

**MINISTERUL EDUCAȚIEI, CULTURII ȘI CERCETĂRII AL REPUBLICII  
MOLDOVA**

**Universitatea Tehnică a Moldovei  
Facultatea: "Calculatoare, Informatică și Microelectronică"  
Departamentul: "Microelectronică și inginerie biomedicală"**

**Admis la susținere  
Șef departament MIB:  
prof. univ., dr. hab. Lupan Oleg  
" \_\_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2020**

**Metode de imprimare 3D a țesuturilor moi**

**Teză de master**

**Masterand: \_\_\_\_\_ (Gînga Violeta)**

**Conducător: \_\_\_\_\_ (conf. univ., dr. Pocaznoi Ion)**

**Chișinău, 2020**

## ADNOTARE

La teza de master cu tema:

"Metode de imprimare 3D a țesuturilor moi"

**Teza cuprinde:** introducere, cinci capitole, treizeci și șapte figuri, concluzii și bibliografie.

**CAPITOLUL 1:** Metode și principii de imprimare 3D (inclusiv nouă paragrafe, două subparagrafe și zece figuri).

**CAPITOLUL 2:** Tipuri de imprimante 3D a țesuturilor moi (inclusive șase paragrafe și opt figuri).

**CAPITOLUL 3:** Evaluarea tehnologiilor "bioprinter"(conține zece paragrafe și trei figuri).

**CAPITOLUL 4:** Imprimarea 3D a țesuturilor moi în ingineria tisulară (conține șase paragrafe și șase figuri).

**CAPITOLUL 5:** Viitorul dezvoltării metodelor de imprimare 3D a țesuturilor moi(conține nouă paragrafe, două subparagrafe și zece figuri).

Teza cuprinde:

**Cuvinte cheie:** tehnologii/metode de imprimare 3D, biomaterial, bioprintare a țesuturilor moi, tehnologii de imprimare a țesuturilor moi, extrudare.

Domeniul de cercetare: ingineria biomaterialelor.

**Scopul lucrării:** efectuarea studiului privind tehnologiile de bioimprimare a țesuturilor moi pentru aplicații medicale de îmbunătățire a sănătății omului.

**Metodologia cercetării:** analiza surselor de informație expuse în publicațiile oficiale ale cercetătorilor în domeniul menționat.

**Noutatea și originalitatea:** se efectuează un studiu detaliat și aprofundat al tehnologiilor de bioimprimare a țesuturilor moi.

**Semnificația teoretică:** analiza metodelor de bioimprimare.

**Valoarea aplicativă a cercetării:** pot fi luate decizii privind selectarea tehnologiilor de imprimare, reeșind din necesitățile practice împlimentate.

## ANNOTATION

**The master's thesis with the topic:**

**"Soft tissue 3D printing methods"**

**The thesis includes:** introduction, five chapters, thirty-seven figures, conclusions and bibliography.

CHAPTER 1: 3D printing methods and principles (including nine paragraphs, two subparagraphs and ten figures).

CHAPTER 2: Types of soft tissue 3D printers (including six paragraphs and eight figures).

CHAPTER 3: Evaluation of “bioprinter” technologies (contains ten paragraphs and three figures).

CHAPTER 4: 3D printing of soft tissues in tissue engineering (contains six paragraphs and six figures).

CHAPTER 5: The future of the development of soft tissue 3D printing methods (contains nine paragraphs, two subparagraphs and ten figures).

The thesis includes:

**Keywords:** 3D printing technologies / methods, biomaterial, soft tissue bioprinting, soft tissue printing technologies, extrusion.

**Research field:** biomaterials engineering.

**The aim of the paper:** to conduct the study on soft tissue bioprinting technologies for medical applications to improve human health.

**Research methodology:** analysis of the information sources exposed in the official publications of the researchers in the mentioned field.

**Novelty and originality:** a detailed and in-depth study of soft tissue bioprinting technologies is carried out.

**Theoretical significance:** analysis of bioprinting methods.

**The applicative value of the research:** decisions can be made on the selection of printing technologies, based on the practical needs implemented.

