

Povezanost medicine i tehnike u primjeni polimernih materijala

Krnjaić, Siniša

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Karlovac University of Applied Sciences / Veleučilište u Karlovcu**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:128:790057>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-23**



VELEUČILIŠTE U KARLOVCU
Karlovac University of Applied Sciences

Repository / Repozitorij:

[Repository of Karlovac University of Applied Sciences - Institutional Repository](#)



zir.nsk.hr



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

VELEUČILIŠTE U KARLOVCU
STROJARSKI ODJEL
PROIZVODNO STROJARSTVO

SINIŠA KRNJAIĆ

**POVEZANOST MEDICINE I
TEHNIKE U PRIMJENI
POLIMERNIH MATERIJALA**

ZAVRŠNI RAD

KARLOVAC, 2017.

VELEUČILIŠTE U KARLOVCU
STROJARSKI ODJEL
PROIZVODNO STROJARSTVO

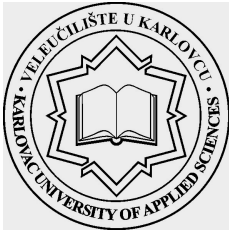
SINIŠA KRNJAIĆ

**POVEZANOST MEDICINE I
TEHNIKE U PRIMJENI
POLIMERNIH MATERIJALA**

ZAVRŠNI RAD

Mentor:
Tihana Kostadin, mag.ing.stroj.

KARLOVAC, 2017.



VELEUČILIŠTE U KARLOVCU
KARLOVAC UNIVERSITY OF APPLIED SCIENCES
Trg J. J. Strossmayera 9
HR • 47000 Karlovac • Croatia
tel. +385 (0)47 843-510
fax. +385 (0)47 843-579
e-mail: referada@vuka.hr



VELEUČILIŠTE U KARLOVCU

Stručni / specijalistički studij:...STROJARSTVO.....
(označiti)

Usmjerenje:...PROIZVODNO STROJARSTVO.....Karlovac, ...26.09.2017.....

ZADATAK ZAVRŠNOG RADA

Student: SINIŠA KRNJAIĆ..... Matični broj: 0110612091

Naslov: POVEZANOST MEDICINE I TEHNIKE U PRIMJENI POLIMERNIH MATERIJALA

.....
Opis zadatka:

U završnom radu nakon uvoda, potrebno je obraditi polimerne materijale, a posebno njihovu primjenu u medicini i stomatologiji.

U eksperimentalnom dijelu rada obraditi primjere poveznosti medicine i tehnike u primjeni polimernih materijala, odnosno dostignuća biomedicinskog inženjerstva primjenom novih tehnologija i polimernih materijala .

Na kraju napraviti analizu rezultata i zaključak.

Završni rad urediti prema pravilima VUK-e.

Zadatak zadan:

Rok predaje rada:

Predviđeni datum obrane:

26.09.2017.

08.12.2017.

15.12.2017.

Mentor:

Predsjednik Ispitnog povjerenstva:

IZJAVA:

Izjavljujem da sam ja – student Siniša Krnjaić, OIB: 22280033021, matični broj: 0110612091, upisan kao apsolvent akademske godine 2016./2017., izradio ovaj rad samostalno, koristeći se znanjem stečenim tijekom obrazovanja, te uz stručnu pomoć i vođenje mentorice Tihane Kostadin, mag. ing. stroj.

Siniša Krnjaić

U Karlovcu, 08.12.2017.

SAŽETAK:

U Završnom radu obrađena je tema uporabe polimernih materijala u medicinske i stomatološke svrhe. Razradom teme nastojalo se obuhvatiti polimere koji su već u uporabi kao i one koji su tek u fazi razvoja. U prva četiri poglavlja provedena je sistematizacija polimera kroz primjere uporabe u određenim granama medicine i stomatologije. Unutar svakog primjera navedeni su zahtjevi na određeni materijal, odnosno prednosti i nedostaci nad drugim vrstama materijala koji se koriste u istu svrhu (npr. polimerni kompoziti nad titanovim legurama). Obrađene su već postojeće primjene (estetske i funkcionalne naravi) u stomatologiji; pakiranju lijekova; zamjeni tkiva i kostiju u kirurgiji, s naglaskom na prikaze funkcionalnih izvedbenih tehničkih rješenja unutar kojih su primijenjeni. Neka od tih rješenja su mehanizmi umjetnog srca, srčanog zaliska ili mehanizam umjetnog zgloba s prikazom i objašnjenjem funkcije polimernih dijelova unutar njega.

U naredna dva poglavlja obrađena je tema biorazgradivih polimera: njihova podjela, kemijska struktura i mehanizmi nastajanja kroz primjere uporabe. Biorazgradivi polimeri su upravo u fokusu daljnjih istraživanja zbog njihove mogućnosti razgradnje i svojstava imunološke neutralnosti na ljudski organizam. U završnom dijelu rada navedeni su primjeri primjene polimernih hidrogelova kao i trenutni smjerovi razvoja poput regeneracija tkiva kože, jetre te izrade zamjenskih organa ili kostiju. Prilikom odabira primjera naglasak je bio na primjeni inovativnih metoda unutar postojećih aditivnih tehnologija takozvanog bioispisa.

Ključne riječi: polimeri, stomatologija, medicina, aditivne tehnologije, bioprintanje, hidrogelovi, biokompatibilnost.

CONNECTION BETWEEN MEDICINE AND ENGINEERING USING POLYMER MATERIALS

SUMMARY:

Listed topic deals with polymer materials used in medical and dental purposes. Theme development main task was to include all polymers: those in development phase, and ones already in use. First four chapters enumerate polymers through their use in different areas of medicine and dentistry. Certain demands on materials are listed inside every example, as well as their advantages and disadvantages over other kinds of materials used in same purpose (for example polymer composites over titanium alloy). Topic deals with existing application (aesthetic and functional) in dentistry; wrapping in pharmaceuticals; tissue and bone replacement done by surgical procedures, by pointing up functional technical solutions inside which polymer materials are used. Some of those solutions are artificial heart, heart valve or artificial joint mechanism with function review of polymer parts inside.

Through examples, next two chapters deal with theme of biodegradable polymer materials: their classification, chemical structure and appear mechanisms. Because their degradation potential and immunological neutrality property on human body, exploration of biodegradable polymers is of great importance. The last part also brings up examples of polymer based hydrogels uses, and the direction of their development in tissue, skin or liver regeneration, or organ or bone transplantation. Leading idea during example selection process was to emphasize innovative methods using 3D printing, the so-called bioprinting.

Keywords: polymers, dentistry, medicine, 3D printing, bioprinting, hydrogels, biocompatibility.

SADRŽAJ

POPIS SLIKA.....	I
POPIS TABLICA.....	II
1. UVOD.....	1
2. POLIMERNI MATERIJALI.....	2
2.1. Podjela polimernih materijala.....	2
2.2. Svojstva, karakteristike i struktura polimernih materijala.....	3
2.3. Primjeri upotrebe polimernih materijala.....	5
3. POLIMERNI MATERIJALI U STOMATOLOGIJI.....	7
3.1. Osnovna funkcija stomatologije.....	7
3.2. Izbor polimernih materijala u zubnoj protetici.....	9
3.3. Poli(metil-metakrilat) (PMMA).....	10
3.3.1. Poliamid (PA), polioksimetilen (POM) i stiren-akrilonitril (SAN).....	11
3.4. Polimeri u mobilnoj protetici.....	11
3.4.1. Svojstva polimera za izradu baze proteze.....	12
3.4.2. Polimerni materijali za bazu proteze.....	13
3.4.3. Modificirani polimerni materijali za izradu baze proteze.....	14
3.4.4. Materijali za podlaganje baze proteze.....	15
3.5. Polimerni materijali u fiksnoj protetici.....	16
4. PRIMJENA POLIMERA U PAKIRANJU LIJEKOVA I MEDICINSKE OPREME.....	18
4.1. Zahtjevi postavljeni proizvođačima.....	18
4.2. Vrste polimernih pakiranja i njihova primjena.....	18
4.3. Polimerne folije za pakiranje tableta i vrećice.....	19
4.3.1. Oblikovanje pakovanja tableta.....	20
4.3.2. Folije na bazi poli(vinil-klorida)(PVC).....	20
4.3.3. Materijali koji najbolje udovoljavaju zahtjevu prozirnosti.....	21
4.3.4. Folije na bazi polipropilena (PP) i polietilena (PE).....	22
4.4. Zdravstveni i ekološki standardi postavljeni proizvođačima polimera.....	23
4.4.1. Poli(vinil-klorid) u proizvodima za medicinu.....	24
4.4.1.1. Omekšivala u poli(vinil-kloridu).....	25
5. PRIMJENA POLIMERA U LIJEČENJU ILI ZAMJENI TKIVA U ORGANIZMU.....	26
5.1. Mogućnosti primjene.....	26
5.2. Polimeri koji se koriste za zamjenu krvnih žila, srca i srčanog zaliska.....	26
5.2.1. Upotreba poliestera za zamjenu krvnih žila.....	27
5.2.2. Privremeni implantati u mozgu i krvnim žilama.....	28
5.2.3. Polimerni materijali za izradu srčanih pumpi.....	28
5.2.3.1. Kombinirani poliuretan i dodaci poliuretanu.....	30
5.3. Polimeri u zglobnim implantatima (umjetni zglobovi).....	30
5.3.1. Mehanizam umjetnog zgloba.....	31
5.4. Zacjeljivanje kostiju i tkiva.....	31
5.5. Polimeri za izradu leća.....	33
6. BIORAZGRADIVI POLIMERI U MEDICINI.....	34
6.1. Degradacija polimera.....	34
6.2. Vrste biorazgradivih polimera.....	35

6.2.1. Poliglikoid (PGA).....	35
6.2.1.1. Usporedba materijala za kirurške šavove.....	36
6.2.2. Polilaktid (PLA).....	36
6.2.3. Poli(ϵ -kaprolakton) (PCL), polidioksanon (PDS).....	37
6.2.4. Kombinirani biorazgradivi polimeri.....	38
6.2.5. Poli(anhidridi) i poli(ortoestri).....	39
7. DOSTIGNUĆA BIOMEDICINSKOG INŽENJERSTVA PRIMJENOM NOVIH TEHNOLOGIJA I POLIMERNIH MATERIJALA.....	40
7.1. Biomedicinsko inženjerstvo.....	40
7.2. Primjena polimernih materijala putem aditivnih tehnologija.....	41
7.2.1. Izrada ljudskog tkiva i organa – bioprintanje.....	41
7.2.1.1. Hidrogelovi i biološka tinta.....	42
7.2.1.2. Ispis umjetne kože.....	43
7.2.1.3. Razvoj metode.....	44
7.2.1.4. Princip rada, ideja.....	45
7.2.1.5. Tijek pokusa, rezultati.....	46
7.2.1.6. Model tkiva jetre.....	48
7.2.1.7. Tiskanje tkiva korištenjem matičnih stanica i stanica hrskavice.....	49
7.2.2. Izrada i primjeri primjene anatomskih modela.....	50
7.2.2.1. Trodimenzionalni model jetre i njegova primjena.....	51
7.2.3. Implantati kostiju izrađeni od polimera.....	52
7.2.3.1. Biorazgradivi koštani cement (PMMA/PCL).....	52
7.2.3.2. Izrada implantata od PMMA koristeći 3D ispis.....	52
8. ANALIZA.....	54
9. ZAKLJUČAK.....	56
LITERATURA.....	57

POPIS SLIKA

Slika 1. Shem. prikaz makromolekulne strukture osnovnih skupina polimernih materijala.....	4
Slika 2. Pojednostavljeni prikaz lijepljenja zubne fasete na oštećene zube [4].....	8
Slika 3. Usporedni prikaz prirodnog i zamjenskog zuba [5].....	8
Slika 4. Poli akrilna i poli metakrilna kiselina [3].....	10
Slika 5. Molekula poli (metil-metakrilata) [3].....	11
Slika 6. Udio proizvoda za pakiranje u farmaceutskoj industriji [8].....	19
Slika 7. Pakovanje tableta (lijevo) i vrećica za pakiranje medicinske opreme (desno) [13]....	19
Slika 8. Olovka za ubrizgavanje inzulina [17].....	22
Slika 9. Postupak kombiniranog ekstruzijskog puhanja i punjenja [19].....	23
Slika 10. Umjetni srčani zalistak s kuglicom i sa diskom za zatvaranje [24].....	26
Slika 11. Srčana pumpa [28].....	29
Slika 12. Pumpa sa poliuretanskim balonom i smještaj u srcu [29].....	29
Slika 13. Dijelovi umjetnog kuka i koljena [31,32].....	31
Slika 14. Smještaj spinalnog kaveza unutar strukture kralježnice [34].....	32
Slika 15. Dobivanje poliglikolida [39].....	35
Slika 16. Dobivanje polilaktida [39].....	37
Slika 17. Dobivanje poli(e-kaprolaktona) [39].....	37
Slika 18. Dobivanje polidioksanona [39].....	37
Slika 19. Vijci i igla za pričvršćivanje te njihov položaj u napuknutoj kosti [42].....	38
Slika 20. Dobivanje Poli(laktid-glikolida) [39].....	38
Slika 21. Dobivanje poli(gliko-trimetilen-karbonat) [39].....	39
Slika 22. Struktura poli(ortoestera) [39].....	39
Slika 23. Hidrogel na bazi alginata [46].....	43
Slika 24. Prikaz ljudske kože u presjeku [49].....	43
Slika 25. Shematski prikaz stvaranja mozaičnog hidrogela [48].....	44

Slika 26. Princip rada bioprintera u eksperimentalnoj fazi [48].....	45
Slika 27. Shematski prikaz rada glave pisača bioprintera [48].....	46
Slika 28. Mikroskopski pregled ispisanih struktura [48].....	47
Slika 29. Ispis mozaičnog biopolimera koji sadrži uzorke sa živim stanicama [48].....	47
Slika 30. <i>NovoGen</i> bioprinter [51].....	48
Slika 31. Matične stanice dobivene 3D ispisom [44].....	49
Slika 32. Izrada umjetnog uha [44].....	50
Slika 33. Model glave korišten u neurokirurgiji [45].....	50
Slika 34. Usporedba 3D ispisanе i stvarne jetre primatelja i donora [52].....	51
Slika 35. Faze izrade implantata od akrilnih materijala [54].....	53

POPIS TABLICA

Tablica 1. Pregled nekih svojstava polimernih materijala [1].....	4
Tablica 2. Istaknuta obilježja osnovnih skupina polimernih materijala [1].....	5
Tablica 3. Povezanost strukture i ponašanja pri zagrijavanju polimernih materijala [1].....	5
Tablica 4. Pregled važnijih prednosti i nedostataka polimernih materijala [1].....	5
Tablica 5. Pregled naziva i primjena nekih polimernih materijala [1].....	6
Tablica 6. Organski zagađivači bez sigurnosnih kriterija [20].....	24

1. UVOD

Medicina kao znanost razvijala se i dalje se razvija iz razloga da bi popravila kvalitetu života i produžila životni vijek. Bavi se dijagnosticiranjem, liječenjem i prevencijom bolesti, odnosno očuvanjem i poboljšanjem zdravlja. Opći stupanj razvoja inteligencije, utjecaj kulture i religije, te proširenje obujma znanja iz fizike, kemije i biologije tijekom stoljeća određuje i stupanj razvoja medicine. Razvojni put medicine nije moguće promatrati izostavljajući tehniku i tehnologiju. Upravo je izum uređaja poput vage, termometra ili mikroskopa doveo do novih saznanja ključnih za razvoj i napredak svih grana medicine. Stoga, možemo zaključiti da razvoj tehnike i tehnologije prate medicinu, odnosno da medicinu možemo promatrati i kao tehnološku disciplinu.

Usporedno s otkrivanjem i razvojem novih materijala, razvijala se i njihova primjena u medicini. Zacijeljivanje rana, imobilizacija slomljenog uda, liječenje osipa i niz drugih manjih ili većih zdravstvenih problema zahtijevaju primjenu niza materijala koji svojim svojstvima skraćuju duljinu liječenja, a često i produljuju životni vijek. Razvoj znanosti o materijalima otvorio je vrata proučavanju, manipulaciji materijalima i njihovim svojstvima na molekularnoj razini. Materijalima je pridodano željeno svojstvo ovisno o području primjene, a kombiniranjem različitih materijala postalo je moguće kombinirati i njihova svojstva.

Polimerni materijali još od proizvodnje prvog kaučuka pa sve do danas postali su nezamjenjivi za izradu niza proizvoda ili elemenata proizvoda. Praktički ne postoji industrija u kojoj se ne koriste. Postupak polimerizacije pruža nam mogućnosti istovremenog formiranja željenih svojstava kao i oblikovanja materijala, odnosno proizvođač može u puno slučajeva istovremeno proizvoditi materijal i oblikovati proizvod. Tako se u izradi medicinskih implantata mogu proizvoditi leće, umjetna koža, hrskavica i drugo. što otvara vrata metodama razvoja materijala za izradu zamjenskih organa, poput jetre ili srca. Elastičnost, čvrstoća, tvrdoća polimernih materijala mogu se određivati dodavanjem ili oduzimanjem određenih dodataka u procesu polimerizacije, a u novije doba dodavanjem određenih sastojaka ili kombiniranjem više materijala u procesu polimerizacije mogu se postići svojstva biokompatibilnosti i biorazgradivosti. Ta su svojstva sve više u centru pozornosti kada je riječ o razvoju novih polimernih materijala od kojih se traži da zadovoljavaju norme postavljene u skladu s rastućim problemima u očuvanju okoliša i zaštiti planete.

2. POLIMERNI MATERIJALI

2.1. Podjela polimernih materijala

Kao i sve druge materijale, polimere se može svrstati u različite kategorije, ovisno o njihovim značajkama. Mogu se svrstati s obzirom na postanak (prirodni ili sintetski), kemijski sastav (organski ili anorganski), postupak polimerizacije (stupnjevita ili lančasta), svojstva (na primjer ponašanje pri povišenim temperaturama) ili primjenu. U praksi, najčešća podjela je prema svojstvu ponašanja pri povišenim temperaturama. Takvom podjelom polimerni materijali grupiraju se u tri skupine:

- **PLASTOMERI**

Plastomeri pri zagrijavanju omekšavaju. Porastom temperature raste nepravilno gibanje atoma oko njihovih ravnotežnih položaja te konačno dolazi do prekida veza među atomima. Slabljenjem sekundarnih veza omogućeno je lakše uzajamno pomicanje lanaca makromolekula odnosno tečenje plastomera. Hlađenjem se sekundarne veze ponovno uspostavljaju, a materijal se vraća u prvobitno stanje. Upravo se na ovom svojstvu (porast deformabilnosti i smanjenje nosivosti mehaničkih opterećenja pri zagrijavanju i povrat u prvobitno stanje pri hlađenju) temelji preradba plastomera. Prekoračenjem određene temperature dolazi do njihovog razlaganja. [1]

- **ELASTOMERI**

Elastomerni materijali ili kraće elastomeri poznatiji su pod nazivom guma. Gumeni materijali posjeduju izrazito svojstvo elastičnosti od čega i dolazi naziv elastomeri. Osim svojstva elastičnosti, gumeni materijali posjeduju i niz drugih povoljnih svojstava poput nepropusnosti na vodu i zrak, postojanosti na visokim temperaturama i u agresivnim medijima te savitljivosti pri niskim temperaturama. Osnovni sastojak elastomera je kaučuk (prirodni ili sintetski). Za razliku od drugih polimernih materijala, proizvođači kaučuka ne isporučuju gotove kaučukove smjese prikladne za praoblikovanje. Stoga je za proizvodnju gumениh tvorevina potrebno načiniti kaučukovu smjesu smješavanjem kaučuka s dodacima i potom je preraditi postupcima praoblikovanja, uz umrežavanje, u gumenu tvorevinu. Posljedica umrežavanja (dodavanje umrežavala, najčešće sumpora i držanje pri povišenoj temperaturi) je stvaranje kemijskih veza između polimernih lanaca, stvaranjem trodimenzionalne mreže. Tek nakon završetka procesa umrežavanja,

kaučukova smjesa poprima svojstvo entropijske elastičnosti kao i ostala svojstva, kao što su tvrdoća, čvrstoća i istezljivost. [2]

- **DUROMERI**

U određenim fazama dobivanja i preradbe duromeri mekšaju ako ih se zagrijava. Pri zagrijavanju neumreženog duromera dolazi do ubrzavanja njegovog umrežavanja tako da nakon nekog vremena, usprkos povišenoj temperaturi, duromer više nije omekšan. Daljnjim povišenjem temperature dolazi do razlaganja duromera bez prethodnog mekšanja. [1]

- **ELASTOPLASTOMERI**

Elastoplastomeri su skupina koja objedinjuje svojstva plastomera i elastomera. Ova skupina odlikuje se mogućnošću preradbe kao u plastomera, a ima izraženo svojstvo elastičnosti kao i elastomeri. [1]

2.2. Svojstva, karakteristike i struktura polimernih materijala

Svojstva se definiraju kao reakcije, promjene stanja ili druge pojave u materijalu izazvane djelovanjem raznih (unutarnjih i vanjskih) čimbenika. Karakteristike ili značajke su sva bitna i mjerljiva (brojčano prikaziva) svojstva, određena dogovorenim ili normiranim metodama ispitivanja. Polimerne materijale moguće je opisati velikim brojem značajki. Pri tome možemo razlikovati nekoliko kategorija svojstava:

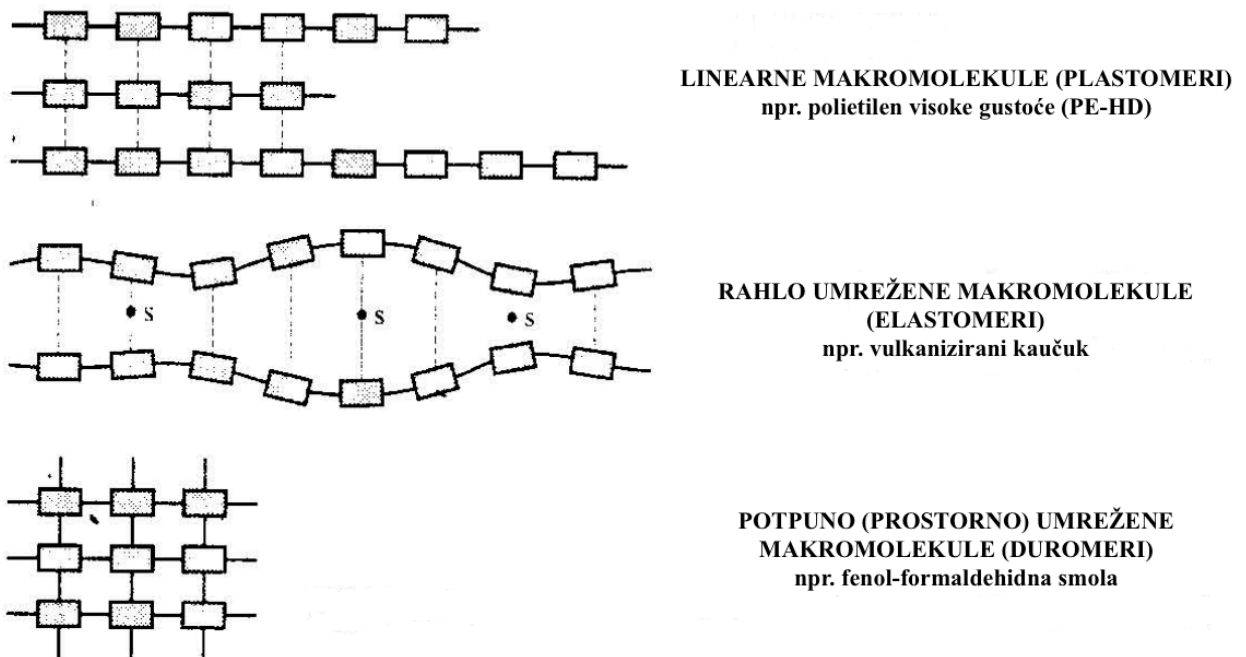
- unutarnja svojstva vezana za tvar, odnosno materijal,
- procesna ili proizvodna svojstva vezana za materijal, odnosno njegovu mogućnost obrade, dorade, skladištenja, transporta, proizvodnje i recikliranja,
- svojstva proizvoda vezana za objekt, odnosno njegovu veličinu i oblik.

