



UNIwersYTET  
MIKOŁAJA KOPERNIKA  
W TORUNIU  
Wydział Chemii

**Biodegradowalne materiały na bazie żelaza – wpływ porowatej architektury i stabilności warstwy produktów korozji na proces degradacji oraz odpowiedź biologiczną**

mgr inż. Gabriela Gąsior

Promotor

dr hab. Aleksandra Radtke, prof. UMK.

Rozprawa doktorska powstała w wyniku badań prowadzonych w ramach grantu Preludium BIS Narodowego Centrum Nauki (nr 2019/35/O/ST5/00405) oraz grantu NAWA Preludium BIS (nr PPN/STA/2021/1/00026).

Toruń, 2026



## Podziękowania

Na początku chciałabym podziękować jednostkom, laboratoriom i osobom, które udostępniły aparaturę oraz zapewniły wsparcie techniczne.

Dziękuję Pani Promotor dr hab. Aleksandrze Radtke, prof. UMK oraz pracownikom Katedry Chemii Nieorganicznej i Koordynacyjnej za warunki umożliwiające powstanie tej rozprawy.

Dziękuję dr. hab. Piotrowi Piszczkowi, prof. UMK za wspólne skręcanie i rozkręcanie aparatury częściej, niż dałoby się to sensownie policzyć. Przy okazji nauczył mnie nie tylko chemii, ale też cierpliwej geografii śrub i podkładek, bez której laboratorium szybko traci spójność.

Szczególne podziękowania kieruję do mgr Marleny Grodzickiej, doktorantki, z którą prowadziłyśmy badania w sąsiedztwie tematów i idei. Była to współpraca, w której równoległość szybko przestała oznaczać niezależność.

Dziękuję Merlinowi, jeżowi, który pojawił się na początku tej drogi i odszedł przed jej końcem. Przypomni mi, że nawet najmniejsze istnienia potrafią zaznaczyć się wyraźniej, niż początkowo się wydaje — i że „kolczaste” nie zawsze oznacza trudne. Dużo, jak na stworzenie lżejsze niż kubek herbaty.

Dziękuję Racuchowi, którego szczenięcy entuzjazm, kierunkowo nieprzewidywalny, wprowadzał własną dynamikę do dni pisania. Jego obecność skutecznie równoważy wszystko to, co w tej pracy musiało być uporządkowane. W pewnym momencie zaakceptowałam, że proces badawczy i pies o zmiennym wektorze ruchu mają zaskakująco wiele wspólnego.

Dziękuję Pawłowi za obecność spokojną, nienachalną i nieoczekującą. Za to, że pozostawał obok, a jednocześnie wystarczająco daleko od wszelkiego pośpiechu — i za pewność, że tę pracę dokończę, zanim sama zaczęłam w to na nowo wierzyć.

Dziękuję również kilku osobom spoza świata nauki, które potrafiły przełożyć mój badawczy problem na języki tak odległe od materiałoznawstwa i chemii, jak szydełkowanie, spawanie czy średniowieczne metody wypieku piernika. To zaskakująco często prowadziło do rozwiązań, których nie mogłam znaleźć we własnej dziedzinie. Okazuje się, że dobra analogia potrafi być lepsza niż niejedna analiza.

Rodzicom – za uważność bez nacisku. Za ciszę wtedy, gdy była mi potrzebna, i rozmowę wtedy, gdy sama po nią sięgałam.

## Streszczenie

Rozprawa doktorska dotyczy syntezy oraz charakterystyki strukturalnej, morfologicznej i biologicznej porowatych rusztowań żelaznych, a także analizy wpływu architektury porowatej i warstwy produktów korozji na kinetykę degradacji w środowiskach wodnych. Celem pracy było określenie, czy sterowanie architekturą materiału i jego właściwościami powierzchniowymi może być skuteczniejszym narzędziem kontroli degradacji niż klasyczne podejście oparte wyłącznie na modyfikacji składu chemicznego. Na podstawie analizy literatury zaproponowano autorską interpretację degradacji porowatych struktur żelaznych jako procesu dynamicznego, przebiegającego w różnych reżimach czasowych i kontrolowanego współdziałaniem czynników strukturalnych, chemicznych oraz transportowych.

Część doświadczalna obejmuje wytwarzanie porowatych rusztowań żelaznych z użyciem szablonów polimerowych, ich charakterystykę strukturalną i powierzchniową oraz badania degradacji w warunkach statycznych i dynamicznych. Wykorzystano techniki mikroskopowe i dyfrakcyjne do analizy mikrostruktury i produktów korozji, metody elektrochemiczne do oceny zachowania korozyjnego oraz pomiary zmian pH środowiska. Badania uzupełniono testami biologicznymi *in vitro* w celu oceny biogodności układów i wykluczenia potencjalnej cytotoksyczności.

Wyniki wskazują, że architektura porowata istotnie modyfikuje lokalne warunki transportu masy i stabilność warstwy produktów korozji, prowadząc do zmiennych reżimów kinetycznych degradacji w czasie. Wykazano, że klasyczne parametry elektrochemiczne nie zawsze adekwatnie odzwierciedlają rzeczywiste tempo degradacji porowatych struktur i wymagają interpretacji uwzględniającej zmiany strukturalne i chemiczne powierzchni. Testy biologiczne potwierdziły brak niepożądanych efektów cytotoksycznych w badanych warunkach. Przeprowadzone badania dowodzą, że regulacja architektury materiału oraz kontrola formowania i stabilności warstwy produktów korozji stanowią skuteczne narzędzia sterowania degradacją porowatych struktur żelaznych, uzupełniające lub potencjalnie przewyższające klasyczne podejście oparte wyłącznie na modyfikacji składu chemicznego.

**Słowa kluczowe: biodegradowalne metale, biodegradowalne żelazo, porowate rusztowania metaliczne, degradacja korozyjna, kinetyka degradacji, biomateriały, stenty kardiologiczne, rusztowania naczyniowe**

## **Abstract**

This doctoral dissertation investigates the synthesis and structural, morphological, and biological characterization of porous iron scaffolds, as well as the influence of porous architecture and corrosion product layers on degradation kinetics in aqueous environments. The primary objective was to determine whether controlling material architecture and surface properties can provide a more effective strategy for regulating degradation than traditional approaches based solely on modifying chemical composition. Based on the literature analysis, an original conceptual framework is proposed, describing the degradation of porous iron structures as a dynamic process occurring across multiple time regimes and governed by the interplay of structural, chemical, and transport factors.

The experimental section comprises the fabrication of porous iron scaffolds using polymer templates, followed by structural and surface characterization and degradation studies under static and dynamic conditions. Microscopic and diffraction techniques were employed to analyze microstructure and corrosion products, electrochemical methods were used to assess corrosion behavior, and changes in environmental pH were monitored. These investigations were complemented by *in vitro* biological tests to evaluate the basic biological effects of the observed degradation processes.

The results demonstrate that porous architecture significantly affects iron degradation by modifying local mass transport conditions and the stability of corrosion product layers, leading to distinct kinetic regimes over time. Classical electrochemical parameters do not consistently reflect the actual degradation rate of porous iron structures and require interpretation in conjunction with structural and chemical changes at the material surface. Biological studies confirmed the absence of undesirable cytotoxic effects under the investigated conditions. Overall, regulating material architecture and controlling the formation and stability of corrosion product layers are shown to be effective strategies for directing the degradation of porous iron structures, complementing or potentially surpassing traditional approaches based solely on chemical composition.

**Keywords: biodegradable metals, biodegradable iron, porous metallic scaffolds, corrosion degradation, degradation kinetics, biomaterials, cardiac stents, vascular scaffolds**

# 1. Spis treści

|   |    |
|---|----|
| <b>2. Wykaz skrótów używanych w rozprawie</b> .....             | 16 |
| <b>3. Wstęp</b> .....   | 19 |
| 3.1. Cel i zakres pracy.....                                    | 20 |
| 3.2. Logika struktury rozprawy i sposób jej interpretacji ..... | 21 |

## CZĘŚĆ TEORETYCZNA

|  |    |
|--|----|
| <b>4. Kliniczne uwarunkowania potrzeby rozwoju biodegradowalnych rusztowań naczyniowych</b> .....                                  | 25 |
| 4.1. Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych .....   | 27 |
| 4.2. Skala problemu klinicznego jako uzasadnienie potrzeby badań nad biodegradowalnymi rusztowaniami.....                          | 28 |
| 4.3. Ograniczenia terapii klasycznych jako tło dla rusztowań bioresorbowalnych .....   | 28 |
| <b>5. Trwałe metale w konstrukcji stentów – funkcjonalność, ograniczenia i bariery kliniczne</b> .....                             | 30 |
| 5.1. Stal 316L jako materiał stentów pierwszej generacji .....   | 30 |
| 5.2. Tantal – metal bioobojętny o wysokiej widoczności fluoroskopowej.....   | 32 |
| 5.3. Stopy Co–Cr jako standard nowoczesnych DES .....  | 33 |
| 5.4. Stopy Pt–Cr – kompromis pomiędzy widocznością a elastycznością .....  | 34 |
| 5.5. Nitinol – materiał stentów samorozprężalnych i trudnych lokalizacji .....   | 35 |
| 5.6. Dlaczego metale trwałe nie rozwiązują problemu: konsekwencje projektowe dla BRS.....  | 37 |
| <b>6. Polimerowe stenty bioresorbowalne – potencjał i ograniczenia w kontekście stabilności mechanicznej i degradacyjnej</b> ..... | 39 |
| 6.1. Historia rozwoju BRS – od Igaki–Tamai do Tyrocore™ .....  | 39 |
| 6.2. Wymagania dla BRS jako ograniczenia projektowania degradacji.....   | 40 |
| 6.2.1. Aspekty chemiczne i mechanizmy degradacji.....  | 40 |
| 6.2.2. Wymagania mechaniczne i geometria .....   | 41 |
| 6.2.3. Biologiczne uwarunkowania funkcjonalności .....   | 41 |
| 6.2.4. Użytkowe aspekty implantacji i monitorowania .....  | 41 |
| 6.3. Polimery stosowane w stentach BRS .....   | 42 |
| 6.3.1. Alifatyczne poliestry jako podstawowe materiały BRS .....   | 42 |
| 6.3.2. Tyrozynowe poliwęglany – materiały funkcjonalne nowej generacji.....  | 46 |

|  |           |
|--|-----------|
| 6.3.3. Polihydroksyalkaniiany.....   | 47        |
| 6.3.4. Polibezwodniki .....  | 48        |
| 6.3.5. Polimery pomocnicze i ich rola w modyfikacji degradacji .....                     | 49        |
| 6.3.6. Porównanie właściwości polimerów oraz co z nich wynika .....                      | 51        |
| <b>7. Biodegradowalne metale – możliwości zastosowania w rusztowaniach naczyniowych</b>  | <b>55</b> |
| 7.1. Historia i stan badań nad metalami degradującymi .....                              | 55        |
| 7.1.1. Magnez – rozwój i pierwsze zastosowania kliniczne .....                           | 56        |
| 7.1.2. Cynk – nowy kandydat w badaniach przedklinicznych.....                            | 57        |
| 7.2. Magnez jako materiał biodegradowalnych stentów metalicznych .....                   | 58        |
| 7.2.1. Magnez: właściwości materiałowe i chemiczne istotne dla stentów .....             | 58        |
| 7.2.2. Mechanika: metal lekki, ale nie słaby.....  | 59        |
| 7.2.3. Biologia degradacji magnezu.....  | 60        |
| 7.3. Cynk jako materiał na biodegradowalne stenty naczyniowe.....                        | 61        |
| 7.3.1. Korozja i produkty degradacji – chemia „złotego środka” .....                     | 62        |
| 7.3.2. Odpowiedź biologiczna – między regeneracją a toksykologią.....                    | 62        |
| 7.3.3. Inżynieria stopów – od kruchego metalu do materiału na rusztowanie.....           | 63        |
| 7.4. Inne metale biodegradowalne – krótkie omówienie .....                               | 64        |
| 7.4.1. Molibden.....   | 64        |
| 7.4.2. Wolfram .....   | 65        |
| <b>8. Żelazo .....</b>   | <b>68</b> |
| 8.1. Właściwości chemiczne .....   | 68        |
| 8.2. Mechanizmy korozji i biodegradacji czystego żelaza w środowisku fizjologicznym...69 |           |
| 8.2.1. Elektrochemiczny mechanizm korozji żelaza.....                                    | 69        |
| 8.2.2. Wpływ tlenu, przepływu i środowiska na szybkość degradacji .....                  | 73        |
| 8.2.3. Rola białek i komórek.....  | 74        |
| 8.2.4. Szybkość degradacji i dane ilościowe .....  | 74        |
| 8.2.5. Stabilność warstwy produktów korozji jako regulator tempa degradacji.....         | 75        |
| 8.3. Los żelaza w organizmie: znaczenie dla bezpieczeństwa degradacji .....              | 76        |
| 8.3.1. Fizjologiczny bilans żelaza .....   | 76        |
| 8.3.2. Wchłanianie, transport i magazynowanie żelaza .....                               | 77        |
| 8.3.3. Fizjologiczne funkcje żelaza i konsekwencje zaburzeń .....                        | 79        |
| 8.3.4. Ferroptoza i stres oksydacyjny jako potencjalny mechanizm toksyczności.....       | 81        |
| 8.3.5. Ryzyka kliniczne i grupy szczególnej ostrożności .....                            | 82        |
| 8.3.6. Implikacje projektowe i rekomendowane monitorowanie kliniczne .....               | 83        |

|   |            |
|---|------------|
| 8.4. Biokompatybilność czystego żelaza i produktów jego korozji .....                                     | 83         |
| 8.4.1. Badania <i>in vitro</i> – cytotoksyczność .....  | 84         |
| 8.4.2. Badania <i>in vitro</i> – hemokompatybilność żelaza .....  | 85         |
| 8.4.3. Badania <i>in vivo</i> – odpowiedź tkankowa i bezpieczeństwo długoterminowe.....                   | 86         |
| 8.5. Właściwości mechaniczne czystego żelaza na tle innych materiałów<br>implantacyjnych.....             | 87         |
| 8.5.1. Żelazo na tle innych biodegradowalnych metali .....  | 88         |
| 8.5.2. Żelazo w porównaniu z biodegradowalnymi polimerami .....   | 89         |
| 8.5.3. Kompatybilność żelaza z technikami obrazowania .....   | 89         |
| 8.6. Stan kliniczny żelaznych BRS: realne ograniczenia i wnioski projektowe.....                          | 90         |
| 8.6.1. IBS Angel™ - naczynia płucne u dzieci.....   | 90         |
| 8.6.2. Cienkościenny IBS™ eluujący sirolimus – tętnice wieńcowe .....                                     | 90         |
| 8.6.3. IBS Titan™ – naczynia obwodowe poniżej stawu kolanowego .....                                      | 91         |
| 8.6.4. Perspektywy.....   | 91         |
| 8.7. Znaczenie przedstawionych zagadnień dla dalszej części pracy .....                                   | 92         |
| <b>9. Metody otrzymywania układów z żelaza .....</b>  | <b>94</b>  |
| 9.1. Tradycyjne metody: stapianie, obróbka plastyczna i cięcie laserowe .....                             | 94         |
| 9.2. Metalurgia proszków i spiekanie .....  | 95         |
| 9.3. Iskrowe spiekanie plazmowe .....   | 96         |
| 9.4. Elektroformowanie i elektroprzędzenie.....   | 97         |
| 9.4.1. Elektroformowanie .....  | 97         |
| 9.4.2. Elektroprzędzenie .....  | 97         |
| 9.5. Techniki przyrostowe (druk 3D metalu).....   | 97         |
| 9.5.1. SLM i EBM .....  | 98         |
| 9.5.2. Ekstruzja materiału (robocasting).....   | 98         |
| 9.5.3. Drukowanie spoiwem (binder-jetting).....   | 98         |
| 9.6. Porównanie metod i kierunki rozwoju.....   | 99         |
| <b>10. Rola mikrostruktury i porowatości w biodegradacji żelaza .....</b>                                 | <b>100</b> |
| 10.1. Wpływ mikrostruktury żelaza na korozję i biogodność .....   | 100        |
| 10.2. Metody otrzymywania porowatego żelaza .....   | 101        |
| 10.3. Porowatość otwarta i zamknięta – znaczenie dla degradacji i zastosowań implantów<br>żelaznych ..... | 102        |
| 10.3.1. Porowatość otwarta.....   | 102        |
| 10.3.2. Porowatość zamknięta .....  | 103        |

|  |            |
|--|------------|
| 10.3.3. Porównanie inżynierskie.....   | 103        |
| 10.4. Porowatość a szybkość korozji żelaza .....   | 104        |
| 10.5. Porowatość a biogodność i odpowiedź tkankowa.....  | 105        |
| 10.6. Porowatość a właściwości mechaniczne.....  | 106        |
| 10.7. Porowatość losowa i uporządkowana .....  | 107        |
| 10.8. Zastosowania porowatego żelaza poza stentami.....  | 107        |
| 10.9. Porowatość jako regulator degradacji i odpowiedzi biologicznej w porowatych strukturach żelaznych .....          | 108        |
| <b>11. Domieszkowanie żelaza – wpływ na degradację i biogodność .....</b>  | <b>109</b> |
| 11.1. Rola domieszek w materiałoznawstwie biomedycznym .....   | 109        |
| 11.2. Synteza i zasady projektowania biodegradowalnych stopów żelaza.....  | 110        |
| 11.3. Domieszki metaliczne - mniej szlachetne metale przyspieszające korozję Fe .....                                  | 112        |
| 11.3.1. Mangan .....   | 113        |
| 11.3.2. Cynk.....  | 115        |
| 11.3.3. Magnez.....  | 117        |
| 11.3.4. Miedź .....  | 119        |
| 11.3.5. Fosfor .....   | 121        |
| 11.4. Domieszki powodujące powstawanie lokalnych ogniw galwanicznych (metale szlachetne i fazy międzymetaliczne) ..... | 123        |
| 11.5. Domieszki niemetaliczne i modyfikacje międzyfazowe (N, C i inne) .....   | 124        |
| 11.5.1. Azot.....  | 124        |
| 11.5.2. Węgiel.....  | 126        |
| 11.5.3. Krzem.....   | 127        |
| 11.5.4. Bor .....  | 128        |
| 11.5.5. Selen.....   | 130        |
| 11.6. Zestawienie mechanizmów i kierunki modyfikacji .....   | 130        |
| <b>12. Modyfikacja powierzchni żelaza .....</b>  | <b>132</b> |
| 12.1. Wprowadzenie i zakres rozdziału .....  | 132        |
| 12.2. Techniki pasywacyjne i ochronne.....   | 133        |
| 12.2.1. Powłoki fosforanowe i hydroksyapatytowe (Ca–P, HA): klasyka o wciąż aktualnym znaczeniu .....                  | 133        |
| 12.2.2. Tlenki TiO <sub>2</sub> i ZrO <sub>2</sub> jako wzorcowe powłoki ochronne .....                                | 135        |
| 12.2.3. Powłoki polimerowe jako bariera i nośnik leków .....   | 135        |

|  |            |
|--|------------|
| 12.3. Powłoki tlenkowo-hydroksytlenkowe ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , $\text{FeOOH}$ ) jako naturalne i wykorzystywane warstwy produktów korozji ..... | 140        |
| 12.3.1. Naturalne powłoki Fe–O–OH jako warstwa „półpasywna” .....  | 140        |
| 12.3.2. Celowe wykorzystanie warstw tlenkowych na Fe .....   | 141        |
| 12.4. Modyfikacje powierzchni aktywujące korozję .....   | 142        |
| 12.4.1. Modyfikacje topografii i porowatości powierzchni .....   | 143        |
| 12.4.2. Powłoki katalityczne oraz mikroogniwa galwaniczne .....  | 144        |
| 12.5. Nanostruktury bioaktywne oraz rozwiązania gradientowe i kompozytowe .....  | 145        |
| 12.5.1. Nanostrukturyzacja powierzchni – wzrost korozji i bioaktywności .....  | 146        |
| 12.5.2. Powłoki kompozytowe Fe / faza aktywna / faza biofunkcjonalna .....   | 146        |
| 12.5.3. Powłoki gradientowe – przejście od ochrony do aktywnej degradacji .....  | 147        |
| 12.5.4. Powłoki biofunkcjonalne modulujące śródbłonek i stres oksydacyjny .....  | 149        |
| 12.5.5. Nanonośniki leków i cząsteczek modulujących korozję .....  | 150        |
| <b>13. Ramy interpretacyjne degradacji porowatych struktur żelaznych w świetle literatury .....</b>  | <b>153</b> |
| 13.1. Wprowadzenie – powierzchnia jako kluczowy czynnik zachowania żelaza <i>in vivo</i> .....   | 153        |
| 13.2. Hierarchiczna struktura powierzchni żelaza w implantologii .....   | 153        |
| 13.2.1. Poziom I: warstwy tlenkowe i hydroksylowe .....  | 154        |
| 13.2.2. Poziom II: mikrostruktura podpowierzchniowa .....  | 155        |
| 13.2.3. Poziom III: mikro- i nanotekstura powierzchni .....  | 155        |
| 13.2.4. Sprzężenie poziomów hierarchii powierzchni .....   | 155        |
| 13.3. Funkcjonalne klasy modyfikacji powierzchni żelaza i jego stopów w ujęciu fazowym .....   | 156        |
| 13.3.1. Faza I – stabilizacja powierzchni i ochrona wczesna („okno mechaniczne”) ....  | 157        |
| 13.3.2. Faza II – kontrolowana aktywacja degradacji powierzchni .....  | 157        |
| 13.3.3. Faza III – modulacja odpowiedzi biologicznej w trakcie degradacji .....  | 158        |
| 13.3.4. Znaczenie ujęcia fazowego w projektowaniu biodegradowalnych stentów żelaznych .....  | 158        |
| 13.3.5. Ogólne założenie modelu .....  | 160        |
| 13.3.6. Podsumowanie modelu .....  | 162        |

## CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

|   |     |
|---|-----|
| <b>14. Koncepcja badań i założenia projektowe</b> .....               | 165 |
| 14.1. Charakter badanych struktur i ich rola w niniejszej pracy ..... | 167 |
| <b>15. Metody i materiały</b> .....                                   | 168 |
| 15.1. Założenia metodyczne i logika postępowania .....                | 168 |
| 15.2. Materiały wyjściowe .....                                       | 168 |
| 15.2.1. Proszki metaliczne .....                                      | 168 |
| 15.2.2. Spoiwo .....  | 168 |
| 15.2.3. Szablony porowatości .....                                    | 169 |
| 15.3. Przygotowanie szablonów polimerowych .....                      | 169 |
| 15.4. Przygotowanie zawiesiny Fe/PVA .....                            | 169 |
| 15.5. Impregnacja szablonów .....                                     | 169 |
| 15.6. Suszenie i stabilizacja próbek .....                            | 170 |
| 15.7. Usuwanie szablonu i spiekanie .....                             | 170 |
| 15.8. Metody makroskopowe i analiza składu chemicznego .....          | 171 |
| 15.8.1. Skaningowa mikroskopia elektronowa (SEM) .....                | 171 |
| 15.8.2. Mikroanaliza rentgenowska EDX .....                           | 171 |
| 15.8.3. Dyfrakcja rentgenowska XRD .....                              | 171 |
| 15.8.4. Spektroskopia Ramana .....                                    | 171 |
| 15.8.5. Analiza termiczna TGA–FTIR .....                              | 172 |
| 15.9. Analiza porowatości .....                                       | 172 |
| 15.9.1. Porowatość w makroskali (analiza obrazów SEM) .....           | 172 |
| 15.9.2. Porowatość całkowita – metoda Archimedesesa .....             | 172 |
| 15.9.3. Mikro- i mezoporowatość – metoda BET .....                    | 172 |
| 15.10. Korozja i degradacja materiału .....                           | 172 |
| 15.10.1. Testy immersyjne – warunki statyczne .....                   | 172 |
| 15.10.2. Testy degradacji w warunkach przepływowych .....             | 173 |
| 15.10.3. Pomiar pH .....  | 173 |
| 15.11. Badania elektrochemiczne .....                                 | 173 |
| 15.11.1. Układ pomiarowy i warunki eksperymentu .....                 | 173 |
| 15.11.2. Pomiar polaryzacji potencjodynamicznej .....                 | 174 |
| 15.12. Badania biologiczne .....                                      | 174 |
| 15.12.1. Przygotowanie próbek i sterylizacja .....                    | 174 |

|  |            |
|--|------------|
| 15.12.2. Przygotowanie ekstraktów .....  | 174        |
| 15.12.3. Linie komórkowe i warunki hodowli .....   | 175        |
| 15.12.4. Test MTT .....  | 175        |
| 15.12.5. Test LDH .....  | 175        |
| 15.12.6. Oznaczanie cytokin – test immunoenzymatyczny .....  | 176        |
| 15.13. Oprogramowanie .....  | 176        |
| 15.14. Analiza statystyczna .....  | 176        |
| <b>16. Otrzymywanie pian żelaznych: krytyczne etapy i stabilizacja procesu .....</b>                                       | <b>177</b> |
| 16.1. Wprowadzenie .....   | 177        |
| 16.2. Materiały i charakterystyka szablonów .....  | 178        |
| 16.2.1. Proszek żelaza.....  | 178        |
| 16.2.2. Szablony polimerowe: melamina i poliuretan .....   | 178        |
| 16.3. Przygotowanie zawiesiny Fe/PVA i impregnacja szablonu .....  | 179        |
| 16.4. Suszenie próbek — kluczowy etap stabilizujący strukturę .....  | 180        |
| 16.5. Usuwanie szablonu — zróżnicowane zachowanie melaminy i poliuretanu.....  | 180        |
| 16.5.1. Melamina – stabilna piroliza, łatwy do kontrolowania rozkład .....   | 181        |
| 16.5.2. Poliuretan – dwufazowa, gwałtowna piroliza i problemy technologiczne .....   | 181        |
| 16.5.3. Implikacje technologiczne .....  | 182        |
| 16.5.4. Znaczenie różnic w pirolizie dla jakości pian metalicznych .....   | 183        |
| 16.6. Atmosfera procesowa, układ próżniowy i diagnostyka szczelności .....   | 184        |
| 16.7. Problemy eksploatacyjne i awarie — ograniczenia aparaturowe w długotrwałych<br>procesach wysokotemperaturowych ..... | 185        |
| 16.8. Etapy optymalizacji procesu — od prób nieudanych do stabilnej technologii.....                                       | 187        |
| 16.8.1. Wpływ wielkości cząstek proszku żelaza na jakość spiekania.....  | 188        |
| 16.9. Wpływ optymalizacji technologii na dalsze wyniki badań .....   | 190        |
| <b>17. Struktura i porowatość jako zmienne sterujące degradacją: wyniki materiałowe ..</b>                                 | <b>192</b> |
| 17.1. Założenia i zakres analizy mikrostrukturalnej .....  | 192        |
| 17.1.1. Przygotowanie próbek do analiz SEM i EDX – rozróżnienie trybów<br>obrazowania .....                                | 192        |
| 17.2. Mikrostruktura pian z czystego żelaza na szablonie poliuretanowym .....  | 193        |
| 17.2.1. Wpływ rodzaju szablonu na mikrostrukturę pian z czystego Fe .....  | 195        |
| 17.3. Obecność węgla w analizie EDX – interpretacja.....   | 197        |
| 17.4. Mikrostruktura pian stopowych Fe–Mn i Fe–Cu – analiza SEM .....  | 199        |

|   |            |
|---|------------|
| 17.5. Rozkład pierwiastków stopowych w pianach Fe–Mn, Fe–Cu oraz Fe–Ag – analiza EDX (mapowanie BSE)..... | 201        |
| 17.5.1. Interpretacja porównawcza .....   | 204        |
| 17.5.2. Analiza składu chemicznego pian – widma EDX .....   | 205        |
| 17.6. Zintegrowana analiza porowatości pian żelaznych .....   | 207        |
| 17.6.1. Porowatość całkowita pian – metoda Archimedes (badanie wstępne) .....                             | 207        |
| 17.6.2. Porowatość makro – analiza obrazu i binaryzacja.....  | 208        |
| 17.6.3. Mikro- i mezoporowatość – adsorpcja azotu (BET).....  | 213        |
| 17.6.4. Porowatość pian – interpretacja całościowa w oparciu o metody komplementarne .....                | 215        |
| 17.7. Ocena skuteczności usunięcia szablonu – spektroskopia Ramana .....                                  | 218        |
| 17.7.1. Widma Ramana pian na szablonach melaminowych .....  | 219        |
| 17.7.2. Widma Ramana pian na szablonach poliuretanowych .....   | 220        |
| 17.7.3. Znaczenie uzyskanych wyników .....  | 220        |
| 17.8. Spójność analiz strukturalnych z hipotezą.....  | 221        |
| <b>18. Kinetyka degradacji: wpływ architektury, stopowania i powłok.....</b>                              | <b>223</b> |
| 18.1. Wprowadzenie .....  | 223        |
| 18.2. Wpływ porowatości i architektury strukturalnej na kinetykę degradacji .....                         | 224        |
| 18.2.1. Reżimy kinetyczne degradacji w funkcji architektury porowatej .....                               | 225        |
| 18.2.2. Obserwacje makroskopowe przebiegu degradacji pian żelaznych.....                                  | 227        |
| 18.3. Wpływ stopowania i modyfikacji powierzchni na przebieg korozji pian żelaznych                       | 228        |
| 18.3.1. Struktury PU: stopowanie zmienia nachylenie krzywych (różnice narastają w czasie).....            | 230        |
| 18.3.2. Struktury melaminowe: stopowanie ujawnia się wyraźniej w późniejszej fazie                        | 230        |
| 18.3.3. Mangan a miedź: zróżnicowany wpływ w zależności od architektury porowatej.....                    | 231        |
| 18.3.4. FeMnCu: efekt najsilniejszy w obu mikroarchitekturach.....  | 232        |
| 18.3.5. Pozycjonowanie wyników .....  | 232        |
| 18.4. Wpływ powłok PCL i PCL–ASA na przebieg degradacji pian żelaznych.....                               | 233        |
| 18.4.1. Powłoka PCL – bariera dyfuzyjna i stabilizacja fazy pasywnej.....                                 | 233        |
| 18.4.2. Powłoka PCL–ASA – kompromis między funkcją ochronną a aktywnością biologiczną .....               | 234        |
| 18.4.3. Rola architektury porowatej i powłok w kształtowaniu reżimu degradacji.....                       | 236        |

|  |            |
|--|------------|
| 18.5. Charakterystyka elektrochemiczna procesu korozji pian żelaznych – analiza potencjodynamiczna ..... | 237        |
| 18.5.1. Czyste żelazo – wpływ szablonu .....   | 237        |
| 18.5.2. Wpływ dodatków stopowych na parametry elektrochemiczne .....                                     | 238        |
| 18.5.3. Korelacja z badaniami immersyjnymi i kinetyką .....  | 241        |
| 18.6. Zmiana pH środowiska jako chemiczny wskaźnik intensywności degradacji pian żelaznych .....         | 242        |
| 18.6.1. Zmiany pH w czasie – analiza porównawcza materiałów .....  | 243        |
| 18.6.2. Znaczenie kliniczne i chemiczne obserwowanych zmian .....  | 244        |
| 18.7. Analiza XRD produktów korozji – ujęcie jakościowe .....  | 245        |
| 18.7.1. Charakter ogólny produktów korozji .....   | 245        |
| 18.7.2. Porównanie próbek PU i Mel w ujęciu dyfrakcyjnym .....   | 247        |
| 18.7.3. Zachowanie stopu FeMnCu .....  | 249        |
| 18.7.4. Korelacja XRD z kinetyką korozji i obserwacjami makroskopowymi .....                             | 250        |
| 18.8. Degradacja czystego żelaza w warunkach dynamicznych – model przepływowy.....                       | 252        |
| <b>19. Odpowiedź biologiczna jako wskaźnik mikrośrodowiska: badania <i>in vitro</i> .....</b>            | <b>256</b> |
| 19.1. Założenia i koncepcja badań biologicznych .....  | 256        |
| 19.1.1. Cel i zakres badań biologicznych .....   | 256        |
| 19.1.2. Koncepcja biologii jako wskaźnika mikrośrodowiska chemicznego .....                              | 256        |
| 19.1.3. Metoda ekstraktów jako narzędzie badawcze.....   | 256        |
| 19.1.4. Etapowy charakter badań biologicznych .....  | 257        |
| 19.1.5. Modele komórkowe i zakres ocen biologicznych .....   | 257        |
| 19.1.6. Uwaga terminologiczna dotycząca oznaczeń kwasu acetylosalicylowego .....                         | 258        |
| 19.2. Etap I.....  | 258        |
| 19.2.1. Powiązanie z degradacją korozyjną.....   | 260        |
| 19.2.2. Możliwy wpływ zanieczyszczeń po szablonie .....  | 261        |
| 19.3. Etap II – wpływ modyfikacji stopowych i powłok na odpowiedź komórkową .....                        | 261        |
| 19.3.1. Żywotność komórek – MTT .....  | 263        |
| 19.3.2. Odpowiedź zapalna – cytokiny HUVEC i RAW .....   | 267        |
| 19.3.3. Wpływ powłoki PCL–ASA – porównanie Fe z Fe–PCL–ASA .....   | 271        |
| 19.4. Biologiczna interpretacja wyników w kontekście potencjalnego zastosowania naczyniowego .....       | 272        |
| <b>20. Demonstrator geometrii stentowej: walidacja technologii i granice zastosowania ..</b>             | <b>274</b> |
| 20.1. Założenia badań demonstracyjnych i ich rola w walidacji technologii .....                          | 274        |

|   |            |
|---|------------|
| 20.2. Charakterystyka wytworzonych struktur typu stent .....  | 275        |
| 20.3. Zachowanie strukturalne w kontakcie z obciążeniem – obserwacje jakościowe .....                                 | 276        |
| 20.4. Interpretacja wyników w kontekście kompromisu strukturalnego .....  | 277        |
| 20.5. Znaczenie demonstracyjne i granice zastosowania technologii .....   | 277        |
| <b>21. Dyskusja w świetle hipotezy: hierarchia czynników regulujących degradację .....</b>                            | <b>279</b> |
| 21.1. Ramy interpretacyjne i charakter pracy .....  | 279        |
| 21.2. Wpływ uwarunkowań technologicznych na mikrostrukturę, degradację i interpretację<br>wyników biologicznych ..... | 279        |
| 21.3. PU vs Mel: architektura jako źródło odmiennych reżimów degradacji .....   | 280        |
| 21.4. Kinetyka degradacji – charakter, zmienność i interpretacja mechanizmu .....                                     | 280        |
| 21.4.1. Stabilność i funkcjonalna rola warstwy produktów korozji .....  | 282        |
| 21.5. Rola stopowania w regulacji degradacji – wpływ jakościowy i funkcja<br>modulacyjna .....                        | 283        |
| 21.6. Powłoki polimerowe jako narzędzie regulacji degradacji i model systemu DDS .....                                | 284        |
| 21.7. Znaczenie badań przepływowych i ryzyko fragmentacji .....   | 286        |
| 21.8. Odpowiedź biologiczna porowatych struktur żelaznych – interpretacja i znaczenie<br>wyników .....                | 287        |
| 21.9. Para-stent jako test graniczny – walidacja możliwości i ograniczeń technologii .....                            | 289        |
| 21.10. Dlaczego $E_{\text{corr}}$ i $i_{\text{corr}}$ nie wystarczają: potrzeba oceny wieloparametrycznej .....       | 290        |
| <b>22. Wnioski końcowe .....</b>  | <b>293</b> |
| 22.1. Hipoteza i ogólny model regulacji degradacji .....  | 293        |
| 22.2. Architektura porowata i warstwa produktów korozji jako czynniki nadrzędne .....                                 | 293        |
| 22.3. Ograniczenia klasycznych narzędzi i modulacyjna rola chemii .....   | 294        |
| 22.4. Konsekwencje funkcjonalne i walidacja modelu w biologii i geometrii stentowej ..                                | 294        |
| <b>23. Nowość naukowa niniejszej rozprawy doktorskiej .....</b>   | <b>296</b> |
| <b>24. Kierunki dalszych badań – rekomendacje rozwojowe .....</b>   | <b>297</b> |
| 24.1. Zaawansowana charakterystyka produktów korozji .....  | 297        |
| 24.2. Trójwymiarowa analiza mikrostruktury i jej ewolucji degradacyjnej .....   | 297        |
| 24.3. Rozszerzone badania mechaniczne w warunkach zbliżonych do fizjologicznych .....                                 | 297        |
| 24.4. Optymalizacja technologii wytwarzania .....   | 298        |
| 24.5. Rozwój funkcjonalnych modyfikacji powierzchni .....   | 298        |
| 24.6. Pogłębione badania biologiczne .....  | 298        |
| 24.7. Ukierunkowanie aplikacyjne i kliniczne .....  | 298        |
| <b>25. Bibliografia .....</b>   | <b>300</b> |

|  |            |
|--|------------|
| <b>26. Spis tabel i ilustracji .....</b>   | <b>353</b> |
| 26.1. Spis ilustracji .....  | 353        |
| 26.2. Spis tabel.....  | 356        |
| <b>27. ANEKS 1 – Historia rozwoju leczenia chorób serca .....</b>  | <b>359</b> |
| 27.1. Chirurgiczne pomostowanie aortalno–wieńcowe (CABG) – rozwój i znaczenie kliniczne.....             | 359        |
| 27.2. Przewłokowe interwencje wieńcowe (PCI) – od balonoplastyki do stentów BMS.....                     | 362        |
| 27.3. Stenty powlekanne lekami (DES) – rozwój technologiczny i ograniczenia.....                         | 364        |
| 27.4. Farmakoterapia choroby wieńcowej – uzupełnienie i wsparcie leczenia mechanicznego .....            | 366        |
| <b>28. ANEKS 2 – Technologie formowania i projektowania polimerowych stentów bioresorbowalnych .....</b> | <b>369</b> |
| 28.1. Mikro-wytlaczanie jako etap wstępny formowania.....  | 369        |
| 28.2. Cięcie laserowe geometrii stentu .....   | 370        |
| 28.2.1. Parametry procesu .....  | 370        |
| 28.2.2. Obróbka po cięciu.....   | 371        |
| 28.3. Mikrowtrysk i mikroformowanie w precyzyjnym kształtowaniu .....                                    | 371        |
| 28.4. Aspekty reologiczne i degradacyjne przetwórstwa polimerów bioresorbowalnych ..                     | 372        |
| 28.5. Technika rozdmuchu w produkcji cienkościennych geometrii .....                                     | 374        |
| 28.6. Druk 3D metodą FDM w prototypowaniu BRS .....  | 375        |
| 28.7. Fotopolimeryzacja SLA, DLP i microCLIP – wysokoprecyzyjne formowanie rusztowań.....                | 375        |
| 28.8. Elektroprzędzenie powłok bioaktywnych na rusztowania.....  | 376        |
| 28.9. Powlekanie zanurzeniowe i alternatywne metody nanoszenia warstw .....                              | 377        |
| 28.10. Porównanie technologii formowania BRS .....   | 378        |

## 2. Wykaz skrótów używanych w rozprawie

|                            |  |   |
|----------------------------|--|---|
| <b>316L</b>                | stal nierdzewna austenityczna 316L                                 | <i>316L austenitic stainless steel</i>            |
| <b><math>\mu</math>ICM</b> | mikro-wtryskiwanie z dociskiem                                     | <i>micro-injection compression molding</i>        |
| <b>A<sub>f</sub></b>       | temperatura zakończenia przemiany austenitycznej                   | <i>Austenite finish</i>                           |
| <b>AFM</b>                 | mikroskopia sił atomowych  | <i>Atomic Force Microscopy</i>                    |
| <b>Ag</b>                  | srebro   | <i>Silver</i>                                     |
| <b>Ag/AgCl</b>             | elektroda odniesienia srebro/chlorek srebra                        | <i>Silver/Silver Chloride reference electrode</i> |
| <b>ALD</b>                 | osadzanie warstw metodą atomową                                    | <i>Atomic Layer Deposition</i>                    |
| <b>ANOVA</b>               | analiza wariancji  | <i>Analysis of Variance</i>                       |
| <b>A<sub>s</sub></b>       | temperatura rozpoczęcia przemiany austenitycznej                   | <i>Austenite start</i>                            |
| <b>ASA / AA</b>            | kwas acetylosalicylowy   | <i>Acetylsalicylic Acid</i>                       |
| <b>BET</b>                 | metoda wyznaczania powierzchni właściwej                           | <i>Brunauer–Emmett–Teller method</i>              |
| <b>BMS</b>                 | stent metalowy bez leku  | <i>Bare Metal Stent</i>                           |
| <b>BRS</b>                 | rusztowanie bioresorbowalne  | <i>Bioresorbable Scaffold</i>                     |
| <b>BSE</b>                 | elektrony wstecznie rozproszone                                    | <i>Backscattered Electrons</i>                    |
| <b>BTK</b>                 | poniżej kolana (w met. BET)  | <i>Below-The-Knee</i>                             |
| <b>BVS</b>                 | bioresorbowalne rusztowanie naczyniowe                             | <i>Bioresorbable Vascular Scaffold</i>            |
| <b>CABG</b>                | chirurgiczne pomostowanie aortalno-wieńcowe                        | <i>Coronary Artery Bypass Grafting</i>            |
| <b>CAD</b>                 | choroba niedokrwienna serca  | <i>Coronary Artery Disease</i>                    |
| <b>Ca–P</b>                | fosforany wapnia   | <i>Calcium Phosphates</i>                         |
| <b>CLIP</b>                | ciągła produkcja na granicy stref cieczy; metoda fotopolimeryzacji | <i>Continuous Liquid Interface Production</i>     |
| <b>CNC</b>                 | komputerowe sterowanie numeryczne                                  | <i>Computerized numerical control</i>             |
| <b>CNT</b>                 | nanorurki węglowe  | <i>Carbon nanotubes</i>                           |
| <b>Co–Cr</b>               | stop kobaltu i chromu  | <i>Cobalt–Chromium alloy</i>                      |
| <b>CRP</b>                 | białko C-reaktywne   | <i>C-reactive Protein</i>                         |
| <b>CT</b>                  | tomografia komputerowa   | <i>Computed Tomography</i>                        |
| <b>Cu</b>                  | miedź  | <i>Copper</i>                                     |
| <b>CVD (med.)</b>          | choroby sercowo-naczyniowe   | <i>Cardiovascular Disease</i>                     |
| <b>CVD (tech.)</b>         | chemiczne osadzanie z fazy gazowej                                 | <i>Chemical Vapor Deposition</i>                  |
| <b>DAPT</b>                | podwójna terapia przeciwplateletowa                                | <i>Dual Antiplatelet Therapy</i>                  |
| <b>DDS</b>                 | system dostarczania leku   | <i>Drug Delivery System</i>                       |
| <b>DES</b>                 | stent uwalniający lek  | <i>Drug-Eluting Stent</i>                         |
| <b>DLC</b>                 | warstwa diamentopodobna  | <i>Diamond-Like Carbon</i>                        |
| <b>DMEM</b>                | pożywka komórkowa (zmodyfikowana żywka Eagle'a: Dulbecco)          | <i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>           |

