



# ZESZYTY STUDENCKICH KÓŁ NAUKOWYCH

## **Materiały biodegradowalne i bioresorbowalne stosowane w aplikacjach medycznych**

A. Izdebska, P. Lacheta, A. Lis, J. Nowak

<sup>a</sup> Student/ka Politechniki Śląskiej, Wydział Mechaniczny Technologiczny, Katedra Materiałów Inżynierskich i Biomedycznych

**Streszczenie:** Artykuł przedstawia aktualny stan wiedzy na temat zastosowania materiałów polimerowych w medycynie oraz metody przetwarzania materiałów biodegradowalnych i bioresorbowalnych na wyroby medyczne wraz z mechanizmami ich degradacji.

**Abstract:** The article presents the current state of knowledge on the use of polymeric materials in medicine and methods of processing biodegradable and bioresorbable materials into medical devices and their degradation mechanisms.

**Słowa kluczowe:** biopolimery, biomateriały, polimery biodegradowalne, polimery bioresorbowalne

### **1. WSTĘP**

W diagnostyce i leczeniu pacjentów z różnego rodzaju schorzeniami już od wielu wieków stosuje się materiały inżynierskie. Początkowo były to proste elementy wykonane z żelaza, metali szlachetnych czy porcelany. Obecnie są to niejednokrotnie skomplikowane geometrycznie zaawansowane biomateriały biofunkcjonalne, takie jak stopy na osnowie kobaltu, tytanu, bioceramika korundowa, biopolimery, m.in. polietylen, polimetakrylan metylu, politetrafluoroetylen. Każde wprowadzenie ciała obcego w celach leczniczych do organizmu człowieka, wiąże się z reakcją obronną układu immunologicznego. Możliwe jest wywołanie stanu zapalnego, reakcji alergicznej lub zainicjowanie procesów rakotwórczych. Biomateriały są materiałami biozgodnymi, mogącymi podlegać długotrwałemu kontaktowi z żywymi tkankami oraz płynami ustrojowymi bez negatywnej reakcji organizmu. Można je sklasyfikować według klasycznego podziału materiałów inżynierskich na: metale, ceramikę, polimery i materiały kompozytowe. Aktualnie dąży się do ograniczenia zastosowań trwałych materiałów na rzecz zdolnych do degradacji po określonym czasie tworzyw biodegradowalnych. Wynika to z faktu, iż w niektórych przypadkach nie ma możliwości usunięcia zbędnego implantu po okresie rekonwalescencji, ponieważ dodatkowe zabiegi mogą obciążyć organizm pacjenta. W poszukiwaniu nowych materiałów dąży się do uzyskiwania materiałów biomedycznych o jak najlepszej biozgodności i tolerancji przez układ immunologiczny. Dobór odpowiedniego biomateriału to efekt współpracy lekarzy i

inżynierów. Materiał, który będzie zastępować tkankę lub na którym będzie się rozwijać nowa tkanka, jest jednym z kluczowych zagadnień w trakcie całego procesu leczenia. Rozwój medycyny i inżynierii biomedycznej przyczynił się do poszukiwań nowych rozwiązań poprawiających jakość życia pacjentów [1-3].

