



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL



**ESCUELA SUPERIOR DE INGENIERIA QUIMICA E INDUSTRIAS EXTRACTIVAS
SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**“DESARROLLO DE UN SISTEMA DE IMPRESIÓN EN 3D PARA STENTS
POLIMÉRICOS BIODEGRADABLES DE PLLGA POLIÁCIDO (L-LÁCTICO-CO-
GLICÓLICO) Y PDLLGA POLIÁCIDO (DL-LÁCTICO-CO-GLICÓLICO)”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS EN INGENIERÍA METALURGICA

Presenta:

Ing. Francisco Antonio Rivera Rojas

Directores de tesis:

Dra. Mónica de la luz Corea Téllez

Dr. Jorge Isaac Chairez Oria

Ciudad de México, 2018



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

SIP 14 BIS

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México siendo las 14:00 horas del día 25 del mes de Junio del 2018 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de ESIQIE para examinar la tesis titulada:

"Desarrollo de un sistema de impresión en 3D para STENTS poliméricos biodegradables de PLLGA poliácido(L-LÁCTICO-CO-GLICÓLICO) y PDLGA poliácido(DL-LÁCTICO-CO-GLICÓLICO)"

Presentada por el alumno:

RIVERA
Apellido paterno

ROJAS
Apellido materno

FRANCISCO ANTONIO
Nombre(s)

Con registro:

A	1	6	0	0	7	7
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de

MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INGENIERÍA METALÚRGICA

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA

Directores de Tesis

DRA. MONICA DE LA LUZ COREA TÉLLEZ

DR. JORGE ISAAC CHAIREZ ORTA
(EXTERNO)

DR. CARLOS GÓMEZ YÁÑEZ



DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES HERNÁNDEZ PÉREZ

DRA. BLANCA ESTELA GARCÍA PÉREZ

ESCUELA SUPERIOR DE INGENIERÍA QUÍMICA E INDUSTRIAS EXTRACTIVAS
SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

DR. HECTOR JAVIER DORANTES ROSALES

EL PRESIDENTE DEL COLEGIO

DRA. GUADALUPE SILVA OLIVER



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESION DE DERECHOS

En la Ciudad de México el día 19 del mes Junio del año 2018, el (la) que suscribe Francisco Antonio Rivera Rojas alumno (a) del Programa de Maestría en Ciencias en Ingeniería Metalúrgica con número de registro A160077, adscrito a ESIQIE, manifiesta que es autor (a) intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de Dra. Mónica de la Luz Corea Téllez y cede los derechos del trabajo intitulado "DESARROLLO DE UN SISTEMA DE IMPRESIÓN EN 3D PARA STENTS BIODEGRADABLES DE PLLGA POLIÁCIDO (L-LÁCTICO-CO-GLICÓLICO) Y PDLGA POLIÁCIDO (DL-LÁCTICO-CO-GLICÓLICO)", al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección francoriver333@gmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Francisco Antonio Rivera Rojas
Fco. Rivera Rojas

Nombre y firma

RESUMEN

Los dispositivos biodegradables muestran un gran potencial en muchas áreas de la medicina y han demostrado su éxito en aplicaciones como suturas. Sin embargo, en el caso de los stents, existen desafíos considerables asociados con el uso de materiales biodegradables. Estos materiales son más débiles que los metales que se usan actualmente para construir los stents; por lo que es difícil garantizar la resistencia para mantener abierta la arteria y aliviar los síntomas de forma aguda. Es por ello, que el diseño de un stent biodegradable es aún complejo, pues necesita un soporte estructural durante un tiempo predecible y apropiado para facilitar la curación de la arteria.

Por ello, este proyecto de investigación se centró en el desarrollo de un sistema de impresión 3D para stents poliméricos biodegradables de PLGA poliácido(láctico-co-glicólico) en sus dos enantiómeros: PLLGA poliácido(L-láctico-co-glicólico) y PDLLGA poliácido(DL-láctico-co-glicólico) y tres composiciones 70:30 %p, 80:20 %p y 90:10 %p (ácido L-láctico ó DL-láctico %p: ácido glicólico). Los copolímeros de PLGA se sintetizaron al alto vacío (Schlenk) por polimerización por apertura de anillo (ROP) y se caracterizaron mediante difracción de rayos X (DRX), espectrometría de masas Maldi-Tof, calorimetría diferencial de barrido (DSC) y espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR).

Para la impresión 3D, la geometría del stent se diseñó mediante el software SOLIDWORKS 2016 y se adaptó para su impresión en el software REPERTIER HOST.

El sistema de impresión 3D constó de un sistema en serie de una bomba de infusión que contenía el polímero disuelto en acetona y se hacía fluir hacia la impresora 3D, a través del fusor. Éste permitía que el material se imprimiera en los tres ejes cartesianos sobre una placa metálica.

A la bomba de inyección se le acopló cánula de acero inoxidable para la conexión entre la bomba y el fusor de la impresora. La impresora 3D se construyó a partir de su manual de ensamble y se programó para su funcionamiento con el software Arduino 1.6.1.

Se determinaron las condiciones de operación del sistema de impresión 3D, con una velocidad de inyección del polímero en la bomba de infusión de 0.09 mL/min, mientras que la velocidad de impresión fue de 0.08 mL/min a una temperatura de 200 °C.

ABSTRACT

Biodegradable devices show great potential in many areas of medicine and have proven successful in applications such as sutures. However, in the case of stents, there are considerable challenges associated with the use of biodegradable materials. These materials are weaker than the metals currently used to build the stents; so it is difficult to guarantee resistance to keep the artery open and relieve symptoms acutely. That is why the design of a biodegradable stent is still complex, because it needs a structural support during a predictable and appropriate time to facilitate the healing of the artery.

Therefore, this research project focused on the development of a 3D printing system for biodegradable polymeric stents of PLGA polyacid(lactic-co-glycolic) in its two enantiomers: PLLGA polyacid(L-lactic-co-glycolic) and PDLLGA polyacid(DL-lactic-co-glycolic) and three compositions 70:30% p, 80:20% p and 90:10% p (L-lactic acid or DL-lactic acid% p: glycolic acid). The PLGA copolymers were synthesized in high vacuum (Schlenk) by ring-opening polymerization (ROP) and characterized by X-ray diffraction (XRD), Maldi-Tof mass spectrometry, differential scanning calorimetry (DSC) and infrared spectroscopy with Fourier transform (FT-IR).

For 3D printing, the geometry of the stent was designed using the SOLIDWORKS 2016 software and adapted for printing on the REPERTIER HOST software.

The 3D printing system consisted of a serial system of an infusion pump that contained the polymer dissolved in acetone and flowed to the 3D printer, through the melter. This allowed the material to be printed on the three Cartesian axes on a metal plate.

The stainless steel cannula was attached to the injection pump for the connection between the pump and the fuser of the printer. The 3D printer was built from its assembly manual and was programmed to work with the Arduino 1.6.1 software.

The operating conditions of the 3D printing system were determined, with an injection speed of the polymer in the infusion pump of 0.09 ml/min, while the printing speed was 0.08 ml/min at a temperature of 200 °C.

AGRADECIMIENTOS

- A CONACyT, por su apoyo durante el proyecto de investigación.
- Al centro de Nanociencias y Micro y Nanotecnologías, por su apoyo en los análisis de Espectrometría de masas Maldi-Tof y Difracción de rayos X.
- Al DIMM, por su apoyo en los análisis de Calorimetría diferencial de barrido y Espectrofotometría infrarroja.

DEDICATORIAS

A mi madre por ser mi soporte en esta vida.

OBJETIVOS

Objetivo General

Desarrollar un sistema de impresión 3D para la obtención de stents poliméricos biodegradables de PLLGA poliácido(L-láctico-co-glicólico) y PDLLGA poliácido(DL-láctico-co-glicólico)

Objetivos Específicos

- **Sintetizar los copolímeros de PLGA, PLLGA poliácido(L-láctico-co-glicólico) y PDLLGA poliácido(DL-láctico-co-glicólico) mediante polimerización por apertura de anillo (ROP) al alto vacío con diferentes proporciones de ácido láctico y glicólico 70:30, 80:20 y 90:10 %p:%p.**
- **Caracterizar las dos series de PLGA por difracción de rayos X (DRX), espectrometría de masas Maldi-Tof, calorimetría diferencial de barrido (DSC) y espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR).**
- **Construir y programar por Arduino el sistema de impresión en 3D para obtener los stents poliméricos de PLGA.**
- **Determinar las condiciones de impresión: volumen de disolvente, velocidad de inyección y velocidad y tiempo de impresión para obtener un stent polimérico biodegradable de PLGA**

INTRODUCCIÓN

Los stents han emergido como una modalidad de tratamiento para la aterosclerosis desde su introducción en el mercado de E.U.A., a principios de los años noventa. Estas tecnologías se utilizan en el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica coronaria y periférica. Los stents biodegradables ofrecen el potencial de mejorar las tasas de permeabilidad a largo plazo proporcionando apoyo suficiente para que la arteria se regenere. [1,2,3]

Los primeros stents que se diseñaron presentaban una plataforma de metal elaborada generalmente de acero inoxidable 316L y otras aleaciones como: cromo-cobalto y níquel-titanio. Éstos se encontraban recubiertos por matrices poliméricas no biodegradables [4]. Posteriormente, el uso de estos polímeros fue reemplazado, al notarse que contribuían a la generación de trombos. Debido a ello, se comenzó a utilizar polímeros biodegradables a fin de eliminar los posibles efectos colaterales y disminuir el riesgo de una futura intervención para la remoción del stent. [5,6]

Las ventajas de un stent biodegradable incluyen: (i) el stent se degrada y es absorbido por el cuerpo por lo tanto, no requiere de una intervención quirúrgica para su remoción; (ii) el ablandamiento gradual del material no sólo permite una transferencia suave de la carga mecánica desde el stent a la cicatrización de la arteria, sino que también la imposición permanente de tensiones extremadamente elevadas en la arteria con el stent; y, (iii) el stent polimérico puede ser un depósito micrométrico para la incorporación de fármacos: esto es, la degradación y erosión del polímero puede mejorar la cinética de liberación del fármaco. [7]

El proceso de diseño de un stent es complejo, ya que el dispositivo posee geometrías específicas que deben adaptarse al radio de la arteria y condiciones de carga como presión arterial y presión del flujo sanguíneo; estas condiciones también repercuten en el proceso de degradación del dispositivo.

Es por ello que, este trabajo tuvo como objetivo, desarrollar un sistema de impresión 3D para stents biodegradables de PLGA poliácido(láctico-co-glicólico) El diseño del método de impresión consistió en la elaboración del stent mediante SOLIDWORKS, volumen de disolvente para la disolución de los

copolímeros, el acoplamiento de una bomba de infusión a una impresora 3D y su programación, la determinación de la velocidad y el tiempo de impresión, para así obtener los stents biodegradables de PLGA mediante impresión 3D.

RESUMEN	ii
ABSTRACT	iv
AGRADECIMIENTOS	vi
DEDICATORIAS	vii
OBJETIVOS	viii
INTRODUCCIÓN	ix
ÍNDICE	xi
ÍNDICE DE FIGURAS	xiv
ÍNDICE DE TABLAS	xvi
PALABRAS CLAVE	xvii

CAPITULO I. ANTECEDENTES Y GENERALIDADES

1.1 Polímeros biodegradables	1
1.2 Polímeros sintéticos biodegradables y biocompatibles	1
1.2.1 Poli(p-dioxanona)	1
1.2.2 Poliéster amidas	2
1.2.3 Policaprolactona	2
1.2.4 Poliácido láctico	3
1.2.5 Poliácido glicólico	3
1.2.6 Poliácido(láctico-co-glicólico)	4
1.3 Técnicas de polimerización del PLGA	4
1.4 Aplicaciones del PLGA poliácido(láctico-co-glicólico)	7
1.4.1 Aplicaciones biomédicas del PLGA	8
1.4.2 Andamios porosos de PLGA-HA	8
1.4.3 Andamios fibrosos de PLGA	8
1.4.4 Hidrogeles	9
1.4.5 Microesferas inyectables	9
1.5 Stents	10
1.6 Impresión 3D	10
1.6.1 Clasificación de la impresión 3D	11

1.6.2 Modelado de deposición fundida, FMD	11
1.6.3 Impresión en 3D de cabezal de inyección y cabezal de inyección de tinta	13
1.6.4 Estereolitografía, SLA	13
1.6.5 Trazado 3D	14
1.6.6 Técnicas de tendencia	14
1.7 Impresión 3D de dispositivos médicos	14
1.8 Impresión de stents biodegradables	17

CAPITULO II. MATERIALES Y METODOS

2.1 Materiales	19
2.2 Métodos	19
2.2.1 Síntesis de PLLGA poliácido(L-láctico-co-glicólico) y PDLLGA poliácido(DL-láctico-co-glicólico)	19
2.3 Técnicas de caracterización del PLLGA poliácido(L-láctico-co-glicólico) y PDLLGA poliácido(DL-láctico-co-glicólico)	21
2.3.1 Difracción de rayos X, DRX	21
2.3.2 Calorimetría diferencial de barrido, DSC	21
2.3.3 Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier, FT-IR	22
2.3.4 Espectroscopia de masas Maldi-Tof	22
2.4 Desarrollo del sistema de impresión 3D	22

CAPITULO III. ANALISIS DE RESULTADOS

3.1 Síntesis de los copolímeros de PLLGA poliácido(L-láctico-co-glicólico) y PDLLGA poliácido(DL-láctico-co-glicólico)	26
3.2 Caracterización de los copolímeros de PLLGA poliácido(L-láctico-co-glicólico) y PDLLGA poliácido(DL-láctico-co-glicólico)	27
3.2.1 Difracción de rayos X (DRX)	27
3.2.2 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	29
3.2.3 Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR)	30

3.2.4 Espectrometría de masas Maldi-Tof	31
3.3 Diseño del método de impresión 3D	33
3.3.1 Diseño de stent biodegradable de PLGA	33
3.3.2 Construcción y programación de la impresora 3D	41
3.3.3 Ensamble de la estructura de la impresora 3D	41
3.3.4 Programación de la impresora 3D	46
3.3.4.1 Configuraciones generales	47
3.3.4.2 Configuraciones de la temperatura	47
3.3.4.3 Configuraciones del controlador tipo PID para el manejo de la temperatura en el extrusor	47
3.3.4.4 Configuraciones mecánicas	47
3.3.4.5 Configuraciones adicionales	49
3.3.5 Disoluciones de los copolímeros de PLLGA y PDLLGA	49
3.3.6 Programación de la bomba de infusión	50
CONCLUSIONES	51
BIBLIOGRAFIA	53
ANEXOS	63

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Esquema de la deshidratación de monómeros iniciadores	5
Figura 1.2. Esquema de la polimerización por ROP del PLGA poliácido(láctico-co-glicólico)	6
Figura 1.3. Esquema de impresora (FMD)	12
Figura 2.1. Esquema del proceso de síntesis al alto vacío de los copolímeros de PLGA	20
Figura 2.2. Vista lateral del stent biodegradable	23
Figura 2.3. Sistema de impresión 3D	24
Figura 3.1. Copolímeros de poliácido(L-láctico-co-glicólico) sintetizados al alto vacío	26
Figura 3.2. Difractograma de DRX de los copolímeros 70:30, 80:20 y 90:10 %p:%p de PLLGA poliácido(L-láctico-co-glicólico)	27
Figura 3.3. Difractograma de DRX de los copolímeros 70:30, 80:20 y 90:10 %p:%p de PDLLGA poliácido(DL-láctico-co-glicólico)	28
Figura 3.4. Espectros IR de las dos series de PLLGA poliácido(L-láctico-co-glicólico) y PDLLGA poliácido(DL-láctico-co-glicólico) en las composiciones 70:30, 80:20 y 90:10 %p:%p	31
Figura 3.5. Perímetro del círculo	34
Figura 3.6. Esquema de valores obtenidos	35
Figura 3.7. Mallado del stent	35
Figura 3.8. Cilindro que contendrá el stent	36
Figura 3.9. Primer corte del cilindro	36
Figura 3.10. Cortes triangulares de la base del stent	37
Figura 3.11. Primeros cortes en forma vertical para stent	37
Figura 3.12. Formación del primer rombo	38
Figura 3.13. Cortes circulares y cortes verticales	38
Figura 3.14. Formación del primer rombo intermedio	39
Figura 3.15. Distribución romboédrica	39
Figura 3.16. Vistas del stent diseñado	40
Figura 3.17. Stent en el software REPERTIER HOST	40
Figura 3.18. Parte inferior de la impresora 3D	41
Figura 3.19. Plancha en eje Y	42
Figura 3.20. Eje Y	42

Figura 3.21. Sistema de extrusión	43
Figura 3.22. Eje X	44
Figura 3.23. Construcción de eje Z	44
Figura 3.24. Plancha de calentamiento	45
Figura 3.25. Tablero	46
Figura 3.26. Sistema eléctrico de la impresora 3D	46
Figura 3.27. Stent de poliácido láctico impreso en el sistema 3D	47
Figura 3.28. Conexión de bomba de infusión a impresora 3D	48
Figura 3.29. Impresión de una sección del stent de PLGA poliácido(láctico-co-glicólico)	49

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2.1. Proporciones 2-etil-hexanoato de estaño SnOct ₂ para cada mezcla de monómero deshidratado	20
Tabla 3.1. Porcentaje de cristalinidad de los copolímeros de PLGA	29
Tabla 3.2. Valores experimentales y teóricos de la Tg del PLGA en sus diferentes proporciones	30
Tabla 3.3. Peso molecular promedio de copolímeros de PLGA	32
Tabla 3.4. Condiciones de impresión e inyección	48

PALABRAS CLAVE

PLGA	Poli(ácido láctico-co-glicólico)
FDA	Food and Drug Administration
ROP	Polimerización por Apertura de Anillo
LA	Ácido Láctico
GA	Ácido Glicólico
SL	Línea Schlenk
FA	Fabricación Aditiva
PR	Prototipado Rápido
FLS	Forma Libre de Sólidos
CAD	Diseño Asistido por Computadora
STL	Lenguaje de Teselación de Superficie
ABS	Acrilonitrilo Butadieno Estireno
PLA	Poli(ácido láctico)
PGA	Poli(ácido glicólico)
PLLA	Poli(ácido L-láctico)
PDLLA	Poli(ácido DL-láctico)
PLLGA	Poli(ácido L-láctico-co-glicólico)
PDLLGA	Poli(ácido DL-láctico-co-glicólico)
PA	Poliamidas
PC	Policarbonatos
PCL	Policaprolactona
FMD	Modelado de Deposición Fundida
n-HAp	Nanohidroxiapatita
B-TCP	Fosfato Tricalcico
MC3T3-E1	Preostoblastos
PEG	Poli(etil)englicol
DOX	Doxorrubicina
Tf	Transferrina
PBS	Solución Salina Tamponada con Fosfato

DSC	Calorimetría Diferencial de Barrido
DRX	Difracción de Rayos-X
FT-IR	Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier
Tg	Temperatura de Transición Vítrea

CAPÍTULO I. ANTECEDENTES



1.1 Polímeros biodegradables

Los polímeros cuya base proviene de recursos naturales como animales y plantas se denominan biopolímeros y los polímeros que se desarrollan en sistemas biológicos para la suplementación o reemplazo de cualquier parte del cuerpo se denominan polímeros biocompatibles y los polímeros que se descomponen en moléculas biológicamente aceptables se clasifican como biodegradables.

Estos polímeros se clasifican en dos tipos: polímeros naturales y sintéticos. Los biopolímeros como polisacáridos y proteínas provienen de fuentes renovables o biológicas que comprenden fuentes vegetales, frutas, animales, microbiana y marinas; mientras que los polímeros sintéticos como los poliésteres y polímeros alifáticos se sintetizan químicamente. La importancia comercial de estos polímeros está aumentando debido a su excelente biocompatibilidad y biodegradabilidad [8].

La biodegradación generalmente es catalizada por enzimas y puede involucrar tanto la hidrólisis como la oxidación. Los biopolímeros utilizados en la ingeniería de tejidos, los reemplazos ortopédicos y la ingeniería de andamios tienen un impacto, ya que se degradan en ácidos y otros componentes que pueden ser digeridos o eliminados por el cuerpo humano. Sin embargo, la fácil adaptación de las propiedades mecánicas, químicas y térmicas durante su extracción, síntesis o métodos de modificación es una ventaja adicional.

1.2 Polímeros sintéticos biodegradables y biocompatibles

Los ésteres, anhídridos, diácidos y amidas son compuestos químicos estructurales que pertenecen a este tipo de polímeros. Los enlaces hidrolizables débiles que forman la estructura de los biopolímeros sintéticos, son la principal fuente de biodegradabilidad química o enzimática. Los materiales se descomponen en sus unidades de monómeros y son biológicamente aceptables por el cuerpo humano, teniendo así, importancia en aplicaciones biomédicas.

1.2.1 Poli(p-dioxanona)

Poli p-dioxanona (PDS) son biopolímeros con varias cadenas de éter-éster. Son materiales cristalinos e incoloros utilizados en la fabricación de suturas para cirugías pediátricas, oftálmicas,



plásticas y gastrointestinales; sistemas de administración de fármacos y usos ortopédicos; son de gran interés debido a su biodegradabilidad y su biocompatibilidad. La PDS se degrada en glicoxilato por hidrólisis [9].

Los PDS están principalmente polimerizados por ROP de dioxano, sintetizado por deshidrogenación oxidativa de dietilenglicol usando iniciadores de derivados metálicos como el dietil zinc, el octoato de estaño, trietilaluminio e isopropóxido de aluminio [10].

1.2.2 Poliéster amidas

Las poliéster amidas (PEA) presentan una combinación de éster (-COO-) y grupos amida (-NHCO-). Los grupos éster hidrolizables permiten su degradación, mientras que los enlaces amida debido a sus fuertes interacciones intermoleculares por puentes de hidrógeno, proporcionan la resistencia mecánica y térmica al polímero. Las PEA se desarrollan a partir de diferentes monómeros como: α -aminoácidos, α -hidroxiácidos, depsipéptidos cíclicos, diácidos grasos, dioles, α , ω -aminoalcoholes, cloruros de diacilo y carbohidratos. Estos materiales se puede producir una amplia gama de PEA variando la relación éster/amida, relación alifática y aromática, hidrofiliidad, estereoquímica, grado de funcionalización, arquitecturas moleculares (lineales o hiperramificadas) y distribución de monómeros (ordenados, bloque o al azar) [11]. Las PEA se modifican con grupos colgantes de ácido carboxílico para producir polímeros con alta velocidad de degradación. Los grupos carboxílicos actúan como efecto catalítico sobre la escisión hidrolítica de los enlaces éster en la cadena principal de PEA.