Navedena svojstva međusobno su povezana. Tako su svojstva proizvoda kombinacija nekih unutarnjih i proizvodnih svojstava. Uporabna svojstva polimernih tvorevina (svojstva proizvoda, Tablica 1.) odlučujuće su ovisna o proizvodnim postupcima i uvjetima jer pri istom kemijskom sastavu polimernog materijala tvorevina može pokazivati razlike obzirom na stupanj i obilježja orijentiranosti i kristalnosti, te restrukturiranosti polimernog lanca na molekularnoj razini (unutarnja svojstva).

Tablica 1. Pregled nekih svojstava polimernih materijala [1]

Funkcijska (uporabna) svojstva	Naziv svojstva (primjeri)
MEHANIČKA	Čvrstoća, istežljivost, modul elastičnosti, žilavost
TRIBOLOŠKA	Faktor trenja, otpornost na trošenje
TOPLINSKA	Toplinska provodnost, toplinska rastežljivost, temperatura omekšavanja, postojanost oblika pri povišenoj temperaturi
ELEKTRIČNA	Električna vodljivost, električni otpor, čvrstoća proboja, dielektrična svojstva
POSTOJANOST	Kemijska postojanost
OSTALA SVOJSTVA	Gustoća, propusnost svjetla, indeks loma, udio dodataka

U prethodnom poglavlju istaknuta je podjela polimera prema svojstvu ponašanja pri povišenim temperaturama (kao jedno od unutarnjih svojstava polimera). Radi jednostavnije sistematizacije polimernih materijala, Slika 1. prikazuje shematsku strukturu osnovnih skupina polimera.



Slika 1. Shematski prikaz makromolekulne strukture osnovnih skupina polimernih materijala [1]

Istaknuta obilježja osnovnih skupina polimernih materijala i izgled makromolekula u Tablici 2. , te povezanost sila u materijalu, makromolekulne strukture i ponašanja pri zagrijavanju u Tablici 3. Daju nam potpuni uvid u povezanost skupina polimernih materijala i svojstava. [1]

Tablica 2. Istaknuta obilježja osnovnih skupina polimernih materijala [1]

Naziv	Obilježja obzirom na:			Makromolekule
	taljenje	topljenje	bubrenje	
PLASTOMERI	taljivi	topljivi	bubre	linearne i granate
ELASTOMERI	netaljivi	netopljivi	bubre	rahlo prostorno umrežene
DUROMERI	netaljivi	netopljivi	ne bubre	gusto prostorno umrežene
ELASTOPLASTOMERI	taljivi	topljivi	ne bubre	rahlo prostorno umrežene

Tablica 3. Povezanost strukture i ponašanja pri zagrijavanju polimernih materijala [1]

Naziv makromolekulne strukture	Sile (veze) koje su prisutne u materijalu	Ponašanje materijala pri zagrijavanju	Naziv skupine polimernih materijala
LINEARNE (LANČASTE) MAKROMOLEKULE	međuatomske unutar makromolekula i međumolekulne	mekšanje (reverzibilna pojava)	PLASTOMERI
RAHLO UMREŽENE MAKROMOLEKULE	međuatomske i međumolekulne	izraženo svojstvo elastičnosti	ELASTOMERI
POTPUNO (PROSTORNO) UMREŽENE MAKROMOLEKULE	samo međuatomske (kemijske) sile	mekšanje pri zagrijavanju nije moguće	DUROMERI

2.3. Primjeri upotrebe polimernih materijala

Izbor materijala se općenito provodi na osnovi zadanih zahtjeva i uz poznavanje svojstava materijala koji dolaze u širi ili užu izbor. Veliko mnoštvo polimernih materijala svojim karakteristikama omogućuje tehničku primjenu u različitim područjima. Tablica 4. navodi neke od prednosti i nedostataka polimernih materijala općenito. [1]

Tablica 4. Pregled važnijih prednosti i nedostataka polimernih materijala [1]

PREDNOST	NEDOSTATAK
Mala gustoća	Ovisnost svojstava o raznim utjecajnim faktorima
Dobra kemijska postojanost	Veća toplinska rastezljivost
Dobra otpornost na trošenje	Nizak modul elastičnosti
Mali faktor trenja	Mala površinska tvrdoća
Dobro prigušivanje vibracija	Podložnost starenju
Dobra toplinska i elektroizolacijska svojstva	Mala toplinska provodnost
Preradljivost deformiranjem pri relativno malo povišenim temperaturama	Utjecaj preradbe na svojstva
Ekonomična serijska izrada dijelova	Neekonomična proizvodnja malih količina proizvoda

Polazeći od zahtjeva na određenu vrstu proizvoda, a grupirano po podjeli iz poglavlja 2.1. Tablica 5. Daje kratak pregled naziva i primjene najčešćih predstavnika svake od grupe polimernih materijala.

Tablica 5. Pregled naziva i primjena najčešćih predstavnika pojedinih grupa polimernih materijala [1]

	Naziv	Primjena
PLASTOMERI	Polietilen niske gustoće, PE-LD	folije, plastične vreće, boce
	Polietilen visoke gustoće, PE-HD	cijevi, profili; ambalaža; strojni dijelovi
	Polipropilen, PP	dijelovi podložni mehaničkim opterećenjima, kemijskim utjecajima i utjecaju vode (strojni dijelovi); igračke; posude u kućanstvu
	Poli (vinil-klorid), PVC	elementi armatura, spojni dijelovi, kućišta i propeleri pumpi; umjetna koža; boce
	Polistiren, PS	masovni proizvodi, npr. ambalaža u prehrambenoj industriji; toplinska i zvučna izolacija
	Poliamid, PA	strojni elementi u autoindustriji (zupčanicima, kotači, dijelovi mjenjača, spojki, ležajeva, izolacijski dijelovi i dr.); kućišta elektrouređaja
	Poli (etilen-tereftalat), PET	ambalaža u prehrani i medicini; tekstilna vlakna; strojni elementi (ležajevi, zupčanicima i sl.); elektroindustrija; audio i video vrpce
	Polikarbonat, PC	prozirni i čvrsti elementi u elektroindustriji, autoindustriji, prehrani i medicini; zaštitne kacige; kupole; kompaktni diskovi
	Poli(metil-metakrilat), PMMA	prozirni dijelovi reklama i natpisa otpornih na atmosferske utjecaje; dijelovi interijera i sanitarija (obloge, namještaj i sl.); zaštita od buke
	Poli(tetrafluoretilen), PTFE	samopodmazivi klizni ležajevi, brtve, oblozi, cijevi za kemikalije; obloge na tavama za pečenje; izolacija na kablovima
DUROMERI	Nezasićene poliesterske smole, UP	dijelovi ili cijeli trup broda (ojačane staklenim vlaknima); nosivi elementi u građevini; oblozi drvenih površina
	Epoksidne smole, EP	smola za lijevanje, lakovi
	Fenol-formadelhidne smole, PF	kućišta i ploče u elektrotehničkim uređajima; ljepilo
	Melamin-formaldehidne smole, MF	elektrotehnički uređaji (sklopke, utičnice); posuđe; ljepila
ELASTOMERI	Prirodni i sintetski kaučuk	proizvodnja kaučuka u svijetu iznosi 15 milijuna tona (38% prirodni, a 62% umjetni kaučuk); uz dodatke, svi gumeni proizvodi u širokoj proizvodnji, pri tom, nešto više od 50 % ukupne proizvodnje utroši se na proizvodnju pneumatika [2]
ELASTOPLASTOMERI	Linearni poliuretan, PUR	dijelovi spojki, brtve, hidrauličke cijevi, zupčanicima; industrija obuće
	Elastoplastomerni poliuretan, TPUR	autoindustrija (rukohvati, instrument ploče); elektroindustrija (sklopke); strojogradnja (zupčanicima, brtve, elementi hidrauličnih i pneumatskih sustava)

3. POLIMERNI MATERIJALI U STOMATOLOGIJI

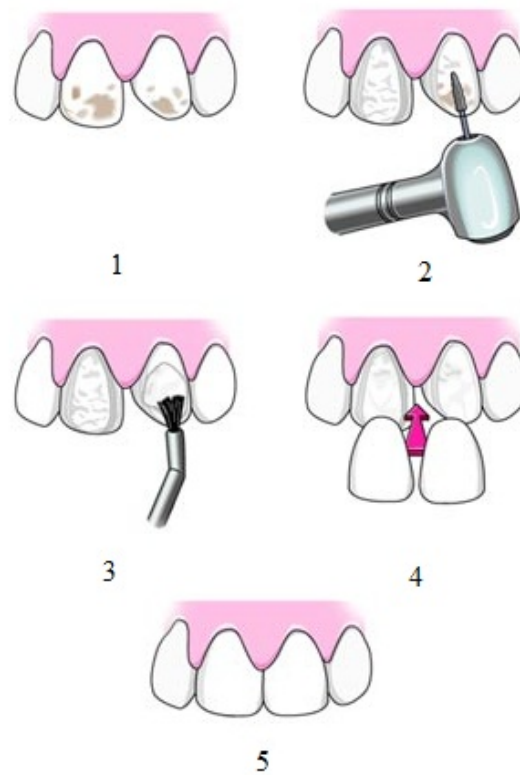
3.1. Osnovna funkcija stomatologije

Stomatološka znanost ima dvije osnovne funkcije: jedna od njih je medicinska, a druga estetska. Obje su čvrsto povezane u cjelinu i teško je odrediti granicu među njima. Osnovna zadaća im je omogućiti nesmetano korištenje zubi i desni, ali i osigurati što ljepši i prirodniji izgled zuba te tako povećati samopouzdanje i zadovoljstvo čovjeka. Iako je zubna protetika, odnosno izrada nadomjestaka koji zamjenjuju i oponašaju prirodnu namjenu zuba, prvenstveno medicinska znanost, ona sve više dobiva značaj u estetskom smislu.

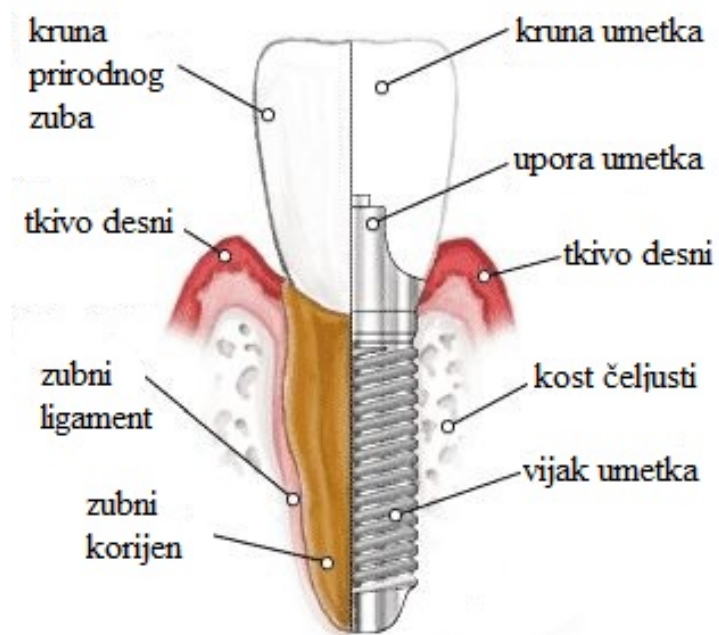
Estetska stomatološka kirurgija rješava probleme izgubljenih, savnutih, otkrnutih, prorijeđenih zuba, a uključuje ravnanje pomoću metalnih proteza, preoblikovanje, izbjeljivanje, umetanje implantata ili faseta. Izbjeljivanje služi povratku prirodne boje zuba i izvodi se pomoću gelova ili halogenih lampi, najjednostavniji je zahvat i spada u fiksnu protetiku. Fasetiranje je postupak nanošenja keramičkih ili polimernih navlaka na zube čija je caklina istrošena, oštećena ili je izgubila prirodnu nijansu, a postoji mogućnost i popunjavanja manjih praznina među zubima. Slika 2. prikazuje pojednostavljeni postupak lijepljenja polimernih faseta na prednju stranu oštećenog zuba (1), koji nakon brušenja cakline (2), čišćenja (3) i lijepljenja fasete (4) poprima izgled zdravog zuba (5).

Keramički ili polimerni implantati (krune) služe za zamjenu izgubljenih zuba. Mogu se trajno postaviti na mjesto izgubljenog zuba putem navoja i upore umetka u čeljust (Slika 3.). Ako se radi o većem broju praznih mjesta u čeljusti, na bazu proteze postavljaju se krune te se sve zajedno učvršćuje putem kopči za zdrave zube (fiksna protetika) dok se u slučaju slabijih kostiju čeljusti mogu raditi baze s krunama koje nisu fiksne (mobilna protetika). Uz estetsku funkciju, glavna zadaća im je preuzimanje dijela naprezanja uzrokovanih radom čeljusti od zdravih zubi.

[3]



Slika 2. Pojednostavljeni prikaz lijepljenja zubne fasete na oštećene zube [4]



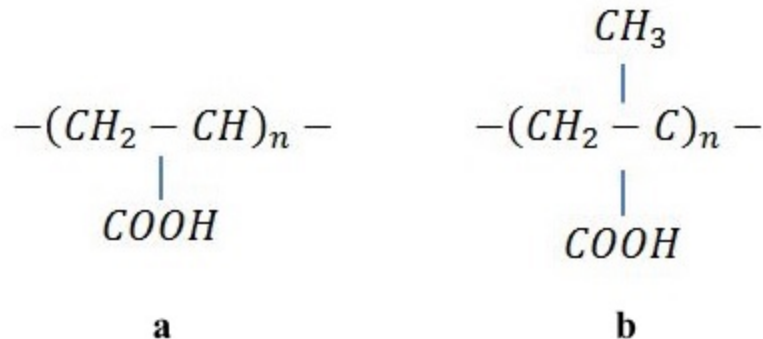
Slika 3. Usporedni prikaz prirodnog i zamjenskog zuba [5]

3.2. Izbor polimernih materijala u zubnoj protetici

Razni materijali poput drveta, slonovače, keramike, metala i kaučuka proteklih su stoljeća primjenjivani za izradu mobilnih i fiksnih zubnih proteza. Svi navedeni materijali imali su brojne nedostatke koji su ograničavali njihovu upotrebu. Istraživanjima Otta Röhma godine 1901. započinje razvoj polimera na osnovi akrilne i metakrilne kiseline, koji se postupno sve više upotrebljavaju u raznim granama industrije. Međutim, smatra se da je uopće prvu kemijsku reakciju polimerizacije u laboratoriju proveo berlinski apotekar Eduard Simon godine 1939., dok su tridesetih godina 20. stoljeća uslijedili mnogi pokusi sinteze raznih drugih polimera. Novosintetizirani materijal poli(metil-metakrilat) se, zbog svojih dobrih svojstava, počinje upotrebljavati u stomatološkoj protetici. U Sjedinjenim američkim državama, godine 1946., više od 60 % svih proteznih baza bilo je izrađeno od poli(metil-metakrilata). Brojna su svojstva, inače propisana svjetskim standardima, koja moraju posjedovati akrilatne smole za primjenu u stomatološkoj protetici. Tu spadaju mehanička svojstva poput elastičnosti, čvrstoće i tvrdoće. fizikalno-kemijska svojstva koja uključuju netopivost materijala u usnoj šupljini kao i slabu difuziju njegovih sastojaka u okolno tkivo, malu apsorpciju vode, malu specifičnu gustoću, neutralni okus i miris, te dimenzijsku stabilnost.

Jedan od temeljnih zahtjeva je biokompatibilnost poliakrilata s tkivom usne šupljine. Estetska svojstva akrilatnih smola vrlo su prihvatljiva. One posjeduju i dobra radna svojstva: bezopasne su pri obradi i upotrebi, jednostavno se pripremaju i oblikuju, imaju dobra adhezijska svojstva s metalom i keramikom, a tijekom polimerizacije se odvija s visokim iskorištenjem. Posebno je važno da količina ostatnog (rezidualnog, neispolimeriziranog) monomera bude zanemarivo mala. Akrilatne smole imaju i prihvatljivu cijenu. Ove umjetne smole, kao i postupci njihovog polimeriziranja, modificirani su tijekom zadnjih godina sa svrhom poboljšanja fizikalnih i radnih svojstava. To se postiže dodatkom kemijskih tvari i novijim načinima polimerizacije kao što je primjena mikrovalne energije i vidljivog svjetla. Jedan od značajnijih čimbenika koji određuju svojstva je struktura akrilnih smola. Struktura smola ovisi o postupku polimerizacije (otvrdnjavanja) kao i o uvjetima kojima je smola izložena kao zubni nadomjestak u usnoj šupljini tijekom primjene. Razvojem spektroskopskih i drugih tehnika, te posebice magnetske rezonancije, omogućuje se bolje analiziranje i razumijevanje odnosa svojstava i strukture polimernih materijala za protetsku namjenu, a time i poboljšanje njihove upotrebne vrijednosti. Kao što je gore u navedenom tekstu napomenuto, u protetici je važno poznavati polimere na bazi akrilne i metakrilne kiseline (Slika 4.), odnosno estera ovih kiselina. Poliakrilna te polimetakrilna kiselina strukturom i svojstvima su vrlo slični homopolimeri. Dobro su topive u vodi i nižim alkoholima, dok su netopive u organskim otapalima. One nastaju polimerizacijom monomera i

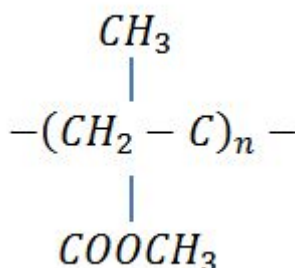
njihovih metalnih soli uz inicijatore koji također moraju biti topivi u vodi, poput amonijevog persulfata. Brzina kojom se odvija polimerizacija te molekularna masa nastalog polimera ovise o kiselosti medija u kojem se odvija polimerizacija. [3]



Slika 4. Poli (akrilna kiselina) (a) i poli (metakrilna kiselina) (b) [3]

3.3. Poli(metil-metakrilat) (PMMA)

Poli(metil-metakrilat) (Slika 5.) je amorfan polimer, prvenstveno zbog svojih lineranih makromolekula. Kemijski je postojan polimer, osobito prema oksidacijskoj razgradnji i djelovanju svjetla, kiselina i lužina. Ima veliku prozirnost i propušta 93 % bijelog i 75 % ultraljubičastog svjetla. Odlikuje se iznimno dobrom mogućnošću obrade te postojanošću oblika, osobito na djelovanje atmosferilija, kisika i svjetla. Mehanička svojstva prvenstveno ovise o molekularnoj masi te udjelu omekšivala. Nazočnost polarnih esterskih skupina povećava međumolekularne sile koje doprinose čvrstoći i površinskoj tvrdoći poli(metil-metakrilata). Te kvalitete ga čine boljim od stakla pa je zbog toga dobio naziv organsko staklo. Kao negativna svojstva potrebno je spomenuti krtost, zapaljivost te prilične količine zaostalog monomera koja ovise o vrsti provedene polimerizacije, a one se kasnije ogledaju u trajnosti i kvaliteti gotovog proizvoda. Prilikom preradbe potrebno je provoditi polagano hlađenje gotovih predmeta od PMMA, kako bi se izbjegle unutarnje napetosti materijala. Reakcija polimerizacije se provodi uz radikalne inicijatore, postupcima u suspenziji i masi. S porastom konverzije znatno rastu i brzina reakcije i molekularna masa nastalog polimera. Inicijator reakcije je najčešće benzoil-peroksid, a kao regulator koristi se dodecil-tiol, kojim se ograničava relativna molekularna masa polimera na 20000-35000, jer se prerađevine većih molekularnih masa teže obrađuju. Poli(metil-metakrilat) se u industriji obrađuje prešanjem, ekstrudiranjem, zavarivanjem, ultrazvukom i sličnim postupcima. Osim protetskih izradaka, učestalo se koristi i u građevinarstvu, autoindustriji, izradi elektroničkih uređaja i namještaja. [3]



Slika 5. Molekula poli (metil metakrilata) [3]

3.3.1. Poliamid (PA), polioksimetilen (POM) i stiren-akrilonitril (SAN)

Plastomeri pod nazivom poliamidi (PA) imaju slična svojstva najzastupljenijem materijalu u zubnoj protetici poli(metil-metakrilatu) te zbog toga predstavljaju izvrsnu zamjenu za njega. Uz dobru elastičnost, čvrstoću, visoku otpornost lomu, čistoću i kemijsku postojanost ovi materijali su prvenstveno pristupačniji cijenom. Zato se koriste kao jeftinija alternativa u Americi, Aziji i istočnoj Europi. Kao i svi materijali iz skupine plastomera ne sadrže zaostale monomere te stabilizatore i ubrzavala procesa, odnosno ne izazivaju alergije i opekline. Jednostavniji su za obradu injekcijskim prešanjem (niža temperatura taljenja i bolja viskoznost od PMMA). Zbog svoje kristalne strukture pružaju kemijsku otpornost te su postojani na temperaturama do 240 °C. Za razliku od drugih plastomera imaju vrlo kratak temperaturni raspon taljenja od samo nekoliko stupnjeva, ali istovremeno zahtjevaju više vremena za poliranje i dobivanje sjaja. Poli(oksometilen) (POM) iz skupine acetala i stiren/akrilonitril (SAN) iz skupine polistirena, imaju nešto slabija mehanička svojstva od PMMA, ali istovremeno nešto bolja estetska svojstva (prozirnost), te se češće koriste za privremene radove na protezama. [6]

3.4. Polimeri u mobilnoj protetici

Najstariji materijali upotrebljavani za izradu proteza su zlato, slonova kost i keramika. Pronalaskom kaučuka (Goodyear, 1839.) dobiven je prvi materijal za masovnu i točnu izradu mobilnih proteza, dobivenih prema otisku i kalupu. Ipak, materijal je bio estetski neprihvatljiv, a također i nehigijenski zbog veće apsorpcije vode i sline s mikrobiološkim sadržajem te ostacima pića i hrane. Od godine 1850. do 1935. brojna su istraživanja provedena u svrhu pronalaženja boljih materijala pa su razvijeni sintetski polimeri. Tako je pronađen i poliamid: plastomer koji je praktički neupotrebljiv u uvjetima usne šupljine. Osnovni nedostaci su mu: poteškoće pri

oblikovanju, loš okus po omekšavalu (kamfor), toplinsko stezanje i gubitak boje u vlažnim uvjetima usne šupljine. Epoksidne smole imaju prednosti kao što su: čvrstoća, tvrdoća, žilavost, malo toplinsko stezanje, dobru adheziju uz metal, ali i niz nedostataka: žutu boju, visoku apsorpciju vode, toksičnost, slabu vezu s akrilatnim umjetnim zubima, zračnu poroznost pri polimerizaciji i druge. Polikarbonati su zahtjevni s tehničkog aspekta (primjena visokih temperatura pri oblikovanju baze proteze) te veliku apsorpciju vode i gubitak sjaja. Tek ranih 40-tih pronalaskom poli(metil-metakrilata) ostvarena su zadovoljavajuća uporabna svojstva te je on postao uobičajeni materijal za izradu baza mobilnih proteza. On posjeduje zadovoljavajući estetski izgled, pristupačan je cijenom te jednostavan za obradu i popravke. [3]

Unatoč napretku u istraživanjima na polju plastike, i nakon 70 godina većina baza proteza izrađuje se kao dvokomponentni sustav koji u sebi sadrži metil-metakrilate i poli(metil-metakrilate), samo je postupak prešanja zamijenjen injekcijskim prešanjem. No ipak postoji niz razloga zbog kojih se javlja potreba za razvojem novih materijala. [6]

3.4.1. Svojstva polimera za izradu baze proteze

Već iz dosadašnjeg izlaganja vidljivi su gotovo svi zahtjevi na polimerne materijale za izradu proteza. Kao ni drugi materijali, tako ni ti polimeri u potpunosti ne zadovoljavaju sve te zahtjeve iz čega se zaključuje da idealan materijal ne postoji. Zahtjevi i svojstva svrstani su u nekoliko kategorija koje međusobno isprepliću medicinu i tehničke znanosti. Prva grupa zahtjeva vezana je uz medicinu. Materijali koji se primjenjuju ne smiju biti toksični niti iritirati oralna i udaljena tkiva, izazivati upalu ili djelovati kancerogeno, ne smiju biti topivi u slini, piću i hrani te apsorbirati sastojke okoline, kako ne bi tako postali nehigijenski, neugodna mirisa i okusa[3]. Problemi vezani uz alergije i opekline primijećeni su u 1 do 5 % odraslih pacijenata, a povezani su uz otpuštanje zaostalog monomera, peroksida i metala nakon popravaka ili dorade postojećih proteza. Dokazano je da hladna polimerizacija (koja se često primjenjuje u popravcima) otpušta znatno veće količine zaostalog monomera od tople polimerizacije. Poremećaji okusa, gorčina ili metalni okus u ustima znatno utječu na kvalitetu života te su potakli istraživanja materijala za bazu proteze. Upravo odsutnost zaostalih monomera, ubrzavala procesa polimerizacije i stabilizatora čine plastomerne materijale idealnim za izradu [6]. Druga grupa zahtjeva su dobra mehanička svojstva. Materijal mora posjedovati visok modul elastičnosti, kako bi baza proteze mogla biti vrlo tanka, a pri tome i postojanog oblika. Materijal mora biti dobre čvrstoće te dinamički izdržljiv zbog učestalog naprezanja uzrokovanog stalnim deformacijama u usnoj šupljini, a u isto vrijeme imati zadovoljavajuću tvrdoću zbog otpornosti na habanje te glatkoće

zbog estetskih razloga. Treća grupa zahtjeva vezana je uz fizikalna svojstva. Tako svi sastavni materijali korišteni u umetku moraju imati sličnu dilataciju i toplinsku provodnost. Gustoća im mora biti niska odnosno, proteza mora biti što lakša zbog jednostavnijeg nošenja te što manje gravitacijske sile na gornju protezu. Staklište odnosno temperatura omekšanja polimerizata treba biti viša od temperature hrane i pića, kako se baza proteze ne bi pri upotrebi smekšala i deformirala. Materijal mora biti dimenzijski stabilan, odnosno ne smije se skupljati, širiti i svijati, niti pri izradbi niti u ustima pri korištenju proteze. Ostala svojstva vezana su uz estetiku, i dobru imitaciju prirodne boje te zadržavanja iste. Ostala praktična svojstva vezana su uz postupak obradbe. Materijal mora imati dug rok skladištenja zbog mogućnosti nabave većih količina, mora imati prihvatljivu cijenu, te biti obradiv uz minimalne troškove obradbe i eventualnog popravka proizvoda. [3]

3.4.2. Polimerni materijali za bazu proteze

Osnovna podjela polimernih materijala za izradu baze vrši se s obzirom na vrstu provedene polimerizacije. Tipovi polimerizacije su grupirani po ISO normi br. 1567:1997. Tako je poznato pet skupina polimera za izradu baza:

- toplo-polimerizirajući polimeri,
- hladno polimerizirajući polimeri,
- plastomerne ploče, granulati, prah,
- svjetlosno-polimerizirajući polimeri,
- mikrovalno-polimerizirajući polimeri.