## CUPRINS

|   |    |
|---|----|
| INTRODUCERE.....  | 9  |
| DATE ISTORICE.....  | 10 |
| 1: Metode și principii de imprimare 3D.....   | 12 |
| 1.1 Tehnologia “Fused Deposition Modeling”.....   | 12 |
| 1.2 Tehnologia “Stereolitografie”.....  | 13 |
| 1.3 Tehnologia “Digital Light Processing”.....  | 13 |
| 1.4 Tehnologia “Selective Laser Sintering”.....   | 14 |
| 1.5 Tehnologia “Selective Laser Melting”.....   | 15 |
| 1.6 Tehnologia “3D inkjet printing”.....  | 16 |
| 1.7 Tehnologia “Laminated Object Manufacturing”.....                                    | 17 |
| 1.8 Tehnologia “PolyJet Printing”.....  | 18 |
| 1.9 Principiile generale ale printării 3D.....  | 20 |
| 1.9.1. Etapele modelării/scanării.....  | 20 |
| 1.9.2. Echipamente necesare în procedeul de printare 3D.....                            | 20 |
| 2: Tipuri de imprimante 3D a țesuturilor moi.....                                       | 22 |
| 2.1 Bioprinterele seriei 3DGeSiM BioScaffolder.....                                     | 22 |
| 2.2 Imprimanta 3D-Biplotter.....  | 24 |
| 2.3 Imprimantele 3D folosite la crearea valvelor cardiace.....                          | 24 |
| 2.4 Dispozitiv pentru printarea organelor și tesuturilor integrate.....                 | 25 |
| 2.5 Șabloanele de tipărire 3D cu zahăr.....   | 26 |
| 2.6 Organe “tipărite” la imprimante 3D.....   | 27 |
| 3: Evaluarea tehnologiilor “bioprinter”.....  | 31 |
| 3.1 De la imprimarea 3D la “bioprintare”.....   | 31 |
| 3.2 Clasificarea bioprinterelor.....  | 32 |
| 3.3 Bioprintere bazate pe extrudare.....  | 34 |
| 3.4 Bioprintere pe bază de extrudare cu grad mai mare de libertate în mișcare.....      | 36 |
| 3.5 Bioprintere pe baza de extrudare care susțin procesul de bioplotare.....            | 36 |
| 3.6 Bioprintere pe baza de extrudare care susțin bioprintarea agregatelor celulare..... | 36 |
| 3.7 Bioprintarea care susțin alte modalități de bioprintare.....                        | 38 |
| 3.8 Limitări în tehnologiile “Bioprinter”.....  | 38 |
| 3.9 Perspective în viitor în tehnologiile de bioprintare.....                           | 41 |
| 3.10 Progrese în cercetarea bioprintării și ingineriei țesuturilor.....                 | 42 |
| 4: Imprimarea 3D a țesuturilor moi în ingineria tisulară.....                           | 44 |
| 4.1 Procesul de bioprintare 3D.....   | 44 |
| 4.2 Bioprintarea 3D cu “bioinkuri”/biomateriale.....                                    | 45 |
| 4.3 Bioprintarea structurilor vasculare.....  | 47 |

|  |    |
|--|----|
| 4.4 Proiecte de imprimare a inimii.....  | 50 |
| 4.5 Bioprintarea țesuturilor hepatice.....   | 54 |
| 4.6 Construirea cartilajului.....  | 55 |
| 5: Viitorul dezvoltării metodelor de imprimare 3D a țesuturilor moi.....           | 57 |
| 5.1 Performanțe obținute prin imprimare 3D în domeniul medicinei.....              | 57 |
| 5.2 Microstructuri imprimate 3D a țesutului uman moale .....                       | 58 |
| 5.3 Structuri de țesut moale pentru imprimarea 3D.....                             | 59 |
| 5.4 Imprimarea biometrică 3D a țesuturilor pentru regenerarea țesuturilor moi..... | 60 |
| 5.5 Inima 3D printată.....   | 61 |
| 5.5.1 Inima printată cu ajutorul propriilor celule ale pacientului.....            | 61 |
| 5.5.2 Inima printată prin tehnologia 3D.....                                       | 61 |
| 5.6 Țesutul nou“printat”direct în corp cu ajutorul unei tehnici inovatoare.....    | 62 |
| 5.7 Regenerarea țesuturilor pentru reconstrucția facial.....                       | 63 |
| 5.8 Vasele de sânge artificial imprimate .....                                     | 64 |
| 5.9 Perspective de dezvoltare a tehnologiilor de imprimare a țesuturilor moi.....  | 66 |
| CONCLUZII.....   | 67 |
| BIBLIOGRAFIE.....  | 68 |