1.2.3 Policaprolactona

La policaprolactona (PCL) es un poliéster alifático, semicristalino con unidades de hexanoato repetidas. Su temperatura de transición vítrea es de $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, punto de fusión varía de 58 a $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ y el tiempo de degradación es de más de 24 meses. Su propiedad depende de su peso molecular y grado de cristalinidad. La PCL presenta una rara propiedad de ser miscible y mecánicamente compatible con muchos otros polímeros como PVC, PS, polibofenol, policarbonatos y caucho natural, que a su vez mejoran sus propiedades [12]



1.2.4 Poliacido láctico

El poliacido láctico (PLA), es un poliéster alifático obtenido de fuentes renovables como el azúcar de maíz, el almidón, la papa y la caña de azúcar. El PLA tiene un 37% de cristalinidad, un alargamiento a la ruptura del 30.7%, una temperatura de transición vítrea de 53 °C y una temperatura de fusión que oscila entre 170 y 180 °C [13].

El ácido láctico presenta átomos de carbono asimétricos que existen en dos configuraciones ópticas L(+) y D(-). Se deriva de la fermentación bacteriana utilizando especies de *Lactobacillus*, carbohidratos, proteínas y algunos nutrientes como las vitaminas. El ácido láctico que presenta grupo carboxilo como grupo hidroxilo forma el polímero mediante policondensación. La policondensación de PLA se puede lograr mediante solución y policondensación en estado fundido produciendo polímero de bajo peso molecular. Utilizando varios disolventes (alcoholes, disolventes orgánicos, éteres) e iniciadores para la síntesis del PLA, entre los que se utiliza principalmente el octoato de estaño [14].

1.2.5 Poliacido glicólico

El poliacido glicólico (PGA) son cadenas de poliéster simples, lineales o alifáticas con una cristalinidad del 45%-52%. El PGA primero se sintetizó para ser utilizado en suturas para aplicaciones médicas. Sin embargo, mediante diversas técnicas de hilado el PGA ahora se utiliza en ingeniería de tejidos, andamios, sistemas de administración de fármacos y tecnologías textiles. Estas resinas termoplásticas tienen una alta velocidad de degradación, ya que el PGA se descompone por hidrólisis en sus respectivos ácidos y alcoholes. Tienden a perder fuerza mecánica rápidamente durante un período de 2-4 semanas después de la implantación.

El PGA se ha sintetizado mediante un proceso de policondensación del ácido glicólico. Debido a la inestabilidad térmica del polímero formado y a la naturaleza del equilibrio de la reacción, así como a las dificultades asociadas para eliminar el agua del polímero viscoso, solo se obtienen polímeros de bajo peso molecular. Ahora, el PGA de alto peso molecular se pueden obtener mediante polimerización de apertura de anillo (ROP), polimerización en solución y polimerización interfacial. El



PGA también se pueden sintetizar en un solo paso al hacer reaccionar trietilamina con ácido bromoacético en una solución de cloroformo [15].

1.2.6 Poliácido(láctico-co-glicólico)

El PLGA poliácido(láctico-co-glicólico) es un poliéster soluble en una amplia gama de disolventes, incluidos disolventes clorados, tetrahidrofurano, acetona o alcohol etílico. El grado de cristalinidad, el punto de fusión y la resistencia mecánica se determinan por el peso molecular del polímero. Además, las propiedades pueden ajustarse modificando la relación (ácido láctico/ácido glicólico) y la estereoquímica de los monómeros del ácido láctico, modifica la composición y disposición de los centros quirales dentro de las moléculas del polímero. El contenido de lactida en el copolímero es inversamente proporcional a la velocidad de degradación y también a la hidrofobicidad del polímero. El PLGA se degrada por hidrólisis de enlaces éster y se sintetiza por fusión o policondensación sólida de PLA y PGA; y la ROP de monómeros tales como láctido y glicólido. El octoato de estaño y el bromuro de aluminio son los iniciadores más utilizados para sintetizar el PLGA.

1.3 Técnicas de polimerización del PLGA

Los copolímeros de PLGA pueden obtenerse por dos vías: policondensación y polimerización por apertura de anillo, de los dímeros cíclicos de lactida y glicólida. Por su parte la condensación tiende al equilibrio por lo que la eliminación de las moléculas de agua se vuelve difícil y por tanto, el crecimiento de la cadena que se traduce en pesos moleculares bajos. Es por esta razón que la ROP sigue siendo el método más usado para la obtención de PLGA con pesos moleculares elevados. Además, la ROP comparado con la policondensación permite un mayor control de la secuencia de los monómeros durante la síntesis.

La eficiencia en la síntesis por polimerización por apertura de anillo, requiere de un catalizador apropiado en condiciones razonables que permita la obtención de un polímero de propiedades controlables. Los catalizadores metálicos se han utilizado debido a su centro metálico y por su mecanismo en el proceso de coordinación en las reacciones que se llevan a cabo mediante ROP.

El proceso de polimerización por apertura de anillo inicia con la condensación continua de los ácidos láctico y glicólico para la obtención de pre-polímeros de bajo peso molecular. Posteriormente una reacción de ciclación genera los dímeros cíclicos de lactida y glicólida como se muestra en la Figura 1.1.

Una vez obtenida la mezcla de estereo-isómeros de lactida y glicólida, se adiciona el catalizador. Para la polimerización de apertura de anillo se emplean catalizadores de zinc, aluminio y estaño, siendo este último el más utilizado. Es de fácil manejo, soluble en solventes orgánicos y muy reactivo; además permite la obtención de polímeros de elevado peso molecular y ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA).

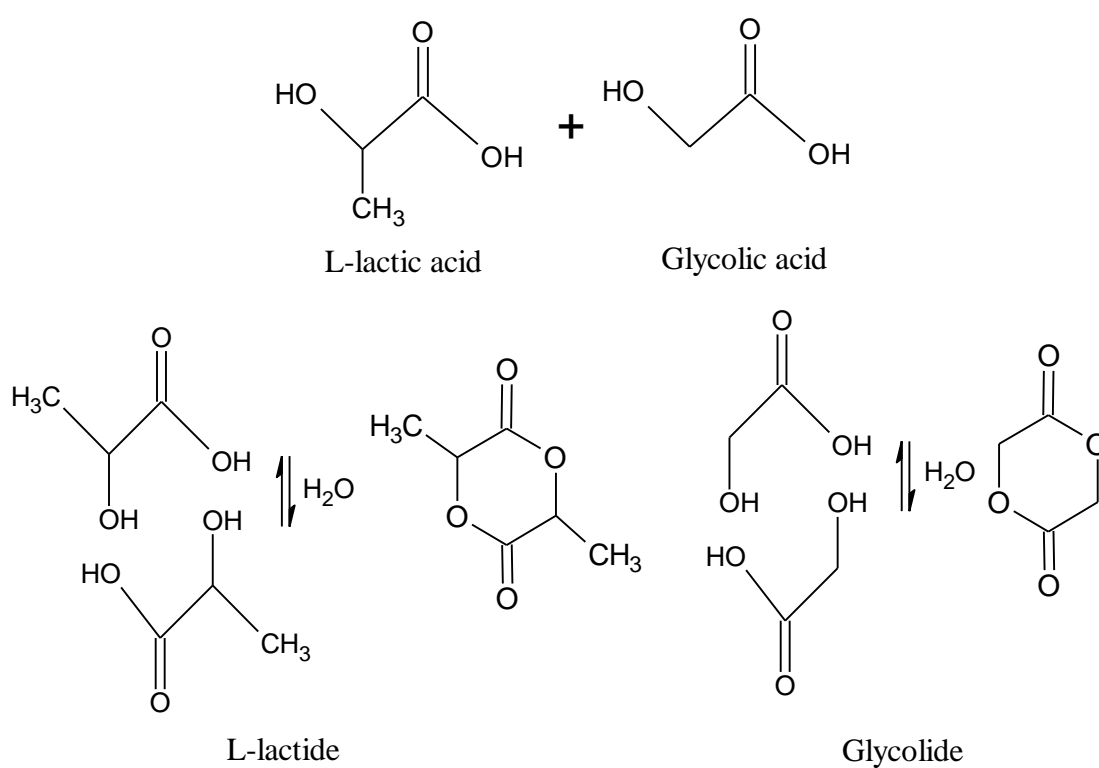


Figura 1.1. Esquema de la deshidratación de monómeros iniciadores

El octoato de estaño II ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$) inicia la polimerización ROP mediante mecanismos de coordinación-inserción. El primer paso, consiste en la coordinación del monómero y el centro metálico del ácido de Lewis. Subsecuentemente el monómero se inserta en una de las cadenas del estaño-alcóxido por adición nucleofílica del grupo alcóxido en el carbono del grupo carbonilo (ver Figura 1.2). Seguido de la apertura del anillo por rompimiento acil-oxígeno. Posteriormente la hidrólisis del enlace metal-alcóxido activo permite la formación de grupos hidroxilo terminales, mientras que el otro extremo de la cadena se enlaza en un éster isopropilo [16].

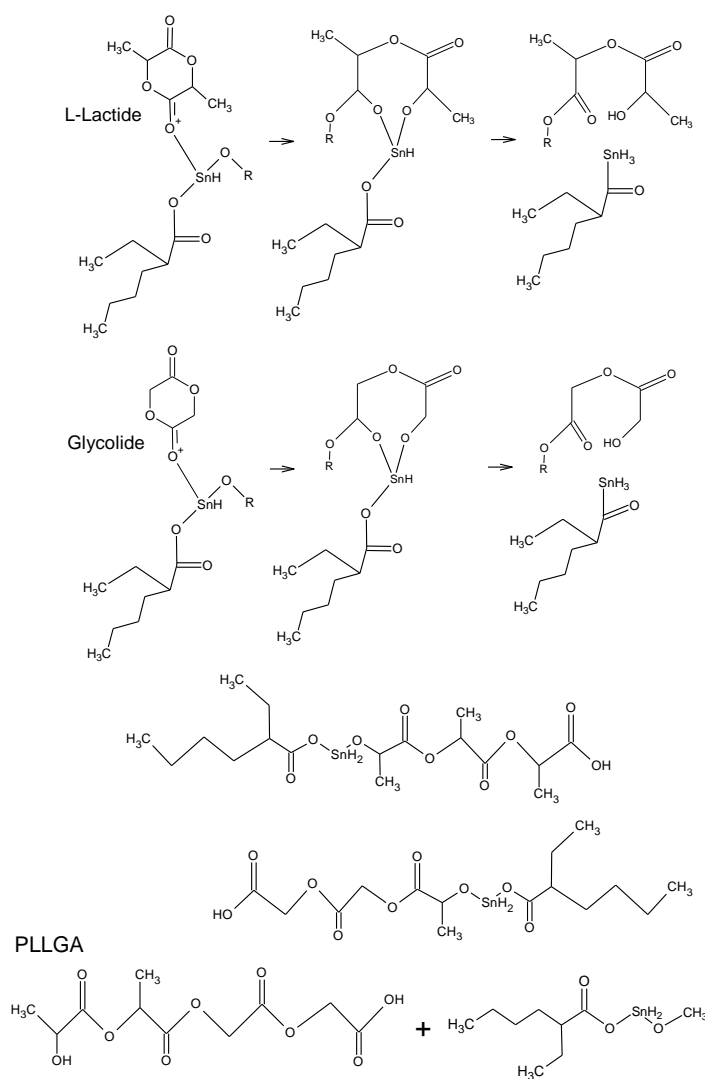


Figura 1.2. Esquema de la polimerización por ROP del PLGA poliácido(láctico-co-glicólico)



Utilizando diferentes mezclas de estereoisómeros de lactida, se pueden sintetizar copolímeros de PLA y PLGA, que contienen unidades de ácido L o D láctico que tienen diferentes propiedades físicas y biológicas [17] que se describen a continuación.

1.4 Aplicaciones del PLGA poliácido(láctico-co-glicólico)

Los polímeros biodegradables como el PLGA poliácido(láctico-co-glicólico) han presentado aplicaciones biomédicas. La degradación del PLGA se debe a la hidrólisis de la cadena éster en un medio acuoso, que conduce a la escisión de la macromolécula. La velocidad de degradación puede verse afectada por el peso molecular [18,19], la composición del copolímero (relación láctida/glicólida) [20,21] y la cristalinidad [22], pH [23], flujo del fluido [24] y la carga metálica [25, 26]. Los homopolímeros y copolímeros de lactida/glicólida han sido aplicados en el campo clínico en suturas, dispositivos de fijación ósea (placas, tornillos y clavos) y sistema de liberación de fármacos.

El PLGA dependiendo de su porcentaje de láctida/glicólida y estructura, presentarán diferentes propiedades para diversas aplicaciones que se describen a continuación. El PLGA rico en glicólido posee buenas propiedades de formación de fibra y velocidad de degradación para poder ser aplicados en suturas [26]. El PLA cristalino y el PLLGA rico en L-láctico posee propiedades mecánicas como alta resistencia y tensión, esto equivale a un alto módulo de flexión, especialmente cuando se refuerzan y, su velocidad de degradación es lo suficientemente lenta, para aplicarse en la fijación ortopédica [27,28].

Actualmente se ha desarrollado PLGA amorfo reforzado con resistencia mecánica y con velocidad de degradación *in vivo* para aplicaciones en osteofijación en cirugía craneofacial [29]. Por otra parte, los copolímeros de PLGA amorfos se han aplicado como excipientes en sistemas controlados de liberadores de fármacos y como portadores de antígenos en el desarrollo de nuevas vacunas [30-32]. Al controlar la velocidad de degradación *in vivo*, se puede controlar también, la velocidad de liberación del fármaco y por lo tanto, desarrollar sistemas de administración con propiedades de liberación elaboradas para el paciente. Otra aplicación interesante son los andamios porosos de



PLGA, que se han propuesto como plantillas para la regeneración tisular [33], donde se pueden restaurar, mantener o mejorar tejidos y órganos.

1.4.1 Aplicaciones biomédicas del PLGA

Dentro de las aplicaciones biomédicas del PLGA se encuentran una variedad de formas como: andamios porosos, andamios fibrosos, hidrogeles y microesferas inyectables.

1.4.2 Andamios porosos de PLGA-HA

Varias técnicas se han utilizado para producir andamios porosos en 3D, como lixiviación de porógeno [34], espumado con gas [35], separación de fases [36] y tecnología libre de sólidos [48]. Por ejemplo, Kim y colaboradores [37] describieron un método para fabricar un andamio compuesto de polímero/nano-HA por formación de gas y lixiviación de partículas (GF/PL), sin el uso de solventes orgánicos. El método de GF/PL expone nanopartículas de hidroxiapatita (HA) en la superficie del andamio, mostrando estructuras altamente porosas, exhibiendo mejores propiedades mecánicas y un alto crecimiento celular. Además, se desarrollaron diferentes estrategias para fabricar andamios mediante impresión 3D con formas más complejas, combinando la lixiviación de porógeno y la técnica de moldeo, evitando la alta temperatura del proceso, con el fin de reducir la degradación del PLGA durante el procesamiento.

1.4.3 Andamios fibrosos de PLGA

La combinación de propiedades mecánicas, biocompatibilidad y formabilidad fibrosa en los andamios posee aplicaciones potenciales para la regeneración del tejido óseo. A este respecto, Morgan y colaboradores [38], utilizaron el método de hilado en húmedo para obtener fibras huecas en un andamio en combinación con células estomacales de médula ósea humana (HBMSC). Para ello, prepararon una solución al 20 %p de PLGA (75:25) en 1-metil-2-pirrolidolona a 20°C, posteriormente la solución de polímero pasó a través de una hilera (aguja 0.3mm de diámetro) y se precipitó en un baño de agua, formando fibras con un diámetro de 770 y 500 μm . Las estructuras nanofibrosas



obtenidas fueron similares al de la matriz extracelular ósea natural (ECM) y pudieron estimular las células cultivadas. [39].

1.4.4 Hidrogeles

Los hidrogeles como la fibrina, el ácido hialurónico y el Pluric F127, son materiales que se usan para aplicaciones en ingeniería de tejidos y en la liberación controlada. [40]. Por ejemplo, el trabajo Dhillon y colaboradores [41] mezclaron PLGA con polietilenglicol (PEG); esto permitió la producción de un material sensible a la temperatura con una reducción de su Tg a 37 °C. Cuando el PLGA/PEG se mezcló en solución a temperatura ambiente, el material se pudo moldear y/o pegar a temperatura ambiente, con la posterior producción del andamio por endurecimiento de la mezcla a 37 °C. El proceso de formación del andamio comenzó con las partículas suaves y cohesivas a su Tg. En esta etapa, el componente hidrofílico (PEG) comenzó a filtrarse fuera de las partículas. La fuerte adhesión formada entre las partículas fusionadas crearon una estructura del andamio PLGA/PEG. Este andamio ha demostrado que ayuda a la reparación ósea *in vivo* del defecto de la calota murina [42].

1.4.5 Microesferas inyectables

El PLGA amorfo es apreciado para aplicaciones biomédicas [43]. Las microesferas de PLGA son sintetizadas por amulsión (agua/aceite) y para la obtención de microesferas biomiméticas inyectables se han propuesto varias técnicas con la adición de HA. Por ejemplo, Kang y colaboradores [44], prepararon microesferas de HA recubiertas de PLGA previamente preparadas por el método de emulsión agua/aceite/agua y posteriormente inmersas en fluido corporal simulado, (SCS) por 5 días a 37 °C. Las microesferas de HA recubiertas de PLGA con osteoblastos fueron inyectadas en el dorso subcutáneo de ratones y se analizó la formación de hueso durante seis semanas. Las microesferas de PLGA en la generación ósea *in vivo* se presenta en el grupo de HA/PLGA comparado con el grupo de microesferas de PLGA. Esto se debe a que el proceso de recubrimiento de HA biomimético proporciona un microambiente para las células ontogénicas ya que estas presentan osteocompatibilidad en comparación con la microesferas de PLGA.



1.5 Stents

En los últimos años el número, la disponibilidad y la utilización de polímeros biodegradables sintéticos ha incrementado. Hoy los polímeros biodegradables sintéticos se pueden aplicar en el campo de la agricultura y hasta los dispositivos biomédicos. El uso médico más exitoso de estos materiales esta en las suturas absorbibles, implementadas desde los años 70's [45]. Después de 30 años de desarrollo, se han desarrollado otros dispositivos de fijación interna como alfileres, tornillos, anclajes de sutura y placas osteosintéticas [46].

El empleo de los polímeros biodegradables como material de diseño se realizó en un stent cardiovascular que se remonta a finales de la década de 1980, en la universidad de Duke por Clark y colaboradores [47]. Ellos eligieron poliácido láctico para construir el stent autoexpandible de malla abierta; pero las primeras preocupaciones respecto a este dispositivo era que los polímeros biodegradables no tenían las propiedades mecánicas necesarias para conferir resistencia radial para resistir los espasmos arteriales. Se esperaba que los stents poliméricos tuvieran que ser implantes voluminosos, con puntas gruesos y que ofrecieran resistencia al flujo sanguíneo y, que no fueran lo suficientemente flexibles para ser administrados por medio de un catéter. Dentro de este trabajo, se pudo implementar el stent con éxito en modelos animales y se probó la factibilidad de esta tecnología realizando la evaluación en la administración percutánea, la integridad mecánica, la trombogénesis y la biocompatibilidad. El stent fue capaz de prevenir el colapso en las arterias femorales de los perros con vasoespasmo inducido y se degrado en 9 meses con una respuesta

1.6 Impresión 3D

La impresión 3D también conocida como fabricación aditiva (FA), prototipado rápido (PR) o forma libre de sólidos (FLS). Es un proceso de unión de materiales para hacer objetos a partir de datos del modelo 3D, generalmente capa por capa [48]. Esta tecnología crea objetos mediante la adición de materiales para reducir el desperdicio, mientras se alcanza una exactitud geométrica [49]. Comienza con un modelo computarizado en malla 3D que puede ser establecido por datos de imagen adquiridos, o estructuras construidas en software de diseño asistido por computadora (CAD). Posteriormente, se escribe un archivo STL (Lenguaje de teselación de superficie), donde los datos



de malla dividen en un archivo de construcción de capas 2D, que se envían a la impresora 3D. Los polímeros termoplásticos como acrilonitrilo butadieno Estireno (ABS) [50-52], ácido poliláctico (PLA) [50,52,53], poliamidas (PA) [54], policarbonatos (PC) [55], los polímeros biodegradables, como policaprolactona (PCL) [56] y PLGA poliácido(láctico-co-glicólico) y los polímeros termoplásticos como las resinas epoxi son los materiales que se utilizan para procesarse con la tecnología de impresión 3D. Por otro lado, las resinas epóxicas son materiales reactivos que requieren un curado térmico o asistido por UV para terminar el proceso de polimerización, así estas resinas también son adecuadas para el proceso de impresión asistida por calor o por luz ultravioleta.

Actualmente la impresión 3D también se lleva a cabo mediante la incorporación de refuerzos de partículas, fibras o nanomateriales en polímeros que permiten la fabricación de compuestos de matriz polimérica, que se caracterizan por un alto rendimiento mecánico y una excelente funcionalidad. El tamaño y la geometría de los compuestos se pueden controlar con precisión mediante un diseño asistido por computadora así, los compuestos logran una excelente combinación de flexibilidad de proceso y productos de alto rendimiento.

Basándose en la selección de materiales, la impresión 3D de polímeros ha encontrado sus posibles aplicaciones en las industrias aeroespaciales, en la creación de estructuras ligeras [57], industrias arquitectónicas, en modelos estructurales [58], arte, en la replicación de artefactos [59] y medicina, para la impresión de tejidos y órganos [60].

