daljnja obrada ekstrudata.

Prije početka ekstrudiranja ekstruderu je potrebno zadati temperaturu zagrijavanja, koja mora biti viša od temperature taljenja materijala te brzinu vrtnje pužnog vijka, koja utječe na vrijeme zadržavanja materijala u cilindru, a najčešće se iskazuje brojem okretaja u minuti (engl. *Revolutions Per Minute – RPM*). [20]

2. Dvopužni ekstruder (engl. *Twin Screw Extruder*)

Od višepužnih ekstrudera najčešće se koristi dvopužni ekstruder, čija je shema prikazana na slici 3.

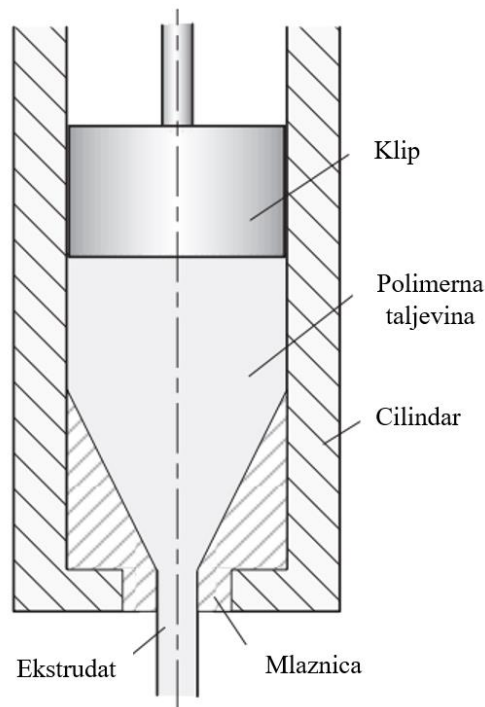


Slika 3. Proizvodnja filameta dvopužnim ekstruderom [19]

Pužni vijci dvopužnog ekstrudera mogu rotirati u istom ili u suprotnim smjerovima. Vijci također mogu, ali i ne moraju biti isprepleteni. Vijci s potpuno isprepletenim dizajnom najpopularniji su jer svaki vijak skida materijal s drugog i tako onemogućava materijalu da se okreće zajedno s vijkom. Vijci koji nisu isprepleteni upotrebljavaju se kada je potrebno odzračivanje za uklanjanje hlapljivih tvari te za obradu vrlo viskoznih materijala. Neke od prednosti dvopužnih ekstrudera su smanjeno vrijeme zadržavanja materijala, poboljšano miješanje i ujednačena raspodjela temperature. [17, 21]

3. Klipni ekstruder (engl. *Ram Extruder*)

Prvi ekstruder koji se koristio u industriji plastike je klipni ekstruder, čija je shema prikazana na slici 4.



Slika 4. Shema klipnog ekstrudera [22]

Kod ovog procesa, materijal se puni u grijani cilindar, a zatim se pritišće klipom. Kad se rastali, materijal počinje teći kroz mlaznicu na dnu cilindra. Ovaj ekstruder jednostavan je za korištenje, ali značajni su mu nedostaci neučinkovit prijenos topline i diskontinuirana priroda sustava. [17] Ipak, klipni ekstruderi svoju primjenu pronalaze u nekim posebnim operacijama obrade materijala, kao što su ekstruzija polietilena ultravisoke molekulske mase (UHMWPE) ili politetrafluoretilena (PTFE). Naime, zbog vrlo velikih potrebnih procesnih tlakova, smatra se da se ovi polimeri ne mogu obraditi taljenjem na konvencionalnoj opremi. [22]

2.2.2. Metode ispitivanja kvalitete

Za uspješnu ekstruziju materijala potreban je filament zadovoljavajuće kvalitete. Homogenost i geometrija imaju veliki utjecaj na proces tiskanja i svojstva tiskanog predmeta. Potrebno je koristiti homogeni filament definirane geometrije kako bi se izbjegao bilo kakav negativan utjecaj na tiskani dio. Pri tome glavnu ulogu ima uređaj za ekstruziju. On mora biti optimiziran kako bi se proizveli filament bez unutarnjih naprezanja i nedostataka. Također, prilikom različitih koraka obrade polimernog materijala može doći do razgradnje (npr. zbog vlage ili temperature) i to ima negativan utjecaj na svojstva konačnog produkta. ^[9] Neke od metoda za ispitivanje kvalitete filameta i isprintanih predmeta su sljedeće:

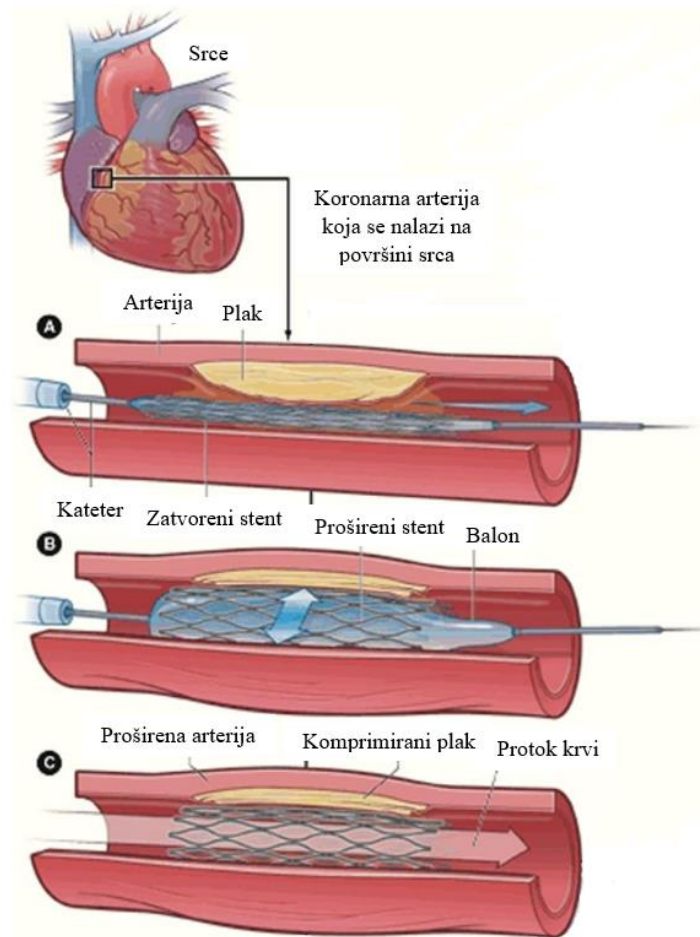
- ispitivanje morfologije – pretražni elektronski mikroskop (SEM), optički mikroskop
- spektroskopske metode – infracrvena Fourierova transformacija (FTIR) i Raman
- difrakcija X-zraka (XRD)
- toplinske metode – diferencijalna pretražna kalorimetrija (DSC) i termogravimetrijska analiza (TGA)
- reološka svojstva – mjerenje protoka taline (MFR), brzina istjecanja taline (MVR)
- ispitivanje mehaničkih svojstava (Charpy udarna, vlačna i tlačna ispitivanja), dinamičko mehanička analiza (DMA)
- mjerenje kontaktnog kuta s vodom (wCA)
- ispitivanje molekulske mase – kromatografija na propusnom gelu (GPC)
- degradacija – u fosfatnom puferu, kompostiranje.

Rezultati ispitivanja filameta mikroskopom, spektroskopskim metodama i difrakcijom X-zraka daju uvid u karakteristike površine promatranog predmeta. Na temelju dobivene morfološke strukture mogu se izvesti zaključci o mješljivosti materijala ako se promatra mješavina više polimera. O mješljivosti polimera može se saznati i iz toplinskih studija. One nam također govore o faznim prijelazima te o degradaciji polimera. MFR i MVR karakteriziraju brzinu istjecanja termoplasta tijekom toplinske obrade. Ispitivanjem mehaničkih svojstava dobivaju se informacije o udarnom radu loma te o vlačnoj i tlačnoj čvrstoći materijala. Mjerenje kontaktnog kuta s vodom daje nam uvid u hidrofilitnost, a kromatografijom na propusnom gelu saznajemo informacije o raspodjeli molekulskih masa polimera. Kako će se odvijati degradacija polimera može se saznati iz ispitivanja u fosfatnom puferu ili laboratorijskom simulacijom kompostiranja. ^[23, 24]

2.3. Stent

2.3.1. Značaj i povijest stenta

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization* – WHO), kardiovaskularne bolesti među vodećim su uzrocima smrti u svijetu. WHO procjenjuje da je oko 17 milijuna smrtnih slučajeva godišnje povezano s kardiovaskularnim bolestima, a taj će broj porasti na oko 23,6 milijuna do 2030. godine. Najčešća kardiovaskularna bolest je bolest koronarnih (srčanih) arterija. Ona nastaje uslijed smanjenja krvnog protoka u koronarnim arterijama, kao rezultat nakupljanja plakova (masnih naslaga i kalcija) na unutarnjoj površini arterija – stanje u medicini poznato kao ateroskleroza. S vremenom plak otvrdne, a arterije se sve više sužavaju što uzrokuje ograničen protok krvi. Pravovremeno liječenje nužno je kako ne bi došlo do većih komplikacija koje mogu rezultirati srčanim udarom. [4]



Slika 5. Postupak postavljanja stenta u koronarnu arteriju [25]

Rane metode liječenja ateroskleroze bile su ograničene na visokorizičnu operaciju na otvorenom srcu. Kasnih 1960.-ih, vaskularni radiolog Charles Dotter prvi je opisao minimalno invazivni tretman poznat kao angioplastika kao alternativu otvorenoj kirurgiji. Balonska angioplastika uključuje uvođenje malog balona putem specijalnog žičanog katetera iz žile u preponi ili na zapešću do područja suženja arterije, gdje se balon pažljivo napuhne. Balon komprimira plak, što rezultira proširenjem arterije i poboljšanjem protoka krvi. Neki od nedostataka ove metode uključuju začepljenje žila prilikom samog postupka te ponovno sužavanje (restenoza) žila u kasnijoj fazi. Kao odgovor na predstavljene probleme, vaskularni radiolog Julio Palmaz kasnih je 1980.-ih razvio stent kao oblik angioplastike, danas postupak poznat kao perkutana koronarna intervencija (engl. *Percutaneous Coronary Intervention* – PCI). Arterijski stent mala je metalna mrežasta cijev koja se umeće u područje zahvaćeno plakom pomoću balonskog katetera, koji se zatim širi i uklanja, ostavljajući stent na mjestu, kao što je to prikazano slikom 5. ^[4, 25]

Prema mehanizmu ugradnje, osim stenta koji se može proširiti balonom (engl. *Balloon-Expandable Stent* – BES), razlikuje se i samoeksandirajući stent (engl. *Self-Expandable Stent* – SES). Prilikom BE postupka stent se plastično deformira. Zbog toga ima veću mogućnost da se slomi nakon ugradnje pa takvi stentovi nisu prigodni za ugradnju u krvne žile na pregibima, kao što su to npr. u kuku i koljenu. Prednost BE stentova je što ih je moguće vrlo precizno postaviti i zbog toga su oni prigodni za koronarne stentove. SE stent se prije postavljanja komprimira, postavi se na željeno područje putem katetera gdje ga se otpušta i stent sam ekspanira reagirajući na vanjski podražaj, odnosno na temperaturu tijela. Zbog porasta temperature unutar tijela, stent se nakon implantacije vraća u svoj izvorni oblik i prilagođava se zidu krvne žile. Nedostatak ovih stentova je što ih je teže točno namjestiti. Ipak, njihove prednosti su što se uvijek pokušavaju vratiti u svoje početno stanje te imaju veću otpornost prema lomu i zbog toga su primjereni za postavljanje u točke pregiba. Osim bolje otpornosti SE stentova na vanjsku kompresiju, istraživanja pokazuju da se vjerojatnost pojave restenoze smanjuje primjenom SE stentova u odnosu na BE stentove. Ovisno o dizajnu stenta, materijal koji se koristi treba imati dovoljno plastičnosti (za BE stent), dovoljno elastičnosti ili svojstva pamćenja oblika (za SE stent). ^[4, 26-29]

2.3.2. Generacije stentova

Od početka korištenja u 1980.-ima do danas, razvile su se četiri generacije perkutane koronarne intervencije. Pojava golih metalnih stentova (engl. *Bare Metal Stent* – BMS) prva je generacija. U drugoj generaciji razvijaju se stentovi koji otpuštaju lijekove (engl. *Drug-Eluting Stent* – DES) s nerazgradivim premazom, dok se u trećoj generaciji razvijaju DES s razgradivim premazom. Ovi stentovi riješili su probleme akutne restenoze i tromboze stenta. Međutim, trajna prisutnost BMS-a ili DES-a u žili može uzrokovati tešku neoaterosklerozu (kroničnu upalu u stijenci krvnih žila) ili kasnu trombozu. Stoga se kao najnovija generacija istražuju bioresorptivni stentovi (engl. *Bioresorbable Stent* – BRS).^[30]

1. Goli metalni stentovi (BMS)

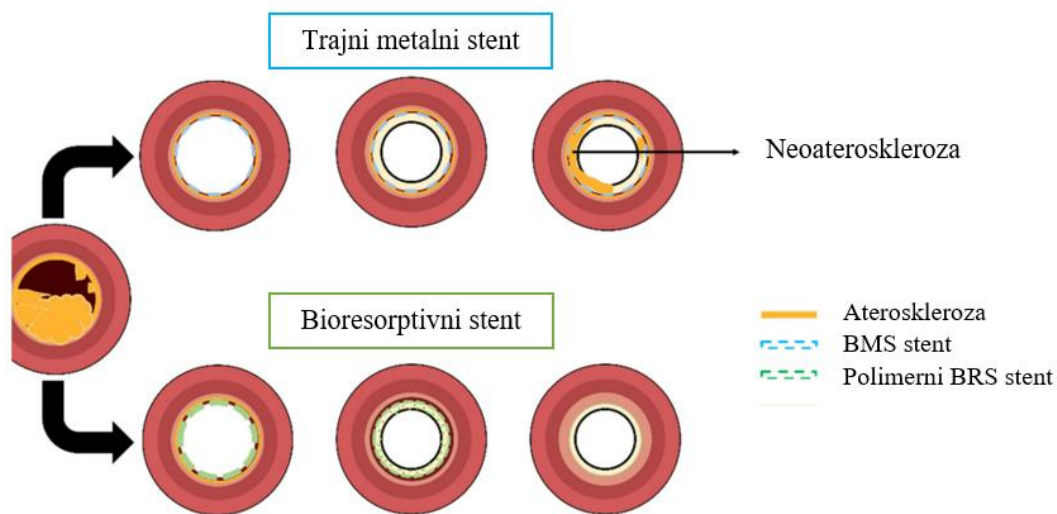
Prvi goli metalni stentovi bili su izrađeni od nehrđajućeg čelika, debljine okvira do 140 µm. Noviji BRS izrađuju se od različitih vrsta legura, kao što su kobalt krom ili platina krom, koje su tanje (okvir do 60 µm), imaju visoku radijalnu čvrstoću te poboljšanu biokompatibilnost i otpornost na koroziju. Prednost tanjih stentova je što manje izazivaju ozljede tkiva i manje remete tok krvi. U usporedbi s balonskom angioplastikom, BMS su smanjili stopu restenoze. Unatoč tome, trajno uvođenje metalnog okvira uzrokuje upalne reakcije koje dovode do ponovnog začepjenja žila. Upale su povezane s oslobađanjem metalnih iona iz nehrđajućeg čelika kroz prisutne pukotine u stentu.^[4, 31]

2. Stentovi koji otpuštaju lijekove (DES)

Stentovi koji otpuštaju lijekove sastoje se od trajne metalne strukture i premaza koji djeluje kao spremnik lijeka. Idealni DES-ovi sadržavaju protuupalne lijekove i lijekove koji sprječavaju rast (prvenstveno malignih) stanica (antiproliferativni lijekovi). Prva generacija DES-a sastojala se od metalne osnovne strukture, nerazgradive polimerne prevlake i lijeka nanesenog na sloj prevlake. Koristili su se neerozivni polimeri, kao što su poli(etilen-ko-vinil acetat) i poli(butil-metakrilat). Mana ovih polimera je što su izazivali upalne reakcije. Biorazgradiva polimerna prevlaka karakteristična je za drugu generaciju DES-a i ona umanjuje neželjene kliničke pojave u usporedbi s prvom generacijom. Često se kao bioresorptivne prevlake koriste polimeri na temelju laktične ili glikolne kiseline. Prednost ovakvih prevlaka je što se nakon otpuštanja lijeka u potpunosti resorbiraju hidrolizom, bez izazivanja ikakvih dugotrajnih posljedica.^[4, 31, 32]

3. Bioresorptivni stentovi (BRS)

Stentovi najnovije generacije napravljeni od biorazgradivih polimera usmjereni su na rješavanje dugoročnih rizika povezanih s golim metalnim stentovima i stentovima koji otpuštaju lijek, a to su kasna restenoza i tromboza u stentu. ^[33] Istraživanja su pokazala da je stent potreban samo kratko vrijeme dok se ne završi zacjeljivanje arterije i revaskularizacija. BRS-ovi mogu pružiti mehaničku potporu arteriji tijekom početnog razdoblja postavljanja i resorbirati se u tijelu nakon što ispune svoju namjenu. ^[3] Slika 6. prikazuje usporedbu krvne žile s plakom u koju je postavljen BMS i BRS.