## INTRODUCERE

Pe măsură ce oamenii trăiesc mai mult, medicina regenerativă devine tot mai importantă. În ultimii 10 ani, numărul pacienților care necesită un transplant de organe s-a dublat, însă numărul de organe donate a crescut foarte puțin. De aceea, imprimantele 3D sunt considerate o potențială soluție pentru criza organelor, una care devine pe zi ce trece tot mai acută.

Unul din cele mai importante domenii de aplicare pentru imprimarea 3D este industria medicală. Recent, imprimarea 3D a găsit o gamă largă de aplicații în medicină, inclusiv implanturi craniofaciale, coroane și implanturi, părți protetice, echipamente medicale la cerere, modele chirurgicale, matrițe dentare, matrice pentru regenerarea tisulară: cum ar fi pielea și osul, imprimarea de organe modelele de țesuturi și modelele de țesut pentru descoperirea medicamentelor. Capacitatea de a realiza dispozitive specifice pacientului, de orientare a controlului și de porozitate și de a combina materiale multiple, atât sintetice cât și biologice, a atras atenția multor minți curioase. Prin intermediul imprimării 3D, chirurgii pot produce părți sau organe imprimate 3D, special concepute pentru nevoile pacienților. De asemenea, pot folosi modele imprimate 3D pentru a planifica operații, și potențial, să salveze vieți. Imprimarea 3D reprezintă o tehnologie promițătoare în domeniul medicinei, unde sunt deja folosite pentru tipărirea de țesut uman și chiar de organe.

Unul dintre blocajele majore care limitează acceptarea pe scară largă a imprimării 3D în producția biologică este lipsa diversității în "cernelurile biomateriale".

Printabilitatea unui biomaterial este determinată de tehnica de imprimare. Deși au fost dezvoltate o gamă largă de cerneluri biomateriale, inclusiv polimeri, ceramică, hidrogeluri și compozite (vezi figura 1) câmpul se confruntă încă cu prelucrarea acestor materiale în dispozitive autoportante, cu mecanică reglabilă, degradare și bioactivitate.

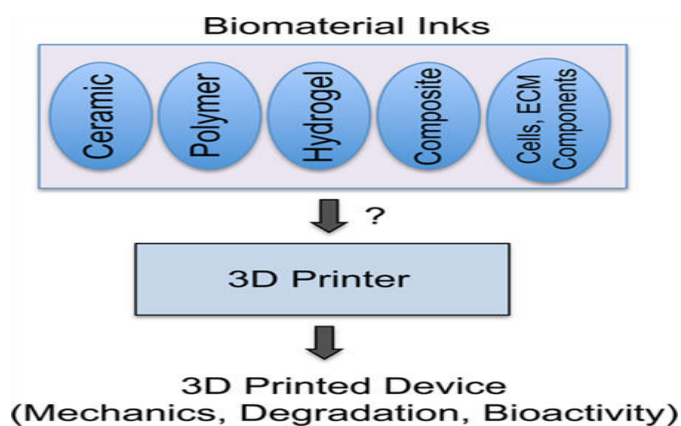


Figura 1: "Cernelurile Biomateriale" pentru bio-imprimare 3D [19]

În tehnologia 3D de imprimare există și alte probleme importante de depășit înainte de a putea fi recunoscut ca o tehnică obișnuită de biofabricare în medicină. Una dintre problemele majore este capacitățile limitate ale imprimantelor 3D.