1.6.1 Clasificación de la impresión 3D

Varias técnicas de impresión se emplean para fabricar compuestos poliméricos; como el modelado de deposición fundida, sinterización láser selectiva, impresión 3D por inyección de tinta, estereolitografía y el trazado 3D. La selección de la técnica de fabricación depende de los materiales de partida, los requisitos de velocidad de procesamiento y resolución; los costos y los requisitos de rendimiento de los productos finales. Las técnicas establecidas se describen a continuación:

1.6.2 Modelado de deposición fundida (FMD)

Las impresoras de modelado de deposición fundida (FMD) son las más utilizadas para fabricar

estructuras poliméricas. Los termoplásticos como PC, ABS y PLA se depositan por esta técnica debido a su baja temperatura de fusión. La FMD funciona mediante extrusión controlada de filamentos termoplásticos. Los filamentos se funden en un estado semilíquido en la boquilla y se extruyen capa por capa en la plataforma de construcción, donde las capas se fusionan entre sí y luego se solidifican en partes finales.

Las impresoras 3D cuentan con una arquitectura de tres ejes, una cabeza de extrusión y la mesa de construcción (plancha de deposición de material) como se muestra en la Figura 1.3. La deposición de los filamentos se lleva a cabo a temperatura ambiente.

El modelado de deposición fundida utiliza generalmente filamentos de plástico de 1.75mm ó 3mm de diámetro. La boquilla del extrusor puede calentar el filamento hasta 280 °C y su diámetro oscila entre 0.10mm ó 0.70mm.

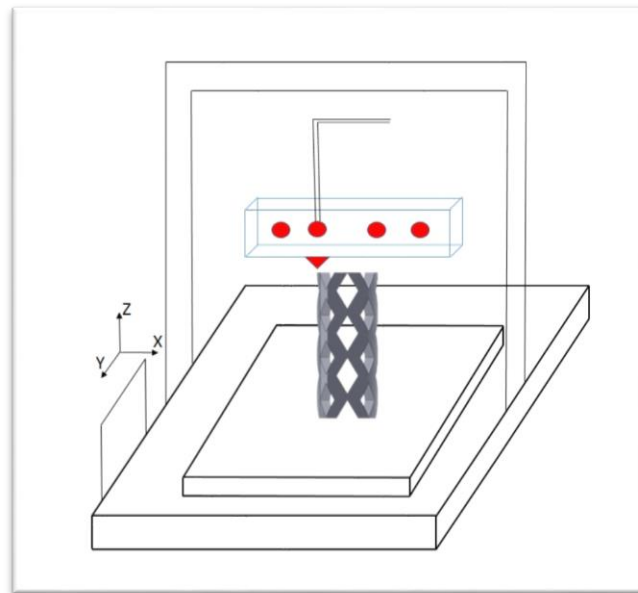


Figura 1.3. Esquema de impresora (FMD)

La FMD ofrece ventajas que incluyen bajo costo, alta velocidad y simplicidad, así como la posibilidad de permitir la deposición de diversos materiales; por lo tanto se pueden configurar múltiples boquillas de extrusión con carga de diferentes materiales en la FMD y, las piezas impresas pueden ser



multifuncionales con una composición diseñada.

1.6.3 Impresión en 3D de cabezal de inyección y cabezal de inyección de tinta (3DP)

Esta tecnología se basa en el procesamiento del polvo, donde estos se extienden primero en la plataforma de construcción y luego se unen selectivamente en una capa de acuerdo al diseño, depositando un aglutinante líquido a través del cabezal de impresión de inyección de tinta, que puede moverse en dirección X-Y. Después que se forma un patrón 2D, la plataforma baja y se extiende la siguiente capa de polvo. Este proceso se repite y finalmente se debe eliminar el polvo para obtener los productos finales. Los factores que determinan la calidad de los productos son: el tamaño del polvo, la viscosidad del aglutinante, la interacción entre el aglutinante y polvo y la velocidad de deposición del aglutinante. Las ventajas principales de esta técnica son la flexibilidad de la selección de materiales (cualquier polímero el polvo podría imprimirse) y que el proceso se lleva a temperatura ambiente. Su limitante respecto al aglutinante es la contaminación y a la resolución de impresión es muy baja.

1.6.4 Estereolitografía (SLA)

Esta técnica utiliza fotopolímeros que se pueden curar con luz UV. Se controla un láser en un camino deseado para disparar en el depósito de resina, y la resina fotocurable se polimeriza en una capa con diseño 2D. Después de que cada capa, el material se cura, la plataforma baja y otra capa de resina no curada está lista para modelarse [61]. Los materiales poliméricos típicos utilizados son acrílicos y resinas epoxi. Las reacciones de curado que se producen durante la polimerización son fundamentales para controlar la calidad de las piezas impresas; además se puede agregar fotoiniciadores y absorbentes de UV a la resina para controlar la profundidad de la polimerización. La intensidad de la potencia del láser, la velocidad de escaneo y la duración de la exposición afectan el tiempo de curado y la resolución de impresión [62]. La principal ventaja de la tecnología de impresión SLA es la capacidad de imprimir piezas con alta resolución.



1.6.5 Trazado 3D

Esta técnica se basa en la extrusión de un material viscoso en una jeringa presurizada para crear la forma tridimensional de los materiales. La cabeza de la jeringa se puede mover en tres dimensiones, mientras que la plataforma se mantiene estacionaria donde los materiales extruidos se juntan capa por capa. Las reacciones de curado del material, pueden realizarse dispensando dos componentes reactivos usando boquillas mezcladoras o inducidas por calor o luz ultravioleta [63]. En ciertos casos, los materiales pueden entregarse en un medio de trazado, para finalizar la reacción de curado. La viscosidad del material y la velocidad de deposición se correlacionan con la calidad de las piezas finales [64]. Una de las ventajas de esta técnica es la flexibilidad de los materiales ya que se pueden emplear soluciones, pastas e hidrogeles para la impresión 3D.

1.6.6 Técnicas de tendencia

En la actualidad, se están desarrollando técnicas para la impresión 3D de materiales compuestos; como PolyJet que funciona por polimerización de gotas depositadas de tinta de fotopolímero [65]. Otra es el proceso digital de luz (DLP), que se basa en la polimerización selectiva de una superficie completa de fotopolímero mediante un proyector de luz [66]. El modelado de deposición líquida (LDM), consiste en la deposición aditiva de capas de material directamente desde una solución en un solvente volátil [67]. Por último, la fabricación de aditivos de encapsulación de fibra (FEAM), que involucra directamente una fibra encapsulada dentro de una matriz polimérica fluida en extrusión. [68]

1.7 Impresión 3D de dispositivos médicos

Usando información de imágenes de tejidos y órganos específicos de los pacientes mediante microestructura 3D, estos podrían ser reproducidos por la tecnología de impresión 3D. Los materiales utilizados actualmente para la impresión en el campo de aplicaciones biomédicas se basan en polímeros naturales como (gelatina, alginato, colágeno, etc.) o polímeros sintéticos (polietilenglicol, poliácido(láctico-co-glicólico), alcohol polivinílico, entre otros.). Las propiedades que



deben presentar los materiales imprimibles para aplicaciones biomédicas son: imprimibilidad, biocompatibilidad, excelentes propiedades mecánicas y propiedades estructurales [69]. Es de vital importancia para el trasplante y la función exitosa asegurar que las partes impresas en 3D tengan una buena interacción con los tejidos.

La biofabricación que utiliza células para el trasplante de tejidos y órganos es otro nuevo paradigma en las aplicaciones compuestas de polímeros impresos en 3D en la industria biomédica. Varios tejidos y órganos, como oídos [70-72], vasculaturas [73], válvulas aórticas [74], construcciones de cartílagos [75] y construcción de tejido hepático [76] se han impreso para cumplir los requisitos de funcionalidad para el trasplante.

Roh Hee-Sang y colaboradores [77], estudiaron el efecto del tratamiento de plasma con oxígeno y la adición de n-HAp (nanohidroxiapatito) y β -TCP (fosfato tricalcico) en andamios 3D de PLGA para mejorar la adhesión, proliferación y diferenciación de la célula de preosteoblastos (MC3T3-E1). Los andamios 3D de PLGA/n-HAp/ β -TCP fueron fabricados por el equipo 3D Bio-Extruder, que utiliza un sistema asistido por computadora para producir formas internas y externas bien definidas con porosidad uniforme para el crecimiento celular. En la fabricación del andamio se mezcló n-HAp/ β -TCP en una concentración de 10 %p, respectivamente. Posteriormente el PLGA se agitó en una placa caliente a 180°C durante 1h y la mezcla de n-HAp/ β -TCP. El material se adicionó en una jeringa a la impresora 3D; las mezclas de PLGA se extruyeron a 142°C a través de una boquilla de aire comprimido con una presión de 580 kPa, y a una velocidad de 220mm/min. Por último, los andamios 3D se fabricaron en forma de discos con un diámetro de 8mm, espesor de 2mm, 4 capas y un tamaño de poro de 300 μ m. Encontrando que la adición de HAp y β -TCP en el andamio 3D de PLGA, influía en el comportamiento de las células de preosteoblastos; como la adherencia inicial, la proliferación y la diferenciación.

Serra T. y colaboradores [78], desarrollaron y caracterizaron andamios tridimensionales (3D) de poliácido láctico (PLA) y un vidrio de CaP bioactivo, que requieren de una biodegradabilidad, tamaño de poro, interconectividad, bioactividad y propiedades mecánicas adecuadas de acuerdo con el tejido lesionado. Se utilizó un sistema de deposición de boquillas o herramienta de impresión directa (Tissue Engineering 3-Dn-300). Esta máquina de prototipado rápido (PR), consiste en un sistema



dispensador integrado con tecnología de bombeo para depositar de forma compatible de varios tipos de materiales. Además utiliza un diseño (CAD) y fabricación asistidos por computadora (CAM). Las estructuras se construyen por medio de la deposición de capa por capa del material utilizado en el equipo de bombeo a una presión de impresión entre 40 y 80 psi y una velocidad del motor de 3 mm/s, para que el material fluya a través de la boquilla de 200 μm , la temperatura de la jeringa se fijó 40 ± 5 °C utilizando una camisa calefactora y la temperatura ambiente se mantuvo de 25 ± 2 °C. La combinación de la técnica y materiales condujo a la fabricación de andamios biodegradables y bioactivos, mecánicamente estables y con geometrías definidas y valiosas para aplicaciones en ingeniería de tejidos.

Lopes André M. [79], desarrolló nanopartículas de PLGA poliácido(láctico-co-glicólico) cargadas de doxorubicina (DOX) conjugadas con polietilenglicol (PEG) y transferrina (Tf) para formar Tf-PEG-DP (TPDP) e incorporarlos a andamios tridimensionales (3D) de PLGA, para formar un sistema de administración de fármacos. Se utilizó PLGA (85:25 %p y 18%p, LACTEL polímero absorbible, Cupertino, CA) que se disolvió en una mezcla de cloroformo y metanol (68/32 %p/%p) para fabricar los andamios 3D; posteriormente, se incorporaron partículas de sacarosa con diámetro de 250 μm . La solución de polímero fue mezclada con sacarosa en un relación (5 %p/95 %p) en moldes de teflón con un diámetro interior de 10mm y espesor de 1mm. Los andamios se secaron y las partículas de sacarosa se eliminaron sumergiendo los andamios en un 1 L de agua destilada durante la noche. Los andamios se esterilizaron en etanol al 70% durante 1 h y se enjuagaron tres veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS, pH 7.4) Éstos fueron cortados en piezas cilíndricas de 4 mm de diámetro. Finalmente, las nanopartículas se incorporaron en microtubos colocando 250 μL de la solución, que contiene 10 μM de DOX (para TPDPs) o 1.64 μM de FITC (para FITC-Tf-NP). Los andamios se mantuvieron en contacto con las soluciones en un agitador rotatorio a 150rpm. Los andamios 3D de PLGA, demostraron liberación sostenida y continua de DOX durante un mes. Además los andamios proporcionan niveles terapéuticos al sitio deseado mientras se minimizan los niveles sistémicos de drogas.

Lee Sang Jin y colaboradores [80], empleó un trazador biológico 3D para imprimir orejas con estructuras complejas de dimensiones de 3.2X1.6X0.9 cm, que consiste en PCL (controlador lógico



programable) e hidrogel sembrado con células. El oído impreso, satisface las expectativas tanto para la geometría como para la anatomía del oído nativo. La generación de tejido también se ha producido con éxito en la estructura compuesta fabricada.

1.8 Impresión 3D de stents biodegradables

Varios trabajos se han reportado para la impresión de stents poliméricos; entre ellos se encuentra el de Park Su A. y colaboradores [81], quienes prepararon un stent helicoidal, biocompatible y biodegradable mediante prototipado rápido en impresión 3D. Este se fabricó con las siguientes características: longitud del strut de 300 μm y las distancias entre cada sección de 1300 μm . Para el stent se utilizó (PCL) policaprolactona y se revistió con sirolimus mezclado con PLGA poliácido(láctico-co-glicólico) y (PEG) polietilenglicol mediante un método de pulverización para la liberación lenta del fármaco. El dispositivo, se implantó con éxito en la arteria femoral porcina y se encontró que reducía la hiperplasia neointimal y conducía a una baja puntuación de fibrina. El stent bioabsorbible se produjo con éxito y debido a esto la impresión 3D podría utilizarse para la fabricación de stents liberadores de fármacos.

A. Guerra y colaboradores [82], diseñaron e implementaron una máquina de fabricación de aditivos 3D, para prótesis biodegradables. Se estudiaron los efectos de la temperatura de la boquilla, el flujo del fluido y la velocidad de impresión sobre un stent de policaprolactona. La máquina desarrollada se basó en fabricación de filamentos fusionados (FFF) y la tecnología de impresión 3D. Esta máquina proporciona una precisión de 0.9375 μm en X, 0.028125° en Y, 0.3125 en Z, 0.028125° en el extrusor y 0.4 mm de diámetro en la boquilla. Por otro lado, para llevar a cabo la impresión se utilizó policaprolactona Capa 6500 suministrada por Perstorp. El diseño del stent biodegradable se basó en los siguientes parámetros: diámetro interior (I_{\emptyset}), espesor del stent (S_T), número de secciones circunferenciales (N_C), ancho y longitud de las secciones (W_C , L_C), anchura del puntal (S_W), que determinaron el comportamiento del stent. El experimento se llevó a cabo con los siguientes parámetros de operación: temperatura de la boquilla (NT° : 80/250°C), caudal del fluido ($FR\%$: 75/200%), velocidad de impresión (PS : 200/1440 mm/min). Los resultados demostraron una fuerte



influencia del caudal y la temperatura sobre el ancho del puntal, mientras que la velocidad no tenía una tendencia clara; por otro lado, la temperatura demostró la influencia sobre las características dimensionales. En este trabajo se demostró la fuerte influencia de la temperatura y el caudal sobre la precisión de impresión 3D y se introdujo un potencial importante para la impresión 3D cilíndrica en la fabricación de stents.

CAPÍTULO II. MATERIALES Y MÉTODOS



En este capítulo, se describen los materiales, métodos y equipos utilizados para la síntesis y caracterización de los materiales poliméricos, así como las condiciones para construir el sistema de impresión 3D de los stents de PLGA.

2.1 Materiales

Para llevar a cabo la síntesis del PLLGA poliácido(L-láctico-co-glicólico) y PDLLGA poliácido(DL-láctico-co-glicólico), se empleó como monómeros el ácido L-Láctico (88% LA y 12% H₂O) de Laboratorios Alquimia, ácido DL-láctico (90% LA y 10% H₂O), ácido glicólico (70% GA y 30% H₂O) y 2-etil-hexanoato de estaño [Sn(Oct)₂] como iniciador todos de Sigma-Aldrich.

Para la disolución de los copolímeros de PLGA poliácido(láctico-co-glicólico) que se usaron en la inyección del polímero para el sistema de impresión 3D, se empleó acetona al 100% de Alquimia.

2.2 Métodos

2.2.1 Síntesis de PLLGA poliácido(L-láctico-co-glicólico) y PDLLGA poliácido(DL-láctico-co-glicólico)

Los ácidos L-láctico, DL-láctico y glicólico se colocaron en matraces aforados independientes con un agitador magnético. Un termómetro fue acoplado al matraz con un condensador. El sistema se selló y se conectó a la línea de vacío (Schlenk).

La primera etapa de la síntesis de PLLGA y PDLLGA consistió en la deshidratación de los monómeros iniciadores de los ácidos L-Láctico, DL-Láctico y glicólico por separado. Los reactivos se agitaron y calentaron hasta alcanzar 140 °C que corresponde a la temperatura de deshidratación de los monómeros, la cual se mantuvo constante durante 7h para formar los dímeros cíclicos de la L-láctida, la DL-láctida y la glicólida.

Para la obtención de los copolímeros de PLGA, se agregó 2-etil-hexanoato de estaño [Sn(Oct)₂] como iniciador al 0.05 %p respecto a mezcla de monómeros deshidratados. Las concentraciones de 2-etil-hexanoato de estaño se presentan en la Tabla 2.1.

Tabla 2.1. Proporciones 2-etil-hexanoato de estaño SnOct₂ para cada mezcla de monómero deshidratado

Proporciones (LA:GA) %p	Peso LA (g)	Peso GA (g)	Peso de mezcla deshidratada (g)	Peso de iniciador (SnOct ₂) (g)
L-PLGA				
90:10	54.83	6.33	61.16	0.03058
80:20	48.61	12.038	60.648	0.03032
70:30	42.036	18.065	60.101	0.03005
DL-PLGA				
90:10	54.17	6.18	60.35	0.03017
80:20	48.031	12.062	60.093	0.03004
70:30	42.034	18.085	60.119	0.03005

La segunda etapa consistió en la polimerización por apertura de anillo (ROP) de la mezcla de monómeros deshidratados ya incorporado el iniciador; donde la temperatura se incrementó hasta 165 °C. Una vez alcanzada la temperatura se disminuyó la presión de la reacción a 50 mPa. La reacción se mantuvo a esas condiciones durante 10 horas. La Figura 2.1 muestra el esquema del proceso de síntesis.

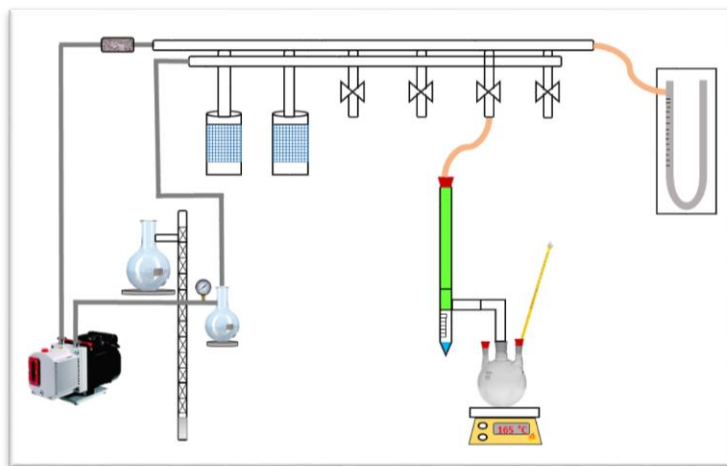




Figura 2.1. Esquema del proceso de síntesis al alto vacío de los copolímeros de PLGA

2.3 Técnicas de caracterización del PLLGA poliácido(L-láctico-co-glicólico) y PDLLGA poliácido(DL-láctico-co-glicólico)

La caracterización de los copolímeros se realizó mediante difracción de rayos X, para determinar el grado de cristalinidad del copolímero, por espectrometría de masas MALDI-TOF para obtener la distribución de pesos moleculares (M_w), por calorimetría diferencial de barrido (DSC) para medir la temperatura de transición vítrea (T_g) y, el análisis de grupos funcionales se llevó por espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR).

2.3.1 Difracción de rayos X, DRX

El estudio de difracción de rayos X, se realizó en un difractómetro de rayos X marca Rigaku AXS, Modelo MiniFlex 600. El ángulo de difracción 2θ fue de 2 a 50° , con una velocidad de $4^\circ/\text{min}$ a una intensidad de 25mA y un voltaje de 35kV. Los materiales sintetizados se colocaron en un porta muestra de acrílico y se nivelaron al nivel de la superficie del porta muestras. El calculó el porcentaje de cristalinidad de los copolímeros mediante la ecuación (1) [83].

$$\text{Porcentaje de cristalinidad} = \frac{I_{\text{cristalinidad}}}{I_{\text{cristalinidad}} + I_{\text{amorfa}}} \quad \text{Ec.(1)}$$

2.3.2 Calorimetría diferencial de barrido, DSC

El análisis térmico de los copolímeros de PLGA se llevó a cabo en un calorímetro Pressure DSC, modelo Instrument Specialist Incorporated. Se empleó una velocidad de barrido de $5^\circ\text{C}/\text{min}$ en una atmósfera de Argón, de temperatura ambiente hasta 150°C . A partir de este análisis se calcularon las temperaturas de transición vítreas experimentales y se compararon con teóricas de los copolímeros. La T_g experimental se calculó a partir de la primera derivada de cada una de las gráficas donde se



detectó el punto de inflexión característico a la T_g de los copolímeros y la T_g teórica se calculó mediante la ecuación de Fox (2) [84];

$$\frac{1}{T_g} = \frac{X_{L-LA}}{T_{g_{L-LA}}} + \frac{X_{GA}}{T_{g_{GA}}} \quad \text{Ec. (2)}$$

Donde:

X_{L-LA} y X_{GA} : son las fracciones en peso del ácido láctico y glicólico.

$T_{g_{L-LA}}$ y $T_{g_{GA}}$: las temperaturas de transición vítrea teóricas del ácido láctico y glicólico.

2.3.3 Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier FT-IR

El análisis de espectroscopia infrarroja se llevó a cabo en un espectrofotómetro infrarrojo con ATR de Germanio marca PerkinElmer, modelo Frontier con una energía de 236 U.E. Las muestras se midieron dentro del infrarrojo medio de 4000 a 400 cm^{-1} . Gracias a este análisis se determinaron los grupos funcionales característicos y se corroboraron las composiciones de PLGA mediante la variación de la intensidad de la bandas.

2.3.4 Espectrometría de masas Maldi-Tof

La medición de distribución de peso molecular se llevó a cabo mediante espectrometría de masas por desorción/ionización láser asistida por matriz Maldi-Tof. Para ello se empleó un espectrómetro de la marca Bruker modelo AUTOFLEX SPEED. Para el análisis, se pesó 1mg de muestra y se disolvió en 1mL de metanol, luego se tomó 1.5 μL de ésta solución y se mezcló con 1.5 μL de solución saturada de ácido 2,5-dihidroxibenzoico. Posteriormente la solución se colocó en una placa para su análisis. La determinación se realizó utilizando Maldi-Tof como fuente de ionización.