|                         |  |  |
|-------------------------|--|--|
| <b>DLP</b>              | cyfrowe przetwarzanie światła                              | <i>Digital Light Processing</i>                                      |
| <b>EBM</b>              | topienie wiązką elektronów                                 | <i>Electron Beam Melting</i>   |
| <b>EBS</b>              | dyfrakcja elektronów wstecznie rozproszonych               | <i>Electron Backscatter Diffraction</i>                              |
| <b>EDP</b>              | elektroforetyczne osadzanie                                | <i>Electrophoretic deposition</i>                                    |
| <b>E<sub>corr</sub></b> | potencjał korozyjny  | <i>Corrosion potential</i>   |
| <b>ECM</b>              | macierz pozakomórkowa                                      | <i>Extracellular Matrix</i>  |
| <b>EDS / EDX</b>        | spektroskopia dyspersji energii                            | <i>Energy-Dispersive X-ray Spectroscopy</i>                          |
| <b>EIS</b>              | elektrochemiczna spektroskopia impedancyjna                | <i>Electrochemical Impedance Spectroscopy</i>                        |
| <b>ELISA</b>            | test immunoenzymatyczny                                    | <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>                             |
| <b>Fe</b>               | żelazo   | <i>Iron</i>  |
| <b>FDM</b>              | osadzanie topionego materiału                              | <i>Fused Deposition Modeling</i>                                     |
| <b>fs</b>               | femtosekunda / femtosekundowy impuls                       | <i>femtosecond</i>   |
| <b>FTIR</b>             | spektroskopia w podczerwieni                               | <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>                       |
| <b>GPC/SEC</b>          | chromatografia wykluczania (dawniej chromatografia żelowa) | <i>Gel Permeation Chromatography / Size Exclusion Chromatography</i> |
| <b>HA</b>               | hydroksyapatyt   | <i>Hydroxyapatite</i>  |
| <b>HAZ</b>              | strefa wpływu ciepła                                       | <i>heat-affected zone,</i>   |
| <b>HUVEC</b>            | komórki śródbłonna żyły pępowinowej                        | <i>Human Umbilical Vein Endothelial Cells</i>                        |
| <b>ICP-MS</b>           | spektrometria mas z plazmą wzbudzaną indukcyjnie           | <i>Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry</i>                  |
| <b>IL-6</b>             | interleukina 6   | <i>Interleukin-6</i>   |
| <b>ISO</b>              | Międzynarodowa Organizacja Normalizacyjna                  | <i>International Organization for Standardization</i>                |
| <b>I<sub>corr</sub></b> | gęstość prądu korozyjnego                                  | <i>Corrosion current density</i>                                     |
| <b>LAD</b>              | tętnica przednia zstępująca                                | <i>Left Anterior Descending artery</i>                               |
| <b>LDH</b>              | dehydrogenaza mleczanowa                                   | <i>Lactate Dehydrogenase</i>   |
| <b>LDL</b>              | lipoproteiny o niskiej gęstości                            | <i>Low-Density Lipoprotein</i>                                       |
| <b>LIMA</b>             | lewotętnicza tętnica piersiowa wewnętrzna,                 | <i>left internal thoracic artery</i>                                 |
| <b>MACE</b>             | poważne zdarzenia sercowe (w ramach badań klinicznych)     | <i>Major Adverse Cardiac Events</i>                                  |
| <b>MCP-1</b>            | białko chemotaktyczne monocytów 1                          | <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>                            |
| <b>MIDCAB</b>           | minimalnie inwazyjne pomostowanie bez sternotomii          | <i>Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass</i>              |
| <b>M<sub>f</sub></b>    | temperatura zakończenia przemiany martenzytycznej          | <i>martensite finish temperature</i>                                 |
| <b>Mg</b>               | magnez   | <i>Magnesium</i>   |
| <b>Mn</b>               | mangan   | <i>Manganese</i>   |
| <b>Mo</b>               | molibden   | <i>Molybdenum</i>  |
| <b>M<sub>s</sub></b>    | temperatura rozpoczęcia przemiany martenzytycznej          | <i>martensite start temperature</i>                                  |

|                                |  |  |
|--------------------------------|--|--|
| <b>MTT</b>                     | test żywotności komórek  | <i>MTT assay</i>                                 |
| <b>MRI</b>                     | rezonans magnetyczny   | <i>magnetic resonance imaging,</i>               |
| <b>Ni-Ti</b>                   | stop nikiel i tytanu (nitinol)   | <i>Nickel-Titanium alloy</i>                     |
| <b>OCP</b>                     | potencjał obwodu otwartego   | <i>Open Circuit Potential</i>                    |
| <b>PBS</b>                     | bufor fosforanowy  | <i>Phosphate-Buffered Saline</i>                 |
| <b>PCI</b>                     | przezskórna interwencja wieńcowa   | <i>Percutaneous Coronary Intervention</i>        |
| <b>PCL</b>                     | poli( $\epsilon$ -kapolakton)  | <i>Poly(<math>\epsilon</math>-caprolactone)</i>  |
| <b>PLGA</b>                    | poli(laktydo-glikolid)   | <i>Poly(lactic-co-glycolic acid)</i>             |
| <b>PLLA</b>                    | poli(L-kwas mlekowy)   | <i>Poly(L-lactic acid)</i>                       |
| <b>ps</b>                      | pikosekunda / pikosekundowy impuls   | <i>picosecond / picosecond pulse</i>             |
| <b>PTA</b>                     | angioplastyka przezskórna  | <i>Percutaneous Transluminal Angioplasty</i>     |
| <b>PTCA</b>                    | przezskórna angioplastyka tętnicy wieńcowej  | <i>percutaneous coronary angioplasty</i>         |
| <b>PU</b>                      | poliuretan   | <i>Polyurethane</i>                              |
| <b>PVA</b>                     | poli(alkohol winylowy)   | <i>Poly(vinyl alcohol)</i>                       |
| <b>PVD</b>                     | fizyczne osadzanie z fazy gazowej  | <i>Physical Vapor Deposition</i>                 |
| <b>RAW</b>                     | linia makrofagów RAW 264.7   | <i>Mouse macrophage cell line RAW 264.7</i>      |
| <b>RTG</b>                     | radiografia rentgenowska   | <i>X-ray radiography</i>                         |
| <b>R<sub>p0,2</sub></b>        | granica plastyczności (naprężenie rozciągające przy którym wydłużenie odpowiada procentowi 0,2% długości pomiarowej) | <i>yield strength</i>                            |
| <b>SEM</b>                     | skaningowa mikroskopia elektronowa   | <i>Scanning Electron Microscopy</i>              |
| <b>SLA</b>                     | stereolitografia   | <i>Stereolithography</i>                         |
| <b>SLM</b>                     | selektywne topienie laserowe   | <i>Selective Laser Melting</i>                   |
| <b>SPS</b>                     | iskrowe spiekanie plazmowe   | <i>Spark Plasma Sintering</i>                    |
| <b>TEM</b>                     | transmisyjna mikroskopia elektronowa   | <i>Transmission Electron Microscopy</i>          |
| <b>TGA</b>                     | analiza termogravimetryczna  | <i>Thermogravimetric Analysis</i>                |
| <b>TLF</b>                     | niepowodzenie leczenia w obrębie zmiany docelowej, (w ramach badań klinicznych)                                      | <i>target lesion failure</i>                     |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | czynnik martwicy nowotworów $\alpha$   | <i>tumor necrosis factor <math>\alpha</math></i> |
| <b>UTS</b>                     | maksymalna wytrzymałość na rozciąganie; zapisywana również symbolem $\sigma_{UTS}$                                   | <i>Ultimate Tensile Strength</i>                 |
| <b>XRD</b>                     | dyfrakcja rentgenowska   | <i>X-ray Diffraction</i>                         |
| <b>XPS</b>                     | spektroskopia fotoelektronów   | <i>X-ray Photoelectron Spectroscopy</i>          |

### 3. Wstęp

Dynamiczny rozwój biomateriałów biodegradowalnych odpowiada na rosnące zapotrzebowanie na implanty tymczasowe, które po spełnieniu funkcji strukturalnej lub regeneracyjnej ulegają kontrolowanej resorpcji w organizmie. W tym kontekście szczególne znaczenie mają metale biodegradowalne, które w porównaniu z polimerami wykazują znacznie lepsze właściwości mechaniczne, umożliwiające ich zastosowanie w implantologii wymagającej przenoszenia obciążeń.

Żelazo, jako potencjalny materiał biodegradowalny, wykazuje szereg korzystnych właściwości, takich jak biogodność, odpowiednia wytrzymałość mechaniczna oraz brak długoterminowej toksyczności produktów degradacji. Jednakże głównym ograniczeniem aplikacyjnym pozostaje zbyt wolna i trudna do przewidzenia kinetyka korozji żelaza w warunkach fizjologicznych, co znacząco ogranicza jego zastosowanie kliniczne. Dotychczasowe badania koncentrowały się głównie na modyfikacjach składu stopowego żelaza jako podstawowym narzędziu regulacji szybkości degradacji. Coraz więcej doniesień wskazuje jednak, że mikrostruktura materiału, architektura porowata oraz warstwa produktów korozji odgrywają równie istotną rolę.

Porowate struktury metaliczne umożliwiają modulację kinetyki degradacji poprzez zmianę powierzchni reaktywnej i warunków dyfuzji, a także sprzyjają integracji materiału z tkanką, co jest szczególnie istotne w przypadku implantów regeneracyjnych. W takich strukturach stabilność produktów korozji, ich skład oraz rozmieszczenie przestrzenne odgrywają kluczową rolę w kształtowaniu lokalnego mikrośrodowiska chemicznego, determinując zmiany pH, stężenie jonów metali oraz odpowiedź komórkową.

Praca ta wpisuje się w nurt badań ukierunkowanych na zintegrowane podejście do projektowania biomateriałów żelaznych, w którym regulacja degradacji nie opiera się wyłącznie na modyfikacji chemicznej, lecz obejmuje również kontrolę architektury porowatej oraz stabilności warstwy produktów korozji jako równorzędnych czynników projektowych. Głównym celem jest zrozumienie i kontrolowanie mechanizmów degradacji struktur żelaznych jako funkcjonalnych biomateriałów, ze szczególnym uwzględnieniem roli architektury porowatej i stabilności warstwy produktów korozji, a nie projektowanie gotowego wyrobu medycznego.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu literatury oraz założeń badawczych sformułowano następującą hipotezę pracy: **świadome projektowanie architektury porowatej oraz kontrola stabilności warstwy produktów korozji umożliwiają skuteczniejsze**

## **regulowanie kinetyki degradacji i odpowiedzi biologicznej porowatych rusztowań żelaznych niż sama modyfikacja składu stopowego.**

Weryfikacja hipotezy została oparta na porównawczej analizie struktur o zróżnicowanej architekturze porowatej, otrzymanych tą samą metodą technologiczną, z jednoczesnym badaniem wpływu stopowania i modyfikacji powierzchni jako czynników modulujących przebieg degradacji oraz odpowiedź biologiczną.

### **3.1. Cel i zakres pracy**

Głównym celem rozprawy było opracowanie i optymalizacja procesu wytwarzania porowatych rusztowań żelaznych metodą replikacji z wykorzystaniem polimerowych szablonów. Przeprowadzono szczegółową charakterystykę strukturalną i morfologiczną otrzymanych materiałów, a następnie określono wpływ architektury porowatej, składu stopowego oraz modyfikacji powierzchni na kinetykę degradacji i odpowiedź biologiczną porowatych rusztowań żelaznych w warunkach *in vitro*.

Realizacja celu głównego została podporządkowana weryfikacji przyjętej hipotezy badawczej poprzez kompleksową analizę zależności pomiędzy mikrostrukturą materiału, mechanizmami korozji oraz reakcją komórkową.

Zakres pracy obejmował zarówno opracowanie teoretyczne zagadnienia biodegradowalnych struktur żelaznych, jak i kompleksową analizę eksperymentalną. Część teoretyczna koncentrowała się na krytycznym przeglądzie literatury dotyczącej mechanizmów degradacji żelaza, roli architektury porowatej, wpływu produktów korozji na mikrośrodowisko biologiczne oraz aktualnych strategii regulacji kinetyki korozji biomateriałów metalicznych.

Do głównych zadań badawczych należały:

1. Opracowanie i optymalizacja procesu technologicznego wytwarzania porowatych rusztowań żelaznych metodą replikacji z wykorzystaniem szablonów poliuretanowych i melaminowych.
2. Charakterystyka mikrostrukturalna otrzymanych układów z zastosowaniem metod skaningowej mikroskopii elektronowej (SEM), spektroskopii dyspersji energii (EDS) oraz dyfrakcji rentgenowskiej (XRD) ze szczególnym uwzględnieniem jednorodności struktury, stopnia zespolenia ziaren oraz integracji pierwiastków stopowych.
3. Ocena porowatości rusztowań żelaznych z zastosowaniem metod objętościowych oraz analizy obrazowej.

4. Zbadanie kinetyki degradacji oraz charakteru procesów korozyjnych w warunkach statycznych i dynamicznych, z uwzględnieniem wpływu architektury, stopowania oraz modyfikacji powierzchni.
5. Analiza stabilności warstwy produktów korozji oraz jej wpływu na zmiany pH.
6. Ocena biogodności porowatych struktur żelaznych w badaniach *in vitro* z wykorzystaniem testów żywności komórek oraz analizy poziomu cytokin prozapalnych.
7. Zintegrowana interpretacja wyników strukturalnych, chemicznych i biologicznych w celu określenia zależności pomiędzy architekturą materiału, mechanizmem degradacji a odpowiedzią komórkową.
8. Opracowanie teoretycznych podstaw interpretacji uzyskanych wyników w oparciu o aktualne modele degradacji biomateriałów metalicznych oraz analizę porównawczą danych literaturowych.

Zakres pracy został ukierunkowany na pogłębioną analizę zjawisk degradacyjnych porowatych struktur żelaznych oraz ich znaczenia z punktu widzenia potencjalnych zastosowań implantacyjnych, przy jednoczesnym uwzględnieniu ograniczeń metod *in vitro* oraz etapowego charakteru oceny biogodności. Wybrane elementy części teoretycznej niniejszej rozprawy rozwijają zagadnienia omówione wcześniej w pracy przeglądowej autorki [1]; w rozprawie zostały one uzupełnione i powiązane z wynikami badań własnych.

### **3.2. Logika struktury rozprawy i sposób jej interpretacji**

Struktura rozprawy została świadomie podporządkowana logice problemu badawczego oraz rzeczywistej hierarchii czynników determinujących zachowanie porowatych struktur żelaznych w środowisku biologicznym. Układ pracy odzwierciedla proces stopniowego zawężania perspektywy badawczej: od szerokiego kontekstu kliniczno-materiałowego, poprzez zagadnienia architektury porowatej i właściwości powierzchni, aż po funkcjonalne konsekwencje degradacji i odpowiedź biologiczną.

Część teoretyczna pełni funkcję ram interpretacyjnych dla wyników badań własnych i wprowadza kontekst kliniczny, materiałowy oraz technologiczny niezbędny do ich właściwej interpretacji. Kolejne rozdziały części teoretycznej obejmują przegląd materiałów stosowanych w technologiach stentowych, ze szczególnym uwzględnieniem żelaza jako metalu biodegradowalnego, a następnie analizę kluczowych czynników strukturalnych i powierzchniowych warunkujących przebieg degradacji, w tym architektury porowatej

oraz stabilności warstwy produktów korozji. Zagadnienia te zostały syntetycznie ujęte w rozdziale 13, który stanowi punkt odniesienia dla interpretacji wyników doświadczalnych.

Część doświadczalna została uporządkowana zgodnie z sekwencją procesu badawczego – od technologii wytwarzania i charakterystyki mikrostrukturalnej, poprzez analizę degradacji i kinetyki procesów korozyjnych, aż po ocenę odpowiedzi biologicznej *in vitro*, traktowanej jako funkcjonalna konsekwencja wcześniejszych etapów degradacji. Walidacja technologii replikacji przestrzennej na przykładzie trójwymiarowych rusztowań o geometrii stentu ma charakter demonstracyjny i służy określeniu granic aplikacyjnych opracowanego podejścia.

Przyjęty układ pracy umożliwia spójną interpretację uzyskanych wyników oraz integrację czynników strukturalnych, powierzchniowych i biologicznych w ramach zaproponowanego modelu mechanizmów degradacji porowatych struktur żelaznych.

# **CZEŚĆ TEORETYCZNA**



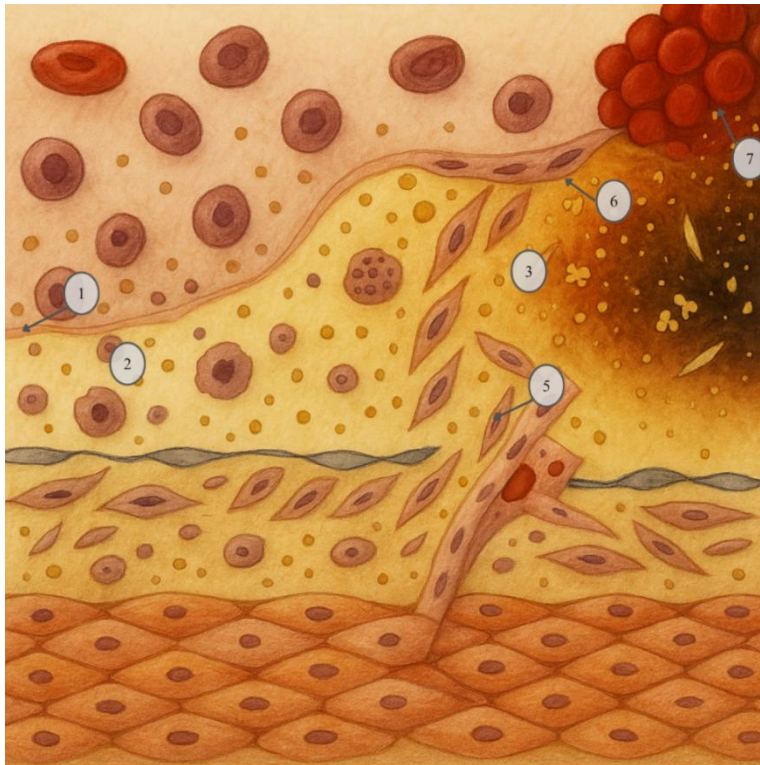
## 4. Kliniczne uwarunkowania potrzeby rozwoju biodegradowalnych rusztowań naczyniowych

Z punktu widzenia projektowania biodegradowalnych implantów metalicznych kluczowe znaczenie mają nie same statystyki chorób sercowo-naczyniowych, lecz specyficzne warunki chemiczne, mechaniczne i biologiczne panujące w zmienionym chorobowo naczyniu, które bezpośrednio determinują przebieg procesów degradacyjnych [2]. Omawianie materiałów i mechanizmów degradacji bez wcześniejszego osadzenia ich w kontekście rzeczywistych potrzeb klinicznych prowadziło do analizy pozbawionej funkcjonalnego uzasadnienia.

Choroby serca i naczyń krwionośnych (ang. *Cardiovascular Disease*, CVD) są dziś główną przyczyną śmierci na świecie i jedną z najczęstszych przyczyn utraty sprawności w krajach rozwiniętych. Najważniejszą i najbardziej śmiertelną postacią CVD pozostaje choroba niedokrwienna serca (ang. *Coronary Artery Disease*, CAD), znana również jako choroba wieńcowa [3].

CAD to zespół kliniczny wynikający z przewlekłego lub incydentalnego niedokrwienia mięśnia sercowego. Głównym mechanizmem patofizjologicznym jest ograniczenie przepływu wieńcowego przez zwężenie lub zamknięcie światła tętnic wieńcowych, najczęściej w przebiegu miażdżycy [4]. To w miażdżycy tkwi sedno problemu; jest to proces zapalno-zwyrodnieniowy, który powoli przekształca ścianę naczynia, redukując jego elastyczność i światło poprzez formowanie blaszki miażdżycowej (ang. *atheromatous plaque*) [5]. W zdrowej tętnicy wzrost zapotrzebowania serca na tlen wywołuje równie szybkie zwiększenie przepływu krwi. W naczyniu usztywnionym, zwężonym i objętym stanem zapalnym ten fizjologiczny mechanizm przestaje działać. Skutkuje to bólem dławicowym (ang. *angina pectoris*) lub zawałem serca (ang. *myocardial infarction*) [6]. Mechanizm powstawania zmian miażdżycowych przedstawiono na Rys. 4.1.

Istotą choroby wieńcowej jest dysproporcja między zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen a jego podażą. Mechanizm niedokrwienia może wynikać zarówno ze wzrostu zapotrzebowania metabolicznego (wysiłek, tachykardia, gorączka), jak i obniżonej podaży tlenu, np. w warunkach hipoksemii [7], [8].



