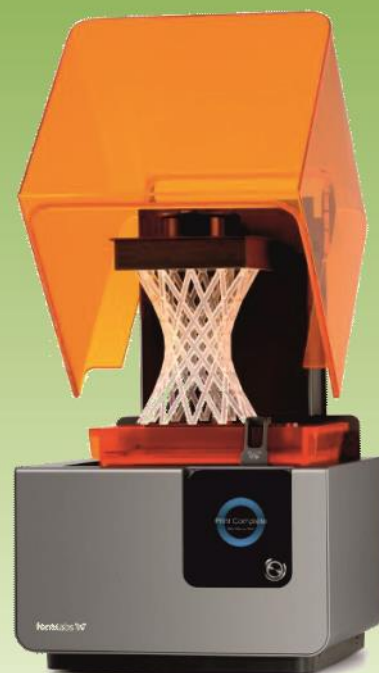


## Print 3D – aplicații în medicină

### Partea I-a

ing. ec. Bogdan BORESCHIEVICI;  
Corina Mihaela BAR



#### Rezumat:

În anul 2019 Organizația Mondială a Proprietății Intelectuale a publicat raportul: *"GLOBAL INNOVATION INDEX 2019"*, cu subtitlul *"Creating Healthy Lives - The Future of Medical Innovation"*. Tehnologia **PRINT 3D** este specificată ca domeniu de viitor în ceea ce privește aparatura medicală. În acest articol vom încerca să prezentăm câteva aplicații de succes ale acestei tehnologii.

Articolul este structurat astfel:

1. Scurtă incursiune în istoria 3D PRINT.
2. Câteva aplicații de succes în medicină.
3. Viitorul tehnologiei din perspectiva specialiștilor.

#### Cuvinte-cheie:

print, 3D, brevet, stereolithography, Selective Laser Sintering, three-dimensional, objects, țesuturi, bio-ink

<sup>1</sup> Corina Mihaela BAR este studentă a facultății de Inginerie Medicală din cadrul Universității Politehnice București

<sup>2</sup> Cornell University, INSEAD, and WIPO (2019); *The Global Innovation Index 2019: Creating Healthy Lives - The Future of Medical Innovation*, Ithaca, Fontainebleau, and Geneva. ISSN 2263-3693; ISBN 979-10-95870-14-2

*Abstract:*

In 2019, World Intellectual Property Organization published the report “GLOBAL INNOVATION INDEX 2019” with the subtitle “Creating Healthy Lives – The Future of Medical Innovation” where 3D Printing technology is specifically mentioned as a promising direction for the future of medical equipment. In this article we will present several successful applications of said technology.

The article is organized as follows:

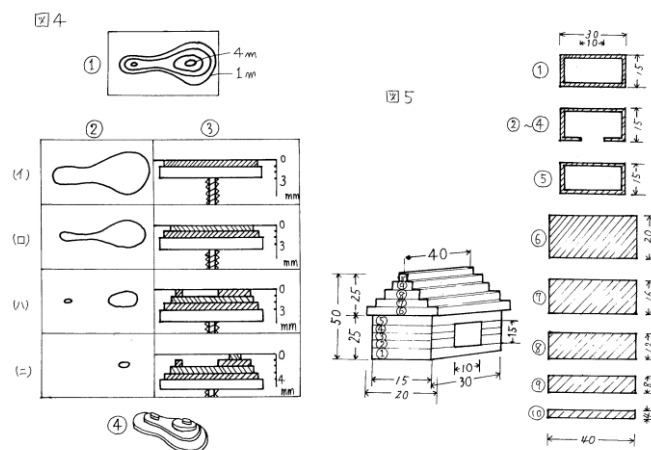
1. Brief history of 3D Printing.
2. Several applications of great success in medicine.
3. Future of technology from specialists' perspective.

Keywords:

printing, 3D, patent,  
stereolithography,  
Selective Laser Sintering,  
three-dimensional,  
objects, tissues, bio-ink

**1.** Istoricii domeniului sunt unanimi asupra începuturilor tehnologiei 3D<sup>3</sup>. În 1981 Hideo Kodama a publicat detalii cu privire la o nouă tehnică de realizare rapidă a prototipurilor. Era prima lucrare din viitorul domeniu 3D, care descria modul de depunere, strat după strat, a materialului, tehnică de bază în tehnologia 3D. Kodama folosea imprimarea cu utilizarea de polimeri, și descria modul de depunere încrucișată a straturilor suprapuse, pentru realizarea formei 3D a obiectului dorit. Din păcate Kodama nu a depus brevetul în timpul necesar și, ca urmare, cererea sa nu a fost brevetată. Trebuie menționat faptul că dr. Kodama era jurist specializat în domeniul brevetelor.

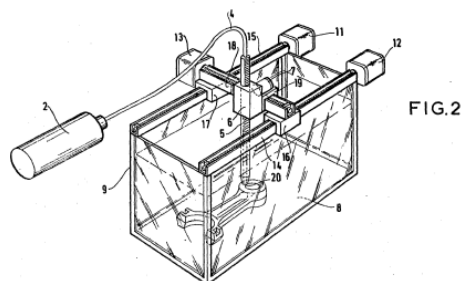
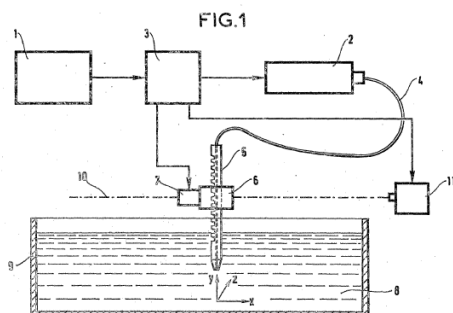
Cererea de brevet avea numărul: *JPS56144478 (A) - STEREOSCOPIC FIGURE DRAWING DEVICE*, și a fost publicată la 10 noiembrie 1981.