2.4 Desarrollo del sistema de impresión 3D

El sistema de impresión propuesto está diseñado para la impresión de los copolímeros de PLGA en sus dos series (PLLGA y PDLLGA) y sus tres composiciones (70:30 %p, 80:20 %p y 70:30 %p), en



donde las condiciones como los volúmenes de disolución del polímero en el solvente, velocidad de inyección, temperatura y velocidad de impresión fueron determinadas.

Para el sistema de impresión 3D se consideró la construcción de la impresora, acoplada a una bomba de infusión kdScientific modelo Gemini 88. La impresora se programó mediante Arduino 1.6.1 mientras que la bomba de infusión fue programada a partir de las disoluciones de los copolímeros.

La impresora 3D se construyó de acuerdo al manual de operación y ensamble del equipo; este dispositivo se programó con el Arduino 1.6.1 respetando los parámetros de construcción estructural y electrónica. Se utilizó una impresora 3D de la marca Zhengzhou Chaukou Electronic Technology Co., en un formato SLDPRT, donde el stent diseñado se modificó en archivo STL para ser manipulado en el software REPERTIER HOST.

Para la impresión del stent polimérico, primeramente se diseñó el stent por *CAD 3D SolidWorks 2016*. La geometría planteada fue una malla cilíndrica tipo red con base (Figura 2.2), esto para tratar de mejorar la incrustación del stent en la plancha de la impresora 3D.



Figura 2.2. Vista lateral del stent biodegradable



Una vez construido y programado el sistema de impresión, los copolímeros fueron disueltos en acetona para la inyección del polímero en el fusor de la impresora. Las proporciones utilizadas fueron 4g de copolímero por 1mL de acetona (1:0.25). La disolución se realizó en una jeringa de 5 mL con un diámetro de 12.060 mm (diámetro estándar para agujas de plástico de 5 mL), donde el PLGA se disolvió dentro de la jeringa para evitar pérdidas de material.

La bomba de infusión se programó mediante las disoluciones de los copolímeros para encontrar la velocidad de inyección de polímero disuelto. En la jeringa se acopló una cánula de acero inoxidable en dos secciones: la salida del material de la bomba, una conexión de plástico que facilitara el movimiento y, por último una conexión de acero, donde se inyecta el material hacia el fusor. El sistema propuesto se muestra en el esquema de la Figura 2.3.

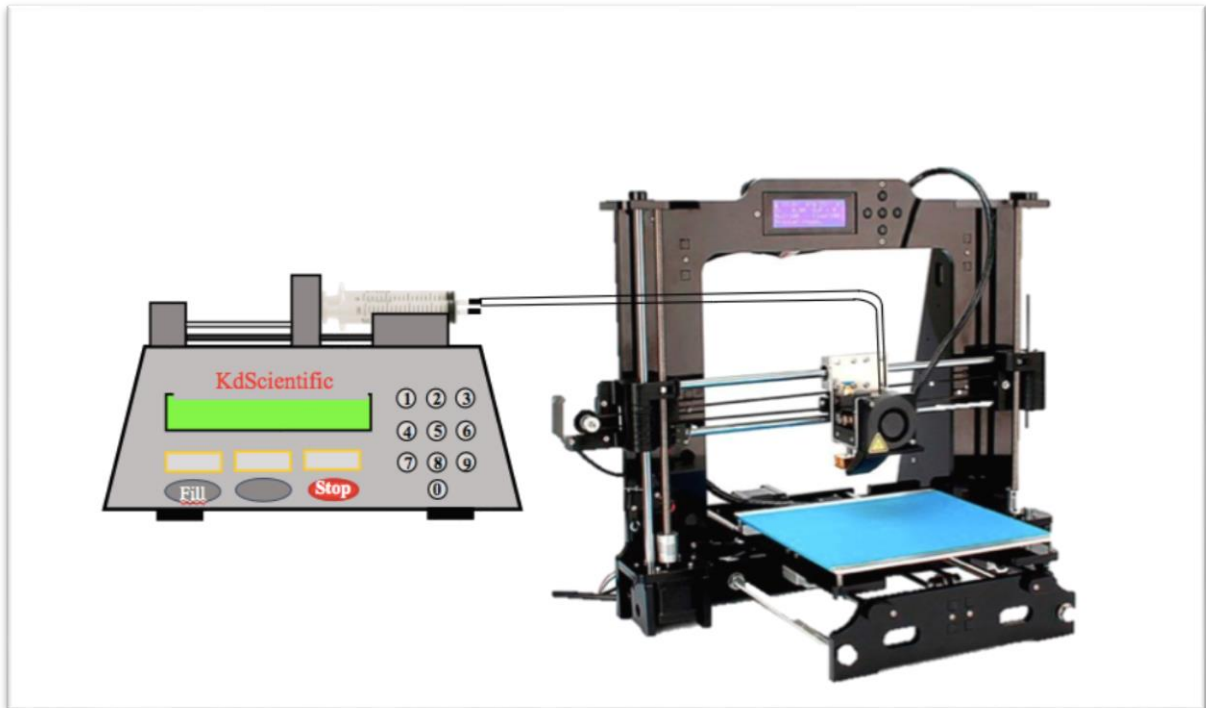


Figura 2.3. Sistema de impresión 3D



CAPÍTULO III. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se analizaron los resultados de la caracterización de los materiales obtenidos a partir de la síntesis de los copolímeros de PLLGA poliácido(L-láctico-co-glicólico) y PDLLGA poliácido(DL-láctico-co-glicólico) en sus tres composiciones. Se presentan además los resultados del diseño y condiciones del sistema de impresión 3D para obtener los stents de PLGA.

3.1 Síntesis de los copolímeros de PLLGA poliácido(L-láctico-co-glicólico) y PDLLGA poliácido(DL-láctico-co-glicólico)

Se sintetizaron dos series de copolímeros de PLLGA y PDLLGA por polimerización por apertura de anillo al alto vacío. La síntesis se realizó en dos etapas. La primera consistió en la deshidratación de los monómeros (AL:AG) a 145 °C durante 7h. Posteriormente los monómeros deshidratados se copolimerizaron a 165 °C y 50 mPa durante 10h. Se obtuvieron tres composiciones 70:30, 80:20 y 90:10 %p:%p para cada copolímero. Fotografías de los materiales obtenidos para el poliácido(L-láctico-co-glicólico) se muestran en la Figura 3.1, como ejemplo.

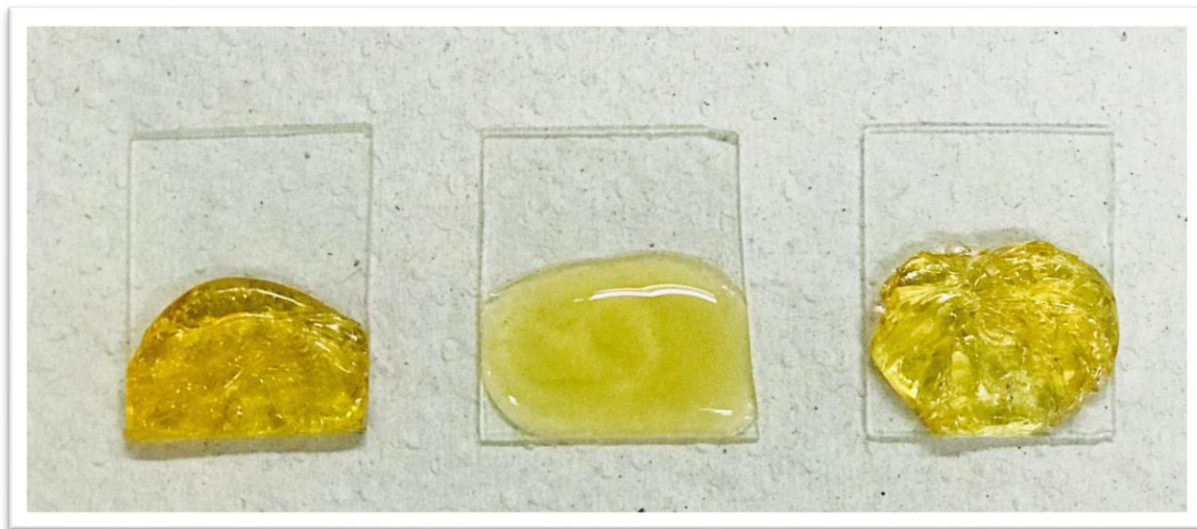


Figura 3.1. Copolímeros de PLLGA poliácido(L-láctico-co-glicólico) sintetizados al alto vacío



Los materiales obtenidos fueron sólidos, con una coloración ámbar y una consistencia rígida. Los copolímeros se caracterizaron mediante difracción de rayos X (DRX), calorimetría diferencial de barrido (DCS), espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR) y espectrometría de masas Maldi-Tof.

3.2 Caracterización de los copolímeros de PLLGA poliácido(L-láctico-co-glicólico) y PDLLGA poliácido(DL-láctico-co-glicólico)

3.2.1 Difracción de rayos X (DRX)

Los materiales se caracterizaron mediante difracción de rayos X (DRX). Los difractogramas del PLLGA se presentan en la Figura 3.2, mientras que para el PDLLGA se muestra en la Figura 3.3.

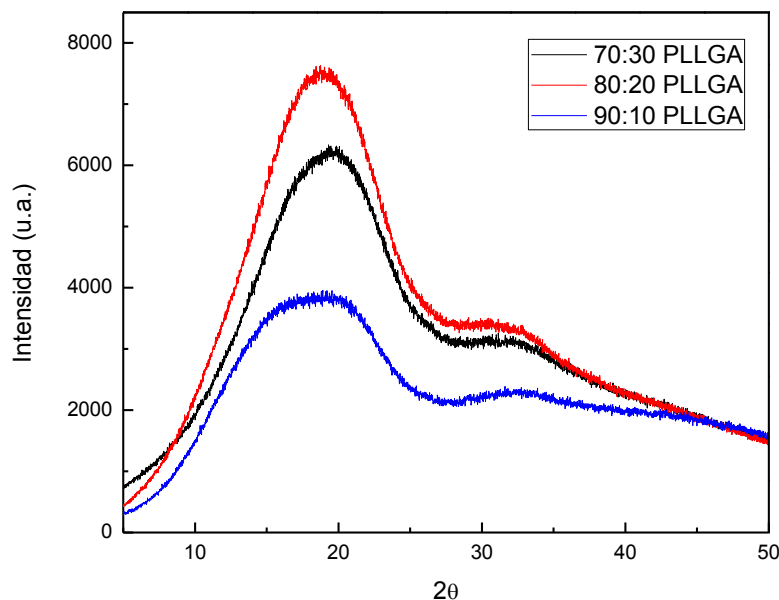


Figura 3.2. Difractograma de DRX de los copolímeros 70:30, 80:20 y 90:10 %p:%p de PLLGA poliácido(L-láctico-co-glicólico)



Los difractogramas muestran que las dos series de los copolímeros de PLLGA y PDLLGA en sus tres composiciones son amorfas, con cierto porcentaje de cristalinidad. Para el copolímero de PLLGA se observan señales con mayor intensidad comparados con el espectro de PDLLGA, lo que significa que el copolímero PLLGA presenta un mejor acomodo en sus cadenas en su estructura. Para el copolímero 70:30 %p:%p de PLLGA se observa un mayor porcentaje de cristalinidad debido a que presenta un mayor porcentaje de AG. Este hecho se atribuye a que el ácido glicólico es altamente cristalino mientras que el poliácido L-láctico es semicristalino.

Para los copolímeros de PDLLGA (ver Figura 3.3) las intensidades de las señales disminuyen, debido a la esteoquímica del carbono del ácido láctico, ya que al tener el grupo metilo ($-CH_3$) dificulta el acomodo de las cadenas poliméricas aumentando la parte amorfa del material.

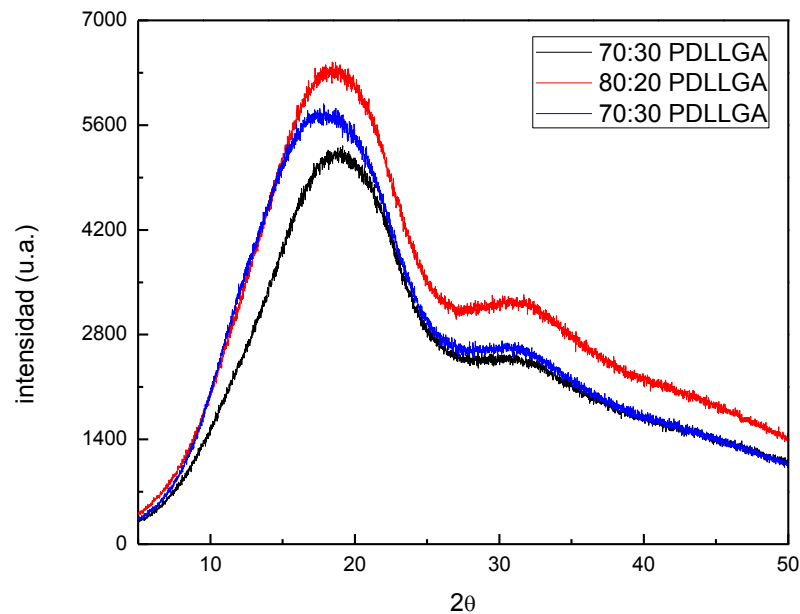


Figura 3.3. Difractograma de DRX de los copolímeros 70:30, 80:20 y 90:10 %p:%p de PDLLGA poliácido(DL-láctico-co-glicólico)



A partir de los difractogramas se calculó el porcentaje de cristalinidad de los copolímeros de PLGA con la ecuación (2.1) descrita en el capítulo II. Los resultados se muestran en la Tabla 3.1.

Tabla 3.1. Porcentaje de cristalinidad de los copolímeros de PLGA

Copolímero (%p)	Porcentaje de Cristalinidad (%p)
PLLGA	
90:10	32.19
80:20	35.32
70:30	33.34
PDLLGA	
90:10	36.33
80:20	34.54
70:30	35.94

Los resultados de DRX, son acordes con lo estudiado por Gilding P. y colaboradores [85], donde reportaron que los copolímeros de PLGA que contienen de 25%p a 75%p de ácido glicólico presentan una estructura amorfa. Este hecho puede atribuirse a que los pesos moleculares obtenidos durante el proceso de polimerización son bajos, alrededor de 1300Da, implicando que los materiales tienen cadenas cortas y poseen una alta concentración de grupos terminales hidroxilo (C-OH) y alcoxi (C-OOH); estos grupos, no son iguales que el resto de las unidades estructurales de la cadena y le restan regularidad a la estructura.

3.2.2 Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

La temperatura de transición vítrea de los copolímeros de PLLGA y PDLLGA se determinó experimentalmente por calorimetría diferencial de barrido con una velocidad 5 °C/min, mientras que la teórica se calculó con la ecuación de Fox (2.2). Los resultados se resumen en la Tabla 3.2.

**Tabla 3.2.** Valores experimentales y teóricos de la Tg del PLGA en sus diferentes proporciones

Copolímero (%p)	Tg Experimental (°C)	Tg Teórica (°C)
PLLGA		
90:10	40.74	52.03 - 61.84
80:20	40.69	51.21 - 59.97
70:30	40.62	50.4 – 50.55
PDLLGA		
90:10	42.56	49.34 – 55.6
80:20	42.18	48.83 – 54.37
70:30	42.06	48.33 – 53.15

Los valores obtenidos de Tg experimental para los copolímeros de PLLGA tienen valores cercanos a 40 °C. En el caso de las Tg del PDLLGA se obtuvieron valores cercanos a 42 °C. Se observa también que no existe influencia de la composición en la Tg para ambos copolímeros. Algunos trabajos como el de Claudia P. y colaboradores, demostraron que la Tg disminuye cuando la relación de ácido glicólico se incrementa. Así, el PLGA se encuentra en un estado amorfo ($T < T_g$), en donde existe menor movilidad de las moléculas cuando hay menor concentración de ácido láctico.

También se observa que los valores de Tg experimentales son menores a los de Tg teóricos, este hecho puede deberse a que la velocidad de barrido reportada en bibliografía para estos materiales es de 10 °C/min [87].

3.2.3 Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR)

Los copolímeros se analizaron por FT-IR. Los espectros para las dos series de polímeros de PLGA que se muestran en la Figura 3.4. En general, para los dos materiales PLLGA y PDLLGA se observan espectros similares pero con diferente intensidad en las bandas, debido a las diferentes composiciones de ácido láctico y ácido glicólico contenidos en los copolímeros.

Se observan también bandas en 1750 cm^{-1} correspondiente al grupo carbonilo (C=O); $1160\text{-}1187\text{ cm}^{-1}$, 1093 cm^{-1} del grupo éster (C-O-C); y $2850\text{-}3010\text{ cm}^{-1}$, $1360\text{-}1460\text{ cm}^{-1}$, atribuidos a los grupos saturados de C-H en los copolímeros (que incluyen CH_3 , CH_2 y CH).

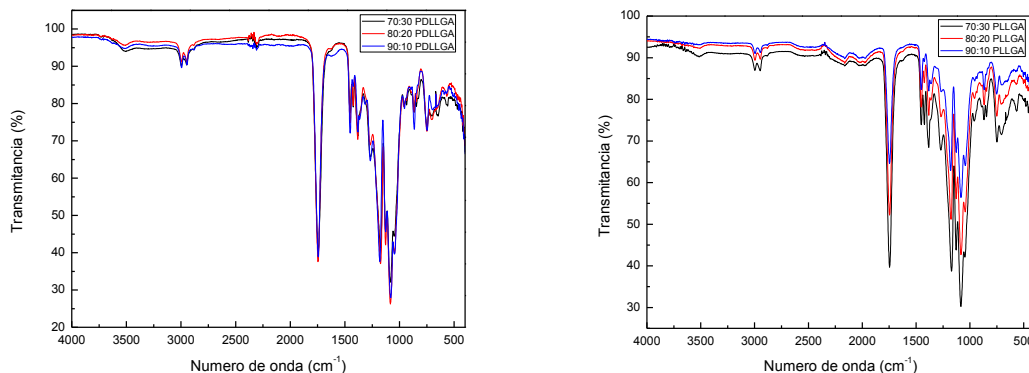


Figura 3.4. Espectros IR de las dos series de PLLGA poliácido(L-láctico-co-glicólico) y PDLLGA poliácido(DL-láctico-co-glicólico) en las composiciones 70:30, 80:20 y 90:10 %p:%p

El proceso de copolimerización del poliácido(L-láctico-co-glicólico), se confirmó con la aparición de la banda en 1080 cm^{-1} , atribuida a la formación del enlace C-O-C (1080 cm^{-1}). Este enlace no se encuentra presente en los monómeros iniciales del ácido L-láctico y ácido glicólico por lo que su formación se debe al proceso de polimerización [88].

En los espectros existen diferencias en las bandas de absorción por la estereoquímica del grupo metilo del ácido láctico. Esto es, las absorciones que se encuentran alrededor de $2993\text{-}3010\text{ cm}^{-1}$ y $2947\text{-}2962\text{ cm}^{-1}$ corresponden a la absorción del CH_3 en el segmento del ácido láctico.

3.2.4 Espectrometría de Masas Maldi-Tof

El peso molecular promedio de los copolímeros sintetizados al alto vacío se calculó a partir de las



distribuciones de peso molecular obtenidas por espectrometría de masas Maldi-Tof. Los resultados del peso molecular promedio en masa para el PLLGA y PDLLGA se muestran en la Tabla 3.3.

Los resultados muestran que existe un incremento del peso molecular promedio para la serie de PLLGA a medida que aumenta el porcentaje de ácido glicólico. Por otro lado para la serie de PDLLGA, se puede ver, que al disminuir la proporción de ácido láctico en los valores de peso molecular promedio, también disminuyen.

Tabla 3.3. Peso molecular promedio de copolímeros de PLGA

Copolímero (%p)	Peso molecular promedio (Mw) Da
PLLGA	
90:10	548.75
80:20	644.58
70:30	776.97
PDLLGA	
90:10	628.45
80:20	463.07
70:30	562.13

Algunos trabajos como los de Ajioka M. y colaboradores; y Qian S. y colaboradores, reportan que a medida que aumenta la cantidad de ácido láctico, también lo hace el peso molecular promedio; siendo más evidente en los copolímeros del tipo PLLGA [89-90]. Por su parte Zhao-Yang y colaboradores observaron un comportamiento diferente, donde los copolímeros del tipo PDLLGA presentan un peso molecular promedio mayor que los del tipo PLLGA, atribuyendo este hecho a que las propiedades del PLGA están controladas por las cadenas de ácido glicólico [91].

Además, la variación de presión durante la polimerización de apertura de anillo, afecta el peso molecular promedio final de los copolímeros del tipo L y DL. Esto se debe a que durante la polimerización a vacío la eliminación de agua es mayor, por lo tanto el equilibrio de la reacción se



desplaza a la formación de productos [92]. Durante la fase de propagación en la polimerización, las cadenas de PLA poliácido láctico y PGA poliácido glicólico, se enlazan mediante reacciones de esterificación, en donde un extremo de la cadena actúa como ácido y otro extremo actúa como alcohol, con la eliminación de agua. Al existir una eliminación mayor de agua, las cadenas de PLGA se conforman de un mayor número de bloque de PLA y PGA, reflejándose en cadenas más largas o de mayor peso molecular [93-94].

3.3 Diseño del método de impresión

3.3.1 Diseño de stent biodegradable de PLGA

El diseño del stent biodegradable de PLGA poliácido(láctico-co-glicólico) se llevó a cabo en dos etapas. La primera fue el cálculo matemático para especificar las dimensiones y las secciones del stent cilíndrico tipo red. El cálculo se realizó con las siguientes especificaciones: altura=37.5mm, diámetro interno=9mm, diámetro externo=15mm y espesor=3mm, debido a que la resolución mínima de la impresora 3D un 1cm, con poca calidad en la impresión.