Sirovine za izradu mogu biti u obliku praha, monomerne kapljevine, raznih ploča, gelova i dr. Dva su glavna postupka praoblikovanja: zagrijavanje i taljenje ploča te njihovo izravno prešanje i injekcijsko prešanje rastaljenih granulata ili praha. Najčešće primjenjivani polimer za izradu baze proteze, poli(metil-metakrilat), prvotno je bio linearan dok se danas koristi umjereno umrežen. Glavni sastojak praha PMMA su zrnca dobivena mehaničkim usitnjavanjem većih komada polimera, ili mikro- perle, dobivene suspenzijskom polimerizacijom monomera u vodi, veličine do 100 µm. PMMA prah je proziran, staklastog izgleda, kojemu se još dodaju inicijatori (benzoiil peroksid), anorganski (soli kadmija ili željeza) ili organski pigmenti, opakeri (titan- oksid i cink-oksidi) i omekšivalo (di-butil-ftalat). Glavni sastojak monomerne kapljevine je metil- metakrilat (MMA), bistra lako hlapljiva tekućina koja ključa na 100,3 °C, u kojoj se još nalazi inhibitor (hidrokinon) i umreživalo (etilen-glikol-di-metakrilat). Inhibitor produžuje vrijeme

skladištenja i sprječava da se monomer pri sobnoj temperaturi polimerizira pod utjecajem svjetla, jer je MMA kapljevina vrlo podložna adicijskoj polimerizaciji putem stvaranja slobodnih radikala. Stoga još MMA treba biti pakirana u bočicama s tamno smeđim staklom. Umrežavalo ima ulogu poboljšati fizikalna svojstva polimerizata, kao što je otpornost na nastanak napuklina pri učestalom svijanju i uporabi. PMMA prah i MMA kapljevina pomiješaju se u volumnom omjeru 3 ili 3,5 dijelova praha s 1 dijelom kapljevine (maseni omjer je 2,5:1). Razlog ovog omjera je u smanjenju polimerizacijskog stezanja takve smjese (buduće proteze), u usporedbi s volumnim stezanjem čistog monomera, koje iznosi 21 %, kada se ovaj polimerizira bez imalo dodataka polimernog praha. Ujedno je to ona količina monomerne kapljevine koja je dovoljna za ovlaživanje svih zrnaca praha, što je nužni preduvjet za homogenost buduće protezne baze. Dodatni razlog za miješanje praha i kapljevine leži u činjenici da je lakše rukovati s vrlo viskoznom tijestom i oblikovati ga, nego li je to izvedivo s nisko viskoznom monomernom kapljevinom. Takva mješavina najprije izgleda poput vlažnog pijeska, potom postaje homogenija i ljepljiva, dok konačno ne poprimi konzistenciju tijesta. Tada je nastupilo pravo vrijeme za stavljanje tijesta u kalup (kivetu) radi polimerizacijskog postupka. Kada je smjesa presuha (previše praha), tada sva zrnca PMMA nisu ovlažena niti u polimerizaciji povezana pa nastaje granularnost (granularna poroznost). Ukoliko je smjesa prevlažna (previše kapljevine) ili kada u kiveti manjka akrilatnog tijesta, tada se javlja kontrakcija, pri čemu se javljaju mikroskopske šupljine u čitavoj bazi proteze (kontrakcijska poroznost). [3]

3.4.3. Modificirani polimerni materijali za izradu baze proteze

Dosad navedeni polimeri su razmjerno slabi i lomljivi materijali, slabe čvrstoće, ali ipak u širokoj upotrebi. Njihova svojstva temeljila su se ne kemijskom sastavu i na vrsti provedene polimerizacije. Jedna od mogućnosti poboljšanja svojstava, prvenstveno čvrstoće, je dodavanje sastojaka koji ne ulaze u polimerizacijsku reakciju, kao što su elastomeri koji mogu apsorbirati energiju udarca, spriječiti nastanak pukotina, a time i spriječiti lom proteze. U tome smislu primjenjuju se kopolimeri akrilatnih smola i elastomera. Tipični primjeri takvog materijala su metil-metakrilat/butadien (MB) ili metil-metakrilat/butadien/stiren (MBS) kopolimeri. Iako ovi materijali povećavaju savojnu žilavost i do 10 puta, ovi polimeri nisu često upotrebljavani, uglavnom zbog visoke cijene. Načini ugradnje i vrste umjetnih vlakana visokog modula elastičnosti u bazu proteze, neprestano se razvijaju. Materijali vlakana su sve bolje kvalitete i dostupniji su, no svi imaju stanovita ograničenja. Rani pokušaji ugradnje staklenih vlakana u bazu proteze nisu se pokazali uspješnima. Krajevi vlakana često su virili izvan površine baze

proteze i iritirali oralnu sluznicu. Danas je takva tehnika uznapredovala, kao i vrste staklenih vlakana. U jednom od načina ojačavanja baze proteze koriste se i umeci od grafitnih vlakana. Ukoliko su vlakna pravilno raspoređena, povećava se žilavost proteze. Ova tehnika nije u širokoj uporabi iz više razloga: složenost raspoređivanja vlakana koja se moraju rasporediti po mjestima najvećeg naprezanja, sljepljivanje vlakana i okolnog akrilata teško se postiže, što oslabljuje protezu, te estetika proteze nije dobra zbog crne boje vlakana. Ojačanje baze proteze može se postići umetanjem drugih vrsta vlakana, na primjer aramidnih, koja su vrlo žilava, ali se teško ugrađuju u bazu proteze. S njima se postižu dobri rezultati, ali se zbog tamne boje mogu ugraditi samo u nevidljivom području. Razvijana su i primjenjuju se i razna druga vlakna, s manjim ili većim uspjehom, kao što su polietilenska (PE), poliamidna (PA), poliesterska (PEST) i poli(metil-metakrilatna) (PMMA). U tu svrhu primjenjuju se i metalne konstrukcije (prečke ili mrežice), ali one oslabljuju polimernu strukturu proteze. Prema rezultatima ispitivanja, akrilat se, zbog svojstva skupljanja, odvaja od metalne konstrukcije, stvarajući tako prazne prostore odnosno nova mjesta naprezanja unutar baze proteze. [3]

3.4.4. Materijali za podlaganje baze proteze

Povremeno je bazu proteze potrebno uskladiti s njenim ležištem zbog patoloških i fizioloških promjena sluznice te resorpcije koštanog grebena. Iako se zbog toga razloga može izraditi potpuno nova baza proteze nekim od ranije opisanih polimerizacijskih postupaka, puno češće se obavlja podlaganje baze proteze tvrdim materijalima za podlaganje, kako zbog brzine tako i zbog jednostavnosti postupka. Zbog nepodnošenja tvrde baze, potrebno je obaviti podlaganje mekim materijalom. To su materijali akrilatnog i silikonskog tipa. Akrilatni su pogodniji zbog bolje kemijske veze s polimernim materijalom baze proteze, no zbog gubitka sastojaka (omekšivala) u slini i piću, tijekom vremena gube mekoću. Silikonski materijali su bolji u pogledu trajanja i mekoće materijala, međutim imaju znatno slabiju vezu s bazom proteze pa se s vremenom odvajaju od nje, što vodi do promjene boje i loše higijene proteze. Prilikom prevelike osjetljivosti sluznice postoje mekani polimerni materijali koji u sebi sadrže dodatke poput antibiotika. Ti materijali nisu trajni pa se koriste samo u procesu liječenja. Izravno podlaganje (podlaganje bez prethodne izrade otiska) tvrdim materijalima s metil-metakrilatnim monomerom se izbjegava zbog visoke temperature egzotermne reakcije metil-metakrilata koja se događa u ustima pri podlaganju, te stvara iritacije i opekline. Zato se pri podlaganju tvrdim materijalima upotrebljavaju polimeri s drukčijom vrstom monomera, na primjer etil- ili butil-metakrilatima, koji su manje agresivni. [3]

3.5. Polimerni materijali u fiksnoj protetici (Polimeri za protetiku i fasetiranje te njihova svojstva)

Sustav fiksne proteze sastoji se od metala i polimera međusobno povezanih slojem materijala kojemu je zadaća što uspješnije povezivanje nosivog metalnog dijela te polimerne nadogradnje. Polimer u ovom sustavu ima dvije uloge: kao nadogradnja na konstrukciju ili kao jedna od komponenti vezajućeg sloja (opakera). Jedna od važnih zadaća polimernog sloja je imitacija prirodne boje zuba. Da bi se to postiglo potrebno je nosivi metalni sloj prevući opakrom. Opaker se sastoji od dvije komponente, tekućine i praha, pomiješanih u točno opisanom omjeru. Smjesa se kistom nanosi na metalnu podlogu te polimerizira. Zadaća materijala za zaštitne slojeve je neutralizacija boje nosivog materijala i postizanje što bolje povezanosti s oksidima metalne površine (Van der Waalsove sile, vodikove veze). Polimerizacija može biti tlačno-toplinska u vodenoj kupelji ili svjetlosna. Duljina polimerizacije određuje nijansu boje polimera.

Zahtjevi na polimerne fasete su puno veći: one moraju imati dobra abrazijska svojstva, postojanost boje te moraju biti biokompatibilne. Otpornost na trošenje je često nezadovoljavajuća, ali se razvojem metoda polimerizacije znatno poboljšala. Također, sastav polimernog materijala uvelike određuje otpornost na trošenje. Tako se polimerni materijal obično sastoji od organske matrice: baze od PMMA ili ugljikovodičnih lanaca sličnih Bowenovoj formuli i punila od anorganskih materijala. Glavna poboljšanja u sastavu mogu se postići smanjenjem veličine zrna anorganskih punila te povećanjem udjela istih. Danas postoje materijali sa čak 70 % udjela anorganskih punila. To su uglavnom čestice silicijeva dioksida i barij-aluminij-silikatnog stakla čija prosječna veličina zrna ne prelazi 1 μm . Kao organska matrica služe metakrilni esteri, visoko umreženi, oblika organskog stakla i čine 30 % suvremenog polimernog materijala za fasetiranje. Najmanje otporna na trošenje je upravo organska matrica koja prva erodira. Tvrde anorganske čestice punila slabo se troše, no organska matrica oko čestice biva erodirana pa anorganska čestica sve više ogoljuje dok napokon ne ispadne iz organske matrice. Ovaj proces uvelike utječe na povećanje dubine površinske hrapavosti što za posljedicu ima pojačano taloženje plaka, upalu okolnog tkiva i promjenu boje fasete. Tako su klinička istraživanja pokazala kako poslije 5 godina uporabe oko 5 % mosnih konstrukcija i 10 % krunica ima na sebi vidljive metalne nosive dijelove što je posljedica trošenja. Biokompatibilnost kao jedan od najvažnijih zahtjeva na polimerne materijale u zubnoj protetici i estetskoj stomatologiji objašnjen je već u ranijim poglavljima, te ćemo spomenuti neka druga bitna svojstva i zahtjeve. Provedbom stomatoloških ispitivanja pokazano je da polimeri imaju donekle lošija svojstva od ostalih materijala (prvenstveno se misli na keramiku). Glavni su uzrok tomu loša sposobnost poliranja i poroznost, a i površinska hrapavost kao posljedica

premalo otpornosti na trošenje. Problem postojanosti boja upotrebnom polimernih materijala nastaje iz dva razloga: nedovoljne kemijske povezanosti metalne baze i polimera proteze ili umetaka i upijanja vode nakon polimerizacijskog procesa. Nedovoljna povezanost metalne baze i polimera uzrokuje pukotine u koje ulaze mikroorganizmi i ostaci hrane i pića, što uzrokuje promjenu boje. Svojstvo je polimera da i nakon vađenja iz polimerizacijske kupelji još upijaju vodu. Ovisno o materijalu ovo upijanje je od 0,4 do oko 5 volumnih postotaka. Ono traje tako dugo dok polimerni materijal ne postane zasićen odnosno, dok se ne postigne kemijska ravnoteža. U toj fazi dospijevaju u polimerni materijal i male molekule, nalik na molekule vode, koje ulaze u organsku matricu i vežu se na slobodna mjesta mijenjajući boju fasete. Nedovoljnu povezanost polimera i metalne baze u protezi (faseti) uzrokuju i različite toplinske rastezljivosti metala i polimera te njihova dilatacija u vodi. Tako je toplinska rastezljivost polimera četiri do pet puta veća od toplinske rastezljivosti legure metalne konstrukcije fasete. Velike temperaturne razlike koje nastaju uslijed unošenja hrane uzrokuju razlike u širenju i skupljanju metala i polimera, te je veza između njih izložena jakom opterećenju koje može dovesti do rastavljanja veze. Problemi razlike u toplinskoj rastezljivosti rješavaju se dodavanjem organskih mikropunila ili stvaranjem fizičkih prepreka (fasetni ormarići, perlice ili mreže).

Najvažnije prednosti keramičkih nad polimernim fasetama su: postojanost boje, veća tvrdoća, malo abrazivno trošenje, malen postotak lomova te općenito bolji estetski rezultati, ali razvoj novih vrsta polimera kao i poboljšanje njihovih svojstava (prvenstveno otpornosti na trošenje) daje značajnu prednost polimerima. Tako keramika pokazuje izrazitu osjetljivost na udarce pa se upotreba polimera preporučuje sportašima koji se bave borilačkim sportovima, a istovremeno popravak napuknuća keramičke fasete je izuzetno slab te ga je nemoguće izvesti u ustima ako je proteza fiksna. U kombiniranim fiksno-mobilnim protezama, prigodom žvakanja, javljaju se napetosti koje se prenose preko pričvrstnih elemenata i uzrokuju otpadanje fasete. Utjecaj tih napetosti moguće je smanjiti upotrebom polimernih fasete. Osim skupog popravka, nedostaci keramike uočeni su i u tehnologiji izrade: napečena keramika upotrijebljena za protetske radove sadrži oksidacijski sloj koji stvara probleme prilikom namještanja proteze što nije slučaj prilikom upotrebe polimernih materijala. [3]

4. PRIMJENA POLIMERA U PAKIRANJU LIJEKOVA I MEDICINSKE OPREME

4.1. Zahtjevi postavljeni proizvođačima

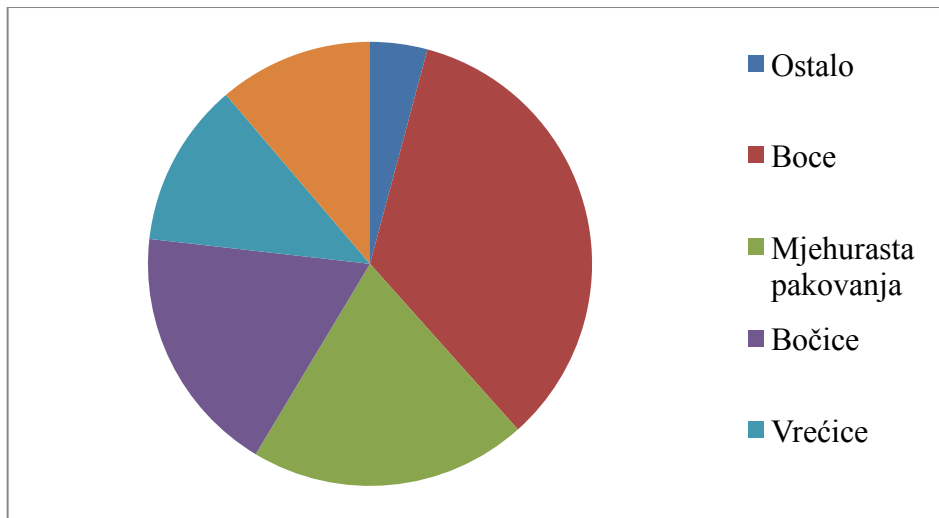
Najnovija istraživanja pokazuju porast proizvodnje materijala za pakiranje kao i potrebu za zamjenom dosadašnjih materijala koji su upotrebljavani u tu svrhu. Kompanije s dugim iskustvom u proizvodnji tih materijala opisuju tu vrstu posla kao izrazito konzervativnu, ali sigurnu jer kad se jednom prihvati nova vrsta materijala ili tehnologija proizvodnje, ostaje nepromijenjena godinama. Razlog tomu je niz potrebnih ispitivanja i odobrenja nadležnih institucija. Za razliku od pakiranja za prehrambene proizvode od kojih se zahtjeva nepropusnost, za pakiranja medicinske opreme i lijekova zahtjevi su još veći. Tako oni moraju biti nepropusni za bakterije, otporniji na probijanje te trebaju izdržati proces sterilizacije. [7]

Istovremeno stručnjaci se slažu da je u zadnjih nekoliko desetljeća postignut velik napredak u razvoju medicinskih proizvoda te se u skladu s time i pakiranja proizvoda moraju unaprijediti. Pakiranja moraju biti lakša za upotrebu i pružati veću zaštitu, a sve to uz smanjenje troškova proizvodnje. Tako bi primjenom novih materijala takva pakiranja postala interaktivna, odnosno u lancu nabave (koji kreće od proizvodnje pa do krajnjeg korisnika) primjenom jedinstvenih kodova (RFID kodova) moći će se aktivirati proces pakiranja i označavanja, krivo prebrojavanje i zloupotreba lijekova te praćenje dostave u bolnicama i maloprodaji. Nanotehnologija i nanomaterijali omogućit će potrošaču kontrolu roka trajanja i kontrolu kvalitete ako je proizvod bio loše skladišten na previsokoj temperaturi. [8]

4.2. Vrste polimernih pakiranja i njihova primjena

Kao i u ostatku industrije pakiranja, tako i u njenom dijelu koji se bavi medicinskim pakiranjima, cjelokupna istraživanja usmjerena su ka razvoju što tanjih, jeftinijih i ekološki prihvatljivijih materijala te lakših i kompaktnijih pakiranjima koji zauzimaju manje prostora, posebno u bolnicama. Pritom je važno da se na račun toga ne smanji njihova kvaliteta i uporabna vrijednost. Dostupni podaci na Slici 6. iz 2008. godine prikazuju globalno stanje u preraspodjeli proizvoda za pakiranje u farmaceutskoj industriji. Boce za pakiranje medicinskih preparata i lijekova u tekućem stanju služe za rukovanje većim količinama tekućina, a manje bočice poput fleksibilnih ampula namijenjene su svakodnevnoj primjeni lijekova (na primjer kapljice za nos) bez stalnih odlazaka liječniku. Vrećice izrađene od polimernih filmova služe skladištenju i čuvanju

medicinske opreme poput šprica, igala, katetera, platnenih gaza za rane te su često kombinacija polimernog i papirnog sloja, dok se višeslojne polimerne vrećice koriste za prijenos implantata (krvožilni i srčani) te elektromehaničkih uređaja poput pejsmejкера. [9]



Slika 6. Udio proizvoda za pakiranje u farmaceutskoj industriji [8]

4.3. Polimerne folije za pakiranje tableta i vrećice

Odabir materijala za oblikovanje mjehurastih pakovanja za tablete kao i materijala za zatvaranje pakovanja ovisi o tome u kolikoj mjeri proizvod treba biti zaštićen od svjetla, topline i vlage. Polimerne folije izrađene od poli(vinil-klorida) (PVC), polipropilena (PP) i poliestera (PEST) zadovoljavaju te uvijete: mogu biti prozirne ili obojene što je zahtjev kod pakovanja koja zahtijevaju zaštitu od dohvata djece. [10] Slika 7. Prikazuje primjer pakovanja tableta i vrećice za medicinske potrebe.



Slika 7. Pakovanje tableta (lijevo) i vrećica za pakiranje medicinske opreme (desno) [13]

4.3.1. Oblikovanje pakovanja tableta

Pakovanje koje se sastoji od toplo oblikovane polimerne folije i hladno oblikovanog pokrovnog materijala spojeno je dvokomponentnim ljepilom koje mora zadovoljavati propisane standarde: garantirati nepropusnost u različitim klimatskim uvjetima. Pokrovni materijal može biti aluminijska folija debljine između 15 i 25 μm , kompozitna folija sastavljena od sloja papira i aluminijske ili troslojna folija sastavljena od papira, aluminijske i sloja poliestera (PEST). Nakon umetanja tableta, polimerna folija se prekriva pokrovnim slojem i lijepi pri temperaturama između 140 i 300 °C. U skladu s uvjetima pakiranja, materijali koji se koriste moraju imati prikladna svojstva. Tako ljepilo mora biti otporno na temperature na kojima se odvija proces, mora biti otporno na abraziju i omogućiti čvrsto prijanjanje. Polimerna folija mora biti nepropusna za vodenu paru te svojom elastičnošću i čvrstoćom omogućavati nesmetano izuzimanje tableta iz pakovanja. [10]

4.3.2. Folije na bazi poli(vinil-klorida) (PVC)

Prema potrošnji u svijetu, plastomeri su jedna od najraširenijih skupina polimernih materijala. U najviše zastupljene plastomere spada i poli(vinil-klorid), amorfni plastomer [12] koji se u obliku folije za pakiranje tableta naziva i čvrsti PVC zbog gotovo potpunog izostanka omekšivala. Jedno od najvažnijih svojstava mu je nizak stupanj propusnosti vodene pare, što ga uz njegova mehanička svojstva, čini zadovoljavajućim izborom za ovu vrstu proizvoda. [10] Za razliku od poli(vinil-klorida), poli(viniliden-klorid) (PVDC) nanešen na standardni poli(vinil-klorid) puno je učinkovitiji u stvaranju prepreka prolasku vodene pare. PVDC je nastao polimerizacijom monomera vinilidena sa monomerima na bazi estera, akrilnim monomerima i nezasićenim karboksilnim grupama. Upravo takva kemijska svojstva, gustoća i simetričnost molekula stvaraju idealnu prepreku vodenoj pari, mastima i drugim plinovima. [13] U proizvodnji se mogu naći dvoslojne folije sastavljene od PVC-a i PVDC-a, te troslojne sastavljene od PVC-a s međuslojem od PVDC-a. [12] Takve folije se, uz medicinsku, upotrebljavaju masovno i u prehrambenoj industriji (sušena hrana, začini i slično). Pakiranja mogu biti prozirna ili obojena, postupak lijepljenja pakiranja je brz što omogućuje dugotrajnu zaštitu proizvoda, a fleksibilna mehanička svojstva (mijenjanje svojstava putem dodataka) čine materijal pogodnim u raznim vrstama industrije. [13]

Nove generacije proizvoda u sebi sadrže foliju koja ima mogućnost apsorpcije ili otpuštanja raznih plinova. Folije tako mogu sadržavati antioksidante koji postupno mogu difundirati u

proizvod ili otpuštati antibiotike, folije koje su samo do određenog stupnja topive u vodi, folije koje se mogu sterilizirati putem gama zračenja ili elektronskog zračenja, a da pri tome ne degradiraju ili izgube elastičnost, te folije otporne na UV zračenje. Folije na bazi poli(monoklortrifluor-etilena) (PCTFE) odlikuju se najnižim stupnjem propusnosti pare od 4 do 10 grama po m^2 i danu [14] što je nešto niže od stupnja propusnosti PVDC-a koji se kreće u rasponu od 5 do 10 grama po m^2 i danu [8], te do 10 puta manje od propusnosti tradicionalnih folija za pakiranje izrađenih od PVC-a i PP-a. Svojstva kao što su otpornost na utjecaj povišene temperature, kemijska otpornost, antistatičnost te sposobnost električne izolacije korisna su za izradu vrećica u koje se pohranjuju proizvodi poput: katetera, kirurških konaca, kontaktnih leća, tableta, kapsula, te proizvoda za prehranu dojenčadi i dijalizu. [14] Cilj razvoja takvog proizvoda je zadržati jednak stupanj paropropusnosti bez obzira na vanjske utjecaje.