### **1.1. Zastosowanie polimerów w medycynie**

Materiały polimerowe, ze względu na szeroko prowadzone badania na temat ich oddziaływania na organizm człowieka oraz poznanie nowych technik ich funkcjonalizowania i przetwarzania, zyskały powszechne zastosowanie we współczesnej medycynie. Obecnie materiały te coraz częściej wypierają z użytku tradycyjne materiały nieorganiczne. Biomateriały polimerowe najogólniej można podzielić na materiały trwałe lub tymczasowe. Stałe materiały są używane do zastąpienia uszkodzonej tkanki na czas nieokreślony, a zatem są zaprojektowane tak, aby zachowały swoje właściwości mechaniczne i fizykochemiczne w czasie nawet powyżej 20 lat. W niektórych sytuacjach wymaga się tymczasowego wypełnienia uszkodzonego obszaru, do momentu zakończenia procesu regeneracji tkanek. W tych przypadkach najlepiej sprawdzają się materiały biodegradowalne, których zastosowanie eliminuje konieczność usunięcia implantu z organizmu pod koniec procesu leczenia i wyklucza konieczność ponownej operacji. Dużą popularnością cieszą się materiały mogące w pełni zintegrować się z tkanką lub zostać całkowicie wchłonięte przez organizm po spełnieniu swojej funkcji. Biomateriały polimerowe, ze względu na swoje właściwości są szeroko stosowane w wielu obszarach medycyny, między innymi: stomatologii, chirurgii, implantologii, farmacji, ortopedii i medycynie estetycznej. W stomatologii polimery stosowane są do wytwarzania protez stomatologicznych oraz implantów zębowych. Protezy zębowe wykonane z biomateriałów polimerowych są odporne na działanie kwasów organicznych i innych związków występujących w jamie ustnej, są łatwe do czyszczenia oraz biogodne. Zastosowanie polimerów w chirurgii kostnej sprowadza się przede wszystkim do otrzymywania protez ścięgien, elementów stawów, oraz kości. Biomateriały polimerowe w farmacji są stosowane jako środki krwiozastępcze, substancje pomocnicze przy produkcji maści, kremów i zasypek, a także służą do produkcji proleków wielkocząsteczkowych oraz polimerowych systemów kontrolowanego uwalniania leków. Polimery mają także swoje zastosowanie przy produkcji soczewek kontaktowych, nici chirurgicznych, materiałów opatrunkowych, strzykawek jednorazowych, cewników, ustników i wzierników laryngologicznych [3, 4].

### **1.2. Polimery biodegradowalne**

Ze względu na sposób otrzymywania materiały polimerowe można podzielić na polimery pochodzenia naturalnego oraz polimery syntetyczne.

Polimery naturalne są definiowane jako materiały, które powszechnie występują w naturze lub są pozyskiwane z produktów pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego. To jedne z podstawowych budulców organizmów żywych. Najważniejsze grupy biopolimerów to: polinukleotydy, polipeptydy (białka) i polisacharydy. Do grupy biopolimerów zaliczane są także lipidy. W przyrodzie występuje wiele biopolimerów, np. celuloza (główny składnik drewna i liści) czy skrobia (składnik wielu zbóż, ziemniaków). Niektóre biopolimery są głównymi składnikami skóry i włosów, jak kolagen, elastyna, keratyna [5,6].

Polimery syntetyczne są to materiały, które nie występują w środowisku naturalnym, lecz w całości są otrzymywane ze związków chemicznych zwanych monomerami, na drodze syntezy chemicznej. Charakteryzują się większą elastycznością oraz powtarzalnością produkcyjną od polimerów naturalnych. Polimery syntetyczne można podzielić na [7-10]:

- biostabilne – materiały odporne na działanie środowiska biologicznie czynnego np. polietylen, polisulfon, polipropylen;
- biodegradowalne i bioresorbowalne – materiały, które w środowisku biologicznie czynnym rozkładają się całkowicie do nieszkodliwych produktów ubocznych, które są wydalane z organizmu (polimery bioresorbowalne) lub w nim pozostają (polimery biodegradowalne). Do tej grupy materiałów polimerowych należą np. poli(kwas glikolowy), poli( $\beta$ -hydromaślan), poli(kwas mlekowy) oraz poli(kwas asparaginowy).

### 1.3. Wymagania stawiane biomateriałom polimerowym

Ze względu na kontakt z ciałem pacjenta, polimerom biomedycznym stawiane są bardzo rygorystyczne wymagania uzależnione od konkretnego zastosowania. Często wymaga się, aby zachowały swoje pierwotne właściwości fizykochemiczne pomimo działania na nie temperatury, detergentów, promieniowania rentgenowskiego, czy aseptyków. Implanty w kontakcie z krwią nie mogą powodować zmiany jej składu, nie powinny również oddziaływać na mechanizm zakrzepowy. Istotne jest, aby produkty rozkładu nie wywoływały u pacjentów stanów zapalnych, reakcji alergicznych, immunologicznych, czy innych szkodliwych interakcji z organizmem. W przypadku polimerów biodegradowalnych czas degradacji powinien być dopasowany do czasu regeneracji tkanki. Ważnym aspektem jest dobranie odpowiedniej masy molowej do zastosowania. Umożliwia to sterowanie czasem degradacji, który wydłuża się wraz ze wzrostem długości łańcucha polimerowego. Sterując masą molową można zatem otrzymać rusztowanie o określonych właściwościach [11].