Rys. 4.1 Schemat przedstawiający kolejne etapy rozwoju miażdżycy w ścianie tętnicy.

**Legenda:** 1 – Śródbłonek naczyniowy; 2 – Przenikanie lipoprotein do warstwy podśródbłonkowej; 3 – Utlenianie lipoprotein i inicjacja odpowiedzi zapalnej; 4 – Makrofagi i komórki piankowate; 5 – Migracja i proliferacja komórek mięśni gładkich; 6 – Formowanie blaszki miażdżycowej; 7 – Zaawansowana blaszka miażdżycowa i zwężenie światła naczynia. Rysunek wygenerowano z wykorzystaniem narzędzi sztucznej inteligencji; opisy i interpretacja autorskie.

Z danych epidemiologicznych wynika, że choroby układu krążenia odpowiadają za około 20% zgonów w krajach wysoko rozwiniętych [9]. Według raportu *Journal of the American College of Cardiology* sporządzonego we współpracy z Uniwersytetem Waszyngtona [10] w 2019 roku na choroby sercowo–naczyniowe zmarło około 18,6 miliona osób na całym świecie; 9,14 mln zgonów, czyli niemal 50% wszystkich zgonów było związanych z chorobą niedokrwienną serca. Skala tego zjawiska ma znaczenie nie tylko w wymiarze indywidualnym, lecz także społecznym, ponieważ CVD stanowią jedno z kluczowych wyzwań zdrowia publicznego. W ciągu ostatnich dekad liczba osób żyjących z tymi schorzeniami niemal się podwoiła – z ok. 271 mln w 1990 r. do ok. 523 mln [10], [11]. Oznacza to, że każdego roku do tej grupy dołącza prawie 8 milionów osób. Taki narastający ciężar kliniczny i społeczny wyznacza skalę wyzwania, które wymusza podejmowanie nowych działań technologicznych, zwłaszcza w obszarze terapii inwazyjnych i materiałów biomedycznych. Dane te wskazują, że CAD jest nie tylko problemem pojedynczego pacjenta, lecz również narastającym obciążeniem dla systemów opieki zdrowotnej i społecznej, generującym dodatkowe koszty pośrednie, m.in. w postaci absencji chorobowej.

## 4.1. Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

Choroby układu sercowo-naczyniowego rozwijają się pod wpływem wielu nakładających się czynników, z których część jest modyfikowalna i kluczowa dla prewencji. W niniejszej pracy przedstawiono syntetyczne ujęcie najważniejszych z nich w Tab. 4.1, gdzie zestawiono istotne czynniki ryzyka wraz z ich wpływem na występowanie choroby wieńcowej:

Tabela 4.1 Determinanty ryzyka choroby wieńcowej – przegląd danych ilościowych.

| Czynnik ryzyka             | Wpływ czynnika na wystąpienie CVD   | Dodatkowe informacje / komentarz   | Źródło     |
|----------------------------|---|--|------------|
| Nadciśnienie tętnicze      | Podwaja ryzyko zawału i udaru przy wzroście SBP o 20 mmHg                                       | Redukcja SBP o 10 mmHg = 17% mniejsze ryzyko choroby niedokrwiennej serca      | [12]       |
| Hiperlipidemia – LDL       | Każde 1 mmol/L LDL więcej = 20–22% wzrost ryzyka  | Redukcja LDL o 2 mmol/L = 40% spadek ryzyka                                    | [13]       |
| Hiperlipidemia – HDL       | Chroni przed CVD  | HDL działa przeciwzapalnie i wspiera usuwanie cholesterolu                     | [13]       |
| Hiperglikemia / cukrzyca   | 2× większe ryzyko choroby wieńcowej   | Obniżenie HbA1c o 1% = ok. 14% mniej zawałów                                   | [14], [15] |
| Nadwaga i otyłość          | 10–15% spadek ryzyka CAD przy utracie 5% masy   | Chirurgia bariatryczna: ok.44% mniej zawałów, ok. 29% niższa śmiertelność      | [16], [17] |
| Palenie tytoniu            | 2× większe ryzyko (mężczyźni), ~2,8× (kobiety)  | 1 papieros dziennie to 50% wzrost ryzyka CAD                                   | [18]       |
| Alkohol – wysokie spożycie | Zwiększone ryzyko CVD przy >60g/d; dwukrotnie wyższe >90g/d                                     | Zanika efekt ochronny, rośnie ryzyko choroby wieńcowej                         | [19]       |
| Stres przewlekły           | 50% większe ryzyko CVD  | Związany z nadaktywnością osi HPA, wpływa na ciśnienie, metabolizm, styl życia | [20], [21] |
| Stres ostry                | 5× większe ryzyko zawału w 2h po silnym przeżyciu   | Po śmierci bliskiej osoby ryzyko zawału wzrasta nawet 21-krotnie               | [22], [23] |
| Zanieczyszczenie powietrza | Zwiększa ryzyko ostrego zawału o 2,5% z każdym wzrostem zanieczyszczenia o 10 µg/m <sup>3</sup> |  | [24], [25] |
| Zmiany klimatyczne         | Zwiększają ryzyko CVD   | Mechanizm pośredni – stres cieplny, niestabilność środowiskowa                 | [25]       |
| Zanieczyszczenie światłem  | Zwiększa ryzyko CVD   | Pośrednio przez zaburzenia snu i rytmu dobowego                                | [26]       |

Choć czynniki zestawione w Tab. 4.1 są zwykle analizowane w kontekście ryzyka klinicznego i prewencji chorób sercowo-naczyniowych, z perspektywy materiałoznawczej nabierają one dodatkowego znaczenia jako elementy kształtujące lokalne mikrośrodowisko chemiczne wokół implantu. Wysokie ciśnienie tętnicze, stres oksydacyjny oraz zmienione stężenie jonów ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ) we krwi to także czynniki chemiczne, wpływające na skład i przewodnictwo elektrolitu otaczającego implant. Ich znajomość jest kluczowa przy analizie procesów elektrochemicznej korozji biomateriałów [2].

## **4.2. Skala problemu klinicznego jako uzasadnienie potrzeby badań nad biodegradowalnymi rusztowaniami**

Chociaż CAD dotyka konkretne osoby, jego konsekwencje ponosi całe społeczeństwo. Bezpośrednie koszty opieki obejmują wydatki na leczenie szpitalne i ambulatoryjne, procedury medyczne, farmakoterapię oraz opiekę długoterminową. Globalne koszty chorób sercowo-naczyniowych już w 2010 roku oszacowano na 863 mld USD, a prognozy wskazują, że do 2030 r. przekroczą 1 bilion USD [27], [28], [29].

W Polsce całkowite roczne koszty sięgają ponad 50 mld PLN [30], z czego większość to koszty pośrednie, utracona produktywność, absencja, przedwczesna śmiertelność i opieka nieformalna [31].

Choroby serca stanowią zatem narastające wyzwanie dla systemów opieki na całym świecie, a ciężar społeczny tej dysfunkcji układu krążenia trudno przecenić [32].

Wysoki koszt społeczny i ekonomiczny CAD stanowi uzasadnienie dla rozwoju implantów tymczasowych, które po spełnieniu swojej funkcji nie generują długoterminowych powikłań ani konieczności kolejnych interwencji. To jedna z głównych przesłanek badań nad biodegradowalnymi rusztowaniami naczyniowymi.

## **4.3. Ograniczenia terapii klasycznych jako tło dla rusztowań bioresorbowalnych**

Carrel, Beck, Vineberg i Favalaro [33], [34], [35] należeli do grona pionierów, którzy podejmowali próby odtworzenia prawidłowego przepływu wieńcowego, choć możliwości techniczne ich czasów nie zawsze pozwalały na pełną realizację tych idei. Pełniejszy rys historyczny, od początków XX wieku aż do współczesności, przedstawiono w ANEKS 1 – Historia rozwoju leczenia chorób serca. Nie jest on konieczny do zrozumienia części materiałowo-chemicznej, ale stanowi ważne tło kształtujące dzisiejsze podejście do rewaskularyzacji.

Wraz z rozwojem wiedzy i technologii metody chirurgiczne zaczęły ustępować technikom przezskórnym. Od wczesnej balonoplastyki, przez niemodyfikowane metalowe stenty (ang. *bare metal stent*, *BMS*), po stenty uwalniające lek (ang. *drug-eluting stent*; *DES*), leczenie interwencyjne zmieniało sposób postępowania z chorobą wieńcową. Wprowadzenie *DES* poprawiło bezpieczeństwo i skuteczność leczenia, lecz jako trwałe implanty wciąż niosą ryzyko przewlekłego stanu zapalnego i późnej zakrzepicy [36]. Te ryzyka powikłań skierowały uwagę badaczy w stronę rusztowań bioresorbowalnych, które zapewniają podparcie naczyń

tylko przez okres niezbędny z punktu widzenia leczenia. Ewolucja terapii wieńcowych prowadziła od rozwiązań mechanicznych ku systemom coraz bardziej zależnym od interakcji materiał–tkanka. W tym kontekście biodegradowalne rusztowania naczyniowe stanowią próbę pogodzenia krótkoterminowych wymagań mechanicznych z długoterminową potrzebą minimalizacji przewlekłej reakcji zapalnej, co przekłada się na wymagania wobec kinetyki degradacji i stabilności produktów korozji materiału implantacyjnego.

Reasumując, choroba niedokrwienność serca pozostaje jednym z najpoważniejszych wyzwań współczesnej medycyny, zarówno z perspektywy jednostki, jak i systemów opieki zdrowotnej. Jej rozwój wynika ze złożonego, wieloczynnikowego procesu, w którym przewlekły stan zapalny, miażdżyca, czynniki środowiskowe i obciążenia metaboliczne stopniowo odbierają tętnicom możliwość zapewnienia odpowiedniego przepływu krwi. Rosnąca skala zachorowań oraz koszty społeczne sprawiają, że skuteczne i trwałe leczenie pozostaje priorytetem zdrowia publicznego.

W tym kontekście zasadniczego znaczenia nabrały stenty metalowe, których skuteczność i bezpieczeństwo zależą nie tylko od konstrukcji, lecz przede wszystkim od właściwości materiału. Metal — pozostający w stałym kontakcie z krwią, podlegający zmianom pH, działaniu jonów i obciążeniom hemodynamicznym — musi sprostać rygorystycznym wymaganiom mechanicznym i elektrochemicznym. Odporność na korozję, stabilność warstwy pasywnej i skład chemiczny stopu decydują o tym, jak implant zachowuje się w środowisku fizjologicznym.

W niniejszej pracy kluczowe jest, że środowisko naczyniowe to układ dynamiczny, w którym implant podlega jednoczesnemu oddziaływaniu sił mechanicznych, zmiennych warunków chemicznych oraz reakcji biologicznych. Projektowanie biodegradowalnych rusztowań naczyniowych nie może opierać się wyłącznie na doborze składu materiałowego, lecz wymaga kontroli architektury strukturalnej oraz charakteru powierzchni i produktów degradacji, które wspólnie determinują funkcjonalność implantu w czasie.

## **5. Trwale metale w konstrukcji stentów – funkcjonalność, ograniczenia i bariery kliniczne**

Postęp technologiczny w dziedzinie stentów naczyniowych nie byłby możliwy bez rozwoju materiałów implantacyjnych. Dobór metalu warunkuje zarówno właściwości mechaniczne implantu, jak i jego zachowanie w środowisku biologicznym. W kolejnych podrozdziałach omówiono materiały stosowane w konstrukcji stentów trwałych, nieulegających biodegradacji. Celem tego rozdziału nie jest szczegółowe omówienie historii stentów metalicznych, lecz wskazanie fundamentalnych ograniczeń wynikających z trwałej obecności metalu w środowisku naczyniowym, które są bezpośrednią przesłanką rozwoju biodegradowalnych rusztowań naczyniowych.

Z perspektywy chemii materiałów kluczowe znaczenie mają procesy zachodzące na powierzchni metalu: skład fazowy, potencjał elektrochemiczny, zdolność do pasywacji i charakter warstwy tlenkowej. To one determinują odporność na korozję, biogodność i stabilność implantu. Jak wspomniano w rozdziale 4, krwiobieg to środowisko wymagające, bogate w jony chlorkowe, białka, lipidy i mediatory zapalne, które wpływają na utlenianie i repasywację powierzchni metalu. W tych warunkach stent jest nie tylko elementem mechanicznym, ale także mikroskopowym ogniwem elektrochemicznym funkcjonującym w organizmie. Projekt materiału wymaga pogodzenia kryteriów mechanicznych, technologicznych, powierzchniowych i elektrochemicznych.

W niniejszym rozdziale przedstawiono najważniejsze metale niebiodegradowalne wykorzystywane w historii stentów wieńcowych i obwodowych: ich właściwości, zachowanie w środowisku fizjologicznym oraz znaczenie kliniczne. Klasyczny stent metalowy (ang. *bare-metal stent*, BMS) jest wykonany wyłącznie z metalicznego, ażurowego rusztowania, bez powłok polimerowych czy dodatku leków. Najczęściej wykonane są one ze stali austenitycznej (316L SS), stopów kobaltu i chromu (Co–Cr) lub chromu i platyny (Pt–Cr), a także metali takich jak tantal (Ta) czy nitinol (Ni–Ti) [37]. Dzięki BMS istotnie obniżono ryzyko ostrego zamknięcia naczynia oraz wczesnej restenozy (tj. ponownego zwężenia naczynia krwionośnego) w porównaniu do samej angioplastyki balonowej [38].

### **5.1. Stal 316L jako materiał stentów pierwszej generacji**

Stal 316L (stal austenityczna, określana również jako stal chirurgiczna) odegrała kluczową rolę jako podstawowy materiał pierwszej generacji stentów i do dziś pozostaje jednym z najlepiej zbadanych biomateriałów w wyrobach implantowanych [38]. Typowy skład

316L obejmuje żelazo z dodatkiem ok. 17–18% mas. chromu, 10–14% mas. niklu, 2–3% mas. molibdenu oraz śladowych ilości manganu, krzemu, fosforu i siarki [39]. Obecność chromu zapewnia zdolność do samoistnego wytworzenia na powierzchni stali pasywnej warstwy tlenkowej, co nadaje materiałowi wysoką odporność na korozję w środowisku wewnątrzustrojowym. Dodatek molibdenu zwiększa odporność na korozję wżerową, natomiast niski poziom węgla (litera „L” w symbolu oznacza niską zawartość węgla, ang. *low carbon*) ogranicza wytrącanie węglików, dodatkowo chroniąc materiał przed korozją międzykrystaliczną [37].

Z elektrochemicznego punktu widzenia odporność korozyjna stali 316L wynika z tworzenia na powierzchni cienkiej warstwy pasywacyjnej złożonej głównie z tlenków i wodorotlenków chromu ( $\text{Cr}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Cr}(\text{OH})_3$ ) z domieszką tlenków żelaza i molibdenu [40]. Warstwa ta jest zdolna do samoregeneracji (repasywacji) po niewielkich uszkodzeniach mechanicznych, co ogranicza szybkość korozji w środowisku fizjologicznym. W obecności jonów chlorkowych może jednak dochodzić do lokalnych zaburzeń pasywacji i inicjacji korozji wżerowej, szczególnie w miejscach defektów powierzchni lub naprężeń, co ma znaczenie przy długoterminowej implantacji w naczyniach.

Pod względem mechanicznym 316L charakteryzuje się wysokim modułem Younga (~190 GPa) i wytrzymałością na rozciąganie (ang. *Ultimate Tensile Strength*, UTS) rzędu 600 MPa, co umożliwia konstrukcję stabilnych, sztywnych rusztowań [37]. Dzięki temu stent z tego materiału zapewnia solidne podparcie ścian naczynia i zapobiega jego zapadaniu się (ang. *recoil*) po angioplastyce [37], [39]. Co więcej, jest też podatna na obróbkę – 316L łatwo ciąć precyzyjnym laserem i formować w drobne struktury, co ułatwia produkcję stentów o skomplikowanym wzorze geometrycznym [38]. Połączenie wytrzymałości, podatności na obróbkę i relatywnie niskich kosztów produkcji sprawiło, że stal 316L stała się podstawą rozwoju nie tylko koronarnych BMS, ale i wielu wczesnych konstrukcji stosowanych w naczyniach obwodowych [39], [40].

Stenty ze stali 316L odegrały ważną rolę nie tylko w kardiologii, a w latach 90. były jednymi z pierwszych materiałów stosowanych w stentach szyjnych, czego przykładem jest historyczny, samorozprężalny Wallstent ze stali nierdzewnej [39], [41], [42].

W praktyce klinicznej ujawniły się jednak ograniczenia tego materiału. Choć 316L uznawano za biogodną, jej powierzchnia nie jest całkowicie obojętna biologicznie. Kontakt stali z krwią sprzyja adhezji płytek i aktywacji kaskady krzepnięcia, co w przypadku BMS wiązało się z ryzykiem wczesnej zakrzepicy i koniecznością intensywnej terapii przeciwplatekowej aby zapobiec trombozie [43], [44], [45]. Co więcej, trwała obecność

metalowego rusztowania w ścianie naczynia wywoływała przewlekłą reakcję gojeniową, z migracją komórek mięśni gładkich i tworzeniem neointimy, co powodowało restenozę. Choć wprowadzenie DES z lekami antyproliferacyjnymi zredukowało ten problem, to jednak sama obecność stalowej platformy w dalszym ciągu stanowi bodziec do rozwoju neointimy [46]. Dodatkowym problemem były reakcje nadwrażliwości na składniki stopu. Szacuje się, że około 17% populacji wykazuje alergię na nikiel, a 1–2% na chrom lub kobalt — pierwiastki, które obecne są w 316L [47]. U pacjentów z taką skłonnością implantacja stentu stalowego może wywołać miejscową reakcję alergiczną (naciek z eozynofilów, stan zapalny) prowadzącą do przyspieszonej restenozy [46], [48].

Kolejnym wyzwaniem jaki napotykają pacjenci ze stentami ze stali 316L jest ich obrazowanie już po wszczepieniu. Chociaż stal ta jest określana jako materiał nieprzepuszczalny dla promieniowania rentgenowskiego (RTG) (ang. *radiopaque*), to jej widoczność w RTG jest niższa niż w nowoczesnych stopach zawierających pierwiastki o wyższej liczbie atomowej [37], [49].

Wraz z rozwojem technologii stentów i pojawieniem się stopów o lepszej elastyczności, większej odporności korozyjnej oraz korzystniejszych właściwościach obrazowych (Co–Cr, Pt–Cr, nitinol) zastosowanie 316L w stentach uległo ograniczeniu, dziś często stanowi już tylko pewien punkt odniesienia dla badań klinicznych.

## **5.2. Tantal – metal bioobojętny o wysokiej widoczności fluoroskopowej**

Tantal pojawił się w kardiologii interwencyjnej, gdy koncepcja trwałego rusztowania wewnątrznaczyniowego była dopiero rozwijana. Zainteresowanie tym metalem wynikało z jego wysokiej biogodności oraz znakomitej widoczności w obrazowaniu RTG, co czyniło go atrakcyjnym materiałem we wczesnych konstrukcjach stentów. Pod koniec lat 80. i na początku 90. XX wieku wykorzystano go m.in. w stencie Wiktor, spiralnym rusztowaniu z drutu tantalowego [50]. Pierwsze doświadczenia kliniczne wykazały, że implantacja takich stentów zmniejszała ryzyko ostrej okluzji naczynia i restenozy w porównaniu z samą angioplastyką balonową [51].

Brak toksyczności tkanek oraz łatwa identyfikacja implantu w fluoroskopii potwierdzały jego dobrą tolerancję biologiczną. Wykazano również, że długotrwała obecność tantalu w organizmie nie prowadzi do wzrostu jego stężenia w tkankach, co potwierdza jego stabilność chemiczną i bioobojętność [40].

Pomimo korzystnych właściwości biologicznych, stenty tantalowe szybko zastąpiono konstrukcjami ze stali austenitycznej i stopów Co–Cr. Głównym ograniczeniem były parametry

mechaniczne. Spiralna geometria stentu Wiktor cechowała się niską siłą radialną i podatnością na deformacje, co uniemożliwiało skuteczne podparcie ściany naczynia w warunkach hemodynamicznych [50].

Właściwości fizykochemiczne tantalu pozostają jednak wyjątkowe. Jest to metal przejściowy o liczbie atomowej 73, dużej gęstości ( $16,6 \text{ g/cm}^3$ ) i bardzo wysokiej temperaturze topnienia ( $\sim 3000^\circ\text{C}$ ) [50]. Jego odporność korozyjna wynika z obecności stabilnej warstwy tlenku  $\text{Ta}_2\text{O}_5$ , która chroni powierzchnię przed degradacją i ogranicza uwalnianie jonów. W testach *in vitro* pierwsze ślady korozji tantalu obserwowano dopiero po ok. 560 minutach ekspozycji, podczas gdy stenty stalowe oraz wykonane ze stopów Co–Cr–Ni wykazywały uszkodzenia odpowiednio po ok. 300 i 94 minutach [52]. Wyniki te potwierdzają niezwykłą stabilność warstwy pasywnej i wysoką odporność chemiczną materiału.