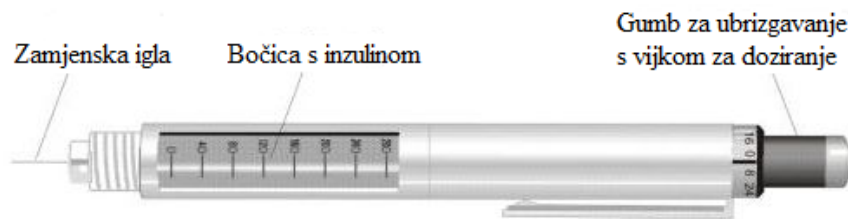
Hladno oblikovani troslojni filmovi sastavljeni od slojeva poliamida, aluminijske folije i poli(vinilklorida) omogućuju gotovo potpunu nepropusnost para. [10] Poliamidna folija je dvosmjerno orijentirani poliamid (engl. *biaxially oriented polyamide*, BOPA) koji u oba smjera pokazuje jednako dobra svojstva: žilavost, krutost i nisku paropropusnost pri velikom temperaturnom rasponu. Takve troslojne folije koriste se često za pakiranje masnih i nauljenih proizvoda. [15] Cijena takvih folija po m^2 kreće se u jednakom rasponu kao i folije od PVC materijala prevučeni slojem PVDC-a, ali zbog hladnog oblikovanja pakiranja potrebno je više materijala za jednaku količinu tableta. U praksi, propusnost plastičnih folija se povećava porastom temperature, što nije slučaj sa folijama koje sadrže aluminij. Ove folije zadovoljavaju i postavljene ekološke norme smanjenja količine PVC materijala u pakiranjima, te zbog sadržaja aluminijske folije moguće ih je i reciklirati. [10]

4.3.3. Materijali koji najbolje udovoljavaju zahtjevu prozirnosti

Svi dosad nabrojeni materijali: PVC, PP, PET i ostali, zadovoljavaju zahtjevu prozirnosti pakovanja sa manjim ili većim uspjehom. Po potrebi ih je moguće i zatamniti odnosno nijansirati, ali kada govorimo o kombinaciji svojstava postoje materijali koji se ističu i tvrtke koje prednjače upravo u razvoju materijala koji kombiniraju svojstvo prozirnosti sa svojstvima paropropusnosti, visokog sjaja i zahtijevane nijanse materijala.

Pakiranja izrađena na bazi cikličkih olefinskih kopolimera (COC) imaju svojstvo visokog sjaja. Za razliku od pakiranja izrađenih od poliestera ili polikarbonata te zbog izostanka određenih aktivnih komponenti (npr. bisphenol-A, estrogen), površina im je inertna odnosno ne reagira s

okolinom ili zapakiranim proizvodom. Važno je i izbjegavanje mogućnosti migracije boje na površinu pakiranja. Dodavanje bojila u svrhu privlačnijeg izgleda postaje sve važnije jer se na medicinske proizvode sve više gleda kao i na ostale proizvode. Tako se pakiranja za dostavu lijekova poput olovki sa inzulinom (Slika 8.) i pumpi često koriste i izvan bolnica pa je nužno da uz funkcionalnost posjeduju i atraktivan izgled. [16] Folije od ovih kopolimera izrađuju se najčešće kao troslojne, pri čemu je srednji sloj od COC-a, debljine 190 ili 300 μm , a vanjski slojevi su 30 μm debeli slojevi polipropilena. Na pakiranje se često dodaje i ljepljivi sloj PP s aluminijem koji osigurava pravilno zatvaranje pakiranja i nepropusnost. [10]



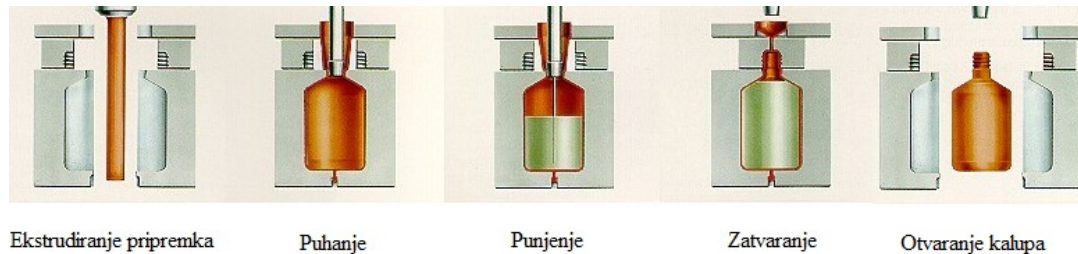
Slika 8. Olovka za ubrizgavanje inzulina [17]

4.3.4. Folije na bazi polipropilena (PP) i polietilena (PE)

Već u prethodnom poglavlju susreli smo se s polipropilenskim premazom. Svojstvo paropropusnosti čistog (nepremazanog) polipropilena lošije je i od poli(vinil-klorida). Problemi vezani uz primjenu PP su tehnološke naravi. Temperatura toplog oblikovanja te kasnijeg hlađenja oblikovane folije mora biti precizno i strogo kontrolirana. Polistirenska pakiranja, za primjer, imaju znatno bolja svojstva toplinskog oblikovanja, ali zbog lošeg svojstva paropropusnosti ne upotrebljavaju se za medicinska pakiranja. [10]

Polietilen niske gustoće (PE-LD) koristi se za bočice i cjevčice poput onih u medicinskim sprejevima. Zbog svojstava elastičnosti i čvrstoće te zadovoljavajuće prozirnosti, proizvodi poput kapi za oči, sprejeva za rane, masti i sl. mogu se koristiti kod kuće. Materijal je otporan na sredstva za sterilizaciju (najčešće etilen-oksidi) ili sterilizaciju gama zrakama u proizvodnji (kad se proces kalupljenja, punjenja i zatvaranja vrši u jednom procesu) ili u procesu naknadnog punjenja sadržaja. Materijal je pogodan za postupak ekstruzijskog i injekcijskog puhanja. Zbog homogenosti strukture i točno određene molekularne mase, jednostavno je praćenje procesa i određivanje debljine stjenke. [18] Slika 9. prikazuje pojednostavljeni postupak kombiniranog ekstruzijskog puhanja s objedinjenim procesom punjenja proizvoda u gotovi izradak od PE-LD. U ekstruzijskom puhanju, pripremak dobiven iz ekstrudera u obliku gipke cijevi istiskuje se

kontinuirano te se zatim okružuje kalupom od lakog metala radi djelotvornijeg odvođenja topline. Kalup se zatvara i pritom se jedan kraj priprema steže i zavari. Na drugom kraju pripremak se odreže i u njega ulazi puhalo. Upuhivanjem zraka pod tlakom od 1 MPa pripremak se širi i potiskuje prema stjenkama kalupa. [12]. Nakon puhanja slijede procesi punjenja te zatvaranja bočice.



Slika 9. Postupak kombiniranog ekstruzijskog puhanja i punjenja [19]

Heterofazni polipropilenski kopolimeri jednako dobro odgovaraju kao primarni slojevi folije (koji su direktno u dodiru s pakiranim proizvodom) i sekundarni slojevi (slojevi koji sprječavaju prolazak para i prašine) te sve više preuzimaju primarnu zadaću očuvanja medicinske opreme i preparata od staklenih boca i PVC folija.

4.4. Zdravstveni i ekološki standardi postavljeni proizvođačima polimera

Kada je riječ o zdravlju korisnika i očuvanju planeta, možemo se složiti da ne treba raditi nikakve kompromise. Poznato je da spojevi poput: sumporovih, dušikovih ili ugljičnih oksida reagiraju u okolini stvarajući štetne spojeve. Elementi poput olova ili žive koja se pojavljuje u ispušnim plinovima mnogih postrojenja, (ali se istovremeno i otpušta iz zemljine kore i geotermalnih izvora u količinama od 25000 do 125000 tona godišnje) talože se u kostima i izazivaju rak. Tako je i u proizvodnji i primjeni polimernih tvorevina, nizom istraživanja, dokazana štetnost nekih materijala i dodatka materijalima. Svjetska zdravstvena organizacija izdala je popis organskih zagađivača od kojih se dio odnosi i na dodatke koji se koriste u izradi polimera. Tablica 6. prikazuje taj popis. [20] Na popisu se našao i vinil-klorid koji je otrovan samo ako u procesu izgaranja pod određenim okolnostima reagira s okolinom stvarivši dioksine. [10] Provedena istraživanja izazvala su niz lančanih reakcija zbog kojih je i proizvodnja PVC-a dovedena u pitanje te je, opravdano ili ne, pokrenut trend smanjenja upotrebe tog materijala kako u drugim granama (najčešće se spominju igračke od PVC-a) tako i u proizvodnji medicinskih pomagala i opreme. Agencija za zaštitu okoliša iz Sjedinjenih Američkih Država (*United States*

Enviromental Protection Agency) navodi da je dopuštena razina vinil-klorida u pitkoj vodi 0,002 mg/L, a najčešći izvori plina su tvornice PVC-a i vodovodne cijevi koje ga otpuštaju. [21]

Tablica 6. Organski zagađivači bez sigurnosnih kriterija [20]

Naziv	Opis i izvor	Utjecaji	Preporuka Svj. zdrav. Organiz.
Benzen, C_6H_6	bezbojna tekućina, lagano topiva u vodi, nastaje u procesu prerade nafte	karcinogen	Nema sigurne granice
Ugljični disulfid, CS_2	bezbojna, lako hlapiva, zapaljiva tekućina, koristi se u proizvodnji viskoze	oštećenja mozga, atrofija mišića	100 $\mu g/m^3$, 24 h
Diklormetan, CH_2Cl_2	nezapaljiva, bezbojna tekućina, hlapiva, odstranjivač boje, otapalo, reaktivno sredstvo za ekspanziju poliuretanske pjene	karcinogen (za životinje)	3000 $\mu g/m^3$, 24 h
Dikloretan, $C_2H_4Cl_2$	zapaljiva bezbojna tekućina, topiva u vodi, umjetni spoj koji se koristi u sintezi drugih kemikalija	mutacije, oštećuje jetra, pluća i bubrege	700 $\mu g/m^3$, 24 h
Polinuklearni aromatski ugljikovodici	sintetički spojevi koji nastaju u procesu nepotpuna izgaranja organskih materijala	karcinogeni	Nema sigurne granice
Stiren, C_6H_5CH	hlapiva, bezbojna tekućina, za proizvodnju polimera (PS)	moguće mutacije	70 $\mu g/m^3$, 30 min
Tetrakloretilen, $C_2H_2Cl_4$	nezapaljiv, netopiv u vodi, otapalo	otrovan	5 $\mu g/m^3$, 24 h
Toluen	nekorozivna hlapiva tekućina, za proizvodnju stirena, proizvodnja boja	otrovan	7,5 $\mu g/m^3$, 24 h
Vinil klorid	bezbojni plin iz petrokemijske proizvodnje, postrojenja za PVC, odlagališta otpada	karcinogen	Nema sigurne granice

4.4.1. Poli(vinil-klorid) u proizvodima za medicinu

Iako su aktivisti i koalicije za zaštitu okoliša potaknule svjetsku javnost da izvrše pritisak na svjetske vlade u svezi donošenja pravilnika kojim bi se smanjila upotreba proizvoda izrađenih od PVC-a, struka smatra da je važno potrošače educirati o tome što je štetno u tim proizvodima. Najjači protuargument aktivistima je činjenica da je svaki dan između pet od sedam milijuna pacijenata trajno u kontaktu sa proizvodima od PVC-a i tako više od 40 godina, jedan do dva milijuna pacijenata primaju dijalizu putem cjevčica i vrećica od tog materijala. Otprilike 25 % svih medicinskih pomagala izrađeno je od poli(vinil-klorida), uključujući katetere, savitljive cjevčice, vrećice za pohranjivanje tekućina za intravenoznu upotrebu i zaštitne rukavice. PVC vrećice za pohranu krvi, sa preko 12 milijuna komada su izuzetno važne jer dokazano produžuju vijek trajanja krvnih zrnaca dvostruko duže od vrećica od drugih materijala koje su i skuplje za izradu. [22]. Bez obzira na proturječne stavove stručnjaka i aktivista, proizvođači su razvili niz

materijala koji su u potpunosti ili djelomično zamijenili PVC, odnosno izbacili iz upotrebe štetne dodatke. Neki od njih obrađeni su u prethodnim poglavljima.

4.4.1.1. Omekšavala u poli(vinil-kloridu)

Omekšavala su dodaci koji svojim djelovanjem snižavaju modul elastičnosti. Dodaju se pretežno plastomerima, ali u manjem broju slučajeva i kaučukovim smjesama za poboljšanje elastičnosti gumenih tvorevina (posebno pri niskim temperaturama), zatim za poboljšanje tečenja taline i na taj način lakšem procesu preradbe. Djelovanje im se temelji na slabljenju jakosti međumolekulnih sila polimernih molekula. To povećava volumen praznina (slobodni volumen) i gibljivost makromolekula, a time i elastičnost materijala. Niska hlapivost, podnošljivost omekšivala s polimerizatom, postojanost sustava i netoksičnost neki su od zahtjeva postavljenih pred omekšivala. Na temelju tih kriterija dijele se na primarna i sekundarna omekšavala. Sekundarna omekšavala su petrolejski ekstrakti visokog aromatskog udjela (na primjer, kloroparafini i esteri masnih kiselina). Dodavanje sekundarnih omekšavala djelotvorno je samo uz dodatak primarnih. Kao primarna omekšavala najčešće se upotrebljavaju esteri i ftalati kiselina. [10] Upravo su omekšavala, posebice ftalati najkritiziranija skupina te se nastoji smanjiti njihova upotreba. Ftalati su uz citrate najviše upotrebljavana omekšavala za proizvodnju PVC materijala za medicinske upotrebe. Najčešći su di(2-etiheksil)ftalat (DEHP), di(izodecil)ftalat (DIDP) i di(izonil)ftalat (DINP). Zasad su ograničene samo količine ftalata u proizvodima od PVC-a. Tako je količina ftalata u Italiji ograničena na 5 % u pakiranjima za prehranu dok su neke članice EU to ograničenje svele na čak 0,05 %. Prema dostupnim podacima, SAD je zabranio prodaju proizvoda koji sadrže više od 3 % tog dodatka. [22]

Potpuno izbacivanje primarnih omekšivala je za sad nemoguće jer je djelovanje povoljnijih sekundarnih nemoguće bez primarnih. Zamjenska rješenja su upotreba benzoata ili citrata (prvenstveno estera limunske kiseline), no ta omekšivala su skuplja u usporedbi s ftalatima. Krajnji rezultat bio bi poskupljenje proizvoda što moguće otvara vrata široj upotrebi poliesternih i elasto-plastomernih materijala. [22]

5. PRIMJENA POLIMERA U LIJEČENJU ILI ZAMJENI TKIVA U ORGANIZMU

5.1. Mogućnosti primjene

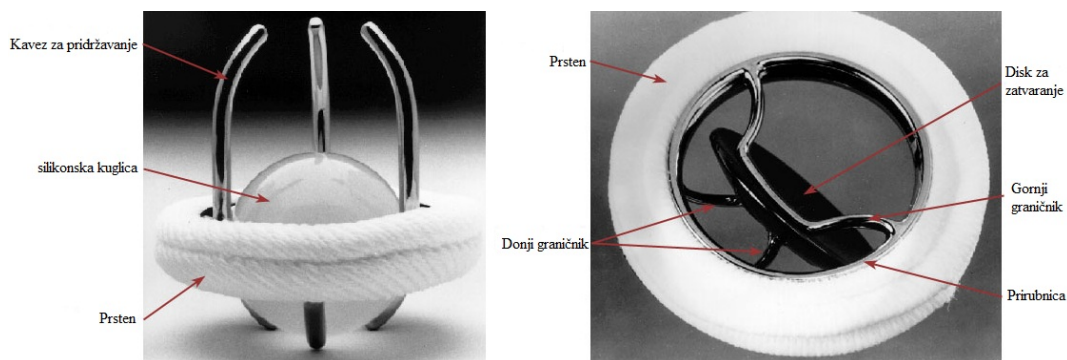
Primjena polimera u proizvodnji i svakodnevnom životu već je dugo vremena prihvaćena. Važno područje primjene sintetičkih polimera je medicina, koje je zbog puno ograničenja i opasnosti postalo pravi izazov za stručnjake. Tri su osnovna područja medicine u kojima se primjenjuje i istražuje mogućnost primjene polimera:

- polimeri dugoročno primjenjivi u umjetnim organima kao što su: umjetna srca, krvne žile, srčani zalisci i zglobovi,
- biorazgradivi polimeri za kratkoročnu upotrebu koji se raspadaju ili probavljaju,
- polimeri topivi u vodi koji su dio plazme ili krvi.

Sve te vrste polimera moraju ispunjavati određene zahtjeve želimo li ih upotrijebiti kao nadomjeske u tijelu. Moraju biti fiziološki neaktivni te stabilni i otporni na razne utjecaje kao na primjer kemijske i temperaturne. [23]

5.2. Polimeri koji se koriste za zamjenu krvnih žila, srca i srčanog zaliska

Polimeri imaju široku primjenu u rješavanju problema krvožilnog sustava i bolesti srca. Postoji nekoliko rješenja za zamjenu neodgovarajućeg srčanog zaliska. Jedno od rješenja sadrži silikonsku kuglicu koja je umetnuta u kavez od nehrđajućeg čelika. Silikonska kuglica je, zbog svoje kemijske stabilnosti, elastičnosti i oblika, idealno rješenje jer onemogućuje zaustavljanje protoka krvi. Novije rješenje je prsten s diskom za zatvaranje izrađenim od pirolitičkog ugljika ili poli(oksimetilena). Slika 10. Prikazuje te dvije izvedbe srčanih zalistaka.



Slika 10. Umjetni srčani zalistak s kuglicom (lijevo) i sa diskom za zatvaranje (desno) [24]

Kirurški zahvat zamjene zaliska modificiranim svinjskim zaliskom koji je najbliži prirodnom ljudskom zalisku također se provodi, ali je njegova proizvodnja iz sintetičkih gelova još u procesu razvoja. [23] Elastan polieter uretani su elastoplastomeri nastali u reakciji poliola i aromatičnih disocijanata i glikola male molekularne težine koji služe kao produženje lanca. U implantatima krvožilnog sustava koriste se zbog izrazito glatke površine i dobrih mehaničkih svojstava te svojstva odupiranja taloženju kalcija na stjenkama. [25]

5.2.1. Upotreba poliestera za zamjenu krvnih žila

Aneurizma je trajno izbočenje arterije zbog slabosti njezine stjenke. Aneurizma se može stvarati svagdje, ali je najčešće i najmučnije kad se javlja na arterijama glave ili na aorti. Čvrstoću arteriji daje uglavnom mišićni sloj, a taj sloj može biti prirodno defektan. [26] Umjetne krvne žile izrađuju se od od poli(tetrafluoretilena) (PTFE) ili vlakana poliestera (PEST) koje imaju izgled kao tekstilno tkanje. Svojim svojstvima PEST prednjači nad svojstvima PTFE. Poliester udovoljava svojstvima koja mora imati materijal za izradu zamjenskih žila, a koja su: što veća kompatibilnost sa tkivom i tjelesnim tekućinama, neotrovnost, fleksibilnost, odnosno elastičnost, čvrstoća i sl. Važan čimbenik u procesu tkanja poliesterskih vlakana je veličina pora u tekstilnoj strukturi. Prevelike pore između poliesterskih vlakana rezultiraju krvarenjem i stvaranjem hematoma oko implantata. Problem je riješen stvaranjem tanjih cijevi sa preciznijim rasporedom vlakana. Impregniranjem tekstilne strukture poliestera sa proteinima (albumin, kolagen, elastin) povećana je biokompatibilnost polimernih implantata. Usporednim ispitivanjem pokazano je da brzina sraščivanja neprevučenog i implantata prevučenog tkanjem nije različita, ali je znatno smanjena količina potrebne transfuzijske krvi kao i mogućnost infekcija. Iako je tek u fazi proučavanja, metoda ugrađivanja endotelijalnih stanica (stanice u žilama koje graniče sa krvnim tokom) u tkanje proteze pokazalo je dobre rezultate. Metoda prevlačenja površine navlake pomoću plazma polimerizacije, povećala je stupanj biokompatibilnosti polimernog materijala, mijenjajući mu kemijsku strukturu. Najčešće se proteza u izoliranoj komori izlaže plazmi plina fluoretilena, pri čemu slobodni radikali međusobno reagiraju, ostavljajući na površini proteze tanki sloj fluorougličnog polimera. Metoda nažalost još uvijek nije ispitana na ljudima. Najveći problem koji još uvijek u potpunosti nije riješen kod poliestera i poli(tetrafluoretilena) je zgrušavanje krvi koji se zasad rješava primanjem lijekova nakon transplantacije. [25]

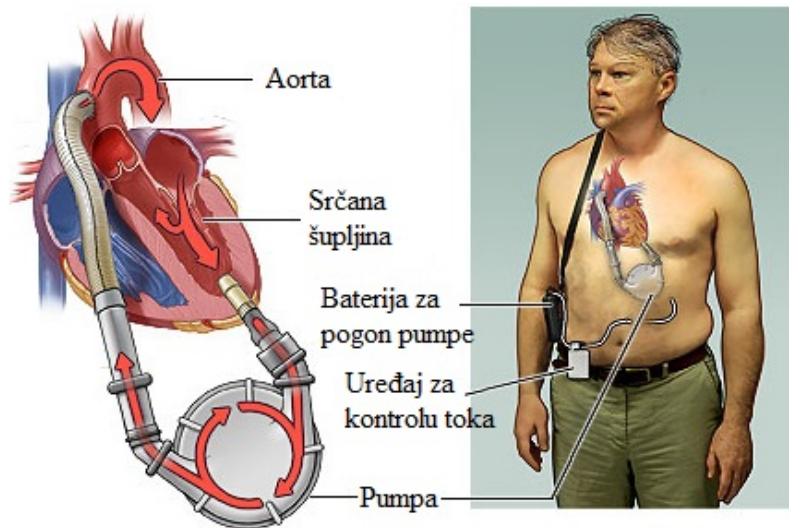
5.2.2. Privremeni implantati u mozgu i krvnim žilama [27]

Implantati poput igala ili elektroda koriste se za liječenje ili ispitivanje mozga i krvožilnog sustava. Nakon završenog liječenja se vade ili resorbiraju u krv (ako se radi o biorazgradivim materijalima). Postupci prevlačenja metalnih igala polimernim slojem čine ovu vrstu pomagala biokompatibilnijima. Tako je razvijena i metoda prevlačenja polimerom koji u sebi sadrži molekule lijekova. Metalne igle lako prodiru u zaraženi dio arterije, šire ju i one postaju ponovno protočne. Ipak, strano tijelo može uzrokovati abnormalni rast stanica, te ponovno suziti arteriju. Postupkom polimerizacije oko metalne igle se iz diaminskih monomera stvara izrazito adhezivan polimerni film. Polimerizacija se odvija u dva stadija putem plazme, a nanešeni film je nepropustan. Amino grupe na površini polimera koje s lipoičnom kiselinom iz lijekova stvaraju amide, sprječavaju abnormalni rast stanica. Implantati u mozgu trebali bi snimanjem signala iz okoline pospješiti liječenje i otkrivanje neuroloških bolesti poput Parkinsonove bolesti ili paralize. Elektrode postavljene u mozgu trebale bi tako raditi u periodu od nekoliko sati do nekoliko godina. Prvi problem koji se javlja je akutna upalna reakcija na strano tijelo kojom mozak počinje postupak prihvatanja ili odbacivanja stranog tijela. Tijekom tog procesa mozak nastoji začahuriti elektrodu, prekidajući joj veze sa okolnim neuronima. Da bi se spriječila ta pojava, elektrode se oblažu nanocjevčicama izrađenim od poli(3,4-etilendioksitiopena) (PEDOT), biokompatibilnog polimera sa svojstvom električne vodljivosti. Zbog manjeg električnog otpora, PEDOT do 30 % bolje prima signale od neurona, nego ne presvučene elektrode.