Viteza de procesare, viteza de imprimare și rezoluția imprimantei s-au mărit considerabil în ultimii ani, dar încă rămân în spatele nivelurilor optime în multe cazuri. O altă problemă majoră este lipsa diversității biomaterialelor imprimabile 3D. Multe materiale imprimabile au proprietăți deosebite pentru aplicațiile externe, însă biomaterialele implantabile necesită caracteristici

specifice, bazate atât pe condiții fiziologice, cât și pe interacțiuni cu corpul, care fac dezvoltarea mult mai dificilă. În general, biomaterialele imprimabile trebuie:

- să fie biocompatibile,
- să aibă proprietăți mecanice adecvate,
- să aibă o bună cinetică de degradare,
- să formeze produse secundare de degradare sigure,
- să poată fi tipărite.

Modul de îndeplinire a fiecăreia dintre aceste cerințe variază ușor în funcție de metoda de imprimare utilizată și de proiectarea aplicației finale a dispozitivului. În plus, multe dintre aceste caracteristici pot funcționa unul împotriva celuilalt. De exemplu, în țesutul osos, este de dorit să existe materiale rigide pentru dezvoltarea osteoblastelor și a sarcinii, totuși, aceasta poate duce la degradarea lentă sau inexistentă. Materialele moi pot fi tipărite și mai rapid pentru biodegradare, cu toate acestea, capacitatea lor de a fi manipulate și aplicate anumitor tipuri de țesut poate fi o preocupare. Majoritatea construcțiilor tipărite 3D se utilizează în aplicații osoase sau cartilagine, datorită rigidității inerente a celor mai multe materiale biologice imprimate, care imită rigiditatea naturală a acestor țesuturi, în afara unor sisteme de hidrogel.

În cele din urmă, trebuie stabilit un echilibru între toți acești parametri pentru crearea unui biomaterial adecvat pentru imprimare. În cele din urmă, preocupările privind reproductibilitatea, problemele legate de controlul calității și obstacolele de reglementare trebuie abordate înainte ca schemele și dispozitivele imprimate 3D să ajungă pe piața medicală.

## DATE ISTORICE

O demonstrație a tehnologiei 3D a avut loc pe scena conferinței TED, în California, unde Dr. Anthony Atala a folosit o imprimantă 3D pentru a tipări un rinichi sub ochii publicului.

O altă inovație concretizată datorită Imprimantei 3D vine din Belgia, de la compania Materialise, specializată în producția de șolduri artificiale. Pentru că nu mai sunt nevoiți să creeze șoldurile artificiale folosind tehnologiile de producție în masă, specialiștii Materialise pot modela fiecare produs pentru conformația clientului, reproducând curbele naturale ale oaselor, ceea ce garantează că produsul se va suda mult mai ușor de osul natural al pacientului. De asemenea, pentru că imprimantele 3D au un nivel de precizie extraordinar, șoldul artificial tipărit prezintă aceeași structură internă pe care o au și oasele naturale, ceea ce îi permite acestuia să fie mult mai ușor decât șoldurile artificiale obișnuite, fără să fie afectată rezistența.

În premieră mondială, realiză în Belgia, unei femei de 83 de ani, cu ajutorul imprimantelor 3D, i-a fost înlocuit maxilarul inferior cu un implant personalizat din titaniu. Tehnologia provoacă o revoluție în industria medicinală. Operație chirurgicală tradițională ar fi durat până la 20 ore, iar perioada de internare pentru recuperare ar fi 2-4 săptămâni, dar această operație a durat 4 ore și pacienta ar fi externată după 4 zile.

În Germania, cercetătorii de la Institutul Fraunhofer folosesc imprimantele 3D pentru a produce vase de sânge artificial. Acestea sunt create în două etape: mai întâi, tuburile artificiale sunt tipărite cu ajutorul imprimantelor 3D, iar tuburile create sunt tratate de un fascicul laser de înaltă putere pentru a le da elasticitatea venelor adevărate. Cercetătorii afirmă că aceste vase de sânge artificial vor putea fi folosite în cazul pacientului care a suferit o operație de bypass coronarian. Imprimanta are o precizie de fracțiune de milimetru, însă cele mai subțiri vene ale corpului au nevoie de o precizie mai mare. De aceea sunt folosite raze laser, pentru a stimula moleculele să funcționeze

unele cu celelalte. Înainte ca vasele de sânge imprimare să fie gata de implantare, ele trebuie mai întâi să fie acoperite cu proteine, pentru a fi mai ușor acceptate de corpul pacientului. Savanții testează fabricarea membranelor din celule stem, care se pot transforma în orice alt tip de celule. Tot ce au de făcut este să adapteze tehnica de printare tridimensională, de la varianta industrială la cea medicinală.