Para obtener el perímetro del círculo que conforma el stent cilíndrico, se procedió a tomar solo la parte inferior (base circular) del stent tomándolo como referencia para el cálculo. El perímetro del círculo para el stent de diámetro de 15 mm se realizó a partir de la ecuación (3.1), obteniéndose un valor de 47.12 mm. La longitud obtenida se fraccionó en 4 secciones de 7.78 mm dejando un espacio de 2 mm por cada triangulo. Posteriormente a las secciones de 7.78 mm se procedió a la formación de triángulos con una altura de 5.35 mm que conforman la malla cilíndrica (ver Figura 3.5).

$$P = D\pi \quad \text{Ec. (3.1)}$$

Donde:

P= Perímetro del círculo

D= Diámetro del círculo

$\pi = 3.1416$

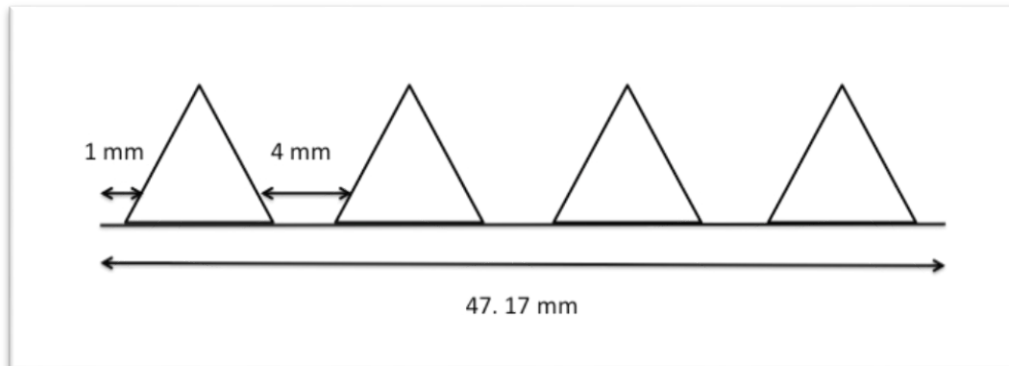


Figura 3.5. Perímetro del círculo

Teniendo estos resultados del perímetro del círculo y la altura del stent de 37.5 mm, la forma triangular hacia la parte superior del stent se dividió en 7 geometrías triangulares que alcanzan a cubrir toda el área del stent.

Posteriormente, se realizó el cálculo de la hipotenusa del triángulo, con el teorema de Pitágoras (ecuación (3.2)) obteniéndose un valor de 9.24 mm. Se estableció un espesor de las secciones de 2 mm. Estos valores se observan en la Figura 3.6.

$$C^2 = b^2 + a^2 \quad \text{Ec. (3.2)}$$

Donde:

c^2 = Hipotenusa

b^2 = Cateto opuesto

a^2 = Cateto adyacente

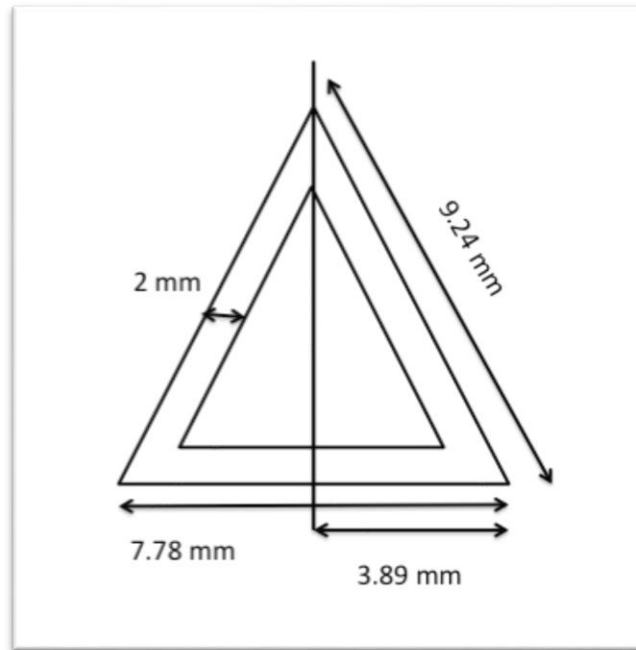


Figura 3.6. Esquema de valores obtenidos

Obtenidos los resultados de las secciones, se formó una malla donde contenían las especificaciones calculadas (ver Figura 3.7). El diseño y cálculos se emplearon para la construcción del stent mediante el software SolidWorks 2016.

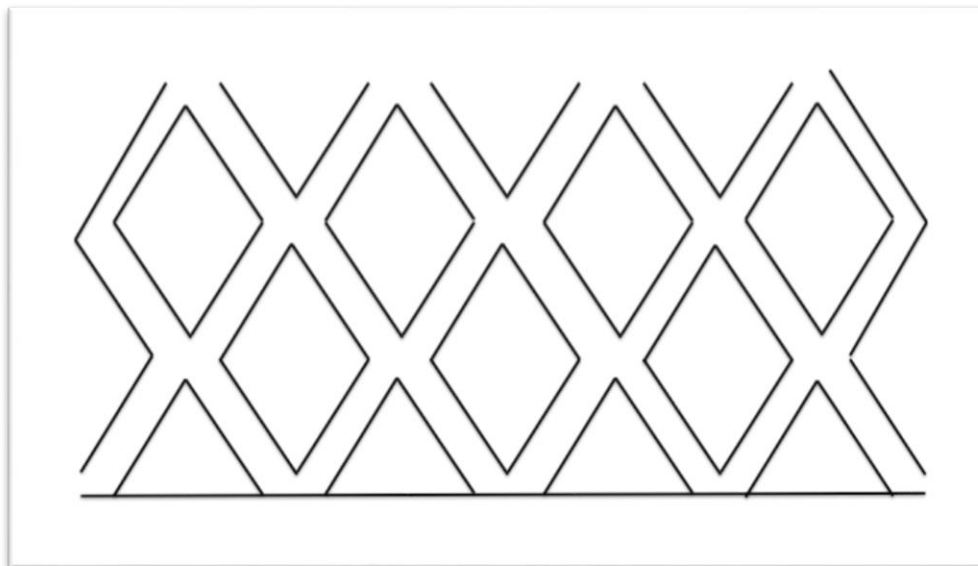


Figura 3.7. Mallado del stent



La segunda etapa de la construcción del stent biodegradable se llevó a cabo mediante el software SolidWorks 2016. Para ello, se dibujó un cilindro como punto de partida para comenzar la modificación de las especificaciones (ver Figura 3.8)

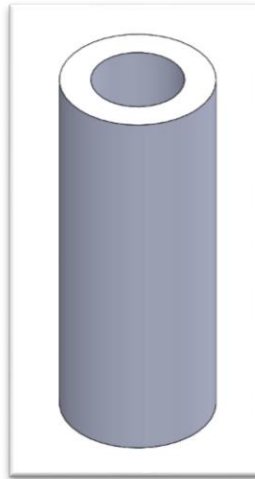


Figura 3.8. Cilindro que contendrá el stent

Mediante el software, el cilindro fue seccionando de acuerdo a los cálculos anteriores. Se realizó el corte del primer triángulo con las siguientes dimensiones: altura=5.35 mm y base=7.78 mm mediante la función Cut-Extruder, y se obtuvo la primera sección del stent (ver Figura 3.9).

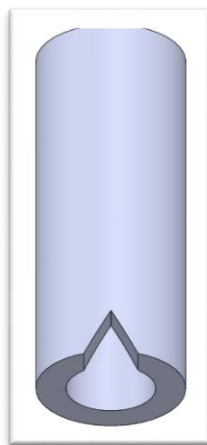


Figura 3.9. Primer corte del cilindro



A este primer corte se le aplicó la función de Circular Pattern. Ésta realiza los cortes en forma circular para obtener los otros 3 triángulos que conforman la base del stent, dejando un espacio de 2 mm entre cada triángulo, para obtener los espesores de cada sección que conformarían el stent (ver Figura 3.10). Las secciones subsecuentes fueron obtenidas de la misma manera.

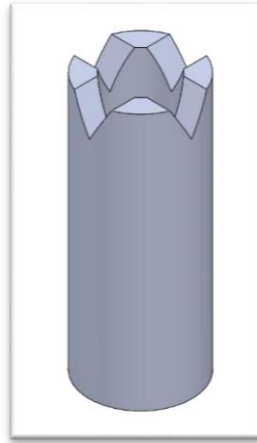


Figura 3.10. Cortes triangulares de la base del stent

A la estructura obtenida se le aplicó la función de LP Pattern. Este corte se realiza en forma vertical (de la base hasta el final del cilindro) tomando en cuenta que se tiene que dejar un espacio para el corte del triángulo invertido para la formación del rombo (secciones definidas del stent). Este corte se muestra en la Figura 3.11.

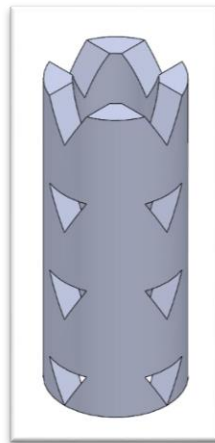


Figura 3.11. Primeros cortes en forma vertical para stent



Obtenidas estas secciones, se procedió a formar el triángulo restante para la construcción del rombo que conforman las secciones del stent. En este punto se adicionó un plano para crear dicha geometría, con las mismas especificaciones y se realizó paralelo al triángulo ya formado (ver Figura 3.12).



Figura 3.12. Formación del primer rombo

Al corte anterior se le aplicó la función de Circular Parttern para distribuir los triángulos en forma circular y la función LP Parttern para la distribución en forma vertical de los triángulos de la distribución anterior (ver Figura 3.13).

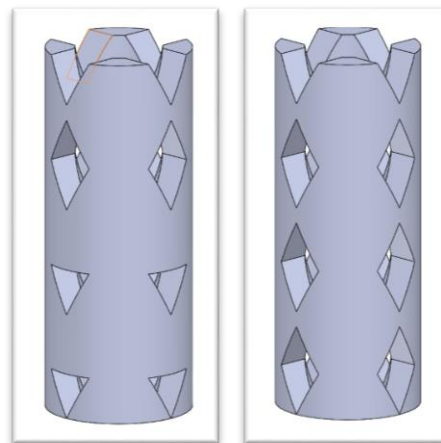


Figura 3.13. Cortes circulares y cortes verticales



Se obtuvieron las primeras geometrías romboédricas, que siguieron adicionando en una sección desfasada entre cada rombo (parte intermedia entre los rombos). Para la formación de éstos, se dejó un espacio de 2 mm de distancia entre cada rombo. Posteriormente, se adicionó un plano para la formación de un triángulo con las especificaciones mencionadas (ver Figura 3.14). Además, se creó otro plano para la formación del otro triángulo que completara el rombo de esta sección del stent.

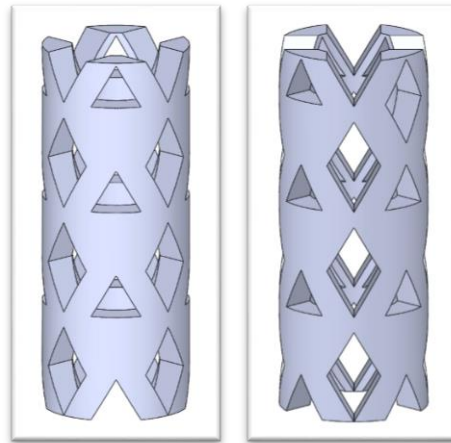


Figura 3.14. Formación del primer rombo intermedio

Formado el rombo intermedio, se le aplicaron las funciones Circular Parttern y LP Parttern para la distribución circular y vertical en toda la estructura cilíndrica como se muestra en la Figura 3.15.



Figura 3.15. Distribución romboédrica



De esta forma, se obtuvo un stent diseñado con los cálculos previamente descritos y con las dimensiones descritas (altura=37.5mm, diámetro interno=9mm, diámetro externo=15mm y espesor=3mm) mediante el software para ser impreso mediante la técnica 3D (ver Figura 3.16).

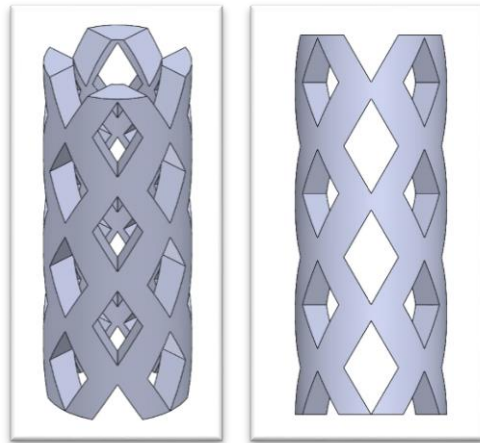


Figura 3.16. Vistas del stent diseñado

El stent diseñado se obtuvo en formato STL, para ser manipulado en el software REPERTIER HOST para su impresión como se muestra en la Figura 3.17.

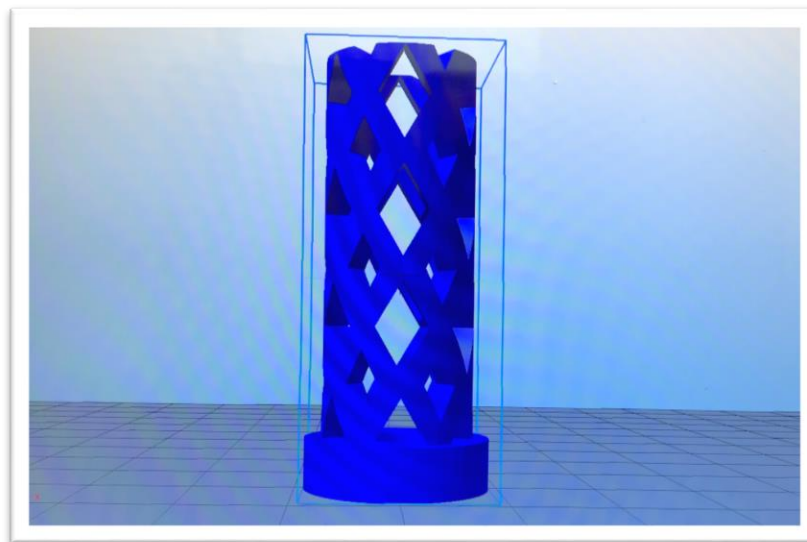


Figura 3.17. Stent en el software REPERTIER HOST



Este software se encuentra instalado en la computadora donde se modifican los parámetros de impresión hacia la impresora 3D mediante un puerto USB.

El software arroja valores de velocidad, temperatura y tiempo de impresión automáticamente para el stent ($v=0.01$ mL/min, $T=225$ °C y $t=1.3$ h), con las dimensiones propuestas.

3.3.2 Construcción y programación de la impresora 3D

La construcción de la impresora 3D se realizó mediante el manual de ensamble y operación del equipo. Se dividió en 5 etapas: ensamble de la estructura de impresora, ensamble del eje X, ensamble del eje Y, ensamble del eje Z, ensamble de la cama de calentamiento y ensamble de tablero, LCD y encendido.

3.3.3 Ensamble de la estructura de la impresora 3D

Para la construcción de la impresora 3D se utilizaron diversas piezas, tanto de metal como de polímero así como tornillos, tuercas, piezas unión y estructuras con geometrías complejas para la construcción. Las partes que se utilizaron para la construcción de la parte inferior de la impresora (base de la impresora) se muestran en la Figura 3.18.



Figura 3.18. Parte inferior de la impresora 3D

La construcción en el eje Y se realizó en dos etapas. La primera fue la construcción de la plancha de movimiento acoplada a la base de la impresora 3D (ver Figura 3.19), que constó de dos barras metálicas, tornillos, cinturones de seguridad y una plancha que se moverá mediante un motor.

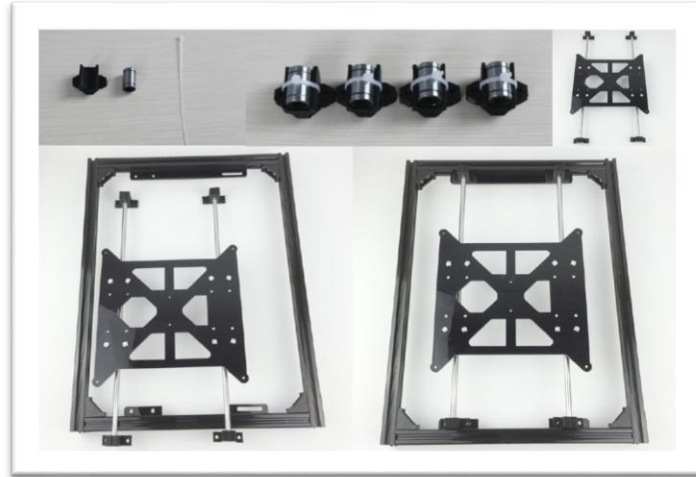


Figura 3.19. Plancha en eje Y

La segunda etapa fue la construcción del motor para el movimiento de la plancha de impresora solo en el eje Y. Para ello, se usó: un motor, tornillos, una banda de movimiento, el sensor del eje, cinturones de plástico y la plancha construida (ver Figura 3.20).

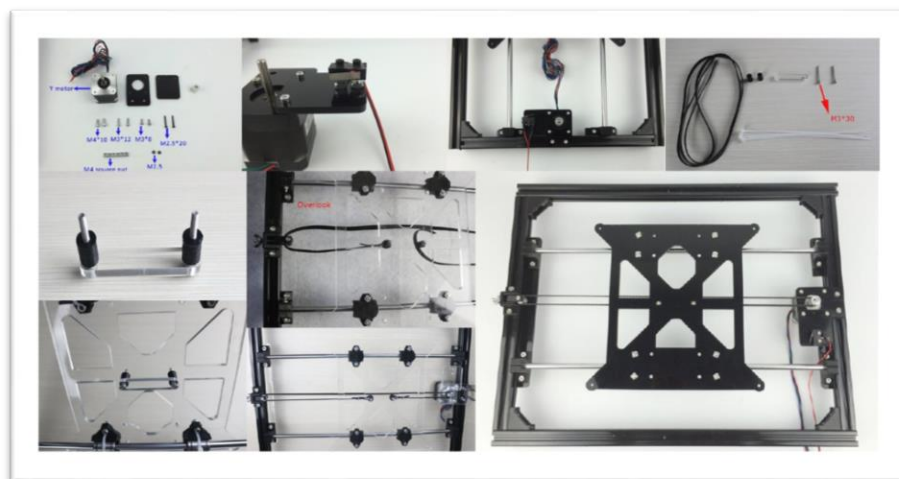




Figura 3.20. Eje Y

En el eje X, se construyó el sistema de extrusión (fusor) de la impresora 3D, que contiene partes de plásticos, tornillos, un ventilador, un sistema de calentamiento eléctrico, un sistema de desplazamiento (para el desplazamiento en el eje X) y un fusor de extrusión de materiales (ver Figura 3.21).

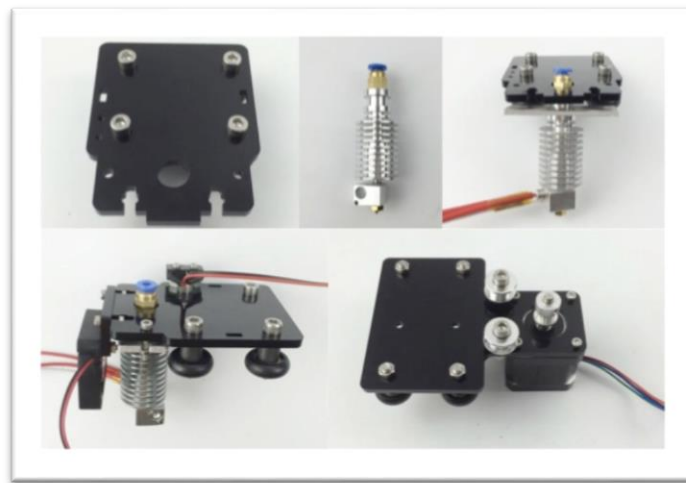


Figura 3.21. Sistema de extrusión

El sistema de extrusión se acopló tanto al motor en el eje X y la estructura que proporciona el movimiento en este eje. Las partes que conforman el eje son: un motor, y 4 soportes metálicos, así como también el sistema de extrusión de la impresora (ver Figura 3.22).

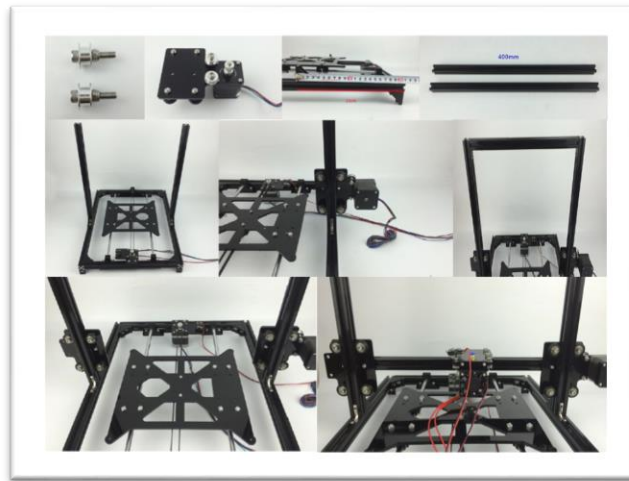


Figura 3.22. Eje X

El ensamble del motor para el movimiento de la parte inferior a superior (impresión en el eje Z): dos motores, tornillos, tuercas, soportes de acero (ver Figura 3.23).

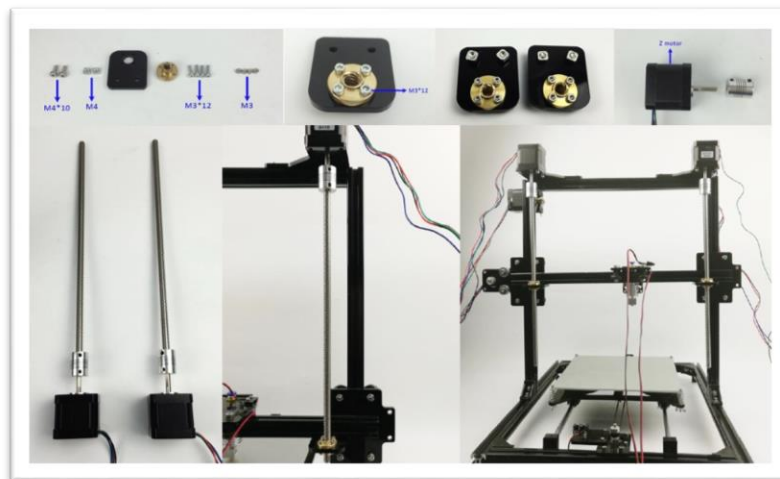


Figura 3.23. Construcción de eje Z

La cama de calentamiento se ensambló a la plancha ya construida y constó de, tornillos, resortes, mariposas para ajustar y el sistema de plancha ya ensamblado (ver Figura 3.24).