5.2.3. Polimerni materijali za izradu srčanih pumpi

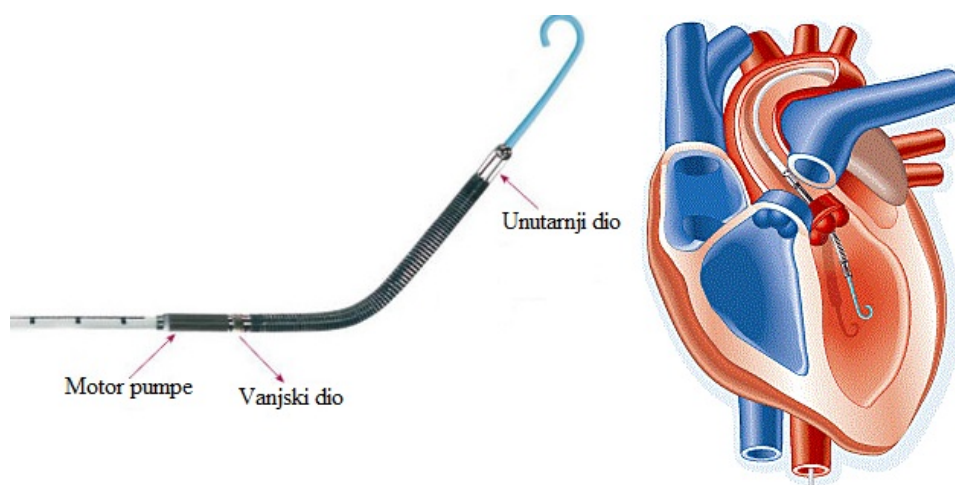
Privremeno postavljene ili trajne umjetne pumpe mogu kod bolesnika sa oštećenim srcem zamijeniti njegove funkcije. Postoji čitav niz polimernih materijala koji se koriste u izgradnji implantata za liječenje ili zamjenu srca: silikonska i poliuretanska guma, poliesteri, poli(tetrafluoretilen), poli(metil-metakrilat), poli(vinil-klorid) i drugi. Silikonska guma je dobar biomaterijal, zbog svojstva kemijske inertnosti, mekoće i elastičnosti. Ipak postoje problemi sa zgušnjavanjem krvi pogotovo nakon duže upotrebe, apsorpcijom masti iz krvi, bubrenjem i omekšivanjem. Zgrušavanje krvi uzrokovano polimernim materijalima ovisi prvenstveno o stanju površine (glatka površina je bolja od hrapave), ali i o kemijskim i fizikalnim svojstvima materijala. Materijali koji su prihvatljiviji od silikona su polimeri na bazi fluoro-alkil siloksana i poli-fosfazeni.

Problem ubrzanog zgrušavanja kod implantata izrađenih od sintetičkih ili krutih polimera, osim odabirom najpovoljnijih materijala, moguće je riješiti i pravilnom konstrukcijom pumpe. Privremene pumpe spojene premosnicom osiguravaju pravilan rad srca dok traje liječenje te se nakon toga odstranjuju. Takve pumpe imaju čvrsto kućište od epoksidnih smola, spojeno sa organom putem cijevi od silikonskih guma ili poliuretana. Kao što Slika 11. pojednostavljeno prikazuje, zrak u pumpi tlači se pritiskom na cijev koja je spojena na aortu. Cijev tjera krv kroz srce, a zalisci sprječavaju povrat. Zalisci moraju biti sinkronizirani sa radom pumpe. [23]



Slika 11. Srčana pumpa [28]

Sličan uređaj sastoji se od poliuretanskog balona koji se umeće u aortu te se širi kada kroz njega struji stlačeni helij ili ugljični dioksid. Slika 12. prikazuje takav uređaj te njegov smještaj unutar srca.



Slika 12. Pumpa sa poliuretanskim balonom i smještaj u srcu [29]

5.2.3.1. Kombinirani Poliuretan i dodaci poliuretanu

Materijali na bazi poliuretana koji se upotrebljavaju za izradu umjetnog srca intenzivno se istražuju posljednjih deset godina. Prvenstveno razvijeni u komercijalne svrhe, ovi materijali zbog svoje visoke čvrstoće i elastičnosti te dobrih rezultata vezanih uz zgrušnjavanje krvi, predstavljaju budućnost u izradi medicinskih pomagala. Osim umjetnih srca koriste se i u proizvodnji katatera, dijafragmi, srčanih pumpi, izolacijskih materijala za pejsmejkere, srčanih zalistaka, te pomagala pri dijalizi (pročišćavanje krvi). Iako se pokazalo da poliuretanski materijali apsorbiraju proteine prilikom zgrušnjavanja i bakterijskih infekcija, stručnjaci su pronašli rješenja i tome problemu. Jedno od rješenja je sintetiziranje poliuretana u kombinaciji sa fosfolipidnim polimerima (PEU-N), odnosno kombiniranjem poliuretana sa drugim materijalima. Kombinacija poliuretana s 2-metakriloksetil fosforilklorinom (PMEH) pokazuje znatno manje nakupljanje proteina na poliuretanskim cijevima. Poliuretan sa poli(tetrametil-amonij) oksidom i metilen-difenil diizocijanatom i produženim lancem 3-trinetilamonij-1,2-propandioliiodidima (TMPI) i 3-dimetilamino-1,2-propandioliiodidima (DMP) (PEU-N) pokazuje isti stupanj otpornosti nakupljanju proteina kao i čist poliuretan (PEU-B). [25]

5.3. Polimeri u globalnim implantatima (umjetni zglobovi)

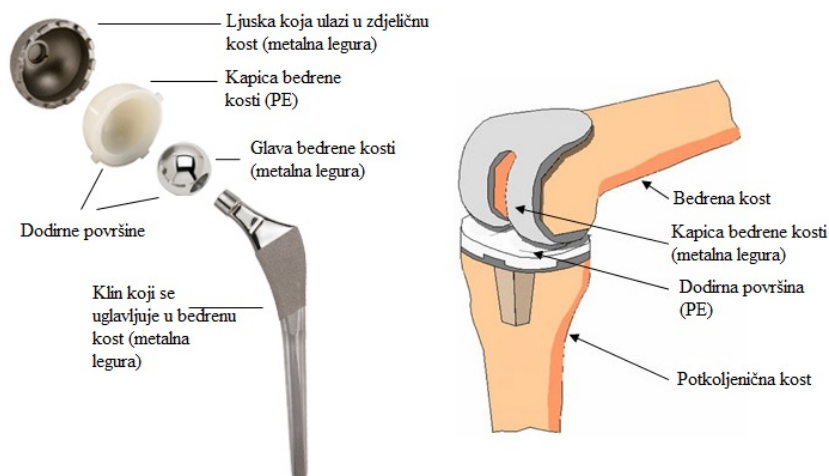
Svake godine se izvrši gotovo 1,4 milijuna operacija zamjena zglobova. Najveći problem vezan uz razvoj zamjenskih zglobova je međudjelovanje dodirnih površina u umjetnom zglobu prilikom kretanja. Struganje dijelova u dodiru dovodi do trošenja materijala i izdvajanja sitnih čestica materijala i njihovog taloženja u tijelu. Taloženjem čestica tijelo aktivira obrambeni mehanizam, stimulirajući razvoj antitijela koji napadaju talog, implantat i okolno tkivo što može dovesti do osteolize (rastapanja koštanog tkiva), odbacivanja ili kvara implantata. Zamjena zglobova postaje izrazito veliki problem s obzirom da je sve veći broj mlađih pacijenata koji ju trebaju. Dok se kod starijih pacijenata takva zamjena vrši samo jednom, kod mlađih pacijenata se takav zahvat mora vršiti više puta u životu zbog nedovoljne trajnosti i trošenja implantata. Tri su osnovne vrste zglobnih proteza, ovisno o vrsti materijala sastavnih dijelova: metalne, keramičke i kombinirane metalno-polimerne proteze.

Proizvođači umjetnih zglobova koriste nekoliko materijala koji se u međusobnom kontaktu najmanje troše. Uz metalne legure (nehrđajući čelik, legure od titana i slične) i keramike razvijeni su i polimeri kao što je polietilen izrazito visoke molekularne gustoće (UHMWPE), iskrižani polietilen (engl. cross-linked polyethylene) (XLPE), poli(eter-eter-keton) (PEEK).

Prilikom razvoja tih materijala najviše se vodilo računa o njihovim mehaničkim svojstvima (prekidnoj čvrstoći, puzanju materijala, zamoru materijala i drugim), biokompatibilnosti, te proizvodnosti i cijeni. Zglobovi izrađeni od dvaju metala u dodiru imaju najlošija svojstva vezana uz trošenje materijala uslijed trenja. Uz problem taloženja i osteolize, uočen je i problem otpuštanja iona metala koji su kemijski aktivni i mogu za razliku od taloga lakše putovati krvlju do udaljenih organa. Izradom zglobova s keramičkim dodirnim plohama izbjegnuti su problemi metalnih iona, ali su se pojavili problemi lomova keramičkih dijelova. [30]

5.3.1. Mehanizam umjetnog zgloba

Dvije su osnovne metode spajanja implantata s kostima: upotrebom cementa od poli(metilmetakrilata) ili upotrebom metala s poroznom površinom u koju s vremenom urasta kost. Dio koji se umeće u bedrenu kost izrađen je od metala dok je dio koji se umeće u zdjeličnu kost od polietilena te na sebi može imati metalnu kapicu. Slika 13. prikazuje dva primjera: umjetni kuk i koljeno.

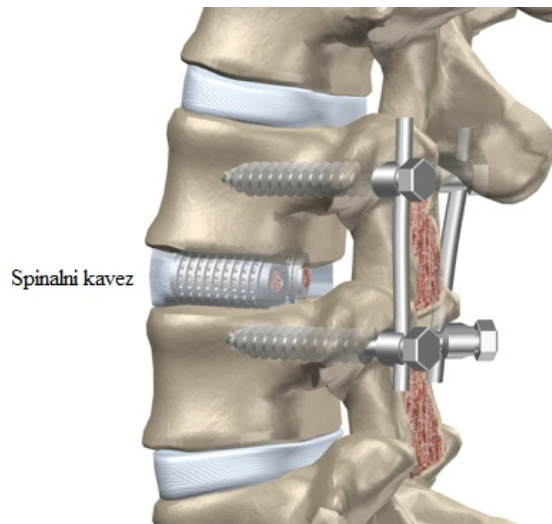


Slika 13. Dijelovi umjetnog kuka [31] i koljena [32]

5.4. Zacjeljivanje kostiju i tkiva

Jedan od osnovnih problema u ortopedskoj kirurgiji je različitost u mehaničkim svojstvima kosti i implantata. Tako je elastičnost metalnih ili keramičkih implantata gotovo jednoznačna dok se kod polimernih ona može regulirati i tako smanjiti napetost oko oštećenog tkiva ili prelomljene kosti. Povećanje napetosti može uzrokovati poroznost kostiju uslijed resorpcije podržavajućeg materijala te rezultirati oslabljenjem ili pucanjem spoja. PEEK i UHMWPE (o kojima smo ranije

govorili) ojačani ugljičnim vlaknima mogu smanjiti napetosti i podnijeti teret bez oštećenja bolesnog tkiva. Zbog nešto lošijeg spajanja vlakana sa UHMWPE dobivamo i nešto lošija svojstva od PEEK-a ojačanog tim istim vlaknima. Takva vlakna imaju uz zglobove i primjenu u izradi spojeva poput spinalnih kaveza ili matica za pričvršćivanje kostiju. [33] Slika 14. prikazuje smještaj spinalnog kaveza unutar strukture kralježnice.



Slika 14. Smještaj spinalnog kaveza unutar strukture kralježnice [34]

Skupina polimera kojima je baza poli(alfa-cijanoakrilat) pokazali su dobra svojstva u spajanju tkiva. Cijanoakrilatna ljepila za tkiva nastala su spajanjem cijanoacetata i formaldehida u vakuumu pri određenoj temperaturi, čime je dobiven monomer u tekućem stanju. Dobiveni monomer u dodiru sa vlagom iz kože polimerizira, spaja rubove kože te omogućuje lakše prirodno zacjeljivanje. Polimerizacija se odvija brzo od površine prema unutra što osigurava dovoljno vremena da ljepilo u dubljim slojevima drži tkivo dok ne počne prirodni proces zacjeljivanja. Prvi su cijanoakrilati proizvedeni još 1949. i izazivali su upalne procese, ali pojavom N-butil-2-cijanoakrilata ti su procesi nestali. N-butil-2-cijanoakrilati se koriste za spajanje kostiju i hrskavica ili oštećenja na oku. Dodatcima niza umreživala moguće je povećati elastičnost nastalog polimernog sloja te znatno ubrzati proces zacjeljivanja. Materijal pokazuje i izuzetna antibakterijska svojstva. [35]

5.5. Polimeri za izradu leća

Kruti polimeri kao što je Poli(metil-metakrilat) koristi se za krute kontaktne leće. U novije doba pokrenut je razvoj mekih kontaktnih leća koje su elastične te time uzrokuju manje ozljeda i upala u oku. Takve leće dobivene su bubrenjem polimera u tekućem mediju. U procesu polimerizacije sudjeluju hidrofilni i hidrofobni monomer spojeni pomoću inicijatora. Hidrofobni monomer povećava pritom čvrstoću bez povećanja propusnosti kisiku. Hidrofilni monomer kao što je di-hidroksietil-metakrilat ili N-vinil-di-pirolidon ima mogućnost skupljanja velike količine vode u polimernu matricu te ih se zbog toga i naziva hidrogelovima. Hidrogelovi su prozirni što je poželjno svojstvo, ali nakon određene količine skupljene vode gube povoljna mehanička svojstva te su skloni kidanju. Da bi što duže održali povoljna mehanička svojstva, u proces polimerizacije uključuju se hidrofobni monomeri poput stirena, niza akrilata i metakrilata (metil-metakrilat, izobornil-metakrilat i t-buticikloheksil-metakrilat). Takvi polimeri moraju dakle imati sljedeća svojstva: zadovoljavajuću propusnost kisika, moraju biti hidrolitički stabilni, biološki inertni, prozirni, elastični i mekani. Zbog navedenih svojstava ti polimeri mogu se koristiti i za druge medicinske uređaje i implantate poput srčanih zalistaka, krvnih žila, katetera i dijafragmi. [36]

6. BIORAZGRADIVI POLIMERI U MEDICINI

6.1. Degradacija polimera

Biorazgradivi plastični materijali koriste se za pakiranja, ali se istovremeno sve više primjenjuju u drugim granama proizvodnje pa tako i u industriji medicinskih pomagala. Najvažniji razlog tomu su prednosti koje oni pružaju nad standardnim pomagalima izrađenima od drugih materijala. Biorazgradivi materijali mogu se primjenjivati u kirurgiji i unosu lijekova u organizam. Neki od najvažnijih razloga koji se spominju su: praćenje neprestanog razvoja medicinskih pomagala koja su sve manja i manja te smanjenje potrebe za sekundarnim zahvatima kao što je vađenje konaca. [37]

Standard ISO 472:1988 definira degradaciju kao promjenu u kemijskoj strukturi plastike koja nepovratno utječe na njena fizička i mehanička svojstva. Nepovratnost je definirana kao trajno stanje u fizikalnim svojstvima plastike uzrokovano tom promjenom. Razgradiva plastika je vrsta plastike izvedena tako da, podvrgnuta određenim promjenama u kemijskoj strukturi, pod određenim uvjetima u svojoj okolini, izgubi određena svojstva, a koja se mogu mjeriti utvrđenim metodama za mjerenje u zadanom vremenskom periodu. Postoje tri mehanizma degradacije:

- Mehanizam foto degradacije u kojemu plastika ima dodatke osjetljive na UV zračenje. Takva plastika sadržava određene netoksične elemente koji pod utjecajem zračenja kreiraju slobodne radikale i napadaju polimerni lanac. Slobodni radikali koji oštećuju polimerni lanac omogućuju bakterijama probavu plastike.
- Kombinirani mehanizam toplinsko-oksidacijske foto degradacije u kojemu slobodni radikali obavljaju dvostruku funkciju u procesu razgradnje. U oksidacijskom procesu spaljuju plastiku i razgrađuju elemente ugljika u strukturi.
- Mehanizam biološke degradacije polimera kojemu se dodaje točno određeni sastojak. U prvom stupnju degradacije taj sastojak apsorbira vlagu iz zraka koja mu povećava čvrstoću i fleksibilnost, nakon čega postaje izvor oksidacijskog procesa. Kada bakterije, alge ili nešto slično počnu konzumirati taj sastojak u polimernom filmu, plastika slabi i perforira, ostavljajući plastičnu matricu koja nastavlja degradirati. U drugoj fazi plastika postaje krhka i raspada se u male komadiće ili prah. Zadnja faza procesa je raspad plastike na molekularnoj razini (parafini male molekularne mase, voskovi, ugljični dioksid i voda), pri čemu postaje hrana za bakterije na površini. [38]

6.2. Vrste biorazgradivih polimera

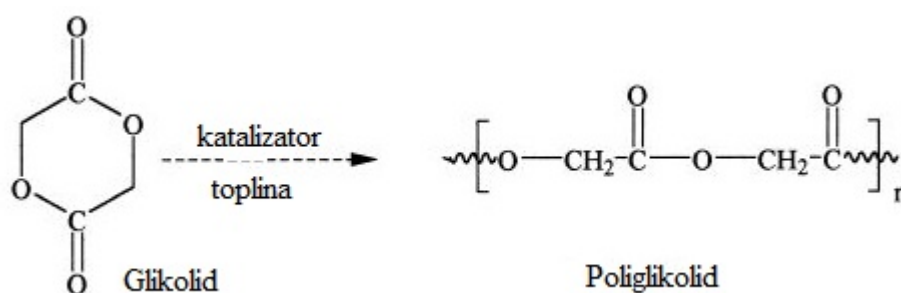
Polimeri na bazi laktične (mliječne) i glikolne kiseline odnosno materijali koji sadrže poli(dioksanon), poli(trimetilen-karbonat), poli(ϵ -kaprolaktone) kopolimere homopolimere imaju svojstvo biorazgradivosti. Najbitniji zahtjevi na takve polimere su:

- ne smiju biti toksični ni izazivati upalne procese,
- nakon upotrebe moraju se probaviti u organizmu bez ostavljanja tragova,
- moraju biti jednostavni za proizvodnju i obradu,
- vijek trajanja im mora biti dovoljan da izvrše svoju zadaću,
- moraju biti otporni na sterilizaciju.

Biorazgradivi polimeri mogu biti prirodni ili sintetski, ali nama najbitniji su sintetski dobiveni polimerizacijom kiselina. Navest ćemo najvažnije od njih. [39]

6.2.1. Poliglikolid (PGA)

Poliglikolid (PGA) je najjednostavniji linearni alifatski poliester koji je najduže u upotrebi. Monomer glikolid nastao je sintetiziranjem glikolne kiseline (Slika 15.). Ima visok stupanj kristalizacije pa je zbog toga otporan na organska otapala. Temperatura tečenja mu je oko 220 °C, a prijelaz u staklasto područje na 35 °C. Vlakna izrađena od PGA Imaju visoku čvrstoću, a konci za šivanje izrađeni od ovih vlakana su isprepleteni. Proces razgradnje konaca počinje već nakon dva tjedna kada im čvrstoća padne na 50 %. Nakon otprilike četiri tjedna potpuno gube čvrstoću, a apsorpcija raspadnutog materijala je gotova nakon četiri do šest mjeseci. [39]



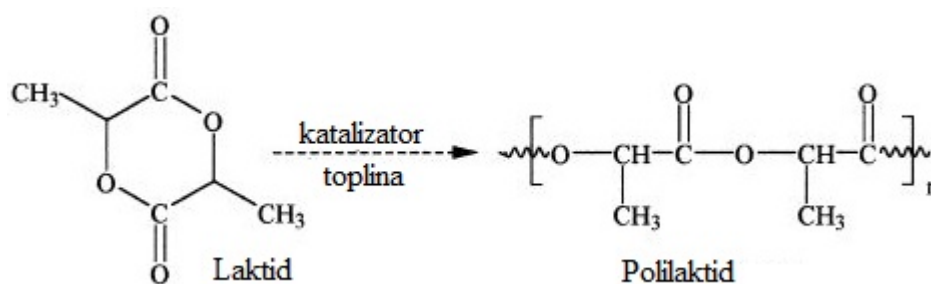
Slika 15. Dobivanje poliglikolida [39]

6.2.1.1. Usporedba materijala za kirurške šavove

Standardni kirurški konci izrađeni su od polipropilena, polietilena, poliamida, svile, lana ili pamuka. Oni nisu biorazgradivi te zahtijevaju ponovni dolazak liječniku zbog odstranjivanja nakon zarastanja rane te pregleda zbog mogućih infekcija. [40] Konci od materijala na bazi polietilena znatno su tanji od uobičajenih konaca od polietilena te dvostruko tanji od poliesterskih konaca. Imaju visoku vlačnu čvrstoću i laganiji su što omogućuje njihovu upotrebu za pričvršćivanje implantata izuzetno malih dimenzija. Polietilen izrazito visoke molekularne gustoće (UHMWPE) koji smo spominjali već u ranijim poglavljima zadovoljava tražene karakteristike. Šavovi od takvog polietilena mogu biti manji, kraći te istovremeno čvršći, što smanjuje neugodnosti izazvane šavovima prilikom zarastanja rana, smanjuje mogućnost urezivanja konca u ruke kirurga ili uraštavanje u kosti. Zbog toga je vrijeme oporavka nakon zahvata artroskopije ili recimo endoskopije znatno skraćeno što u konačnici smanjuje troškove liječenja. [41] Poliglikolidni polimeri (PGA) posjeduju visoku vlačnu čvrstoću i kompatibilni su sa ljudskim tkivom, a polimer degradira hidrolizom nakon 15 dana u neotrovnu glikolnu kiselinu. [23]

6.2.2. Polilaktid (PLA)

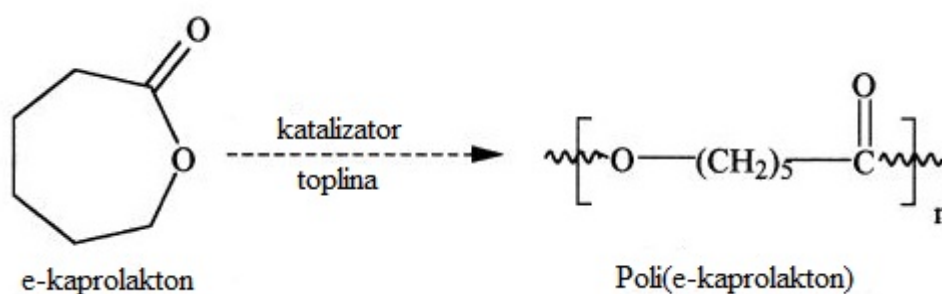
Polilaktid (PLA) nastao sintetiziranjem laktične kiseline (slika 16.) postoji u obliku dva razgranata izomera. L-laktidi i DL-laktidi koji su mješavina D i L laktida. Polimerizacija laktida slična je onoj kod glikolida. Homopolimeri L-laktid (LPLA) kao i PGA zbog svoje kristalne strukture pogodniji su od amorfni polimera za upotrebu u pričvršćivanju prekinutog tkiva i šivanju rana. Poli(DL-laktid) (DLPLA), za razliku od poli(L-laktida) je amorfan polimer i zbog toga ima nižu prekidnu čvrstoću, manji modul elastičnosti te kraći period raspadanja. Zbog toga se više koristi kao materijal u uređajima za prijenos lijekova u organizam. Temperatura tečenja LPLA kreće se oko 175 °C, a prijelaz u staklasto područje oko 60 °C. Vrijeme raspada LPLA znatno je duže od vremena raspada DLPLA, a apsorpcija raspadnutog materijala traje i do dvije godine. Kopolimerizacijom L-laktida sa glikolidom i DL-laktidom dovodi do raspada kristalne strukture L-laktida ubrzavajući tako proces raspada. [39]



Slika 16. Dobivanje polilaktida [39]

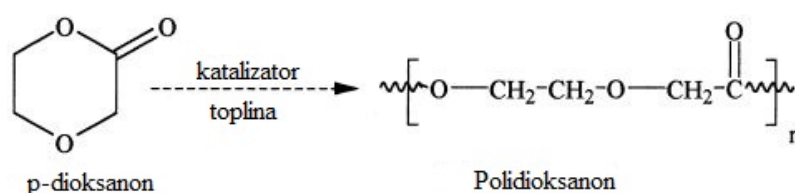
6.2.3. Poli(ϵ -kaprolakton) (PCL), polidioksanon (PDS)

Poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) je linijski raspoređen semi kristalni polimer (slika 17.). Temperatura tečenja mu je oko 60 °C kao i prijelaz u staklasto područje. Proces raspada mu je oko dvije godine pa se ϵ -kaprolakton često umrežuje s DL-laktidom, zbog skraćivanja tog procesa.