Slika 6. Usporedba metalnih i bioresorptivnih stentova ^[4]

Osnovni materijal bioresorptivnih stentova je biorazgradivi polimer ili metal. U usporedbi s metalima, polimeri imaju prednost jer su fleksibilniji te ih je lako i cjenovno isplativo modificirati. Obično degradacija počinje na vanjskoj strani stenta, potaknuta difuzijom vode u strukturu stenta, nakon čega dolazi do lančanog kidanja polimerne mreže. Ovisno o polimernom materijalu, dizajnu stenta i okolini, razgradnja može trajati od nekoliko mjeseci do nekoliko godina. Unatoč svim prednostima, BRS-ovi imaju neke nedostatke u usporedbi s ranijim generacijama stentova. U slučaju polimera, nedostatak je što se oni ne mogu detektirati rendgenom, pokazuju nisku krutost i nisku radijalnu čvrstoću. Zbog toga im treba deblja stijenka kako bi ponudili ekvivalentnu potporu žili u usporedbi s BMS-ovima ili DES-ovima. Kako bi se izbjegli ovi problemi, pojavili su se BRS-ovi na bazi metala, koji pružaju bolju mehaničku čvrstoću od polimera. Međutim, oni se u okolini koja sadrži kloride (kao što je to krv) razgrađuju brže od stentova na bazi polimera, što dovodi do veće vjerojatnosti štetnih bioloških događaja nakon implementacije. Zbog bolje stanične kompatibilnosti i povoljnijeg

vremena razgradnje polimernih BRS-ova u odnosu na metalne, daljnja istraživanja nastoje poboljšati mehanička svojstva polimernih BRS-ova. [4]

Od metalnih materijala, za bioresorptivne stentove najviše se istražuje magnezij, dok su od polimera u istraživanjima najzastupljeniji polilaktična kiselina (PLA), poliglikolna kiselina (PGA), polikaprolakton (PCL), poli(laktična-ko-glikolna kiselina) (PLGA) i njihove mješavine. PLA je posebno interesantan zbog visoke mehaničke čvrstoće i duljeg vremena razgradnje. PCL je još jedan obećavajući bioresorptivni biomaterijal. Zbog njegove duktilnosti, smatra se da bi miješanje PLA s PCL-om rezultiralo polimernim materijalom s boljim mehaničkim svojstvima. [3, 5]

2.3.3. Zahtjevi za idealni stent

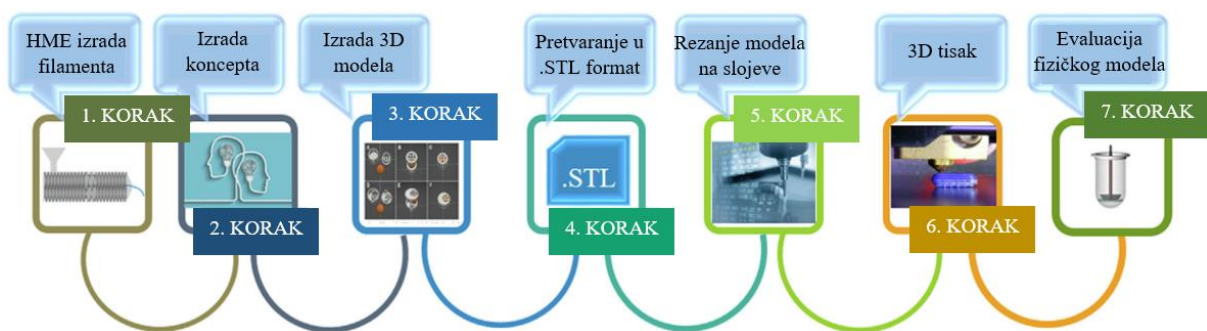
Svi stentovi koji su dostupni na tržištu moraju ispunjavati određene zahtjeve kako bi se izbjegao kvar tijekom njihove uporabe. Neki od najvažnijih su sljedeći: [4, 31]

- biokompatibilnost – polimer ne bi trebao biti toksičan ni izazivati upalne reakcije
- za BRS brzina razgradnje trebala bi odgovarati brzini oporavka vaskularnog tkiva
- visoka radijalna čvrstoća – omogućava adekvatno podupiranje žile
- nisko elastično radijalno odbijanje arterije – za održavanje željenog promjera stenta
- visoka elastičnost – da ne dođe do loma prilikom postavljanja stenta pomoću katetera te kako bi dobro pristajao na krvnu žilu
- minimalno skraćivanje stenta – prilikom ekspanzije arterije zbog pritiska uzrokovanog pulsirajućim protokom krvi
- mogućnost rendgenske detekcije – radi pravilnog pozicioniranja stenta.

2.3.4. Prednost korištenja aditivne proizvodnje za dobivanje stenta

Od svoje prve pojave 80-ih godina prošlog stoljeća pa do danas, stentovi za krvne žile kontinuirano su se poboljšavali. Ipak, pojava tromboze ili restenoze nakon ugradnje stenta još uvijek nije u potpunosti uklonjena. Smatra se da je sljedeći korak personalizacija stenta pojedinom bolesniku, budući da kardiovaskularno stanje ovisi o dobi, spolu i zdravstvenom stanju. U tu je svrhu potrebno osmisliti proizvodnju stenta specifičnog za pojedinog pacijenta. Kao jedno od rješenja, nudi se aditivna proizvodnja. Informacije o izgledu krvne žile mogu se

dobiti putem računalne tomografije (engl. *Computed Tomography* – CT) ili magnetske rezonancije (engl. *Magnetic Resonance Imaging* – MRI). Te informacije unose se u odgovarajuće računalne programe, koji zatim generiraju točne dimenzije potrebnog stenta. Tijek procesa izrade stenta aditivnom proizvodnjom prikazan je na slici 7. Ključna prednost aditivne proizvodnje je mogućnost izrade složenih dizajna, što omogućuje proizvodnju individualiziranog stenta. Nadalje, neka su istraživanja pokazala kako je personalizirani stent moguće postupkom 3D tiska izraditi za nekoliko sati, što znači da se 3D tisak može primijeniti i tijekom hitnih situacija. [6, 34]



Slika 7. Tijek procesa aditivne proizvodnje [19]

Općenito su prednosti 3D tiska sljedeće:

- vrijeme izlaska na tržište – mogućnost ispisa koncepta istog dana kada je dizajniran skraćuje razvojni proces s onoga što je moglo trajati nekoliko mjeseci na nekoliko dana
- ušteda novca – izrada prototipa jeftinija nego kod tradicionalnih metoda strojne obrade, npr. redizajn kalupa kod injekcijskog prešanja bio bi puno skuplji
- personalizacija – izrada proizvoda koji jedinstveno odgovara postojećim potrebama, za razliku od masovne proizvodnje gdje su svi dijelovi isti
- gotovo neograničene mogućnosti dizajna
- široka primjena – zrakoplovna, farmaceutska, medicinska i stomatološka industrija, arhitektonski modeli, izrada nakita i modnih komada, ...

Neka od glavnih ograničenja tehnologije 3D tiska su ograničenje veličine izrađenog predmeta veličinom 3D pisača te ograničena količina sirovina koje se mogu koristiti za 3D tisak. [1, 13]

3. EKSPERIMENTALNI DIO

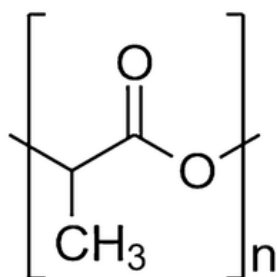
3.1. Materijali

3.1.1. Polilaktična kiselina

Polilaktična kiselina termoplastični je polimer, prihvaćen od nekoliko regulatornih agencija kao siguran, biorazgradiv materijal, pogodan za medicinsku primjenu. Produkti razgradnje PLA lako se izlučuju iz tijela kroz pluća ili bubrege u obliku ugljikovog dioksida i vode. Od svih polimera koji se predlažu i primjenjuju za izradu vaskularnih stentova, najčešći je PLA zbog optimalne kombinacije stanične kompatibilnosti, netoksične prirode produkata razgradnje i dobrih mehaničkih svojstava. ^[4]

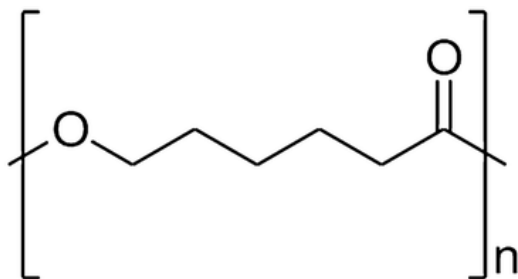
Temperatura staklastog prijelaza PLA je oko 60 °C, dok mu je temperatura taljenja između 160 °C i 180 °C. Gustoća PLA iznosi 1,3 g cm⁻³. ^[1]

Kemijska struktura polilaktične kiselina prikazana je na slici 8, dok su na slici 10 prikazane granule PLA proizvođača Nature Works, koje su korištene u radu.



Slika 8. Kemijska struktura polilaktične kiseline ^[35]

3.1.2. Polikaprolakton



Slika 9. Kemijska struktura polikaprolaktona ^[35]

Polikaprolakton je još jedan polimer koji je Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (engl. *Food and Drug Administration* – FDA) odobrila za nekoliko medicinskih primjena. Ovaj hidrofobni polimer u usporedbi s PLA ima veću fleksibilnost, ali značajno manju čvrstoću. [4]

Temperatura staklastog prijelaza PCL-a je $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, dok mu je temperatura taljenja $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Gustoća korištenog PCL-a iznosi $1,145\text{ g cm}^{-3}$ pri $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, proizvođača Sigma Aldrich. [36]

Kemijska struktura polikaprolaktona prikazana je na slici 9, dok su na slici 10 prikazane granule PCL-a korištene u radu.



Slika 10. Sirovine PLA (lijevo) i PCL (desno)

3.1.3. Filament s dronedaron-hidrokloridom

Filament koji sadrži djelatnu tvar, dronedaron-hidroklorid, sastoji se od polimera poli(vinil-alkohola) – PVA i poli(etilen-glikola) – PEG. Maseni omjeri pojedine tvari u filamentu iznose PVA : PEG : DNR = 80 : 10 : 10. Filament je pripremljen u okviru diplomskog rada studenta Emanuel-Nino Fiala. [37]

3.2. Uređaji

3.2.1. Ekstruder

Za izradu eksperimentalnog dijela rada korišten je jednpužni ekstruder *Noztek Touch* promjera mlaznice $1,75\text{ mm}$, prikazan na slici 11. Navedeni ekstruder sadrži predgrijač, glavni grijač i ventilator za hlađenje izlaznog filameta. Brzinu rotacije pužnog vijka moguće je podesiti u rasponu od 10 o/min do 60 o/min . [38]



Slika 11. Ekstruder *Noztek Touch* ^[38]

Filamenti su izrađeni ekstrudiranjem čistog PLA te ekstrudiranjem mješavine PLA i PCL-a u masenim omjerima 80 : 20, 50 : 50 te 20 : 80. Sve navedene mješavine ekstrudirane su namještanjem ekstrudera pod kut od 45°, s uključenim ventilatorom, pri brzini od 10, 20 i 30 o/min te pri temperaturi od 160 i 170 °C. Mješavina PLA : PCL = 20 : 80 ekstrudirana je i pri temperaturi od 155 °C.

3.2.2. 3D pisač



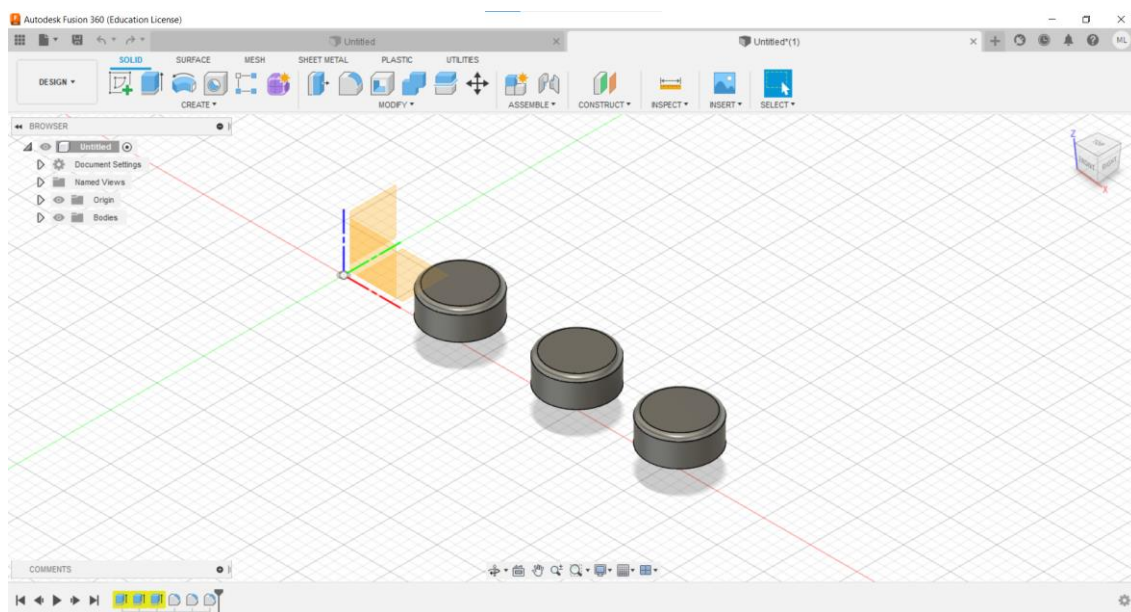
Slika 12. 3D pisač *Flashforge Inventor* ^[39]

U radu je korišten 3D pisac *Flashforge Inventor* prikazan na slici 12. Ovaj pisac radi na principu taložnog sraščivanja, a sadrži dva ekstrudera i 5 ugrađenih ventilatora za hlađenje. Potrebni promjer filameta iznosi 1,75 mm. Platforma na koju se printa ima mogućnost zagrijavanja, a ukupni volumen ispisa iznosi 230 mm x 150 mm x 160 mm. ^[39]