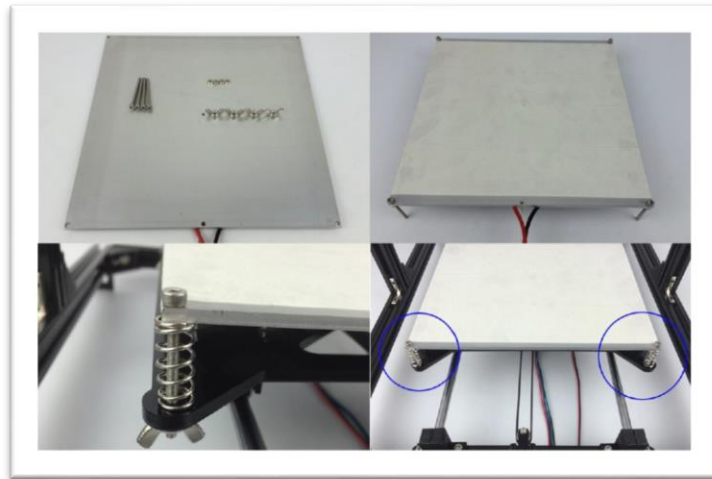


Figura 3.24. Plancha de calentamiento

Para la construcción del tablero de control, este se acopló a la estructura de la impresora del lado izquierdo. Éste constó del tablero, tornillos y tuercas para su ensamble (ver Figura 3.25).



Figura 3.25. Tablero

La última etapa de construcción de la impresora 3D fue la conexión del sistema eléctrico. Para este punto los motores (X, Y y Z), el sistema de encendido, fueron conectados al tablero de operación siguiendo los colores del cableado para su conexión (ver Figura 3.26) y posteriormente ser programados mediante Arduino 1.6.1. para la operación y funcionamiento.

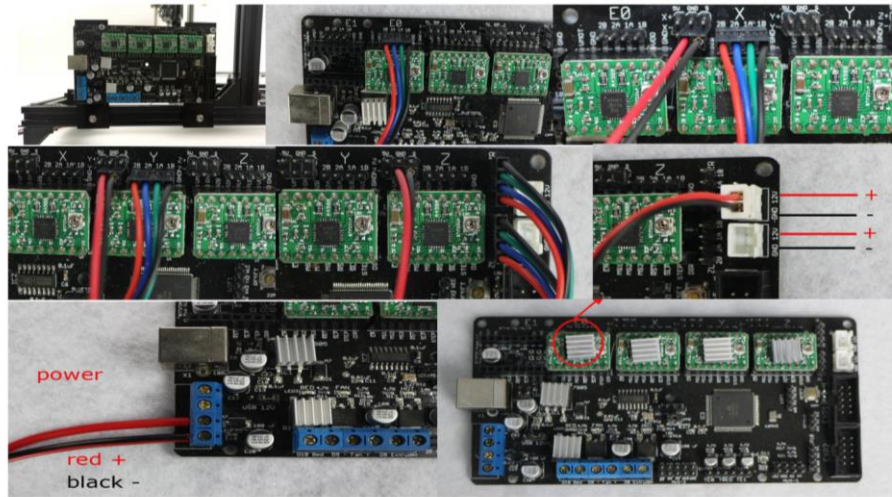


Figura 3.26. Sistema eléctrico de la impresora 3D

La plancha de calentamiento no fue conectada al sistema eléctrico ya que esta se ocupaba a temperatura ambiente, por las propiedades del polímero y por el sistema de construcción del experimento para la impresión de stents.

3.3.4 Programación de la impresora 3D

A continuación se presentan las configuraciones para la impresora FDM utilizada para la impresión de los stents. Las características generales de la impresora son:

- Una cama de calentamiento que permite los movimientos en el plano XY, esta no fue programada para calentarse debido a las propiedades de los copolímeros.
- Un extrusor para la impresión del polímero que permite el movimiento en el eje Z.
- Cuatro motores a paso (stepper), de los cuales se programaron únicamente los correspondientes a los movimientos en los ejes X, Y y Z, omitiendo el que permite el paso del filamento a través del extrusor, pues se contó con el acople de una bomba de infusión.
- La impresora puede imprimir en un volumen de $200 \times 200 \times 240$ mm.
- Debido al experimento, como filamento de alimentación se utilizó solución polimérica de PLGA y acetona.



- La temperatura máxima a la cual puede imprimir es de $275\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mínima de $175\text{ }^{\circ}\text{C}$. La temperatura que se empleó para la impresión de extrusión del PLGA fue de $200\text{ }^{\circ}\text{C}$.

3.3.4.1 Configuraciones generales

Se generaron las cadenas de caracteres para la fecha y hora de impresión del archivo, el puerto serial utilizado en el arduino es el 0 y el baudate (250000). Se programó como tarjeta madre utilizada en la impresora una RAMPS 1.3/1.4 con salidas de poder para el extrusor, el ventilador y la cama.

Se configuró la fuente de poder a utilizar, en este caso es una fuente de computadora del estándar ATX (20+4), y el número de extrusores en la impresora, en este caso, uno.

3.3.4.2 Configuraciones de la temperatura

La impresora utilizada sólo cuenta con un extrusor, por lo que se configura únicamente el sensor correspondiente, este es un termistor de $100\text{ K}\Omega$. Se considera un tiempo de 10s como el necesario para asegurar que la temperatura del extrusor llegue a la temperatura objetivo, con un rango de $\pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ por debajo de los $200\text{ }^{\circ}\text{C}$.

3.3.4.3 Configuraciones del controlador tipo PID para el manejo de la temperatura en el extrusor

Se configuró el controlador por realimentación de tipo PID para alcanzar la temperatura necesaria en el extrusor. Para que comience a funcionar el controlador, la diferencia entre la temperatura objetivo y la alcanzada en el extrusor es de $10\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Las ganancias para los valores del controlador están dadas como $K_p = 22.2$, $K_i = 1.08$ y $K_d = 114$.

3.3.4.4 Configuraciones mecánicas

La distancia máxima de movimiento sobre el plano XY en el extrusor está dada como la longitud máxima en el eje X más la longitud máxima en el eje Y.



Los sensores que permiten determinar las longitudes máximas de movimiento sobre el plano XY son resistores en configuración Pullup. Estos sensores permiten determinar los desplazamientos máximos y mínimos sobre el plano XY y así evitar que el extrusor imprima fuera del área predefinida, asegurándose que si desde el archivo dichos parámetros exceden el área de impresión, no se ejecuten estos movimientos. Las dimensiones máximas desde la posición Home del extrusor son: en el eje X $200mm$, en el eje Y $200mm$ y en el eje Z $220mm$. La posición mínima para los tres ejes es 0.

Al mismo tiempo, se configura el autonivelado de la cama de calentamiento, se definieron las posiciones de la impresión como un mallado. Las distancias permitidas para la impresión se definen a partir de la posición de Home como: $15mm$ hacia la izquierda, $170mm$ hacia la derecha, $180mm$ hacia delante y $20mm$ hacia atrás.

Posteriormente, se ajusta la posición del extrusor para comenzar la impresión asegurándose un margen de $25mm$ sobre el eje X a ambos lados, sobre el eje Y $29mm$ en ambas direcciones y $-12.35mm$ para el eje Z. La velocidad en el plano XY es de $8000mm/min$.

En el eje Z se eleva $15mm$ cuando alcanza la temperatura deseada y comienza la impresión; cuando termina la impresión, en el eje Z hay una elevación de $5mm$ antes de llegar a la posición Home.

Para asegurar la posición de Home en Z, se determina que el punto en X, que es la mitad de la longitud máxima en el eje X y el punto en Y es la mitad de la máxima longitud en el eje Y.

La velocidad para llegar a la posición Home en los ejes X y Y es de $300mm/min$ y en Z es de $80mm/min$.

Para determinar la velocidad de movimiento en el plano XY, se considera la relación del número de pasos por unidad de cada motor como $0.8mm/3200$ multiplicado por un valor para los ejes X, Y y Z, 100, 100 y 400, respectivamente.



Los valores delimitados como máximos en X y Y son 500mm/s y en Z es de 2mm/s . La aceleración máxima en X y Y es de 9000mm/s^2 y en el eje Z es de 50mm/s^2 .

3.3.4.5 Configuraciones adicionales

El hardware definido para el control de la impresora es el controlador RepRap Discount Smart Controller, para éste se definen la disposición de las terminales de la tarjeta.

El modo de comunicación entre la tarjeta madre y la tarjeta controladora es el denominado I^2C , configurándose los parámetros propios.

Para los sensores de desplazamiento de los motores a pasos, se configuran encoders a 4 pulsos por paso. Del mismo modo, los parámetros de la tarjeta LCD se determinan.

De acuerdo a los parámetros establecidos y programados se aseguro el funcionamiento de la impresora 3D, así como las modificaciones en la plancha de extrusión y en el motor de arrastre del filamento.

3.3.5 Disoluciones de los copolímeros de PLLGA y PDLLGA

Para determinar la cantidad de polímero a utilizar en la impresión 3D de cada stent, se elaboró un primer stent de poliácido láctico comercial que se muestra en la Figura 3.27. A partir de estos resultados se observó que la cantidad necesaria de polímero a utilizar fue de 4 g de copolímero, para un stent con las siguientes dimensiones: altura=37.5 mm, diámetro interno=9 mm. Diámetro externo=15 mm y espesor=3 mm.



Figura 3.27. Stent de poliácido láctico impreso en el sistema 3D

Para la disolución de los copolímeros se tomó como valor la cantidad de polímero utilizado en la elaboración del stent con el PLA comercial. Se probaron diferentes cantidades de solvente desde 4 a 1.5 mL en intervalos de 0.5 mL y de 1.5 a 0.9 mL en intervalos de 0.1 mL. De estas disoluciones se seleccionó la de 4g de polímero en 1.0 mL de acetona (1:0.25). Esta concentración se empleó tanto para PLLGA poliácido(L-láctico-co-glicólico) y PDLLGA poliácido(DL-láctico-co-glicólico) en sus tres concentraciones 70:30, 80:20 y 90:10 %p:%p.

Las disoluciones se llevaron mediante una jeringa de plástico de 5mL con un diámetro de 12.060 mm y se agitaron con una espátula de acero hasta alcanzar su disolución.

3.3.6 Programación de la bomba de infusión

La programación de la bomba de infusión consto de dos etapas: en la primera etapa se elaboró una cánula de acero inoxidable con una conexión de plástico para facilitar el movimiento de la cánula en el fusor de la impresora 3D (ver Figura 3.28). Posteriormente se controló la trayectoria del polímero en la cánula hacia el fusor de la impresora 3D y se depositó el material en el reservorio del fusor.

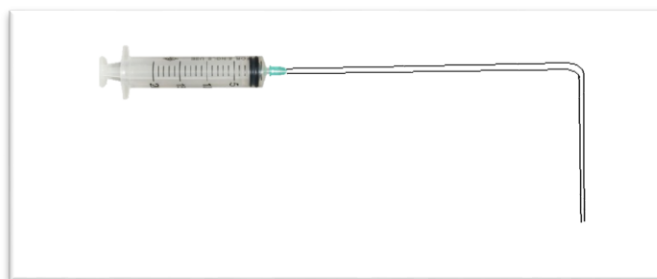


Figura 3.28. Conexión de bomba de infusión a impresora 3D

La segunda etapa consto de la programación de la bomba de infusión. Para este punto se encontró la concentración de solvente y copolímero a emplear para la inyección, esta fue de 1:0.25, polímero:disolvente. Con esta disolución se comenzó a programar la bomba, para observar el flujo dentro de la cánula y la deposición del material en el fusor de la impresora 3D. En la Tabla 3.4 se muestran los valores de velocidad y temperatura de impresión y la velocidad de inyección del sistema de impresión.

La selección de la velocidad de inyección se realizó mediante prueba y error de acuerdo al flujo de los copolímeros disueltos y revisando la trayectoria del polímero hasta llegar al fusor de la impresora. Por otro lado para tener una programación más exacta, se seleccionó una jeringa de 5 mL con un diámetro de 12.060 mm de acuerdo al manual de operación de la bomba.

Tabla 3.4. Condiciones de impresión e inyección

Copolímero (%p)	Velocidad de inyección de bomba (mL/min)	Velocidad de impresión (mL/min)	Temperatura (°C)
PLLGA			
90:10	0.0921	0.0100	200
90:10	0.0800	0.0100	200
90:10	0.0800	0.0900	200
90:10	0.0700	0.0850	200
90:10	0.0800	0.0800	200
90:10	0.0900	0.0800	200



Para la programación de la bomba se encontró que las condiciones en que el material fluye es 0.0900 mL/min; teniendo en cuenta este valor de velocidad y que existe un reservorio del material en el fusor de la impresora, la velocidad de impresión fue de .00800 mL/min en un tiempo de 1.19 h y se seleccionó una temperatura de 200 °C para impresión de los stents biodegradables de PLGA poliácido(láctico-co-glicólico).

Con estos parámetros se logró imprimir los copolímeros de PLGGA poliácido(L-láctico-co-glicólico) y PDLLGA poliácido(DL-láctico-co-glicólico) sobre la plancha de la impresora 3D, mostrando que las condiciones encontradas favorecen a la impresión 3D del PLGA sintetizado al alto vacío y que la disolución de los copolímeros la acetona con la temperatura se evapora. El copolímero de PLLGA 90:10 %p:%p se muestra en la Figura 3.29.

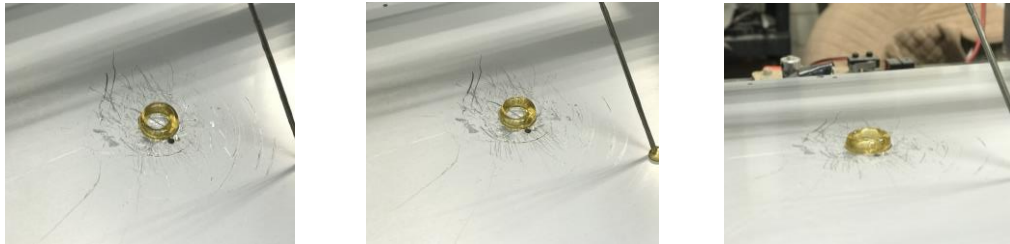


Figura 3.29. Impresión de una sección del stent de PLGA poliácido(láctico-co-glicólico)



CONCLUSIONES

- Con base en la síntesis se obtuvieron dos series de copolímeros: PLLGA poliácido(L-láctico-co-glicólico) y PDLLGA poliácido(DL-láctico-co-glicólico) en tres composiciones 70:30, 80:20 y 90:10 %p:%p sintetizados por ROP al alto vacío.
- La caracterización por DRX arrojó que las dos series de copolímeros son semicristalinos, con porcentajes de cristalinidad para los copolímeros de PLLGA de: 70:30 (34.54 %), 80:20 (35.95 %) y 90:10 (36.33 %) y para los copolímeros de PDLLGA de: 70:30 (32.19 %), 80:20 (33.34 %) y 90:10 (35.32 %).
- Los valores de Tg experimental para los copolímeros de PLLGA tienen valores cercanos a 40 °C. En el caso de las Tg del PDLLGA se obtuvieron valores cercanos a 42 °C. Se observó que no existe influencia de la composición en la Tg para ambos copolímeros.
- El análisis por FT-IR no mostraron diferencias en las señales de los espectros, solo en su intensidad debida a la composición. El proceso de copolimerización del poliácido(L-láctico-co-glicólico), se confirmó con la aparición de la banda en 1080 cm^{-1} , atribuida a la formación del enlace C-O-C.
- El peso molecular promedio de los copolímeros mostraron para PLLGA un incremento, a medida que se incrementa el porcentaje de ácido láctico. Por su parte el copolímero de PDLLGA presenta una disminución del peso molecular a medida que aumenta el porcentaje de ácido láctico.
- Se obtuvo un stent diseñado para impresión 3D en forma de una red cilíndrica de las siguientes dimensiones: altura=37.5 mm, diámetro externo=15 mm, diámetro interno=9 mm y espesor de 3mm.
- Se ensambló una impresora 3D de acuerdo a especificaciones de diseño y programación para su funcionamiento. Programado para un volumen de trabajo de 200, 200 y 220 mm



(X, Y y Z), la temperatura se fijó en 200 °C y acoplado un abomba de infusión para alimentación en el eje E (alimentación del extrusor de la impresora).

- Se obtuvieron stents poliméricos de PLGA para las dos series en sus tres composiciones a las condiciones de impresión: solución polimérica de 4 g de copolímero y 1 mL de acetona, velocidad de inyección de 0.0900 mL/min, velocidad de impresión 0.0800 mL/min, temperatura de impresión 200 °C durante un tiempo de impresión de 1.19 h.



BIBLIOGRAFÍA

- [1] Kastrati A., Hall D., Schomig A., Long-term outcome after coronary stenting. *Curr Contr Trials*. (1). 48–54. 2000.
- [2] Katti D.S., Lakshmi S., Langer R., Toxicity, bio- degradation and elimination of polyanhydrides. *Adv Drug Deliv*. (54). 933–961. 2002.
- [3] Kimura T., Yokoi H., Nakagawa Y., Three-year follow-up after implantation of metallic coronary-artery stents. *N Engl J Med*. (334). 561–566. 1996.
- [4] Langer R., Wise D., *Medical applications of Controlled Release, applications and evaluations*. CRC. 1. 65-76. 1984.
- [5] Van Der Walle C., Olejnik O. An Overview of the field of peptide and protein delivery. *Pept and prot deliv*. (1). 1-22. 2011.
- [6] Chaya E., Jigisha P., Review on Hydrolytic Degradation Behavior of Biodegradable Polymers from Controlled Drug Delivery System. *Trends Biomater*. (25). 79-85. 2011.
- [7] Colombo A., Karvouni E., Biodegradable stents: “fulfilling the mission and stepping away”. *Circulation*. (102). 371–373. 2000.
- [8] Anand B., Harshini P., Mohammad K., Rashmi W., Humaira S., Natural and synthetic biocompatible and biodegradable polymers. *Biodegradable and Biocompatible Polymer Composites*. 2018.
- [9] Nair L.S., Laurencin C.T., Biodegradable polymers as biomaterials. *Prog in Poly Sci*. (32). 762-798. 2007.
- [10] Yang K.K., Wang X.L., Wang Y.Z., Poly (p-dioxanone) and its copolymers. *J of Macromol Sci*. (42). 373-398. 2002.



- [11] Rodríguez G., Franco G., Puiggali B., Biodegradable Poly (Ester Amide). S: Synth and Appl. 2011.
- [12] Kowalski A., Duda A., Penczek S., Kinetics and mechanism of cyclic esters polymerization initiated with tin (II) octoate. *Macromol Rapid Communications*. (19). 567-572. 1998.
- [13] Vroman L.T., Biodegradable polymers. *Nat Mater*. (2). 307-344. 2009.
- [14] Nampoothiri K.M., Nair N.R., John. R.P., An overview of the recent developments in polylactide (PLA) research. *Bioresour Technol*. (101). 8493-8501. 2010.
- [15] Pinkus A., Subramanyam R., New high-yield, one-step synthesis of polyglycolide from haloacetic acids. *J of Poly Sci*. (22). 1131-1140. 1984.
- [16] Dechy-Cabaret O., Martin-Vaca B., Bourissou D., Controlled Ring-Opening of Lactide and Glicolide. *Chem*. (104). 6147-6176. 2004.
- [17] Chabot F., Configurational structures of lactic acid stereoco-polymers as determined by ^{13}C - ^1H n.m.r.. *Poly*. (2). 53-59.1983.
- [18] Grayson A.C.R., Size and temperature effects on poly(lactic- co-glycolic acid) degradation and microreservoir device performance. *Biomater*. (26). 2137-45. 2005
- [19] Lu L., In vitro degradation of thin poly(DL-lactic-co-glycolic acid) films. *J Biomed Mater Res*. (46). 236-44. 1999.
- [20] Vey E., The impact of chemical composition on the degradation kinetics of poly(lactic-co-glycolic) acid copolymers cast films in phosphate buffer solution. *Polym Degrad Stab*. (97). 358-65. 2012.
- [21] Chye J.L.S., Effect of isothermal annealing on the hydrolytic degradation rate of poly(lactide-co-glycolide) (PLGA). *Biomater*. (26). 2827-33.2005.



- [22] Zolnik B.S., Effect of acidic pH on PLGA microsphere degradation and release. *J Control Release*. (122). 338-44. 2007.
- [23] Agrawal C.M., Effects of fluid flow on the in vitro degradation kinetics of biodegradable scaffolds for tissue engineering. *Biomater*. (21). 2443-52. 2000.
- [24] Li P., Feng R., Jia X., Fan Y., Influences of tensile load on in vitro degradation of an electrospun poly(l-lactide-co-glycolide) scaffold. *Acta Biomater*. (6). 2991-6. 2010.
- [25] Yang Y., Tang G., Zhao Y., Yuan X., Effect of cyclic loading on in vitro degradation of poly(L-lactide-co-glycolide) scaffolds. *J Biomater Sci Polym*. (21). 53-66. 2010.
- [26] Racey G.L., Wallace W.R., Cavalaris C.J., Marguard J.V., Comparison of a polyglycolic-poly(lactide) acid suture to black silk and plain catgut in human oral tissues. *J Oral Surg*. (36). 766-770. 1978.
- [27] Rokkanen P., Bostman O., Hirvensalo E., Makela E.A., Bioabsorbable implants in orthopaedics. *Curr Orthop*. (13). 223-228. 1999.
- [28] Middleton J.C., Tipton A.J., Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomater*. (21). 2335-2346. 2000.
- [29] Acharya S., Sahoo S.K., PLGA nanoparticles containing various anticancer agents and tumour delivery by EPR effect. *Adv Drug Deliv*. (3). 170-183. 2011.
- [30] Muthu M., Nanoparticles based on PLGA and its copolymer: an overview. *Asian J Pharm*. (4). 266. (2009).
- [31] Locatelli E., Franchini M.C., Biodegradable PLGA-b-PEG polymeric nanoparticles: synthesis, properties, and nanomedical applications as drug delivery system. *J Nanopart Res*. (12). 1316. (2012).