Tablica 1. Wymagania stawiane biomateriałom polimerowym [11]

Table 1. Requirements for polymer biomaterials [11]

<b>Własności mechaniczne</b>	<b>Biotolerancja</b>	<b>Technologiczność</b>
plastyczność, sztywność, ciągliwość, twardość, wytrzymałość na rozciąganie i ściskanie, odporność na ścieranie, wytrzymałość na zginanie i skręcanie, wytrzymałość zmęczeniowa	obojętność immunologiczna w środowisku tkanek i płynów ustrojowych, brak tendencji do tworzenia zakrzepów, nietoksyczność, zachowanie pierwotnych własności mechanicznych/ fizycznych/ chemicznych podczas eksploatacji	zapewnienie wymaganej jakości, sterylność, koszt wytworzenia, czas procesu, zapewnienie żądanej jakości powierzchni

#### 1.4. Wytwarzanie polimerowych wyrobów medycznych

Produkcja wyrobu medycznego jest złożonym procesem, który wymaga precyzyjnego dobrania parametrów technicznych dla całego procesu wytwórczego. Podczas projektowania wyrobu medycznego z polimeru degradowalnego/resorbowalnego należy uwzględnić możliwość pogorszenia się jego własności na wszystkich etapach produkcji (od syntezy do całkowitej adsorpcji *in vivo*). Polimery te mogą być przetwarzane takimi samymi metodami jak klasyczne termoplasty, np. poprzez wtrysk, wytłaczanie, bądź metodą przyrostową. Tworzywo poddaje się ogrzewaniu w obecności określonego procenta wilgoci, ponieważ podwyższona temperatura wpływa znacząco na masę cząsteczkową, a zatem na wszystkie powiązane właściwości fizykochemiczne. Ostatnim etapem w produkcji wyrobów medycznych jest sterylizacja. Wyróżnia się kilka metod, które różnią się między sobą rodzajem czynnika sterylizującego. Najczęściej do tego procesu wykorzystuje się tlenek etylenu (EO) i promieniowanie gamma, beta lub rentgenowskie [12-14].

Formowanie wtryskowe jest jedną z metod do wytwarzania elementów z termoplastycznych materiałów polimerowych. Proces ten przeprowadza się na specjalnych urządzeniach zwanych wtryskarkami i rozpoczyna się od nagrzania porcji materiału, w postaci granulek lub drobnej krajanki, do stanu plastycznego, a następnie wtrysnięciu go pod wysokim ciśnieniem do zamkniętej formy wtryskowej. Gniazdo tej formy odwzorowuje kształt wytwarzanego detalu. Po tym zabiegu materiał zestala się na skutek spadku temperatury i uzyskuje odpowiednią sztywność, a gotowa wypraska jest usuwana z wnętrza matrycy. Podczas procesu formowania wtryskowego można stosować materiały ceramiczne, materiały metalowe, materiały polimerowe, węgliki, a także materiały kompozytowe. Temu procesowi można poddać biopolimery takie jak polihydroksyalkanolany (PHB), kwasy polihydroksylowe (PHF). Najważniejszymi parametrami procesu formowania wtryskowego odpowiadającymi za wysoką jakość wytwarzanego wyrobu są: temperatura wtryskiwanego tworzywa, ciśnienie wtryskiwania, czas wtrysku, czas utrzymania tworzywa w formie pod wysokim ciśnieniem (czas trwania docisku), ciśnienie docisku, czas chłodzenia, temperatura formy wtryskowej. Aby proces formowania wtryskowego przebiegał prawidłowo, a powstała wypraska nie posiadała żadnych defektów trzeba odpowiednio dobrać parametry procesu. Dlatego należy wziąć pod uwagę zarówno rodzaj materiału wtryskiwanego, a także możliwości wtryskarki [15-19].