Momentan, tehnologia este încă în fază incipientă, însă companiile farmaceutice investesc tot mai mult pentru a o perfecționa. Unul din motivele pentru care acestea sunt interesate de imprimantele 3D este potențialul lor de a ușura procesul de testare a noilor medicamente. Dacă, spre exemplu, companiile pot tipări un țesut similar ficatului uman, acest lucru le va permite să studieze efectele noilor medicamente asupra acestuia. Astfel, efectele nocive ale unui medicament nou vor putea fi observate mult mai rapid și cu un cost mult mai redus decât cel al testărilor clinice actuale.

Lucrarea de față are drept scop evidențierea pașilor tehnologici de realizare a unei imprimante 3D cu ajutorul unor dispozitive, tehnologii accesibile și evidențierea metodelor de imprimare 3D a țesuturilor lor. În capitolul ce urmează vom analiza mai detaliat categoriile de imprimare 3D, ce diferă prin tehnica de printare utilizată în procesul de fabricație. Toate imprimantele 3D aparțin clasei de aparaturi de fabricare aditivă, dar se pot împărți în mai multe categorii în funcție de procesul de realizare al obiectului tridimensional final. În continuare vom prezenta mai multe tipuri de imprimante 3D și detalii în legătură cu producerea pieselor proiectate digital și vom prezenta performanțele în domeniul medicinei obținute prin imprimarea 3D.



## BIBLIOGRAFIE

- [1]. Imprimantă 3D în sistem cartezian. Proiect de diplomă, Ghiniță Dana-Silvia.
- [2]. <https://3d4all.ro/2016/06/13/tehnologii-de-printare-3d/>
- [3]. <https://www.zspotmedia.ro/blog/printare-3d/>
- [4]. <https://analytik.co.uk/product/3d-bioprinter-bioscaffold/>
- [5]. <https://analytik.co.uk/affordable-temperature-controlled-3d-bioprinter-from-gesim/>
- [6]. <https://www.descopera.ro/stiinta/19465575-imprimantele-3d-folosite-pentru-a-crea-valve-cardiace-realiste/>
- [7]. <https://playtech.ro/2016/imprimanta-3d-care-poate-printa-oase-muschi-si-cartilaje/>
- [8]. <https://3d4all.ro/2018/10/16/sabloanele-de-tiparire-3d-cu-zahar-ar-putea-ajuta-la-cresterea-organelor/>
- [9]. <https://www.newmoney.ro/omul-tiparit-imprimanta-3d-revolutioneaza-medicina/>
- [10]. Kan Yue, Julio Aleman, Kamyar Mollazadeh-Moghaddam, Syeda Mahwish Bakht, Bioprintare 3D pentru fabricarea țesuturilor și a organelor.
- [11]. Ibrahim T. Ozbolata, b, c, d, 1, Kazim K. Moncala, b, Hemanth Gudapatia, Evaluation of bioprinter technologies,
- [12]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214860416301312/>
- [13]. <https://www.extremetech.com/extreme/185681-3d-bioprinted-blood-vessels-are-a-major-step-towards-man-made-tissues-and-organs/>
- [14]. <https://physicsworld.com/a/3d-printed-microstructures-mimic-human-soft-tissues/>
- [15]. <https://www.materialstoday.com/biomaterials/news/3d-printing-soft-tissue-scaffolds/>
- [16]. <https://3d4all.ro/wp-content/uploads/2019/06/tel-aviv-university-scientists-3d-print-a-tiny-live-heart-using-patient-own-cells-2.jpg/>
- [17]. <https://analytik.co.uk/what-is-tissue-regeneration/>
- [18]. <https://destepti.ro/vasele-de-sange-artificiale-in-drum-spre-transplant/>
- [19]. <https://ukuytdom-nn.ru/ro/osnovnye-tehnologii-3d-pechati-princip-raboty-v-obshchih-chertah/>