- [32] Ratzinger G., Surface modification of PLGA nanospheres with Gd-DTPA and Gd-DOTA for high-relaxivity MRI contrast agents. *Biomater.* (33). 8716-8723. 2010.
- [33] Danhier F., PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications. *J Control Release.* (2). 505-522. 2012.
- [34] Mikos A.G., Thorsen A.J., Czerwonka L.A., Bao Y., Langer R., Winslow, D.N., Vacanti J.P. Preparation and characterization of poly(L-lactic acid) foams. *Poly.* (35). 1068-1077. 1994.
- [35] Harris L.D., Kim B.S.; Mooney D.J., Open pore biodegradable matrices formed with gas foaming. *J Biomed Mater.* (42). 396-402. 1998.
- [36] Zhang R., Ma P.X., Poly(alpha-hydroxyl acids)/hydroxyapatite porous composites for bone-tissue engineering I Preparation and morphology. *J Biomed Mater Res.* (44). 446-455. 1999
- [37] Kim S.S., Park M.S., Jeon O., Choi C.Y., Kim B.S., Poly(lactide-co-glycolide)/hydroxyapatite composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomater.* (27). 1399-1409. 2006.
- [38] Morgan S.M., Tilley S., Perera S., Ellis M.J., Kanczler J., Chaudhuri J.B., Oreffo R.O., Expansion of human bone marrow stromal cells on poly-(D,L-lactide-co-glycolide) (PDLLGA) hollow fibres designed for use in skeletal tissue engineering. *Biomater.* (28). 5332-5343. 2007.
- [39] Huang Z.M., Zhang Y.Z., Kotaki M., Ramakrishna S., A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites. *Compos Sci Technol.* (63). 2223-2253. 2003.
- [40] Bergman K., Engstrand T., Hilborn J., Ossipov D., Piskounova S., Bowden T., Injectable cell-free template for bone-tissue formation. *J Biomed Mater.* (91). 1111-1118. 2009.
- [41] Dhillon A., Schneider P., Kuhn G., Reinwald Y., White L.J., Levchuk A., Rose F.R.A.J., Muller R., Shakesheff K.M., Rahman C.V. Analysis of sintered polymer scaffolds using concomitant synchrotron



computed tomography and *in situ* mechanical testing. *J Mater Sci Mater. Med.* (22). 2599-2605. 2011.

[42] Rahman C.V., Ben-David D., Dhillon A., Kuhn G., Gould T.W.A., Muller R., Rose F.R.A.J., Shakesheff K.M., Livne E., Controlled release of bmp-2 from a sintered polymer scaffold enhances bone repair in a mouse calvarial defect model. *J Tissue Eng Regen Med.* (8). 59-66. 2014.

[43] Habraken W.J., Wolke J.G., Mikos A.G., Jansen J.A., Injectable PLGA microsphere/calcium phosphate cements: Physical properties and degradation characteristics. *J Biomater Sci Poly.* (17). 1057-1074. 2006.

[44] Kang S.W., Yang H.S., Seo S.W., Han D.K., Kim B.S., Apatite-coated poly(lactic-co-glycolic acid) microspheres as an injectable scaffold for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res.* (85). 747-756. 2008.

[45] Laufman H., T. Rubel., Synthetic absorbable sutures. *Surg. Gynecol. Obstet.* (145). 597-608. 1977.

[46] Pietrzak W. S., M. L. Verstynen D. R., Sarver. Bioabsorbable fixation devices: status for the craniomaxillo-facial surgeon. *J Craniofac Surg.* (8). 92-96. 1997.

[47] Stack R. S., R. M. Califf, H. R. Phillips., Interventional cardiac catheterization at duke medical center. *Am J Cardiol.* (3). 62. 1988.

[48] Standard A. F2792, Standard Terminology for Additive Manufacturing Technologies. West Conshohocken, Pa, USA: ASTM International; 2012.

[49] Levy GN, Schindel R, Kruth JP., Rapid manufacturing and rapid tooling with layer manufacturing (LM) technologies, state of the art and future perspectives. *CIRP Annals-Manuf Technol.* (2). 589-609. 2003.



- [50] Tymrak B, Kreiger M, Pearce J.M., Mechanical properties of components fabricated with open-source 3-D printers under realistic environmental conditions. *Mater Des.* (6). 58-242. 2014.
- [51] Sun Q., Rizvi G.M., Bellehumeur C.T., Gu P., Effect of processing conditions on the bonding quality of FDM polymer filaments. *Rapid Prototyp J.* (2). 72-80. 2008.
- [52] Tran P., Ngo D., Hui D., Biomaterial 3D printing and numerical analysis of bio-inspired composite structures under in plane and transverse loadings. *Compos Part B.* (23). 108-210. 2017.
- [53] Melnikova R., 3D printing of textile-based structures by Fused Deposition Modelling (FDM) with different polymer materials. In: *Iop conference series: materials science and engineering.* IOP Publishing; 2014.
- [54] Caulfield B., McHugh P.E., Lohfeld S., Dependence of mechanical properties of polyamide components on build parameters in the SLS process. *J Mater Process Technol.* (1). 88-477. 2007.
- [55] Garcia C.R., Correa J., Espalin D., Barton J.H., 3D printing of anisotropic metamaterials. *Prog Electromagn Res Lett.* (34). 75-82. 2012.
- [56] Yeong W.Y., Sudarmadji N, Yu H.Y., Chua C.K., Porous polycaprolactone scaffold for cardiac tissue engineering fabricated by selective laser sintering. *Acta Biomater.* (6). 2028-34. 2010.
- [57] Kroll E., Dror A., Enhancing aerospace engineering students' learning with 3D printing wind-tunnel models. *Rapid Prototyp J.* (5). 393-402. 2011.
- [58] Wong K.V., Hernandez A., A review of additive manufacturing. *ISRN Mech Eng.* (20). 10. 2012.
- [59] Short D.B., Use of 3D printing by museums: educational exhibits, artifact education, and artifact restoration. *3D Print Addit Manuf.* (4). 209-15. 2015.
- [60] Murphy S., Atala A., 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol.* (8). 773-85. 2014.



- [61] Melchels F.P.W., Feijen J., Grijpma D.W., A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering. *Biomater.* (24). 6121-30. 2010.
- [62] Cho Y.H., Lee H.I., Cho D.W., Laser scanning path generation considering photo-polymer solidification in microstereolithography. *Microsyst Technol.* (11). 158-67. 2005.
- [63] Billiet T., Vandenhute M., Schelfhout J., Dubrel P., A review of trends and limitations in hydrogel-rapid prototyping for tissue engineering. *Biomater.* (26). 6020-41. 2012.
- [64] Murphy S.V., Atala A., 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol.* (8). 773-85. 2014.
- [65] Ge Q., Dunn C.K., Qi H.J., Dunn M.L., Active origami by 4D printing. *Smart Mater Struct.* (9). 094007. 2014.
- [66] Cooperstein I., Layani M., Magdassi S., 3D printing of porous structures by UV-curable O/W emulsion for fabrication of conductive objects. *J Mater Chem C.* (3). 2040-9. 2015.
- [67] Postiglione G., Natale G., Griffni G., Levi M., Conductive 3D microstructures by direct 3D printing of polymer/carbon nanotube nanocomposites via liquid deposition modeling. *Compos Part A Appl Sci Manuf.* (76). 110-4. 2015.
- [68] Saari M., Cox B., Richer E., Cohen A., Fiber Encapsulation Additive Manufacturing: An Enabling Technology for 3D Printing of Electromechanical Devices and Robotic Components. *3D Print Addit Manuf.* (1). 32-9. 2015.
- [69] Murphy S.V., Atala A., 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol.* (8). 773-85. 2014.
- [70] Mannoor M.S., Jiang Z., Kong Y.L., Malatesta K. A., Soboyejo W. O., 3D printed bionic ears. *Nano Lett.* (6). 2634-9. 2013.
- [71] Kang H.W., Lee S. J., Ko I.K., Kengla C., Yoo J.J., Atala A., A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. *Nat Biotechnol.* (3). 312-9. 2016.



- [72] Lee J.S., Hong J.M., Jung J.H., Shim J.H., Oh J.H., 3D printing of composite tissue with complex shape applied to ear regeneration. *Bio-fabrication*. (2). 024-103. 2014.
- [73] Zhao L., Lee V.K., Yoo S.S., Dai G., Intes X., The integration of 3-D cell printing and mesoscopic fluorescence molecular tomography of vascular constructs within thick hydrogel scaffolds. *Biomater*. (21). 5325-32.2012.
- [74] Duan B., Hockaday L.A., Kang K.H., 3D bioprinting of heterogeneous aortic valve conduits with alginate/gelatin hydrogels. *J Biomed Mater*. (5). 1255-64. 2013
- [75] Markstedt K., Mantas A., 3D bioprinting human chondrocytes with nanocellulosealginate bioink for cartilage tissue engineering applications. *Biomacromol*. (5). 1489-96. 2015.
- [76] Robbins J.B., Gorgen V., Min P., Shepherd B.R., A novel in vitro three-dimensional bioprinted liver tissue system for drug development. *Faseb J*. (27). 872-812. 2013.
- [77] Roh H.S., Jung S.C., Kook M.S., Kim H.B., In vitro study of 3D PLGA/n-HAp/B-TCP composite scaffolds with etched oxygen plasma surface modification in bone tissue engineering. *Appl surf sci*. (388). 321-330. 2016.
- [78] Serra T., Planell J.A., Navarro M., High-resolution PLA-based composite scaffolds via 3-D printing technology. *Acta Biomate*. (9). 5521-5530. 2013.
- [79] Lopes A.M., Chen K.Y., Kamei D.T., A transferrin variant as the targeting ligand for polymeric nanoparticles incorporated in 3-D PLGA porous scaffolds. *Mat Sci Eng*. (73). 373-380. 2017
- [80] Lee S.J., Kang H.W., Ko I.K., Kengla C., Yoo J.J., Atala A., A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. *Nat biotechnol*. (34). 10-1038. 2016.



- [81] Park S.A., Lee S.J., Lim K.S., Bae I.H., Lee J.H., In vivo evaluation and characterization of a bio-absorbable drug-coated stent fabricated using a 3D-printing system. *Mater Lett.* (141). 355-358. 2015.
- [82] Guerra A.R., Ciurana J., A novel 3D additive manufacturing machine to biodegradable stents. *Procedia Manufacturing.* (13). 718-723. 2017.
- [83] Willian D., *Introducción a la ciencia e ingeniería de los materiales.* Editorial Reverté. (2). 480-485. 2007.
- [84] Juan I., *Fundamentals de ciencia de polímeros: un texto introductorio.* Editorial Technomic Publication. 311-312. 1996.
- [85] Gilding P., Reed M. Biodegradable polymers for use in surgery polyglycol/polylactil homo and copolymers. *In vitro degrad poly.* (22). 467-479. 1981.
- [86] Claudia P.R.M., (2015). *Obtención de poli(ácido l(+) láctico-co-glicólico) y su aplicación en el recubrimiento de nanopartículas de hierro cero Valente.* (Tesis doctorado). Escuela Superior de Ingeniería Química e Industrias Extractivas. México D.F.
- [87] Tae G.P., Degradation of poly (DL-lactic acid) microspheres: effect of molecular weight. *J Contr Release.* (30). 161-173. 1994.
- [88] Chlopek J., Morawska C.A., Paluszkiewicz C., FTIR evaluation of PLGA-Carbon fibers composites behavior under 'in vivo' conditions. *J of Mol Struct.* (875). 101-107. 2008.
- [89] Kasperczyk J. Microstructural analysis of poly (L,L-lactide)-co-glycolide by ^1H y ^{13}C .n.m.r. spectroscopy. *Poly.* (37). 201-203.1996.
- [90] Li G.S., Zhuo Y.X., Hong M.W., Zhong Z.G., Optical monitoring the degradation of PLGA inverse opal film. *Chin Chem.* (24). 9-12. 2013.



- [91] Wang Z.Y., Zhao Y.M. and Wang F. Syntheses of poly (lactic acid-co-glycolic acid) serial biodegradable polymer materials via direct melt polycondensation and their characterization. J of Appl Poly Sci. (99). 244-252. 2006.
- [92] Kister G., Cassanas M.V., Structure and morphology of solid lactide-glycolide copolymers from C.n.m.r. infra-red and Raman spectroscopy. Poly. (39). 3335-3340. 1998.
- [93] Zhao Y.W., Yao M.Z., Fang W., Jun W., Syntheses of poly (lactic acid-co-glycolic acid) Serial biodegradable polymer materials via direct melt polycondensation and their characterization. J of Appl Poly Sci. (99). 244-252. 2006.
- [94]. James M.A., Matthew S., Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres. Advances Drug Deliv Reviews. (28). 5-24. 1997.



