

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ
KATEDRA POLYGRAFIE A FOTOFYZIKY

Využití 3D tisku v medicíně
Adam Kadlec

Bakalářská práce
2019

Prohlašuji, že tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 4.7.2018

Adam Kadlec

Tímto bych chtěl poděkovat panu Ing. Marku Bouškovi, Ph.D. za odborné vedení v průběhu psaní mé bakalářské práce.

Dále bych rád poděkoval své rodině a přátelům za podporu během mého studia.

ANOTACE

V této bakalářské práci se pojednává o 3D tisku. Je zde shromážděna teorie o jeho historii, jednotlivých technologiích a používaných materiálech. Na tuto teorii následně navazuje využití těchto poznatků v medicíně a jejich převedení do praktického použití. Tato teoretická část se zabývá zejména biotiskem, systémy 3D tisku, materiály aplikovanými v medicíně a aplikacemi v personalizované medicíně a farmacii.

KLÍČOVÁ SLOVA

3D tisk, medicína, biomateriály, biotisk, farmacie

3D PRINTING IN MEDICINE

ANNOTATION

This bachelor thesis deals with 3D printing. There is a theory about its history, individual technologies and used materials. This theory is then followed by the use of this knowledge in the medical industry and its transfer to practical application. This theoretical part deals mainly with bioprinting, 3D printing systems, materials applied in medicine and applications in personalized medicine and pharmacy.

KEYWORDS

3D printing, medicine, biomaterials, bioprinting, pharmacy

OBSAH

Seznam obrázků	12
Seznam tabulek	13
Seznam zkratk	14
Úvod	15
1 3D Tisk	16
1.1 Základní informace	16
1.2 Historie 3D tisku	17
2 Technologie 3D tisku	19
2.1 Vytvrzování fotopolymeru.....	19
2.1.1 Stereolitografie.....	19
2.1.2 PolyJet.....	20
2.2 Nanášení taveniny	21
2.2.1 Fused Deposition Modeling.....	21
2.2.2 Laminated Object Manufacturing.....	21
2.3 Selektivní sinterování práškových materiálů.....	22
2.3.1 Selective Laser Sintering	22
2.3.2 Direct Metal Laser Sintering.....	23
2.3.3 Selective Laser Melting	23
3 laser, práškové, tryskové technologie 3d tisku	24
3.1 Klasifikace metod 3D tisku.....	25
3.1.1 Systémy na bázi pryskyřice	26
3.1.2 Systémy na bázi prášku.....	27
3.1.3 Systémy založené na vytlačování	28
3.1.4 Systémy založené na vypuštění kapiček.....	28
3.2 Závěry a budoucí trendy	29
4 Materiály pro medicínální aplikace	30
4.1 Akrylonitril butadien styren.....	30
4.2 Bioplastová kyselina poly-mléčná.....	31

4.3	Polyamid.....	31
4.4	Foto-vytvrditelné pryskyřice	31
4.5	Sádra	31
4.6	Nerezová ocel	31
4.7	Titan.....	32
4.8	Keramika.....	32
5	3D biotisk v medicíně.....	32
5.1	Přístupy 3D biotisku	34
5.1.1	Biomimikry.....	34
5.1.2	Nezávislé sebestavění	35
5.1.3	Bloky miniaturní tkáně	35
5.2	Výhody 3D tisku pro medicínu.....	36
5.2.1	3D tisk chirurgických šablon a diagnostických nástrojů	36
5.2.2	Technologie tisku orgánů	37
5.2.3	3D tisk komerčních farmaceutických výrobků.....	38
5.2.4	4D biotisk.....	38
5.3	Budoucnost 3D tisku v medicíně	39
6	Materiály pro 3D tisk v medicíně	40
6.1	Biomateriály	41
6.1.1	Biokompatibilita biomateriálů	41
6.2	Kovy	42
6.2.1	Biologicky rozložitelné kovy.....	43
6.3	Bio-keramika a bioaktivní skla.....	43
6.3.1	Nedegradovatelná biokeramika	44
6.3.2	Biologicky rozložitelná a bioaktivní keramika a skla.....	44
6.4	Polymery.....	44
6.5	Hydrogely	44
6.5.1	Bioinkousty pro 3D biotisk.....	45
7	3D tisk Specifický pro pacienta	45
7.1	Personalizovaná medicína	45

7.2	Aktuální lékařské aplikace pro 3D tisk.....	46
7.2.1	3D biotisk orgánů a tkání.....	46
7.3	Zdravotnická zařízení specifická pro pacienta.....	47
8	3D tištěné farmaceutické výrobky	47
8.1	Farmaceutický inkoustový tisk	48
8.2	Farmaceutický 3D tisk	48
	Závěr	51
	Použitá literatura	53

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Základní principy postupu výroby	16
Obrázek 2: Schéma základních přístupů 3D biotisku	34
Obrázek 3: 3D implantáty a nástroje.....	40

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Porovnání parametrů tisku vybraných technologií	24
Tabulka 2: Porovnání minimální tloušťky a detailů vybraných materiálů	32

SEZNAM ZKRATEK

AM	Additive manufacturing; aditivní výroba
RP	Rapid prototyping; rychlé prototypování
MIT	Massachusetts Institute of Technology; Massachusettský technologický institut
CAD	Computer aided design
SFF	Solid freeform fabrication; výroba pevných forem
MRI	Magnetic resonance imaging; zobrazování pomocí magnetické rezonance
CT	Computed tomography; počítačová tomografie
DIY	Do it yourself
SLS	Selective laser sintering
FDM	Fused deposition modeling
SLA	Stereolithography; stereolitografie
LOM	Limited object manufacturing
DMLS	Direct metal laser sintering
SLM	Selective laser melting
MJM	MultiJet modeling
DLF	Direct laser forming
EBM	Electron beam melting
PED	Printing extrusion depositing
MJS	MultiphaseJet solidification
IJP	InkJet printing
CIJ	Continuous InkJet, kontinuální inkjektový systém
PE	Piezoelectric InkJet, piezoelektrický inkjet
TIJ	Thermal InkJet; termický inkjet
DOD	Drop on demand
ECM	Extracellular matrix, extracelulární matrix
GMP	Good Manufacture Practice, správná výrobní praxe
SMA	Shape Memory Alloys; slitiny s pamětí tvaru

ÚVOD

V této bakalářské práci se pojednává o 3D tisku a jeho využití v medicíně. Tří dimenzionální (3D) tisk je nejnovější inovativní technologií, která byla revoluční ve strojírenství, produktovém designu a výrobě a má velký potenciál, že revolucionizuje medicínu. 3D tisk umožňuje rychlou konverzi informací z digitálních 3D modelů do fyzických objektů.

3D tisk je také široce známý jinými podmínkami, jako je výroba aditiv (AM) nebo rapid prototyping (RP) nebo výroba bez pevné formy nebo výroba ve vrstvách.

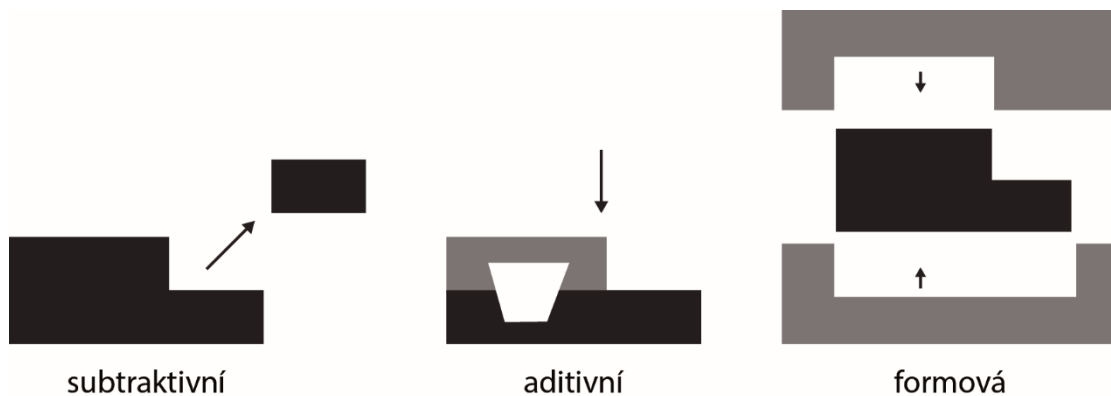
Tato technologie byla široce používána v různých oborech inženýrství a biomedicíny. V konvenčních výrobních technikách je materiál odstraněn z pevného bloku, často mletím, a tak je známý jako subtraktivní výroba. Naopak, 3D tisk je obecný pojem, který popisuje různé metody konstruování objektů způsobem vrstvy po vrstvě (tedy termín „aditivní výroba“). Původní koncepce, tisk z práškového lože, byla vyvinuta na MIT a zahrnovala tisk kapalného pojiva na tenké práškové lože. Následný vývoj v technologii znamená, že nyní je k dispozici několik typů 3D tiskáren a všechny mají potenciální použití pro farmaceutické výrobky. Ve všech případech je objekt, který má být vytištěn, vytvořen pomocí softwarového balíku s podporou počítače (CAD), který je pak exportován jako soubor, který má být vytištěn. Exportovaný soubor rozdělí 3D objekt na sérii vrstev a objekt se potom vytiskne po vrstvách. Technologie zahrnuje tisk jediného materiálu nebo kombinace více materiálů způsobem vrstvy po vrstvě, regulující tvar každé jednotlivé vrstvy, případně výsledkem složité 3D struktury s omezeným prostorovým uspořádáním. V poslední době se 3D tisk posunul do fáze tisku konvenčních biokompatibilních materiálů a dokonce i životaschopných buněk do složitých 3D funkčních tkáňových konstruktů (obecně nazývané „biotisk“), s potenciální schopností vyvíjet požadované tkáně a orgány, které jsou vhodné pro četné biomedicínské aplikace, jako je transplantace orgánů.

1 3D TISK

1.1 Základní informace

3D tisk je trojrozměrná výrobní metoda, ve které jsou 3D objekty vyrobeny pomocí fixace vrstev nebo nanášením materiálů do vrstev. Jsou to zejména materiály jako plast, kov, keramika, nylon, prášky, kapaliny nebo dokonce i živé buňky. Tento proces je také označován jako aditivní výroba (AM), rychlé prototypování (RP) nebo technologie pevných forem (SFF).

Některé 3D tiskárny jsou podobné tradičním inkoustovým tiskárnám, konečný výsledek se však liší tím, že obsahuje třetí dimenzi.[1]



Obrázek 1: Základní principy postupu výroby [1]

3D tisk je také považován za odlišný od tradičních technik obrábění, které se většinou spoléhají na odstranění materiálu metodami, jako je řezání nebo vrtání (subtraktivní procesy). 3D tiskárna je omezený typ průmyslového robota, který je schopen provádět aditivní proces pod kontrolou počítače. Technologie 3D tisku se používá jak pro výrobu prototypů, tak pro distribuovanou výrobu, s aplikacemi v architektuře, průmyslovém designu, automobilovém, leteckém, vojenském, strojírenském, stavebním, zdravotnickém průmyslu, biotechnologii (náhrada lidské tkáně), módě, obuvi, šperkařství, optice, vzdělávání, geografických informačních systémech, potravinářství a mnohých dalších oborech. [2]

Existuje několik 3D tiskových procesů, které používají různé technologie tiskáren, rychlosti, rozlišení, a stovky materiálů. Tyto technologie mohou stavět objekt v téměř libovolném tvaru, podle toho jak je definován v počítačovém návrhu (CAD). Program vytvoří soubor, který je

odeslán do 3D tiskárny. V průběhu cesty software rozděluje návrh na stovky, nebo pravděpodobněji tisíce horizontálních vrstev, a tyto vrstvy jsou pak vytištěny jedna na druhou, dokud není 3D objekt vytvořen ve své fyzické podobě. [3]

V základním nastavení postupuje 3D tiskárna nejprve podle pokynů ze souboru CAD ke stavbě základu pro 3D objekt a to pohybem tiskové hlavy podél roviny X a Y. Tiskárna dále pokračuje dle pokynů, pohybem tiskové hlavy podél osy Z, kde staví objekt vertikálně vrstvu po vrstvě. Produkce vrstvy po vrstvě umožňuje mnohem větší flexibilitu a kreativitu v procesu návrhu. Návrháři již nemusí navrhovat s takovým ohledem na výrobu, ale místo toho mohou vytvořit model či součástku, která je lehčí a mechanicky odolnější díky lepšímu designu. Díly mohou být kompletně přepracovány tak, aby byly mechanicky odolnější právě v oblastech, u kterých je potřeba, a celkově lehčí. [4]

Je důležité povšimnout si, že dvourozměrné (2D) radiografické snímky, jako jsou například rentgenové paprsky, zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) nebo počítačové zpracování tomografie (CT), lze převést na digitální 3D tiskové dokumenty umožňující vytvoření komplexní, přizpůsobené anatomické a lékařské struktury. [1]

1.2 Historie 3D tisku

Charles Hull na počátku 80. let 19. století vynalezl 3D tisk, který nazval „stereolitografie“. Ta byla definována jako způsob výroby pevných předmětů postupným „potiskem“ tenkých vrstev ultrafialového vytvrditelného materiálu, jednu vrstvu po druhé. Hull definoval koncentrovaný paprsek ultrafialového světla zaměřený na povrch nádoby naplněné kapalným fotopolymerem. Světelný paprsek kreslí objekt na povrch kapaliny (fotosenzitivní pryskyřice) vrstvu po vrstvě, což způsobuje polymeraci nebo zesílení za vzniku pevné látky. Tento způsob nabízí vysoce přesné modely, ale je omezen použitím dostupných fotopolymerních pryskyřic. Hull byl také první, kdo našel způsob, jak použít soubor CAD pro interakci se systémem RP za účelem vývoje počítačově modelovaných objektů. Kvůli složitosti musí být tento proces řízen počítačem. Ovšem do roku 1990 nezískávala tato nová technologie na významu. Hull, který měl bakalářské vzdělání v oboru inženýrská fyzika, pracoval na tvorbě plastových předmětů z fotopolymerů ve firmě Ultra Violet Products v Kalifornii. Stereolitografie používá formát souboru .stl k interpretaci dat v souboru CAD, což umožňuje těmto pokynům vzájemně elektronicky komunikovat s 3D tiskárnou. Spolu s tvarem mohou instrukce v souboru .stl také obsahovat informace o barvách, texturách a tloušťkách objektů, které mají být vytištěny. Hull později založil

v roce 1986 společnost 3D Systems, která vyvinula první 3D tiskárnu, nazývanou „stereolitografický aparát“. Tato firma byla první, kdo tento postup zobecnila a komercializovala, a v současné době má své sídlo v Rock Hill, SC. Poměrně nedávno, byly dělány pokusy na konstrukci matematických modelů stereolitografického procesu, a navrženy algoritmy k automatickému určování zda může být či nikoli navrhovaný objekt sestaven pomocí tohoto procesu. V roce 1988 zavedly 3D systémy první komerčně dostupnou 3D tiskárnu SLA-250. Mnoho dalších společností od té doby vyvinuly 3D tiskárny pro komerční aplikace, např. DTM Corporation, Z Corporation, Solidshape, a Objet Geometries.[1], [4], [6]