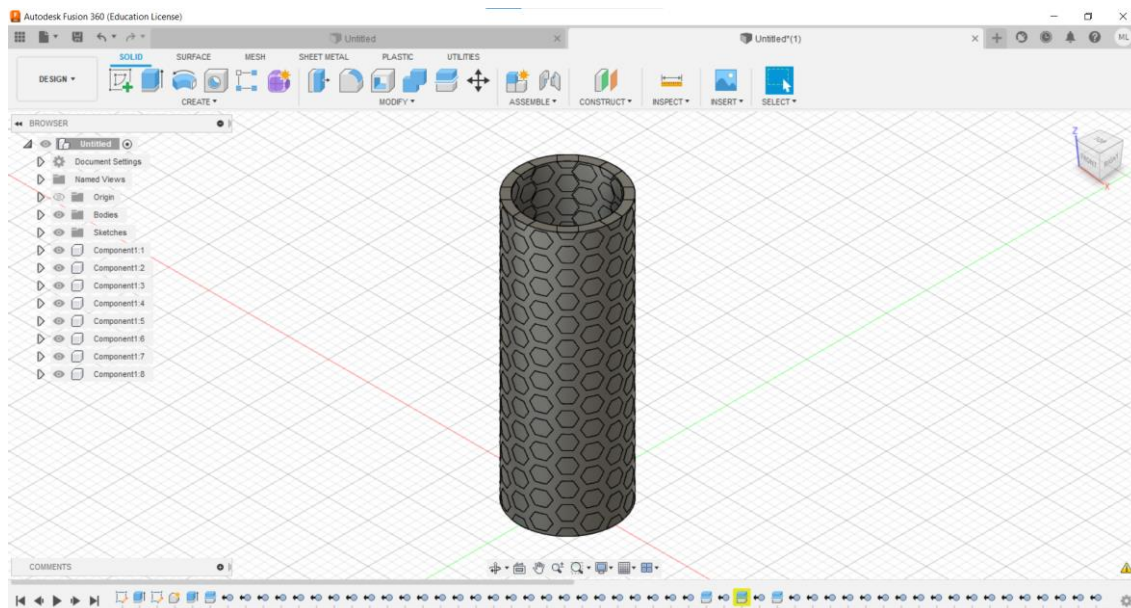
Tablica 1. Postavke ispisa za tabletu i stent

Parametar	Tableta	Stent
Gustoća ispune	100 %	100 %
Temperatura	180 °C	160 °C, 190 °C
Temperatura platforme	50 °C	50 °C
Brzina printa	30 mm/s	30 mm/s
Brzina putovanja	80 mm/s	30 mm/s
Pomoćne konstrukcije	-	Raft, Wall

Model tablete i stenta za ispis dizajniran je u programu *Fusion 360*, a uvjeti tiska ispisani su u tablici 1. Tiskane su po tri tablete istovremeno, kao što je prikazano na slici 13. Promjer svake tablete iznosi 7 mm, a visina 3 mm. Model stenta prikazan je slikom 14. Unutarnji promjer stenta iznosi 8,00 mm, vanjski promjer 9,75 mm, a visina 26,40 mm. Stent sadrži 208 heksagona čiji je polumjer $r = 0,72$ mm. Filament od PLA i PCL-a u omjeru 50 : 50 tvori osnovnu konstrukciju stenta i on je tiskan pri temperaturi od 160 °C. Filament koji sadrži dronedaron-hidroklorid služi za ispunjavanje heksagona i on je tiskan pri 190 °C. Od pomoćnih konstrukcija korišten je nosač (engl. *Raft*) s marginom od 3 mm te zid (engl. *Wall*) s marginom od 2,5 mm.



Slika 13. Model tableta u programu *Fusion 360*



Slika 14. Model stenta u programu *Fusion 360*

3.3. Metode karakterizacije

3.3.1. Diferencijalna pretražna kalorimetrija

DSC (engl. *Differential Searching Calorimetry*) analiza provedena je u svrhu termalne karakterizacije te radi određivanja mješljivosti ispitivanih polimera, PLA i PCL. Korišteni uređaj je *Mettler Toledo DSC823e*, koji nudi veliki temperaturni raspon: od -150 °C do 700 °C . [40]

Mjerenja su provedena u 3 ciklusa: prvo je ciklus zagrijavanja od 25 °C do 200 °C , u svrhu brisanja termalne povijesti uzorka; zatim slijedi ciklus hlađenja od 200 °C do -90 °C i napokon drugi ciklus zagrijavanja od -90 °C do 200 °C . Navedeni ciklusi provedeni su uz brzinu zagrijavanja od 10 °C/min , u struji dušika čiji je protok namješten na 50 mL/min .

3.3.2. Određivanje promjera filamenata

Promjeri dobivenih filamenata izmjereni su pomičnim mjerilom. Za svaki filament izmjereno je 10 uzoraka duž cijelog filameta, iz čega je izračunat srednji promjer i standardna devijacija.

3.3.3. Stereomikroskop

Stereomikroskop je varijanta optičkog mikroskopa dizajnirana za promatranje uzoraka s malim povećanjem, obično koristeći svjetlost reflektiranu od površine promatranog objekta, a ne propuštenu kroz objekt. Isprintane tablete analizirane su stereomikroskopom (*Olympus SZX16*) koji omogućuje uvećanje do 230 puta. ^[41]

3.3.4. Test bubrenja

Otapanje polimera proces je koji se odvija u tri stupnja. Najprije polimer u otapalu nema vidljivih znakova interakcije. U drugoj fazi molekule otapala difundiraju u polimer koji ih apsorbira te nastaje gel, to jest polimer bubri. U trećoj fazi molekule polimera prelaze u otapalo te nastaje prava otopina. ^[42]

Test bubrenja proveden je uranjanjem isprintanih tableta u 20 mL fosfatnog pufera. pH pufera iznosio je 4,50, a izmjeren je pH-metrom *WTW inoLab pH 740*. Po 3 tablete od svakog uzorka postavljene su u košaricu, a zatim i u čašu s puferom, kao što je prikazano slikom 15. Tablete su se zajedno s košaricom vadile u određenim vremenskim razmacima, dva put otresle te vagale na analitičkoj vagi.



Slika 15. Test bubrenja za isprintane tablete

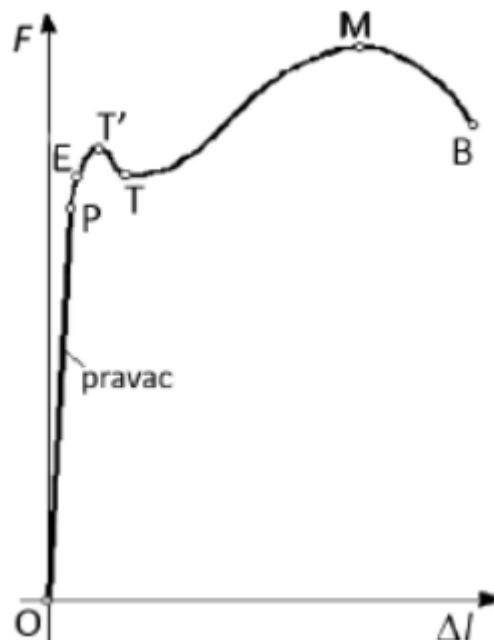
Prije početka ispitivanja, izvagana je početna masa tableta te masa košarica. Od mase vagane nakon 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 i 120 minuta ispitivanja, oduzeta je masa košarica kako bi se dobila masa tableta u određenom vremenu.

Test bubrenja također je proveden u razdoblju od 12 tjedana. Tablete su vagane svakih tjedan dana, a svaki drugi tjedan stavljena je nova količina pufera.

3.3.5. Ispitivanje mehaničkih svojstava

U svrhu ispitivanja mehaničkih svojstava razmatranih materijala, provedeno je vlačno ispitivanje. Epruvete za ispitivanje mehaničkih svojstava pripremljene su umješavanjem 40 g čistog PLA, te umješavanjem 40 g mješavine polimera (omjera PLA : PCL = 20 : 80, PLA : PCL = 50 : 50 i PLA : PCL = 80 : 20) 5 minuta, pri 180 °C uz 45 o/min u Brabender gnjetilici. Dobivene mješavine tlačene su hidrauličkom prešom u pločice oblika 12 cm x 12 cm x 0,1 cm, pomoću kalupa. Prije samog prešanja mješavine su se u kalupu predgrijavale 4 minute pri 180 °C, a zatim su se pri istoj temperaturi i prešale, također 4 minute. Kako bi se pločice što prije ohladile, stavljene su 4 minute u drugu prešu s vodenim hlađenjem. Iz dobivenih pločica izrezano je po šest epruveta u obliku trakica, veličine 12 cm x 1 cm x 0,1 cm. Vlačno ispitivanje provedeno je na mehaničkoj kidalici *Zwick 1445*, pri brzini istezanja od 5 mm/min i razmaku čeljusti od 50 mm. *Zwick 1445* univerzalni je uređaj za mehanička ispitivanja vlačne čvrstoće, odvajanja, relaksacije, cijepanja, histereze i smika. ^[43]

Kao rezultat vlačnog ispitivanja dobiva se deformacijska krivulja, prikazana na slici 16. Naprezanje, σ je definirano silom koja djeluje na jedinicu poprečnog presjeka epruvete i izražava se jedinicama N mm^{-2} ili MPa. Deformacija je izražena kao istezanje, ϵ i predstavlja promjenu duljine epruvete u odnosu na početnu duljinu.



Slika 16. Karakteristične točke na deformacijskoj krivulji ^[45]

Youngov modul, E predstavlja konstantu proporcionalnosti u području gdje je naprezanje proporcionalno s istezanjem. Određuje se u području malih deformacija iz nagiba linearnog dijela krivulje – na grafu područje do točke P. Nakon točke E, deformacije prelaze iz elastične (povratne) u plastične (trajne). Kao maksimum na krivulji u području malih deformacija javlja se granica razvlačenja u točki T'. Pri ovom se naprezanju na epruveti javlja nagla kontrakcija, tzv. „vrat“. Maksimalno naprezanje koje materijal može podnijeti naziva se vlačna čvrstoća, σ_M i iščitava se iz točke M, dok točka B predstavlja točku u kojoj nastupa lom materijala i karakterizirana je prekidnom čvrstoćom, σ_B i prekidnim istezanjem, ε_B . Površina ispod krivulje predstavlja rad loma, W . [44]

3.3.6. Ispitivanje oslobađanja *in vitro*

Brzina oslobađanja djelatne tvari iz stenta ispitana je metodom *in vitro* pomoću uređaja *RC-6D Dissolution Tester*, proizvođača *Nanbei*, prikazanog na slici 17. Uređaj se sastoji od šest posuda unutar kojih se može dodati miješalo i košarica koja osigurava uronjenost ispitivanog predmeta u medij. Brzina vrtnje miješala može se namjestiti između 20 i 200 o/min, a temperatura u rasponu od sobne temperature do 45 °C. [46] Tablica 2 sadrži procesne uvjete kod kojih je proveden eksperiment.



Slika 17. Uređaj za ispitivanje oslobađanja djelatnih tvari

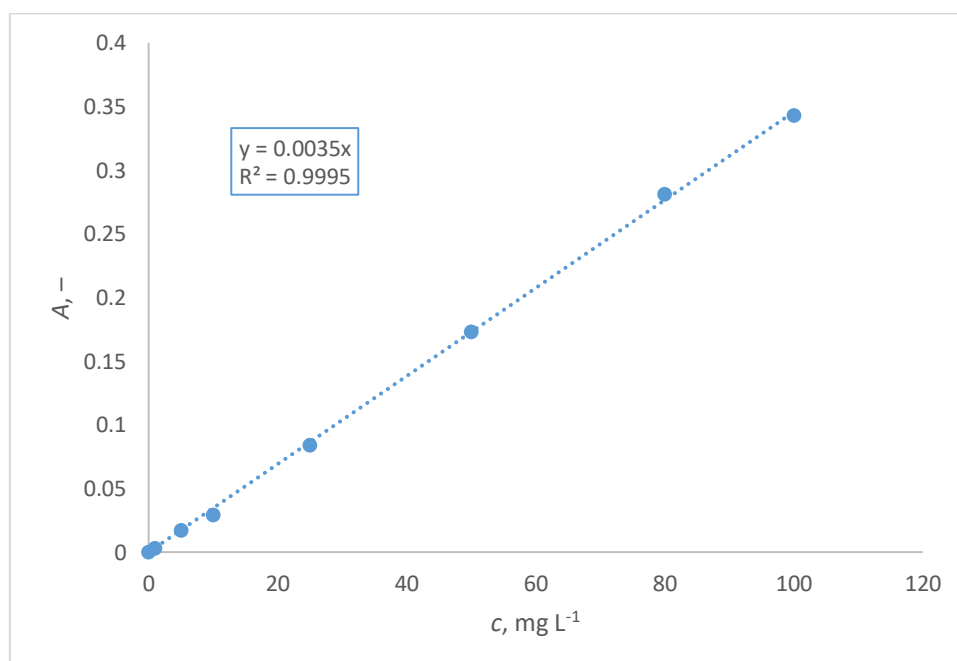
Tablica 2. Procesni uvjeti ispitivanja brzine oslobađanja DRN-a metodom *in vitro*

Predmet ispitivanja	Stent
USP* aparatura	II (lopatice)
Brzina okretaja	75 o/min
Temperatura	37 °C
Medij	Fosfatni pufer
pH medija	4,5
Volumen medija	1 L
Vrijeme uzorkovanja	10, 15, 20, 30, 45, 60, 80, 120, 135, 150, 390, 480, 1260 min

* USP – *United States Pharmacopeia* – Farmakopeja Sjedinjenih Američkih Država

Uzorci su filtrirani filtrom Chromafil Xtra H-PTFE-45/25 veličine pora 0,45 μm i analizirani pomoću UV/Vis spektrofotometra pri valnoj duljini od 298 nm, što odgovara maksimumu apsorbcije dronedarona u fosfatnom puferu.

Određivanje koncentracije dronedarona u uzorcima provodi se pomoću umjernog dijagrama prikazanog na slici 18. Umjerni dijagram pripremi se tako da se izmjere apsorbcije standardnih otopina dronedaron-hidroklorida u fosfatnom puferu, koncentracija 1, 5, 10, 25, 50, 80 i 100 mg L^{-1} .



Slika 18. Umjerni dijagram dronedaron-hidroklorida u fosfatnom puferu (pH = 4,5)

3.4. Obrada podataka

3.4.1. Standardna devijacija

Odstupanje promjera filameta od željene vrijednosti izraženo je standardnom devijacijom (σ) koja se računa prema formuli 1.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2}{N}} \quad (1)$$

N je broj uzoraka, x_i je izmjereni promjer na određenom dijelu filameta, a μ predstavlja poznatu vrijednost u odnosu na koju se računa odstupanje. Računato je odstupanje od 1,75 mm kao ciljane vrijednosti, ali i odstupanje od srednjeg promjera filameta. Izračunata je i relativna standardna devijacija, izražena postotno (σ_0), prikazana formulom 2.

$$\sigma_0 = \frac{\sigma}{\mu} \cdot 100 \quad (2)$$

3.4.3. Statistički model

Za obradu podataka dobivenih mjerenjem debljine pripremljenih filamenata korišten je program *State-Ease Design Expert 7.0* i faktorski plan pokusa.