**Figura 1.** O parte din figura publicată în cererea de brevet JPS56144478 (A) (intitulată "Promising fields for medical innovation and technologies"), care descrie modul de lucru al sistemului

<sup>3</sup> The Complete History of 3D Printing: From 1980 to the Present Day - 3DSourced, June 7, 2018, <https://3dsourced.com/3d-printers/history-of-3d-printing/>

În 1984, trei ingineri francezi, Alain Le Méhauté, Olivier de Witte și Jean Claude André, depun cererea de brevet "FR2567668 (A1) - Device for producing a model of an industrial part". Solicitant este compania CILAS ALCATEL, din Franța.

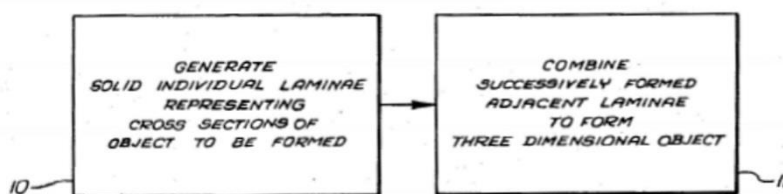


**Figurile 2 și 3.** Schema de principiu și modul de realizare a dispozitivului descris în prima variantă prezentată în document (vezi pp. 12 și 13 din cererea de brevet)

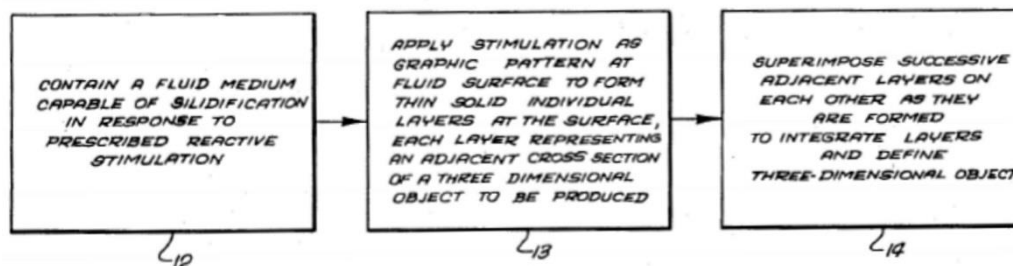
Documentul conține o descriere detaliată a ceea ce se numește "stadiul tehnicii", oferind o soluție diferită față de metodele existente, utilizate în realizarea de modele ale unor obiecte. În brevet sunt descrise pe larg soluțiile tehnice, materialele folosite pentru realizarea modelului, tehnologia și avantajele procedurii. Inventatorii au abandonat brevetul ca ... lipsit de perspective economice.

La trei săptămâni după echipa franceză<sup>4</sup>, Charles Hull a depus cererea sa de brevet cu numărul US4575330 (A), având titlul "Apparatus for production of three-dimensional objects by **stereolithography**". Solicitantul era UVP INC din Statele Unite. În consecință Hull va fi considerat inventatorul sistemului 3D Printing.

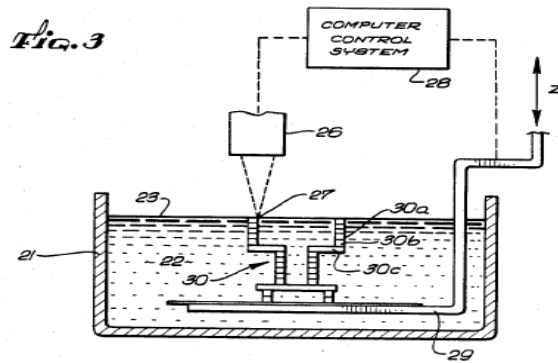
**Fig. 1**



**Fig. 2**



<sup>4</sup> Cererea franceză este depusă la data de 16-07-1984, iar cererea lui Charles Hull este depusă la data de 08-08-1984.



**Figurile 4 și 5.** Imaginile din brevetul lui Hull care descriu procesul tehnologic și schema de principiu a echipamentului de imprimare 3D (preluare din brevetul US4575330 publicat în espacenet)

Metoda utilizată de Hull se numește stereolitografie și se bazează pe utilizarea rășinii. Imprimarea este realizată cu ajutorul luminii ultraviolete care influențează rășina lichidă și o solidifică într-o peliculă solidă, după dorință. Cu alte cuvinte, obiectul este descompus, secționat, în straturi paralele. Aceste straturi sunt reproduse ulterior, strat după strat, din rășina solidificată în UV. Astfel obiectul este recreat strat după strat.

Obiectul original este "secționat" în straturi paralele cu ajutorul calculatorului care va comanda mecanismele de depunerea a straturilor de rășină și aplicarea luminii UV generată de un laser, pe zonele necesar a fi solidificate.

În perioada 1984 – 2004 Hull va mai depune singur sau în colectiv 32 de cereri de brevet de invenție cu directă referire la 3D Printing.

Controversele privind paternitatea sistemului 3D, Kodama sau Hull, vor mai continua probabil multă vreme. Dincolo de aceste controverse am dorit să avem o imagine generală asupra modului în care cele trei invenții au influențat viitorul domeniului.