V roce 1987, Dr. Carl Deckard, jako postgraduální student na Universitě Texas Austin, vyvinul proces selektivního laserového slinování (SLS). Selektivní laserové slinování používá práškové materiály rozprostřené na platformě, kde vybraný laser slinuje prášek ve specifických oblastech na základě digitálních dat dodaných v CAD souboru. Po slinování a průřezu, je pomocí plošiny nanášena další vrstva tohoto prášku a proces je neustále opakován až do vytvoření požadovaného objektu. Tato metoda rozšiřuje paletu použitelných materiálů, poskytuje vysokou přesnost a rozlišení, ale na úkor vyšší ceny. [5], [6]

V roce 1989 vymyslel Scott Crump fúzi depoziční modelování (FDM). FDM zahrnuje zahřívání amorfního termoplastického filamentu na viskózní polotekutý stav, který je pak extrudován a pomalu uložen skrz otvor tryskové hlavy na nelepivý substrát, aby se na základě informací dodaných přes CAD soubor vytvořil vrstvený objekt. Později společnost Sanders vydala první 3D tiskárnu zahrnující inkoustový tisk termoplastických polymerů. FDM nabízí vysokou geometrickou přesnost a široký rozsah materiálů. Dnes jsou tyto dvě společnosti, 3D Systems a Stratasys, lídrem ve 3D polygrafickém průmyslu. [5], [6]

V roce 1993 Emanuel Sachs z Institutu technologií v Massachusetts vyvinul 3D Injekt tisk, který aplikuje tenkou vrstvu práškového substrátu pro stavbu objektu, poté zpevňuje každou vrstvu kapalným pojivem (inkoustem), které umožňuje rychlé modelování prototypů. Proces umožňuje použití řady materiálů, ale nevytváří funkční finální části.

Během prvních dvou desetiletí své existence byl 3D tisk omezen na průmyslové účely, které byly drahé a proprietární. Představení 3D tisku každodennímu spotřebiteli prostřednictvím open source projektů jako je RepRap a FAB @Home. Tyto projekty do-it-yourself (DIY) se časově shodovaly s vypršením práv patentů, což umožnilo vývoj cenově dostupných systémů stolních 3D tiskáren a vzestup 3D úrovně tiskárny. [5]

Hullova práce, stejně jako pokrok vykonaný ostatními výzkumníky, způsobila revoluci v manufaktuře a je připravena udělat to samé i v mnoha dalších oborech, medicínu nevyjímaje.

Od roku 2003 dochází k velkému nárůstu prodeje 3D tiskáren. Je tomu tak především díky snížení nákladů na pořízení vlastní 3D tiskárny.[1], [4], [6]

Za posledních 15 let se vyvinula řada inovativních technologií, které změnily myšlenku RP na AM, kde mohou být objekty zhotovené 3D tiskárnou použity přímo pro celou řadu biomedicínských aplikací. V případě kovových biomateriálů technologie na bázi laseru nebo elektronového paprsku nesmírně revolucionizovaly průmyslové aplikace těchto tiskových technologií. Pro biomedicínské aplikace se používá mnoho nových výrobních technik založených na přímém psaní inkoustu, robotickém asistovaném tisku a bioprintingu s podporou laseru. V roce 2009 byl nový mezinárodní výbor věnovaný specifikaci standardů pro výrobu aditiv nazvaný Americká společnost pro testování a materiály (ASTM). Tento výbor, známý jako ASTM F42, formuloval kategorizaci všech 3D tiskových technologií do sedmi hlavních skupin. Přijetí soukromým i veřejným sektorem má za následek rychlý růst 3D polygrafického průmyslu, který je v současné době oceňován a předpokládá se, že v roce 2020 celosvětově vzroste na více než 20 miliard dolarů.[5], [6]

2 TECHNOLOGIE 3D TISKU

2.1 Vytvrzování fotopolymeru

2.1.1 Stereolitografie

Stereolitografie (SLA) je aditivní proces, který se používá k výrobě 3D objektů vytvrzováním fotoreaktivní pryskyřice pomocí zdrojem energie. Excitace fotoreaktivních molekul, tvorba reaktivních druhů, tvorba volných radikálů a polymerace pryskyřice probíhá v oblasti interakce laseru a pryskyřice. V tomto procesu se obvykle používají dvě odlišné metody: metoda založená na masce a metoda UV paprsku. V prvním případě je obraz přenesen do kapalného polymeru ozářením vzorovanou maskou, zatímco v druhém je UV paprsek zaměřen pro selektivní tuhnutí kapalné pryskyřice. Tloušťka vrstvy se může pohybovat asi od 0,07 do 0,75 mm. SLA technologie zaručuje dobrou přesnost a povrchovou úpravu, ale je omezena fyzikálními vlastnostmi materiálu. Velikost dílů závisí na typu stroje, kdy je maximálně velikost dílů $500 \times 500 \times 500$ mm.

SLA se používá k výrobě materiálů pro dentální aplikace, jako jsou implantát, dočasné korunky, můstky a pro přípravu modelů z pryskyřic pro odlévání vosku. SLA biodegradovatelné

ných polymerů byla také použita k výrobě konstrukce tkáňového inženýrství. Pomocí této technologie bylo získáno několik klinicky implantovaných protéz, včetně aurikulární, maxilofaciální a lebeční protézy. [7], [8]

2.1.2 PolyJet

Proces PolyJet používá inkoustovou technologii s vysokým rozlišením. V kombinaci s UV vytvrditelnými materiály se rychle a ekonomicky vyrábí vysoce detailní a přesné fyzikální prototypy. Technologie funguje tak, že se velmi malé kapičky ukládají přes dvě nebo více tryskových hlav (jedna sada pro model a jedna sada pro podpěrný materiál), které vytvářejí obrysy dílu po vrstvě. Používá vrstvy tenké 16 μm , což z něj činí vynikající volbu pro prezentační modely. Použitými kapalinami jsou fotopolymery, které jsou vytvrzeny téměř okamžitě UV lampou uvnitř tiskárny a vytvářejí pevný, plastový model, který je přesný a precizní. Nosným materiálem je gelová látka, která se snadno vymyje. Následně UV žárovka vytvrdí kapky a tisková hlava zakryje plochu pro vytvoření velmi tenké vrstvy prototypové části. Proces se opakuje, dokud není prototyp postaven. Finální modely mají hladký povrch a jsou připraveny k broušení, malbě nebo vrtání. Maximální rozměry dílů jsou $127 \times 127 \times 127$ mm, ostatní technologie AM mohou být cenově výhodnější pro větší díly. [7]

Tato technologie je nejvhodnější pro aplikace, kde je důležitá přesnost, detail a povrchová úprava. Typické aplikace zahrnují elektronické komponenty a konektory, elektronické obaly, prezentační modely, knoflíky, zdravotnická zařízení, armatury, ventily a díly s komplexními interiérovými prvky.

Společnost Objet představila první 3D tiskárnu, která kombinuje tryskání inkoustem s fotopolymery. Výsledkem je aditivní výrobní proces s vysokým rozlišením, který má jedinečnou schopnost tisknout díly s více materiály. Objet představil v roce 2007 multi-materiální tisk, který byl získán tryskáním dvou různých stavebních materiálů v různých proporcích. Systémy mohou vyrábět díly nebo oblasti dílů, až se čtrnácti různými materiálovými kompozicemi. [9]

2.2 Nanášení taveniny

2.2.1 Fused Deposition Modeling

FDM je proces na bázi vytlačování, při kterém se termoplast, zejména ve formě cívek filamentu, zahřívá na teplotu tání a je ukládán na substrát. Podobně jako u 3D tisku se rozvržení pro FDM skládá z tiskové hlavy, která je schopna pohybovat se podél směrů X a Y nad platformou sestavení. Konstrukční platforma je pak spuštěna a může být postavena další vrstva, dokud není dokončena celá konstrukce. Termoplasty, na rozdíl od termosetů, mohou být několikrát roztaveny a ochlazeny. Vzhledem k procesu tepelného vytlačování spojeného s FDM je tato technologie známa pro výrobu robustních dílů, které slouží více funkčním účelům než ty, které jsou vyrobeny pomocí technologie SLS. [10]

S rozpustnými materiály, použitými jako podpůrný materiál 3D tisku, které drží části objektu při tisku, je možné vytvářet složité objekty a pohyblivé části. Podpůrný materiál je po dokončení objektu vypláchnut. Společnost Stratasys je ve skutečnosti jedním z mála výrobců FDM, který může používat 3D tisk s termoplasty, jako je například polyetherimid (PEI), pro letecký průmysl. Z tohoto důvodu lze součástky vyrobené pomocí FDM nalézt v aplikacích, u kterých se klade větší důraz na výkon, jako jsou letadla nebo kosmické lodě. Současně mohou mít součástky z FDM nižší rozlišení a také se tisknou pomaleji než při použití SLS. [11], [12]

2.2.2 Laminated Object Manufacturing

Laminated object manufacturing je další laserový prototypový systém, který je schopen vyrobit 3D pevné prototypové plastové díly. Tento proces sestavuje objekty z vrstev lepeného papíru, plastu nebo kovových laminátů, které jsou spojitě spojovány a řezány do tvaru laserovou řezačkou. Tato jednotka používá CO₂ laser laděného do hloubky jedné vrstvy. Válcované listy předem potaženého papíru, plastu nebo kompozitního materiálu se zavádějí do jednotky, kde laser sleduje a vyřezává každou průřezovou vrstvu. Platforma s dokončenou vrstvou se pohybuje dolů. Pak je list materiálu navinut do polohy pro další řez. Platforma se pohybuje zpět do jedné vrstvy pod svou předchozí polohou, aby přijala další vrstvu, když válec spojuje druhou vrstvu s první a proces se opakuje. Materiál řezaný z centrálních částí plechu může být odstraněn pomocí automatického vakuového systému. Tloušťky listů použité pro výrobu laminovaných objektů jsou v rozsahu 0,051–0,25 mm. Model je postaven zdola nahoru laminováním

naskládaných listů. Jednotlivé listy jsou naskládány na sebe v postupném pořadí a jsou upevněny ke každé následné vrstvě za použití horkého válce. [13]

Hlavní aplikací metody LOM je výroba slévárenských vzorů pro odlitky. Vzory LOM vypadají velmi podobně jako dřevodekory používané ve slévárenském průmyslu. Používají se také k výrobě krátkých forem na vstřikování silikonového kaučuku nebo stříkaného kovu. LOM lze také použít k vytváření vzorů dvoudílných polovin forem. Tyto vzory pak mohou být použity pro výrobu odlévacích forem pro výrobu daného dílu nebo mohou být použity přímo pro nízkotlaké vstřikované lisování omezeného množství dílů. [14]

2.3 Selektivní sintrování práškových materiálů

2.3.1 Selective Laser Sintering

Selektivní laserové slinování (SLS) je technologie podobná 3D tisku, přičemž rozdíl spočívá v tom, že k selektivní fúzi polymerního prášku se používá laser s vysokou intenzitou (obvykle CO₂ laser). SLS se tak vyhýbá jakémukoliv organickému rozpouštědlu a řeší některé nevýhody 3D tisku. SLS minimalizuje použití nadbytečného polymerního prášku, což ho činí jednou z nejpohodlnějších technologií SFF pro výrobu složitých struktur s vysokou kontrolou nad topologií lešení a distribucí velikosti pórů. Vzhledem k tomu, že laserem zprostředkované slinování nezahrnuje vysoké polymerační síly mezi polymerními částicemi, výsledný skelet má pórní strukturu vhodnou zejména pro aplikace tisku kostí. Průměr laserového paprsku je limitujícím faktorem při rozlišení konstrukce. [15]

Ve srovnání s jinými procesy 3D tisku, SLS poskytuje některé významné výhody, zejména pro komerční aplikace. Za prvé, materiálové portfolio je poměrně rozsáhlé, dále s ohledem na velikost prvku, toleranci, drsnost povrchu, a sílu je kvalita vzniklých objektů velice dobrá. Kromě toho prášek v stavební komoře může poskytnout dostatečnou podporu pro slinování cílových povrchů ve vyšších vrstvách. Tím pádem, jsou díly po vyjmutí z konstrukce připraveny k použití nebo mohou být dále zušlechťovány. Primární omezení je poměrně vysoká pořizovací cena SLS technologie a surovin, a to i přes proces a využití materiálu s nulovým odpadem. [16]

2.3.2 Direct Metal Laser Sintering

Direct metal laser sintering (DMLS) je proces, který se používá k vytvoření kovových částí dílů po vrstvách tavením kovového prášku laserovým tepelným zdrojem. Proces probíhá v prostředí inertního plynu. Informace o sestavení součásti jsou získány přímo pomocí souboru CAD. Tato technologie má omezení na výrobu malých dílů a je vhodná pouze pro zpracování kovů. K dispozici je omezený počet kovů včetně nerezové oceli a chromu kobaltu. Tento proces vyžaduje technické konstrukční znalosti, postprocesní tepelné zpracování, postprocesní obrábění (frézování, vrtání) a postprocesní leštění.