Tablica 3. Prikaz plana pokusa i odziva u programu *Design Expert 7*

Std	Run	Block	Factor 1 A: Brzina rpm	Factor 2 B: Temperatura °C	Factor 3 C: Udio PCL %	Response 1 Promjer mm	Response 2 Varianca mm ²
14	1	Block 1	20	160	80	1.9	0.0488
20	2	Block 1	20	160	0	1.79	0.0368
18	3	Block 1	30	170	80	1.72	0.0605
3	4	Block 1	30	160	20	2.04	0.0205
4	5	Block 1	10	170	20	1.5	0.0758
9	6	Block 1	30	160	50	1.6	0.0315
21	7	Block 1	30	160	0	1.65	0.0148
11	8	Block 1	20	170	50	1.55	0.0608
13	9	Block 1	10	160	80	1.35	0.2003
7	10	Block 1	10	160	50	1.82	0.014
24	11	Block 1	30	170	0	1.49	0.151
1	12	Block 1	10	160	20	1.37	0.2333
16	13	Block 1	10	170	80	1.99	0.1203
15	14	Block 1	30	160	80	1.79	0.0634
6	15	Block 1	30	170	20	1.69	0.0533
17	16	Block 1	20	170	80	1.79	0.044
12	17	Block 1	30	170	50	1.49	0.171
8	18	Block 1	20	160	50	1.65	0.0198
10	19	Block 1	10	170	50	1.71	0.0423
5	20	Block 1	20	170	20	1.85	0.029
2	21	Block 1	20	160	20	1.86	0.0205
19	22	Block 1	10	160	0	1.62	0.0653
22	23	Block 1	10	170	0	1.58	0.0488
23	24	Block 1	20	170	0	1.63	0.0833

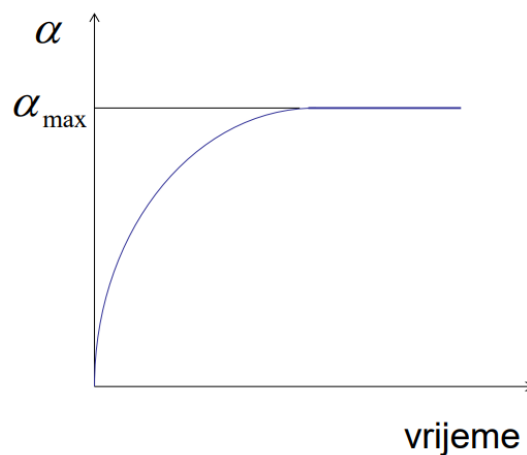
Definirane su tri varijable (brzina, temperatura i udio PCL-a), njihove razine te odzivi, to jest debljina filameta i odstupanje izraženo varijancom, kao što je to prikazano tablicom 3. Vrijednosti R^2 su pokazale da je u obradi najbolje upotrijebiti 2FI model koji uključuje interakciju dva parametra. Analizom varijance dobivene su F i p -vrijednosti koje ukazuju na statistički značaj pojedinih varijabli u modelu njihovih interakcija i samog modela.

3.4.2. Stupanj bubrenja

Stupanj bubrenja predstavlja količinu kapljevine koju apsorbira jedinična masa polimera, prema formuli 3.

$$\alpha, \% = \frac{m - m_0}{m_0} * 100 \quad (3)$$

Polimeri bubre do maksimalnog ili ravnotežnog stupnja, α_{\max} , kada dolazi do uspostavljanja termodinamičke ravnoteže polimer-otapalo. Grafički prikaz ovisnosti stupnja bubrenja o vremenu dan je slikom 19. ^[47] Nakon toga može doći do tzv. neograničenog bubrenja, to jest spontanog prelaska bubrenja u otapanje i tada se stupanj bubrenja smanjuje. ^[42]



Slika 19. Grafički prikaz ovisnosti stupnja bubrenja o vremenu

4. REZULTATI

U ovom su poglavlju tablično, slikama i grafički prikazani rezultati ispitivanja pripremljenih filamenata, tableta i stentova.

Fotografije na slici 20 prikazuju preliminarne filamente izrađene kod 170 °C i 57 o/min.

Na slici 21 nalazi se DSC termogram koji prikazuje drugi ciklus zagrijavanja čistih polimera PLA i PCL te njihovih mješavina.

Tablica 4 prikazuje DSC rezultate očitane iz drugog ciklusa zagrijavanja. Očitani su temperatura staklastog prijelaza T_g , temperatura kristalizacije T_c , temperatura taljenja T_m , temperatura hladne kristalizacije T_{cc} , entalpija kristalizacije ΔH_c , entalpija hladne kristalizacije ΔH_{cc} te entalpija taljenja ΔH_m za PCL i PLA u pojedinom uzorku.

Fotografije u tablicama 5, 6 i 7 prikazuju filamente dobivene kod odgovarajućih omjera polilaktične kiseline i polikaprolaktona, ekstrudirane kod navedene temperature i brzine okretaja pužnog vijka.

Tablice 8 i 9 prikazuju srednju vrijednost promjera dobivenih filamenata, d_{sr} , standardnu devijaciju s obzirom na srednju vrijednost promjera, $\sigma(d_{sr})$ i s obzirom na ciljanu vrijednost 1,75 mm, $\sigma(\mu)$ te relativnu standardnu devijaciju s obzirom na srednju vrijednost promjera, $\sigma_0(d_{sr})$ i s obzirom na ciljanu vrijednost 1,75 mm, $\sigma_0(\mu)$.

U tablici 10 redom su prikazani filamenti koji su prema statističkom modelu odabrani kao najbolji. Ispisani su njihovi predviđeni promjeri, varijanca i poželjnost.

Slike 22 i 23 su mikrografije tableta isprintanih iz 10 filamenata odabranih statističkim modelom.

Graf na slici 24 prikazuje srednju promjenu mase tableta prilikom uranjanja u fosfatni pufer za tablete isprintane iz filamenata dobivenih ekstruzijom kod definiranih uvjeta. Test se provodio 2 sata.

Grafički prikaz na slici 25 prikazuje stupanj bubrenja tableta, izražen postotno, u periodu od 12 tjedana.

Slika 26 prikazuje epruvete u obliku trakica prije i nakon vlačnog ispitivanja.

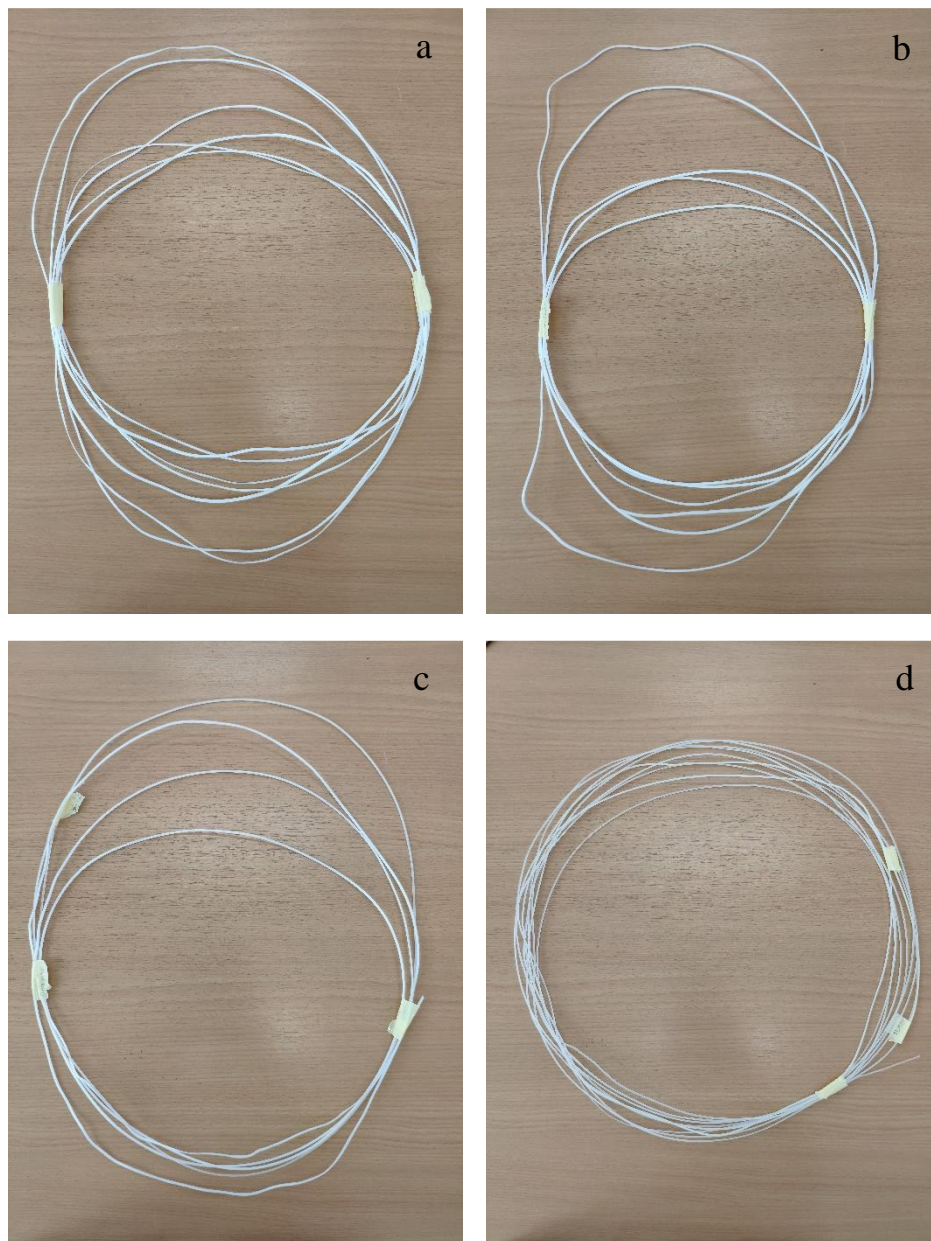
Slika 27 daje grafički prikaz ovisnosti naprezanja o istezanju za čisti PLA te za mješavine PLA : PCL = 80 : 20, PLA : PCL = 50 : 50 i PLA : PCL = 20 : 80.

U tablici 11 ispisani su rezultati ispitivanja mehaničkih svojstava, gdje je σ_Y naprezanje kod granice razvlačenja, ε_Y istezanje kod granice razvlačenja, σ_M vlačna čvrstoća, ε_M istezanje kod vlačne čvrstoće, σ_B prekidna čvrstoća, ε_B prekidno istezanje, E Youngov modul i W rad loma.

Slika 28 je mikrografija isprintanog stenta, za koji se ispitivalo oslobađanje djelatne tvari (dronedaron-hidroklorida) metodom *in vitro*.

Slika 29 prikazuje profil oslobađanja dronedaron-hidroklorida iz stenta.

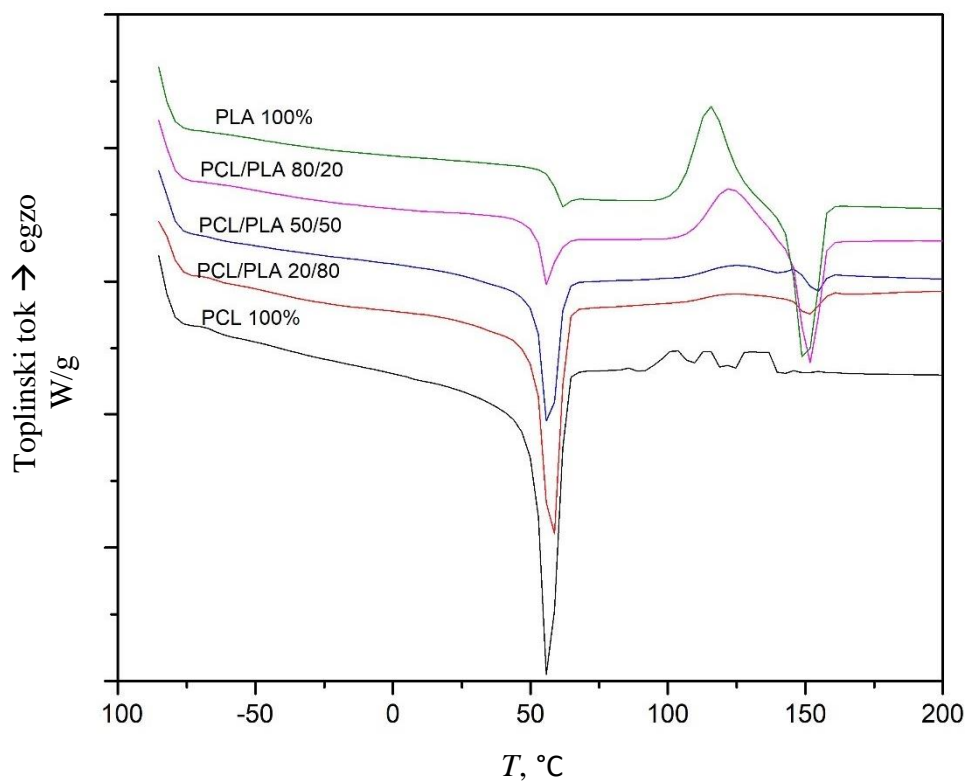
4.1 Izgled preliminarne filamenata



Slika 20. Fotografije filamenata dobivenih pri 170 °C i 57 o/min, kod omjera

- a) PLA : PCL = 20 : 80
- b) PLA : PCL = 50 : 50
- c) PLA : PCL = 80 : 20
- d) PLA : PCL = 100 : 0

4.2. Diferencijalna pretražna kalorimetrija





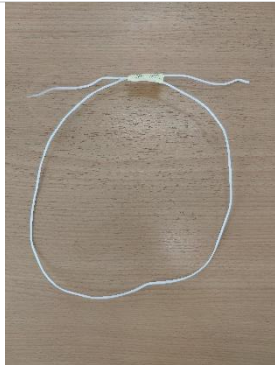






Slika 21. DSC termogram čistih polimera PLA i PCL te njihovih mješavina

Tablica 4. DSC rezultati očitani iz drugog ciklusa zagrijavanja




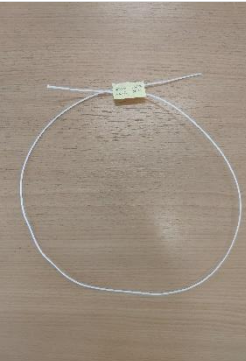








Uzorak	PCL					PLA				
	$T_g/$ $^{\circ}\text{C}$	$T_c/$ $^{\circ}\text{C}$	$\Delta H_c/$ J g^{-1}	$T_m/$ $^{\circ}\text{C}$	$\Delta H_m/$ J g^{-1}	$T_g/$ $^{\circ}\text{C}$	$T_{cc}/$ $^{\circ}\text{C}$	$\Delta H_{cc}/$ J g^{-1}	$T_m/$ $^{\circ}\text{C}$	$\Delta H_m/$ J g^{-1}
PCL	-64,6	18,7	58,90	56,0	65,35	-	-	-	-	-
PLA : PCL 20 : 80	-63,8	25,4	41,99	57,3	44,91	-	121,8	1,93	150,2	3,21
PLA : PCL 50 : 50	-64,4	26,1	25,44	56,6	23,33	-	125,0	4,98	153,2	1,85
PLA : PCL 80 : 20	-60,8	28,9	6,86	56,7	6,78	-	122,5	17,52	151,5	17,88
PLA	-	-	-	-	-	58,5	115,2	26,89	149,6	27,15

4.3. Izgled filamenata







Tablica 5. Usporedba filamenata pripremljenih miješanjem PLA i PCL-a u omjeru 20 : 80 kod različitih uvjeta ekstrudiranja

	PLA : PCL = 20 : 80		
	155 °C	160 °C	170 °C
10 o/min			
20 o/min			
30 o/min			

Tablica 6. Usporedba filamenata pripremljenih miješanjem PLA i PCL-a u omjeru 50 : 50 i 80 : 20 kod različitih uvjeta ekstrudiranja

	PLA : PCL = 50 : 50		PLA : PCL = 80 : 20	
	160 °C	170 °C	160 °C	170 °C
10 o/min				
20 o/min				
30 o/min				

Tablica 7. Filamenti dobiveni ekstrudiranjem čistog PLA kod različitih uvjeta ekstrudiranja

	PLA	
	160 °C	170 °C
10 o/min		
20 o/min		
30 o/min		

4.4. Promjer filamenata

Tablica 8. Srednja vrijednost promjera dobivenih filamenata, standardna devijacija i relativna standardna devijacija za omjere PLA : PCL = 50 : 50, PLA : PCL = 80 : 20 te za čisti PLA

Omjer	PLA : PCL = 50 : 50					
Temperatura	160 °C			170 °C		
Broj okretaja, o/min	10	20	30	10	20	30
N	10					
d_{sr}, mm	1,82	1,65	1,60	1,71	1,55	1,49
σ (d_{sr}), mm	0,10	0,09	0,09	0,20	0,14	0,32
σ_0 (d_{sr}), %	5,24	5,68	5,93	11,76	8,86	21,58
μ, mm	1,75					
σ (μ), mm	0,12	0,14	0,18	0,21	0,25	0,41
σ_0 (μ), %	6,76	8,03	10,14	11,75	14,08	23,63
Omjer	PLA : PCL = 80 : 20					
Temperatura	160 °C			170 °C		
Broj okretaja, o/min	10	20	30	10	20	30
N	10					
d_{sr}, mm	1,37	1,86	2,04	1,50	1,85	1,69
σ (d_{sr}), mm	0,29	0,09	0,07	0,10	0,14	0,22
σ_0 (d_{sr}), %	21,36	4,93	3,48	6,93	7,45	13,14
μ, mm	1,75					
σ (μ), mm	0,48	0,14	0,29	0,28	0,17	0,23
σ_0 (μ), %	27,60	8,18	16,78	15,73	9,73	13,19
Omjer	PLA 100 %					
Temperatura	160 °C			170 °C		
Broj okretaja, o/min	10	20	30	10	20	30
N	10					
d_{sr}, mm	1,62	1,79	1,65	1,58	1,63	1,49
σ (d_{sr}), mm	0,22	0,19	0,06	0,13	0,26	0,29
σ_0 (d_{sr}), %	13,43	10,56	3,71	8,55	16,00	19,38
μ, mm	1,75					
σ (μ), mm	0,26	0,19	0,12	0,22	0,29	0,39
σ_0 (μ), %	14,60	10,95	6,94	12,62	16,49	22,20