ANEXO

Programación de la impresora 3D

```
#ifndef CONFIGURATION_H
#define CONFIGURATION_H

// This configuration file contains the basic settings.
// Advanced settings can be found in Configuration_adv.h
// BASIC SETTINGS: select your board type, temperature sensor type, axis scaling, and endstop configuration

//=====
//===== DELTA Printer =====
//=====

// For a Delta printer replace the configuration files with the files in the
// example_configurations/delta directory.
//

// User-specified version info of this build to display in [Pronterface, etc] terminal window during
// startup. Implementation of an idea by Prof Braino to inform user that any changes made to this
// build by the user have been successfully uploaded into firmware.
#define STRING_VERSION_CONFIG_H __DATE__ " " __TIME__ // build date and time
#define STRING_CONFIG_H_AUTHOR "(none, default config)" // Who made the changes.

// SERIAL_PORT selects which serial port should be used for communication with the host.
// This allows the connection of wireless adapters (for instance) to non-default port pins.
// Serial port 0 is still used by the Arduino bootloader regardless of this setting.
#define SERIAL_PORT 0

// This determines the communication speed of the printer
// This determines the communication speed of the printer
#define BAUDRATE 250000
//#define BAUDRATE 38400

// This enables the serial port associated to the Bluetooth interface
#define BTENABLED // Enable BT interface on AT90USB devices

//// The following define selects which electronics board you have. Please choose the one that matches your setup
// 10 = Gen7 custom (Alfons3 Version)
// 11 = Gen7 v1.1, v1.2 = 11
// 12 = Gen7 v1.3
// 13 = Gen7 v1.4
// 2 = Cheaptronic v1.0
// 20 = Sethi 3D_1
// 3 = MEGA/RAMPS up to 1.2 = 3
// 33 = RAMPS 1.3 / 1.4 (Power outputs: Extruder, Fan, Bed)
// 34 = RAMPS 1.3 / 1.4 (Power outputs: Extruder0, Extruder1, Bed)
// 35 = RAMPS 1.3 / 1.4 (Power outputs: Extruder, Fan, Fan)
// 4 = Duemilanove w/ ATMega328P pin assignment
// 5 = Gen6
// 51 = Gen6 deluxe
// 6 = Sanguinololu < 1.2
// 62 = Sanguinololu 1.2 and above
// 63 = Melzi
// 64 = STB V1.1
// 65 = Azteeg X1
// 66 = Melzi with ATmega1284 (MaKr3d version)
// 67 = Azteeg X3
// 68 = Azteeg X3 Pro
// 7 = Ultimaker
// 71 = Ultimaker (Older electronics. Pre 1.5.4. This is rare)
// 72 = Ultimainboard 2.x (Uses TEMP_SENSOR 20)
// 77 = 3Drag Controller
// 8 = Teensylu
// 80 = Rumba
```



```
// 81 = Printboard (AT90USB1286)
// 82 = Brainwave (AT90USB646)
// 83 = SAV Mk-1 (AT90USB1286)
// 9 = Gen3+
// 70 = Megatronics
// 701= Megatronics v2.0
// 702= Minitronics v1.0
// 90 = Alpha OMCA board
// 91 = Final OMCA board

// 301= Rambo
// 21 = Elefu Ra Board (v3)

#ifndef MOTHERBOARD
#define MOTHERBOARD 33
#endif

// Define this to set a custom name for your generic Mendel,
// #define CUSTOM_MENDEL_NAME "This Mendel"

// Define this to set a unique identifier for this printer, (Used by some programs to differentiate between machines)
// You can use an online service to generate a random UUID. (
// #define MACHINE_UUID "00000000-0000-0000-0000-000000000000"

// This defines the number of extruders
#define EXTRUDERS 1

//// The following define selects which power supply you have. Please choose the one that matches your setup
// 1 = ATX
// 2 = X-Box 360 203Watts (the blue wire connected to PS_ON and the red wire to VCC)

#define POWER_SUPPLY 1

// Define this to have the electronics keep the power supply off on startup. If you don't know what this is leave it.
// #define PS_DEFAULT_OFF

//=====
//=====Thermal Settings =====
//=====
//
//--NORMAL IS 4.7kohm PULLUP!-- 1kohm pullup can be used on hotend sensor, using correct resistor and table
//
//// Temperature sensor settings:

// -2 is thermocouple with MAX6675 (only for sensor 0)
// -1 is thermocouple with AD595
// 0 is not used
// 1 is 100k thermistor - best choice for EPCOS 100k (4.7k pullup)
// 2 is 200k thermistor - ATC Semitec 204GT-2 (4.7k pullup)
// 3 is Mendel-parts thermistor (4.7k pullup)
// 4 is 10k thermistor !! do not use it for a hotend. It gives bad resolution at high temp. !!
// 5 is 100K thermistor - ATC Semitec 104GT-2 (Used in ParCan & J-Head) (4.7k pullup)
// 6 is 100k EPCOS - Not as accurate as table 1 (created using a fluke thermocouple) (4.7k pullup)
// 7 is 100k Honeywell thermistor 135-104LAG-J01 (4.7k pullup)
// 71 is 100k Honeywell thermistor 135-104LAF-J01 (4.7k pullup)
// 8 is 100k 0603 SMD Vishay NTCS0603E3104FXT (4.7k pullup)
// 9 is 100k GE Sensing AL03006-58.2K-97-G1 (4.7k pullup)
// 10 is 100k RS thermistor 198-961 (4.7k pullup)
// 20 is the PT100 circuit found in the Ultimainboard V2.x
// 60 is 100k Maker's Tool Works Kapton Bed Thermistor
//
// 1k ohm pullup tables - This is not normal, you would have to have changed out your 4.7k for 1k
// (but gives greater accuracy and more stable PID)
// 51 is 100k thermistor - EPCOS (1k pullup)
// 52 is 200k thermistor - ATC Semitec 204GT-2 (1k pullup)
// 55 is 100k thermistor - ATC Semitec 104GT-2 (Used in ParCan & J-Head) (1k pullup)
//
```




```
// 1047 is Pt1000 with 4k7 pullup
// 1010 is Pt1000 with 1k pullup (non standard)
// 147 is Pt100 with 4k7 pullup
// 110 is Pt100 with 1k pullup (non standard)

#define TEMP_SENSOR_0 1
#define TEMP_SENSOR_1 0
#define TEMP_SENSOR_2 0
#define TEMP_SENSOR_BED 1

// This makes temp sensor 1 a redundant sensor for sensor 0. If the temperatures difference between these sensors is to high the print will be aborted.
//#define TEMP_SENSOR_1_AS_REDUNDANT
#define MAX_REDUNDANT_TEMP_SENSOR_DIFF 10
// Actual temperature must be close to target for this long before M109 returns success
#define TEMP_RESIDENCY_TIME 10 // (seconds)
#define TEMP_HYSTERESIS 3 // (degC) range of +/- temperatures considered "close" to the target one
#define TEMP_WINDOW 1 // (degC) Window around target to start the residency timer x degC early.

// The minimal temperature defines the temperature below which the heater will not be enabled It is used
// to check that the wiring to the thermistor is not broken.
// Otherwise this would lead to the heater being powered on all the time.
#define HEATER_0_MINTEMP 1
#define HEATER_1_MINTEMP 1
#define HEATER_2_MINTEMP 1
#define BED_MINTEMP 1

// When temperature exceeds max temp, your heater will be switched off.
// This feature exists to protect your hotend from overheating accidentally, but *NOT* from thermistor short/failure!
// You should use MINTEMP for thermistor short/failure protection.
#define HEATER_0_MAXTEMP 275
#define HEATER_1_MAXTEMP 275
#define HEATER_2_MAXTEMP 275
#define BED_MAXTEMP 150

// If your bed has low resistance e.g. .6 ohm and throws the fuse you can duty cycle it to reduce the
// average current. The value should be an integer and the heat bed will be turned on for 1 interval of
// HEATER_BED_DUTY_CYCLE_DIVIDER intervals.
//#define HEATER_BED_DUTY_CYCLE_DIVIDER 4

// If you want the M105 heater power reported in watts, define the BED_WATTS, and (shared for all extruders) EXTRUDER_WATTS
//#define EXTRUDER_WATTS (12.0*12.0/6.7) // P=I^2/R
//#define BED_WATTS (12.0*12.0/1.1) // P=I^2/R

// PID settings:
// Comment the following line to disable PID and enable bang-bang.
#define PIDTEMP

#define BANG_MAX 255 // limits current to nozzle while in bang-bang mode; 255=full current
#define PID_MAX 255 // limits current to nozzle while PID is active (see PID_FUNCTIONAL_RANGE below); 255=full current
#ifdef PIDTEMP
  //#define PID_DEBUG // Sends debug data to the serial port.
  //#define PID_OPENLOOP 1 // Puts PID in open loop. M104/M140 sets the output power from 0 to PID_MAX
  #define PID_FUNCTIONAL_RANGE 10 // If the temperature difference between the target temperature and the actual temperature
    // is more then PID_FUNCTIONAL_RANGE then the PID will be shut off and the heater will be set to min/max.
  #define PID_INTEGRAL_DRIVE_MAX 255 //limit for the integral term
  #define K1 0.95 //smoothing factor within the PID
  #define PID_dT ((OVERSAMPLER * 8.0)/(F_CPU / 64.0 / 256.0)) //sampling period of the temperature routine
#endif

// If you are using a pre-configured hotend then you can use one of the value sets by uncommenting it
// Ultimaker
#define DEFAULT_Kp 22.2
#define DEFAULT_Ki 1.08
#define DEFAULT_Kd 114

// MakerGear
// #define DEFAULT_Kp 7.0
// #define DEFAULT_Ki 0.1
```



```
// #define DEFAULT_Kd 12
// Mendel Parts V9 on 12V
// #define DEFAULT_Kp 63.0
// #define DEFAULT_Ki 2.25
// #define DEFAULT_Kd 440
#endif // PIDTEMP

// Bed Temperature Control
// Select PID or bang-bang with PIDTEMPBED. If bang-bang, BED_LIMIT_SWITCHING will enable hysteresis//

// Uncomment this to enable PID on the bed. It uses the same frequency PWM as the extruder.
// If your PID_dT above is the default, and correct for your hardware/configuration, that means 7.689Hz,
// which is fine for driving a square wave into a resistive load and does not significantly impact you FET heating.
// This also works fine on a Fotek SSR-10DA Solid State Relay into a 250W heater.
// If your configuration is significantly different than this and you don't understand the issues involved, you probably
// shouldn't use bed PID until someone else verifies your hardware works.
// If this is enabled, find your own PID constants below.
//#define PIDTEMPBED//
//#define BED_LIMIT_SWITCHING

// This sets the max power delivered to the bed, and replaces the HEATER_BED_DUTY_CYCLE_DIVIDER option.
// all forms of bed control obey this (PID, bang-bang, bang-bang with hysteresis)
// setting this to anything other than 255 enables a form of PWM to the bed just like HEATER_BED_DUTY_CYCLE_DIVIDER did,
// so you shouldn't use it unless you are OK with PWM on your bed. (see the comment on enabling PIDTEMPBED)
#define MAX_BED_POWER 255 // limits duty cycle to bed; 255=full current

#ifdef PIDTEMPBED
//120v 250W silicone heater into 4mm borosilicate (MendelMax 1.5+)
//from FOPDT model - kp=.39 Tp=405 Tdead=66, Tc set to 79.2, aggressive factor of .15 (vs .1, 1, 10)
#define DEFAULT_bedKp 10.00
#define DEFAULT_bedKi .023
#define DEFAULT_bedKd 305.4

//120v 250W silicone heater into 4mm borosilicate (MendelMax 1.5+)
//from pidautotune
// #define DEFAULT_bedKp 97.1
// #define DEFAULT_bedKi 1.41
// #define DEFAULT_bedKd 1675.16

// FIND YOUR OWN: "M303 E-1 C8 S90" to run autotune on the bed at 90 degreesC for 8 cycles.
#endif // PIDTEMPBED

//this prevents dangerous Extruder moves, i.e. if the temperature is under the limit
//can be software-disabled for whatever purposes by
#define PREVENT_DANGEROUS_EXTRUDE
//if PREVENT_DANGEROUS_EXTRUDE is on, you can still disable (uncomment) very long bits of extrusion separately.
#define PREVENT_LENGTHY_EXTRUDE

#define EXTRUDE_MINTEMP 170
#define EXTRUDE_MAXLENGTH (X_MAX_LENGTH+Y_MAX_LENGTH) //prevent extrusion of very large distances.

//=====
//=====Mechanical Settings=====
//=====

// Uncomment the following line to enable CoreXY kinematics
// #define COREXY

// coarse Endstop Settings
#define ENDSTOPPULLUPS // Comment this out (using // at the start of the line) to disable the endstop pullup resistors

#ifdef ENDSTOPPULLUPS
// fine endstop settings: Individual pullups. will be ignored if ENDSTOPPULLUPS is defined
// #define ENDSTOPPULLUP_XMAX
// #define ENDSTOPPULLUP_YMAX
// #define ENDSTOPPULLUP_ZMAX
```



```
// #define ENDSTOPPULLUP_XMIN
// #define ENDSTOPPULLUP_YMIN
// #define ENDSTOPPULLUP_ZMIN
#endif

#ifdef ENDSTOPPULLUPS
#define ENDSTOPPULLUP_XMAX
#define ENDSTOPPULLUP_YMAX
#define ENDSTOPPULLUP_ZMAX
#define ENDSTOPPULLUP_XMIN

#define ENDSTOPPULLUP_YMIN
#define ENDSTOPPULLUP_ZMIN
#endif

// The pullups are needed if you directly connect a mechanical endswitch between the signal and ground pins.
const bool X_MIN_ENDSTOP_INVERTING = false; // set to true to invert the logic of the endstop.
const bool Y_MIN_ENDSTOP_INVERTING = false; // set to true to invert the logic of the endstop.
const bool Z_MIN_ENDSTOP_INVERTING = false; // set to true to invert the logic of the endstop.
const bool X_MAX_ENDSTOP_INVERTING = false; // set to true to invert the logic of the endstop.
const bool Y_MAX_ENDSTOP_INVERTING = false; // set to true to invert the logic of the endstop.
const bool Z_MAX_ENDSTOP_INVERTING = false; // set to true to invert the logic of the endstop.
// #define DISABLE_MAX_ENDSTOPS
// #define DISABLE_MIN_ENDSTOPS

// Disable max endstops for compatibility with endstop checking routine
#if defined(COREXY) && !defined(DISABLE_MAX_ENDSTOPS)
#define DISABLE_MAX_ENDSTOPS
#endif

// For Inverting Stepper Enable Pins (Active Low) use 0, Non Inverting (Active High) use 1
#define X_ENABLE_ON 0
#define Y_ENABLE_ON 0
#define Z_ENABLE_ON 0
#define E_ENABLE_ON 0 // For all extruders

// Disables axis when it's not being used.
#define DISABLE_X false
#define DISABLE_Y false
#define DISABLE_Z false
#define DISABLE_E false // For all extruders

#define INVERT_X_DIR true // for Mendel set to false, for Orca set to true
#define INVERT_Y_DIR false // for Mendel set to true, for Orca set to false
#define INVERT_Z_DIR true // for Mendel set to false, for Orca set to true
#define INVERT_E0_DIR true // for direct drive extruder v9 set to true, for geared extruder set to false

#define INVERT_E1_DIR false // for direct drive extruder v9 set to true, for geared extruder set to false
#define INVERT_E2_DIR false // for direct drive extruder v9 set to true, for geared extruder set to false

// ENDSTOP SETTINGS:
// Sets direction of endstops when homing; 1=MAX, -1=MIN
#define X_HOME_DIR -1
#define Y_HOME_DIR -1
#define Z_HOME_DIR -1

#define min_software_endstops true // If true, axis won't move to coordinates less than HOME_POS.
#define max_software_endstops true // If true, axis won't move to coordinates greater than the defined lengths below.

// Travel limits after homing
#define X_MAX_POS 200
#define X_MIN_POS 0
#define Y_MAX_POS 200
#define Y_MIN_POS 0
#define Z_MAX_POS 220
#define Z_MIN_POS 0
```



```
#define X_MAX_LENGTH (X_MAX_POS - X_MIN_POS)
#define Y_MAX_LENGTH (Y_MAX_POS - Y_MIN_POS)
#define Z_MAX_LENGTH (Z_MAX_POS - Z_MIN_POS)
//===================================================== Bed Auto Leveling =====

// #define ENABLE_AUTO_BED_LEVELING // Delete the comment to enable (remove // at the start of the line)

#ifdef ENABLE_AUTO_BED_LEVELING

// There are 2 different ways to pick the X and Y locations to probe:

// - "grid" mode
//   Probe every point in a rectangular grid
//   You must specify the rectangle, and the density of sample points

//   This mode is preferred because there are more measurements.
//   It used to be called ACCURATE_BED_LEVELING but "grid" is more descriptive

// - "3-point" mode
//   Probe 3 arbitrary points on the bed (that aren't colinear)
//   You must specify the X & Y coordinates of all 3 points

#define AUTO_BED_LEVELING_GRID
// with AUTO_BED_LEVELING_GRID, the bed is sampled in a
// AUTO_BED_LEVELING_GRID_POINTSxAUTO_BED_LEVELING_GRID_POINTS grid
// and least squares solution is calculated
// Note: this feature occupies 10'206 byte
#ifdef AUTO_BED_LEVELING_GRID

// set the rectangle in which to probe
#define LEFT_PROBE_BED_POSITION 15
#define RIGHT_PROBE_BED_POSITION 170
#define BACK_PROBE_BED_POSITION 180
#define FRONT_PROBE_BED_POSITION 20

// set the number of grid points per dimension
// I wouldn't see a reason to go above 3 (=9 probing points on the bed)
#define AUTO_BED_LEVELING_GRID_POINTS 2

#else // not AUTO_BED_LEVELING_GRID
// with no grid, just probe 3 arbitrary points. A simple cross-product
// is used to estimate the plane of the print bed

#define ABL_PROBE_PT_1_X 15
#define ABL_PROBE_PT_1_Y 180
#define ABL_PROBE_PT_2_X 15
#define ABL_PROBE_PT_2_Y 20
#define ABL_PROBE_PT_3_X 170
#define ABL_PROBE_PT_3_Y 20

#endif // AUTO_BED_LEVELING_GRID

// these are the offsets to the probe relative to the extruder tip (Hotend - Probe)
#define X_PROBE_OFFSET_FROM_EXTRUDER -25
#define Y_PROBE_OFFSET_FROM_EXTRUDER -29
#define Z_PROBE_OFFSET_FROM_EXTRUDER -12.35

#define Z_RAISE_BEFORE_HOMING 4 // (in mm) Raise Z before homing (G28) for Probe Clearance.
// Be sure you have this distance over your Z_MAX_POS in case

#define XY_TRAVEL_SPEED 8000 // X and Y axis travel speed between probes, in mm/min

#define Z_RAISE_BEFORE_PROBING 15 //How much the extruder will be raised before traveling to the first probing point.
#define Z_RAISE_BETWEEN_PROBINGS 5 //How much the extruder will be raised when traveling from between next probing points

//If defined, the Probe servo will be turned on only during movement and then turned off to avoid jerk
```



```
//The value is the delay to turn the servo off after powered on - depends on the servo speed; 300ms is good value, but you can try lower it.
// You MUST HAVE the SERVO_ENDSTOPS defined to use here a value higher than zero otherwise your code will not compile.

// #define PROBE_SERVO_DEACTIVATION_DELAY 300

//If you have enabled the Bed Auto Leveling and are using the same Z Probe for Z Homing,
//it is highly recommended you let this Z_SAFE_HOMING enabled!!!

#define Z_SAFE_HOMING // This feature is meant to avoid Z homing with probe outside the bed area.
// When defined, it will:
// - Allow Z homing only after X and Y homing AND stepper drivers still enabled
// - If stepper drivers timeout, it will need X and Y homing again before Z homing
// - Position the probe in a defined XY point before Z Homing when homing all axis (G28)
// - Block Z homing only when the probe is outside bed area.

#ifdef Z_SAFE_HOMING

#define Z_SAFE_HOMING_X_POINT (X_MAX_LENGTH/2) // X point for Z homing when homing all axis (G28)
#define Z_SAFE_HOMING_Y_POINT (Y_MAX_LENGTH/2) // Y point for Z homing when homing all axis (G28)

#endif

#endif // ENABLE_AUTO_BED_LEVELING

// The position of the homing switches
// #define MANUAL_HOME_POSITIONS // If defined, MANUAL_*_HOME_POS below will be used
// #define BED_CENTER_AT_0_0 // If defined, the center of the bed is at (X=0, Y=0)

// Manual homing switch locations:
// For deltabots this means top and center of the Cartesian print volume.
#define MANUAL_X_HOME_POS 0
#define MANUAL_Y_HOME_POS 0
#define MANUAL_Z_HOME_POS 0
// #define MANUAL_Z_HOME_POS 402 // For delta: Distance between nozzle and print surface after homing.

//// MOVEMENT SETTINGS
#define NUM_AXIS 4 // The axis order in all axis related arrays is X, Y, Z, E
#define HOMING_FEEDRATE {50*60, 50*60, 4*20, 0} // set the homing speeds (mm/min)

// default settings

#define DEFAULT_AXIS_STEPS_PER_UNIT {100,100,400,95} //M5 0.8mm/3200 default steps per unit for Ultimaker
#define DEFAULT_MAX_FEEDRATE {500, 500, 2, 25} // (mm/sec)
#define DEFAULT_MAX_ACCELERATION {9000,9000,50,10000} // X, Y, Z, E maximum start speed for accelerated moves. E default values are
good for Skeinforge 40+, for older versions raise them a lot.

#define DEFAULT_ACCELERATION 3000 // X, Y, Z and E max acceleration in mm/s^2 for printing moves
#define DEFAULT_RETRACT_ACCELERATION 3000 // X, Y, Z and E max acceleration in mm/s^2 for retracts

// Offset of the extruders (uncomment if using more than one and relying on firmware to position when changing).
// The offset has to be X=0, Y=0 for the extruder 0 hotend (default extruder).
// For the other hotends it is their distance from the extruder 0 hotend.
// #define EXTRUDER_OFFSET_X {0.0, 20.00} // (in mm) for each extruder, offset of the hotend on the X axis
// #define EXTRUDER_OFFSET_Y {0.0, 5.00} // (in mm) for each extruder, offset of the hotend on the Y axis

// The speed change that does not require acceleration (i.e. the software might assume it can be done instantaneously)
#define DEFAULT_XYJERK 20.0 // (mm/sec)
#define DEFAULT_ZJERK 0.4 // (mm/sec)
#define DEFAULT_EJERK 5.0 // (mm/sec)

//=====
//=====Additional Features=====
//=====

// EEPROM
// The microcontroller can store settings in the EEPROM, e.g. max velocity...
```



```
// M500 - stores parameters in EEPROM
// M501 - reads parameters from EEPROM (if you need reset them after you changed them temporarily).
// M502 - reverts to the default "factory settings". You still need to store them in EEPROM afterwards if you want to.
//define this to enable EEPROM support
#define EEPROM_SETTINGS
//to disable EEPROM Serial responses and decrease program space by ~1700 byte: comment this out:
// please keep turned on if you can.
#define EEPROM_CHITCHAT

// Preheat Constants
#define PLA_PREHEAT_HOTEND_TEMP 180
#define PLA_PREHEAT_HPB_TEMP 70
#define PLA_PREHEAT_FAN_SPEED 255 // Insert Value between 0 and 255

#define ABS_PREHEAT_HOTEND_TEMP 240
#define ABS_PREHEAT_HPB_TEMP 100
#define ABS_PREHEAT_FAN_SPEED 255 // Insert Value between 0 and 255

//LCD and SD support
//#define ULTRA_LCD //general LCD support, also 16x2
//#define DOGLCD // Support for SPI LCD 128x64 (Controller ST7565R graphic Display Family)
#define SDSUPPORT // Enable SD Card Support in Hardware Console
//#define SDSLOW // Use slower SD transfer mode (not normally needed - uncomment if you're getting volume init error)
#define ENCODER_PULSES_PER_STEP 1 // Increase if you have a high resolution encoder
//#define ENCODER_STEPS_PER_MENU_ITEM 5 // Set according to ENCODER_PULSES_PER_STEP or your liking
#define ULTIMAKERCONTROLLER //as available from the Ultimaker online store.
#define ULTIPANEL //the UltiPanel as on Thingiverse
#define LCD_FEEDBACK_FREQUENCY_HZ 1000 // this is the tone frequency the buzzer plays when on UI feedback. ie Screen Click
#define LCD_FEEDBACK_FREQUENCY_DURATION_MS 100 // the duration the buzzer plays the UI feedback sound. ie Screen Click

// The MaKr3d Makr-Panel with graphic controller and SD support
// http://reprap.org/wiki/MaKr3d_MaKrPanel
#define MAKRPANEL

// The RepRapDiscount Smart Controller (white PCB)
// http://reprap.org/wiki/RepRapDiscount_Smart_Controller
#define REPRAP_DISCOUNT_SMART_CONTROLLER

// The GADGETS3D G3D LCD/SD Controller (blue PCB)
// http://reprap.org/wiki/RAMPS_1.3/1.4_GADGETS3D_Shield_with_Panel
#define G3D_PANEL

// The RepRapDiscount FULL GRAPHIC Smart Controller (quadratic white PCB)

// http://reprap.org/wiki/RepRapDiscount_Full_Graphic_Smart_Controller

// The RepRapWorld REPRAPWORLD_KEYPAD v1.1
// http://reprapworld.com/?products_details&products_id=202&cPath=1591_1626
#define REPRAPWORLD_KEYPAD
#define REPRAPWORLD_KEYPAD_MOVE_STEP 10.0 // how much should be moved when a key is pressed, eg 10.0 means 10mm per click

// The Elefu RA Board Control Panel
// http://www.elefu.com/index.php?route=product/product&product_id=53
// REMEMBER TO INSTALL LiquidCrystal_I2C.h in your ARUDINO library folder: https://github.com/kiyoshigawa/LiquidCrystal_I2C
#define RA_CONTROL_PANEL

//automatic expansion
#if defined (MAKRPANEL)
#define DOGLCD
#define SDSUPPORT
#define ULTIPANEL
#define NEWPANEL
#define DEFAULT_LCD_CONTRAST 17
#endif

#if defined (REPRAP_DISCOUNT_FULL_GRAPHIC_SMART_CONTROLLER)
#define DOGLCD
#define U8GLIB_ST7920
```



```
#define REPRAP_DISCOUNT_SMART_CONTROLLER
#endif

#if defined(ULTIMAKERCONTROLLER) || defined(REPRAP_DISCOUNT_SMART_CONTROLLER) || defined(G3D_PANEL)
#define ULTIPANEL
#define NEWPANEL
#endif

#if defined(REPRAPWORLD_KEYPAD)
#define NEWPANEL
#define ULTIPANEL
#endif

#if defined(RA_CONTROL_PANEL)
#define ULTIPANEL
#define NEWPANEL
#define LCD_I2C_TYPE_PCA8574
#define LCD_I2C_ADDRESS 0x27 // I2C Address of the port expander
#endif

//I2C PANELS

//#define LCD_I2C_SAINSMART_YWROBOT
#ifdef LCD_I2C_SAINSMART_YWROBOT
// This uses the LiquidCrystal_I2C library ( https://bitbucket.org/fmalpartida/new-liquidcrystal/wiki/Home )
// Make sure it is placed in the Arduino libraries directory.
#define LCD_I2C_TYPE_PCF8575
#define LCD_I2C_ADDRESS 0x27 // I2C Address of the port expander
#define NEWPANEL
#define ULTIPANEL
#endif

// PANELOLU2 LCD with status LEDs, separate encoder and click inputs
//#define LCD_I2C_PANELOLU2
#ifdef LCD_I2C_PANELOLU2
// This uses the LiquidTWI2 library v1.2.3
// Make sure the LiquidTWI2 directory is placed in the Arduino or Sketchbook libraries subdirectory.
// (v1.2.3 no longer requires you to define PANELOLU in the LiquidTWI2.h library header file)
// Note: The PANELOLU2 encoder click input can either be directly connected to a pin
//      (if BTN_ENC defined to != -1) or read through I2C (when BTN_ENC == -1).
#define LCD_I2C_TYPE_MCP23017
#define LCD_I2C_ADDRESS 0x20 // I2C Address of the port expander
#define LCD_USE_I2C_BUZZER //comment out to disable buzzer on LCD
#define NEWPANEL
#define ULTIPANEL
#ifndef ENCODER_PULSES_PER_STEP
#define ENCODER_PULSES_PER_STEP 4
#endif

#ifndef ENCODER_STEPS_PER_MENU_ITEM
#define ENCODER_STEPS_PER_MENU_ITEM 1
#endif
#define LCD_USE_I2C_BUZZER
#define LCD_FEEDBACK_FREQUENCY_HZ 1000
#define LCD_FEEDBACK_FREQUENCY_DURATION_MS 100
#endif

#endif

// Panucatt VIKI LCD with status LEDs, integrated click & L/R/U/P buttons, separate encoder inputs
//#define LCD_I2C_VIKI
#ifdef LCD_I2C_VIKI
// This uses the LiquidTWI2 library v1.2.3 or later ( https://github.com/lincomatic/LiquidTWI2 )
// Make sure the LiquidTWI2 directory is placed in the Arduino or Sketchbook libraries subdirectory.
// Note: The pause/stop/resume LCD button pin should be connected to the Arduino
//      BTN_ENC pin (or set BTN_ENC to -1 if not used)
#define LCD_I2C_TYPE_MCP23017
#define LCD_I2C_ADDRESS 0x20 // I2C Address of the port expander
#define LCD_USE_I2C_BUZZER //comment out to disable buzzer on LCD (requires LiquidTWI2 v1.2.3 or later)
```



```
#define NEWPANEL
#define ULTIPANEL
#endif

// Shift register panels
// -----
// 2 wire Non-latching LCD SR from:
// https://bitbucket.org/fmalpartida/new-liquidcrystal/wiki/schematics#!shiftregister-connection
#define SR_LCD
#ifndef SR_LCD
#define SR_LCD_2W_NL // Non latching 2 wire shift register
#define NEWPANEL
#endif

#ifndef ULTIPANEL
// #define NEWPANEL //enable this if you have a click-encoder panel
#define SDSUPPORT
#define ULTRA_LCD
#define DOGLCD // Change number of lines to match the DOG graphic display
#define LCD_WIDTH 20
#define LCD_HEIGHT 5
#else
#define LCD_WIDTH 20
#define LCD_HEIGHT 4
#endif
//else //no panel but just LCD
#define ULTRA_LCD
#define DOGLCD // Change number of lines to match the 128x64 graphics display
#define LCD_WIDTH 20
#define LCD_HEIGHT 5
#else
#define LCD_WIDTH 16
#define LCD_HEIGHT 2
#endif
#endif

// default LCD contrast for dogm-like LCD displays
#define DOGLCD
#ifndef DEFAULT_LCD_CONTRAST
#define DEFAULT_LCD_CONTRAST 32
#endif
#endif

// Increase the FAN pwm frequency. Removes the PWM noise but increases heating in the FET/Arduino
#define FAST_PWM_FAN
// Temperature status LEDs that display the hotend and bed temperature.
// If all hotends and bed temperature and temperature setpoint are < 54C then the BLUE led is on.
// Otherwise the RED led is on. There is 1C hysteresis.
#define TEMP_STAT_LEDS

// Use software PWM to drive the fan, as for the heaters. This uses a very low frequency
// which is not as annoying as with the hardware PWM. On the other hand, if this frequency
// is too low, you should also increment SOFT_PWM_SCALE.
#define FAN_SOFT_PWM

// Incrementing this by 1 will double the software PWM frequency,
// affecting heaters, and the fan if FAN_SOFT_PWM is enabled.
// However, control resolution will be halved for each increment;
// at zero value, there are 128 effective control positions.
#define SOFT_PWM_SCALE 0

// M240 Triggers a camera by emulating a Canon RC-1 Remote
// Data from: http://www.doc-diy.net/photo/rc-1_hacked/
#define PHOTOGRAPH_PIN 23

// SF send wrong arc g-codes when using Arc Point as fillet procedure
```




```
//#define SF_ARC_FIX  
// Support for the BariCUDA Paste Extruder.  
//#define BARICUDA  
//define BlinkM/CyzRgb Support  
//#define BLINKM
```