DMLS je rychle rostoucí technologická oblast v DDM. Tato technologie se v současné době používá k výrobě zubních implantátů a jiných zdravotnických prostředků. Hlavními omezeními jsou velikost součástek, rychlost výstavby, dostupnost materiálů a schopnost sledování v průběhu procesu. DMLS je velmi schopná technologie pro výrobu funkčních částí. Mnohé pokroky v DMLS se objevují v době, kdy se tyto komerční aplikace vyvíjejí, a protože tento vývoj je soukromě financován, tyto poznatky nejsou veřejně dostupné. Celková doba cyklu procesu výroby pro součástku pomocí technologie DMLS jsou dva týdny. To zahrnuje konstrukční návrh, CAD / CAM, zpracování DMLS, postprocesní tepelné zpracování, obrábění a leštění. Strojový čas DMLS činí pouze 20% procesu a zbývající čas je využit do předřazené a následné zpracování. [17]

2.3.3 Selective Laser Melting

Proces SLM probíhá v prostředí argonu nebo plynného dusíku, je používán vláknový ytterbiový laser, který selektivně taví kovový prášek umístěný v loži prášku na substrátové desce. Prášek pro každou vrstvu je dodáván ze systému pro ukládání prášku pomocí válce nebo stěrače. Pro danou kandidátní 3D komponentu je její přidružený soubor analogové digitální podoby (např. STL) rozdělen do 2D vrstev, z čehož jsou instrukce typicky forma G-Code použity k vedení laserového skeneru během procesu výstavby.

Jak je vytvořena každá vrstva, platforma pro sestavení se posouvá postupně směrem dolů, aby umožnila vývoj další vrstvy. Mezi běžné orientace skenování laserovým paprskem patří snímání podél směru osy y, snímání ve směru osy x nebo pomocí strategií snímání ostrov/sek-tor. Skenování ostrov/sek-tor zahrnuje dělení práškové vrstvy na ostrovy se specifickými oblastmi, například $2 \times 2 \text{ mm}^2$, ze kterých laserový paprsek skenuje pomocí vstupní skenovací orientace. [17]

Obousměrné skenování zahrnuje opakované skenování dozadu a dopředu také známé jako cik-cak skenování přes práškovou vrstvu a reverzní obousměrné skenování zahrnuje opakované skenování tam a zpět podél obou směrů x a y.

Existuje řada parametrů zpracování, které mohou být měněny tak, aby ovlivňovaly fyzikální, mechanické a tepelné vlastnosti, náklady, rychlost a kvalitu kandidátské složky AM. Kombinace parametrů zpracování spojených s následným zpracováním přímo ovlivňuje mikrostrukturu (např. velikost zrna, pórovitost, hustotu praskání) a mechanické vlastnosti, jako jsou mechanické vlastnosti v tahu, únavě a tečení.

V další části jsou uvedeny parametry zpracování pomocí různých technik. V tabulce č. 1 můžeme vidět porovnání parametru přesnosti, maximální velikosti a celkovou dobu tisku vybraných technologií, které již byly zmíněny v předešlém textu. [2], [18]

Tabulka 1: Porovnání parametrů tisku vybraných technologií

Metoda	Přesnost [mm/mm]	Maximální velikost [mm]	Čas tisku [hh:mm]
FDM	0,005	254 × 254 × 254 (Stratasys)	11:39
LOM	0,010	812 × 558 × 508 (Cubic Technologies)	11:02
SLS	0,005	381 × 330 × 457 (3D Systems)	4:55
SLA	0,003	990 × 787 × 508 (Sony)	7:03

3 LASER, PRÁŠKOVÉ, TRYSKOVÉ TECHNOLOGIE 3D TISKU

Na počátku roku 2010 byly zaznamenány úspěchy v oblasti 3D tisku, jako je vydání Urbee, prvního 3D prototypu automobilu na světě, a první 3D tiskárna na univerzitě v Southamptonu. V současné době vedlo zvýšení počtu 3D tiskových strojů a konkurenčních podniků v tomto odvětví ke snížení nákladů, což následně pomohlo uvést tuto technologii na masový trh. Přístupnost softwaru ke stažení a souborů návrhu CAD se rozšířila, a to především díky rozšiřujícím se aplikacím. Aplikace nyní zahrnují konstrukce, medicínu a IO technologii, obranu, potraviny a módní oblast. Podle zprávy společnosti Wohlers 2016 vzrostl trh stolních 3D tiskáren na celkových 5165 miliard USD od roku 2014 do roku 2015, kdy 13 dalších výrobců prodává průmyslové systémy AM (v hodnotě více než 5000 USD) a dvakrát více než v roce 2011.

Je důležité pochopit, že technologie 3D tisku nebyla vyvinuta jako izolovaný vynález, nýbrž jako výsledek několika inovací v různých technologických odvětvích, jako je počítačový software (CAD) a 3D grafika. Vývoj technologie RP v medicínské oblasti je tedy možný díky pokroku v oblasti lékařského zobrazování, jakož i softwaru pro zpracování obrazu a rekonstrukci. 3D tisk začal být používán v medicíně od konce devadesátých let a počátkem dvacátých let, kdy byla tato technologie poprvé použita k výrobě zubních implantátů a zakázkových protetik. [1] V roce 1999 byl do organismu implantován první orgán vyprodukovaný v laboratoři, kdy mladí pacienti podstoupili zvětšení močového měchýře pomocí 3D syntetického skeletu potaženého pacientovými vlastními buňkami. Technologie vyvinutá výzkumným týmem vedeným Anthonym Atalou v Institutu pro probuzení obnovitelného lékařství Wake Forest otevřela dveře vývoji dalších strategií pro účely tkáňového inženýrství. [19] Tento průlomový postup vedl k dalšímu vývoji v oblasti regenerace orgánových tkání pomocí technologie aditivní výroby. V roce 2002 vytvořili funkční ledvinu, vytištěnou přímo bioinkoustem s vloženými buňkami, místo aby jednoduše tiskli konstrukci a následně naočkovali buňky do konstruktu. [20] Posledních 10 let bylo svědkem růstu lékařských aplikací technologií RP, a to díky schopnosti navrhovat a přímo tisknout porézní konstrukce s propojenou pórovitostí a řízenou chemií pro zvýšení tvorby tkání. Lékařské mezníky byly v následujících letech dosaženy v kranio-maxilofaciální chirurgii a ortopedii, kardio-hrudní a cévní chirurgii a v průmyslu zdravotnických prostředků. Objevila se také spousta dalších společností, jako Helisys, Ultimateker a Organovo, které používají 3D tisk pro komerční lékařské aplikace. V roce 2016 vydala skupina Regenerative Medicine v režii Dr. Anthonyho Atala v Institutu Wake Forest Institute nový koncept 3D biotiskového zařízení nazvaného Tkáňový a orgánový tiskový systém (ITOP). Systém, vyvinutý během 10 let, zahrnuje novou 3D biotiskárnu, která dokáže vyrobit stabilní, lidský tkáňový konstrukt potenciálně jakéhokoliv tvaru, čímž překoná předchozí výzvy, jako je strukturální integrita a vaskularizace tištěných tkání. [21]

3.1 Klasifikace metod 3D tisku

Existují různé způsoby přidávání materiálu aditivním způsobem. Každá vrstva může být přidána k první vrstvě, dokud není objekt plně potištěn, a to tak, že se materiál vytlačuje vytlačovacím strojem (taveným vláknem), použitím chemického činidla (pojiva) nebo laseru (slinování/tavení), přičemž se mění stav materiálu. [22] Technologie na bázi kapaliny mohou znamenat tuhnutí pryskyřice při kontaktu s laserem nebo tavení a následné tuhnutí materiálu

prototypu, zatímco procesy využívající sloučeniny na bázi prášku používají laserové nebo selektivní aplikace pojiv. [23] Zatímco řada 3D systémů byla vyvinuta pro průmyslové použití; SLA, multijetové modelování (MJM), SLS a FDM jsou hlavní přístupy, které byly zkoumány pro lékařské aplikace. Každá technika se liší způsobem, jakým se vrstvy vytvářejí, a použitými tiskovými materiály. 3D bioprinting se rozprostírá mezi systémy založenými na laserové, extruzní a kapkové bázi. Podrobný přehled každé skupiny technologií je uveden níže. [24]

3.1.1 Systémy na bázi pryskyřice

Fotozpracování jako metodika RP je obzvláště atraktivní z několika důvodů. Jsou jimi vysoká úroveň rozlišení konstrukce, hladké povrchy dílů, které obvykle nevyžadují dokončovací procesy, dobrá pevnost v ose z důvodu chemického spojení mezi vrstvami, možnost rychlého sestavení a schopnost vytisknout číré objekty. [25] Mezi fotopolymerizačními systémy byla první známá soustava stereolitografie (SLA). V tomto procesu se fotopolymer vytvrzuje nízkou práškovým ultrafialovým (UV) laserem, který zpevňuje specifické oblasti na povrchu kapaliny řetězovou reakcí iniciovanou reaktivními biologickými druhy generovanými UV expozicí. Po vytvrzení první vrstvy kapalné pryskyřice se stupeň plošiny mírně sníží, což umožní, aby nová vrstva kapaliny zakryla nyní pevné planární sekce. Jakmile jsou plošné řezy dokončeny, prototyp se následně řízeně vytvrzuje v peci nebo v zařízení pro vytvrzování ultrafialovým zářením po stanovenou dobu, aby se umožnila konečná polymerace. V SLA je řízení tloušťky vytvrzené vrstvy rozhodující pro dosažení optimálního rozlišení. Pro danou pryskyřici je hloubka vytvrzování určena energií světla, kterému je pryskyřice vystavena. Tuto energii lze regulovat nastavením výkonu zdroje světla a rychlosti snímání (pro laserové systémy) nebo doby expozice (pro projekční systémy). [26]

Přestože stereolitografie představuje nejstarší techniku 3D tisku, je široce považována za „zlatý standard“ pro lékařské aplikace RP a je to obvykle efektivnější proces pro větší části.

Ve srovnání s jinými technikami 3D tisku je však výrazně náročnější na pracovní sílu a nákladnější. SLA se běžně používá k vytváření funkčních modelů a objektů forem. Aplikace stereolitografie v medicínském oboru sahají od konstrukcí lešení pro tkáňové inženýrství, zdravotnických prostředků až po výrobu mikrofluidik. Stereolitografické techniky jsou omezeny rozlišením podle průměru laserového paprsku na 250 μm , ačkoliv jiné metody, jako jsou laserové systémy s malým bodem a projekce digitálního zpracování světla, vytvořily znaky o velikosti až 70 μm . [27]

3.1.2 Systémy na bázi prášku

3D tiskové procesy na bázi prášků se vyznačují vlastnostmi, které zahrnují prášky a pojiva, slinovací, depowdering a následné zpracování. SLS je první systém na bázi prášku, zavedený brzy po technologii SLA, zahrnuje jemné práškové lože z termoplastických, kovových nebo keramických materiálů. Vysoce výkonný CO₂ laserový paprsek snímá povrch práškového lože ve specifickém 2D vzoru, selektivně slinuje prachové částice a vytváří 3D objekt vrstvu po vrstvě. [28]

Pro získání částí s vysokým rozlišením je výhodná velikost částic v rozmezí 10–150 μm. Ostatní vlastnosti, jako jsou vlastnosti materiálu a parametry procesu (hustota laserové energie, teplota lože, tloušťka vrstvy), však mohou ovlivnit konstrukční a mechanické vlastnosti vyrobených dílů. Vazebný mechanismus systémů na bázi prášku může být rozdělen do tří různých kategorií. Při slinování v pevném stavu dochází k vazebnému mechanismu mezi $T_m/2$ a T_m , kde leží teplota tání materiálu. Další kategorií je slinování v kapalně fázi, které se běžně používá pro výrobu 3D dílů z keramických materiálů se zabudováním malého množství degradovatelných polymerů. V tomto procesu se k prášku přidává přísada, která se roztaví před fází matrice. Místo toho, v systému s plným tavením, běžně používaným pro kovové a keramické materiály, se dosahuje téměř plné hustoty v jednom kroku roztavením prášků laserovým paprskem, čímž se zabrání dlouhým krokům po zpracování.

Jednou z hlavních výhod technologie SLS je schopnost zpracovávat jakýkoliv materiál v práškové formě, jedná se o polymery, kovy, keramika a zahrnující celou řadu kompozitních materiálů, jako jsou například polymery vyztužené sklem, kompozit kov/polymer, kompozity kov/kov. SLS nevyžaduje použití organických rozpouštědel a může být použit k vytvoření složitých bifázických geometrií lešení jak v makro, tak v mikro měřítku. [29]

Mezi další technologie na bázi prášků patří přímé slinování kovového laseru (DMLS), selektivní laserové tavení (SLM) a přímé tváření laserem (DLF). Tavení elektronovým svazkem (EBM) je dalším systémem na bázi prášku, který se liší od SLM pouze pro použití elektronového paprsku jako zdroje energie namísto vysokovýkonného laserového paprsku. Hlavními nevýhodami metod SLS/SLM jsou špatná povrchová a rozměrová přesnost, stejně jako špatné materiálové vlastnosti, které nesplňují předpoklady pro průmyslové aplikace z hlediska mikrostruktury a mechanické pevnosti. Pro řešení těchto nevýhod je možné použít dodatečné zpracování, jako je například odkalování, leštění, lakování, tepelné zpracování a infiltrace pecí. [30]

3.1.3 Systémy založené na vytlačování

V posledních letech byla věnována velká pozornost systémům extruze, protože jsou to mechanicky jednoduché a cenově efektivní procesy ve srovnání s jinými technikami výroby pevných forem (SFF). Tato kategorie zahrnuje techniky, jako je modelování s kondenzovanou depozicí (FDM), přesné nanášení vytlačováním (PED), vícefázové tuhnutí paprsků (MJS), 3D bioplátování a robocasting, které všechny využívají vytlačování materiálu v nepřetržitém toku pro vytvoření 3D tištěného materiálu vrstvu po vrstvě.

FDM je v současné době nejběžněji používaná a cenově dostupná technologie na bázi vytlačování. Cívka termoplastického vlákna se přivádí do vytlačovací hlavy FDM, zahříváné nad teplotu tání materiálu. Počítačem řízená hlava sleduje přesný obrys každé průřezové vrstvy součástky. Pohybem hlavy vodorovně v osách x a y, termoplastický materiál je vytlačován z trysky přesným čerpadlem s rozlišením typicky 250 μm . Po dokončení jedné vrstvy se vytlačovací hlava posune nahoru o naprogramovanou vzdálenost ve směru z pro vytvoření další vrstvy, která se bude spojovat s předchozí vrstvou prostřednictvím tepelného ohřevu.

Materiály obecně používané v tomto procesu jsou polykarbonát (PC), akrylonitril butadien styren (ABS), polyfenylsulfon (PPSF), PC-ABS směsi, a PC-ISO. Škála materiálů, které lze efektivně zpracovat, se zvyšuje díky možnosti zpracovávat nové materiály ve formě filamentů a zahrnuje slitiny kovů s nízkou teplotou tání, kompozitní materiály kov/polymer.