Tablica 9. Srednja vrijednost promjera dobivenih filamenata, standardna devijacija i relativna standardna devijacija za omjer PLA : PCL = 20 : 80

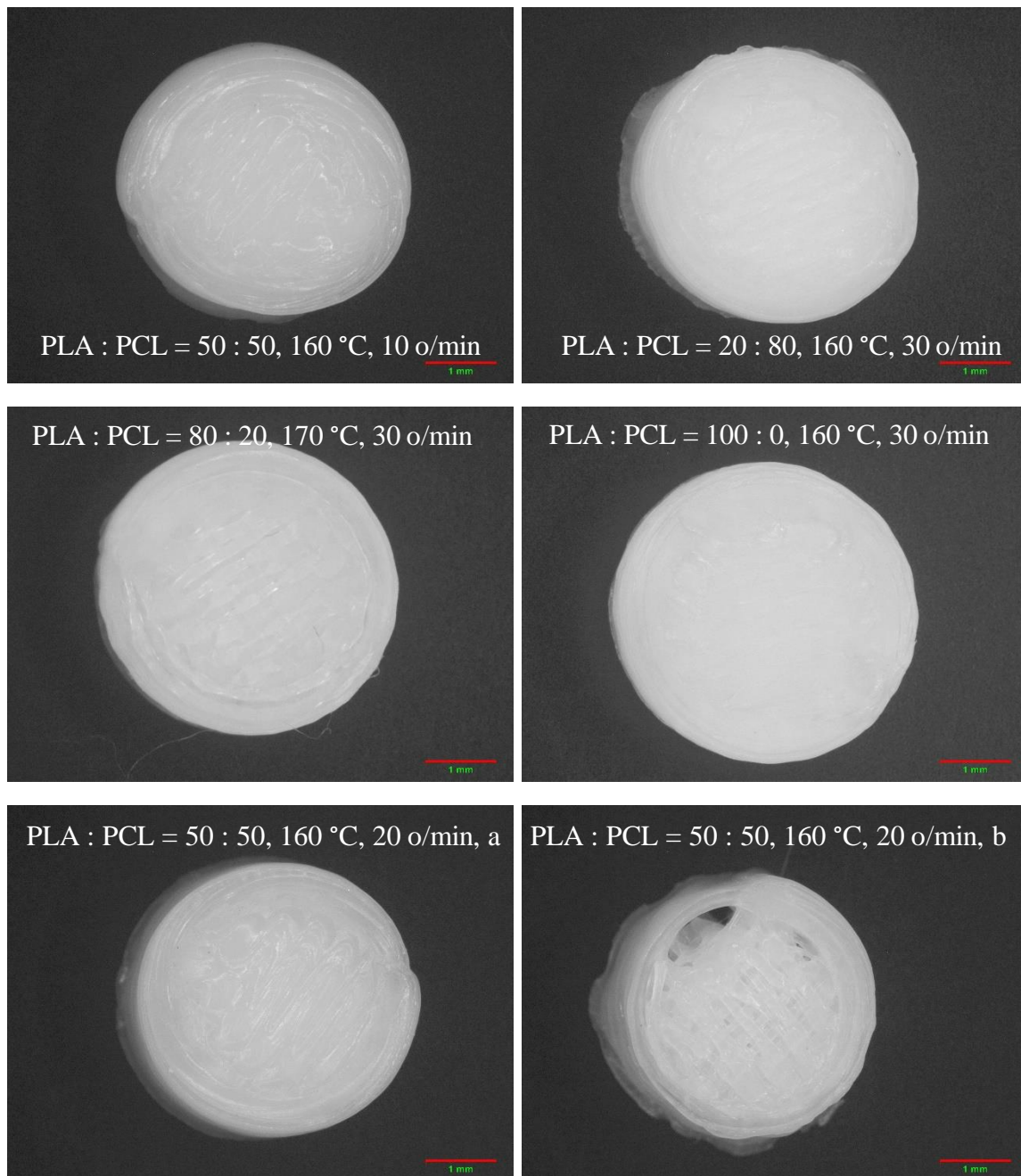
Omjer	PLA : PCL = 20 : 80								
Temperatura	155 °C			160 °C			170 °C		
Broj okretaja, o/min	10	20	30	10	20	30	10	20	30
N	10								
d_{sr} , mm	1,61	1,41	1,94	1,35	1,90	1,79	1,99	1,79	1,72
$\sigma(d_{sr})$, mm	0,15	0,22	0,12	0,19	0,17	0,25	0,26	0,21	0,24
$\sigma_0(d_{sr})$, %	9,4	15,92	6,44	14,15	8,79	13,81	12,85	11,5	14,19
μ , mm	1,75								
$\sigma(\mu)$, mm	0,21	0,41	0,22	0,45	0,22	0,25	0,35	0,21	0,25
$\sigma_0(\mu)$, %	11,78	23,28	12,75	25,57	12,62	14,38	19,82	11,99	14,06

4.5. Rezultati statističkog modela

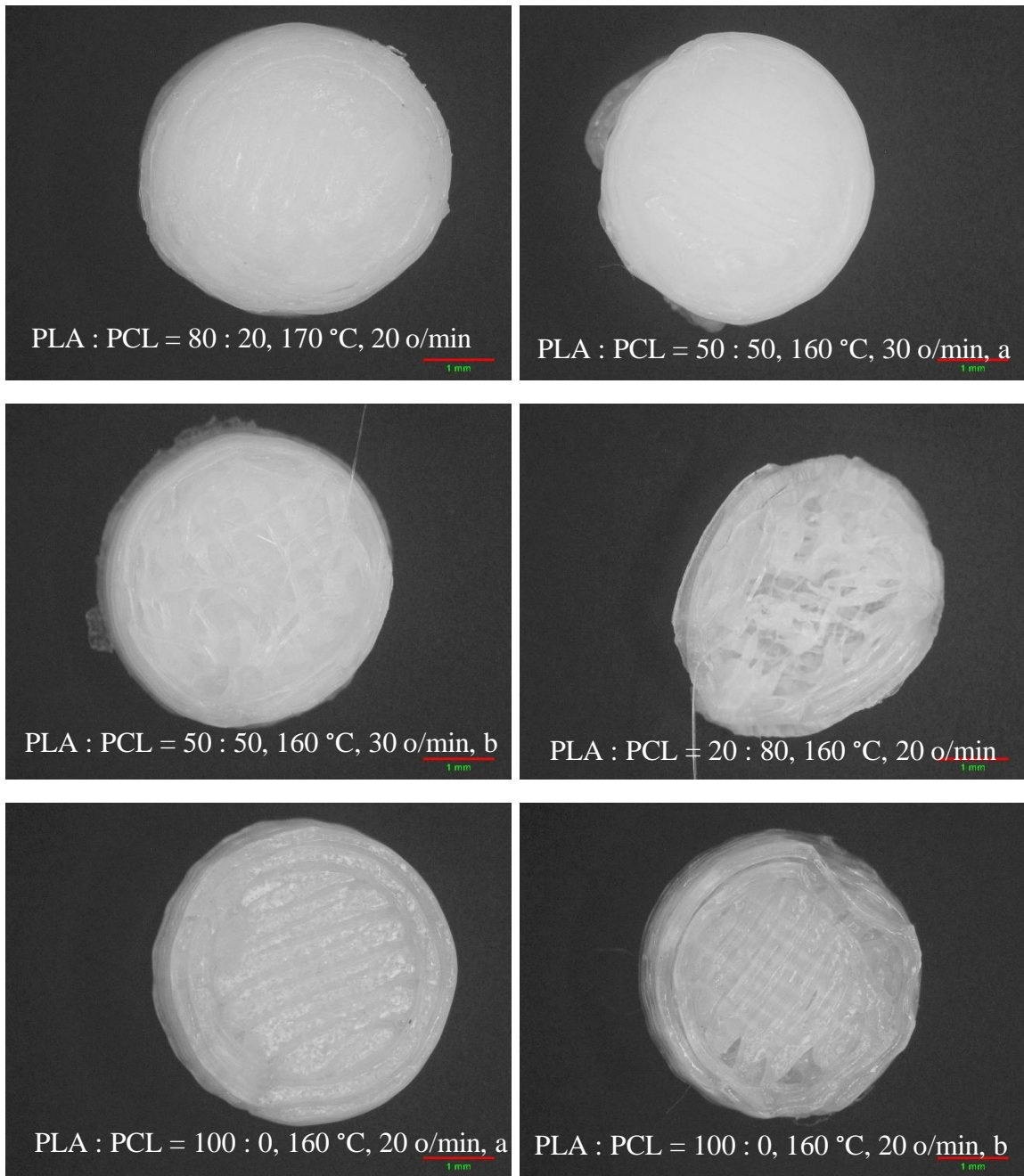
Tablica 10. Najbolji filamenti prema statistici

Redoslijed	Omjer PLA : PCL	Temperatura, °C	Broj okretaja, o/min	Promjer, mm	Varijanca, mm ²	Poželjnost
1	50 : 50	160	10	1,72	0,018	0,81
2	20 : 80	160	30	1,75	0,049	0,73
3	80 : 20	170	30	1,76	0,049	0,68
4	100 : 0	160	30	1,70	0,021	0,64
5	50 : 50	160	20	1,68	0,018	0,54
6	20 : 80	170	30	1,76	0,079	0,53
7	80 : 20	170	20	1,79	0,025	0,44
8	50 : 50	160	30	1,67	0,027	0,35
9	20 : 80	160	20	1,80	0,051	0,18
10	100 : 0	160	20	1,80	0,034	0,13