Wytłaczanie to fizyczno-chemiczny proces przetwórstwa tworzyw sztucznych, który przeprowadza się na specjalnych maszynach przetwórczych zwanych wytłaczarkami. Metoda ta polega na uplastycznieniu materiału w postaci granulatu, proszku, wiórków lub płatków w układzie uplastyczniającym, a następnie ukształtowaniu go poprzez wyciskanie go na skutek wysokiego ciśnienia przez specjalne kanały o odpowiednim profilu. Materiał zestala się i twardnieje pod wpływem spadku temperatury. Wytłaczanie jest procesem ciągłym i służy do wytwarzania długich elementów z materiałów polimerowych. Wytłaczarki bardzo często są stosowane podczas recyklingu tworzyw sztucznych, czyli do ponownego przetwarzania materiałów. Podczas procesu wytłaczania można stosować biopolimery takie jak kwas mlekowy (PLA) i poliestry [19-22].

Technologie przyrostowe to jedne z nowszych metod wytwarzania polimerowych wyrobów medycznych. Poprzez druk 3D możliwe jest uzyskanie implantów o skomplikowanej geometrii, indywidualnie dopasowanej do anatomii pacjenta, których wykonanie innymi metodami jest niemożliwe. Daje to możliwość znacznej poprawy jakości życia osoby, u której wszczepiono dany implant. Do produkcji implantów w technologii FDM wykorzystuje się biokompatybilne materiały takie jak polilaktyd, polikaprolakton, kompozyt

polikaprolakton-hydroksyapatyt. Drukowanie skomplikowanych protez, naczyń krwionośnych, fragmentów skóry to niewątpliwa zaleta warstwowego osadzania stopionego materiału (FDM, ang. Fused Deposition Modeling). Technologia ta polega na warstwowym nakładaniu uplastycznionego materiału budulcowego i podporowego w postaci filamentu (cienkiej żyłki o średnicy 1,75 lub 2,85 mm nawiniętej na szpulę). Tworzywo osadzone jest poprzez głowicę sterowaną numerycznie, poruszającą się w osiach X i Y, nanosząc na stół roboczy materiał o zaprogramowanym wcześniej kształcie. Aby doszło do prawidłowego przyrostu materiału, głowica drukująca podgrzewana jest do temperatury, która uplastyczni dany filament. W zależności od modelu drukarki oraz materiału zakres temperatur wynosi od 190 do 260°C. Wyekstrudowane (nałożone) tworzywo na stół roboczy zastyga niemalże natychmiast. Po zakończeniu nakładania pierwszej warstwy, stół roboczy obniża się lub głowica podnosi się w osi Z i warstwa po warstwie powstaje przestrzenny model. W przypadku występowania podpór, tzw. supportów zostają one usunięte. W celu łatwiejszego pozbycia się podpór, wykonywane są z innego materiału, np. rozpuszczalnego w wodzie lub posiadają inną budowę niż finalny element [23-25].

### **1.5. Degradacja materiałów polimerowych**

Bardzo istotnym problemem z punktu ekologii jest zmniejszenie ilości odpadów po czasie eksploatacji tworzyw sztucznych. Jednym z rozwiązań problemu jest stosowanie polimerów, które podlegają procesowi degradacji, w możliwie jak najkrótszym czasie. Degradacja to nieodwracalny proces powodujący wyraźne zmiany w strukturze chemicznej polimeru, na skutek rozrywania wiązań kowalencyjnych w głównym łańcuchu polimerowym. Degradacja może być spowodowana różnymi czynnikami fizycznymi (naprężenia, ciepło, promieniowanie wysokoenergetyczne) i/lub chemicznymi (tlen, agresywne media) [26].

Efektom degradacji jest utrata właściwości użytkowych materiału, np. fragmentacja, zmiana ciężaru cząsteczkowego bądź pogorszenie właściwości mechanicznych. Stabilność materiału polimerowego wpływa na wydajność eksploatacji, dlatego wiedza o mechanizmach jego degradacji ma kluczowe znaczenie przy wyborze polimeru do określonych zastosowań. Mechanizmy degradacji polimerów zależą od ich stabilności chemicznej, masy cząsteczkowej, morfologii, pH środowiska, oraz od wielu czynników fizycznych np.: naprężeń mechanicznych, temperatury, promieniowania słonecznego, ultradźwięków oraz wyładowań elektrycznych. Degradacja w organizmie zachodzi głównie w wyniku hydrolizy, utleniania lub reakcji enzymatycznych [26].