Navzdory těmto výhodám zahrnuje technika FDM omezení vlastností vstupního vláknového materiálu a diametrickou velikost pro jeho podávání přes válce a trysku. Jakékoliv změny vlastností materiálu vyžadují značné úsilí při recalibraci nastavení vstupních parametrů. Kromě toho, vyráběný díl FDM procesu trpí rozměrovou nepřesností ve srovnání s jinými aditivními výrobními technikami, jako je například SLS, vzhledem k různorodosti konfliktních procesních parametrů, které ovlivňují rozměrovou přesnost individuálně nebo společně v interakcích několika parametrů. [31]

3.1.4 Systémy založené na vypuštění kapiček

Další skupina technik 3D tisku je tvořena systémy na bázi kapiček, kde je kapalný materiál uložen ve formě kapek namísto kontinuálního toku materiálu. Materiál se po depozici pomocí chlazení (např. krystalizací nebo vitrifikací) často mění na pevnou látku, chemické změny (např. zesítním polymeru) nebo odpařování rozpouštědla. V technologii MultiJet nebo PolyJet jsou hlavy umístěny na tryskové hlavě, která ukládá malé kapičky ultrafialové (UV) vytvrditelné pryskyřice na zásobník. Po vytvoření každé vrstvy, UV žárovky podél tryskové hlavy

vytvrzují vrstvu a zásobník se pohybuje směrem dolů ve směru z určité vzdálenosti tak, aby mohla být vytištěna další vrstva. [32]

Hlavní výhodou technik MJM je vysoké rozlišení srovnatelné s laserovými systémy. Tiskové materiály používané při procesech na bázi tryskání jsou však omezené a vysoká cena těchto tiskáren činí tuto technologii vhodnější pro velkovýrobu. Fyzikální vlastnosti vybraného inkoustu, jako je viskozita, povrchové napětí a setrvačnost, jsou rozhodujícími aspekty inkoustového tisku, což může ovlivnit chování kapiček a kapalných proudů. Viskozita materiálu by měla být dostatečně nízká, protože výkon produkovaný piezoelektrickou membránou je omezen. Naproti tomu povrchové napětí by mělo být dostatečně vysoké, aby nedošlo k odkapávání inkoustu z trysky. [31]

Dropletové systémy pro 3D biotisk buněčných konstruktů zahrnují kontinuální inkjet (CIJ), drop-on-demand (DOD), elektrohydrodynamické tryskové a akustické systémy. Tyto systémy se liší způsobem, jakým je generován diskontinuální proud tekutiny. Parametry procesu, jako je průměr trysky, ejekční tlak, koncentrace buněk a viskozita bioinků, regulují jak objem kapiček, tak životaschopnost buněk. [33]

3.2 Závěry a budoucí trendy

3D tisk začal pronikat každodenním životem díky rostoucímu trhu stolních tiskáren, který již přinesl revoluci ve výrobě a otevřel cestu mnoha různým oblastem použití od spotřebitelských výrobků až po vojenskou a zdravotnickou oblast. 3D biotisk prokázal velký potenciál pro regeneraci tkání a screening léků, nicméně tato technologie je stále v počátcích a stále je třeba řešit mnoho biologických a inženýrských výzev. V nadcházejících letech bude nezbytný multidisciplinární výzkum mezi vědci při řešení současných i budoucích výzev směřujících k trendu personalizované medicíny. Biologická vylepšení současných technologií by mohla zahrnovat vývoj další generace bioinkoustů s vyšší buněčnou hustotou a více buněčnými zdroji, stejně jako nové strategie pro zlepšení životaschopnosti buněk, funkčnosti tkáně, vaskularizace a perfusibility. Výzkumníci již zkoumali a prokázali proveditelnost biotisku buněčných konstruktů a umělých orgánů. Kromě toho byly vyvinuty 3D tištěné vysoce výkonné mikročipy pro screening léky a 3D modely in vitro rakoviny pro předklinické testování. Navzdory těmto průlomům existují technické problémy, které je třeba ještě vyřešit, jako je například zlepšení rozlišení, zvýšení rozsahu potiskovaných biomateriálů s vhodnou stabilitou a požadovanými vlastnostmi pro potisk orgánů, nebo zamezení problémů s ucpáváním při tisku velkých konstrukcí. Další inovace mohou zahrnovat vývoj jednoduššího, univerzálnějšího a rychlejšího tiskového

procesu, který bude použit během operace, jakož i kombinaci biotisku s bioreaktory pro regulaci stresových a teplotních podmínek pro zachování životaschopnosti buněk a přežití.

Technologie 3D biotisku bude v budoucnu s největší pravděpodobností produkovat klinicky použitelné tkáně a složité orgány, které by mohly způsobit revoluci v transplantaci orgánů, a to řešením problémů souvisejících s omezeným počtem dárců, infekcí a odmítnutím. V ideálním případě mohou být kmenové buňky shromážděné a izolované od individuálního pacienta diferencovány na buňky specifické pro orgány a zavedeny do biotiskového systému, aby se vytvořil přizpůsobený funkční orgán. 3D biotisk ukazuje významný aplikační potenciál pro medicínské aplikace a jistě představuje revoluci ve zdravotnictví, včetně tkáňového inženýrství, screeningu léčiv a biologického testování s vysokou průchodností. [1]

4 MATERIÁLY PRO MEDICÍNSKÉ APLIKACE

3D tisk je proces spojování materiálů pro výrobu 3D objektů a je také známý jako aditivní výroba. Současné výrobní procesy lze lépe popsat jako subtraktivní. Subtraktivní výroba nebo obrábění odstraňuje materiál, který se má vytvořit objekty. Surovina je nařezána do tvaru obroušením, broušením atd. 3D tisk vytváří objekty s menším množstvím odpadu, protože ve většině případů výroba aditiv používá pouze tolik materiálu, kolik je nutné k vytvoření objektu. Ve skutečnosti je 3D tisk proces, kdy je možné tisknout jakoukoliv vrstvu objektu po vrstvě.

3-D tisk lze provádět některými metodami jako je fotopolymerace má důležitou roli v některých metodách této technologie. Ve fotopolymeru PolyJet je vytvrzování světlem proces, při kterém se pevné látky tvoří z kapaliny. Metoda fotopolymerace je také používána ve stereolitografii a 3D model může být vytvořen zářením UV světla. [34]

Existuje mnoho materiálů, které mohou být použity pro technologii 3D tisku. V současné době je na výběr více než 240 druhů. Existuje však řada důležitých faktorů, které je třeba pochopit, aby bylo možné vybrat co nejvíce vhodný materiál. Při výběru materiálu hrají významnou roli zejména typ, minimální tloušťka, výška vrstvy, textura a cena. [34], [35]

4.1 Akrylonitril butadien styren

Akrylonitril butadien styren je standardní konstrukční plast, který má pevnost v tahu 35 MPa. U toho materiálu je možná minimální tloušťka stěny 0,5 mm s vrstvami 50 μ m. Další výhodou je poté fakt, že je k dispozici mnoho barev. [35]

4.2 Bioplastová kyselina poly-mléčná

Bioplastová kyselina poly-mléčná je biodegradovatelný zelený materiál, který má pevnost v tahu 38 MPa. Tyto bioplastové materiály mohou být kontrolovány, tak aby degradovaly předvídatelnou rychlostí. To umožňuje výrobu dílů, které se bezpečně rozpouštějí, jako je například otevírací čep na plechové nádobě, které uplynula doba spotřeby. [35]

4.3 Polyamid

Polyamid je pevný a pružný plast, který umožňuje tisknout stěnu o tloušťce 1 mm s vrstvami 100 μm . Jeho konečná pevnost v tahu je až 200 MPa, což znamená, že lze vyrábět konstrukční prvky. Materiál je přirozeně bílý, ale barvy mohou být přidány tak abychom docílily požadované barvy. Do polyamidu mohou být přidány hliníkové prášky, což vede k vytvoření materiálu, který se nazývá alumid. Pomocí tohoto materiálu je možné vytisknout zámkové a pohyblivé části, jako jsou například ozubená kola a závěsy. [35]

4.4 Foto-vytvrditelné pryskyřice

Foto-vytvrditelné pryskyřice jsou vhodné pro vysoce detailní tuhé struktury, které mohou být použity pro výrobu jemných struktur. Tyto kapalné fotopolymery se vytvrzují UV světlem. Nejčastěji jsou dodávány v barvě bílé, černé a průhledné. Minimální tisknutelná tloušťka stěny tohoto materiálu je 1 mm s vrstvami 10 μm . [35]

4.5 Sádra

Sádra také nazývaná bassanit je tuhý a jemný materiál, který je vyroben z prášku. Je přirozeně bílá, ale nyní přichází v mnoha rozdílných barvách. Vrstvy 100 μm jsou možné tisknout s minimální tloušťkou stěny 2 mm. [35]

4.6 Nerezová ocel

Nerezová ocel je velmi odolný slitinový materiál vyrobený přímo z nerezové oceli. Barevné možnosti zahrnují zlaté a bronzové pokovování. Vrstvy 200 μm jsou možné tisknout s minimální tloušťkou stěny 3 mm. [35]

4.7 Titan

Titan je nejsilnější materiál, který lze přímo sintrovat laserem. Vrstvy 30 μm jsou možné tisknout s minimální tloušťkou stěny 0,2 mm. [35]

4.8 Keramika

Keramika je tuhá a hladká. Nejprve se potiskne keramika a poté se povrch zasklí. Typicky je materiál bílý s 200 μm vrstvami s minimální tloušťkou stěny 3 mm, kterou lze vyrobit. [35]

Tabulka 2: Porovnání minimální tloušťky a detailů vybraných materiálů [35]

Materiál	Min. tloušťka stěny [mm]	Min. detaily [mm]
ABS	1	0,3
PA	0,8 – 1	0,3
PC	0,3	0,6
Titan	0,4	0,25
Ocel	3	0,8 – 1
Mosaz	0,5	0,3
Keramika	3 – 6	2

5 3D BIOTISK V MEDICÍNĚ

V posledních letech bylo vyvinuto několik metod biotisku pro ukládání buněk a hydrogelů, včetně akustických, ventilových, inkoustových a laserových technologií.

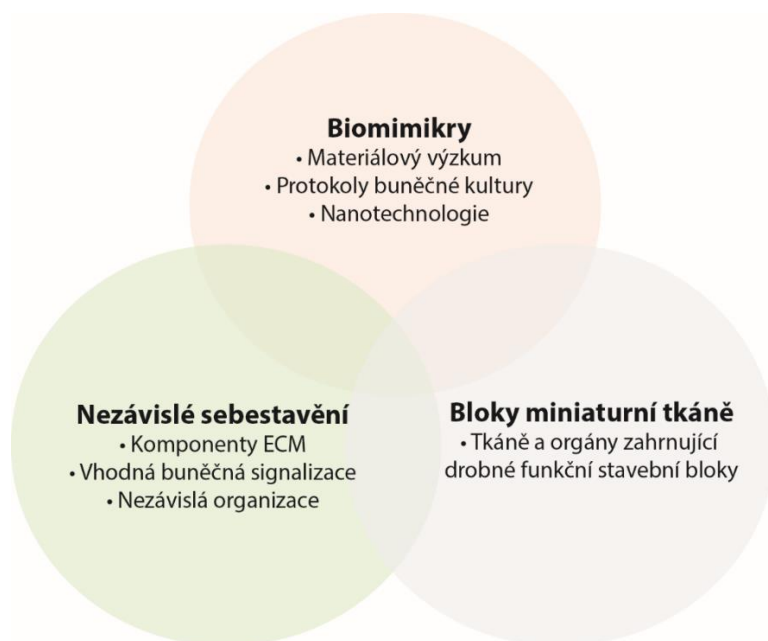
Zpočátku byly komerčně dostupné stolní inkoustové tiskárny, které byly použity pro tisk polymerů, upraveny a používány jako buněčné tiskárny. [36] V těchto tiskárnách jsou buněčné suspenze nebo buněčné agregáty umístěny do extruderu tiskárny a počítač přesně řídí tiskový mechanismus. Další důležitá modifikovaná technika pro vývoj hydrogelových kuliček, které zapouzdřují buňky, používá mechanismus injektoru kapek založený na ventilu. Doba otevírání ventilu a frekvence spouštění jsou ovládány tak, aby regulovaly množství kapiček, velikost a počet buněk v jediné kapce.

Metoda přímého zápisu řízená laserem je modifikovaná forma fotolitografického procesu, ve kterém fotony z lapače laserového paprsku a vodící buňky účinně využívají rozdílů v indexech lomu živých buněk a složek buněčného média, které mohou být spojeny se smykem nebo ucpáváním. Akustické vlny nepoškozují buňky v důsledku nízkého výkonu kavitační bubliny, generované pulsní frekvencí jen pár mikrosekund. [37] Mohou být integrovány akustické ejektory v sekvenci nastavitelného pole jako více ejektorů. To by zvýšilo rychlost tisku a ukládání více buněk a typů ECM. Tyto ejektory by mohly tisknout několik biomateriálů, jako jsou ECM proteiny, živé buňky, živiny, růstové faktory (GF) a terapeutické léky okamžitě ze stejné platformy zavedením mikrofluidních čipů do těchto ejektorů. Aby se získala reprodukovatelná funkčnost pro ukládání enkapsulovaných buněčných kapiček, měla by být prostorová přesnost biotisku srovnatelná s velikostí buněk. Akustické technologie umožňují operátorovi, aby uložil buňky nebo polymerní kapky v širokém rozsahu velikostí od několika set mikrometrů do průměru 3 mm, což naznačuje flexibilitu technologie. [22]

Všechny výše uvedené metody byly využity pro rozšíření rozsahu 3D tisku v mikro a nano-úrovňovém průmyslu z mikrofluidních zařízení na nano roboty pro miniaturní modely nemocí, screening léků a dodávání léků.

5.1 Přístupy 3D biotisku

3D biotisk je založen na třech dominantních přístupech. Jsou jimi biomimikry, nezávislé samo-montážní a miniaturní stavební bloky. Každý z těchto přístupů je individuální a má rozdílný způsob aplikace v kontextu 3D tisku v medicíně. Obr. 2 poskytuje komplexní seznam různých typů přístupů a jejich principů, které se v současné době používají pro medicínské aplikace.