4.6. Mogućnost 3D printa

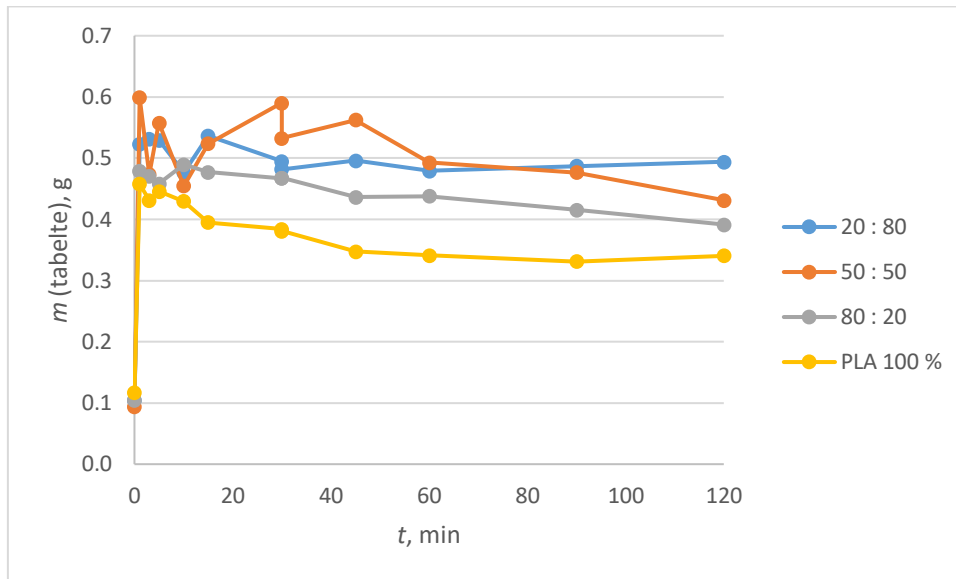


Slika 22. Mikrografije isprintanih tableta



Slika 23. Mikrografije isprintanih tableta

4.7. Test bubrenja



Slika 24. Srednja promjena mase tableta u vremenu

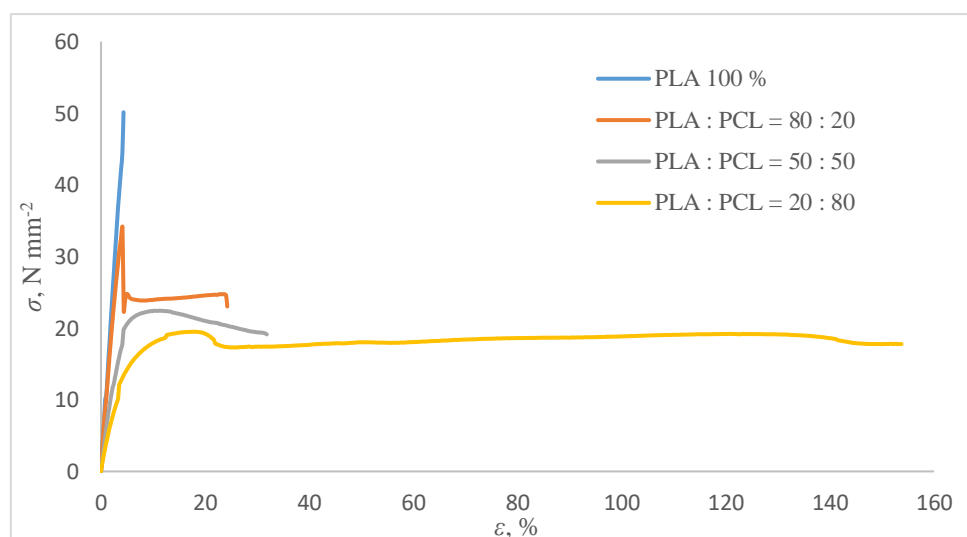


Slika 25. Grafički prikaz procesa bubrenja

4.8. Vlačno ispitivanje



Slika 26. Epruvete prije i nakon vlačnog ispitivanja

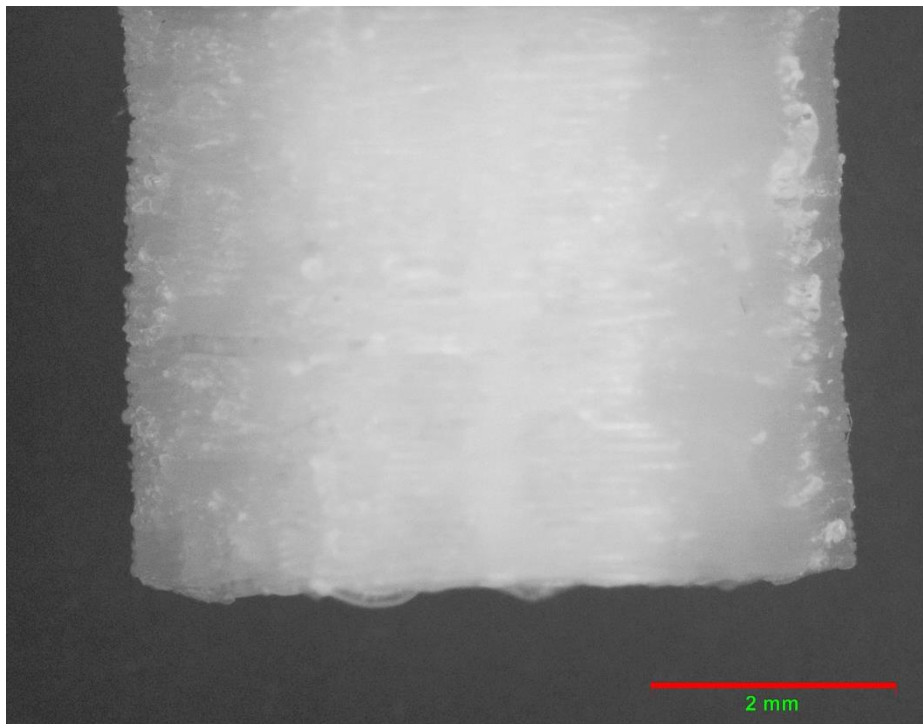


Slika 27. Grafički prikaz ovisnosti napreznja o istezanju

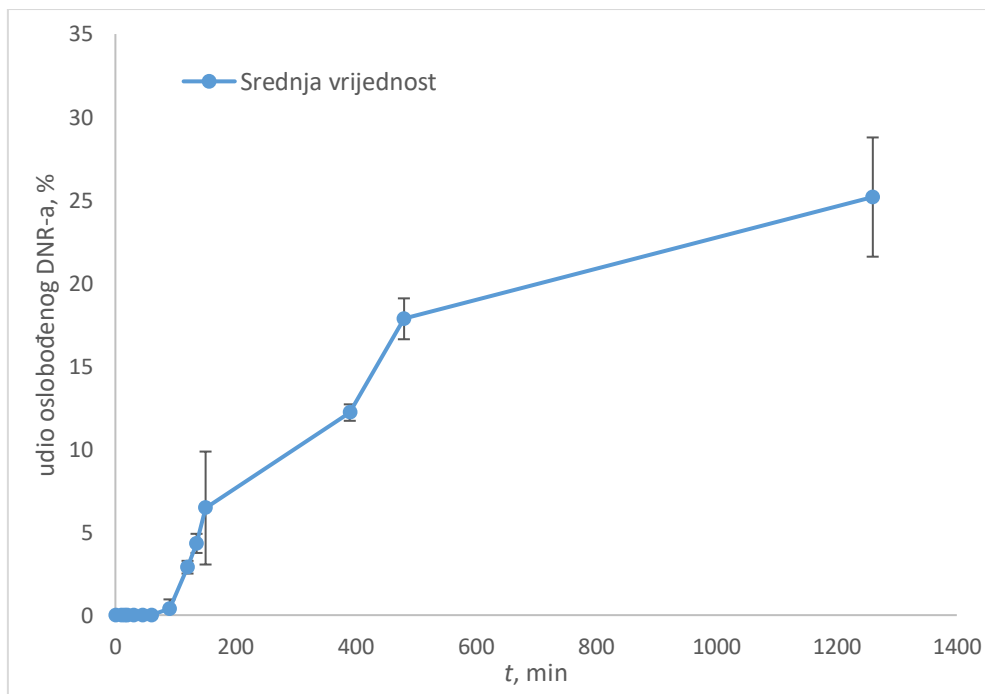
Tablica 11. Rezultati ispitivanja mehaničkih svojstava

Uzorak	$\sigma_Y, N\ mm^{-2}$	$\epsilon_Y, \%$	$\sigma_M, N\ mm^{-2}$	$\epsilon_M, \%$	$\sigma_B, N\ mm^{-2}$	$\epsilon_B, \%$	$E, N\ mm^{-2}$	$W, N\ m$
PLA : PCL 20 : 80	19,5	17,4	19,5	18,6	17,8	153,8	369,7	11,9
PLA : PCL 50 : 50	22,5	10,3	22,4	11,6	19,1	31,9	564,0	3,2
PLA : PCL 80 : 20	35,3	4,2	24,8	22,6	23,0	24,2	992,2	3,2
PLA	–	–	50,2	4,3	50,1	4,3	1118,3	0,6

4.9. Ispitivanje oslobađanja *in vitro*



Slika 28. Mikrografija isprintanog stenta



Slika 29. Profil oslobađanja dronedaron-hidroklorida

5. RASPRAVA

5.1. Odabir uvjeta ekstruzije

Cilj ovog istraživanja bio je procesom ekstrudiranja taljenjem pripremiti filamente koji se sastoje od biorazgradivih materijala, polilaktične kiseline i polikaprolaktona, a koji su pogodni kao sirovina za proces 3D tiska. Ispitani su različiti procesni uvjeti te različit omjer PLA i PCL-a. Pomoću odgovarajućih metoda karakterizacije, procijenjena je pogodnost dobivenih filamenata za korištenje u 3D tisku. U svrhu prikazivanja namjene odabranog filameta, isprintan je bioresorptivni stent na temelju izrađenog CAD model.

Prilikom ekstrudiranja taljenjem, ekstruderu je potrebno zadati brzinu vrtnje pužnog vijka i temperaturu zagrijavanja. Brzina vrtnje vijka utječe na zadržavanje materijala u cilindru. Ako je brzina vrtnje prevelika, neće doći do potpunog taljenja materijala i materijal će djelomično zaostati u obliku granula, što može uzrokovati začepljenje ekstrudera. Ako je brzina vrtnje premala, materijal će se predugo zadržati u cilindru, što može dovesti do razgradnje materijala. Temperatura zagrijavanja ekstrudera mora biti viša od temperature taljenja materijala koji se obrađuje. Previsoka temperatura pak može uzrokovati razgradnju materijala. ^[20]

Dakle, prije samog ekstrudiranja potrebno je poznavati temperature taljenja materijala koji se ekstrudira. Prema Gokhari i sur. ^[1], temperatura taljenja PLA iznosi između 160 °C i 180 °C, dok McLaughlin i Thomas ^[36] procjenjuju da se PCL tali pri 60 °C. Kako bi se utvrdile temperature taljenja mješavina PLA i PCL, pripremljeni su filamenti u omjerima PLA : PCL = 20 : 80, 50 : 50, 80 : 20, ekstrudirani pri 170 °C i 57 o/min. Dobivene su mješavine (prikazane na slici 20), kao i čisti PLA i PCL, analizirane diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom. Rezultati DSC-a prikazani su slikom 21 i tablicom 4. Sve mješavine pokazuju da je talište PCL-a približno 60 °C, a PLA približno 150 °C. Na krivuljama se može uočiti hladna kristalizacija PLA, što ukazuje na to da PLA nije dosegnuo potpuni stupanj kristalnosti tijekom hlađenja nakon prerade. Temperatura staklastog prijelaza čistog PLA javlja se pri oko 60 °C. Na toj se temperaturi preklapa s talištem PCL-a, zbog čega je teško odrediti staklište PLA u mješavinama s PCL-om. Staklište PCL-a u svim je mješavinama pri sličnoj temperaturi kao i staklište čistog PCL-a, približno -60 °C. Iz činjenice da se temperature staklastog prijelaza ne mijenjaju značajno za različite udjele pojedinog materijala u smjesi, proizlazi da su PLA i PCL međusobno nemješljivi. Slične rezultate o nemješljivosti smjesa PLA

i PCL-a dobili su i Navarro-Baena i sur ^[24], koji su ispitivali smjese u masenim omjerima PLA : PCL = 30 : 70, 50 : 50 i 70 : 30.

Za ekstruziju smjese dvaju nemješljivih polimera, temperatura zagrijavanja ekstrudera mora se podesiti tako da bude veća od krajnje temperature taljenja polimera koji se tali pri višoj temperaturi, što je u ovom slučaju PLA. Maksimum taljenja PLA postiže se, kod različitih smjesa, u rasponu temperatura od 149,6 do 153,2 °C. Ipak, temperatura završetka taljenja PLA prelazi 155 °C, zbog čega se u daljnjem istraživanju ekstruzija provodi pri 160 °C te pri 170 °C. Za mješavinu PLA : PCL = 20 : 80 temperatura završetka taljenja niža je od 155 °C, tako da se za tu smjesu u obzir uzela i temperatura od 155 °C.

U istraživanju su se koristile brzine vrtnje pužnog vijka od 10, 20 i 30 o/min. Niske brzine vrtnje odabrane su zbog toga što preliminarni filamenti, ekstrudirani pri 57 o/min rezultiraju neravnim, „kvrjavim“ filamentima. Kvrge nastaju kad filament prebrzo izlazi i ventilator ga ne stigne dovoljno ohladiti. Filament se iz ekstrudera izvlačio ručno pa su neke kvrge na filamentima uzrokovane i ljudskim faktorom.

5.2. Izgled i promjer filamenata

Osim već opisanih „kvrga“ na filamentima, kao strukturni defekt često se javljalo i izduženje filameta. Do toga dolazi zbog previsoke temperature ekstrudiranja. Izlazni filament se uslijed vlastite težine izdužuje zbog čega ga je bilo teško ekstrudirati čak i uz pridržavanje. Također, filament je na previsokoj temperaturi postajao ljepljiv i zapinjao je za stijenke ekstrudera, što je uzrokovalo dodatne neravnine. Izgled dobivenih filamenata vidljiv je na slikama u tablicama 5, 6 i 7.

Ispitano je ukupno dvadeset i sedam kombinacija raznih uvjeta za proizvodnju optimalnog filameta. Radi lakšeg odabira najboljeg filameta, pomičnim mjerilom su izmjereni promjeri filamenata na 10 različitih mjesta, iz čega je izračunat srednji promjer i standardna devijacija. Podaci su obrađeni programom *State-Ease Design Expert 7.0* i faktorskim planom pokusa. Optimiranje je provedeno ciljanjem traženog promjera filameta 1,75 mm uz uvjet minimalne vrijednosti varijance. Analizom varijance dobivene su F i p -vrijednosti koje ukazuju na statistički značaj pojedinih varijabli u modelu njihovih interakcija i samog modela. Dobiven je model koji nema statistički značaj, ali provedena statistička analiza daje mogućnost odabira optimalnih uvjeta. U tablici 10 prikazano je deset filamenata koji najbolje odgovaraju zadanim uvjetima, a poredani su prema poželjnosti.

Izrađen je jednostavan CAD model tablete kako bi se ispitala mogućnost printa odabranim filamentima. Mikrografije isprintanih tableta vidljive su na slikama 22 i 23.

Kao najbolji filament, s poželjnosti od 81 %, program je odabrao onaj masenog omjera PLA : PCL = 50 : 50, ekstrudiran pri 160 °C i 10 o/min. Ekstruzija ovog filameta prošla je bez problema i na filamentu se ne vide strukturni defekti. Srednja debljina filameta ide prema gornjoj granici prihvatljivosti (1,82 mm), dok je relativna standardna devijacija najmanja od svih ispitanih filamenata. Ovaj filament od svoje srednje vrijednosti odstupa samo 5,24 %, dok od željene vrijednosti (1,75 mm) odstupa 6,76 %. Kao ciljana vrijednost postavljena je debljina 1,75 mm, budući da ta veličina odgovara mlaznici 3D pisaa korištenog za tisak. Isprintano je šest tableta ujednačenog izgleda i veličine, bez strukturnih defekata, kao što je to vidljivo na slici 22.

Sljedeći filament s poželjnosti od 73 %, masenog je omjera PLA : PCL = 20 : 80, ekstrudiran pri 160 °C i 30 o/min. Prilikom ekstruzije, ovaj se filament na mjestima izdužuje te je njegova standardna devijacija nešto veća, ali 3D tisak tableta prolazi dobro i dobiveno je šest ujednačenih tableta bez strukturnih defekata.

Sljedeći odabrani filament s poželjnosti od 68 %, masenog je omjera PLA : PCL = 80 : 20, ekstrudiran pri 170 °C i 30 o/min. Ekstruzija ovog filameta prošla je relativno lako te je izračunata standardna devijacija slična kao od prethodnog filameta. Ipak, zbog mjestimičnih zadebljanja bilo je otežano printanje pa su isprintane samo tri tablete.

Četvrti po redu odabrani filament, čisti je PLA, ekstrudiran pri 160 °C i 30 o/min. Prilikom ekstruzije on se dosta izdužuje pa je njegova srednja debljina u donjoj granici prihvatljivosti. Ipak, uspjelo se isprintati šest tableta bez strukturnih defekata.

Od ostalih filamenata odabran je PLA : PCL = 80 : 20, ekstrudiran pri 170 °C i 30 o/min. Zbog izduživanja prilikom ekstruzije dobiven je pretanak filament. Isprintane su tri tablete bez strukturnih defekata, dok su na preostale tri tablete, zbog premale debljine filameta, vidljive rupe. Idući je filament PLA : PCL = 20 : 80, ekstrudiran pri 170 °C i 30 o/min. Zbog prevelikog odstupanja u debljini filameta, tablete se nisu uspjele isprintati. Slijedi filament PLA : PCL = 80 : 20, pri 170 °C i 20 o/min. Pomoću njega su isprintane tri tablete bez strukturnih defekata, dok daljnji tisak nije bio moguć zbog prevelike debljine filameta. Idući je filament PLA : PCL = 50 : 50, ekstrudiran pri 160 °C i 30 o/min. Ovaj je filament ispao pretanak te je dobiveno šest tableta s vidljivim strukturnim defektima. Pomoću sljedećeg

filamenta, PLA : PCL = 20 : 80, ekstrudiranog pri 160 °C i 20 o/min, zbog prevelikih odstupanja u debljini filameta, uspjelo se isprintati samo nekoliko početnih slojeva tablete. Posljednji je odabrani filament PLA : PCL = 100 : 0, ekstrudiran pri 160 °C i 20 o/min. Pomoću njega su se uspjele isprintati tri tablete bez strukturnih defekata, dok su u preostale tri tablete vidljive rupe zbog premale debljine filameta.

5.2. Test bubrenja

Test bubrenja proveden je za tablete isprintane pomoću četiri filameta koji su statističkom analizom odabrani kao najbolji. Po tri tablete uzoraka PLA : PCL = 50 : 50 (ekstrudiran pri 160 °C i 10 o/min), PLA : PCL = 20 : 80 (ekstrudiran pri 160 °C i 30 o/min), PLA : PCL = 80 : 20 (ekstrudiran pri 170 °C i 30 o/min) i PLA 100 % (ekstrudiran pri 160 °C i 30 o/min) uronjene su u fosfatni pufer (pH = 4,5) pomoću košarice, a zatim su se u određenim vremenskim razmacima vadile iz pufera zajedno s košaricom i vagale.

Graf na slici 24 prikazuje srednju promjenu mase tableta u vremenu, za razdoblje od 120 minuta. Početna masa tableta iznosila je približno 0,1 g. Već nakon prve minute provođenja eksperimenta, izmjeren je značajan porast mase tableta na 0,45 – 0,6 g i ta se masa, uz manja odstupanja, održala tijekom svih 120 minuta ispitivanja. Ipak, povećanje mase ispitivanih tableta samo je prividno. Nakon provedenog eksperimenta, tablete su se osušile i ponovno vagale. Njihova masa ostala je nepromijenjena u odnosu na početnu. Do prividnog povećanja mase došlo je zbog težine kapljica otapala zaostalih na površini tablete i košarice.

Novi test bubrenja proveden je tako da su po tri tablete od četiri odabrana uzorka uronjene u fosfatni pufer u periodu od 12 tjedana. Grafički prikaz procesa bubrenja dan je na slici 25. Iz grafa je vidljivo da se stupanj bubrenja povećava kroz 6 tjedana ispitivanja, a zatim postiže ravnotežni stupanj. Na grafu su vidljive oscilacije, do kojih je došlo zbog kapljica otapala zaostalih na tableti prilikom vaganja te zbog promjena u temperaturi okoline.

Iz nagiba početnog dijela krivulje bubrenja može se izračunati brzina bubrenja pojedinog materijala. Manji nagib odgovara sporijem procesu bubrenja, dok veći nagib označava brže bubrenje. ^[47] Iz grafa je vidljivo da se s povećanjem udjela PLA u materijalu povećava i nagib krivulje, dakle bubrenje se odvija brže; odnosno veći udio PCL-a rezultira sporijim bubrenjem.