În tabelul de mai jos am inclus numerele cererilor de brevet și ale inventatorilor. În mod frecvent, în documentul de brevet se pot regăsi titlurile documentelor studiate de inventator în etapa de elaborare a invenției, sau titlurile unor brevete de invenție identificate de expertul examinator în procesul de documentare, și care sunt legate de obiectul invenției. Am înscris în coloana doi perioadele din care provin aceste documente și care premerg data publicării cererii, precum și numărul acestor documente. În coloana trei am inclus perioadele și numerele documentelor de brevet care citează documentul dat ulterior publicării acestuia. Aceste documente sunt un indicator al interesului și influenței unui brevet asupra invențiilor ulterioare din domeniu.

| Brevet                                                                      | Citează brevete din perioada | Este citat în brevete în perioada |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| Cerere JPS56144478<br>Hideo Kodama                                          | -                            | 69 documente 1984 - 2016          |
| Cerere FR2567668<br>Alain Le Méhauté, Olivier de Witte și Jean Claude André | 3 documente 1971 - 1980      | 23 documente 1986 - 2017          |
| Cerere US4575330<br>Charles Hull                                            | 18 documente 1951 - 1977     | 1098 documente 1985 - 2019        |

Tabelul de mai sus ne permite formarea unei imagini, chiar și incomplete, asupra impactului invenției lui Charles Hull asupra evoluțiilor din domeniu; brevetul lui Hull este citat în 1098 de documente de brevet pe o perioadă de circa 34 de ani, cu o medie de 32 de brevete (citări) anual. Cu alte cuvinte, brevetul lui Hull a influențat timp de 32 de ani (și probabil va mai influența) noile invenții din domeniu. Totodată rata anuală mare a citării indică un interes deosebit față de acest domeniu, interes manifestat prin statistica brevetelor. Desigur este o evaluare generală care ar trebui completată cu o statistică a numărului de articole legate de acest subiect, apărute în literatura științifică de specialitate.

Tabelul ne mai atrage atenția și asupra altui aspect: și brevetul francez și cel al lui Hull citează brevete din perioada 1971 – 1980, respectiv, 1951 – 1977. Cu alte cuvinte, cele două invenții nu au apărut din neant, ci existau deja lucrări care au creat probabil terenul necesar pentru realizarea invențiilor.

Revenim la Hull; după obținerea în 1986 a brevetului, Hull va fonda 3D Systems<sup>5</sup> și va produce, în 1987, prima imprimantă 3D – SLA-1.

În 1988 Carl Deckard depune o cerere de brevet pentru o tehnologie **SLS - Selective Laser Sintering** (Sinterizare Selectivă cu ajutorul Laserului, t.n.). Soluția propusă utiliza în locul rășinilor polimeri în stare de praf. Pentru solidificare se folosește, ca și în cazul SLA, un laser. Brevetul a fost depus simultan la Oficiul olandez de brevete, cu numărul de înregistrare și denumirea: "NO920877 (L) - FREMGANGSMAATE OG APPARAT FOR AA TILVIRKE DELER VED SELEKTIV SINTRING", și la Oficiul de brevete și mărci al Statelor Unite ale Americii, cu numărul de înregistrare și titlul: "US2019240869 (A1) - SYSTEMS AND METHODS FOR PRODUCING CONSUMABLE POWDER". Data depunerii la ambele Oficii este: 17-10-1986.

Vom remarca faptul că cererea depusă în Olanda nu are nicio citare și nici nu este citată ulterior publicării de alte brevete. În schimb cererea depusă în SUA citează 18 documente din perioada 1934 – 1986; de remarcat faptul că toate documentele citate provin din raportul de documentare întocmit de examinatorul oficiului american; brevetul lui Deckard este citat, ulterior publicării, în circa 700 de cereri de brevet din perioada 1988 – 2017. Familia de brevete creată în jurul acestui document cuprinde 84 de cereri depuse în diferite țări.

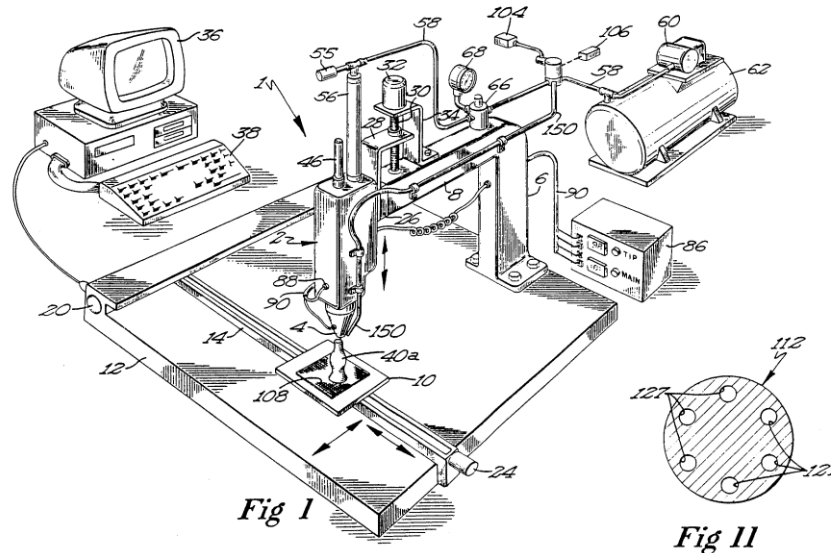
Brevetul va fi licențiat de Universitate, care este și titularul brevetului, firmei DTM Ink pentru producție și exploatare<sup>6</sup>. În paranteză fie spus, brevetul va aduce venituri impresionante Universității.

*Cursa pentru soluții tehnice mai bune continuă și, în 1989, Scott Crump va depune o cere de brevet cu numărul și titlul: "US5121329 - Apparatus and method for creating three-dimensional objects", cerere depusă la data de 30-10-1989, iar brevetul va fi eliberat la data de 9 iunie 1992. Am găsit în literatură afirmația că titlul brevetului din 1989 era "Fused Deposition Modeling", ceea ce nu se confirmă nici în espacenet, nici în baza de brevete Google Patent și nici în baza de brevete a Oficiului American. Expresia "Fused Deposition Modeling" va fi folosită de inventator în titlul unei cereri de brevet ulterioare.*

<sup>5</sup> <https://www.3dsystems.com/our-story>

<sup>6</sup> O excelentă descriere a istoriei brevetului se găsește în: "Selective Laser Sintering, Birth of an Industry" <https://www.me.utexas.edu/news/news/selective-laser-sintering-birth-of-an-industry>

Firma *Stratasys*, care a fost solicitantă în cererea de brevet, și la care Scott era coacționar, va produce prima imprimantă 3 FDM în 1991. Concurența dintre SLA-1 și FDM era acerbă, fiecare soluție având avantaje și dezavantaje.