Obrázek 2: Schéma základních přístupů 3D biotisku

5.1.1 Biomimikry

Biologicky inspirovaný inženýrský přístup byl použit k řešení mnoha technologických problémů, včetně výzkumu materiálů, protokolů buněčné kultury a nanotechnologií. Její vliv na 3D biotisk zahrnuje výrobu identických duplikátů základních buněčných a extracelulárních složek nativní tkáně nebo orgánu. Toho lze dosáhnout reprodukcí specifických buněčných funkcí různých tkání, například bio nadopováním vzorů větvících návrhů cévního modelu nebo výrobou fyziologicky podobných typů biomateriálů a gradientů.

Pro reprodukci tohoto přístupu je povinná replikace biologických tkání na mikroskopickém měřítku. Podrobné porozumění mikroprostředí, včetně prostorového uspořádání funkčních, komplementárních a podpurných buněčných agregátů, gradientů rozpustných nebo nerozpust-

ných biochemických faktorů, složení nativního ECM stejně jako chování biologických sil v mikroskopickém prostředí je nezbytné. Uchování znalostí a vývoje bude nezbytné pro úspěch tohoto přístupu a může být získáno ze základního výzkumu v oblasti buněčné biologie, inženýrství, biomateriálů, biofyziky, biochemie a medicíny. [38]

5.1.2 Nezávislé sebestavění

Dalším ze základních přístupů k replikaci biologických tkání je použití vývoje embryonálních orgánů jako průvodce procesem. Počáteční buněčné složky regenerační tkáně produkují své vlastní složky ECM, vhodnou buněčnou signalizaci a nezávislou organizaci a vzorování pro získání požadované biologické mikrostruktury a funkce. [38] Verze této metody „bez lešení“ používá samo-sestavující buněčné agregáty, které procházejí buněčnou organizací a fúzí, aby napodobovaly vyvíjející se tkáň. Nezávislé samosestavení závisí na buňce jako primární složce histogeneze, která řídí složení, lokalizaci, strukturní a funkční vlastnosti tkáně. Vyžaduje základní znalosti všech důležitých vývojových mechanismů podílejících se na embryonální histogenezi, genezi tkání a organogenezi, jakož i schopnosti kontrolovat a manipulovat s mikroprostředím pro řízení embryonálních mechanismů ve 3D biotištěných tkáních. [39]

5.1.3 Bloky miniaturní tkáně

Koncept miniaturních tkání je relevantní pro výše popsané strategie 3D biotisku. Tkáň a orgány zahrnují drobné funkční bloky, známé jako miniaturní tkáň. Ačkoli buňky jsou považovány za nejmenší strukturální a funkční složku tkáně, někteří výzkumníci definují miniaturní tkáň jako strukturální a funkční složky tkáně, jako je například ledvinový nefron. Bylo by vhodné definovat miniaturní tkáň jako skupinu buněčných agregátů, které jsou kombinovány za vzniku celé tkáně. Mini-tkáň mohou být sestaveny a vyrobeny do většího tkáňového konstrukturu samo-sestavením, regulovaným designem nebo kombinací obou metod. Zde jsou dva hlavní přístupy, kdy se nejprve shromáždí buněčné sféroidy (miniaturní-tkáň) do makro-tkání. Dále jsou navrženy vysoce přesné replikáty tkáňového bloku a ty se pak nechají samy sestavit do účinné makro tkáně. [40]

Různé kombinace výše uvedených přístupů budou pravděpodobně nezbytné pro tisk komplexního 3D biologického modelu s více strukturálními, funkčními a mechanickými složkami a vlastnostmi. Hlavními kroky procesu biotisku jsou zobrazování a design, výběr buněk a materiálů. [41]

5.2 Výhody 3D tisku pro medicínu

Technologie 3D tisku nabízí významné výhody pro tkáňové inženýrství a biomedicínská zařízení díky schopnosti vyrábět nízké objemy nebo odlišné části na základě konkrétních potřeb pacienta. Například chirurgické štěpy jsou v současné době zhotovovány výrobou formy pro požadovanou část prostřednictvím odlévání, kování nebo obráběcích operací, následovanou speciální povrchovou úpravou nebo chemickým zpracováním pro požadovaný povrch, estetické účinky a mechanické vlastnosti. Tyto operace vyžadují nákladné stroje, proto jsou specifické nebo odlišné implantáty pro pacienty drahé a jsou zřídka vyráběny. Další výzvy, jako je obtížnost při tvorbě titanové slitiny v důsledku vysoké mechanické pevnosti, nízkého modulu pružnosti a nízké tepelné vodivosti ve srovnání s ocelí 316LSS činí dražší výrobu implantátů specifických pro pacienta z těchto materiálů. Tyto technologie mohou být také energeticky náročné, produkují velké množství odpadů z materiálu a není možné vyrábět implantáty s funkční gradací. 3D tisk nebo AM představuje novou příležitost pro výrobu řady funkčních biomedicínských zařízení, jako jsou ortopedické štěpy. [42]

Technika založená na AM umožňuje významnou proveditelnost při výrobě přizpůsobených, nízkobjemových implantátů. AM poskytuje konstruktérům konstrukční svobodu bez výrobních omezení, což vede k inovativním lehkým konstrukcím a potenciálně omezeným objektivým komponentům pro lékařské implantáty. Zejména u lékařských štěpů umožňuje 3D tisk přizpůsobenou složitou geometrii funkčních implantátů a výrobu na zakázku, která může nabídnout značné snížení nákladů a zásob. Vzhledem k tomu, že 3D tisk nevyžaduje žádné dílčí nástroje, jednotkové náklady na všechny díly zůstávají konstantní. Toto hodnocení nákladů tvoří základ a cíl pro použití 3D tisku nebo AM pro biomedicínské ortopedické implantáty. Navzdory určitému pozoruhodnému úspěchu, vývoj lidských tkání nebo celých orgánů s 3D tiskem nadále představuje významné výzvy. Od minimální invazivní chirurgie po léčbu rakoviny a od léčby vrozených vad až po funkční protetiku pro amputace. Všechny oblasti medicíny a chirurgie hledají průlom, které jsou podporovány 3D tiskem pro zvýšení kvality lidského života nebo pro pomoc pacientům žít déle. [43]

5.2.1 3D tisk chirurgických šablon a diagnostických nástrojů

Chirurgická šablona pomáhá chirurgovi provést úspěšnou operaci implantace štěpu, přesně navádět vrtný systém, odhadnout správné úhlování a vyhodnotit přesné umístění nervů a mít předchozí představu o velikosti a směru kosti. Konzervativní metoda (odlitky a formy) výroby

chirurgických šablon s použitím CT dat má různá omezení. Modely jsou pevné, je obtížné usadit podkladovou měkkou tkáň, odhadnout strukturu podkladových kostí a vyhodnotit umístění přívodu krve. Pravděpodobnost nepřesného umístění a nesouososti implantátů je tedy vysoká. Současná technologie 3D tisku na bázi CAD pomáhá při tvorbě 3D modelů šablon a průvodců, které umožňují přesné plánování a kontrolu během operace. V případech komplikovaných operací, jako je resekce osteosarkomu, umožňuje řídicí templát exaktní resekci nádorové kosti, snižuje riziko poškození cév, snižuje množství traumatických tkání, snižuje krevní ztráty a zkracuje operační dobu. [44]

Společnost Suture v poslední době navrhla automatizované 3D tiskové šicí zařízení a plánuje vytvořit endoskopickou verzi. Toto zařízení může být použito ve všech chirurgických postupech, které zahrnují šití. Další fascinující článek zmiňuje zhotovení 3D tištěného stetoskopu za 0,30 \$, což účinně snižuje výrobní náklady ve srovnání s konvenčními metodami. [45]

5.2.2 Technologie tisku orgánů

Různé vývojové principy jsou pečlivě formulovány pro vývoj biofabrikační linky pro orgány. Například v syntetické biologii hrají důležitou roli inženýrské principy jako abstrakce, oddělení a standardizace. Abstrakce je proces redukce celého projektu na řadu minutových úkolů. Budování jakéhokoliv objektu bez řádného návrhu nemá smysl, proto není odděleno oddělení designu od výroby. Standardizace stavebních bloků nebo různých částí je základním technickým požadavkem pro jakýkoli velkovýrobní proces. Při formulování technických principů pro biofabrici orgánů, se musí zvážit následující základní principy návrhu. Prvním principem je optimalizace a integrace všech stávajících technologií s cílem vytvořit něco zcela nového. Druhým principem je nikdy nezapomenout na životní prostředí, ve kterém musí orgán fungovat. Funkčnost orgánů v biologickém prostředí je nejdůležitější technické omezení. Třetím principem je optimalizace automatizace výrobních procesů a jejich operací pro dosažení lepší škálovatelnosti. Čtvrtým principem je kompatibilita a schopnost vzájemně integrovat všechny dynamické komponenty.

Konečně, pátým principem je, že celý vyráběný systém musí být automatický a každý krok musí být v reálném čase nedestruktivně biomonitorován s použitím vysoce sofistikovaných zabudovaných pokročilých senzorů a automaticky ovladatelného systému kontroly kvality. [31]

5.2.3 3D tisk komerčních farmaceutických výrobků

Paradigma personalizovaných léků, ve kterých je dávka, kombinace dávek nebo dokonce samotná aktivita přizpůsobena genetickému složení pacienta, musí být plně realizována. I když existuje mnoho faktorů, které přispěly ke zpomalení tohoto vývoje, včetně mezer v základních znalostech mezi sekvencemi genetického kódu a způsobem účinku léčiv, jedním z hlavních problémů je technologie výroby.

Obecně jsou současné farmaceutické výrobní postupy navrženy tak, aby umožňovaly hromadnou produkci velkého množství jednotkových dávkových forem s fixní dávkou. To má výhodu ve snížení výrobních nákladů, ale omezuje rozsah dávek a dávkových kombinací, které mohou být komerčně nabízeny. Ve Spojeném království je možné vyrábět neobvyklé produkty různé dávkové síly nebo kombinace dávek off-license (tzv. „speciality“ a obvykle se vyrábějí ve specializovaných zařízeních v nemocnicích), ale tyto se nezabývají rozsáhlou veřejnou potřebou. Lze tedy rozumně argumentovat tím, že dříve, než může skutečně začít éra personalizovaných léků, musí být vyvinuty nové výrobní technologie, které budou schopny vyrábět jednotkové dávkové formy jakékoli dávky a v nízkém počtu. Inkoustový a 3D tisk jsou technologie, které mají tento potenciál, takže je o jejich farmaceutické aplikaci velký komerční zájem.

5.2.4 4D biotisk

Přes tyto různé výhody a aplikace 3D biotisku, existuje omezení a to, že zvažuje jen počáteční statický stav tištěného objektu a předpokládá, že je neživý. Tato technologie se například spoléhá na základní předpoklad, že tištěné buňky mohou rychle sestavovat a tvořit tkáň prostřednictvím buněčné migrace, buněčné adheze, buněčné fúze a procesů třídění buněk.

K řešení tohoto omezení se nedávno objevila nová technika nazvaná 4D biotisk, kde je čas považován za čtvrtý rozměr spolu s 3D biotiskem. Zde čas neindikuje, jak dlouho trvá tisk určité části, ale spíše skutečnost, že 3D potištěné biomateriály nebo životaschopné buněčné konstrukty se po tisku a implantaci in vivo dále regenerují a vyvíjejí v průběhu času. Pokud navíc porovnáme 4D biotisk s jinými technikami depozice buněk, jako jsou metody vypouštění buněk a elektrosprejová technika, kdy průměrná velikost kapek nabitých buňkami uvolněných z elektrosprejového stroje je omezena vnitřním průměrem použitých injekčních jehel, což vede k nedostatečnému prostorovému rozlišení. [46], [47]

5.3 Budoucnost 3D tisku v medicíně

3D bioprinting in vitro modelů je fascinující oblastí výzkumu, ve které byly v posledních letech získány některé zajímavé výsledky. Široká škála v současnosti dostupných 3D tiskových technik má obrovský potenciál usnadnit výstup realistických modelů in vitro. Pro úspěšnou aplikaci 3D tištěných tkání jako in vitro modelů nemocí je nutné kromě dodržování správné výrobní praxe (GMP), také plně porozumět principu, optimalizaci a standardizaci tiskového procesu s ohledem na konečný požadovaný cíl. Existuje tedy velká potřeba strategií zaměřených na pochopení různých stadií vývoje a vývoje onemocnění v rámci 3D tištěných tkáňových štěpů.

Pomocí těchto nových metod 3D tisku mohou být náklady na screening léků na modelech onemocnění podstatně sníženy miniaturizací při zachování jejich přirozených fyziologických vlastností. Náklady lze dále omezit sdílením digitálních dat mezi výzkumnými komunitami. 3D tisk in vitro nemocných nebo tkáňových modelů by však mohl být silnou náhradou in vivo zvířecích modelů nebo dokonce klinických studií s lidmi v oblasti drog, vývoje kosmetiky a toxikologických testů, které se promítají jako slibná alternativa translačního lékařského výzkumu.

3D tisk díky své univerzálnosti lze aplikovat s mnoha netradičními lékařskými aplikacemi, jako je vývoj inteligentních senzorů pro monitorování, přesných bio-lešení, platforem pro mechanobiologii, miniaturních implantovatelných zařízení a integraci snímání a signalizaci. To však vyžaduje další vývoj nové třídy biomateriálů vhodných pro tiskárny. Kromě nových materiálů je také potřeba vyvinout hardwarová a softwarová rozhraní, která mohou tisknout různé materiály při vyšších prostorových rozlišeních, než je v současné době k dispozici.[1]

6 MATERIÁLY PRO 3D TISK V MEDICÍNĚ

Aditivní výroba (AM) nebo 3D tisk již nemohou být klasifikovány jako technika pro prototypování. Nedávné pokroky v AM vedly k jeho použití v několika odvětvích, včetně medicíny. AM nabízí schopnost vytvářet komplexní topografii do materiálů se specifickými chemickými, fyzikálními a mechanickými vlastnostmi.

To umožnilo výrobu protéz, implantátů a zařízení pro lékařské aplikace. Obrázek 3 ukazuje příklady 3D lékařských implantátů a přístrojů, které jsou dnes klinicky používány. Jsou konstruovány převážně z kovů, keramiky a organických polymerů.

3D tisk umožňuje současné přizpůsobení a vylepšené funkce. Slibuje také, že povede k implantátům, zařízením a umělým orgánům, které jsou specifické pro pacienta a jsou dostupné na vyžádání v místě potřeby, například v chirurgii. Současný a budoucí pokrok ve 3D tisku bude muset být doplněn současným vývojem inovativních 3D tiskových technik a nových multifunkčních materiálů, které jsou kompatibilní s navrženými metodami zpracování.