## **2. PRZEGLĄD WIADOMOŚCI NA TEMAT POLIMERÓW BIODEGRADOWALNYCH**

Do biodegradowalnych materiałów polimerowych znajdujących praktyczne zastosowanie w aplikacjach medycznych można zaliczyć: poli(kwas mlekowy) – PLA, poli(kwas glikolowy) – PGA, poli-ε-kaprolakton – PCL, poli(β-hydromaślan) – PHB. W tablicy 2 przedstawiono własności tych materiałów oraz obszary ich zastosowań.

Tablica 2. Własności polimerów biodegradowalnych [27-32]

Table 2. Properties of biodegradable polymers [27-32]

Polimer	Moduł sprężystości (GPa)	Czas degradacji (miesiące)	Produkt degradacji	Zastosowanie
PLLA	2,7-4,8	>24	Kwas mlekowy	resorbowalne nici chirurgiczne, implanty dentystyczne, zespalenie i regeneracja tkanek, ortopedia, chirurgia szczękowa, elementy zespalaające kości (śruby, gwoździe), śruby interferencyjne do rekonstrukcji więzadeł, biodegradowalne szwy (DePuy), stabilizatory wewnętrzne, scaffoldy.
PDLLA	1,7-1,9	12-16	Kwas mlekowy	nośniki leków, scaffoldy do regeneracji tkanek, śruby interferencyjne, płytki do zespalaania kości, resorbowalne nici chirurgiczne, implanty dentystyczne, hydrożele, śruby ortopedyczne
PGA	5-7	6-12	Kwas glikolowy	nici chirurgiczne (Dexon), unieruchamianie kości długich (biofix), zespalenie tkanek, np. opon twardych w neurochirurgii, scaffoldy, regeneracja włókien nerwowych, tuby do uzupełniania ubytków nerwowych
PLGA	2	1-2	Kwas mlekowy, Kwas glikolowy	szwy chirurgiczne, unieruchamianie kości długich (biofix), regeneracja i zespalenie tkanek, np. opon twardych w neurochirurgii, nośniki leków, implanty wstrzykiwalne wykorzystywane w onkologii
PCL	0,4-0,6	24-36	Kwas kapronowy	biodegradowalne wyroby medyczne, tj. zszywki, opatrunki, inżynieria tkankowa, wchłanialne nici chirurgiczne, osłonki leków, kontrolowane uwalnianie leków
PHB	0,04 -1,6	kilka lat	Kwas Hydroksy-masłowy	kontrolowane dostarczenie leków, szwy chirurgiczne, elementy sztucznej skóry, aplikacje ortopedyczne pobudzające tkankę kostną do wzrostu (ze względu na dużą sztywność i własności piezoelektryczne)

Polimery z biegiem czasu ulegają stopniowej utracie pierwotnych właściwości fizykochemicznych. W przypadku tworzyw degradowalnych przeznaczonych na implanty czasowa biodegradacja jest pożądanym zjawiskiem pozwalającym na uniknięcie powtórnej ingerencji chirurgicznej, w celu usunięcia implantu po czasie jego użytkowania. Polimery biodegradowalne w czynnym biologicznie środowisku płynów ustrojowych ulegają rozpadowi do prostych związków, takich jak kwas glikolowy lub mlekowy. Biodegradacja zachodzi w wyniku zrywania wiązań chemicznych wskutek działania środowiska wodnego (degradacja hydrolityczna) lub pod wpływem działania substancji biologicznych takich jak mikroorganizmy czy enzymy. Wskutek degradacji jej produkty mogą zostać wchłonięte przez organizm (polimery bioresorbowalne) lub być dla niego nieszkodliwe (polimery biodegradowalne) [30].