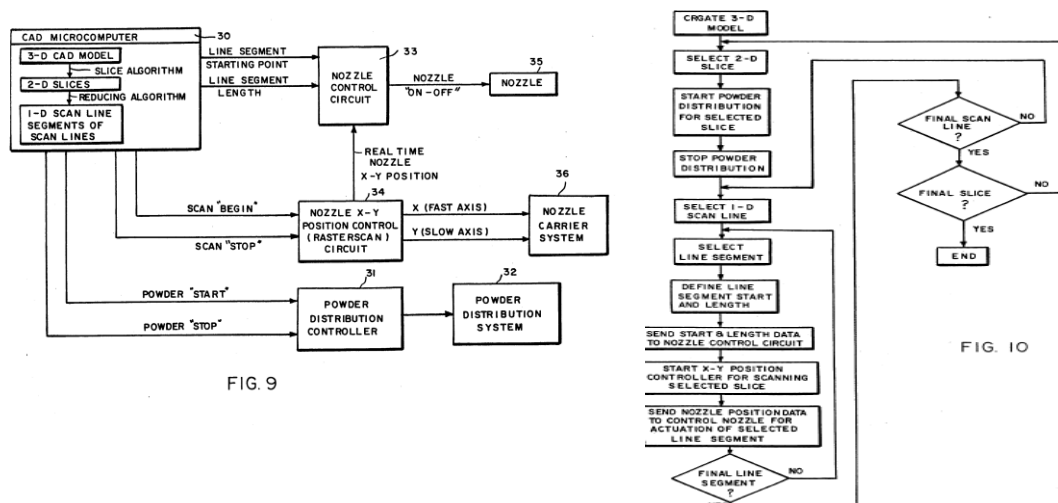
**Figura 6** – Schema de principiu a echipamentului Scott  
(preluare din brevetul US5121329)

În 1989 este creat în Germania echipamentul EOS; aparatul a fost conceput de Hans Steinbilcherr.

La 8-12-1989 MIT depune o cerere de brevet având numărul de publicare US5204055 și titlul "THREE-DIMENSIONAL PRINTING TECHNIQUES".

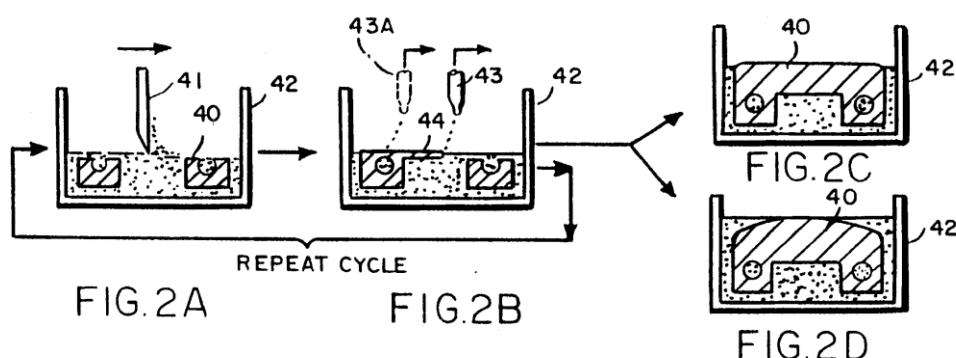
Rezumatul brevetului descrie conținutul astfel:

*"Un procedeu pentru fabricarea unui compus prin depunerea unui prim strat de material pulbere într-o regiune restrânsă, urmată de depunerea unui material liant în regiuni selectate din stratul de pulbere, pentru a produce un strat de pulbere legată în regiunile selectate ale suprafeței pe care se află materialul pulverulent, obținându-se compozitul dorit.. Aceste etape sunt repetate de mai multe ori pentru a produce straturi succesive ale regiunilor selectate de compozit de pulbere lipite, pentru a forma structura dorită. Materialul de pulbere rămas nelegat este apoi îndepărtat. În unele cazuri, corpul obținut poate fi prelucrat în continuare, de exemplu, prin încălzirea acestuia, pentru a consolida și mai mult lipirea particulelor (t.n.)".*



**Figura 7.** Schema de principiu a conducerii procesului de imprimare și schema logică a programului de calculator

Al doilea brevet la care facem referire are numărul US5387380 și titlul "THREE-DIMENSIONAL PRINTING TECHNIQUES"; cererea a fost depusă la 5-06-1992.

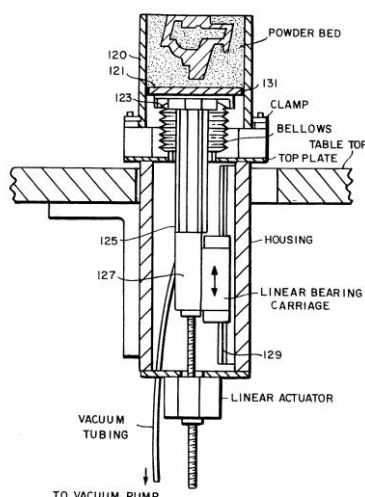


**Figura 8.** Schema de principiu a imprimării 3D conform tehnologiei descrise în brevetul US5387380

FIG 2A prezintă depunerea materialului pulverulent, 2B - pulverizarea liantului lichid folosind tehnologia de la ink-jet. FIG 2C, respectiv, 2D reprezintă piesa generată în fază intermediară, respectiv, finală.