Obrázek 3: 3D lékařské implantáty a nástroje

6.1 Biomateriály

Biomateriály jsou definovány jako neživotaschopné materiály používané v lékařství k spojení s biologickými entitami. Biomateriály se používají pro celou řadu aplikací, od implantátů a protéz (např. kyčelní implantáty a umělé srdeční chlopně) až po regeneraci tkání a podávání léčiv. Biomateriály jsou průkopníci v novodobém průmyslu a očekává se, že světový trh do roku 2020 dosáhne výnosů 130 miliard USD ročně, přičemž očekávaná roční míra růstu bude 16%. S nedostatkem a etickými otázkami spojenými s dárcovskou tkání roste výzkum alternativních běžných výrobků. Konkrétní biomateriál pro specifickou aplikaci je zvolen na základě požadované interakce, kterou bude mít s hostitelskou tkání a její strukturní integritou v průběhu její navrhované životnosti. [19]

6.1.1 Biokompatibilita biomateriálů

Při výběru materiálu pro lékařské aplikace je třeba zvážit různé faktory, nejen že vlastnosti materiálu musí být vhodné pro aplikaci, ale je třeba vyhodnotit odpověď hostitelské tkáně po implantaci. Biomateriály musí být biokompatibilní. Biokompatibilita je definována Davidem Williamsem jako schopnost biomateriálu provádět požadovanou funkci s ohledem na lékařskou terapii, aniž by vyvolala nežádoucí lokální nebo systémové účinky u příjemce nebo příjemce této terapie, ale vytvořila nejvhodnější buňky nebo tkáně v této specifické situaci a optimalizaci klinicky relevantního výkonu této terapie. [48] Například u AM nedegradovatelných implantátů, které jsou určeny pro dlouhodobé umístění, se biokompatibilita týká implantátu, který je začleněn do hostitele, aniž by vyvolával nežádoucí lokální nebo systémové účinky. Implantované kovy, keramika a polymery mohou podléhat korozi nebo opotřebení, což může vést k uvolnění iontů nebo částí implantátů, což může mít za následek nežádoucí lokální nebo systémové účinky. Materiály pro dlouhodobou implantaci by proto měly být odolné proti opotřebení a korozi, uvolňovat minimální úlomky a nevyvolávat nepříznivou odezvu hostitelského systému. [49]

Degradovatelné a bioaktivní materiály, což zahrnuje celou řadu polymerů, keramiky a hydrogely pro tkáňové inženýrství a aplikace pro dodávání léčiv, by měli plnit svou funkci před nebo během degradace. Produkty rozkladu by neměly být toxické a měly by být odstraněny z hostitele bez jakýchkoli nežádoucích účinků, tyto materiály se označují jako biologicky rozložitelné. Pokud se bioaktivní materiály rozkládají, měly by v této specifické situaci vyvolat

nejvhodnější buněčnou nebo tkáňovou odpověď. Měly by mít vhodné chemické a fyzikální vlastnosti, aby udržely a optimalizovaly regeneraci. [48]

6.2 Kovy

Kovy a jejich slitiny se široce používají při výrobě zdravotnických prostředků. Vzhledem k jejich vysoké pevnosti a tažnosti se obvykle používají jako implantáty a přípravky, které nahrazují poškozené nebo nemocné tkáně v aplikacích, kde je vyžadován dlouhodobý výkon. Například titan a jeho slitiny jsou široce používány pro implantační materiály vzhledem k jejich vysokému poměru pevnosti, nízké hmotnosti a biokompatibilitě. Tyto vynikající vlastnosti a relativní snadnost zpracování znamenají, že titan a jeho slitiny byly 3D potišťeny pro použití jako porézní implantáty pro opravu defektů kostí. Titanové slitiny a různé jiné kovy byly zpracovány pomocí práškových aditivních výrobních technik, jako je selektivní laserové tavení (SLM) a tavení elektronovým paprskem (EBM). To umožňuje produkci porézních struktur s definovanou geometrií pro fixaci na místo implantátu prostřednictvím růstu kostí, přičemž se snižuje tlumení napětí při nesouladu v tuhosti mezi implantáty a tkání. [50] Mechanické vlastnosti, opotřebení a odolnost vůči korozi kovů lze dále přizpůsobit legováním s jinými kovy. Kovy a jejich slitiny 3D vytištěné pro medicínu lze rozdělit do dvou hlavních skupin.

První skupinou jsou konvenční kovové biomateriály. Ty jsou klasifikovány jako biologicky inertní, protože jsou navrženy tak, aby nevyvolávaly žádné nežádoucí lokální nebo systémové účinky. Ukázalo se však, že několik těchto kovů a slitin vytváří přímou vazbu s kostí prostřednictvím tvorby oxidové vrstvy na svém povrchu. Titan a jeho slitiny, nerezová ocel a další slitiny na bázi kobaltu jsou dobře zavedené kovové materiály používané v biomedicínských aplikacích. Mají dobrou biokompatibilitu a mechanickou pevnost, přičemž mají vynikající odolnost proti korozi. Jejich struktura a vlastnosti jsou optimalizovány tak, aby byly systematicky inkorporovány do hostitelské tkáně. Jakékoli uvolněné částice opotřebení nebo produkty koroze jsou pod kritickým množstvím, aby nezpůsobovaly nepříznivou reakci cizích těles.

Druhou skupinou jsou slitiny s tvarovou pamětí (SMA). Jsou to materiály, které mohou být podrobeny velkým pseudoplastickým deformacím a zároveň mají schopnost obnovit svůj původní tvar, jakmile na ně působí vhodný vnější stimul, jako je specifická teplota nebo napětí. Více než 90% všech aplikací slitin s pamětí tvaru je založeno na složení Ni – Ti. Nejznámější je složení niklové titanové slitiny, která se nazývá Nitinol, kdy je její název odvozen od příslušných kovových prvků a názvu laboratoře, kde byl nitinol objeven (Naval Ordnance Laboratory).

Struktura nitinolu umožňuje její přítomnost ve dvou fázích (austenit, martenzit), v závislosti na jeho teplotě.

Když se transformuje mezi těmito dvěma fázemi, mezery uvnitř atomové mřížky se mění, což jí umožňuje měnit její tvar. Tato jedinečná funkce může být naladěna na rozsah teplot vhodných pro použití v lidském těle. Proto se NiTiNOL používá v celé řadě aplikací včetně ortopedie jako vodičích drátů, svorek a kotev a je vyvíjen pro použití při velkých traumatech kostí. [51]

6.2.1 Biologicky rozložitelné kovy

Biologicky rozložitelné kovy jsou kovy, které jsou určeny k degradaci v těle během nebo po provedení jejich funkce. Typicky by tato funkce byla použita při implantaci, která má podpořit růst tkáně, zejména v ortopedickém, kardiovaskulárním a pediatrickém použití. Výhodou použití degradovatelných implantátů je to, že nemusí být odstraněny po zahojení tkáně a proto šetří potřebu nákladných a invazivních sekundárních chirurgických zákroků a mají také potenciál pro použití u mladých pacientů, kteří stále rostou.

Současné rozložitelné kovové slitiny jsou na bázi hořčíku a železa. [31] Hořčík má horší mechanické vlastnosti ve srovnání s železem a nerezovou ocelí. Byly zkoumány biologicky rozložitelné slitiny hořčíku dopované vápníkem nebo ytrem, případně neodymem a zirkoniem. Slitiny na bázi železa se vyrábějí s dopandou jako je mangan, nebo palladium. Tyto slitiny mají více než 6krát vyšší mez kluzu a mez pevnosti v tahu ve srovnání s kovovým železem. [30]

6.3 Bio-keramika a bioaktivní skla

Biokeramika a bioaktivní skla mají v medicíně obrovský rozsah použití, zejména v ortopedii. Pokrok byl však pomalý v důsledku přísných protokolů týkajících se spolehlivosti, reprodukovatelnosti a bezpečnosti, což vedlo k tomu, že cesta na trh trvala déle než v jiných odvětvích. Příležitosti k tomu, aby bylo možné vytvořit degradovatelné implantáty specifické pro pacienta s přizpůsobitelnou porézností, ve všech třech rozměrech, s vhodnými mechanickými a chemickými vlastnostmi, však vedly k tomu, že se 3D tisk těchto bioaktivních materiálů stal horkým výzkumným tématem. [52]

6.3.1 Nedegradovatelná biokeramika

Keramické materiály se nejčastěji používají v těle jako implantáty kloubů a kostí. Tradiční keramika je bio-inertní, se značnou tvrdostí a vysokou pevností v tlaku spojenou s nízkými koeficienty tření, které je činí vhodnými pro opravy tvrdých tkání a kloubů. [6]

6.3.2 Biologicky rozložitelná a bioaktivní keramika a skla

Lidská kost je složitý vícevrstvý kompozit anorganické hydroxykarbonátové apatitové fáze spojený s organickým kolagenem uspořádaným v různých délkových měřítcích.

Syntetický hydroxyapatit má v lidské kosti nejvíce srovnatelnou chemickou strukturu s anorganickou (hydroxykarbonátovou apatitovou) fází, a proto se významně používá jako kostní náhrada. [6]

6.4 Polymery

Polymerní materiály jsou používány v lékařském průmyslu již více než 30 let. Řada nedegradovatelných a rozložitelných materiálů byla navržena s cílem získat schválení pro potraviny a léčiva (FDA) pro humánní použití. Vzhledem k tomu, že se věda o polymerech vyvinula, aplikace se rozšířily na řadu různých použití v těle, od stehů, katétrů až po náhrady vazů. Byly použity 3D tiskové techniky pro formulaci porézních konstrukcí různými metodami, převážně založenými na technikách extruze taveniny a roztoku. Byly vytištěny jak degradovatelné, tak nedegradovatelné polymery, včetně kyseliny polymléčné, polykaprolaktonu, polykyseliny mléčné-ko-glykolové.

Výzkum také zkoumal životaschopnost polymerních materiálů zpracovaných selektivním laserovým slinováním. V této aplikaci se používá PEEK, vysokoteplotní polymer vhodný pro chirurgické nástroje a implantáty. Pro stereolitografii nebo laserové AM metody byly použity foto-vytvrditelné polymery. Dále byly zkoumány i přírodní polymery na bázi želatiny. [53]

6.5 Hydrogely

Bioinkousty pro 3D bioprinting se skládají hlavně z přírodních i syntetických hydrogelů. Hydrogely jsou převážně organické měkké pevné látky, které obsahují méně než 95% vody.

To vytváří vhodné prostředí pro podporu biomolekul, proteinů a buněk, které mohou být dodávány v hydrogelu přes biotiskárnu, tak aby se vytvořily 3D struktury, které budou fungovat jako umělé tkáně pro testování léčiv, náhradu tkáně a umělé orgány. [54]

6.5.1 Bioinkousty pro 3D biotisk

3D biotisk se provádí převážně jednou ze tří technik AM: inkoustový tisk, vytlačovací tisk a laserový tisk. Všechny tři techniky vyžadují, aby buňky, biomolekuly a proteiny byly suspendovány v inkoustu, který může být potištěn 3D.

Aktuální materiály volby pro biotisk jsou hydrokoloidy. Jedná se o přirozené biopolymery, jako je želatina, alginát a chitosan nebo syntetické polymery, jako je poly(ethylenglykol) (PEG). [55]

7 3D TISK SPECIFICKÝ PRO PACIENTA

7.1 Personalizovaná medicína

Personalizovaná medicína je založena na jedinečné genetické úpravě pro konkrétního pacienta. Ve skupině pacientů, kteří trpí podobnými chorobami, se reakce na stejnou léčbu může dramaticky lišit. Personalizovaná medicína dává možnost vytvořit pacientům zdravotnické výrobky a vybavení na míru. Transformace tradiční medicíny na personalizovanou medicínu umožní pacientům účinnější a cílenější léčbu a pro poskytovatele zdravotní péče umožní přizpůsobení léčebných strategií, předvídání výsledků léčby a snížení rizika selhání. Tento přístup se může stát významným pokrokem v léčbě různých nemocí a zmírnit břemeno nedostatku orgánů, které jsou k dispozici pro transplantaci. Se zvyšující se globální délkou života a kvalitou zdravotní péče se poptávka po orgánech významně zvýšila. [56]

Po konečném selhání orgánů je nejčastěji používanou léčbou orgánová transplantace. V roce 2005 bylo celosvětově provedeno přibližně 66 000 transplantací ledvin, 21 000 transplantací jater a 6000 transplantací srdce. V současné době jsou orgány pro transplantaci odebírány od zesnulých nebo žijících dárců. Omezený počet orgánů určených k transplantaci je však celosvětovým problémem. V USA je například přibližně 120 000 pacientů čekajících na transplantaci, ovšem provedeno bylo pouze 16 446 transplantací orgánů. [1]

Nalezení správné tkáně, která se shoduje s orgánem pacienta, logistika a zajištění pooperační péče vytváří při transplantaci další potíže. Terapie založené na tkáňovém inženýrství se mohou

stát potenciálním řešením nedostatku orgánů pro transplantační a rejekční problémy. Aditivní výroba nebo 3D tisk tkáňových konstruktů s použitím vlastních kmenových buněk pacienta, aby se znovu vytvořily funkční orgány, ukazuje velké perspektivy při prosazování rozvoje personalizované medicíny. 3D tisk již změnil výrobní proces personalizovaných biomedicínských přístrojů. Téměř 90% všech sluchadel se vyrábí pomocí 3D tisku. [19]

7.2 Aktuální lékařské aplikace pro 3D tisk

V posledních dvou desetiletích výrobní průmysl používal 3D tiskárny k vytváření prototypů výrobků, modelů a forem. 3D tisk nabízí jedinečné možnosti pro přizpůsobení, efektivitu nákladů a pohodlí ve výrobním průmyslu. 3D tisk je konkurenční zejména pro malovýrobu složitých produktů nebo výrobků, které vyžadují přizpůsobení a časté úpravy. [23] Proto 3D tisk našel své místo ve výrobě personalizovaných zdravotnických výrobků, jako jsou implantáty nebo tkáně. Různé konstrukce byly již úspěšně vyrobeny za použití technologie 3D tisku, včetně buněk, krevních cév, chrupavek, kostí, obvazů, maxilofaciálních implantátů, rohovek, tkání jater pro drogové testy a léků na míru. [22]

7.2.1 3D biotisk orgánů a tkání

Rychlý rozvoj 3D tisku a velké změny ve výrobě 3D tkání inspirovaly mnoho vědců k tomu, aby začali aktivní výzkum 3D biotisku. [24] 3D biotisk je definován jako vzorování živých buněk a dalších biomateriálů vrstvou po vrstvě počítačově řízeným depozičním systémem pro vytváření 3D tkáňových struktur. 3D biotisk umožňuje tisknout živé tkáně s vysokou přesností a rychlostí. Vytvoření hotových biokompatibilních tkáňových konstruktů cévní sítě je však náročným úkolem. Vytištěné orgány, které by napodobovaly nativní lidské tkáně, by měly mít nakonec buňky, extracelulární matrix a vaskulární síť navrženy ve specifických a přesných geometriích. [57] Tisk živých buněk také vytváří časové omezení, aby se zabránilo poškození buněk v důsledku nedostatku kyslíku. Srdeční chlopně, uši, páteře, kosti a různé typy chrupavek, které nevyžadují významnou vaskularizaci, byly již úspěšně vytištěny. V této chvíli jsou popsány dva přístupy k biotisku orgánů a tkání. Jsou jimi přístupy in vitro biotisk 3D vaskularizovaných orgánů a tkání a in situ biotisk pro opravu tkání přímo na místě defektu. [27]

7.3 Zdravotnická zařízení specifická pro pacienta

Design a tisk přizpůsobených implantátů se stal realitou a jediným řešením pro mnoho pacientů. Není překvapením, že zdravotnické prostředky a služby jsou pro každého pacienta velmi nákladné a ne vždy dostupné. Každý lékařský nástroj nebo výrobek prochází propracovaným procesem schvalování a klinických studií. Dokonce i pacienti, kteří si mohou implantát nebo orgán dovolit, někdy nemohou najít ten, který je pro ně vhodný. Obvyklý výrobní proces implantátů může navíc trvat dny nebo týdny, zatímco 3D tisk přizpůsobených implantátů může trvat jen několik hodin. Biomedicínské inženýrství je speciálně navrženo pro řešení zdravotních problémů s využitím inženýrských dovedností, počítačového modelování a dalších technologií.