Polimery syntetyczne posiadają w swojej budowie grupy funkcyjne podatne na proces hydrolizy (np. grupy estrowe bądź uretanowe). Przykładami takich polimerów są poliestry, polibezwodniki, poliuretany i poliortoestry. Mechanizm degradacji hydrolitycznej przebiega w kilku etapach. Początkowo cząsteczki cieczy otaczające implant są absorbowane na jego powierzchni, po czym dyfundują do jego wnętrza. Dochodzi do zerwania wiązań drugorzędowych (wodorowych, van der Waalsa) między łańcuchami. Dalsza reakcja cieczy z materiałem powoduje pękanie wiązań kowalencyjnych między monomerami, prowadzące do obniżenia masy cząsteczkowej materiału oraz pogorszenia jego właściwości mechanicznych. W wyniku degradacji zostaje utworzona mieszanina monomerów i oligomerów, które rozpuszczone w hydrolizującym medium mogą opuścić materiał. Degradacja wiąże się z makroskopowymi zmianami w wyglądzie implantu oraz ze zmianami fizykochemicznymi (pęcznieniem, dezintegracją strukturalną, utratą masy, deformacją i w efekcie utratą funkcji). Wnikanie wody do matrycy polimerowej może powodować degradację materiału w całej objętości (erozja masowa) lub utratę masy na powierzchni materiału (erozja powierzchniowa) [33, 34].

Polimery naturalne ulegają procesowi hydrolizy katalizowanej przez enzymy. Jest to proces heterogeniczny, który realizuje się w kilku etapach, obejmujących [35]:

- I) dyfuzję enzymu z roztworu na powierzchnię stałego substratu polimerowego,
- II) adsorpcję enzymu na substracie i utworzenie kompleksu enzym/substrat,
- III) katalizę reakcji hydrolizy,
- IV) dyfuzję rozpuszczalnych produktów degradacji hydrolitycznej do roztworu.

Określone właściwości enzymu, takie jak: aktywność, trwałość, struktura aminokwasu, lokalne stężenie oraz konformacja 3D, wpływają na przebieg adsorpcji i szybkość hydrolizy. Znaczenie podczas procesu mają także warunki środowiskowe (pH i temperatura), ponieważ determinują one zarówno właściwości enzymu, jak i materiału. Na środowisko reakcji mogą oddziaływać związki, stosowane pomocniczo w procesie przetwórczym polimeru (np. stabilizatory, inhibitory, aktywatory), uwalniane podczas degradacji. Stopień modyfikacji polimeru decyduje więc o tym, czy enzym będzie zdolny do rozpoznania utworzonego substratu [35].

## **PODSUMOWANIE**

Biodegradowalne materiały syntetyczne przewyższają w zastosowaniach materiały pochodzenia naturalnego, ponieważ łatwiej można kontrolować ich skład i zmienne, które mogą być ukierunkowane na profile degradacji, dostosowane do konkretnego zastosowania klinicznego. Dokładne przewidywanie i ocena szybkości rozkładu tych materiałów ma kluczowe znaczenie zwłaszcza w systemach dostarczania leków oraz w inżynierii tkankowej.