În partea intitulată "BRIEF DESCRIPTION OF THE INVENTION" este descris mecanismul de depunere a pulberii și liantului. Autorii fac apel la tehnologia folosită în imprimantele cu jet de cerneală, "ink-jet". Aceste imprimante sunt adaptate pentru modul specific de lucru, și anume: se depune un strat din materialul pulverulent pe suprafața de lucru (2A). În spațiile determinate de coordonatele piesei de realizat se pulverizează liantul lichid (2B). Pulverizarea se face folosind tehnologia de la imprimantele cu jet. După prima trecere procesul se reia cu întinderea următorului strat peste cel anterior prelucrat; zonele de depunere sunt controlate de calculator, urmărind coordonatele specifice noului strat. În final, materialul rămas este adunat și poate fi reutilizat (2D).

Firma ZCorp, una dintre marile firme ale timpului, implicată în tehnologii 3D, va lansa prima imprimantă în tehnologie 3D ZCorp Z402. Deși inițial tehnologia s-a numit Zprinting, ulterior a devenit Color Jet. Materialul prăfos folosit în prima versiune era bazat pe amidon și tencuială; liantul era un material pe bază de apă.



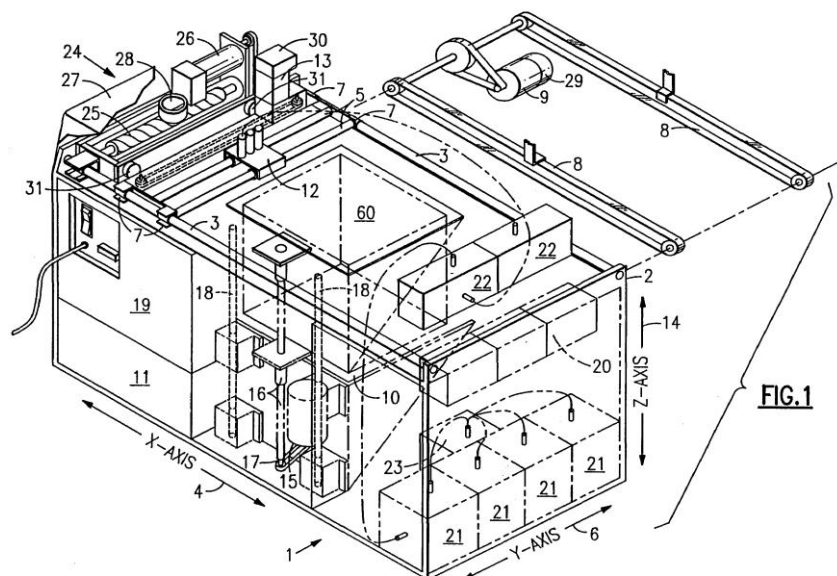
**Figura 8** – Schema de principiu a aparatului

Royden Sanders depune la data de 26-08-1993 cererea cu numărul US19930112437 la Oficiul american, cerere cu care își va asigura ulterior prioritatea<sup>7</sup>; va depune la data de 17-08-1994 o cerere de brevet PCT la Organizația Mondială a Proprietății Intelectuale - OMPI cu numărul WO9505943 (A1) și titlul "3-D MODEL MAKER". Va cere protecție într-o serie de state printre care China, Canada, Japonia, dar și un brevet european prin Oficiul European de Brevete - OEB; cererea depusă la OEB are numărul EP0715573 (A1) și titlul: "3-D MODEL MAKER". În toate cazurile solicitantul era firma *Solidscape*, care va și produce imprimanta 3D bazată pe invenția lui Sanders.

Spre deosebire de alte imprimante, aceasta va realiza modele în ceară. Aceste mulaje de precizie erau ulterior utilizate ca suport pentru realizarea finală a obiectului din alte materiale. În 1994 este realizată, în baza aceluiași brevet, imprimanta *Model Maker*, care a avut o largă utilizare în industria bijuteriilor.

În figura 9 am reprodus modelul imprimantei, publicat în cererea de brevet a lui Sanders.

<sup>7</sup> O explicație simplificată pentru cititorul nespecialist în domeniul protecției prin brevet. Prin înregistrarea cererii la Oficiul național, în acest caz cel american, solicitantul își creează un "spațiu de manevră" de 18 luni în care poate depune cererea la alt Oficiu național sau regional, sau la Organizația Mondială, formulând o cerere PCT. În procesul de examinare ulterioară în Oficiile indicate în cerere, examinatorul expert va lua în considerație, în analiza noutății, numai brevetele anterioare datei de depunere a cererii inițiale la primul oficiu.



**Figura 9. Modelul imprimantei Sanders (EP0715573 (A1))**

În 1997 a fost creată firma *Arcan*, specializată în tehnologiile 3D pentru metal. Era singura formă specializată în imprimante 3D care foloseau fuziunea electronică (*Electron Beam Melting*). În aceeași perioadă firma *Objet Geometries*, creată în 1998 în Israel, a introdus tehnologia *PolyJet 3D* pe piața mondială.

## 2. Câteva aplicații ale tehnologiei 3D în medicină

*"Oamenii mor nu deoarece corpul lor se prăbușește, ci pentru că cedează o parte fără de care organismul uman nu poate supraviețui"*<sup>8</sup>.

Timpul mediu de așteptare pentru un transplant de cord este de 4 luni, și de 5 ani pentru un rinichi<sup>9</sup>. De aceea posibilitatea de a crea organe viabile folosind tehnologia 3D Print devine inestimabilă. Specialiștii domeniului apreciază că în prezent sunt patru domenii de aplicare a tehnologiilor 3D în medicină, cu rezultate remarcabile: pielea, inima, părul și ficatul<sup>10</sup>.

Deși pielea este cel mai mare organ al corpului uman, structura biologică a pielii este una dintre cele mai simple. Pielea generată cu tehnologia 3D nu reprezintă un interes major doar pentru medicină, ci și pentru firmele care produc diferitele creme pentru regenerarea pielii, precum L'Oréal. Pielea 3D va oferi un excelent suport pentru testarea și perfecționarea cremelor, evitându-se testarea pe subiecți umani. De aceea firme precum L'Oréal investesc sume importante în aceste cercetări.