Choć tantal nie utrzymał się jako materiał strukturalny stentów, jego rola w nowoczesnych implantach pozostała istotna. Ze względu na bardzo wysoką nieprzepuszczalność dla promieniowania RTG stosuje się go obecnie jako marker pozycjonujący montowany na końcach platform stentowych. Umożliwia to precyzyjną kontrolę ich położenia w trakcie zabiegu [53]. W ten sposób materiał pierwotnie rozważany jako rusztowanie stał się kluczowym elementem ułatwiającym implantację zaawansowanych konstrukcji opartych na bardziej elastycznych i wytrzymałych stopach.

### **5.3. Stopy Co–Cr jako standard nowoczesnych DES**

Stopy kobaltowo–chromowe (Co–Cr) wprowadzono w odpowiedzi na ograniczenia stentów ze stali 316L i tantalu, przede wszystkim konieczność redukcji grubości podpór przy zachowaniu wysokiej stabilności konstrukcyjnej. Dzięki większej wytrzymałości mechanicznej stopów Co–Cr możliwe stało się zmniejszenie grubości podpór do  $\sim 80 \mu\text{m}$  bez pogorszenia parametrów użytkowych [54].

Właściwości te wynikają ze składu chemicznego stopów, obejmującego zazwyczaj 50–60% mas. Co, ok. 20% mas. Cr oraz dodatki wolframu i niklu (np. L–605). Obecność chromu umożliwia tworzenie stabilnej warstwy pasywnej  $\text{Cr}_2\text{O}_3$ , odpowiedzialnej za wysoką odporność korozyjną, natomiast umocnienie roztworowe i wysoki udział fazy  $\gamma$  nadają materiałowi wybitną wytrzymałość UTS (900–1000 MPa) i wysoki moduł sprężystości ( $\sim 240 \text{ GPa}$ ). Gęstość rzędu  $9,1 \text{ g/cm}^3$  zapewnia dodatkowo dobrą widoczność w RTG [55].

Pod względem biokompatybilności, stopy Co–Cr wykazują właściwości zbliżone do stali 316L. Mimo że stopy te zawierają nikiel oraz kobalt, badania histopatologiczne nie wykazały istotnych powikłań alergicznych, a reakcje zapalne były ograniczone. W modelach

zwierzęcych pełna endotelializacja powierzchni stentu Co–Cr zachodziła już w ciągu 28 dni, co znacząco zmniejszało ryzyko zakrzepicy oraz nadmiernej proliferacji mięśni gładkich [56], [57].

W warunkach fizjologicznych stopy Co–Cr cechują się bardzo dobrą odpornością elektrochemiczną oraz wysoką wytrzymałością zmęczeniową, co minimalizuje ryzyko pęknięć konstrukcji nawet w dynamicznych segmentach naczyniowych [54], [56], [58].

Stopy Co–Cr stały się fundamentem współczesnych stentów wieńcowych, szczególnie w przypadku drugiej generacji stentów uwalniających leki (DES). Do najważniejszych przykładów należą: Multi–Link Vision (Abbott Vascular) [59], Driver (Medtronic) [60], PRO–Kinetic (Biotronik) [61]. Modele te cechują się cienkimi podporami, doskonałą elastycznością oraz wysoką odpornością na korozję, co przekłada się na długotrwałą skuteczność kliniczną.

#### **5.4. Stopy Pt–Cr – kompromis pomiędzy widocznością a elastycznością**

Stopy platynowo–chromowe (Pt–Cr) należą do najnowszej generacji materiałów stosowanych w konstrukcji stentów naczyniowych. Wprowadzono je w odpowiedzi na ograniczenia stopów Co–Cr, szczególnie w zakresie widoczności fluoroskopowej i dalszej redukcji grubości podpór [55]. Typowy skład stopów Pt–Cr obejmuje około 33% mas. Pt, 37% mas. Fe, 18% mas. Cr, 9% mas. Ni oraz 3% mas. Mo.

Wysoka zawartość platyny zwiększa gęstość stopu ( $\sim 9,9 \text{ g/cm}^3$ ), co istotnie poprawia widoczność w promieniowaniu rentgenowskim. Dodatki Cr i Mo odpowiadają za odporność na korozję, natomiast Fe i Ni wpływają na właściwości mechaniczne i stabilność fazową [62].

Stopy Pt–Cr łączą wysoką wytrzymałość mechaniczną ze zwiększoną elastycznością w porównaniu z Co–Cr. Dzięki temu możliwe jest stosowanie ultracienkich podpór ( $\sim 80 \mu\text{m}$ ), co poprawia konformowalność stentu do ściany naczynia i minimalizuje urazy śródbłonna.

Obecność chromu umożliwia tworzenie zwartej, stabilnej warstwy pasywnej, zdominowanej przez tlenki  $\text{Cr}_2\text{O}_3$  które chronią materiał przed korozją w środowisku fizjologicznym. Platyna, jako metal szlachetny, dodatkowo podnosi odporność elektrochemiczną, zmniejsza ryzyko lokalnych procesów wżerowych i zwiększa trwałość warstwy tlenkowej.

W porównaniu z Co–Cr i 316L, stopy Pt–Cr wykazują:

- wyższą odporność elektrochemiczną,
- mniejszą podatność na korozję wżerową,
- stabilniejsze zachowanie warstwy pasywnej w obecności jonów  $\text{Cl}^-$ ,

Powierzchnie stentów Pt–Cr, poddane obróbce wykończeniowej (głębokie elektropolerowanie, pasywacja), charakteryzują się dużą gładkością oraz wysoką zawartością  $\text{Cr}_2\text{O}_3$ . Skutkuje to ograniczoną adsorpcją białek prozakrzepowych oraz niską reakcją zapalną. Niższa zawartość niklu w porównaniu do stali 316L i stopów Co–Cr zmniejsza ryzyko reakcji alergicznych i poprawia tolerancję biologiczną. W ten sposób Pt–Cr łączy najlepsze cechy wcześniejszych stopów, dodając większą odporność na korozję dzięki platynie [63].

Stop Pt–Cr wykazuje wysoką odporność zmęczeniową, porównywalną ze stopami Co–Cr, przy jednoczesnej większej elastyczności. Platyna stabilizuje powierzchnię i ogranicza uwalnianie jonów metali, co dodatkowo wpływa na długotrwałą trwałość implantów. Dzięki temu konstrukcje Pt–Cr dobrze dopasowują się do krętych i zmiennokształtnych segmentów naczyń wieńcowych.

Stopy Pt–Cr stały się podstawą nowoczesnych platform stentowych trzeciej generacji, zwłaszcza w modelach promowanych przez Boston Scientific, takich jak PROMUS Element, PROMUS Premier oraz SYNERGY. W kontekście rozwoju technologii stentowania, Pt–Cr stanowi kolejny krok naprzód po stalowych 316L, tantalowych i Co–Cr, łącząc ich zalety i eliminując część wcześniejszych ograniczeń [62].

Stopy Pt–Cr stanowią kolejny etap rozwoju technologii stentowania, oferując:

- łatwiejsze obserwowanie w RTG,
- wysoką odporność korozyjną,
- cienkościenne, elastyczne konstrukcje,
- bardzo dobrą biokompatybilność,
- trwałość porównywalną lub wyższą niż stopy Co–Cr.

Dzięki temu są obecnie jednym z najbardziej zaawansowanych materiałów stosowanych w kardiologii interwencyjnej.

## **5.5. Nitinol – materiał stentów samorozprężalnych i trudnych lokalizacji**

Stopy nitinolowe, czyli stopy niklu i tytanu o składzie bliskim stechiometrii 1:1 w ujęciu atomowym ( $\approx 50$  at.% Ni i 50 at.% Ti), należą do materiałów o unikalnych właściwościach pamięci kształtu i nadelastyczności, które zadecydowały o ich współczesnym znaczeniu w samorozprężalnych stentach naczyniowych. Właściwości te wynikają z odwracalnych przemian fazowych pomiędzy wysokotemperaturową fazą austenityczną (B2) a niskotemperaturową fazą martenzytyczną (B19') [64]. Co istotne, nawet niewielkie zmiany składu chemicznego stopu, rzędu dziesiątej części procenta atomowego niklu, mogą

powodować przesunięcia temperatur charakterystycznych przemiany fazowej:  $M_s$  i  $M_f$  (temperatury początku i końca tworzenia martenzytu) oraz  $A_s$  i  $A_f$  (temperatury początku i końca przemiany odwrotnej do fazy austenitycznej), nawet o kilkanaście stopni Celsjusza. Umożliwia to precyzyjne dostosowanie własności funkcjonalnych stopu do warunków panujących w organizmie. W temperaturze ciała nitinol znajduje się zwykle w fazie austenitycznej i wykazuje nadelastyczność, umożliwiając odkształcenia sprężyste rzędu 6–8% bez trwałej deformacji [65].

Choć efekt pamięci kształtu został odkryty w latach 60., zastosowania kliniczne nitinolu rozwinęły się dopiero kilka dekad później, gdy kontrola składu i obróbki cieplnej umożliwiła stabilne uzyskanie pożądaných temperatur przemian fazowych [66]. Od końca lat 90. nitinol stał się podstawowym materiałem stentów samorozprężalnych stosowanych w tętnicach obwodowych i szyjnych [66].

Pod względem mechaniki nitinol łączy dużą sprężystość z odpornością na zmęczenie, co ma kluczowe znaczenie w naczyniach narażonych na intensywne zginanie, rozciąganie i kompresję (np. tętnice udowe czy szyjne) [65]. Odkształcenia zachodzą poprzez przemianę martenzytyczną indukowaną naprężeniem, dzięki czemu stent może adaptować się do zmian kształtu naczynia bez utraty funkcjonalności. Stabilność tych właściwości uzyskuje się dzięki precyzyjnej obróbce cieplnej kontrolującej zakres przemian fazowych.

Biokompatybilność nitinolu wynika z obecności cienkiej, zwartej i stabilnej warstwy dwutlenku tytanu ( $TiO_2$ ), która ogranicza uwalnianie jonów niklu do otoczenia [64]. Warstwa ta ma zwykle grubość kilku nanometrów i składa się głównie z  $TiO_2$  z niewielkim udziałem  $Ti_2O_3$ . Ma ona zdolność repasywacji – w przypadku mikrouszkodzeń odbudowuje się spontanicznie, zapewniając materiałowi wysoką odporność korozyjną. Jakość tej warstwy zależy w dużym stopniu od przygotowania powierzchni: procesy takie jak elektropolerowanie czy anodowanie mogą dodatkowo obniżyć emisję  $Ni^{2+}$  i zwiększyć odporność na korozję lokalną [67].

W zestawieniu z innymi metalami wykorzystywanymi do konstrukcji stentów, nitinol wyróżnia się zdolnością do dużych, całkowicie odwracalnych odkształceń [64]. Stal 316L czy stopy Co–Cr zapewniają wysoką UTS, lecz są sztywne; tantal cechował się wysoką biogodnością, ale niewystarczającą sprężystością. Nitinol, dzięki superelastyczności i pamięci kształtu, umożliwił zastosowanie stentów w lokalizacjach anatomicznie wymagających, podatnych na ruch i deformacje, zapewniając stabilne podparcie światła naczynia w długiej perspektywie.

## 5.6. Dlaczego metale trwale nie rozwiązują problemu: konsekwencje projektowe dla BRS

Metale niebiodegradowalne odegrały kluczową rolę w rozwoju współczesnych stentów naczyniowych, a ich ewolucja dobrze odzwierciedla postęp w chemii i inżynierii materiałowej. Każdy z omawianych stopów – od stali 316L, poprzez tantal, aż po nowoczesne stopy Co–Cr, Pt–Cr i nitinol – wniósł odmienny zestaw cech wynikających ze składu, mikrostruktury oraz charakteru warstwy pasywnej. Parametry te bezpośrednio determinowały mechanikę pracy rusztowania, ich stabilność chemiczną oraz interakcję z otaczającymi tkankami.

Najważniejszym kierunkiem rozwoju stało się doskonalenie materiałów o wysokiej odporności korozyjnej i zmęczeniowej, stabilnych warstwach pasywnych ( $\text{Cr}_2\text{O}_3$ ,  $\text{TiO}_2$ , tlenki tantalu) oraz kontrolowanej elastyczności. Pozwoliło to jednocześnie zmniejszać grubość podpór i ograniczać trombogenność, przy zachowaniu odpowiedniej widoczności w RTG i akceptowalnej kompatybilności z MRI. Dzięki postępom w obróbce powierzchni oraz precyzyjnemu kształtowaniu mikrostruktury współczesne metale umożliwiają długotrwałe i bezpieczne podparcie naczynia nawet w obszarach o dużej ruchomości anatomicznej.

Zestawienie kluczowych właściwości omawianych materiałów – obejmujące m.in. moduł Younga, wytrzymałość mechaniczną, widoczność radiologiczną, biokompatybilność, odporność na korozję, trombogenność oraz artefakty w rezonansie magnetycznym (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI) – przedstawiono w tabelach: 5.1–5.3 na końcu rozdziału. Ułatwia to porównanie różnic wynikających zarówno z natury chemicznej materiałów, jak i ich zachowania w środowisku biologicznym.

Jednocześnie doświadczenia związane z trwałymi metalowymi rusztowaniami ujawniły także ich ograniczenia: przewlekłą obecność obcego ciała, ryzyko późnej reakcji zapalnej czy trudności diagnostyczne wynikające z artefaktów obrazowania. To właśnie ta wiedza stała się naturalnym punktem wyjścia do rozwoju materiałów bioresorbowalnych, których celem jest połączenie początkowej stabilności mechanicznej z kontrolowaną degradacją w środowisku fizjologicznym.

Tabela 5.1 Właściwości mechaniczne i fizyczne metali nieresorbowalnych.

| Material | Moduł E [GPa] | UTS [MPa] | Widoczność RTG | Artefakty MRI | Źródła |
|----------|---------------|-----------|----------------|---------------|--------|
| 316L     | ~190          | ~600–800  | Umiarkowana    | Umiarkowane   | [68]   |
| Tantal   | ~186          | ~200      | Bardzo wysoka  | Niewielkie    | [40]   |
| Co–Cr    | ~240          | ~900–1200 | Wysoka         | Znaczne       | [69]   |
| Pt–Cr    | ~200          | ~750–950  | Wysoka         | Umiarkowane   | [62]   |
| Nitinol  | ~40–75        | ~400–600  | Dobra          | Niewielkie    | [64]   |

Tabela 5.2 Właściwości chemiczne i biologiczne metali nieresorbowalnych.

| Material | Odporność na korozję | Warstwa pasywna                           | Biokompatybilność                      | Trombogeniczność | Źródła |
|----------|----------------------|---|--|------------------|--------|
| 316L     | Wysoka               | Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (cienka)   | Ograniczona (Ni <sup>2+</sup> )        | Średnia          | [40]   |
| Tantal   | Bardzo wysoka        | Ta <sub>2</sub> O <sub>5</sub>            | Dobra (brak Ni)                        | Dobra            | [70]   |
| Co–Cr    | Wysoka               | Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (stabilna) | Ograniczona (niska emisja Ni)          | Wysoka           | [70]   |
| Pt–Cr    | Wysoka               | Pasywacja mieszana                        | Średnia                                | Średnia          | [62]   |
| Nitinol  | Wysoka               | TiO <sub>2</sub> (bardzo stabilna)        | Dobra (niska emisja Ni <sup>2+</sup> ) | Średnia          | [70]   |

Tabela 5.3 Aspekty technologiczne i wady materiałowe metali nieresorbowalnych.

| Material | Przetwarzalność technologiczna                       | Wady materiałowe                 | Źródła |
|----------|--|----------------------------------|--------|
| 316L     | Wysoka (łatwa obróbka, dobra formowalność)           | Uwalnianie Ni, ryzyko zakrzepicy | [71]   |
| Tantal   | Bardzo wysoka (wysoka plastyczność)                  | Słaba wytrzymałość               | [72]   |
| Co–Cr    | Średnia (twardy, wymaga precyzyjnej obróbki)         | Zawiera Ni, wysoki koszt         | [69]   |
| Pt–Cr    | Bardzo wysoka (łatwa obróbka laserowa)               | Wysoki koszt                     | [64]   |
| Nitinol  | Zmienna (trudny w obróbce, wymaga kontroli cieplnej) | Zawiera Ni, zależne od pasywacji | [70]   |

Analiza właściwości metali stosowanych w stentach wskazuje, że mimo ciągłego postępu materiałowego i konstrukcyjnego, wspólnym ograniczeniem tych rozwiązań pozostaje konieczność trwałej obecności implantu w ścianie naczynia. Tego ograniczenia nie można w pełni wyeliminować poprzez dalszą optymalizację składu stopowego czy geometrii, co stanowi bezpośrednią przesłankę dla rozwoju rusztowań bioresorbowalnych.

## 6. Polimerowe stenty bioresorbowalne – potencjał i ograniczenia w kontekście stabilności mechanicznej i degradacyjnej

Przez lata metaliczne stenty, od klasycznych BMS do nowoczesnych DES, były symbolem postępu w kardiologii interwencyjnej. Zapewniały trwałość i stabilność, których brakowało angioplastyce balonowej. Z czasem jednak ich główna zaleta stała się źródłem wątpliwości. Metaliczne rusztowanie pozostaje w tętnicy na stałe, a biologia naczynia nie zawsze toleruje stałą obecność obcego materiału. Przewlekły stan zapalny, opóźniona reendotelializacja, ryzyko późnej zakrzepicy oraz ograniczenia w obrazowaniu to tylko niektóre z problemów ujawnionych w kolejnych latach [73].

W tym kontekście narodziła się koncepcja odważna, ale zadziwiająco logiczna: **stent, który po wykonaniu swojej pracy znika**. Tymczasowe rusztowanie, które wspiera naczynie przez pierwsze miesiące gojenia, a następnie biodegraduje do metabolitów całkowicie eliminowanych przez organizm.

W tym momencie rozpoczyna się historia bioresorbowalnych rusztowań (ang. *bioresorbable scaffolds, BRD*) oraz filozofii „leave nothing behind”, czyli niepozostawiania trwałego implantu w naczyniu po zakończeniu terapii, co zmieniło dotychczasowe podejście do implantologii naczyniowej [74].

### 6.1. Historia rozwoju BRS – od Igaki–Tamai do Tyrocore™

Pierwszym klinicznie zastosowanym polimerowym BRS był stent Igaki–Tamai, wykonany z poli(L-kwasu mlekowego) (PLLA). Helikalna, samorozprężalna konstrukcja bez leku potwierdziła, że polimer wysokocząsteczkowy może pełnić funkcję rusztowania w naczyniu i ulegać powolnej degradacji [75]. Ograniczenia techniczne, takie jak wysoki profil dostępu czy konieczność podgrzewania środka kontrastowego, uniemożliwiły szerokie wprowadzenie tego rozwiązania. Dalszy rozwój skupił się na poprawie przewidywalności degradacji i zwiększeniu wytrzymałości mechanicznej [76].

Kolejnym krokiem był Absorb BVS, (skrót BVS pochodzi od *bioresorbable vascular scaffold* i jest zwykle używane z BRS) pierwsze globalnie dostępne rusztowanie polimerowe z PLLA, pokryte warstwą poli(D,L-kwasu mlekowego) (PDLLA) uwalniającą ewerolimus. Technologia ta potwierdziła wykonalność koncepcji BRS na dużą skalę, jednak ograniczona wytrzymałość polimeru wymagała stosowania przęseł o grubości około 157  $\mu\text{m}$  [80], co zaburzało przepływ krwi i zwiększało ryzyko zakrzepicy. Wyniki badań klinicznych

wykazały wyższą częstość niepowodzeń niż w nowoczesnych DES, co doprowadziło do wycofania urządzenia z rynku [77], [78], [79], [80], [81].

Analiza niepowodzenia Absorb BVS ujawniła kluczowy problem: kompromis między właściwościami materiału a geometrią urządzenia, typowy dla polimerów o ograniczonej wytrzymałości, który wymusza stosowanie relatywnie grubych przęseł [82].

Doświadczenia te skierowały rozwój w stronę polimerów o lepszych parametrach mechanicznych niż PLLA. Przykładem jest Tyrocore™, polimer typu tyrozynowego poliwęglanu o wyższej wytrzymałości i większej plastyczności, co umożliwia redukcję grubości przęseł (np. Fantom Encore, 95  $\mu\text{m}$ ). Dzięki obecności atomów jodu polimer jest naturalnie widoczny w badaniach radiologicznych, co eliminuje konieczność stosowania metalowych markerów. Równolegle opracowywano inne konstrukcje (DESolve NXT [83], Firesorb [82]), dążąc do większej elastyczności i bardziej przewidywalnej degradacji [84], [85].

Historia BRS pierwszej generacji wyraźnie pokazała, że problemem nie jest sama degradacja, lecz zdolność materiału do zapewnienia odpowiedniego wsparcia mechanicznego w pierwszych miesiącach po implantacji. W tym zakresie polimery mają swoje naturalne ograniczenia [86].

## **6.2. Wymagania dla BRS jako ograniczenia projektowania degradacji**

Doświadczenia z pierwszej generacji rusztowań polimerowych jasno pokazały, że sama biodegradowalność nie stanowi jeszcze wartości klinicznej. O powodzeniu BRS decyduje bowiem nie to, czy materiał znika, lecz jak zachowuje się w okresie, gdy jest potrzebny: czy zapewnia stabilność mechaniczną, pozostaje obojętny biologicznie i degraduje w sposób przewidywalny. W praktyce oznacza to konieczność zdefiniowania zestawu wymagań, które łączą chemię polimeru, jego właściwości mechaniczne, interakcje z tkankami oraz funkcjonalność podczas zabiegu.