**LITERATURA**

1. A. Laska, Biomateriały stosowane w inżynierii tkankowej do regeneracji tkanek, Zeszyty naukowe Towarzystwa Doktorantów UJ, Nauki ścisłe nr 14 (1/2017)
2. M. Dalton, M. J. Forde, I. Major, Bioresorbable Polymers and their Biomedical Applications, Polymeric Biomaterials, 2017
3. Andrzejewska A., Topoliński T., Polimery biodegradowalne do zastosowań biomedycznych, Postępy w Inżynierii Mechanicznej, Czasopismo naukowo-techniczne, 6(3)/2015, 5-12
4. J. F. Rabek, Współczesna wiedza o polimerach tom 2, Polimery naturalne i syntetyczne, otrzymywanie i zastosowania, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2017
5. M. Bassas-Galia, M. Zinn, Bioresorbable Polymers for Biomedical Applications , 2017
6. A. Sionkowska, K. Lewandowska, Projekt pn. „Wzmocnienie potencjału dydaktycznego UMK w Toruniu w dziedzinach matematyczno-przyrodniczych” realizowany w ramach Poddziałania 4.1.1 Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki
7. <http://patrykstasiak.pl/blog/tworzywa-biodegradowalne-nowe-materia%C5%82y>
8. A.R Santos, Bioresorbable Polymers for Tissue Engineering, Tissue Engineering, 2010
9. M. Olszówka, K. Maciąg, Nowoczesne trendy w medycynie, Fundacja na rzecz promocji nauki i rozwoju TYGIEL, 2016
10. A. Aravamudhan, D.M Ramos, A.A Nada., S.G Kumbar, Natural Polymers, Polysaccharides and Their Derivatives for Biomedical Applications, Natural and Synthetic Biomedical Polymers, Elsevier, 2014
11. Ż. A. Mierzejewska, Biokompatybilności i osteointegracja implantów metalicznych, Fundacja na rzecz promocji nauki i rozwoju TYGIEL, Lublin 2015
12. F. Martello, I. Gerges, A. Tocchio, Bringing bioresorbable polymers to market, Bioresorbable Polymers for Biomedical Applications, Woodhead PublishingEditors: Perale & Hilborn, 2016
13. <http://www.emdt.co.uk/article/sterilisation-bioresorbable-polymer-implants>.
14. K. A. Silva Aquino, Sterilization by Gamma Irradiation, GammaRadiation, InTech, 2012
15. Hyla I., "Tworzywa sztuczne. Własności-Przetwórstwo-Zastosowanie", wyd. PWN, Warszawa, 1984
16. Czekaj T., Huczowski P., Polaczek J., „Podstawy przetwórstwa tworzyw sztucznych: skrypt dla studentów wyższych szkół technicznych”, Zakład Graficzny Politechniki Krakowskiej, Kraków, 1994
17. Frenkler D., „Zawistowski H., Konstrukcja form wtryskowych”, Wydawnictwo Naukowo-Techniczne, Warszawa 1973
18. Wilczyński K., „Wybrane zagadnienia przetwórstwa tworzyw sztucznych”, Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej, Warszawa, 2011
19. <https://poland.sumitomo-shi-demag.eu/technologie/biopolimery.html>
20. <https://encyklopedia.pwn.pl/haslo/;3999136>
21. <http://www.tworzywa.pwr.wroc.pl/pdf/wytlaczenie.pdf>
22. <http://bc.pollub.pl/Content/970/polimery1.pdf>
23. Wyleżoł M., Ostrowska B., Wróbel E., Muzalewska M., Grabowski M., Wszyński D., Zubrzycki J., Przech P., Klepka T., Inżynieria Biomedyczna. Metody przyrostowe w technice medycznej, Politechnika Lubelska, Lublin, 2016
24. <https://centrumdruku3d.pl/druk-3d-implantow-na-wymiar-w-technologiach-fdm-i-slm-wedlug-materialscare/>
25. <https://centrumdruku3d.pl/technologie-fdm-rozdzial-1-co-to-jest-i-na-czym-polega/>



26. B. Grabowska, Biodegradacja tworzyw polimerowych, Archives of Foundry Engineering, 2010
27. P. Clark, J. Nanette J. Pazdernik, Biotechnology, Elsevier, 2016
28. E. Duek, H. Barbanti, Bioresorbable polymers in tissue engineering, Polímeros, 2005
29. M. Bartkowiak-Jowska, R. Będziński, J. Chłopek, Comparative analysis of the deformation characteristics of biodegradable polymers considered as a material for vascular stents, Polimery, 2011
30. <http://www.biomech.pwr.wroc.pl/wp-content/uploads/2018/04/Polimery.pdf>
31. J. Leszczyńska, J. Wójtowicz, S. Słomkowski, S. Sosnowski, M. Lewandowska-Szumieł, Cytokompatybilność biomateriałów złożonych z PLGA/PLLA modyfikowanych krzemionką przeznaczonych do regeneracji tkanki kostnej, Engineering of Biomaterials, 2011, Vol. 14, no. 103
32. M. Budnicka, A. Gadomska-Gajadhur, P. Ruśkowski, L. Synoradzki L, Polimery biodegradowalne w leczeniu gruźlicy Cz. II. Wymagania i charakterystyka materiałów, wyd. Polimery, 2018, tom LXIII, nr 1
33. H. Kaczmarek, K. Bajer, Metody badania biodegradacji materiałów polimerowych, Polimery, 2006
34. J. Chłopek, B. Szaraniec, A. Pitak, D. Wołowska-Czapnik, A. Sobczak, Polimerowe kompozyty gradientowe o kontrolowanym czasie resorpcji, Inżynieria Biomateriałów, 2006
35. J. Wojturska, Degradacja enzymatyczna poliuretanów, Polimery, 2011