Hlavní produktovou aplikací 3D tisku nebo aditivní výroby je proto protetika. 3D tisk již zlepšuje protetiku tím, že je přizpůsobuje přímo potřebám daného pacienta a je cenově dostupný. Pomocí obrazů MRI pacienta nebo CT mohou být protetické končetiny jakékoliv složitosti, velikosti a tvaru vytvořeny během 24 hodin. [22] Tradičně jsou protetické zástrčky, spojující amputovanou končetinu pacienta se zbytkem protézy, vyrobeny ve standardních tvarech a později upraveny podle měření pacienta řezáním kovu nebo plastu na požadované tvary. Trvá několik iterací k dosažení správného přizpůsobení. Tento přístup umožnil zhotovení personalizovaných ortopedických řešení, jako jsou například mandibulární implantáty specifické pro pacienta v maxilofaciální chirurgii, implantáty kraniálních kleneb, implantáty kyčelního a kolenního kloubu a implantáty zubních protéz. [58]

8 3D TIŠTĚNÉ FARMACEUTICKÉ VÝROBKY

Obecně jsou současné farmaceutické výrobní postupy navrženy tak, aby umožňovaly hromadnou produkci velkého množství jednotkových dávkových forem s fixní dávkou. To má výhodu ve snížení výrobních nákladů, omezuje však rozsah dávek nebo kombinaci dávek, které mohou být komerčně nabízeny. Lze tedy rozumně argumentovat tím, že dříve, než může skutečně začít éra personalizovaných léků, musí být vyvinuty nové výrobní technologie, které budou schopny vyrábět jednotkové dávkové formy jakékoli dávky a v nízkém počtu. Inkoustový a 3D tisk jsou technologie, které mají tento potenciál, takže jejich farmaceutické aplikace mají velký komerční zájem. Tato kapitola zhodnotí současný stav v oblasti farmaceutického tisku v kontextu personalizovaných léků. [1]

8.1 Farmaceutický inkoustový tisk

Technologie inkoustového tisku (IJP) je dostupná po celá desetiletí a je široce používána pro reprodukci obrázků, či textu v barvách nebo ve stupních šedi (tiskárny ve stupních šedi mají obvykle jednu tiskovou hlavu, zatímco barevné tiskárny mají obvykle čtyři tiskové hlavy, tři barvy a jednu černou). Tiskové hlavy mohou vypouštět velmi malé kapičky (obvykle 2–500 pL objemu) při vysoké frekvenci (2 kHz nebo vyšší) s vynikajícím rozmístěním na různých podkladech. Za předpokladu, že velikost kapek je 100 pL a tisková frekvence 2 kHz, znamená to, že za sekundu může být tryskáno 0,2 μ l roztoku, takže je zcela možné, že terapeutické dávky vysoce účinných léků mohou být vytištěny v přijatelném časovém období. Je také možné tisknout roztoky buď z vodných, nebo organických rozpouštědel. S těmito vlastnostmi nabízí IJP velký potenciál pro přesné ukládání roztoků léčiv na jednotkové dávkové formy nebo zdravotnická zařízení.

V IJP jsou využívány dvě společné technologie; piezoelektrické (PE) a termické tryskání (TIJ). Obě technologie drží roztok, který má být vytištěn v zásobníku, a přivádí jej do kapiláry v tiskové hlavě, ale liší se v tom, jak se vyrábějí jednotlivé kapky. V systému PE má kapilára piezoelektrický prvek namontovaný na vnější straně kapiláry. Když je elementem veden elektrický napěťový impuls, deformuje se, stlačuje kapiláru a vypouští kapku. Když se prvek a kapilára vracejí do nulové polohy, vytváří se částečný podtlak, který čerpá tiskový roztok ze zásobníku pro doplnění kapiláry. Proces se pak opakuje, aby vytvořil sérii kapiček (a tak se nazývá drop on demand, DOD, tisk). Typicky je velikost kapiček v rozmezí 30–500 pL. [6]

Systém TIJ pracuje na podobných principech, ale v tomto případě jsou stěny kapiláry v kontaktu s odporovým prvkem. Pulzování elektrického napětí přes prvek vede k rychlému vzrůstu teploty, což způsobuje odpařování části kapaliny, nukleaci a pak expanzi bublin páry. Když se bublina rozpíná, z komory se uvolňuje kapalina, která tvoří kapku. Nakonec se páry zhroutí, což vede k naplnění prázdného místa čerstvou kapalinou ze zásobníku. Odporový prvek může dosáhnout teploty až 300 °C, což má za následek expanzi bublin v průběhu 3–10 μ s a kapičky se uvolňují až do 10 ms^{-1} , přičemž lze dosáhnout objemů kapek 2–180 pL. [19]

8.2 Farmaceutický 3D tisk

Jak již bylo zmíněno v konvenční výrobě, je materiál odstraněn z pevného bloku, často mletím, takže je znám jako subtraktivní výroba. Naopak, 3D tisk je obecný pojem, který popisuje různé metody konstruování objektů vrstvu po vrstvě (z tohoto důvodu se často nazývá aditivní

výroba). Původní koncept, tisk práškového lože, byl vyvinut na MIT v USA a zahrnoval tisk kapalného pojiva na tenké práškové lože. Následný vývoj v technologii znamená, že je nyní k dispozici několik typů 3D tiskáren a všechny mají potenciální uplatnění na farmaceutické výrobky. Ve všech případech je objekt, který má být vytištěn, vytvořen softwarovým balíčkem počítačového designu (CAD), který je pak exportován jako soubor, který má být vytištěn. Exportovaný soubor rozdělí 3D objekt na sérii vrstev a objekt se potom vytiskne po vrstvách. [6]

Farmaceutický tisk je rychle se rozvíjející oblastí, a to jak z hlediska počtu aplikací, tak z různých dostupných tiskových technologií. Nejrozšířenější technika, IJP, nabízí velký potenciál pro řízené ukládání roztoků na farmaceutické substráty, a tak nejširší rozsah pro způsob výroby personalizovaných léků. Dobře zavedeno je jeho použití pro úpravu dávek na tabletová jádra a orální medikace. Navíc se také jeví jako užitečný způsob izolace polymorfních a pseudopolymorfních krystalických forem léčiv.

3D tiskové techniky jsou dobře zavedeny i v jiných oblastech, jako je regenerativní medicína, ale dosud nebyly široce aplikovány na výrobu jednotkových dávkových forem, a to navzdory zjevnému potenciálu. Částečně je tomu tak proto, že 3D tištěná medicína musí být schopna hromadné výroby v časovém měřítku a jednotkových nákladů srovnatelných s existujícími metodami, nebo musí nabídnout jedinečné vlastnosti dosažitelné pouze tiskem. Je však zřejmé, že 3D tisk nabízí nové paradigma farmaceutické výroby, umožňující výrobu jednotkových dávkových forem v geometrických tvarech a s více vrstvami, které nelze jednoduše vytvořit práškovým zhutněním. [19]

ZÁVĚR

Cíl bakalářské práce spočíval v utřídění a shrnutí základních informací o technologii 3D tisku a jeho aplikaci v medicíně. Jsou zde kapitoly týkající se obecných informací o samotném 3D tisku, jeho historii, dále o konkrétních technologiích a používaných materiálech. Nejvíce zajímavá je část bakalářské práce, která pojednává o využití, již předešle zmíněných informací, v medicíně.

Tato technologie přinesla do medicíny zcela nové možnosti a rozvinula tak potenciál již využívaných prostředků. Hlavní výhodou spočívá zejména v personalizaci, což umožňuje individuální přístup k jednotlivým pacientům. Za srovnatelný čas jsme pomocí technik 3D tisku schopni vytvořit zdravotní pomůcky, protézy, ortézy, kloubní náhrady, orgány a léky přímo na míru pacienta, takovým způsobem, abychom zjednodušili jejich používání a zároveň i usnadnili život léčenému člověku. Tato personalizace hraje roli především u tištěných orgánů a aplikací využívající buňky odebrané z konkrétního subjektu. Významně tak snižujeme šanci na odmítnutí náhradních buněk a tudíž selhání samotné transplantace.

Dále se nesmí opomenout široká škála použitelných materiálů. Vhodně zvolený charakter a vlastnosti materiálu umožní vyrobit již používané výrobky, avšak v daleko lepší kvalitě, s delší dobou životnosti a v některých případech i šetrněji vůči zdraví pacienta.

Tuto bakalářskou práci bych chtěl dále použít jako výchozí studijní plán pro svou diplomovou práci, ve které bych se chtěl více zaměřit na konkrétní materiály a technologie používané v medicínské praxi.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] VENTOLA, C. Lee. Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. *P&T®*. 2014, 39(10), 704–711. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189697/>
- [2] DROBNEY Jiri G. *Handbook of thermoplastic elastomers*. Second Edition. Amsterdam: ELSEVIER, [2014]. ISBN 978-0-323-22136-8.
- [3] BARNES, Peter a Nigel DAVIES. *BIM in principle and in practice*. Second edition. London: ICE Publishing, [2015]. ISBN 978-0-7277-6092-0.
- [4] SŌMIYA, Shigeyuki. *Handbook of advanced ceramics: materials, applications, processing, and properties*. Second edition. Boston: Academic Press, imprint of Elsevier, 2013. ISBN 978-0-12-385469-8.
- [5] CHENG, George Z., Erik FOLCH, Adam WILSON, et al. *3D Printing and Personalized Airway Stents*. *Pulmonary Therapy*. 2017, 3(1), 59-66. DOI: 10.1007/s41030-016-0026-y. ISSN 2364-1754. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s41030-016-0026-y>
- [6] ROOPAVATH, Uday Kiran a Deepak M. KALASKAR. *Introduction to 3D printing in medicine*. 1. London: Elsevier, 2017. ISBN 978-0-08-100717-4.
- [7] ÖZEL, Tuğrul, Paulo BARTOLO, Elisabetta CERETTI, Joaquim De CIURANA GAY, Ciro Angel RODRIGUEZ a Jorge Vicente Lopes da SILVA. *Biomedical devices: design, prototyping, and manufacturing*. Hoboken, New Jersey: John Wiley, [2017]. ISBN 978-1-118-47892-9.
- [8] BIRON Michel. *Thermoplastics and Thermoplastic Composites (Third Edition)*. 2018, ,767-820. DOI: B978-0-08-102501-7.00005-9. ISBN 9780081025017.
- [9] NAPADENSKY, Eduardo. Inkjet 3D Printing. MAGDASSI, Shlomo. *The Chemistry of Inkjet Inks* [online]. WORLD SCIENTIFIC, 2009, 2009-07-24, s. 255-267 [cit. 2019-05-11]. DOI: 10.1142/9789812818225_0013. ISBN 978-981-281-821-8. Dostupné z: http://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/9789812818225_0013

- [10] SURESH, Ganzi a K. L. NARAYANA. A Review on Fabricating Procedures in Rapid Prototyping. *International Journal of Manufacturing, Materials, and Mechanical Engineering* [online]. 2016, 6(2), 23-40 [cit. 2019-05-29]. DOI: 10.4018/IJMMME.2016040102. ISSN 2156-1680.
- [11] ZHANG Jing, Yeon-Gil Jung. *Additive manufacturing: materials, processes, quantifications and applications*. Cambridge, CA: Elsevier, 2018. ISBN 9780128121559.
- [12] PERALE, Giuseppe a J. G. HILBORN. *Bioresorbable polymers for biomedical applications: from fundamentals to translational medicine*. Amsterdam: Elsevier/Woodhead Publishing, [2017]. Woodhead Publishing series in biomaterials, no. 120. ISBN 9780081002629.
- [13] MALLOY, Robert A. *Plastic part design for injection molding: an introduction*. 2nd ed. Cincinnati, Ohio: Distributed in the USA and in Canada by Hanser Publications, 2011. ISBN 978-1-56990-436-7.
- [14] BRANDT, Milan. *Laser additive manufacturing: materials, design, technologies, and applications*. Boston: Elsevier/Woodhead Publishing, Woodhead Publishing is an imprint of Elsevier, [2017]. Woodhead Publishing series in electronic and optical materials, no. 88. ISBN 9780081004333.
- [15] AGRAWAL, C. Mauli a Robert B. RAY. Biodegradable polymeric scaffolds for musculoskeletal tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research* [online]. 2001, 55(2), 141-150 [cit. 2019-05-29]. DOI: 10.1002/1097-4636(200105)55:2141::AID-JBM10003.0.CO;2-J. ISSN 0021-9304.
- [16] KUTZ, Myer. *Applied plastics engineering handbook: processing, materials, and applications*. Boston, MA: Elsevier, 2016. ISBN 978-0-323-39040-8.
- [17] BADIRU, Adedeji Bodunde, Vhance V. VALENCIA a David LIU, ed. *Additive manufacturing handbook: product development for the defense industry*. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group, [2017]. System innovation series. ISBN 9781482264081.
- [18] GEBHARDT, Andreas. *Understanding Additive Manufacturing* [online]. München: Carl Hanser Verlag GmbH & Co., 2011 [cit. 2019-05-29]. DOI: 10.3139/9783446431621. ISBN 978-3-446-42552-1.