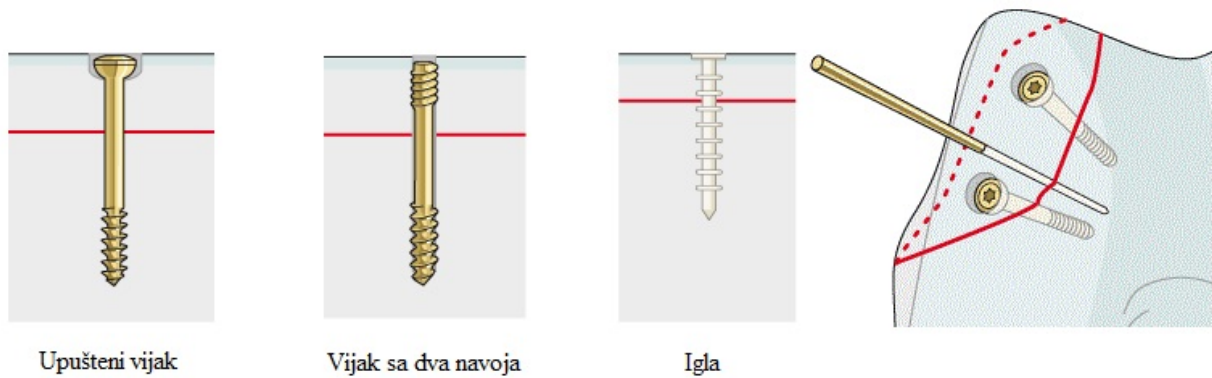


Slika 17. Dobivanje poli(e-kaprolaktona) [39]

Polidioksanon (PDS) ima prijelaz u staklasto područje u intervalu od -10 do 0 °C. Zbog svoje netoksičnosti i biokompatibilnosti bio je prvi odobreni polimerni materijal za izradu kirurških konaca od samo jednog vlakna. Koristi se često za izradu vijaka i igli za pričvršćivanje odlomljenih kosti. Slika 18. prikazuje dobivanje polidioksanona, a slika 19. primjer vijaka i igle za pričvršćivanje te njihov položaj u napuknutoj kosti. [39]



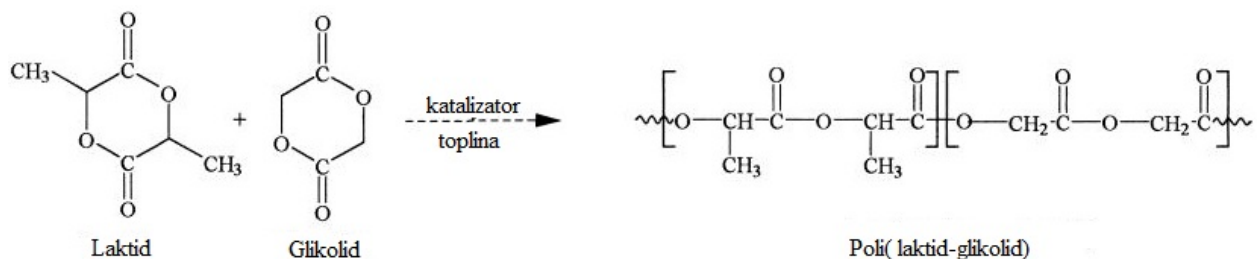
Slika 18. Dobivanje polidioksanona [39]



Slika 19. Vijci i igla za pričvršćivanje te njihov položaj u napuknutoj kosti [42]

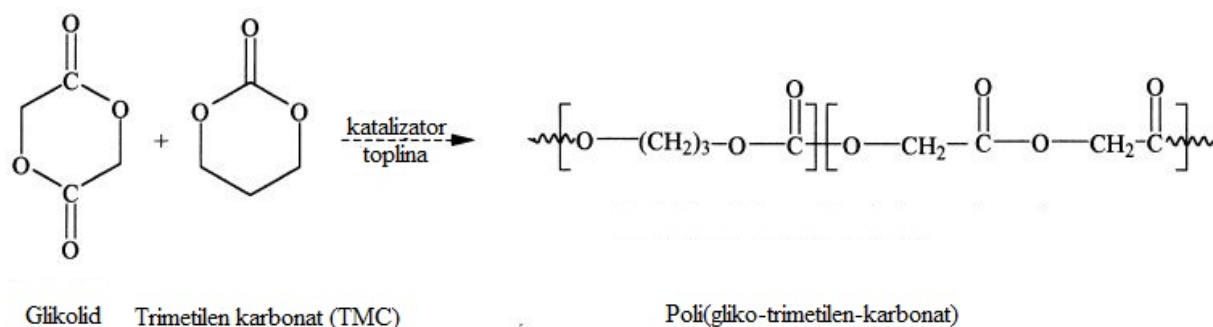
6.2.4. Kombinirani biorazgradivi polimeri

Poli(laktid-glikolid) (PLG) za bazu ima poliglikolide i poli(L-laktide) (slika 20.). Kopolimerizacijom ovih monomera možemo poboljšati svojstva nastalog polimera. Ovdje je važno naglasiti da ne postoji linearna veza između mehaničkih svojstava kopolimera i sposobnosti degradacije. Tako će kopolimer sa 50 % glikolida i 50 % DL-laktida brže degradirati od pojedinačnih polimera. Kopolimer L-laktida s 25-75 % glikolida tako ima amorfnu strukturu. Kombinirani PLG sa različitim udjelima sudionika koristi se za sidrišta šavova, vijke te nadomjeske u kirurgiji šake i lica.



Slika 20. Dobivanje Poli(laktid-glikolida) [39]

Poliglikonati su kopolimeri glikolida i trimetilen karbonata (TMC) također se koriste za vijke, klinove i šavove. Blok kopolimeri glikolida i TMC-a u omjeru 2:1 pokazuju bolju elastičnost od poliglikolida (PGA), a proces apsorpcije im je samo 7 mjeseci. Glikolid kopolimeriziran sa TMC i dioksanom u usporedbi sa čistim PGA smanjuje proces apsorpcije razgrađenog polimera na samo tri do četiri mjeseca. Slika 21. prikazuje takav spoj

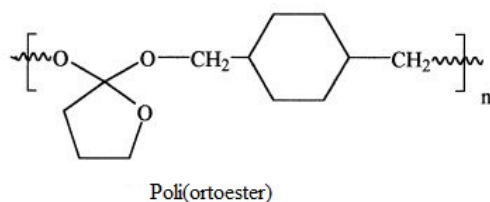


Slika 21. Dobivanje poli(gliko-trimetilen-karbonat) [39]

Poli(amino-acidi) bi trebali biti imati širu primjenu u medicini zbog njihove česte pojave u prirodi. Međutim, zbog njihove netopivosti i kristalne strukture, teško ih je obrađivati, a i proces razgradnje je relativno spor u odnosu na druge polimere. Da bi se zaobišli ti problemi, poli(amino-acidi) su sintetizirani pomoću tirozin-polikarbonata. Tirozin-polikarbonati zbog izrazite čvrstoće koriste za izradu ortopedskih implantata. Najpoznatiji implantat koji je nastao na bazi tirozina je zakrpa koja se koristi za spajanje trbušne opne odnosno bruha. [39]

6.2.5. Poli(anhidridi) i poli(ortoesteri)

Poli(anhidridi) dobiveni su polikondenzacijskim topljenjem dvostrukih molekula kiseline koje su se u tom procesu isušivale. Duljina degradacije može se regulirati ovisno o svojstvu hidrofobnosti primjenjivanog monomera. Takvi polimeri počinju degradirati od površine prema unutrašnjosti, što dulje održavajući strukturu stabilnom. To omogućuje točan proračun procesa degradacije što je izuzetno važno ako je riječ o kapsulama koje imaju odgođeno djelovanje tj. počinju djelovati tek nakon što su unesene u organizam. Poli(ortoesteri) imaju slična svojstva kao i poli(anhidridi): hidrofobni su, osjetljivi su na kiseline, ali imaju stabilnu bazu te erodiraju od površine prema unutrašnjosti materijala. Slika 22. prikazuje strukturu poli(ortoestera). [39]



Slika 22. Struktura poli(ortoestera) [39]

7. DOSTIGNUĆA BIOMEDICINSKOG INŽENJERSTVA PRIMJENOM NOVIH TEHNOLOGIJA I POLIMERNIH MATERIJALA

7.1. Biomedicinsko inženjerstvo

Posebno posljednjih nekoliko desetljeća, liječenje se sve više zasniva na visokoj tehnologiji. Tako je većina dijagnostičkih odluka i postupaka liječenja ovisna o nekoj vrsti visoke tehnologije. Prema nekim procjenama, biomedicinsko je inženjerstvo najbrže rastuće područje zapošljavanja u SAD-u, dok je primjerice u Europi zabilježen najveći broj prijava patenata u području biomedicinskog inženjerstva [43]. Biomedicinsko inženjerstvo uključuje inženjersku struku u multidisciplinarnim timovima u kojima na temelju primijenjenih znanja iz područja medicine i tehnike, unaprjeđujući tehnike liječenja, poboljšavaju kvalitetu života i produljuju životni vijek. Možemo zaključiti da je upravo biomedicinsko inženjerstvo odgovor na zahtjeve suvremenog tržišta.

Intenzivna uporaba informacijsko-komunikacijskih tehnologija (IKT) u medicini i zdravstvu smatra se novom granom unutar biomedicinskog inženjerstva. Najveći izazov multidisciplinarnih timova diljem svijeta je razumijevanje ljudskog mozga kao sustava u cijelosti. Mogućnosti informacijsko-komunikacijskih tehnologija putem računalnih simulacija dale bi novi pristup neuroznanosti. Simulacije bi upotpunile eksperimentalne podatke te povezale različite razine biološke organizacije mozga što bi omogućilo razvoj novih načina liječenja bolesti mozga. Jedan od izazova je i sustavni pristup informacijama, odnosno integracija postojećih manjih zdravstvenih sustava u globalni. Takav sustav podataka o pacijentima postao bi dostupan ovlaštenim osobama u cijelom svijetu što bi ubrzalo liječenje pacijenata, omogućilo brže donošenje relevantnih odluka, samokontrolu bolesti; ubrzalo globalna istraživanja i reakcije na epidemije. Neki od već postignutih pozitivnih primjera na tom području u Republici Hrvatskoj su primjena elektroničkih recepata i uputnica te sustav za kontrolu dijabetesa razvijen u suradnji s Fakultetom elektronike i računalstva u Zagrebu. Sustav koji se sastoji od čitača podataka s glukometra (*my-Gluko*), senzorske narukvice za mjerenje i procjenu fizičke kvalitete tjelovježbe (*my-Wrist*), povezani su mobilnom aplikacijom na internetsku platformu (*e-Gluko*) koja je dio *Centralnog informacijskog sustava Hrvatske* (CEZIH). Takav integrirani sustav omogućuje brže provođenje kliničkih studija i upravljanje troškovima liječenja dijabetesa. [43]

7.2. Primjena polimernih materijala putem aditivnih tehnologija

Informacijske tehnologije povezane sa znanjima inženjerske struke poput strojarstva, u svakom pogledu su spremne odgovoriti na zahtjeve moderne medicine. Odgovor na zahtjeve za kvalitetnijim, bržim i isplativijim metodama i sredstvima zdravstvene zaštite timovi biomedicinskih inženjera nalaze upravo u primjeni suvremenih proizvodnih metoda i filozofija. U narednom poglavlju bit će spomenuti trenutni trendovi i dostignuća u medicinskim istraživanjima koja se baziraju na upotrebi polimernih materijala.

Jedan od relativno novijih postupaka brze proizvodnje nastao je kao rezultat usporednog razvitka metoda brze izrade prototipova i proizvodnje kalupa. Prema standardu ASTM F42, od 2009. koristi se izraz *aditivna proizvodnja* (engl. *Additive Manufacturing*). Osnovne karakteristike grupe metoda je brza izrada dijelova relativno komplicirane geometrije na temelju 3D računalnih modela u relativno kratkom vremenu. Sve metode se temelje na izradi tvorevina dodavanjem slojeva, a izrada se vrši u jednom koraku, izravno iz modela. Glavni trenutni nedostatak je ograničenje na određene materijale, ali i relativno visoka cijena. Podjela postupaka se vrši na temelju četiri glavna čimbenika: obliku gotove tvorevine, postupku oblikovanja sloja, izvoru energije i vrsti materijala koji se koristi u izradi tvorevine. U nastavku bit će navedena samo podjela prema korištenim materijalima. Postupci koji upotrebljavaju materijal u čvrstom stanju (npr. žica, papir, folija, laminat) su *taložno očvršćivanje* (e. *Fused Deposition Modeling, FDM*) i *proizvodnja laminiranih objekata* (e. *Laminated Object Manufacturing, LOM*). Postupci koji upotrebljavaju kapljevit materijale su *stereolitografija* (e. *Stereolithography*), *očvršćivanje digitalno obrađenim svjetlosnim signalom* (e. *Digital Light Processing*) i *PolyJet* postupak. Postupci koji upotrebljavaju prah su *selektivno lasersko srašćivanje* (e. *Selective Laser Sintering, SLS*) i *3D tiskanje* (e. *3D Printing, 3DP*). Smjer razvoja aditivnih metoda kreće se prema ispunjavanju zahtjeva za što kraćim proizvodnim postupkom, tvorevinama kompliciranije geometrije, primjeni što većeg broja različitih materijala i njihovih svojstava. [44]

7.2.1. Izrada ljudskog tkiva i organa – bioprintanje

Odumiranje i oštećenje tkiva i organa uzrokovanih starenjem, bolestima, povredama ili prirođenim deformacijama veliki su medicinski problem. Trenutni način liječenja temelji se uglavnom na transplantaciji organa živih ili preminulih donora. Problem takvog načina je kronični nedostatak kompatibilnih donora, odbacivanje organa kao i cijena takvih operacija. Izazov postavljen pred znanost je pronaći način kako pomoću stanica uzetih iz tijela pacijenta

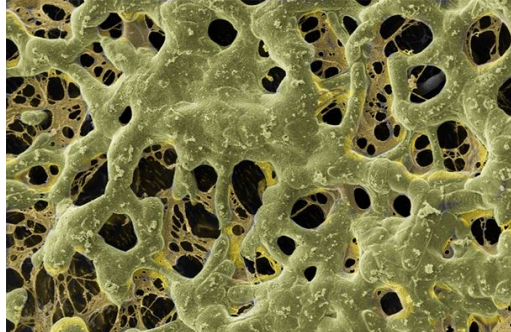
replicirati tkivo i izraditi novi organ. Tako bi se smanjila mogućnost odbacivanja organa i upotreba lijekova za sprečavanje odbacivanja. Dosadašnje metode uzgoja tkiva izoliraju stanice iz malog uzorka tkiva, miješaju ih sa tvarima koje potiču njihov rast i razmnožavanje, ubacuju ih u ćelije koje usmjeravaju njihovo razmnožavanje formirajući na taj način funkcionalno tkivo. Trodimenzionalno bioprintanje nudi niz važnih prednosti nad standardnim metodama kao što su: visoka točnost pozicioniranja, kontrola brzine, koncentracija, volumen kapljica i promjer printanih ćelija. Potencijal bioprintanja odnosno aditivne proizvodnje leži u mogućnosti stvaranja prirodne strukture tkiva tiskajući sloj po sloj, čime bi se omogućila proizvodnja konstrukcije s kompleksnim strukturama ili zamršene vanjske i unutarnje geometrije u biološkoj proizvodnji. [45]

7.2.1.1. Hidrogelovi i biološka tinta

Glavni cilj inženjerstva tkiva je potraga za odgovarajućom podlogom koja bi bila analogna prirodnoj izvanstaničnoj matrici. Problem koje se javlja prilikom slojevitog tiskanja stanica (istraživanja provedena na glodavcima), posebice u strukturama većih dimenzija je brzo raspadanje takve strukture zbog nedostatka krvnih žila za dovod kisika i hranjivih tvari. Istraživači su stvorili biorazgradivi materijal koji tiskanom obliku daje formu, zajedno sa stanicama suspendiranima u tinti na bazi vode te biorazgradivom polimeru raspoređenom u rešetkastom uzorku i privremenoj vanjskoj strukturi. Tkivo ima sustav mikrokanala koji omogućuje da se hranjive tvari i kisik iz tijela rasprši u strukturu dok se sustav krvnih žila ne formira. [46]

Hidrogel je tvar koja nastaje kada organski polimer (prirodni ili umjetni) počne gelirati kako bi stvorio trodimenzionalnu otvorenu rešetku koja hvata molekule vode ili druge otopine s pomoću koje nastaje gel. Geliranje se može izazvati agregacijom, koagulacijom, hidrofobnim interakcijama i umrežavanjem. Hidrogel može biti alginat, citosan, pluronik, kolagen ili agarosa. Hidrogelovi također mogu biti polisaharini, proteini, polifosfazeni, poli(oksietilen)-poli(oksipropilen) blok polimeri etilen-dimina, poliakrilne kiseline, kopolimeri akrilne kiseline, metakrilne kiseline, poli(vinil-acetat) ili polimeri na osnovi sulfona. Geliranje se postiže uvođenjem odgovarajuće koncentracije dvovalentnih kationa (Ca^{++}) kapljevitom hidrogelu (npr. 0,2 mg/ml koncentraciji alginatne otopine) [47]. Upotreba hidrogelova kao biološke tinte trebala bi omogućavati kontrolirano oticanje i kinetiku razgradnje, imati podesiva mehanička svojstva, prilagođenu kemijsku i fizičku strukturu, gustoću za vlaženje, difuznost i poroznost, odnosno trebala bi podržavati formiranje novog tkiva i dostavu stanica na željeno mjesto. Poroznost, promjer pora te njihova međusobna povezanost (generalno stuktura hidrogela koja ovisi o gore

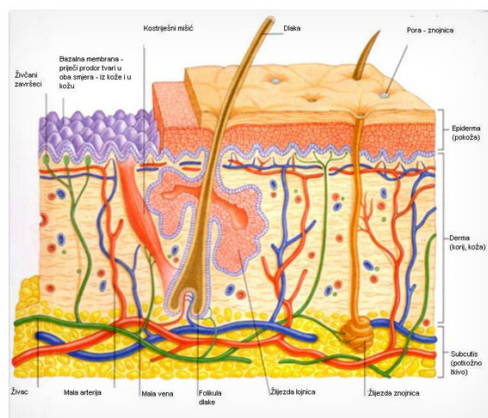
navedenim podesivim svojstvima) definira mogućnosti opskrbe kisikom i hranjivim tvarima stanice unutar hidrogela. Novijim razvojem hidrogelova na bazi alginata dobivena je povoljna struktura sa svojstvima potrebnim za podupiranje i promicanje rasta i oporavka prirodnih tkiva. Slika 23. prikazuje strukturu hidrogela na bazi alginata. [46]



Slika 23. Hidrogel na bazi alginata [46]

7.2.1.2. Ispis umjetne kože

Sveučilište u Torontu razvilo je 2014. 3D biopisač *PrintAlive* koji može izraditi umjetnu kožu upotrebom ljudskih stanica. Prvenstvena namjena mu je presađivanje kože žrtvama požara. Pisač je do sada upotrijebljen za poboljšavanje zacjeljivanja rana kod miševa s ugroženim imunskim sustavom, a presađivanje kože ispituje se na svinjama. Ideja razvojnog tima je da umjesto pokušaja repliciranja prave ljudske kože za presađivanje razviju posebnu metodu izrade biorazgradive prevlake za liječenje opekline, odnosno vrste živog zavoja od hidrogela. Za izradu takve biorazgradive prevlake razvijena je posebna patrona za pisač koja sadržava dva odvojena sitna kanala ispunjena stanicama epidermalnog i dermalnog sloja kože (Slika 24.) zajedno s kapljevnom koju zahtjeva svaki tip stanice. Koristeći takvu patronu, pisač stvara trodimenzionalni biopolimer koji ima sposobnost oponašati slojeve epiderme i derme na koži pacijenta. [48]

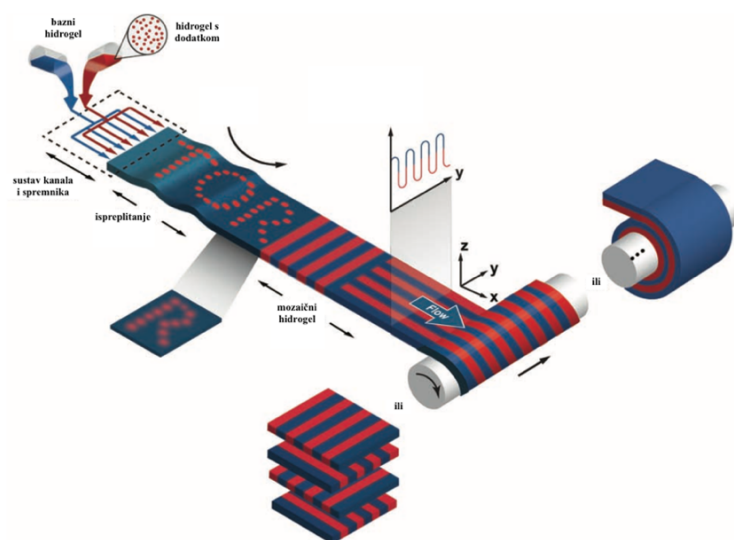


Slika 24. Prikaz ljudske kože u presjeku. [49]

Primjenom navedene metode i biopisača znatno bi se smanjio period zacjeljivanja opekline jer je vrijeme potrebno za uzgoj kože za presađivanje u laboratoriju najmanje dva tjedna, a dosadašnji način liječenja transplatacijom zdravog dijela kože zahtjeva stvaranje novih ozljeda što je problematično pogotovo kod pacijenata s većim postotkom tijela prekrivenog opeklinama. Razvoj ove metode skratio bi i vrijeme oporavka provedeno u bolnici. Do sada su pacijenti s 40-50 % tijela prekrivenog opeklinama provodili u prosjeku 80-100 dana u bolnici. Primjenom ove razvojne metode taj bi se period skratio u prosjeku na nekoliko tjedana. Istovremeno je otklonjen problem složenosti tiskanja nekoliko uzastopnih slojeva kože od različitih vrsta stanica. [50]

7.2.1.3. Razvoj metode

Stvaranje slojevite strukture vrši se ispreplitanjem mekih biopolimernih slojeva na način da se kroz jedan biopolimer koji predstavlja bazu, provlači drugi koji ima svojstvo da u sebi može sadržavati mikročestice, biomolekule ili žive stanice. Otopine dvaju različitih biopolimera odvojene su u različitim spremnicima. Nizom kanala dovode se do izlaza na kojem počinje njihovo ispreplitanje. Na taj način slagano je deset različitih slojeva od milimetra do centimetra duljine koji sadrže praznine, područja spajanja slojeva i područja popunjena mikročesticama (npr. stanicama), tvoreći tako mozaičnu strukturu. Na razini mikrostrukture razvijeni su blokovi koji sadrže stanice i održivi okoliš. Blokovi se zatim jednosmjerno ili dvosmjerno spajaju uzduž nosivog biopolimera. Istraživački tim je upravo predvidio strukturu mozaičnih hidrogelova kao mikrookruženje za uspješan razvoj tkiva. Tako dobiveni mozaični hidrogelovi slažu se u stogove ili na valjke. Slika 25. shematski prikazuje stvaranje mozaičnog hidrogela u jednom koraku. [48]



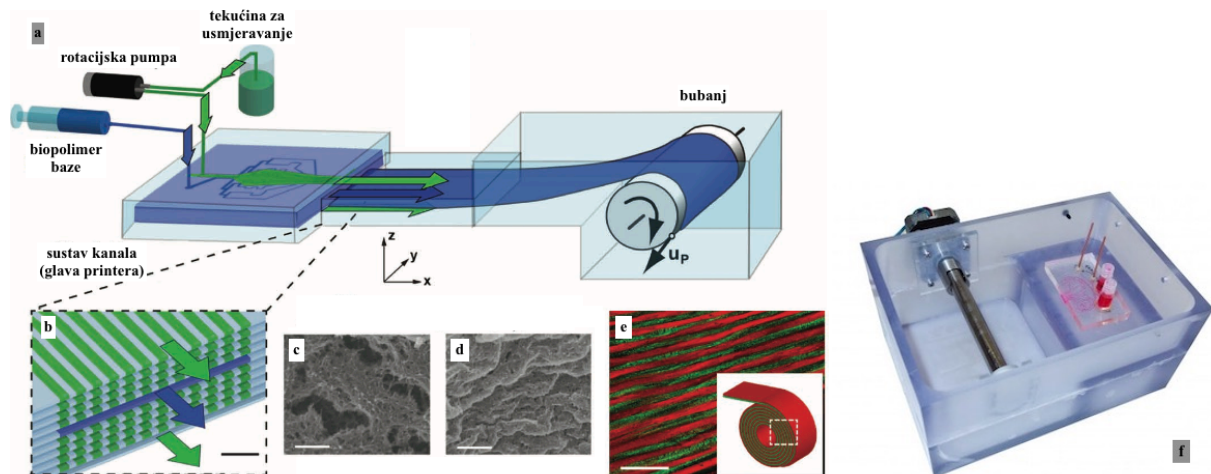
Slika 25. Shematski prikaz stvaranja mozaičnog hidrogela [48]

7.2.1.4. Princip rada, ideja

U eksperimentalnoj fazi, znanstveni tim je stvorio mozaični hidrogel debljine 150-350 μm i širine 3 mm, individualno tiskajući bazni sloj centralno, a pojedine slojeve smještajući ispod i iznad baznog sloja. Svi se slojevi dostavljaju kao otopina putem niza pojedinačnih kanala. Kao što je prikazano na Slici 26., bazni i ostale slojeve potrebno je usmjeriti u pravcu mjesta odlaganja (bubnja). Bazni polimer koji se dostavlja iz spremišta putem potisne pumpe usmjerava se tekućinom za usmjeravanje koja se iz zasebnog spremnika dostavlja pomoću rotacijske pumpe. Radi se o otopini s 2% alginata koja sadrži ione potrebne za spajanje slojeva i koja potiče geliranje. Da bi se dodatno pospješio proces viskoznosti i prirodnog toka, novonastali hidrogel prolazi kroz spremište s istom tekućinom za usmjeravanje kojoj se dodaje i glicerol.