Poniżej przedstawiono cztery kluczowe grupy kryteriów, które muszą spełniać polimerowe stenty bioresorbowalne.

### **6.2.1. Aspekty chemiczne i mechanizmy degradacji**

Polimer przeznaczony do konstrukcji BRS musi degradować w sposób kontrolowany, równomierny i przewidywalny, zapewniając stabilność mechaniczną przez pierwsze 6–24 miesiące, a następnie ulegać całkowitej resorpcji [74]. Degradacja powinna zachodzić głównie poprzez hydrolizę wiązań estrowych (PLLA, PDLLA) lub węglanowych (Tyrocore™), a jej kinetyka zależy od stopnia krystaliczności i dyfuzji produktów rozkładu.

Równie istotne jest bezpieczeństwo produktów rozkładu (np. kwasu mlekowego w przypadku PLLA) oraz ich metabolizm bez nadmiernego zakwaszenia lokalnego środowiska. Dodatkowo polimer nie może reagować z lekiem ani wpływać na jego aktywność, a przebieg degradacji nie powinien zmieniać dynamiki uwalniania substancji czynnych.

### **6.2.2. Wymagania mechaniczne i geometria**

Największym wyzwaniem jest niska sztywność i wytrzymałość polimerów, których moduły Younga są o rząd wielkości niższe niż w przypadku metali. Aby osiągnąć wymaganą siłę radialną, przeszła muszą być znacznie grubsze (120–160  $\mu\text{m}$ ), co negatywnie wpływa na przepływ i trombogenność. Polimer musi także wykazywać odporność zmęczeniową, elastyczność podczas implantacji oraz stabilność geometryczną do momentu reendotelializacji [87]. Ograniczenia mechaniczne są kluczowym powodem poszukiwania alternatywnych materiałów.

### **6.2.3. Biologiczne uwarunkowania funkcjonalności**

Polimer i jego produkty degradacji nie mogą wywoływać nadmiernej odpowiedzi zapalnej ani reakcji cytotoksycznych. Istotna jest także minimalizacja trombogenności powierzchni implantu, szczególnie przy rusztowaniach o większej grubości przęseł. Trombogenność powierzchni zależy między innymi od jej chropowatości i ładunku, co wpływa na adsorpcję fibrynogenu i albuminy. Kluczowy jest także wpływ materiału na reendotelializację: zbyt długotrwała degradacja lub niespójna struktura powierzchni mogą opóźnić odbudowę śródbłonna i zwiększać ryzyko zakrzepicy.

### **6.2.4. Użytkowe aspekty implantacji i monitorowania**

W praktyce klinicznej kluczowa jest dobra widoczność implantu w promieniowaniu rentgenowskim, co umożliwia precyzyjne pozycjonowanie. Polimery są naturalnie słabo widoczne w RTG, dlatego stosuje się metalowe markery, pierwiastki o wyższej liczbie atomowej wbudowane w strukturę polimeru (np. jod w Tyrocore™) lub rozwiązania kompozytowe zwiększające kontrast obrazowania. Materiał musi także umożliwiać bezpieczne dostarczenie stentu przez kręte naczynia oraz zachować integralność podczas rozprężania balonem, bez pęknięć i odwarstwień.

Zestawienie wymagań mechanicznych, biologicznych i użytkowych pokazuje, że materiał rusztowania bioresorbowalnego musi spełniać kryteria typowe dla metali konstrukcyjnych oraz wykazywać kontrolowaną degradację w czasie odpowiadającym

procesom biologicznej przebudowy naczynia. Jest to istotne wyzwanie dla rozwiązań polimerowych.

### **6.3. Polimery stosowane w stentach BRS**

Choć rozdział ten koncentruje się na stentach wykonanych w całości z polimerów, należy pamiętać, że materiały te znacznie częściej służą jako powłoki implantów, głównie dzięki możliwości łatwego osadzenia w nich leku podczas projektowania stentów uwalniających substancję czynną. W tej części omówione zostaną najczęściej stosowane polimery, w tym także te wykorzystywane wyłącznie jako materiały do powlekania stentów, co zostanie wyraźnie zaznaczone. Poniżej przedstawiono analizę porównawczą najważniejszych z tych materiałów, z uwzględnieniem ich właściwości fizykochemicznych, mechanizmów degradacji, zalet i ograniczeń w kontekście zastosowania w BRS.

#### **6.3.1. Alifatyczne poliestry jako podstawowe materiały BRS**

Alifatyczne poliestry, takie jak poli(L-kwas mlekowy), poliglikolid (PGA), polikaprolakton (PCL) oraz ich kopolimery (np. poli(kwas mlekowy-co-kwas glikolowy), PLGA), odgrywają kluczową rolę w historii rozwoju BRS. W materiałach tych hydroliza wiązań estrowych prowadzi do powstawania niskocząsteczkowych produktów, które są następnie metabolizowane w szlakach fizjologicznych.

Znaczenie tej grupy polimerów wynika zarówno z dojrzałości technologicznej, jak i z dobrej tolerancji biologicznej. Ich popularność opiera się na udokumentowanej biodegradowalności, fizjologicznie akceptowalnych produktach degradacji oraz szerokim zakresie zatwierdzonych zastosowań medycznych, od szwów chirurgicznych po systemy kontrolowanego uwalniania leków.

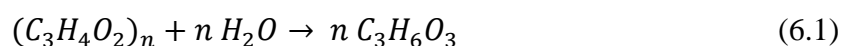
##### **Poli(L-kwas mlekowy)**

W tej grupie szczególne miejsce zajmuje PLLA, który jako pierwszy został wykorzystany konstrukcyjnie w pełni resorbowalnych platformach naczyniowych. Był podstawą materiałową w stencie Igaki–Tamai oraz w komercyjnym systemie Absorb BVS, stając się symbolem pierwszej generacji BRS.

PLLA jest półkryształicznym, termoplastycznym poliestrem o stosunkowo korzystnych właściwościach mechanicznych na tle innych alifatycznych poliestrów. Jego UTS wynosi ok. 50–70 MPa, a moduł Younga 2–4 GPa. Wysoka temperatura zeszklenia ( $T_g$  60–65°C dla wysokomolekularnego PLLA) oraz temperatura topnienia  $\sim 175^\circ\text{C}$  sprawiają,

że w warunkach fizjologicznych materiał ten zachowuje sztywność i stabilność mechaniczną [88].

Problem PLLA polega jednak nie na braku sztywności, lecz na braku plastyczności. Wydłużenie przy zerwaniu zwykle nie przekracza 2–10%, co czyni materiał kruchym i wrażliwym na lokalne naprężenia. W kontekście stentów oznacza to realne ryzyko pęknięć przęseł podczas rozprężania balonem, zwłaszcza w zwapniałych zmianach lub przy wyższych ciśnieniach implantacyjnych. Dla porównania – stopy metali stosowane w stentach trwałych (np. Co–Cr) osiągają moduł Younga rzędu 200 GPa i znacznie wyższy margines bezpieczeństwa odkształceń [89]. Aby zrekompensować niższą wytrzymałość mechaniczną, stenty z PLLA muszą mieć grubsze przęśła – typowo 150–170  $\mu\text{m}$ , podczas gdy w nowoczesnych metalowych DES te nie przekraczają 60–80  $\mu\text{m}$ . Dlatego w nowszych konstrukcjach PLLA stosuje się głównie jako komponent powłok polimerowych DES, pełniących funkcję nośnika leku (np. Orsiro, BioMime), a nie jako materiał samonośny [90].



W uproszczeniu równanie (6.1) przedstawia hydrolityczną degradację PLLA do kwasu mlekowego. Mechanizm opiera się na niespecyficznym hydrolizie wiązań estrowych w głównym łańcuchu polimerowym. W początkowej fazie degradacji powstaje mieszanina oligomerów i monomerów kwasu mlekowego – dopiero w późniejszych etapach hydrolizy dominują wolne monomery kwasu mlekowego. Co istotne, degradacja PLLA ma charakter erozji objętościowej (ang. *bulk erosion*), co oznacza, że cząsteczki wody penetrują całą masę materiału, inicjując losowe pęknięcia łańcuchów polimerowych także w jego wnętrzu, a nie tylko na powierzchni [91], [92]. W praktyce oznacza to, że właściwości mechaniczne rusztowania ulegają pogorszeniu dużo wcześniej niż widoczna utrata masy: pierwsze istotne osłabienie zwykle obserwuje się już po 6–12 miesiącach [93].

Pełna resorpcja PLLA w organizmie może trwać od 2 do nawet 4 lat [94] i zależy od takich czynników jak masa cząsteczkowa czy stopień krystaliczności. Choć sam kwas mlekowy jest związkiem fizjologicznym, jego lokalne nagromadzenie w pobliżu przęseł może prowadzić do zakwaszenia mikrośrodowiska. Sprzyja to utrzymywaniu przewlekłej odpowiedzi zapalnej z naciekiem makrofagów i komórek olbrzymich typu ciała obcego, co może opóźnić reendotelializację i zwiększać ryzyko późnej zakrzepicy czy restenozy [90], [93].

Dodatkowym utrudnieniem jest hydrofobowy charakter PLLA, który nie sprzyja adhezji komórek śródbłonka. Dlatego coraz częściej stosuje się techniki modyfikacji powierzchni materiału – od plazmowej aktywacji, przez warstwy bioaktywne, po nanoszenie cząsteczek adhezyjnych – aby poprawić biointegrację i ograniczyć niepożądaną odpowiedź zapalną [55].

### **Poli(kwas mlekowy-co-kwas glikolowy) (PLGA)**

PLGA należy do najbardziej wszechstronnych biodegradowalnych polimerów stosowanych w medycynie. Jego unikalną cechą jest możliwość precyzyjnego dostosowania tempa degradacji oraz właściwości mechanicznych poprzez zmianę stosunku monomerów: hydrofobowego kwasu mlekowego (LA) i bardziej hydrofilowego kwasu glikolowego (GA) [95], [96]. Cechy te czynią PLGA bardzo dobrym kandydatem na powłokę w nowoczesnych DES. PLGA ma zwykle strukturę amorficzną, dość szybko degraduje, a jego parametry wytrzymałościowe: moduł Younga 1–4 GPa i wytrzymałość na rozciąganie około 45 Mpa, nie pozwalają traktować go jako materiału samonośnego. To kopolimer, który dobrze sprawdza się jako „system farmakologiczny”, ale nie jako rusztowanie naczyniowe.

Mechanizm degradacji PLGA to klasyczna hydroliza wiązań estrowych i, podobnie jak w przypadku PLLA, erozja objętościowa [97]. Czas całkowitej resorpcji można skrócić do kilku tygodni lub wydłużyć do ponad roku, zmieniając proporcję monomerów, masę cząsteczkową lub stereochemię polimeru [95].

Najszybszy rozpad obserwuje się dla kopolimerów o stosunku 50:50, które cechują się najmniejszą tendencją do krystalizacji [95]. Zwiększenie udziału LA (np. 75:25 lub 85:15) prowadzi do spowolnienia procesu degradacji, przybliżając go do profilu obserwowanego dla czystego PLLA [98], [99]. Końcowe produkty degradacji, kwas mlekowy i glikolowy, są metabolizowane w cyklu Krebsa [95], jednak ich lokalne nagromadzenie może prowadzić do zakwaszenia mikrośrodowiska i wywoływać odpowiedź zapalną [100], [101].

To kluczowy argument, dlaczego PLGA pozostaje materiałem powłokowym, a nie konstrukcyjnym: jego zdolność do kontrolowanej degradacji i precyzyjnego uwalniania leków jest atutem, ale mechanicznie nie jest w stanie zastąpić rusztowania.

## **PGA i PCL — dwa bieguny właściwości, które trzeba wykorzystać mądrze**

Poli(kwas glikolowy) i polikaprolakton są często przedstawiane jako „skrajne przypadki” w rodzinie alifatycznych poliestrów i nie bez powodu. Ze względu na swoje ograniczenia, oba polimery rzadko są stosowane samodzielnie do konstrukcji resorbowalnych stentów wieńcowych. Ich znaczenie ujawnia się w roli modyfikatorów – dodatków w kopolimerach lub mieszaninach, umożliwiających precyzyjne dostrajanie cech mechanicznych i kinetyki degradacji materiałów.

### **Poli(kwas glikolowy)**

PGA to najprostszy liniowy poliester alifatyczny, charakteryzujący się wysokim stopniem krystaliczności (ok. 45–55%) [102]. To z kolei przekłada się na bardzo dobrą UTS (90–110 MPa) oraz moduł Younga rzędu 6–7 GPa [102]. Niestety, parametry te okupione są skrajną kruchością – wydłużenie przy zerwaniu wynosi jedynie 1–2%. Tak niska plastyczność, w połączeniu z ograniczoną podatnością na przetwórstwo, praktycznie wyklucza PGA z roli materiału konstrukcyjnego. W stencie, który musi wytrzymać zginanie, skręcanie i odkształcenia w czasie implantacji, taka kruchość jest cechą dyskwalifikującą. Dodatkowo PGA degradowuje bardzo szybko; istotna utrata właściwości może nastąpić już po kilku tygodniach, a pełna resorpcja w 4–6 miesięcy [103].

Dlatego jego rola w technologii BRS jest inna: PGA działa jak akcelerator degradacji w kopolimerach PLGA oraz jako modyfikator wpływający na hydrofilowość i szybkość hydrolizy. To nie jest materiał na rusztowanie, lecz materiał pozwalający regulować dynamikę degradacji innych poliestrów.

### **Polikaprolakton (PCL)**

Na przeciwnym końcu spektrum znajduje się polikaprolakton, polimer o zupełnie odmiennym profilu właściwości. Jest elastyczny (wydłużenie przy zerwaniu >400%), miękki (moduł Younga 0,3–0,4 GPa) [104], ma niską  $T_g$  ( $-60^\circ\text{C}$ ) i zachowuje się niemal jak elastomer w temperaturze ciała. Z tego powodu nie nadaje się samodzielnie do stentów, które wymagają sztywności i siły promieniowej [105]. Jednak ta „miętkość” jest niezwykle cenna. Dodatek PCL do PLLA skutecznie poprawia plastyczność materiału, zmniejsza ryzyko pęknięcia przęseł i ułatwia ich formowanie. To czyni PCL wartościowym plastyfikatorem w kompozytach polimerowych [106].

Ponadto, ze względu na bardzo wolną degradację PCL może być stosowany jako materiał powłokowy w systemach kontrolowanego uwalniania leków [107], gdzie wymagany jest długotrwały, równomierny profil uwalniania; rzadko stosuje się go w stentach wieńcowych.

PCL jest materiałem hydrofobowym, co w istotnym stopniu wpływa na tempo jego degradacji. Głównym mechanizmem rozpadu pozostaje hydroliza wiązań estrowych, a całkowity czas resorpcji PCL może wynosić od 2 do nawet 3 lat lub dłużej, zależnie od warunków środowiskowych i masy cząsteczkowej. Produkty jego degradacji są uznawane za mniej kwasowe niż te powstające z PLLA czy PGA, co może przekładać się na łagodniejszą odpowiedź zapalną ze strony tkanek otaczających implant.

PGA i PCL reprezentują dwa skrajne profile właściwości w rodzinie alifatycznych poliestrów. Dlatego ich główna rola w BRS polega na modyfikowaniu właściwości innych polimerów, a nie na tworzeniu samonośnych rusztowań. PGA, sztywny, kruchy i szybko degradujący się, zwiększa hydrofilowość i przyspiesza hydrolizę w kopolimerach, skracając czas utrzymywania rusztowania. PCL, elastyczny i wolno degradujący, działa jako plastyfikator poprawiający odkształcalność i odporność na pękanie np. PLLA, umożliwiając projektowanie materiałów o bardziej zrównoważonych parametrach mechanicznych i degradacyjnych [106].

### 6.3.2. Tyrozynowe poliwęglany – materiały funkcjonalne nowej generacji

Poliwęglany pochodzenia tyrozynowego to jedna z najciekawszych innowacji w projektowaniu bioresorbowalnych rusztowań naczyniowych. Powstały jako odpowiedź na ograniczenia klasycznych materiałów, takich jak PLLA: biokompatybilnych, ale kruchych, mało plastycznych i generujących agresywny, kwaśny profil degradacji. Tyrocore™ (REVA Medical) to pierwszy polimer zaprojektowany od podstaw *specjalnie* do stentów wieńcowych, a nie zaadaptowany z innych zastosowań medycznych. Jego modularna budowa – możliwość modyfikacji diolu, podstawników bocznych i zawartości jodu – pozwala regulować właściwości takie jak Tg, moduł Younga, szybkość degradacji czy widoczność w RTG już na etapie syntezy, co odróżnia go od tradycyjnych poliestrów [86].

Kluczowym elementem chemicznym jest desaminotyrozyna wbudowana w szkielet poliwęglanu. To ona nadaje Tyrocore™ wyjątkowy zestaw cech: UTS 100–110 MPa oraz wydłużenie przy zerwaniu do 200% [108]. Dla porównania PLLA oferuje 50–70 MPa i pojedyncze procenty plastyczności [109]. Tak korzystne połączenie wytrzymałości i elastyczności umożliwia projektowanie przęseł o grubości 95–125  $\mu\text{m}$ , zbliżonej do metalowych DES, bez ryzyka pęknięcia podczas implantacji [110]. Cieńsze przęśla

poprawiają zarówno dostarczalność, jak i hemodynamikę, ograniczając turbulencje i trombogenność. [108], [110]

Degradacja Tyrocore™ jest zaprojektowana dwufazowo. W pierwszych ok. 12 miesiącach materiał traci właściwości mechaniczne, uwalniając naczynie po zakończeniu gojenia. Pełna resorpcja zajmuje do 4 lat. Szkielet oparty na wiązaniach węglanowych  $\text{—O—(C=O)—O—}$ , a nie czysto estrowych, modyfikuje zarówno kinetykę hydrolizy, jak i profil kwaśności produktów rozpadu [86]. W efekcie powstają łagodne chemicznie analogi tyrozyny,  $\text{CO}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}$ , a ilość generowanego kwasu mlekowego jest nawet dziesięciokrotnie niższa niż w przypadku PLLA [86]. Ogranicza to lokalne zakwaszenie, zmniejsza odpowiedź zapalną i sprzyja lepszej hemokompatybilności.

Skuteczność tych założeń potwierdzają dane kliniczne. W badaniu FANTOM II (5-letnia obserwacja) wzrost poważnych zdarzeń sercowych (ang. *Major Adverse Cardiac Events*, MACE) wyniósł 6,3%, częstość TLF 5,8% (ang. *target lesion failure*, czyli niepowodzenie leczenia w obrębie zmiany docelowej), a zakrzepica w stencie — zaledwie 1,3% [110]. To wyniki porównywalne z najlepszymi współczesnymi stentami metalowymi i znacząco lepsze niż dla rusztowań z PLLA, takich jak Absorb [108], [110].

### 6.3.3. Polihydroksyalkaniany

Polihydroksyalkaniany (PHA) to jedna z najbardziej zróżnicowanych grup biodegradowalnych polimerów, badanych dziś jako naturalna alternatywa dla syntetycznych materiałów, takich jak PLLA czy PLGA. Są to alifatyczne poliestry, w których o właściwościach decyduje głównie długość i budowa bocznych łańcuchów alkilowych przy atomie węgla  $\beta$ . Wytwarzane przez bakterie jako magazyn energii, mogą być „programowane” poprzez zmianę warunków hodowli, co czyni je elastycznym narzędziem inżynierii materiałowej.

Ich największą zaletą jest różnorodność strukturalna – opisano ponad 150 typów monomerów [111], dzięki czemu można modulować sztywność, plastyczność czy hydrofobowość na poziomie mikrobiologicznym [112]. W praktyce wyróżnia się dwa główne podtypy: bardziej krystaliczne i sztywne PHA krótkołańcuchowe (scl-PHA, np. P(3HB)) oraz elastyczne, w dużej mierze amorficzne PHA średniołańcuchowe (mcl-PHA, np. P(3HO), P(3HHx)) [113, s. 4]. Rozróżnienie to dobrze ilustruje, dlaczego czysty poli(3-hydroksymaślan) [P(3HB)] jest zbyt kruchy do zastosowań konstrukcyjnych w stentach naczyniowych, podczas gdy jego kopolimery, np. z poli(4-hydroksymaślanem) [P(4HB)], mogą wykazywać korzystniejszy profil mechaniczny. Nawet niewielki dodatek oligomerów PHA

może poprawiać elastyczność sztywniejszego homopolimeru oraz modyfikować energię powierzchniową materiału, sprzyjając jego biointegracji.

Równie ważny jest sposób ich degradacji. PHA rozpadają się zarówno poprzez hydrolizę, jak i – w odróżnieniu od PLLA czy PGA – z udziałem enzymów, zwłaszcza esteraz osocza i enzymów makrofagów. Powstające produkty mają łagodny charakter biologiczny; przykładowo P(4HB) degradowuje do kwasu 4-hydroksymasłowego czyli związku, który naturalnie występuje w ludzkim organizmie, głównie jako metabolit w tkance nerwowej i wątrobie [114], co oznacza niższe ryzyko lokalnego zakwaszenia i związanych z nim reakcji zapalnych [115].