- [19] MALONE P, Atala A. Urinary and fecal incontinence: future trends in bladder reconstructive surgery. *Semin Pediatr Surg* 2002;11(2):134–42. Dostupné z: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2015.3161>
- [20] WHITAKER M. The history of 3D printing in healthcare. *RCS Bull* 2014;96(7):228–9.
- [21] KANG, Hyun-Wook, Sang Jin LEE, In Kap KO, Carlos KENGLA, James J YOO a Anthony ATALA. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. *Nature Biotechnology* [online]. 2016, 34(3), 312-319 [cit. 2019-06-28]. DOI: 10.1038/nbt.3413. ISSN 1087-0156. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nbt.3413>
- [22] BIRCHNELL, Thomas a John URRY. 3D, SF and the future. *Futures* [online]. 2013, 50, 25-34 [cit. 2019-06-28]. DOI: 10.1016/j.futures.2013.03.005. ISSN 00163287. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016328713000451>
- [23] PHAM, D.T a R.S GAULT. A comparison of rapid prototyping technologies. *International Journal of Machine Tools and Manufacture* [online]. 1998, 38(10-11), 1257-1287 [cit. 2019-06-28]. DOI: 10.1016/S0890-6955(97)00137-5. ISSN 08906955. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890695597001375>
- [24] HALLDORSSON, Skarphedinn, Edinson LUCUMI, Rafael GÓMEZ-SJÖBERG a Ronan M.T. FLEMING. Advantages and challenges of microfluidic cell culture in polydimethylsiloxane devices. *Biosensors and Bioelectronics* [online]. 2015, 63, 218-231 [cit. 2019-06-28]. DOI: 10.1016/j.bios.2014.07.029. ISSN 09565663. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0956566314005302>
- [25] CHAE, Michael P., Warren M. ROZEN, Paul G. MCMENAMIN, Michael W. FINDLAY, Robert T. SPYCHAL a David J. HUNTER-SMITH. Emerging Applications of Bedside 3D Printing in Plastic Surgery. *Frontiers in Surgery* [online]. 2015, 2 [cit. 2019-06-28]. DOI: 10.3389/fsurg.2015.00025. ISSN 2296-875X. Dostupné z: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fsurg.2015.00025/abstract>
- [26] SCHAUB, Diane A., Kou-Rey CHU a Douglas C. MONTGOMERY. Optimizing stereolithography throughput. *Journal of Manufacturing Systems* [online]. 1997, 16(4), 290-303 [cit. 2019-06-28]. DOI: 10.1016/S0278-6125(97)89099-1. ISSN 02786125. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278612597890991>

- [27] SEARS, Nick A., Dhruv R. SESHADRI, Prachi S. DHAVALIKAR a Elizabeth COSGRIFF-HERNANDEZ. A Review of Three-Dimensional Printing in Tissue Engineering. *Tissue Engineering Part B: Reviews* [online]. 2016, 22(4), 298-310 [cit. 2019-06-28]. DOI: 10.1089/ten.teb.2015.0464. ISSN 1937-3368. Dostupné z: <https://www.liebert-pub.com/doi/10.1089/ten.teb.2015.0464>
- [28] DUAN, Bin, Min WANG, Wen You ZHOU, Wai Lam CHEUNG, Zhao Yang LI a William W. LU. Three-dimensional nanocomposite scaffolds fabricated via selective laser sintering for bone tissue engineering. *Acta Biomaterialia* [online]. 2010, 6(12), 4495-4505 [cit. 2019-06-28]. DOI: 10.1016/j.actbio.2010.06.024. ISSN 17427061. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1742706110002904>
- [29] WILLIAMS, Jessica M., Adebisi ADEWUNMI, Rachel M. SCHEK, Colleen L. FLANAGAN, Paul H. KREBSBACH, Stephen E. FEINBERG, Scott J. HOLLISTER a Suman DAS. Bone tissue engineering using polycaprolactone scaffolds fabricated via selective laser sintering. *Biomaterials* [online]. 2005, 26(23), 4817-4827 [cit. 2019-06-28]. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.11.057. ISSN 01429612. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961204011068>
- [30] COX, Sophie C., John A. THORNBY, Gregory J. GIBBONS, Mark A. WILLIAMS a Kajal K. MALLICK. 3D printing of porous hydroxyapatite scaffolds intended for use in bone tissue engineering applications. *Materials Science and Engineering: C* [online]. 2015, 47, 237-247 [cit. 2019-06-28]. DOI: 10.1016/j.msec.2014.11.024. ISSN 09284931. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928493114007255>
- [31] VAEZI, M. a S. YANG. Freeform fabrication of nanobiomaterials using 3D printing. *Rapid Prototyping of Biomaterials* [online]. Elsevier, 2014, 2014, s. 16-74 [cit. 2019-06-28]. DOI: 10.1533/9780857097217.16. ISBN 9780857095992. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780857095992500027>
- [32] CAZÓN, Aitor, Paz MORER a Luis MATEY. PolyJet technology for product prototyping: Tensile strength and surface roughness properties. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part B: Journal of Engineering Manufacture* [online]. 2014, 228(12), 1664-1675 [cit. 2019-06-28]. DOI: 10.1177/0954405413518515. ISSN 0954-4054. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0954405413518515>

- [33] MURPHY, Sean V a Anthony ATALA. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature Biotechnology* [online]. 2014, 32(8), 773-785 [cit. 2019-06-28]. DOI: 10.1038/nbt.2958. ISSN 1087-0156. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nbt.2958>
- [34] MAKHLOUF, Abdel Salam Hamdy a Dieter SCHARNWEBER. *Handbook of Nanoceramic and Nanocomposite Coatings and Materials* upravili: Abdel Salam Hamdy Makhlof, Dieter. 1. United States: Butterworth-Heinemann, 2015. ISBN 9780444633828.
- [35] THOMAS, Daniel J. a Timothy C. CLAYPOLE. 3-D Printing. *Printing on Polymers* [online]. Elsevier, 2016, 2016, s. 293-306 [cit. 2019-05-29]. DOI: 10.1016/B978-0-323-37468-2.00018-X. ISBN 9780323374682. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978032337468200018X>
- [36] CUI, Xiaofeng a Thomas BOLAND. Human microvasculature fabrication using thermal inkjet printing technology. *Biomaterials* [online]. 2009, 30(31), 6221-6227 [cit. 2019-06-28]. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.07.056. ISSN 01429612. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961209007923>
- [37] DEMIRCI, U. Acoustic Picoliter Droplets for Emerging Applications in Semiconductor Industry and Biotechnology. *Journal of Microelectromechanical Systems* [online]. 2006, 15(4), 957-966 [cit. 2019-06-28]. DOI: 10.1109/JMEMS.2006.878879. ISSN 1057-7157. Dostupné z: <http://ieeexplore.ieee.org/document/1668192/>
- [38] INGBER, Donald E., Van C. MOW, David BUTLER, et al. Tissue Engineering and Developmental Biology: Going Biomimetic. *Tissue Engineering* [online]. 2006, 12(12), 3265-3283 [cit. 2019-06-28]. DOI: 10.1089/ten.2006.12.3265. ISSN 1076-3279. Dostupné z: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.2006.12.3265>
- [39] STEER, Dylan L. a Sanjay K. NIGAM. Developmental approaches to kidney tissue engineering. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* [online]. 2004, 286(1), F1-F7 [cit. 2019-06-28]. DOI: 10.1152/ajprenal.00167.2003. ISSN 1931-857X. Dostupné z: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajprenal.00167.2003>
- [40] MIRONOV, Vladimir, Richard P. VISCONTI, Vladimir KASYANOV, Gabor FORGACS, Christopher J. DRAKE a Roger R. MARKWALD. Organ printing: Tissue spheroids as building blocks. *Biomaterials* [online]. 2009, 30(12), 2164-2174 [cit. 2019-06-

- 28]. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.12.084. ISSN 01429612. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961209000052>
- [41] HUH, D., B. D. MATTHEWS, A. MAMMOTO, M. MONTOYA-ZAVALA, H. Y. HSIN a D. E. INGBER. Reconstituting Organ-Level Lung Functions on a Chip. *Science* [online]. 2010, 328(5986), 1662-1668 [cit. 2019-06-28]. DOI: 10.1126/science.1188302. ISSN 0036-8075. Dostupné z: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1188302>
- [42] BALAZIC M, Kopac J, Jackson MJ, Ahmed W. Review: titanium and titanium alloy applications in medicine. *Int J Nano Biomater* 2007;1. <http://dx.doi.org/10.1504/IJNBM.2007.016517>.
- [43] WOODRUFF, Maria A., Claudia LANGE, Johannes REICHERT, Arne BERNER, Fulen CHEN, Peter FRATZL, Jan-Thorsten SCHANTZ a Dietmar W. HUTMACHER. Bone tissue engineering: from bench to bedside. *Materials Today* [online]. 2012, 15(10), 430-435 [cit. 2019-06-28]. DOI: 10.1016/S1369-7021(12)70194-3. ISSN 13697021. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1369702112701943>
- [44] MA L, Zhou Y, Zhu Y, Lin Z, Wang Y, et al. 3D-printed guiding templates for improved osteosarcoma resection. *Sci Rep* 2016;6:23335. Dostupné z : <https://www.nature.com/articles/srep23335>
- [45] PORUPJM. This 3D-printed stethoscope costs \$5, outperforms \$200 competitors. Dostupné z : <http://motherboard.vice.com/read/this-3d-printed-stethoscope-head-costs-5-outperforms-200-competitors>; 2015.
- [46] JAYASINGHE, Suwan N. Bio-electrosprays: from bio-analytics to a generic tool for the health sciences. *The Analyst* [online]. 2011, 136(5) [cit. 2019-06-28]. DOI: 10.1039/c0an00830c. ISSN 0003-2654. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c0an00830c>
- [47] MIRONOV, Vladimir, Nuno REIS a Brian DERBY. Review: Bioprinting. *Tissue Engineering* [online]. 2006, 12(4), 631-634 [cit. 2019-06-28]. DOI: 10.1089/ten.2006.12.631. ISSN 1076-3279. Dostupné z: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.2006.12.631>

- [48] WILLIAMS, David F. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials* [online]. 2008, 29(20), 2941-2953 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189697/DOI:10.1016/j.biomaterials.2008.04.023>. ISSN 01429612. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961208002676>
- [49] ABDEL-HADY GEPREEL, Mohamed a Mitsuo NIINOMI. Biocompatibility of Ti-alloys for long-term implantation. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* [online]. 2013, 20, 407-415 [cit. 2019-06-03]. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2012.11.014. ISSN 17516161. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1751616112003268>
- [50] YAKOUT, Mostafa, M.A. ELBESTAWI a Stephen C. VELDHUIS. A Review of Metal Additive Manufacturing Technologies. *Solid State Phenomena* [online]. 2018, 278, 1-14 [cit. 2019-06-03]. DOI: 10.4028/www.scientific.net/SSP.278.1. ISSN 1662-9779. Dostupné z: <https://www.scientific.net/SSP.278.1>
- [51] ALVAREZ, Kelly a Hideo NAKAJIMA. Metallic Scaffolds for Bone Regeneration. *Materials* [online]. 2009, 2(3), 790-832 [cit. 2019-06-03]. DOI: 10.3390/ma2030790. ISSN 1996-1944. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1996-1944/2/3/790>
- [52] KOBUKO, T. *Bioceramics and their Clinical Applications*. 1. London: Elsevier, 2008. ISBN 978-1-84569-204-9.
- [53] RAMAKRISHNA, S, J MAYER, E WINTERMANTEL a Kam W LEONG. Biomedical applications of polymer-composite materials: a review. *Composites Science and Technology* [online]. 2001, 61(9), 1189-1224 [cit. 2019-06-03]. DOI: 10.1016/S0266-3538(00)00241-4. ISSN 02663538. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0266353800002414>
- [54] HOFFMAN, Allan S. Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2012, 64, 18-23 [cit. 2019-06-03]. DOI: 10.1016/j.addr.2012.09.010. ISSN 0169409X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X12002700>
- [55] ARSLAN-YILDIZ, Ahu, Rami El ASSAL, Pu CHEN, Sinan GUVEN, Fatih INCI a Utkan DEMIRCI. Towards artificial tissue models: past, present, and future of 3D bioprinting. *Biofabrication*[online]. 2016, 8(1) [cit. 2019-06-03]. DOI: 10.1088/1758-

5090/8/1/014103. ISSN 1758-5090. Dostupné z: <http://stacks.iop.org/1758-5090/8/i=1/a=014103?key=crossref.51f125c92cc360fdb418c74f625cb44>

- [56] Global Health Observatory (GHO) data. Life Expectancy [Internet]. Dostupné z : http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/li.
- [57] KOLESKY, David B., Ryan L. TRUBY, A. Sydney GLADMAN, Travis A. BUSBEE, Kimberly A. HOMAN a Jennifer A. LEWIS. 3D Bioprinting of Vascularized, Heterogeneous Cell-Laden Tissue Constructs. *Advanced Materials* [online]. 2014, 26(19), 3124-3130 [cit. 2019-06-03]. DOI: 10.1002/adma.201305506. ISSN 09359648. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/adma.201305506>
- [58] CHAE, Michael P., Warren M. ROZEN, Paul G. MCMENAMIN, Michael W. FINDLAY, Robert T. SPYCHAL a David J. HUNTER-SMITH. Emerging Applications of Bedside 3D Printing in Plastic Surgery. *Frontiers in Surgery* [online]. 2015, 2 [cit. 2019-06-03]. DOI: 10.3389/fsurg.2015.00025. ISSN 2296-875X. Dostupné z: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fsurg.2015.00025/abstract>
- [59] ZYZALO, J. R. *Masked Projection Stereolithography*. Albany, New Zealand, 2008. Thesis. Massey university. Vedoucí práce J. Potgieter.