5.3. Vlačno ispitivanje

Kako bi se neki materijal mogao primijeniti za izradu stenta, njegova mehanička svojstva moraju ispunjavati određene kriterije. Jedan od najvažnijih kriterija je visoka radijalna čvrstoća, koja je bitna za adekvatno podupiranje krvne žile. Ona se može povisiti većom debljinom stijenke stenta, ali deblji stent će ometati protok krvi i povećati rizik od tromboze. Istraživanja su zato usmjerena na pronalaženje materijala koji ima dovoljnu radijalnu čvrstoću uz tanju stijenku stenta. ^[30] Visoka elastičnost stenta potrebna je kako ne bi došlo do loma prilikom postavljanja stenta pomoću katetera te kako bi se stent dobro prilagodio stijenci krvne žile. ^[4] Za održavanje željenog promjera stenta, potreban je niski elastični trzaj, odnosno nisko elastično radijalno odbijanje žile. Nakon umetanja stenta potreban je mali pomak u radijalnom smjeru kako bi se žila održala na željenom promjeru i kako bi se izbjeglo prenaprezanje žila. Ako je trzaj preveliki, stent može puknuti. Prilikom ekspanzije žile zbog pritiska uzrokovanog pulsirajućim protokom krvi, dolazi do skraćivanja stenta. Poželjno je što manje skraćivanje jer ono može uzrokovati oštećenje stijenki žila. ^[50]

Za stentove koji se proširuju balonom, poželjan je što veći Youngov modul. Što je modul elastičnosti veći, to je manja vjerojatnost da će doći do kolapsa stenta prilikom elastičnog trzaja. ^[26] Nadalje, poželjna je niska granica razvlačenja kako bi se omogućilo širenje stenta pri prihvatljivom tlaku balona i lakše umetanje stenta u kateter. Visoka vlačna čvrstoća pomaže u postizanju dovoljne radijalne čvrstoće. Obično materijali koji imaju veću vlačnu čvrstoću, imaju i veću granicu razvlačenja pa je kod odabira materijala povoljnog za izradu stenta potreban pažljiv kompromis između pojedinih mehaničkih svojstava. Također, potrebna je dovoljno velika žilavost stenta, kako bi mogao podnijeti deformaciju prilikom ekspanzije. ^[49]

U svrhu ispitivanja vlačne čvrstoće, modula elastičnosti i žilavosti, provedeno je vlačno ispitivanje na uređaju za mehanička ispitivanja *Zwick 1445*. Ispitale su se epruvete izrađene od čistog PLA te mješavina PLA : PCL u omjeru 20 : 80, 50 : 50 i 80 : 20. Rezultati vlačnog ispitivanja prikazani su slikom 27 i tablicom 11.

Najveće vrijednosti vlačne čvrstoće i modula elastičnosti pokazao je čisti PLA ($\sigma_M = 50,17$ MPa, $E = 1118,3$ MPa). Ipak, zbog svoje krтости, nije primjeren kao materijal za izradu stenta i zbog toga mu se, u ovom istraživanju, dodaje PCL. Što je maseni udio PCL-a u mješavini veći, to su vlačna čvrstoća i modul elastičnosti manji, što smanjuje mogućnost adekvatnog podupiranja stijenke krvne žile. S druge strane, smanjuje se i naprezanje u granici razvlačenja te se povećava

žilavost, što pozitivno utječe na svojstva stenta. Optimalni materijal trebao bi imati visoku vlačnu čvrstoću i modul elastičnosti, u kombinaciji s dobrom žilavosti.

Zhukova i sur. ^[51] ispitivali su utjecaj dodatka PCL-a polilaktičnoj kiselini s namjerom primjene dobivenog materijala za proizvodnju koštanih implantata. Koristili su PLA s Youngovim modulom 3295 MPa i granicom razvlačenja 104 MPa. Dodatkom 10 % PCL-a, Youngov modul pao je na 3108 MPa, dok se granica razvlačenja snizila na 85 MPa. Time je potvrđen utjecaj PCL-a na mehanička svojstva koji je pronađen u ovom istraživanju. Guerra i sur. ^[52] proučavali su mehanička svojstva 3D printanih PCL/PLA kompozitnih stentova. Koristili su PLA s Youngovim modulom 108 MPa i prekidnim istežanjem 3,5 %. Rezultati njihovog istraživanja pokazuju kako kompozitni stentovi mogu imati poboljšana mehanička svojstva. Elastični PCL osigurao je da prilikom ekspanzije kod postavljanja stenta u krvnu žilu ne dođe do pucanja materijala, a krti PLA pridonio je tako da spriječi elastični trzaj PLC-a.

5.5. Ispitivanje oslobađanja *in vitro*

Filament koji je statističkom analizom odabran kao najbolji (PLA : PCL = 50 : 50, ekstrudiran pri 160 °C i 10 o/min) korišten je za izradu bioresorptivnog stenta. Idealni bioresorptivni stent uključuje izlučivanje antiproliferativnih i protuupalnih lijekova koji se oslobađaju kroz određeno vrijeme. ^[4] Zbog toga je osnovna konstrukcija pripremljenog modela stenta izrađena od odabranog filameta, a heksagonalni otvori u konstrukciji ispunjeni su drugim filamentom koji sadrži lijek. U ovom istraživanju kao djelatna tvar korišten je dronedaron-hidroklorid (DNR), koji se koristi za liječenje srčanih aritmija. ^[48] Filament koji sadrži DNR, sastoji se od polimera PVA i PEG-a, u masenim omjerima PVA : PEG : DNR = 80 : 10 : 10. ^[37]

Slika 28 prikazuje mikrografiju isprintanog stenta u koji je ugrađen DNR. *In vitro* metodom ispitana je brzina oslobađanja DNR-a iz tri isprintana stenta, u fosfatnom puferu pH = 4,5 i pri 37 °C. Ispitivanje je provedeno pomoću uređaja *RC-6D Dissolution Tester*, prikazanog na slici 16. Tijekom provođenja ispitivanja, u određenim vremenskim razmacima su se uzimali uzorci od 5 mL. Uzorci su analizirani na UV/Vis spektrofotometru pri valnoj duljini od 298 nm, što odgovara maksimumu apsorbancije dronedarona u fosfatnom puferu. Pomoću izmjerene apsorbancije i priređenog umjernog pravca (slika 18), izračunata je količina DNR-a oslobođena u određenom vremenu. Ukupni sadržaj DNR-a u stentu procijenjen je kao jedna desetina mase filameta koji sadrži DNR, utrošenog za izradu stenta. Ispitivanje je provedeno tijekom 21 sata, a dobivena ovisnost udjela oslobođenog DNR-a o vremenu prikazana je na slici 29.

Grafički je prikazana srednja vrijednost udjela oslobođenog DNR-a za tri ispitana stenta, dok je odstupanje između pojedinih vrijednosti određeno kao standardna devijacija što je na grafu prikazano kao raspon. Iz dijagrama je vidljivo da tijekom prvih 60 minuta ispitivanja ne dolazi do oslobađanja DNR-a. Oslobađanje započinje nakon 90 minuta, a nakon 21 sat oslobođeno je oko 25 % DNR-a. Iz dobivenih rezultata može se zaključiti kako će otapanje filameta koji sadrži DNR potrajati nekoliko dana, nakon čega će od stenta ostati samo osnovna konstrukcija izrađena od filameta PLA : PCL = 50 : 50, čije je vrijeme razgradnje znatno duže.

Duže vrijeme razgradnje dijela stenta izrađenog od PLA i PCL-a potvrđuje istraživanje Navarro-Baena i sur. ^[24] Ispitali su *in vitro* razgradnju mješavina PLA i PCL-a u fosfatnom puferu, kod pH = 7,2 – 7,4 i pri 37 °C. Test su provodili u periodu od dvadeset tjedana. Za to vrijeme, masa čistog PLA ostala je nepromijenjena, dok su mješavine PLA i PCL-a izgubile tek 3 % početne mase.

Svrha *in vitro* ispitivanja oslobađanja DNR-a iz stenta je pokušati razumjeti što bi se dogodilo kada bi stent ugradili u krvnu žilu. Pokazano je na koji način je u strukturu stenta moguće ugraditi djelatnu tvar, koja bi se nakon postavljanja stenta u krvnu žilu izlučivala u periodu od nekoliko dana. Nakon toga, u krvnoj žili ostala bi samo osnovna konstrukcija stenta od filameta PLA : PCL = 50 : 50. Ona bi pružala potporu stijenci krvne žile u dužem periodu, sve dok traje njeno zacjeljivanje. Nakon što ispuni svoju namjenu, i taj bi se dio stenta resorbirao u ljudskom tijelu.

Prema Guerri i sur. ^[5] ukupno vrijeme razgradnje stenta izrađenog od PLA je između 12 i 24 mjeseca, dok je vrijeme razgradnje PCL-a veće od 24 mjeseca. Oba polimera imaju relativno dugo vrijeme razgradnje, iz čega se može zaključiti da je materijal koji se sastoji od mješavine PLA i PCL-a pogodan za izradu bioresorptivnih stentova.

Prema literaturi, idealni stent trebao bi izlučivati protuupalne lijekove u periodu od 60 do 90 dana. ^[31] Duži period izlučivanja mogao bi se postići ugradnjom djelatne tvari u filament koji čini osnovnu konstrukciju stenta ili premazivanjem osnovne konstrukcije polimernim premazom koji sadrži djelatnu tvar. ^[53]

6. ZAKLJUČAK

Postupkom ekstrudiranja taljenjem, iz granula polimera polilaktične kiseline i polikaprolaktona, izrađeni su biorazgradivi filamenti. Na temelju uvjeta ekstrudiranja (brzina, temperatura i udio PCL-a), odziva (debljine filemanta) te odstupanja promjera izraženog standardnom devijacijom, provedena je statistička analiza u programu *State-Ease Design Expert 7.0*. Dobiveno je deset filamenata poredanih prema poželjnosti, za koje je ispitana mogućnost 3D tiska. Utvrđeno je da su neki od izrađenih filamenata pogodni kao sirovina za 3D tisak. Kao najbolji filament pokazao se onaj masenog omjera PLA : PCL = 50 : 50, ekstrudiran pri 160 °C i 10 o/min.

Za četiri najbolja filamena, proveden je test bubrenja u periodu od 12 tjedana. Rezultati testa pokazuju da udio pojedinog polimera u filamentu utječe na brzinu bubrenja. Porastom udjela PCL-a u filamentu, bubrenje je sporije.

U svrhu ispitivanja mehaničkih svojstava razmatranih materijala, provedeno je vlačno ispitivanje. Rezultati ispitivanja pokazuju da dodatak PCL-a polilaktičnoj kiselinu pozitivno utječe na granicu razvlačenja i žilavost, ali negativno utječe na vlačnu čvrstoću i modul elastičnosti. Materijal za izradu stenta trebao bi imati visok modul elastičnosti, u kombinaciji s dobrom žilavosti. Potrebna su detaljnija istraživanja kako bi se došlo do optimalnih mehaničkih svojstava materijala za izradu stenta.

Izrađen je CAD model stenta koji se sastoji od odabranog PLA-PCL filamena i filamena u koji je ugrađena djelatna tvar (DNR). Bioresorptivni stent isprintan je pomoću 3D pisača koji radi na principu taložnog srašćivanja te je za njega provedeno ispitivanje oslobađanja djelatne tvari *in vitro*. Rezultati ispitivanja sugeriraju kako će otapanje dijela stenta koji sadrži djelatnu tvar potrajati nekoliko dana, dok će osnovna konstrukcija stenta, izrađena od PLA-PCL filamena, pružati potporu stijenci krvne žile kroz duži vremenski period.

U okviru ovog istraživanja uspješno su pripremljeni biorazgradivi filamenti od polilaktične kiseline i polikaprolaktona, koji se mogu primijeniti za 3D tisak taložnim srašćivanjem. Uzimajući u obzir svojstva dobivenog materijala, pokazana je njegova moguća primjena u medicinskim implantatima, točnije za izradu personaliziranog stenta. Ipak, potrebna su daljnja istraživanja kako bi sva svojstva proučavanog materijala bila u skladu sa strogim zahtjevima za bioresorptivne stentove.

7. POPIS SKRAĆENICA I SIMBOLA

Skraćenice

ABS	– aktilonitril butadien stiren
ASTM	– Američko društvo za ispitivanje i materijali (<i>American Society for Testing and Materials</i>)
BES	– stent koji se proširuje balonom (<i>Ballon Expandable Stent</i>)
BJ	– raspršivanje veziva (<i>Binder Jetting</i>)
BMS	– goli metalni stent (<i>Bare Metal Stent</i>)
BRS	– bioresorptivni stent (<i>Bioresorbable Stent</i>)
CAD	– računalno potpomognuti dizajn (<i>Computer Aided Design</i>)
CNC	– računalno numeričko upravljanje (<i>Computer Numerical Control</i>)
CT	– računalna tomografija (<i>Computed Tomography</i>)
DED	– izravno odlaganje energije (<i>Directed Energy Deposition</i>)
DES	– stent koji otpušta lijek (<i>Drug-Eluting Stent</i>)
DIW	– direktno pisanje tintom (<i>Direct Ink Writing</i>)
DLD	– digitalna obrada svjetlosti (<i>Digital Light Processing</i>)
DMA	– dinamičko-mehanička analiza (<i>Dynamic Mechanical Analysis</i>)
DMD	– direktno taloženje metala (<i>Direct Metal Deposition</i>)
DMLS	– direktno lasersko srašćivanje metala (<i>Direct Metal Laser Sintering</i>)
DNR	– dronedaron-hidroklorid
DSC	– diferencijalna pretražna kalorimetrija (<i>Differential Scanning Calorimetry</i>)
EBAM	– aditivna proizvodnja pomoću snopa elektrona (<i>Electron Beam Additive Manufacturing</i>)
EBM	– taljenje pomoću snopa elektrona (<i>Electron Beam Melting</i>)
FDA	– Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (<i>Food and Drug Administration</i>)
FDM	– taložno srašćivanje (<i>Fused Deposition Modeling</i>)
FFF	– taložno srašćivanje (<i>Fused Filament Fabrication</i>)
FTIR	– infracrvena Fourierova transformacija (<i>Fourier transform infrared</i>)
GPC	– kromatografija na propusnom gelu (<i>Gel Permeation Chromatography</i>)

HME	– ekstrudiranje taljenjem (<i>Hot Melt Extrusion</i>)
LENS	– izravno taloženje metala laserom (<i>Laser Engineered Net Shaping</i>)
LOM	– proizvodnja laminiranih objekata (<i>Laminated Object Manufacturin</i>)
ME	– ekstruzija materijala (<i>Material Extrusion</i>)
MFR	– protok taline (<i>Melt Flow Rate</i>)
MJ	– raspršivanje materijala (<i>Material Jetting</i>)
MJM	– modeliranje s više mlaznica (<i>Multi Jet Modeling</i>)
MRI	– magnetska rezonancija (<i>Magnetic Resonance Imaging</i>)
MVR	– brzina istjecanja taline (<i>Melt Volume Rate</i>)
PA	– poliamid
PBF	– spajanje u sloju praška (<i>Powder Bed Fusion</i>)
PBIH	– sloj praška i glava pisača (<i>Powder Bed and Inkjet Head</i>)
PBS	– poli(butilen-sukcinat)
PC	– polikarbonat
PCI	– perkutana koronarna intervencija (<i>Percutaneous Coronary Intervention</i>)
PCL	– polikaprolakton
PE	– polietilen
PEG	– poli(etilen-glikol)
PET	– poli(etilen-tereftalat)
PGA	– poliglikolna kiselina
PHA	– poli(hidroksi-alkanoat)
PJ	– modeliranje s više mlaznice (<i>Poly Jet</i>)
PLA	– polilaktična kiselina
PLGA	– poli(laktična-ko-glikolna) kiselina
PP	– 3D tisak na bazi gipsa (<i>Plaster Based 3D Printing</i>)
PPMA	– poli(metil-metakrilat)
PS	– polistiren
PTFE	– politetrafluoetilen
PVA	– poli(vinil-alkohol)
RPM	– okretaji u minuti (<i>Revolutions Per Minute</i>)