Z tą łagodnością koreluje wysoka biokompatybilność. Badania *in vitro* wskazują, że PHA słabiej aktywują monocyty i neutrofile niż PLLA [116], a ich powierzchnie cechują się lepszą hemokompatybilnością i mniejszą tendencją do inicjacji krzepnięcia [117]. W kontekście stentów wieńcowych może to przekładać się na niższe ryzyko przewlekłego stanu zapalnego, zwapnień czy zakrzepicy.

Choć żaden w pełni funkcjonalny stent z PHA nie trafił jeszcze do praktyki klinicznej, intensywne badania trwają. Dzięki połączeniu biodegradowalności, łagodnego profilu rozpadu i możliwości precyzyjnego dostosowania właściwości mechanicznych, PHA pozostają jedną z obiecujących klas materiałów dla przyszłych generacji bioresorbowalnych rusztowań naczyniowych.

#### **6.3.4. Polibezwodniki**

Polibezwodniki to rzadziej wykorzystywana, ale interesująca grupa biodegradowalnych polimerów, głównie ze względu na charakterystyczny mechanizm erozji powierzchniowej, odróżniający je od klasycznych poliestrów. Dotychczas kojarzono je głównie z systemami dostarczania leków, jednak coraz częściej rozważa się je jako potencjalne materiały konstrukcyjne dla bioresorbowalnych rusztowań naczyniowych (BRS). Ich degradacja zależy zarówno od hydrofobowego charakteru segmentów alifatycznych i aromatycznych, jak i od wysokiej reaktywności wiązań bezwodnikowych ( $-\text{CO}-\text{O}-\text{CO}-$ ) [118]. Hydroliza zachodzi warstwowo, od powierzchni do wnętrza materiału, co umożliwi uzyskanie niemal kinetyki zerowego rzędu uwalniania substancji czynnej, szczególnie pożądanej w długotrwałej farmakoterapii wewnątrznaczyniowej.

Tempo degradacji zależy od składu chemicznego i stosunku powierzchni do objętości: cienkościennie elementy erodują szybciej, co ma znaczenie dla projektowania geometrii rusztowania. Kluczową rolę odgrywają wiązania bezwodnikowe, bardziej podatne na hydrolizę

niż wiązania estrowe, lecz jednocześnie tworzące materiał na tyle hydrofobowy, że woda wnika w jego głąb tylko w ograniczonym stopniu. Produkty rozpadu, głównie kwasy dikarboksyłowe, mogą lokalnie obniżać pH środowiska tkankowego, choć zwykle w mniejszym stopniu niż w przypadku poliestrów ulegających erozji objętościowej [119].

Parametry degradacyjne można modulować przez dobór monomerów: alifatyczne polibezwodniki rozpadają się w ciągu kilku tygodni, natomiast włączenie jednostek aromatycznych spowalnia proces, umożliwiając dłuższe mechaniczne wsparcie. Problemem pozostają jednak słabe właściwości mechaniczne – wysoka sztywność i kruchość utrudniają konstrukcyjne wykorzystanie tych polimerów w stentach wymagających jednocześnie elastyczności i odporności na deformację [118].

Na tym tle szczególnie obiecujące są hybrydowe poli(estry-bezwodniki), zwłaszcza materiały oparte na pochodnych kwasu salicyłowego. W bioresorbowalnym stencie opracowanym przez firmę BTI cały ruszt pełni jednocześnie funkcję nośnika mechanicznego oraz źródła substancji czynnych. W trakcie degradacji uwalniany jest zarówno sirolimus (lek immunosupresyjny hamujący aktywację limfocytów T, powszechnie stosowany w DES) [120], jak i kwas salicyłowy o działaniu przeciwzapalnym i przeciwplateletowym, co potencjalnie ogranicza ryzyko restenozy oraz zakrzepicy [119]. Dane przedkliniczne wskazują na dobrą integrację z tkanką oraz siłę promieniową porównywalną, a miejscami nawet wyższą niż w niektórych stentach metalowych [121]. Technologia pozostaje na etapie rozwoju, ale stanowi interesujący przykład połączenia funkcji strukturalnej i terapeutycznej w jednym materiale.

### **6.3.5. Polimery pomocnicze i ich rola w modyfikacji degradacji**

Aby zapewnić pełny obraz materiałów stosowanych w BRS, należy wspomnieć o kilku innych polimerach, które pojawiają się w literaturze naukowej i dokumentacji technicznej, choć ich rola jest zazwyczaj pomocnicza lub eksperymentalna.

#### **Poli(trimetylenowęglan)**

Poli(trimetylenowęglan) (TMC) pojawia się w kontekście bioresorbowalnych rusztowań naczyniowych (BRS) nie jako samodzielny materiał konstrukcyjny, lecz jako użyteczny modyfikator właściwości bardziej sztywnych polimerów, takich jak PLLA czy PDLA. Jest to polimer o dobrej elastyczności i potwierdzonej biokompatybilności, który znalazł zastosowanie m.in. w kopolimerach wykorzystanych w stencie On-AVS firmy OrbusNeich [122]. Jego rola polega na ograniczeniu naturalnej kruchości PLLA/PDLA

oraz nadaniu materiałowi większej plastyczności, niezbędnej podczas przechodzenia przez kręte i podatne na ruchy odcinki naczyń. Dzięki domieszce TMC rusztowanie staje się mniej podatne na pękanie i lepiej „pracuje” wraz z anatomią naczynia, co w praktyce przekłada się na bezpieczniejszą implantację w obszarach wymagających dużej elastyczności konstrukcji [123].

Z chemicznego punktu widzenia TMC jest alifatycznym poliwęglanem, który degradowuje głównie przez hydrolizę wiązań węglanowych. W odróżnieniu od poliestrów nie generuje dużych ilości kwaśnych produktów, co sprzyja łagodniejszemu profilowi odpowiedzi zapalnej.

### **Poli(alkohol winylowy) (PVA)**

Poli(alkohol winylowy) pojawia się w literaturze dotyczącej BRS raczej „w tle” niż w roli głównego materiału. Jest wykorzystywany głównie jako hydrofilowy emulgator w procesach wytwarzania mikrosfer i nanocząstek (np. na bazie polibezwodników, w emulsjach typu olej–w–wodzie), a nie jako sam materiał rusztowania [124]. Z punktu widzenia tej pracy PVA ma znaczenie technologiczne – został użyty podczas opracowania metody otrzymywania układów z żelaza poprzez replikację, co opisano w części doświadczalnej – ale nie wpływa bezpośrednio na właściwości mechaniczne ani długoterminowe zachowanie samego materiału.

### **Kopolimery kwasu salicylowego**

Ciekawym, a zarazem koncepcyjnie bardzo eleganckim rozwiązaniem są kopolimery kwasu salicylowego i kwasu adypinowego (SA/AA), określane mianem „polimerów terapeutycznych”. W przeciwieństwie do klasycznych powłok uwalniających lek, w tym przypadku sam materiał rusztowania staje się jednocześnie nośnikiem i substancją czynną. Podejście to wykorzystano w eksperymentalnym stencie Ideal BioStent, w którym struktura polibezwodnika została wzbogacona o jednostki kwasu salicylowego [125]. W miarę postępu degradacji materiał stopniowo uwalnia kwas salicylowy – nie jako dodatek w powłoce, lecz jako integralną część łańcucha polimerowego. W efekcie rusztowanie spełnia podwójną funkcję: zachowuje rolę mechanicznego podparcia naczynia, a równocześnie działa miejscowo przeciwwzapalnie i przeciw płytkowo, bez konieczności stosowania oddzielnej warstwy leku [126]. Rozwiązanie to ilustruje, w jaki sposób precyzyjna inżynieria chemiczna umożliwia integrację funkcji strukturalnej i terapeutycznej w jednym materiale, rozszerzając klasyczną koncepcję bioresorbowalnych rusztowań naczyniowych o element „aktywnej” terapii miejscowej.

## **Poliuretany**

Poliuretany (PU) to osobna, szeroka klasa materiałów, którą dość intensywnie bada się w inżynierii tkankowej – od łatek sercowych po protezy naczyniowe. Ich zaletą jest możliwość „modelowania” właściwości mechanicznych: od sztywnych, konstrukcyjnych tworzyw po miękkie elastomery o dużej odporności na zmęczenie [127]. W kontekście BRS pozostają jednak głównie na etapie badań eksperymentalnych.

Największym wyzwaniem pozostaje pogodzenie dwóch sprzecznych wymagań: uzyskania przewidywalnej, kontrolowanej biodegradacji materiału oraz zapewnienia wystarczająco wysokiej siły promieniowej, niezbędnej do długotrwałego podparcia naczynia. Z tego względu poliuretany pojawiają się w tej pracy raczej jako kierunek przyszłych poszukiwań materiałowych niż jako realny kandydat dla obecnie stosowanych platform klinicznych [128].

Z chemicznego punktu widzenia kluczowym zagadnieniem jest zaprojektowanie segmentów poliuretanowych w taki sposób, aby wiązania uretanowe oraz ewentualne segmenty estrowe ulegały kontrolowanej biodegradacji, bez uwalniania toksycznych produktów pochodzących od izocyjanianowych prekursorów syntezy.

W niniejszej pracy poliuretan nie pełni funkcji materiału konstrukcyjnego rusztowania naczyniowego, lecz wykorzystywany jest wyłącznie jako komercyjnie dostępna matryca porowata, a więc jako element procesu technologicznego, a nie materiał docelowy implantu.

### **6.3.6. Porównanie właściwości polimerów oraz co z nich wynika**

Zestawione niżej w Tab. 6.1 informacje prowadzą do kilku kluczowych wniosków, które definiują obecny stan i przyszłe kierunki rozwoju biodegradowalnych stentów naczyniowych.

Tabela 6.1 Porównanie najważniejszych polimerów bioresorbowalnych<sup>1</sup>

| Material       | Czas degradacji / resorpcji (miesiące) | Moduł Younga (GPa) | Mechanizm degradacji  | Produkty degradacji / wpływ na pH              | Źródło       |
|----------------|--|--------------------|---|--|--------------|
| PLLA           | 24–36                                  | ~2.7               | Hydroliza, erozja objętościowa  | Kwas mlekowy (zakwaszenie)                     | [89]         |
| PLGA           | 6–12                                   | ~1.5               | Hydroliza, erozja objętościowa  | Kwas mlekowy + glikolowy (szybkie zakwaszenie) | [97]         |
| PGA            | 2–6                                    | ~7                 | Hydroliza szybka  | Kwas glikolowy (wysokie zakwaszenie)           | [102]        |
| PCL            | >36                                    | ~0.4               | Wolna hydroliza   | Łagodne produkty, niski wpływ na pH            | [98]         |
| Tyrocore™      | 12–18                                  | 1–2                | Hydroliza wiązań węglanowych  | Analogi tyrozyny, niska kwasowość              | [110]        |
| PHA            | 6–24                                   | 0.05–0.3           | Hydroliza + enzymatyczna  | Hydroksykwasy (łagodny profil)                 | [111], [113] |
| Polibezwodniki | 1–3                                    | Zmienny            | Erozja powierzchniowa   | Di-kwasy, degradacja liniowa                   | [118]        |
| TMC            | 12+                                    | Zmienny            | Hydroliza wiązań węglanowych  | Łagodne produkty, niewielkie zakwaszenie       | [122]        |
| PVA            | Zmienny                                | Zmienny            | Powolna degradacja (hydroliza + utlenianie); PVA nie ulega pełnej resorpcji w warunkach fizjologicznych | Niekwasowe, ograniczona resorpcja              | [124]        |
| PU             | Zmienny                                | 0.01–0.1           | Hydroliza/oksydacja uretanów  | Zależne od segmentów – trudne do przewidzenia  | [127]        |

Zestawienie podkreśla, że właściwości polimerów stosowanych w BRS wynikają bezpośrednio z ich struktury chemicznej – rodzaju wiązań hydrolitycznie podatnych, stopnia krystaliczności czy hydrofobowości. Te czynniki determinują tempo utraty integralności mechanicznej i profil produktów degradacji, decydując o lokalnej odpowiedzi zapalnej. Materiały o najlepiej zrównoważonych cechach (np. poliwęglany tyrozynowe) znajdują się dziś na najbardziej zaawansowanym etapie badań klinicznych, podczas gdy polimery o skrajnych właściwościach (np. PGA, PCL) pozostają głównie w fazie wczesnych, eksperymentalnych aplikacji.

<sup>1</sup> a) **Miesiące degradacji** – orientacyjny czas utraty integralności mechanicznej i całkowitej resorpcji materiału w warunkach fizjologicznych (różny dla struktur masywnych i cienkościennych).  
b) **Moduł Younga (GPa)** – miara sztywności materiału, istotna dla oceny zdolności rusztowania do utrzymania siły promieniowej.  
c) **Biokompatybilność** – ogólna ocena tolerancji materiału przez tkanki, uwzględniająca odpowiedź zapalną i hemokompatybilność.  
d) **Zmienny** – wartości zależne od składu kopolimeru, masy cząsteczkowej lub architektury łańcucha.

Problem nie tkwił w idei, lecz w materiale.

Historia BRS – od pionierskiego PLLA po wycofany Absorb – dowodzi, że sama koncepcja „leave nothing behind” była trafna, natomiast pierwszy zastosowany materiał nie był w stanie sprostać jednocześnie wymaganiom mechanicznym, biologicznym i proceduralnym. PLLA okazał się zbyt kruchy, zbyt gruby i zbyt agresywnie degradujący, by zapewnić stabilność rusztowania w okresie gojenia. Biodegradowalność nie wystarcza — materiał musi najpierw być dobrym stentem.

Jeden polimer to za mało.

Doświadczenia ostatnich lat pokazują, że nie istnieje „idealny polimer”, który łączy wysoką wytrzymałość, elastyczność, przewidywalną degradację i optymalne uwalnianie leku. Przyszłość technologii polimerowych najprawdopodobniej leży w konstrukcjach kompozytowych: (1) rusztowanie z materiałów plastycznych i wytrzymałych (np. poliwęglany tyrozynowe), (2) powłoka z polimerów degradowalnych powierzchniowo (np. polibezwodniki), dzięki którym możliwe jest liniowe uwalnianie leku. To nie jeden polimer, lecz system hybrydowy może być przyszłością polimerowych BRS.

Miniaturyzacja przeszła jest warunkiem koniecznym.

To właśnie grubość przeszła pozostaje największą barierą polimerowych BRS. Przy modułach Younga rzędu 1–3 GPa polimery wymagają przeszła o grubości 120–170  $\mu\text{m}$ , podczas gdy nowoczesne DES z Co–Cr osiągają 60–80  $\mu\text{m}$  przy pełnej stabilności mechanicznej. Oznacza to, że w przypadku polimerowych rusztowań przeszła są typowo nawet dwa do trzech razy grubsze niż w metalowych odpowiednikach – na przykład 150  $\mu\text{m}$  wobec 60  $\mu\text{m}$  w zaawansowanym stencie Co–Cr. Taka różnica w miniaturyzacji staje się bardzo konkretna barierą: wpływa nie tylko na widoczność radiologiczną i podatność na przepływ, ale też na trombogenność i kliniczne bezpieczeństwo urządzenia. Dopóki w polimerach nie uda się zastosować stabilnych, cienkich przeszła, trudno będzie dorównać metalowym DES.

Przedstawiona analiza jednoznacznie wskazuje, że ograniczenia polimerowych rusztowań naczyniowych wynikają nie tylko z samej natury materiałów, lecz również z technologii ich przetwarzania i projektowania. Zagadnienia te, obejmujące metody formowania, modyfikacji struktury oraz funkcjonalizacji stentów bioresorbowalnych, omówiono szczegółowo w ANEKS 2 – Technologie formowania i projektowania polimerowych stentów bioresorbowalnych

Ograniczenia polimerowych BRS przedstawione w niniejszym rozdziale stanowią punkt odniesienia dla dalszych rozważań nad biodegradowalnymi metalami, w których wysoka nośność mechaniczna umożliwia projektowanie struktur o kontrolowanej architekturze porowatej, będącej jednym z kluczowych parametrów analizowanych w części doświadczalnej niniejszej pracy.

## **7. Biodegradowalne metale – możliwości zastosowania w rusztowaniach naczyniowych**

Idea „leave nothing behind” stała się impulsem do rozwoju rusztowań bioresorbowalnych. Doświadczenia z polimerami pokazały jednak, że ich naturalne ograniczenia materiałowe, takie jak niska sztywność, konieczność zwiększania grubości przęseł i niejednorodna degradacja, mają realne konsekwencje kliniczne. Stąd powrót do pytania: czy można uzyskać mechaniczną wytrzymałość metalu w formie tymczasowego rusztowania, które zniknie po spełnieniu swojej funkcji?

To właśnie stanowi fundament koncepcji biodegradowalnych stentów metalicznych, w których zjawisko korozji — dotąd uznawane za wadę — staje się kontrolowanym mechanizmem resorpcji [129].

### **7.1. Historia i stan badań nad metalami degradującymi**

Pierwsze próby wykorzystania metali ulegających stopniowej korozji do konstrukcji stentów sięgają początku XXI wieku. Już około 2001 roku testowano w modelach zwierzęcych stenty z czystego żelaza, a niedługo później rozpoczęto badania nad stentami z magnezu [130]. Wyniki tych wczesnych prac zarysowały dwa skrajne wyzwania: żelazo zapewniało obiecującą wytrzymałość mechaniczną, lecz korodowało zbyt wolno, natomiast magnez ulegał biodegradacji szybko (kilka tygodni) i często w sposób niejednorodny [131].

Z tego powodu ani czyste Fe, ani czysty Mg nie spełniały od razu kryteriów „idealnego” wchłanianego stentu [132]. Rozpoczęto więc prace nad modyfikacją składu i formy tych metali, by kontrolować tempo korozji oraz poprawić ich właściwości mechaniczne. Równolegle zainteresowanie naukowców przyciągnął cynk (Zn), pierwiastek o pośrednim potencjale korozyjnym i korzystnych cechach biologicznych. Badania prowadzone od około 2015 roku sugerują, że stopy cynku mogą oferować umiarkowane tempo degradacji (wolniejsze niż Mg, ale znacznie szybsze niż Fe), przy dostatecznej wytrzymałości, zwłaszcza po wzmocnieniu dodatkami stopowymi [133].

Obecnie magnez, żelazo i cynk – wraz z ich stopami – tworzą trójkę głównych kandydatów na metaliczne materiały biodegradowalnych stentów, badanych przez zespoły na całym świecie (Europa – rozwój stentów Mg przez m.in. Biotronik [134]; USA – prace nad stopami Zn [133]; Azja – liczne badania w Chinach nad stopami Mg i Zn [135]).

### 7.1.1. Magnez – rozwój i pierwsze zastosowania kliniczne

W praktyce klinicznej jak dotąd największy stopień zaawansowania osiągnęły stenty magnezowe. Pierwszym urządzeniem tego typu był Absorbable Magnesium Stent (AMS–1) firmy Biotronik, zastosowany po raz pierwszy u ludzi w połowie pierwszej dekady XXI wieku. Badanie PROGRESS–AMS przeprowadzone na 61 pacjentach wykazało całkowitą biodegradację rusztowania w ciągu ok. 4 miesięcy [136]. Krótkie okno czasowego podparcia ściany naczynia skutkowało jednak wysokim odsetkiem restenozy (47%), co ograniczyło perspektywy tej generacji urządzeń. Z drugiej strony, brak przypadków zakrzepicy stentowej czy zawałów serca był potwierdzeniem wysokiej biozgodności magnezu jako materiału implantacyjnego.

Reakcją na ograniczenia AMS–1 było opracowanie nowej konstrukcji – DREAMS 1G [137], czyli pierwszej generacji resorbowalnego metalicznego DES. Zastosowano w nim ulepszony stop magnezu (z pierwiastkami ziem rzadkich) oraz powłokę elucyjną uwalniającą paklitaksel (lek). W badaniu BIOSOLVE–I [138] (46 pacjentów) nie odnotowano przypadków zakrzepicy w stencie, a jedyny zawał uznano za niezwiązany z implantem. Początkowo obserwowano relatywnie duży ubytek światła naczynia (LLL, ang. *late lumen loss*), będący pośrednim wskaźnikiem narastania neointymy. Po 3 latach światło naczynia uległo częściowej normalizacji. Wyniki wskazywały na konieczność dalszych udoskonaleń w zakresie farmakologii i mechaniki stentu.

Przełom kliniczny przyniosła dopiero druga generacja: DREAMS 2G, wprowadzona na rynek w 2016 roku pod nazwą handlową Magmaris® [139]. Urządzenie to zawierało szereg znaczących modyfikacji: jako lek zastosowano sirolimus, rusztowanie było cienkościenne, bardziej elastyczne o grubości przęseł ok. 150  $\mu\text{m}$  oraz nowy stop magnezu zoptymalizowany pod względem odporności korozyjnej. Takie zmiany pozwoliły wydłużyć czas skutecznego podparcia do ok. 3–6 miesięcy oraz osiągnąć niemal całkowitą (95%) resorpcję stentu w ciągu roku. Po zakończeniu procesu biodegradacji obserwowano przywrócenie wazomotoryki ściany naczynia, czyli zdolności naczyń krwionośnych do rytmicznego zwężania i rozszerzania, cechy nieosiągalnej dla klasycznych stentów metalowych [133], [137].