Rotacijska pumpa cirkulira tekućinu brzinom 8 mL/min. Bujanj promjera 21,3 mm za skupljanje gotovog polimera, smješten je 50 mm niže izlaza mlaznica i okreće se konstantnom tangencijalnom brzinom. Smično naprezanje tekućine za usmjeravanje dovoljno je za početno stvaranje polimera. Nakon što se polimer ručno spoji na bubanj, tekućina prestaje cirkulirati, a bubanj preuzima ulogu usmjeravanja polimera. Tehničke značajke bubnja osim za usmjeravanje koriste se i za održavanje konstantne debljine nastalog polimera. Debljinu samog sloja nastalog mozaičnog hidrogela određuje brzina vrtnje bubnja za namotavanje, ali i brzina izlaska baznog polimera iz mlaznica glave printera, odnosno brzina izlaska određuje se putem potisne pumpe.

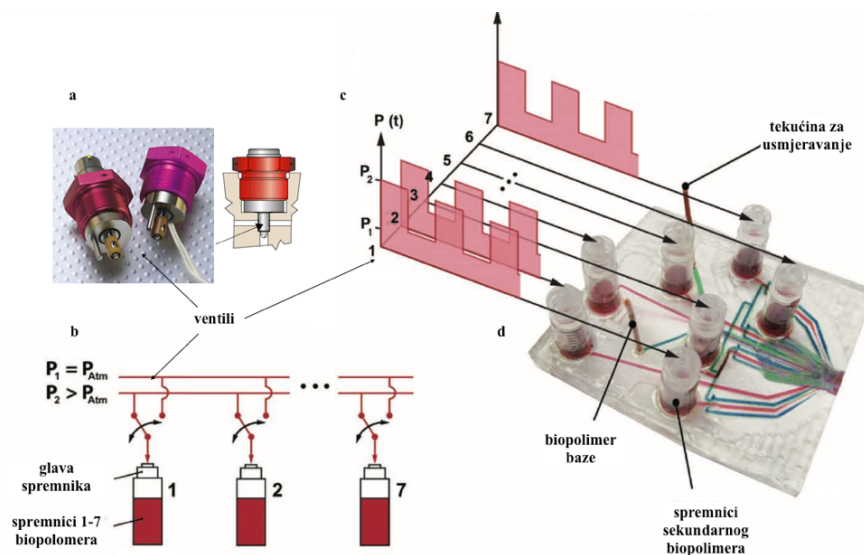
[48]



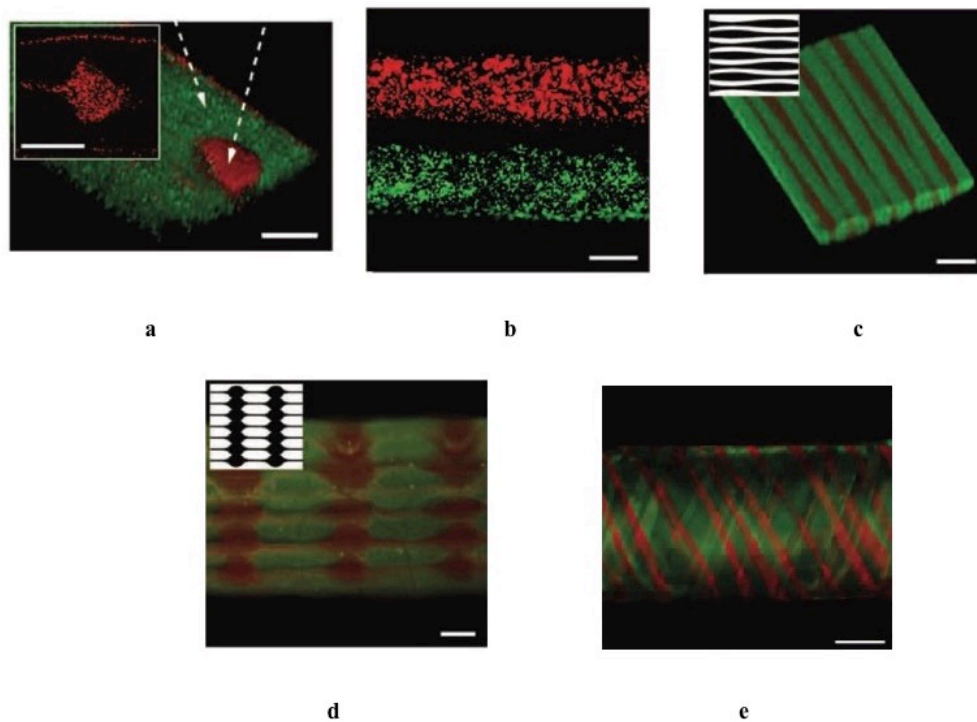
Slika 26. Princip rada bioprintera u eksperimentalnoj fazi: a) shematski prikaz bioprintera sa smještajem bazne (plavo) i tekućine za usmjeravanje (zeleno), potisne i rotacijske pumpe; glave printera, smjera kretanja i bubnja za prikupljanje, b) smještaj biopolimera u mozaičnom hidrogelu, c i d) uvećane fotografije pora unutar biopolimera, e) fluorescentni prikaz biopolimera smještenog na bubnju za prikupljanje (za potrebe snimanja i prikaza u boji, u slojeve su dodane plave/zelene mikrogranule), f) fotografija bioprintera. [48]

7.2.1.5. Tijek pokusa, rezultati

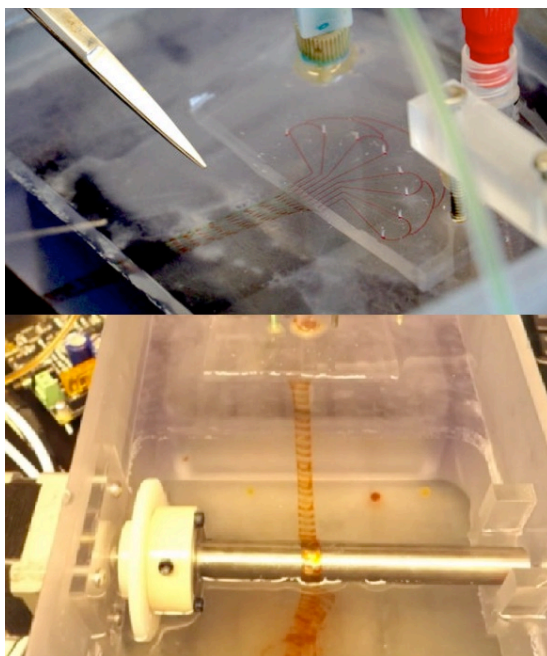
Eksperimentalna strategija omogućila je preciznu ugradnju sekundarnog hidrogela u slojeve debljine veće od 130 μm , stvarajući tako mozaik u smjeru x i y osi. U nastavku je slijedio niz pokusa ugradnje biopolimera sa živim stanicama. Za tu potrebu osmišljena je glava pisača sa nizom od sedam spremnika biopolimera koji sadrže stanice. Protok polimerne otopine iz pojedinog spremnika kontroliran je putem elektromagnetskog ventila. Kontrola i upravljanje procesom vrši se putem računalnog sučelja koje dopušta popunjavanje praznina unutar baznog polimera sekundarnim polimerom iz odabranih spremnika. Testirajući mogućnosti uređaja isprintan je tekst duljine 5,6 metara za samo 18,8 minuta, što ukazuje na mogućnosti znatnog skraćivanja procesa dobivanja umjetne kože. Izgled mozaičnog uzorka dobiven je na način da se pojedini ventil drži otvoren određeni vremenski period (t_v , ms), dok se tlak u glavi pisača povećava sa atmosferskog ($P_1 = P_{atm}$, kPa) na viši (P_2 , kPa), $P_2 > P_1$. Pokusima sa fluorescentno obojenim mikrogranulama promjera 100 μm , duljine 130 μm u sekundarnom polimeru (Slika 28.a) pokazalo se da je moguće u potpunosti zamjeniti bazni hidrogel. Nakon toga su uslijedili pokusi sa živim stanicama kardiomiocita i fibroblastoma koncentracije 10 milijuna stanica/mL (Slika 28.b). Dodatnim modificiranjem sekundarnog biopolimera na bazi alginata, poboljšavanjem sposobnosti preživljavanja, funkcionalnosti, umnožavanja i migracije stanica postignuta je homogena struktura cijelom dužinom ispisanog uzorka. Dobiveni su uzorci debljine oko 250 μm u potpunosti sposobni primati kisik i hranjive tvari.



Slika 27. Shematski prikaz rada glave pisača bioprintera: a) fotografija i crtež presjeka elektromagnetskog ventila za 3D pisače (*The Lee Company, US*) kojeg koristi uređaj, b) prikaz rada spremnika s ventilima, c) grafički prikaz otvaranja/zatvaranja ventila u ovisnosti o promjeni tlaka i duljine vremenskog perioda, d) fotografija glave pisača sa spremnicima i kanalima za otpremu biopolimera i tekućine za usmjeravanje. [48]



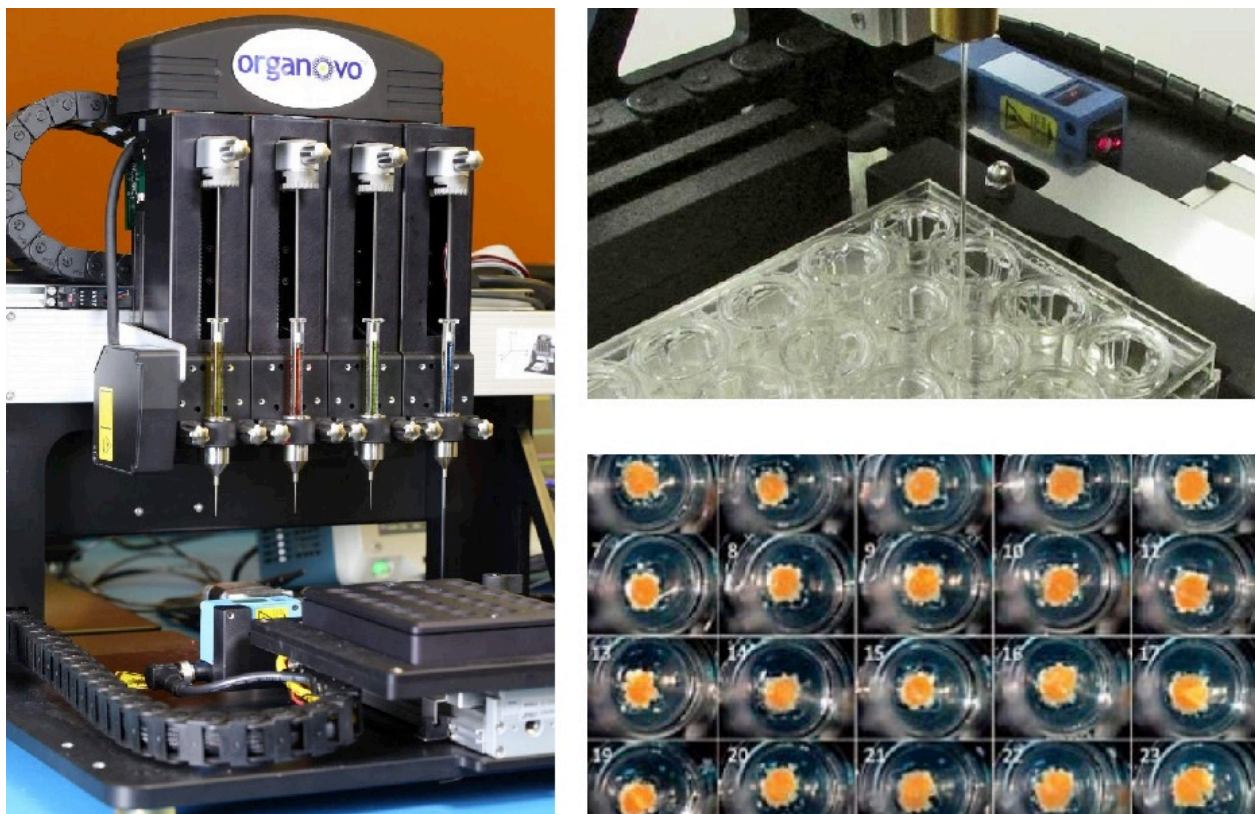
Slika 28. Mikroskopski pregled ispisanih struktura. a) smještaj fluorescentno obojene mikrogranule u baznom sloju i odnos veličine, b) pruge koje sadrže stanice gustoće 10 miliona stanica/mL, c,d) primjeri mozaičnog hidrogela, e) cjevčica od hidrogela unutarnjeg promjera 1,5 mm i duljine nekoliko centimetara omotana oko kapilarne cjevčice umetnute na mjesto bubnja za namotavanje, a zatim izvađena iz unutrašnjosti namotanog hidrogela. [48]



Slika 29. Ispis mozaičnog biopolimera koji sadrži uzorke sa živim stanicama [48]

7.2.1.6. Model tkiva jetre

Američka tvrtka *Organovo* je pomoću pisača stvorila trodimenzionalni model tkiva jetre debljine nekoliko milimetara. Odobrena je njegova uporaba pod trgovačkim nazivom *exVive3D*. Trenutno se koristi za klinička i farmaceutska ispitivanja lijekova i njihovih učinaka, znatno skraćujući vrijeme potrebno za njihovo puštanje na tržište. Osnovna razlika između klasično uzgojenog tkiva i navedenog bioprintanog je njihov vijek trajanja: dok klasično može preživjeti nekoliko dana, bioprintano tkivo može preživjeti minimalno dva tjedna. Ta osobina omogućuje provedbu ispitivanja ponašanja bolesti u živom tkivu na printanim modelima. Upravo je ispitivanje na *exVive3D* tkivu rezultiralo otkrićem da toksičnost *troglitazona* (trgovačkog naziva *Rezulin*) kod određenog broja pacijenata može izazvati otkazivanje funkcije jetre. U najavi je i razvoj tkiva bubrega koje bi, razvijeno na istoj tehnologiji, služilo ubrzanju ispitivanja. Bioprinter, koji je razvijen unutar tvrtke *NovoGen*, uz komercijalnu proizvodnju tkiva jetre koristio bi se i za ispis organa. Slika 30. prikazuje *NovoGen* bioprinter, postupak pozicioniranja biopolimera ispunjenog stanicama i izgled ispisanog tkiva jetre.



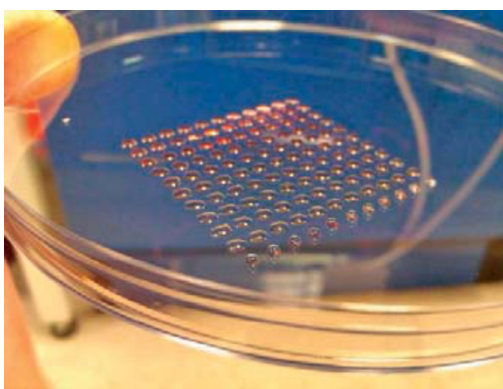
Slika 30. *NovoGen* bioprinter. [51]

Do sada je razvijena svojevrsna zakrpa od jetrenog tkiva, koja je umetnuta direktno u oštećeni organ. Ispitivanje je pokazalo da se takva zakrpa uspješno integrirala i održala svoju funkcionalnost. Dobiveni rezultati otvaraju put daljnjem razvoju metoda ispisa cijelog organa što

bi dalo znatnu nadu bolesnicima na listama čekanja za presađivanje organa. Kao što je navedeno u uvodnom dijelu poglavlja, problem ispisa tkiva većih debljina je njihova kratkotrajnost zbog nedostatka sustava dotoka kisika i hranjivih tvari. Daljnji razvoj kreće upravo u smjeru funkcionalnog spajanja žila i malih dijelova tkiva koje je već moguće proizvesti u praksi u održivu funkcionalnu cjelinu unutarnjih organa poput jetre, bubrega ili srca. [51]

7.2.1.7. Tiskanje tkiva korištenjem matičnih stanica i stanica hrskavice

Istraživači sveučilišta *Heriot-Watt* iz Škotske korištenjem 3D pisaača nastoje načiniti tkivo upotrebljavajući matične stanice u tinti pisaača. Stanice su izdvojene iz embrionalnog bubrega i zatim uzgojene. Tlačnim pumpama kroz mlaznice potiskuje se tinta. Mijenjajući različite faktore kao što su npr. stlačeni zrak, promjer mlaznice, duljina otvaranja mlaznice, može se kontrolirati količina dijeljenja stanica. Kombiniranjem svojstava, znanstvenici su uspjeli dobiti kapljice koje sadržavaju pet ili manje stanica. Stanice se zatim oblažu biotintom, stvarajući veće kapljice (Slika 31.). Održavajući određene uvijete grupiranja unutar sfera i protiskivanja kroz mlaznicu, 99% stanica nakon ispisa ostaje održivo i živo te se mogu promijeniti u bilo koju drugu stanicu u tijelu. Takve stanice mogu se upotrijebiti za tiskanje novog tkiva, kao unutarnje punilo u postojećim organima koji se regeneriraju ili kao zamjena u transplataciji organa.



Slika 31. Matične stanice dobivene 3D ispisom [44]

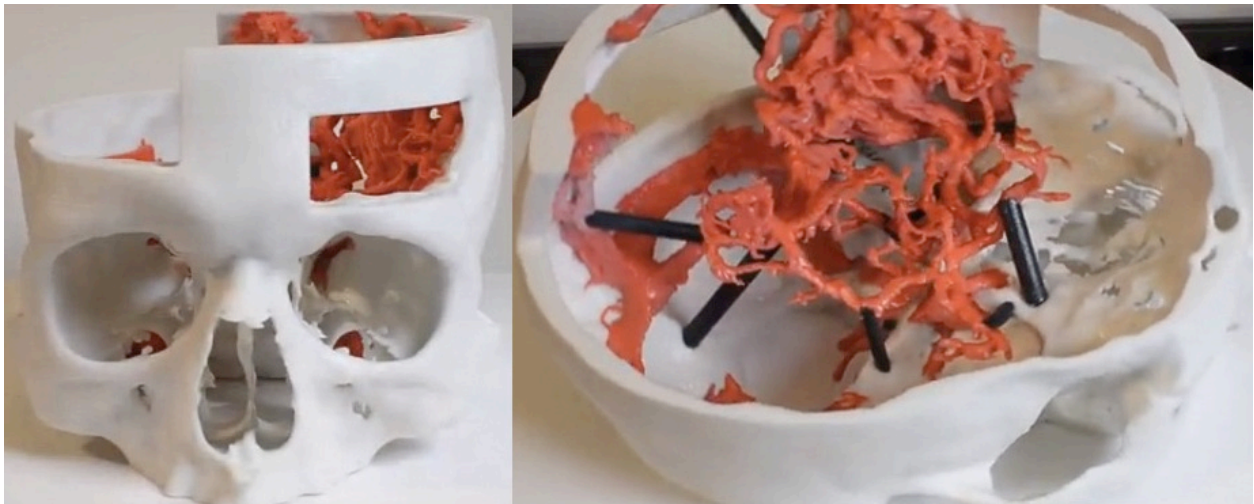
Znanstvenici sa sveučilišta *Cornell* razvili su umjetni dio vanjskog uha 3D tiskanjem. Postupak počinje digitalnim 3D modelom uha. Hidrogel dobiven iz kolagena mišjeg repa i stanica hrskavice kravljeg uha zatim se ubrizgava u kalup. Kolagen je upotrijebljen kao temelj na kojem se stanice hrskavice mogu naseliti i uzgojiti. Uho prije implantacije treba obraditi i uzgojiti nekoliko dana u hranjivom mediju. Tri mjeseca od implantacije kolagena ispod kože laboratorijskog miša uzgojila se hrskavica i zamijenila kolagen. Implantacija postupka na ljudima zahtjeva dodatna istraživanja i ljudske stanice hrskavice radi smanjivanja mogućnosti odbacivanja uha. [44]



Slika 32. Izrada umjetnog uha [44]

7.2.2. Izrada i primjeri primjene anatomskih modela

Kompleksnost i različitost ljudskog tijela predstavljaju veliki potencijal u upotrebi metoda 3D ispisa u kirurškim pripremama ili podučavanju. Mogućnost proučavanja problema na opipljivom modelu znatno je korisnija od dosadašnjih dvodimenzionalnih prikaza slika izrađenih pomoću magnetske rezonance (MR) ili zračenjem na CT skenerima. Na primjer, promatranje 3D modela zamršenih puteva živaca, žila i mozga unutar lubanje može uvelike olakšati donošenje važnih odluka prilikom planiranja operacije, ali i skratiti samo vrijeme operacije.



Slika 33. Model glave korišten u neurokirurgiji [45]

Ispis polimernih modela uspješno je primijenjen i u pripremama za operacije dišnih puteva kod novorođenčadi i skidanja kalcificiranih naslaga u aorti. Predviđena je upotreba u obuci kirurga, pogotovo za operacije odstranjivanja karcinoma. [45]

7.2.2.1. Trodimenzionalni model jetre i njegova primjena

Primjena trodimenzionalnog modela jetre u planiranju operacije iskorišten je zbog niza prijavljenih smrti donora diljem svijeta. Uzrok tom problemu, prema interdisciplinarnom timu stručnjaka iz Clevelanda u Ohio, je nedostatna preoperativna analiza krvožilnog i žučnog sustava te netočna mjerenja volumena jetre potrebna za pravilno određivanje reza. Naime, standardni 3D prikaz na 2D ekranima nisu dovoljno jasni, te se krenulo u izradu preciznijeg i volumenski točnijeg 3D prikaza.