SEM	– pretražni elektronski mikroskop (<i>Scanning Electron Microscope</i>)
SES	– samoekspandirajući stent (<i>Selt-Expandable Stent</i>)
SHS	– selektivno lasersko srašćivanje (<i>Selective Heat Sintering</i>)
SL	– laminiranje (<i>Sheet Lamination</i>)
SLA	– stereolitografija (<i>Stereolithography</i>)
SLM	– selektivno lasersko taljenje (<i>Selective Laser Melting</i>)
SLS	– selektivno lasersko srašćivanje (<i>Selective Laser Sintering</i>)
STL	– standardni mozaik jezik (<i>Standard Tessellation Language</i>)
TGA	– termogravimetrijska analiza (<i>Thermogravimetric Analysis</i>)
TPU	– termoplastični poliuretan
UAM	– aditivna proizvodnja ultrazvukom (<i>Ultrasound Additive Manufacturing</i>)
UHMWPE	– polietilen ultravisoke molekulske mase
USP	– Farmakopeja Sjedinjenih Američkih Država (<i>United States Pharmacopeia</i>)
VP	– fotopolimerizacija (<i>Vat Photopolymerization</i>)
wCA	– kontaktni kut s vodom (<i>Water Contact Angle</i>)
WHO	– Svjetska zdravstvena organizacija (<i>World Health Organization</i>)
XRD	– difrakcija X-zraka (<i>X-Ray Diffraction</i>)

Simboli

A	– apsorbancija, –
c	– koncentracija dronaderon-hidroklorida, mg L^{-1}
d_{sr}	– srednja vrijednost promjera filameta, mm
E	– Youngov modul elastičnosti, N mm^{-2}
ΔH_c	– entalpija kristalizacije, J g^{-1}
ΔH_{cc}	– entalpija hladne kristalizacije, J g^{-1}
ΔH_m	– entalpija taljenja, J g^{-1}
m	– masa, g
m_0	– početna masa, g
N	– broj uzoraka, –
R^2	– varijanca, –
t	– vrijeme, min
T_c	– temperatura kristalizacije, $^{\circ}\text{C}$
T_{cc}	– temperatura hladne kristalizacije, $^{\circ}\text{C}$
T_g	– temperatura staklastog prijelaza, $^{\circ}\text{C}$
T_m	– temperatura taljenja, $^{\circ}\text{C}$
W	– rad loma, N m
x_i	– izmjereni promjer, mm

Grčki simboli

α	– stupanj bubrenja, %
α_{\max}	– ravnotežni stupanj bubrenja, %
ε_B	– istežanje kod loma, %
ε_M	– istežanje kod vlačne čvrstoće, %
ε_Y	– istežanje kod granice razvlačenja, %
μ	– poznata vrijednost promatranog svojstva
σ	– standardna devijacija, mm
σ_0	– relativna standardna devijacija, %
σ_B	– naprežanje kod loma, N mm ⁻²
σ_M	– vlačna čvrstoća, N mm ⁻²
σ_Y	– naprežanje kod granice razvlačenja, N mm ⁻²

8. LITERATURA

- [1] V. G. Gokhare, D. N. Raut, D. K. Shinde, A Review paper on 3D-Printing Aspects and Various Processes Used in the 3D-Printing, *Int. J. Eng. Res. Technol.* 6 (2017) str. 953-958. <https://repo.ijert.org/index.php/ijert/article/view/1713>
- [2] R. P. Pawar, S. U. Tekale, S. U. Shisodia, J. T. Totre, A. J. Domb, Biomedical Applications of Poly(Lactic Acid), *Recent Pat. Regen. Med.* 4 (2014) str. 40–51. <https://doi.org/10.2174/2210296504666140402235024>
- [3] P. Bhati, R. Ahuja, A. Srivastava, Pankaj, S. Singh, P. Vashisth, N. Bhatnagar, Physicochemical characterization and mechanical performance analysis of biaxially oriented PLA/PCL tubular scaffolds for intended stent application, *SN Appl. Sci.* 2 (2020) <https://doi.org/10.1007/s42452-020-03795-8>
- [4] A. M. Sousa, A. M. Amaro, A. P. Piedade, 3D Printing of Polymeric Bioresorbable Stents: A Strategy to Improve Both Cellular Compatibility and Mechanical Properties, *Polymers* 2022, 14, 1099 (2022) <https://doi.org/10.3390/polym14061099>
- [5] A. J. Guerra, J. San, J. Ciurana, Fabrication of PCL/PLA composite tube for stent manufacturing, *Procedia CIRP* 65 (2017) str. 231-235. <https://doi.org/10.1016/j.procir.2017.03.339>
- [6] S. J. Lee, H. H. Jo, K. S. Lim, D. Lim, S. Lee, J. H. Lee, W. D. Kim, M. H. Jeong, J. Y. Lim, I. K. Kwon, Y. Jung, J.-K. Park, S. A. Park, Heparin coating on 3D printed poly (l-lactic acid) biodegradable cardiovascular stent via mild surface modification approach for coronary artery implantation, *Chem. Eng. J.* 378 (2019) <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.122116>
- [7] D. Vrsaljko, Aditivna proizvodnja u kemijskom inženjerstvu, Interni materijali, Zavod za termodinamiku, strojarstvo i energetiku, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb (2020)
- [8] ASTM International, Standard Terminology for Additive Manufacturing Technologies, Designation: F2792-12a (2013)
- [9] J. V. Ecker, M. Kracalik, S. Hild, A. Haider, 3D – Material Extrusion – Printing with Biopolymers: A Review, *Chem. Mater. Eng.* 5 (2017) str. 83-96. <https://doi.org/10.13189/cme.2017.050402>
- [10] S. Wasti, S. Adhikari, Use of Biomaterials for 3D Printing by Fused Deposition Modeling Technique: A Review, *Front. Chem.* 8:315 (2020) <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00315>
- [11] S. C. Saminabo, S. Goel, S. A. Grammatikos, H. Y. Nezhad, V. K. Thakur, FDM-based Additive Manufacturing (3D Printing): Techniques for Polymer Material Systems, *Mater. Today Chem.* 16 (2020) <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2020.100248>
- [12] S. S. Alghamdi, S. John, N. R. Choudhury, N. K. Dutta, Additive Manufacturing of Polymer Materials: Progress, Promise and Challenges, *Polymers* 13 (2021) 753 <https://doi.org/10.3390/polym13050753>

- [13] A. Jandyal, I. Chaturvedi, I. Wazir, A. Raina, M. I. U. Haq, 3D printing – A review of processes, materials and applications in industry 4.0, *Sustainable Oper. Comput.* 3 (2022) str. 33-42. <https://doi.org/10.1016/j.susoc.2021.09.004>
- [14] J. Pakkanen, D. Manfredi, P. Minetola, L. Iuliano, About the Use of Recycled or Biodegradable Filaments for Sustainability of 3D Printing, *Sustainable Des. Manuf.* (2017) str. 776-785. https://doi.org/10.1007/978-3-319-57078-5_73
- [15] E. Yang, S. Miao, J. Zhong, Z. Zhang, D. K. Mills, L. G. Zhang, Bio-Based Polymers for 3D Printing of Bioscaffolds, *Polym. Rev.* 58:4 (2018) str. 668-687. <https://doi.org/10.1080/15583724.2018.1484761>
- [16] M. Maniruzzaman, J. S. Boateng, M. J. Snowden, D. Douroumis, A Review of Hot-Melt Extrusion: Process Technology to Pharmaceutical Products, *ISRN Pharm.* (2012) 436763 <https://doi.org/10.5402/2012/436763>
- [17] M. Wilson, M. A. Williams, D. S. Jones, G. P. Andrews, Hot-melt extrusion technology and pharmaceutical application, *Ther. Delivery* 3 (2012) str. 787-797. <https://doi.org/10.4155/TDE.12.26>
- [18] URL: <https://biomerics.com/medical-extrusion-finding-right-sourcing-partner/> (pristup 10.8.2022.)
- [19] S. Bandari, D. Nyavanandi, N. Dumpa, M. A. Repka, Coupling hot melt extrusion and fused deposition modeling: Critical properties for successful performance, *Adv. Drug Delivery Rev.* 172 (2021) str. 52-63. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.02.006>
- [20] E. Govorčin Bajsić, nastavni materijali iz kolegija Polimerno inženjerstvo, Zavod za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2021.
- [21] H. Patil, R. V. Tiawari, M. A. Repka, Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation, *AAPS PharmSciTech.* 17 (2016) str. 20-42. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0360-7>
- [22] C. Rauwendaal, *Polymer Extrusion*, Vol. 5, Hanser Publishers, Munich, 2013, str. 36-42.
- [23] A. Harxnska, H. Janik. M. Sienkiewicz, B. Mikolaszek, J. Kucinska-Lipka, PLA–Potato Thermoplastic Starch Filament as a Sustainable Alternative to the Conventional PLA Filament: Processing, Characterization, and FFF 3D Printing, *ACS Sustainable Chem. Eng.* (2021) <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c09413>
- [24] I. Navarro-Baena, V. Sessini, F. Dominici, L. Torre, J. M. Kenny, L. Peponi, Design of biodegradable blends based on PLA and PCL: from morphological, thermal and mechanical studies to shape memory behavior, *Polym. Degrad. Stab.* (2016) <https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2016.03.037>
- [25] S. McGinty, S. McKee, Modelling drug-eluting stents, *Math. Med. Biol.* 28 (2011) str. 1-29. <https://doi.org/10.1093/imammb/dqq003>
- [26] B. AL-Mangour, R. Mongrain, S. Yue, Coronary Stents Fracture: An Engineering Approach (Review), *Mater. Sci. Appl.* 4 (2013) str. 606-621. <http://dx.doi.org/10.4236/msa.2013.410075>

- [27] H. M. Wache, D. J. Tartakowska, A. Hentrich, M. H. Wagner, Development of a polymer stent with shape memory effect as a drug delivery system, *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 14 (2003) str. 109-112. <https://doi.org/10.1023/a:1022007510352>
- [28] H. Krankenberg, T. Zeller, M. Ingwersen, J. Schmalsteig, H. M. Gissler, S. Nikol, I. Baumgartner, N. Diehm, E. Nickling, S. Müller-Hülsbeck, R. Schmiedel, G. Torsello, W. Hochholzer, C. Stelzner, K. Brechtel, W. Ito, R. Kickutr, E. Blessing, M. Thieme, J. Nakonieczny, T. Nolte, R. Gareis, H. Boden, S. Sixt, Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Stents for Iliac Artery Occlusive Disease, *JACC Cardiovasc. Interv.* 10 (2017) str. 1694-1704. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2017.05.015>
- [29] T. Kim, S. Ichihashi, A. Kozuki, D. Fujimoto, S. Nagatami, F. Bolstad, J. Shite, K. Kichikawa, Spontaneous Collapse of Balloon Expandable Stent in Heavily Calcified Aorta, *Ann. Vasc. Dis.* 13 (2020) str. 187-190. <https://doi.org/10.3400/avd.cr.20-00015>
- [30] R. Hua, Y. Tian, J. Cheng, G. Wu, W. Jiang, Z. Ni, G. Zhao, The Effect of Intrinsic Characteristics on Mechanical Properties of Poly(L-lactic acid) Bioresorbable Vascular Stents, *Med. Eng. Phy.* (2020) <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2020.04.006>
- [31] D.-H. Lee, J. M. de la Torre Hernandez, The Newest Generation of Drug-eluting Stents and Beyond, *Eur. Cardiol. Rev.* 13 (2018) str. 54-59. <https://doi.org/10.15420/ecr.2018:8:2>
- [32] K. Chitkara, A. H. Gerchlick, Second - versus First-generation Drug-eluting Stents, *Int. Cardiol.* 5 (2010) 23-6 <https://doi.org/10.15420/icr.2010.5.1.23>
- [33] A. C. Bobel, S. Lohfeld, R. N. Shirazi, P. E. McHugh, Experimental mechanical testing of Poly (L-Lactide) (PLLA) to facilitate pre-degradation characteristics for application in cardiovascular stenting, *Polym. Test.* 54 (2016) str. 150-158. <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymertesting.2016.07.011>
- [34] J. Huang, G. Li, W. Wang, K. Wu, T. Le, 3D printing guiding stent graft fenestration: a novel technique for fenestration in endovascular aneurysm repair, *Vascular* 25 (2017) str. 442–446. <https://doi.org/10.1177/1708538116682913>
- [35] M. Dadras, A. Jalali, J. M. Urreaga, A Comparison of the Effect of Silk Fibroin Nanoparticles and Microfibers on the Reprocessing and Biodegradability of PLA/PCL Blends, *J. Polym. Environ.* 29 (2021) str. 2595-2697. <https://doi.org/10.1007/s10924-021-02053-1>
- [36] A. R. McLaughlin, N. L. Thomas, Advances in Polymer Nanocomposites || Biodegradable polymer nanocomposites, *Mater. Sci. Appl.* 7 (2012) str. 398-430. <https://doi.org/10.1533/9780857096241.2.398>
- [37] E.-N. Fiala, 3D tisak tableta koje sadrže više djelatnih tvari, diplomski rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, 2022.
- [38] URL: <https://www.manualslib.com/manual/1797868/Noztek-Touch.html>
(pristup: 10.8.2022.)
- [39] URL: <https://www.flashforge-eu.com/flashforge-3d-printers/flashforge-inventor>
(pristup: 10.8.2022.)

- [40] URL: https://www.mt.com/mt_ext_files/Editorial/Generic/8/dsc_brochure_0x000249470_002551200057135_files/51724159C.pdf (pristup 10.8.2022.)
- [41] URL: <https://www.olympus-lifescience.com/en/microscopes/stereo/szx16/> (pristup: 10.8.2022.)
- [42] Z. Katančić, nastavni materijali iz kolegija Karakterizacija materijala, Zavod za polimerno inženjerstvo i organsku kemijsku tehnologiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2021.
- [43] F. Car, I. Čevič, Ispitivanje fizikalno-kemijskih svojstava polimera koji se koriste u 3D tiskanju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, 2017.
- [44] M. Leskovic, nastavni materijali iz kolegija Karakterizacija i identifikacija proizvoda, Zavod za inženjerstvo površina polimernih materijala, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2021.
- [45] V. Filipan, nastavni materijali iz kolegija Osnove strojarstva, Zavod za termodinamiku, strojarstvo i energetiku, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2017.
- [46] URL: <https://www.nanbei-china.com/product/RC-6D-DISSOLUTION-TESTER.html> (pristup: 10.8.2022.)
- [47] M. Ivanković, nastavni materijali iz kolegija Fizikalna kemija polimera, Zavod za fizikalnu kemiju, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, 2022.
- [48] F. Iram, S. Ali, A. Ahmad, S. A. Khan, A. Husain, A review on dronedarone: Pharmacological, pharmacodynamic and pharmacokinetic profile, J. Acute. Dis. 5 (2016) str. 102-108. <https://doi.org/10.1016/j.joad.2015.10.002>
- [49] P. Poncin, J. Proft, Stent Tubing: Understanding the Desired Attributes, Materials & Process for Medical Devices Conference, Anaheim, 8-10 September 2003. URL: <http://www.minitubes.com/wp-content/uploads/2016/04/Stent-Tubing-Understanding-the-Desired-Attributes-.pdf> (pristup 10.8.2022.)
- [50] Ž. Donik, B. Nečemer, M. Vesenjāk, S. Glodež, J. Kramberger, Computational Analysis of Mechanical Performance for Composite Polymer Biodegradable Stents, Materials (2021) 14, 6016. <https://doi.org/10.3390/ma14206016>
- [51] P. A. Zhukova, F. S. Senatov, M. Y. Zadorozhnyy, N. S. Chmelyuk, V. A. Zaharova, Polymer Composite Materials Based on Polylactide with a Shape Memory Effect for “Self-Fitting” Bone Implants, Polymers (2021) 12, 2367 <https://doi.org/10.3390/polym13142367>
- [52] A. J. Guerra, P. Cano, M. Rabionet, T. Puig, J. Ciurana, 3D-Printed PCL/PLA Composite Stents: Towards a New Solution to Cardiovascular Problems, Materials (2018) 11, 1679 <https://doi.org/10.3390/ma11091679>
- [53] J. Mikkonen, I. Uurto, T. Isotalo, A. Kotsar, T. L. J. Tammela, M. Talja, J.-P. Salenius, P. Törmälä, M. Kellomäki, Drug-eluting bioabsorbable stents – An in vitro study, Acta Biomater. 5 (2009) str. 2894 – 2900. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.03.039>