De un real interes se bucură pielea generată în 3D și din partea celor care fac tatuaje, deoarece permite pregătirea începătorilor fără a risca ... pielea clienților.

<sup>8</sup> "When people die, it's not because their body shuts down, but because one part fails, which the body can't survive without". - An Introduction to 3D Printed Organs and 3D Bioprinting - 3DSourced, <https://3dsourced.com/3d-printers/3d-printed-organs-bioprinting/>

<sup>9</sup> Gift of Life - <https://www.giftoflife.org/page/content/aboutus>

<sup>10</sup> An Introduction to 3D Printed Organs and 3D Bioprinting - 3DSourced, <https://3dsourced.com/3d-printers/3d-printed-organs-bioprinting/>

În medicina curentă, grefa de piele este metoda curentă de tratare a persoanelor cu arsuri. Grefa de piele, deși foarte apreciată ca metodă de tratament, este departe de a fi perfectă: por apăsarea sângerări abundente, este o procedură lungă și dureroasă, pot apărea infecții etc., iar timpul de recuperare este mare<sup>11</sup>. Vom prezenta mai jos experiența a două instituții care se ocupă de generarea 3D a pielii.

Sfârșitul secolului trecut a adus primele aplicații ale imprimării 3D din domeniul medical. Specialiștii de la "*Wake Forest Institute for Regenerative Medicine*<sup>12</sup>" au creat în tehnologie 3D prima vezică sintetică umană. Ulterior au acoperit vezica aceasta cu celule ce proveneau din țesutul pacientului. Prin acest procedeu a fost semnificativ redusă posibilitatea de rejectare a vezicii de către organismul pacientului.

Astăzi, în Institutul de medicină regenerativă Wake Forest lucrează peste 300 de cercetători din domenii precum: inginerie biomedicală și chimie, biologie celulară și moleculară, biochimie, farmacologie, psihologie, ingineria materialelor, nanotehnologiei, protetică, medicină și chirurgie.

Am văzut mai sus că diversele tehnologii din domeniul 3D folosesc materiale variate atât ca material de bază, cât și ca liant. De asemenea, diferite sunt și metodele de depunere a materialului și liantului. Și în domeniul aplicațiilor medicale se folosesc materiale și tehnologii de "legare" specifice. O foarte bună introducere în acest domeniu este ghidul elaborat de Wake Forest<sup>13</sup>.

Materialul de bază folosit în aplicațiile medicale ale tehnologiei 3D îl constituie celulele. Este de dorit ca celulele folosite în generarea de organe să fie de bună calitate. Pentru aceasta, uneori se extrag celulele din fragmente de țesut de dimensiuni reduse (circa 2x3 cm). Celulele extrase sunt înmulțite prin amestecarea cu factori de creștere, și astfel sunt multiplicare. Multiplicarea celulelor este foarte rapidă. Autorii ghidului vorbesc despre o cantitate de celule multiplicare în 6 săptămâni, care ar acoperi, dispuse într-un strat, un teren de fotbal.

Există celule ce nu pot fi multiplicare în afara organismului, precum cele ale inimii, ficatului, nervilor, pancreasului etc. În aceste cazuri se recurge la celulele stem care au proprietatea de a se transforma în diferite tipuri de celule. Asemenea celule se găsesc în lichidul amniotic și țesuturile placentare. În mod tradițional se recurgea la celule stem aflate în țesutul embrionar. Celulele stem prelevate din sursele amintite au marele avantaj față de cele din țesutul embrionar de a nu dezvolta tumori.

După obținerea celulelor se trece la construcția unui eșafodaj similar celui al țesutului sau al unui organ. O tehnică frecvent utilizată este electrospinning-ul.

Într-o prezentare foarte simplificată, atunci când este aplicată unei picături de lichid o tensiune electrică foarte înaltă, picătura de lichid se electrizează și, prin acțiunea forțelor de respingere formate, picătura se întinde, devenind un fir lung de grosimea nanometrilor<sup>14</sup>.

<sup>11</sup> Vezi mai sus.

<sup>12</sup> <https://school.wakehealth.edu/Research/Institutes-and-Centers/Wake-Forest-Institute-for-Regenerative-Medicine>

<sup>13</sup> ABCs of Organ Engineering - Wake Forest School of Medicine; <https://school.wakehealth.edu/Research/Institutes-and-Centers/Wake-Forest-Institute-for-Regenerative-Medicine/Research/ABCs-of-Organ-Engineering>

<sup>14</sup> <https://en.wikipedia.org/wiki/Electrospinning>

Subliniem faptul că respectiva tehnică este cunoscută și brevetată din 1902. Brevetul are numărul US705691 (A) și titlul "METHOD OF DISPERSING FLUIDS". Inventator este MORTON WILLIAM JAMES. Deși depus în 1902 și publicat tot în 1902, brevetul începe să fie citat după 1940 în 47 de brevete de invenție ulterioare, cel mai mare număr de citări fiind după 1998, când aplicațiile 3D în medicină capătă amploare.

Am reprodus în figura 10 pagina cu desenul explicativ din brevetul din 1902.