Prvi korak u postupku izrade modela bio je prikupljanje podataka od donora i primatelja putem klasičnih metoda snimanja abdomena pomoću CT-a i MRI-a. Prikupljeni podaci o duljini, širini, visini, volumenu; promjerima otvora vena unešeni su u postprocesorski program CT-a. Anatomska struktura dobivena pomoću CT-a prenešena je u digitalnu datoteku programa *MeVis* (*MeVis Medical Solution*), a zatim u STL datoteku koja je doradena pomoću *Magic Software* (program za materijalizaciju). Kada je unutar STL datoteke konačno definiran međusobni prostorni položaj mreže krvožilnog i žučnog sustava, njihov spoj sa jetrom i površina kirurškog spajanja, pristupljeno je ispisu konačnog modela na *Connex 350* 3D pisaču. Nakon ispisa uklonjeni su ostaci potpornog materijala, dodatno obojeni krvožilni i žučni sustav radi boljeg prikaza te pomoću ljepila pričvršćeni za model jetre. Dobiveni model jetre i okolnog sustava žila omogućio je dobivanje potpune slike potrebne za planiranje operacije.

Usporedba izrade 3D ispisanog i prirodnog primjerka izvršena je pomoću mjerenja volumena jetre istiskivanjem viška tekućine iz mjerne posude u koju je uzorak uronjen. Konačni rezultati su pokazali da dimenzijska razlika u stvarnom i izrađenom modelu iznosi samo 5%. Slika 34. prikazuje primjere stvarnih i 3D printanih primjera jetre primatelja (lijevo) i donora (desno). [52]



Slika 34. Usporedba 3D ispisanog i stvarne jetre primatelja (lijevo) i donora (desno) [52]

7.2.3. Implantati kostiju izrađeni od polimera

Prema tvrdnjama znanstvenika sa *Fakulteta John Hopkins*, više od 200 000 ljudi svake godine treba neku vrstu transplantacije kostiju, uslijed urođenih deformacija ili ozljeda glave. Do sada su kirurzi odvajali dio lisne kosti pacijenta (fibula) jer ne nosi veliki teret, te ju oblikovali prema potrebi. Takvim postupkom stvaraju se nove ozljede, dok se istovremeno ne uspijeva dobiti najpravilniji oblik implantata na licu. Metodama 3D ispisa moguće je dobiti anatomske precizne kopije oštećene kosti, međutim stanice smještene u polimernu matricu nemaju dovoljno mogućnosti razviti se u stanice kostiju. Stoga su znanstvenici razvili biorazgradivi kompozit koji kombinira svojstva čvrstoće i oblikovljivosti polimera zadržavajući istovremeno potrebne "biološke informacije" prirodne kosti. [53]

7.2.3.1. Biorazgradivi koštani cement (PMMA/PCL)

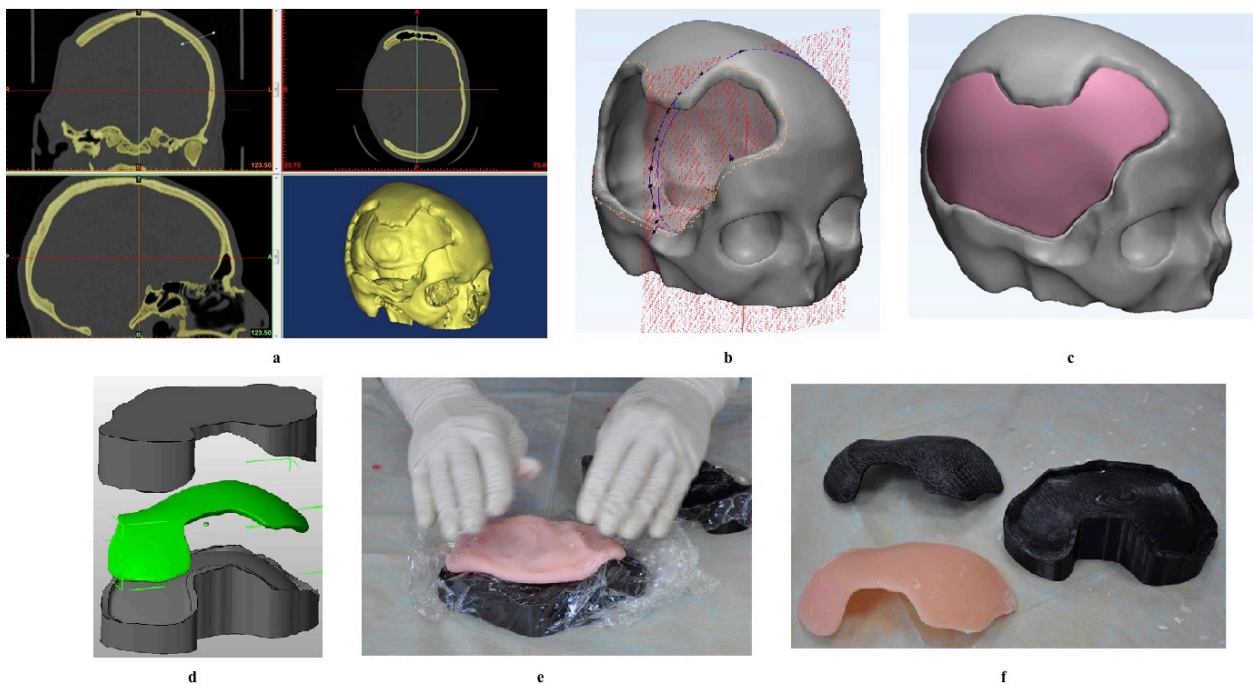
U fazi razvoja je koštani cement na bazi poli(ϵ -kaprolaktona) ili skraćeno PCL-a, biorazgradivog polimera čije korištenje, zbog niske temperature tališta između 80 i 100 °C, ne uništava biološki materijal. Sam materijal, iako čvrst, ne podržava najbolje strukturu kosti. Iz tog razloga mu je dodan koštani prah dobiven iz poroznih kosti kravljeg koljena iz kojeg su izdvojene stanice. Takav prah dodatno učvršćuje PCL te sadrži strukturalne proteine potrebne za razvoj matičnih stanica u koštane. Kombinirajući udio koštanog praha u omjeru od 30 do 70% znanstvenici su uspješno formirali mrežu za razvoj buduće kosti. Dodajući matične stanice izdvojene iz ljudskog sala dobivenog liposukcijom te beta-glicerofosfata čiji enzimi pospješuju taloženje kalcija, uspješno je postignut rast kostiju. Iako je koštani prah medicinski odobren, u budućnosti se očekuje upotreba praha od ljudskih kostiju. Istovremeno se razvijaju metode ugradnje krvnih žila potrebnih za preživljavanje debljih implantata. [53]

7.2.3.2. Izrada implantata od PMMA koristeći 3D ispis

Operativni zahvati u kojima je za izradu implantata korištena aditivna tehnologija su već neko vrijeme poznati. Poznati su tako zahvati uklanjanja urođenih deformacija ili ozljeda nastalih uslijed nesreće. Jedan od primjera je i operacija izvedena u Regionalnoj bolnici *Vologda*, u Rusiji. Iako su već od ranije u upotrebi implantati glave izrađeni od titana, liječnički tim odlučio se na upotrebu biokompatibilnih materijala. Uz malu malu mogućnost postoperativne infekcije, odabrani materijal ima i mogućnost deformacije što nije slučaj sa titanom. Nedostatak kod upotrebe takvog materijala je slabija mogućnost pokrivanja većih površina kao i potreba za izradom 100 % preciznog modela.

Postupak izrade bazira se na pretvorbi slika s CT-a u *stl* datoteku potrebnu za rad na 3D pisaču. Nakon ispisa ozlijeđenog dijela lubanje, u repliku je uliven materijal. Iz dobivenog modela, izrađen je kalup za konačni implantat. Slika 35. prikazuje skraćeni postupak. [54]

Ugradnja implantata proizvedenog u kalupu izrađenom metodama aditivnih tehnologija proveden je iste godine u Hrvatskoj. Provedena je operacija kranipolastike koštanog defekta lubanje u kojoj je implantat od akrilnih materijala (PMMA) izrađen istom metodom. Projekt je proveden u suradnji Odjela za neurokirurgiju KBC-a Osijek i Centra za aditivne tehnologije u Zagrebu.



Slika 35. Faze izrade implantata od akrilnih materijala: a) snimke CT-a, b,c) prikaz modela lubanje s defektom i implantatom u programu za 3D prikaz, d) kalup i odljev, e) izrada odljevka, f) gotovi izradak (dolje lijevo) [54]

8. ANALIZA

U uvodu je napomenuto da se razvojem tehnike i tehnologije razvijala medicina pa tako i medicinu možemo gledati kao tehničku znanost. Tu povezanost kroz razvoj teme nastojalo se objasniti u dva moguća smjera: promatrajući razvoj tehnologije i promatrajući razvoj materijala. Potreba čovjeka da bude zdrav je potreba da vrati prirodno stanje stvari, odnosno potreba da stvori prirodnu ravnotežu. Da bi postigao cilj koristi sredstva koja pronalazi oko sebe, kopirajući pritom rješenja koja mu nudi priroda. Pod sredstvima prvenstveno se smatraju tehnologija i materijali koji su mu na raspolaganju, ovisno o periodu razvoja istih.

Tako je u razvoju stomatologije navedeno da su zbog potrebe za nadomještanjem izgubljenih zuba prvotno korišteni materijali poput slonovače, drva, keramike, metala, da bi se već tridesetih godina počeli koristiti polimerni materijali. Proizvođači ambalažnog materijala opisuju svoj posao kao konzervativan zbog dugog perioda prihvaćanja novih materijala, tehnologija i dr. Može se zaključiti da je upotreba postojećih kao i proces prihvaćanja novih materijala u medicini i tehnici jednako tekao: period od slonovače i drveta do biorazgradivih polimera sa svojstvom biokompatibilnosti tekao je kroz faze ispitivanja, prihvaćanja i primjene materijala.

Generalno, promatrajući usporedno proces nastajanja izratka implantata ili strojnog dijela, uočavamo da je u oba slučaja pristup razvoju identičan: od interpretacije konstrukcijskih podataka, izbora tehnoloških procesa, alata, određivanja tehnoloških vremena i dr. Isto tako se unutar pristupa razvoju razmatraju određeni zahtjevi na izradak poput cijene, ispunjenja sveprisutnijih ekoloških standarda, težine, niza fizikalnih i mehaničkih svojstava. Nove tehnologije proizvodnje koje su većinom rezultat rada inženjera, ustupane su medicini. Upravo to je slučaj sa aditivnim tehnologijama koje su prilagođene za upotrebu u medicinske svrhe. Pronalaskom adekvatnih materijala, aditivne tehnologije su prvotno zamišljene kao sredstvo za izradu prototipova u testiranju. Prvotna namjena u tehnici je podosta odmakla te se tehnologija koristi u masovnoj proizvodnji. Istovremeno kroz određene primjere izrade "prototipova" tkiva ili modela organa vrše se testiranja u farmaceutskoj industriji. Ista tehnologija se koristi za masovnu proizvodnju aparatića za zube. Iz navedenog primjera vidljiva je poveznica tehnike i medicine kroz svrhu primjene jedne te iste tehnologije: ubrzati proces istraživanja i testiranja s ciljem skraćivanja vremena proizvodnje, što bi u slučaju medicine mogli poistovjetiti i sa skraćivanjem vremena operacije.

Primjena, odnosno poveznica tehnike i medicine su svakako skupine inženjera i liječnika koji tvore biomedicinske timove. Biomedicinsko inženjerstvo kao multidisciplinarna grana koja primjenjuje znanja iz strojarstva, elektrotehnike, komunikacije i medicine nekako najjasnije

ocrtava i definira neraskidivu vezu medicine i tehnike, odnosno formulira medicinu kao tehničku znanost. Medicina kao humana znanost ima isključivu zadaću pomagati ljudima. Svima je dobro poznat pojam medicinske etike. Kako se širila upotreba znanja i vještina tehnike u medicini te su dvije grane postale potpuno povezane. O njihovoj povezanosti sve više se govori u sklopu *bioetike*, odnosno njene podgrane *kiborgizacije*. Sve veći razvoj tehnike i primjena iste u medicini otvara etička pitanja vezana za ugradnju dijelova ili organa koje tijelo izvorno ne posjeduje. Tako bi se čovjek koji u tijelu ima implantiran neki umjetno stvoren organ nazivao kiborg. Osnovni problem ove najveće poveznice medicine i tehnike je etičke naravi. Odgovor na pitanje granice etičnosti daje kategorizacija postupka kiborgizacije. Postupci nadomještanja i normalizacije podrazumijevaju npr. nadomještanje izgubljenih udova, kuka ili pejsmejкера, te normalizacije vida električnom stimulacijom mozga. Ti postupci nadomještaju prirodnu funkciju tijela. Postupci poboljšanja i preoblikovanja podrazumijevaju stvaranje bolje verzije čovjeka. Neki od primjera takve, neetične kiborgizacije bili bi memorijski čip, stvaranje novih osjetila ili pojačanje eksoskeletom zbog nošenja višestruko većih tereta.

9. ZAKLJUČAK

Rad je podijeljen u četiri osnovna dijela te donosi niz poznatih informacija kao i niz novosti koje su dostupne kroz stručnu literaturu i izvještaje proizvođača. Najveće novosti koje su dostupne javnosti vezane su uz primjenu biorazgradivih materijala kao i sve veći pritisak na proizvođače vezano uz razvoj i primjenu polimernih materijala koji su ekološki prihvatljiviji. Ti pritisci, kao što je napisano i vidljivo iz danih informacija, često puta nemaju najbolje utemeljenu osnovu. Najaktualniji je slučaj sa poli(vinil-kloridom) koji je često puta proglašen i opasnijim nego što jest. Iako su stručnjaci iznijeli u javnost podatke koji su oprečni danim informacijama i potvrđuju da nema opasnosti, ipak zbog mišljenja javnosti koji je postao više trend nego stvarna slika, proizvođači su prisiljeni u što većoj mjeri ulagati sredstva za istraživanje materijala koji bi u potpunosti ili djelomično zamijenili taj materijal.

Zahtjevi na polimere u medicini sežu još dalje. Proizvođači materijala i opreme od polimera uz materijalnu, snose i moralnu odgovornost za eventualne pogreške, a čitav niz propisa i regulativa vezanih uz sigurnost i zdravlje pacijenta te ekološke norme čine ovu granu proizvodnje izuzetno osjetljivom. Uvođenje novih materijala tako zahtjeva niz prethodnih kontrola i ispitivanja. Postoji dosta konzervativan stav javnosti kada je riječ o promjeni materijala u medicini, ali kada se jednom usvoji, novi materijal se koristi dugo, a njegova proizvodnja postaje unosan posao.

Novi polimerni materijali, a tako i oni već otprije usvojeni, produžili su trajnost medicinskim proizvodima (zubne proteze, krune, pakiranja, umjetne zglobove proteze i drugi). Primjenom i razvojem vodonepropusnih polimernih materijala, polimera otpornih na UV zračenje te sredstava i metoda sterilizacije, pakiranje i skladištenje medicinskih pomagala postalo je kvalitetnije.

Prvenstveno povoljna mehanička, tehnološka, kemijska i fizikalna svojstva kao i mogućnost prilagodbe i kombinacije tih svojstava potrebama određene grane medicine i farmacije čini polimere materijalom koji ima svijetlu budućnost. Ulaganje u edukaciju stručnjaka i šire javnosti izuzetno je poželjna investicija, a istraživanje i razvoj polimernih materijala područje koje i nakon više od sto godina nudi niz novih i korisnih rješenja.

LITERATURA

1. Filetin, T., Kovačiček, F., Indof, J.: Svojstva i primjena materijala, Sveučilišni udžbenik, FSB, Zagreb, 2002., str. 171-186, 268-294
2. Šercer, M.: Proizvodnja gumenih tvorevina, Društvo za plastiku i gumu, Zagreb, 1999. Str. 1-5
3. Jerolimov, V.: Osnove stomatoloških materijala, Stomatološki fakultet u Zagrebu, Zagreb, 2005., www.sfzg.unizg.hr/_download/repository/Osnove_stomatoloskih_materijala.pdf
4. *Cosmetics dentistry and dental veneers*, www.sulit.com.ph/index.php/view+classifieds/id/3921428/Cosmetic+Dentistry+and+Dental+Veneers
5. *Anatomy of your dental implant*, <http://dentalimplanttips.net/basic-info/anatomy-of-your-dental-implant/>
6. *Monomer-free acrylic with extremely low shrinkage*, www.vertex-dental.com/uploads/images/articles/ThermoSens-Monomer-free-acrylic-TP06-2012-Eng.pdf
7. *Medical film packaging poised to grow more than economic growth*, www.plastemart.com/upload/literature/245_art_medicalfilmpackaging.asp
8. *Medical device and pharmaceutical packaging to be significantly improved by 2020*, www.plastemart.com/upload/Literature/Medical-device-pharmaceutical-packaging-improve-by-2020.asp
9. *European specialty medical packaging has better growth prospects*, www.plastemart.com/upload/Literature/Europe-specialty-medical-packaging-growth-prospects.asp
10. *Blister packaging materials for pharmaceutical products*, www.sepha.com/en/downloads/blisterpackaging-materials
11. *Allergy pills*, <http://www.dreamstime.com/stock-photography-allergy-pills-image6526722>
12. Čatić, I.: *Proizvodnja polimernih tvorevina*, Društvo za plastiku i gumu, Zagreb 1996.
13. *PVdC*, www.plasticseurope.org/what-is-plastic/types-of-plastics/pvdc.aspx
14. *Advances in transparent medical plastic packaging impart better performance*, www.plastemart.com/upload/Literature/Advances-in-transparent-medical-plastic-packaging-better-%20performance.asp
15. *Biaxial orientation of PP, PET, PS, PA*, www.brueckner.com/maschinenbau/product-range/biaxial-orientation-of-pp-pet-ps-pa/
16. *Glass like colors for polymer applications medical devices and packaging*, www.plastemart.com/plastic-facts-information.asp?news_id=21999&news=Glass-like-colors-for-polymer-applications-like-medical-devices-and-packaging
17. *Insulin pen*, www.medtek.ki.se/medicaldevices/album/Ch%209%20Parenteral%20administration%20of%20drugs/slides/F%209-10%20Insulin%20pen.html
18. *Developments in polyolefins and additives for medical, pharmaceutical applications*, www.plastemart.com/Plastic-Technical-Article.asp?LiteratureID=1521&Paper=developments-in-polyolefins-and-additives-for-medical-pharmaceutical-applications
19. *The bottlepack technology*, www.melitek.com/show.asp?id=

20. Prelec, Z.: *Inženjerstvo zaštite okoliša (Utjecaji emisije u atmosferu)*,
www.riteh.uniri.hr/zav_katd_sluz/zvd_teh_term_energ/katedra4/Inzenjerstvo_zastite_okolisa/4.pdf
21. *Basic Information about Vinyl Chloride in Drinking Water*,
<http://water.epa.gov/drink/contaminants/basicinformation/vinyl-chloride.cfm>
22. *Should PVC or phthalate be banned in toys, medica & food packaging?*,
www.plastemart.com/upload/literature/202_flexible_PVC.asp
23. *Biomedical application of synthetic polymers*,
<http://polymerprojecttopics.blogspot.com/2010/08/biomedical-application-of-synthetic.html>
24. *Mechanical Heart Valve Replacement Devices*, www.heart-valve-surgery.com/mechanical-prosthetic-heart-valve.php
25. *Biomechanics of mechanical heart valve*,
<http://academic.uprm.edu/~mgoyal/materialsdec2003/a03heartvalve.pdf>
26. *Aneurizma*, www.zdravstveni.com/aneurizma.php
27. *Drug-laden polymer coats could increase biocompatibility of medical implants*,
www.plastemart.com/upload/Literature/Drug-laden-polymer-coats-increase-biocompatibility-of-medical-implants.asp
28. *Ventricular Assist Device (VAD)*,
www.emedicinehealth.com/script/main/art.asp?articlekey=138453&ref=136616
29. *Impella 2.5 Heart Pump Given Green Light in US*,
http://medgadget.com/2008/06/impella_25_heart_pump_given_green_light_in_us.html
30. *Medical implants based on PEEK*,
www.plastemart.com/upload/Literature/Medical_implants.asp
31. *Components of a Hip Replacement*, www.exac.com/patients-caregivers/joint-replacement-surgery/hip-replacement/components-hip-replacement
32. *Knee Replacement Surgery*, www.ramsayhealth.co.uk/treatments/knee-replacement/knee-replacement-surgery.aspx
33. *PEEK is an ideal polymeric biomaterial for medical implants*,
www.plastemart.com/Literature/PEEK-polymeric-biomaterial-medical-implants.asp
34. *Physiotherapy in Victoria, Westshore, Langford, for Lower Back*,
www.parkwayphysiotherapy.ca/article.php?aid=62
35. *Using Tissue Adhesive for Wound Repair: A Practical Guide to Dermabond*,
www.aafp.org/afp/2000/0301/p1383.html
36. *Polymer compositions for contact lenses*,
www.google.hr/patents?hl=hr&lr=&vid=USPAT5006622&id=zXIoAAAAEBAJ&oi=fnd&q=lenses+polymer&printsec=abstract#v=onepage&q=lenses%20polymer&f=false
37. *New application of biodegradable plastics in medical sector gain acceptance*,
www.plastemart.com/upload/Literature/New-applications-biodegradable-plastics-medical-sector-Hernia-repair-drug-delivery-medical-implants.asp
38. *Degradable Masterbatch*,
www.plastemart.com/upload/Enquiry/RawMaterial/biodegradable_1.asp
39. *Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices*,
<http://biomed.tamu.edu/biomaterials/bmen482/6%20Biodegradable%20Polymers%20in%20Orthopedics.pdf>
40. *Suture materials*, www.meb.uni-bonn.de/dtc/primsurg/docbook/html/x955.html

41. *Enhanced performance and long term strenght of implants*,
www.plastemart.com/upload/Literature/Dynema-increases-performance-long-term-strength-medical-implants.asp
42. *Distal femur*, www.aofoundation.org
43. Magjarević, R.: *Tehnologija u medicini i zdravstvu-neki izazovi*, *List Medicinskog fakulteta, srpanj 2015.*, <http://mef.unizg.hr/o-nama/mef-hr>
44. Pilipović, A.: *Aditivna proizvodnja, časopis Polimeri, str. 135 – 139, 2012.*
<https://www.fsb.unizg.hr/polimeri/fileopen.php?id=1192>
45. *Medical application for 3D printing current and projected uses*,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189697/>
46. Pilipović J.: *Aditivna proizvodnja, časopis Polimeri, str.45 - 49, 2015.*
<https://www.fsb.unizg.hr/polimeri/fileopen.php?id=1304>
47. Čatić I., Johannaber F., *Injekcijsko prešanje polimera i ostalih materijala, Društvo za plastiku i gumu, 2004.god, str. 121 – 122*
48. Leng L., McAllister A., Zhang B., Radisic M., Gunther A.: *Mosaic Hydrogels: One-Step Formation of Multiscale Soft Materials, Advanced Materials, str.3650 – 3658, 2012.*,
<http://www.lorentzcenter.nl/lc/web/2012/510/presentations/Paper%2020%20Guenther.pdf>
49. *Kožni sistem*,
<http://www.znanje.org/i/i2014/2014iii02/2014iii02020823/kozni%20sistem.htm>
50. *PrintAlive 3D bioprinter moves to preclinical trials, could revolutionize burn treatment*,
<http://www.3ders.org/articles/20141117-printalive-3d-bioprinter-moves-to-preclinical-trials-could-revolutionize-burn-treatment.html>
51. *3D bioprinting Oganovo*, <https://3dprintingindustry.com/news/3d-bioprinting-pioneer-oganovo-announce-2016-financial-results-82201/>
52. *Skupina autora: Three-Dimensional Print of a Liver for Preoperative Planning in Living Donor Liver Transplantation, Liver Transplantation 19, str.1304 – 1310, 2013.*,
<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/lt.23729/asset/lt23729.pdf;jsessionid=224C3E0656FE4073DC4B7409C19C3CE7.f03t02?v=1&t=j7hlhtna&s=f590317e8a286d094695aa3344c3fdaadf4f6f2b>
53. *The Search for Better Bone Replacement: 3-D Printed Bone with Just the Right Mix of Ingredients, 2016.*,
http://www.hopkinsmedicine.org/news/media/releases/the_search_for_better_bone_replacement_3_d_printed_bone_with_just_the_right_mix_of_ingredients_
54. *Russian neurosurgeons use 3D printing to create skull implant for trauma patient, 2015.*,
<http://www.3ders.org/articles/20150501-russian-neurosurgeons-use-3d-printing-to-create-skull-implant-for-trauma-patient.html>