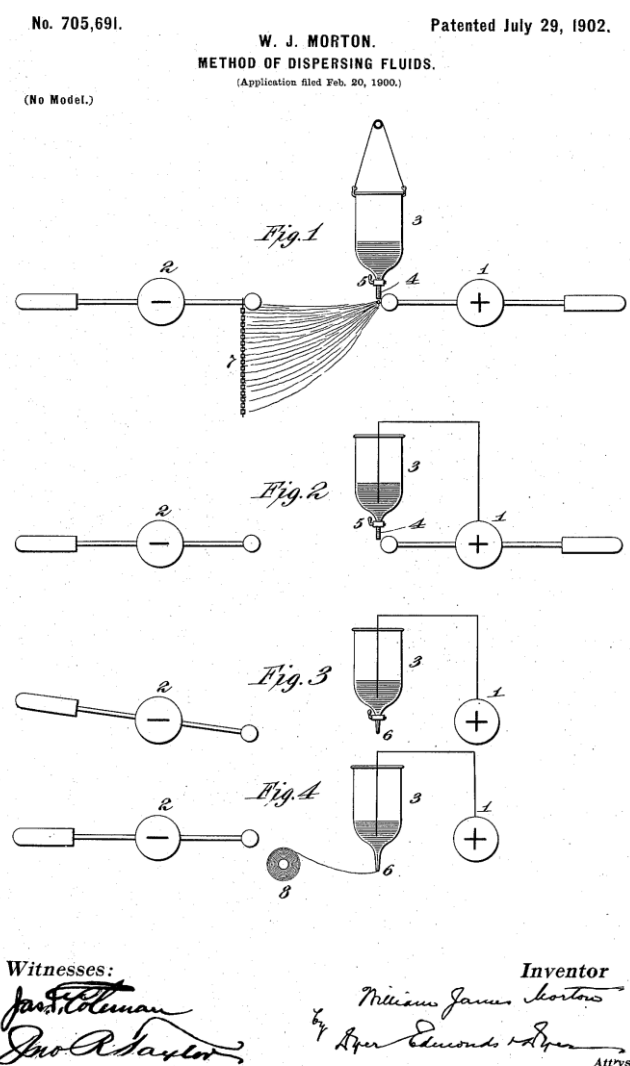


Figura 10. Tehnica de spinning așa cum a fost prezentată în brevetul din 1902

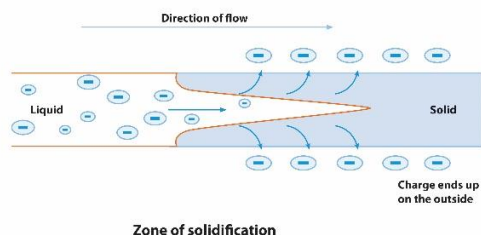


Figura 11. Formarea firului sub efectul câmpului electrostatic

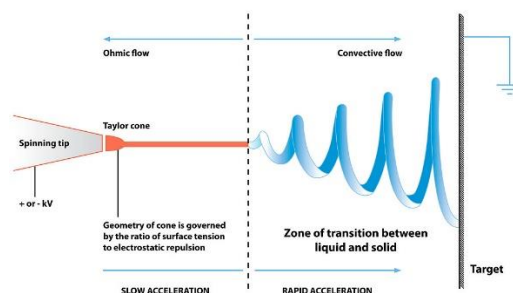
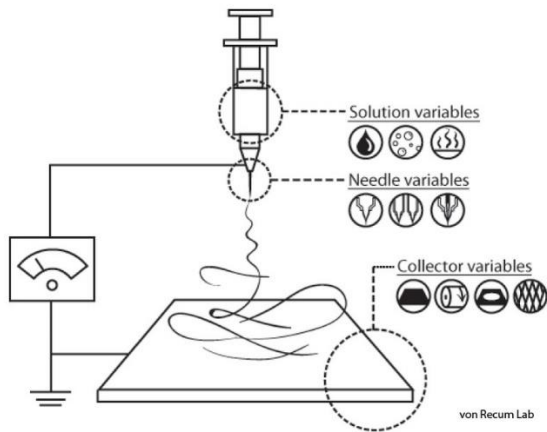
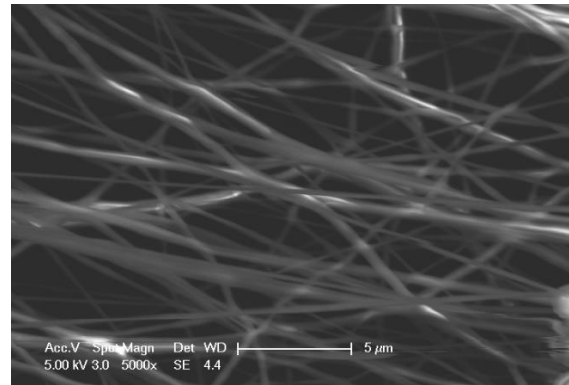


Figura 12. Apariția conului Tyler din care se formează pachetul de fire



**Figura 13.** Schema de principiu a aparatului



**Figura 14.** Pachet de firele rezultate

Acest procedeu este folosit în prezent pentru a crea eșafodajul pentru vasele sanguine, mușchi și tendoane. Aparatura necesară este produsă de firme specializate.

Imprimarea celulelor se face utilizând tehnologia 3D. În țesuturile vii, dispunerea celulelor nu este întâmplătoare, ci urmează o ordine foarte strictă. Ca urmare, realizarea de țesuturi vii în laborator necesită respectarea strictă a acestei organizări celulare.

Pentru a realiza precizia cerută a depunerii, primele imprimări au fost făcute cu ajutorul unor imprimante cu jet de cerneală folosite curent în birouri, dar adaptate la nevoile de imprimare a celulelor. Celulele au fost plasate în cartușele pentru cerneală, iar imprimanta a fost programată să se imprime într-o anumită ordine. Această imprimantă este astăzi, la propriu, piesă de muzeu în Muzeul medicinei.

În 2016 Wake Forest anunța că a reușit, după 10 ani de studii și cercetări, să imprime structuri de țesut viu cu ajutorul imprimantelor 3D specializate. Mai mult, cercetătorii au reușit imprimarea de structuri auriculare, osoase și musculare, care, implantate în animale, au devenit funcționale și au dezvoltat un sistem de vase sanguine.

Experiența câpătată a permis generarea de țesuturi vii care au înlocuit cu succes țesuturi avariate sau bolnave ale unor pacienți umani.

Este posibil ca această prezentare simplificată să creeze falsa impresie că imprimarea 3D a rezolvat toate problemele. Rămân însă două aspecte care completează întregul proces: testarea calității produsului, precum și verificarea funcționalității produsului.

Pentru testarea calității țesuturilor generate, se recurge la o familie de microscopie precum:

- i. Microscopul optic de mare rezoluție, cu lumină, permite verificarea dimensiunilor și activitatea celulelor modificate pentru a fi siguri că acestea își vor efectua corect sarcinile în corpul pacientului. Microscopul optic modern permite vizualizarea imaginii integrale a unui organ generat prin 3D.
- ii. Microscopul cu baleiaj laser confocal permite obținerea unor imagini de înaltă rezoluție a țesuturilor dense. Acest tip de microscop permite descompunerea imaginii punct cu punct și reasamblarea ei ulterioară, cu ajutorul calculatorului.
- iii. Microscopul electronic cu baleiaj permite vizualizarea detaliilor minuscule de la suprafața materialelor și a eșafodajelor țesuturilor generate cu un nivel de rezoluție net superior microscopelor optice.

La Wake Forest verificarea funcționalității țesuturilor se face în băi special amenajate, unde țesuturile sunt supuse acțiunii agenților chimici și impulsurilor electrice. Scopul testelor este verificarea normalității reacției țesutului generat. Verificarea se face prin compararea răspunsului țesutului generat cu cel al țesutului natural.

În ianuarie 2017 Universitatea Carol III din Madrid<sup>15</sup> a prezentat un prototip al unei bio-imprimante 3D care poate crea o piele umană complet funcțională. Această piele este potrivită pentru transplanturi de piele sau pentru utilizări în activități de cercetare sau testare a unor produse cosmetice, chimice sau farmaceutice.

Cererea de brevet a fost inițial depusă la Oficiul Spaniol de Brevete și Mărci la data de 13-05-2014, cu numărul de înregistrare ES20140030701. În anul 2015 este depusă de CIEMAT<sup>16</sup> o cerere PCT cu numărul WO2015173206 (A1) și titlul: *"Artificial Dermis, Artificial Skin, Methods For Their Preparation And Their Uses"*. Unul dintre autorii invenției, profesorul José Luis Jorcano, a afirmat că: "această piele poate fi transplantată la pacienți sau utilizată în întreprinderi pentru testarea produselor chimice sau cosmetice, sau a produselor farmaceutice [...] la prețuri compatibile cu utilizarea lor."

În comunicatul Universității<sup>17</sup> se arată că această piele este unul dintre primele organe umane vii create prin tehnologia bio-imprimării, disponibile pe piață. Pielea umană este reprodusă în structura sa naturală cu un strat exterior, epiderma, cu stratul său cornos cu rol protector împotriva acțiunilor mediului exterior, precum și un al doilea strat, derma. Acest al doilea strat este format din fibroblaste care produc collagen, proteina care conferă pielii elasticitate și rezistență mecanică.

Folosirea metodei necesită o foarte bună cunoaștere a *"modului în care sunt amestecate componentele biologice, condițiile de lucru necesare evitării deteriorării celulelor și cunoașterea modului de depunere corectă a produsului"*. Procesul de depunere al bio-ink-urilor se face sub controlul strict al calculatorului. Bio-ink-urile sunt brevetate de CIEMAT și licențiate către firma BioDan Group.

Procesul de producere a pielii poate decurge pe două căi diferite, în funcție de destinația finală a produsului:

- i. producția la scară industrială a pielii alogene pornind de la un stoc de celule realizate la scară mare, și destinată proceselor industriale;
- ii. pentru a crea o piele autologă, fabricată de la caz la caz pornind de la celulele pacientului cu scopuri terapeutice, precum tratarea arsurilor grave.

"Folosim numai celule și compuși umani pentru a produce o piele bioactivă care poate genera propriul collagen uman, evitând astfel utilizarea collagenului animal folosit în alte metode".

Aici punem punct primei părți a acestui articol.

<sup>15</sup> January 23, 2017 Universidad Carlos III de Madrid - Oficina de Información Científica Scientists - <https://www.sciencedaily.com/releases/2017/01/170123090630.htm>

<sup>16</sup> FUNDACION TEKNIKER [ES]; CT DE INVESTIGACIONES ENERGÉTICAS MEDIOAMBIENTALES Y TECNOLÓGICAS CIEMAT [ES]; CT COMUNITARIO DE SANGRE Y TEJIDOS DE ASTURIAS CCST [ES] ± (FUNDACION TEKNIKER,; CENTRO DE INVESTIGACIONES ENERGÉTICAS, MEDIOAMBIENTALES Y TECNOLÓGICAS (CIEMAT),; CENTRO COMUNITARIO DE SANGRE Y TEJIDOS DE ASTURIAS (CCST))

<sup>17</sup> January 23, 2017 Universidad Carlos III de Madrid - Oficina de Información Científica Scientists - <https://www.sciencedaily.com/releases/2017/01/170123090630.htm>

ANEXA 1 - Definițiile câtorva termeni folosiți în articol, și prescurtările acestora<sup>18</sup>

|                           |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Stereolithography</b>  | SLA         | SLA<br>Refers to <b>Stereolithography</b> and this is a resin-based 3D printing technique. The printing takes place with the help of Ultraviolet light which influences the liquid resin and cures it into a solid layer as desired.                                                                                                 |
| Selective Laser Sintering | SLS         | SLS refers to <b>Selective Laser Sintering</b> and this is a 3D printing technique which uses powdered printing materials to create the 3D objects instead of resins. Similar to SLA, this process too uses a laser to facilitate the 3D printing process.                                                                           |
| 3D Printing               | 3D Printing | <b>3D printing</b> is any of various processes in which material is joined or solidified under computer control to create a three-dimensional object, with material being added together (such as liquid molecules or powder grains being fused together). 3D printing is used in both rapid prototyping and additive manufacturing. |
| Electron Beam Melting     | EBM         | specialize in metal 3D printer machines                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

<sup>18</sup> Am folosit definițiile din limba engleză așa cum le-am găsit în dicționarul de specialitate.