Wyniki badań klinicznych potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo nowej konstrukcji. W badaniu BIOSOLVE–II (123 pacjentów) po 12 miesiącach nie stwierdzono przypadków zakrzepicy stentowej. BIOSOLVE–III (61 pacjentów), obejmujące pacjentów z bardziej złożonymi zmianami naczyniowymi, wykazało TLF na poziomie 6,6% po 24 miesiącach, ponownie bez zakrzepicy. Kluczowym krokiem było uruchomienie

szerokiego rejestru BIOSOLVE-IV (>1600 pacjentów), który potwierdził niski odsetek powikłań także w warunkach codziennej praktyki klinicznej. W oparciu o te dane Magmaris® uzyskał znak CE i wszedł do użytku klinicznego jako pierwszy na świecie biodegradowalny stent metaliczny z takimi referencjami [140].

Pomimo dobrego profilu klinicznego, w 2022 roku Biotronik wstrzymał komercjalizację Magmaris®, koncentrując się na pracach rozwojowych nad jego następcą – DREAMS 3G [141]. Trzecia generacja wprowadza dalsze udoskonalenia konstrukcyjne i materiałowe: cieńsze rusztowanie (prześła 120  $\mu\text{m}$ ), zmodyfikowaną matrycę stopową o bardziej jednorodnym i wolniejszym tempie biodegradacji oraz zoptymalizowane uwalnianie sirolimusu.

W badaniu BIOMAG-I [141] (117 pacjentów, badanie FIM) po 12 miesiącach uzyskano TLF na poziomie 2,6%, średni LLL wynosił  $0,24 \pm 0,36$  mm, a także nie odnotowano żadnych przypadków zakrzepicy. Co istotne, w analizie obrazowej wykonanej po roku wszystkie przęsła były całkowicie niewidoczne [142], co potwierdziło równomierną i skuteczną biodegradację. Po 24 miesiącach obserwacji utrzymano korzystny profil bezpieczeństwa i stabilność wyników.

Obecnie trwa rejestracyjne badanie DREAMS 3G (NCT05540223), rozpoczęte w 2023 roku i obejmujące ponad 1000 pacjentów [143]. Pierwszych wyników można się spodziewać w 2026 roku. Ich pozytywny wynik może umożliwić nie tylko powrót magnezowych stentów do praktyki klinicznej w Europie, lecz także uzyskanie pierwszej w historii aprobaty FDA dla metalicznego rusztowania biodegradowalnego.

### **7.1.2. Cynk – nowy kandydat w badaniach przedklinicznych**

W przeciwieństwie do magnezu, który często degradował zbyt szybko, tracąc podparcie jeszcze przed zakończeniem procesu gojenia śródbłonna, oraz żelaza, którego rozkład jest zbyt wolny i potencjalnie niepełny, cynk oferuje równowagę pomiędzy bioresorpcją a trwałością mechaniczną [144]. Co więcej, cynk wykazuje korzystne właściwości biologiczne: jego jony działają antyproliferacyjnie wobec komórek mięśni gładkich, wykazują niski potencjał prozapalny i nie aktywują płytek krwi, co sprzyja stabilnemu gojeniu rusztowania bez ryzyka zakrzepicy czy nadmiernej hiperplazji neointymy [145].

Cynkowe stenty są na etapie badań przedklinicznych i wczesnych badań *in vivo*. Intensywne prace nad stopami Zn rozpoczęły się około 2015 roku. Do tej pory skupiono się głównie na testach na modelach zwierzęcych oraz ocenie właściwości nowych stopów w warunkach laboratoryjnych. Przykładowo, w Chinach przeprowadzono badanie

długoterminowe *in vivo* stentu wykonanego ze stopu Zn–0,8%Cu, wszczepionego do tętnic wieńcowych świń [135, s. 1]. Stent zachował integralność mechaniczną przez ponad pół roku, a proces jego degradacji rozpoczął się dopiero po ok. 9 miesiącach od implantacji. Po dwóch latach od zabiegu pozostało jedynie 28% objętości materiału w ścianie naczynia, reszta została sukcesywnie zmetabolizowana i usunięta, bez oznak toksyczności, zwapnień czy przewlekłego zapalenia. Jednocześnie badania obrazowe z wykorzystaniem optycznej tomografii koherentnej (ang. *Optical Coherence Tomography*, OCT) i histologiczne wykazały pełną endotelializację już w pierwszym miesiącu od implantacji oraz brak oznak chronicznego stanu zapalnego czy zakrzepów przez cały 24–miesięczny okres obserwacji.

Zaobserwowano, że produkty korozji cynku były sukcesywnie usuwane z miejsca implantacji, a powstała po wchłonięciu przestrzeń wypełniała się prawidłową tkanką. Tak korzystny przebieg degradacji – bez akumulacji resztek, bez zakrzepicy i bez reakcji toksycznych – wskazuje, że stenty cynkowe mogą być biologicznie bezpieczne i zapewniać odpowiednie wsparcie mechaniczne w wymaganym okresie [135]. Jednak konieczne są dalsze badania w tym zakresie.

Rozwój biodegradowalnych stentów metalicznych wciąż znajduje się we wczesnej fazie, a poszukiwanie „idealnego” materiału jest przedmiotem intensywnych badań. W kolejnych sekcjach przedstawiono charakterystykę dwóch głównych klas biodegradowalnych metali – magnezu i cynku – z uwzględnieniem ich właściwości, mechanizmów korozji oraz porównania zalet i wad. Trzeci z istotnych metali, żelazo, zostanie pominięty, ponieważ jest on tematem odrębnego rozdziału w dalszej części pracy.

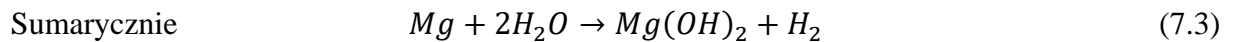
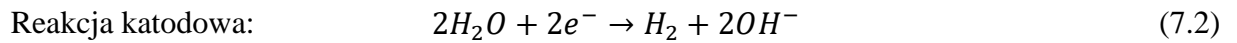
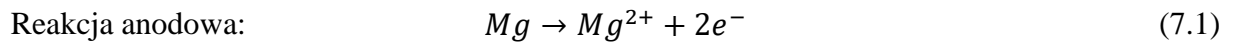
## **7.2. Magnez jako materiał biodegradowalnych stentów metalicznych**

Magnez umożliwił praktyczne zastosowanie biodegradowalnych metali w stentach naczyniowych nie ze względu na swoje optymalne właściwości, lecz z powodu specyficznych reakcji chemicznych w środowisku fizjologicznym, które wymusiły dogłębne zrozumienie mechanizmów korozji i ich kontroli. Ta warstwa chemiczno-biologiczna stanowiła fundament technologii metalicznych BRS oraz punkt odniesienia dla kolejnych materiałów, takich jak cynk i żelazo.

### **7.2.1. Magnez: właściwości materiałowe i chemiczne istotne dla stentów**

W kontakcie z płynami ustrojowymi magnez wykazuje jak silnie anodowy charakter; jego ujemny potencjał (–2,37 V vs. SHE) [146] determinuje tempo degradacji i charakter produktów korozji. Proces rozpoczyna się niemal natychmiast po implantacji: magnez utlenia

się do jonów  $Mg^{2+}$ , a równolegle redukcja wody prowadzi do lokalnego wytwarzania  $OH^-$  i wodoru. Reakcje elektrochemiczne przedstawiono w równaniach (7.1)-(7.3).



W krótkim czasie na powierzchni magnezu powstaje warstwa  $Mg(OH)_2$ , która teoretycznie mogłaby pełnić funkcję bariery ochronnej, jednak w warunkach fizjologicznych pozostaje niestabilna [147]. Wysokie stężenie chlorków w osoczu (100–150 mM) destabilizuje  $Mg(OH)_2$ , prowadząc do cyklicznego tworzenia i rozpadu warstwy pasywnej. Skutkuje to nieregularną i punktową korozją [148]. W przypadku czystego magnezu tempo degradacji może przekraczać 0,5 mm/rok, co jest zbyt szybkie, aby utrzymać funkcję rusztowania przez wymagany okres [139], [149]. Destabilizacja filmu pasywnego uniemożliwia powstanie stabilnej bariery ochronnej i wymusza konieczność regulowania degradacji poprzez kontrolę mikrostruktury stopu oraz modyfikację powierzchni [150].

### 7.2.2. Mechanika: metal lekki, ale nie słaby

Stopowanie magnezu pierwiastkami metalicznymi stanowi podstawową metodę poprawy jego właściwości mechanicznych oraz kontroli procesów korozyjnych. Odpowiedni dobór dodatków umożliwia rafinację mikrostruktury, zwiększenie granicy plastyczności i wytrzymałości na rozciąganie, a także uzyskanie bardziej jednorodnej biodegradacji w środowisku fizjologicznym. Stopy magnezu, takie jak WE43 i ZE21, stabilizują mikrostrukturę dzięki obecności drobnych wydzieleni faz międzymetalicznych (np.  $Mg_{12}RE$ ,  $Mg_{12}Nd$ ,  $Mg_2Ca$ ), co prowadzi do umocnienia wydzieleniowego i rafinacji ziarna. W rezultacie możliwe jest jednoczesne zwiększenie wytrzymałości mechanicznej oraz korzystna modyfikacja procesów korozyjnych, co ma fundamentalne znaczenie dla zastosowań stentowych [130]:

- czysty Mg:  $E \sim 45$  GPa,  $\sigma_{UTS} \sim 150\text{--}200$  MPa,  $R_{p0,2} < 100$  Mpa [151],
- stopy Mg:  $\sigma_{UTS} > 250$  MPa,  $R_{p0,2} > 150$  MPa, plastyczność 8–12% [152], [153],

Pomimo znaczącej poprawy właściwości mechanicznych, stenty magnezowe nadal wymagają grubszych pręseł niż konstrukcje ze stopów CoCr (80–90  $\mu m$ ) [154]. W przypadku

rusztowań magnezowych stanowi to kompromis pomiędzy wymaganą wytrzymałością mechaniczną a akceptowalną profilowością implantu [155]. Ograniczenie to wynika nie tylko z geometrii, lecz przede wszystkim z niskiego modułu sprężystości stopów magnezu, który ogranicza możliwość dalszej miniaturyzacji przęseł bez istotnej utraty siły promieniowej rusztowania.

Kombinacja odpowiedniego doboru składu stopu, kontroli mikrostruktury oraz modyfikacji powierzchni umożliwiła opracowanie stentów magnezowych zapewniających efektywne podparcie naczynia przez 3–6 miesięcy. Następnie stenty te ulegają stopniowej biodegradacji, prowadzącej do niemal całkowitej resorpcji w ciągu około 12 miesięcy [156].

### 7.2.3. Biologia degradacji magnezu

Procesy korozji stopów magnezu bezpośrednio przekładają się na lokalną odpowiedź biologiczną ściany naczynia. Uwalnianie jonów  $Mg^{2+}$  oraz umiarkowane, przejściowe podniesienie pH w mikrośrodowisku implantu modulują zachowanie kluczowych populacji komórkowych. W przypadku komórek śródbłonna obserwuje się przyspieszoną migrację i proliferację, co sprzyja wczesnej reendotelializacji powierzchni stentu [157]. Jednocześnie jony magnezu hamują proliferację komórek mięśni gładkich naczyń, m.in. poprzez modulację sygnalizacji zależnej od jonów wapnia oraz osi PDGF (ang. *platelet-derived growth factor*), co ogranicza rozwój neointymy [158]. W odpowiedzi zapalnej obserwuje się zmianę fenotypu makrofagów w kierunku mniej prozapalnym, co sprzyja wygaszaniu miejscowego stanu zapalnego wokół implantu [159], [160].

Równocześnie na powierzchni degradującego stopu powstają wtórne produkty korozji, takie jak fosforany magnezu oraz apatyty Ca–Mg, które tworzą przejściową warstwę mineralną częściowo stabilizującą powierzchnię materiału i modyfikującą dalszą degradację [150]. Szczególnej kontroli inżynierskiej wymaga lokalne wydzielanie wodoru, będące nieuniknionym efektem reakcji katodowej towarzyszącej korozji magnezu. W pierwszych generacjach stentów tempo ewolucji  $H_2$  było zbyt wysokie, co prowadziło do powstawania mikropęcherzyków gazu oddzielających przęśla od ściany naczynia [154], [161]. Zastosowanie zoptymalizowanych stopów, takich jak WE43M2 (modyfikowana wersja stopu WE43 o bardziej jednorodnej mikrostrukturze i wolniejszej kinetyce korozji), oraz odpowiednich powłok pasywujących pozwoliło istotnie ograniczyć to zjawisko [161]. Całkowita eliminacja wydzielania wodoru nie jest jednak możliwa ze względu na fundamentalny charakter reakcji elektrochemicznych zachodzących podczas degradacji magnezu. Współczesne projektowanie stentów magnezowych koncentruje się zatem na równoważeniu szybkości reakcji anodowych

i katodowych, aby degradacja przebiegała możliwie jednorodnie w całej objętości rusztowania [159].

Na tej podstawie widać, że biodegradowalne rusztowanie metaliczne może być stabilne, przewidywalne i klinicznie skuteczne. Doświadczenia z Magmaris® [139] i DREAMS 3G [141] wykazały, że degradację magnezu można kontrolować w taki sposób, aby odpowiadała klinicznie pożądanej trajektorii:

**podparcie przez 3–6 miesięcy → utrata integralności → niemal pełna resorpcja po roku.**

Taki przebieg degradacji znacznie lepiej odpowiada czasowi biologicznego gojenia naczyń niż w przypadku pierwotnych konstrukcji, w których rusztowanie zanikało przed przejęciem funkcji podparcia przez ścianę naczyń. Istotne jest również, że po resorpcji rusztowania obserwowano powrót wazomotoryki, co stanowi kluczowy element filozofii „leave nothing behind”.

Jednocześnie badania nad magnezem ujawniły jego naturalne ograniczenia, takie jak trudność w osiągnięciu jednorodnej korozji, nieuchronność produkcji wodoru, wrażliwość na środowisko chlorków oraz konieczność stosowania stosunkowo grubych przeseł. Problemy te stały się impulsem do poszukiwania alternatywnego materiału, który zachowa zalety magnezu, lecz będzie wymagał mniejszej inżynierskiej kompensacji.

W tym kontekście cynk stał się naturalnym kolejnym krokiem jako materiał o bardziej zrównoważonej reaktywności, pozbawiony problemu gwałtownej ewolucji  $H_2$  i predysponowany do bardziej jednorodnej degradacji.

### **7.3. Cynk jako materiał na biodegradowalne stenty naczyniowe**

Cynk jest metalem znanym przede wszystkim z odporności na korozję, co znajduje zastosowanie w powłokach ocynkowanych chroniących stal. Umiarkowana reaktywność cynku sprawia, że stanowi on atrakcyjny materiał biodegradowalny; koroduje wolniej niż magnez, lecz szybciej niż metale szlachetne, co plasuje go w optymalnym zakresie dla zastosowań stentowych. Biologicznie cynk pełni rolę pierwiastka śladowego niezbędnego dla organizmu, będąc kofaktorem setek enzymów oraz uczestnicząc w syntezie białek, procesie gojenia ran i funkcjonowaniu układu immunologicznego [162]. W niskich stężeniach wykazuje wysoką biogodność – jony  $Zn^{2+}$  są obecne we krwi w stężeniu około 10–20  $\mu\text{g/dL}$ , a ich poziom jest regulowany przez białka wiążące, takie jak metalotioneiny [163], [164]. Nadmiar cynku może jednak prowadzić do toksyczności komórkowej, hamowania podziałów komórkowych, wywoływania stresu oksydacyjnego oraz wypierania miedzi z enzymów, co podkreśla konieczność kontrolowanego uwalniania  $Zn^{2+}$  ze stentu [165].

### 7.3.1. Korozja i produkty degradacji – chemia „złotego środka”

Standardowy potencjał cynku ( $-0,76$  V vs. SHE) [166] jest znacznie wyższy niż magnezu ( $-2,37$  V), co przekłada się na wolniejszą i bardziej przewidywalną degradację. Korozja przebiega poprzez:

- utlenianie cynku do  $Zn^{2+}$ ,
- redukcję wody z wytwarzaniem wodoru (znacznie mniej intensywną niż w Mg),
- powstawanie powierzchniowego  $Zn(OH)_2$ .

W osoczu sytuacja szybko się komplikuje chemicznie: obecność  $CO_2$  i jonów fosforanowych prowadzi do przekształcania wodorotlenku cynku w zasadowe węglany i fosforany cynku. Te wtórne produkty korozji są słabo rozpuszczalne ( $K_{sp} \leq 10^{-16}$ ), tworzą względnie ciągłą warstwę barierową, która nie zatrzymuje całkowicie degradacji, ale wyraźnie ją spowalnia [167].

W praktyce zapewnia to cechę nieobecną w przypadku magnezu – skłonność do pasywacji i bardziej jednorodną, „wyrównaną” korozję zamiast agresywnych wżerów. Podpory stentu ścieniają się równomiernie, zamiast nagle pękać w miejscach lokalnej utraty przekroju.

W modelach zwierzęcych stenty cynkowe wykazują stopniową utratę objętości w ciągu miesięcy, a nie tygodni [168]. Po upływie roku rusztowanie nadal zapewnia odpowiednie podparcie, natomiast po dwóch latach pozostają jedynie śladowe ilości produktów korozji, które są włączane w przebudowaną ścianę naczyń lub usuwane systemowo. Zjawisko to, określane jako „czyste zniknięcie”, stanowi jedną z głównych zalet cynku – w miejscu implantacji nie obserwuje się twardych, nieresorbowalnych pozostałości, a światło naczyń po całkowitej resorpcji wykazuje histologicznie cechy zagojenia, a nie blizny po urządzeniu [161,162].

### 7.3.2. Odpowiedź biologiczna – między regeneracją a toksykologią

Choć toksykologia kojarzy cynk raczej z gorączką metaliczną i zatruciami przy dużych dawkach, skala tych zjawisk jest zupełnie inna niż przy powolnej korozji rusztowania. Przy kontrolowanym tempie korozji stężenia  $Zn^{2+}$  w mikrośrodowisku utrzymują się na poziomie  $5\text{--}50$   $\mu\text{M}$  – czyli zbliżonym do stężeń fizjologicznych. W tym stężeniu działają wręcz pro-regeneracyjnie: stymulują proliferację fibroblastów i komórek śródbłonna, przyspieszają gojenie oraz sprzyjają odbudowie bariery naczyniowej [162]. W modelach wieńcowych pełną endotelializację stentu Zn–Cu obserwowano już po około miesiącu, bez cech przewlekłego

stanu zapalnego, zwapnień czy masywnej hiperplazji neointymy [168]. Reakcja zapalna wokół stentów cynkowych ma zwykle charakter łagodny – dominują cienkie warstwy tkanki włóknistej, a nacieki komórkowe ustępują wraz z postępem degradacji [135], [169].

Jedna z hipotez zakłada, że cynk wykazuje działanie przeciwdrobnoustrojowe – jony  $Zn^{2+}$  hamują rozwój bakterii, co zmniejsza ryzyko infekcji wokół implantu i pośrednio ogranicza stan zapalny [163], [164]. W przypadku naczyń wieńcowych istotne jest również, że cynk nie wywołuje skurczu naczynia; przeciwnie, jony  $Zn^{2+}$  mogą wykazywać działanie wazorelaksacyjne poprzez modulację kanałów jonowych oraz tlenu azotu [170]. Pod względem hemokompatybilności powierzchnie cynkowe nie wykazują istotnie większej trombogenności niż klasyczne materiały stentowe, a brak incydentów zakrzepicy w dotychczasowych badaniach przedklinicznych potwierdza ten korzystny profil [135].

### 7.3.3. Inżynieria stopów – od kruchego metalu do materiału na rusztowanie

Z punktu widzenia czystej mechaniki cynk startuje z niekorzystnej pozycji: jako metal heksagonalny w stanie lanym jest miękki, ale jednocześnie kruchy – o niskiej wytrzymałości na rozciąganie i minimalnym wydłużeniu przy zerwaniu.

Charakteryzuje się:

- $\sigma_{UTS} \sim 80\text{--}120$  MPa[144],
- wydłużenie względne  $< 2\%$  [132],
- oraz wysoka kruchość transkryształiczna.

W takiej niezmodyfikowanej postaci cynk nie nadaje się do zastosowania w stentach, które muszą wytrzymać rozprężenie balonem oraz cykliczne obciążenia pulsacyjne. Dopiero proces stopowania umożliwił wykorzystanie cynku jako materiału implantacyjnego. Przykłady dodatków stopowych stosowanych w stopach cynku oraz ich podstawowe funkcje materiałowe przedstawiono w Tabeli 7.1.

Tabela 7.1 Zestawienie najczęściej stosowanych dodatków stopowych do cynku oraz ich wpływ na właściwości mechaniczne.

| Dodatek | Funkcja   | Przykładowy efekt                    | Źródło       |
|---------|---|--------------------------------------|--------------|
| Mg      | rozdrabnianie ziarna, zwiększenie wytrzymałości | $\sigma_{UTS}$ 250–300 MPa           | [144], [171] |
| Ca      | zwiększenie ciągliwości, regulacja korozji      | wydłużenie 10–20%                    | [172]        |
| Li      | znaczne umocnienie stałe                        | $\sigma_{UTS} > 300$ MPa             | [173]        |
| Mn      | poprawa odporności zmęczeniowej                 | mniejsze pęknięcia zmęczeniowe       | [174]        |
| Cu      | lekkie przyspieszenie korozji, fungicyd         | pełna endotelializacja $< 1$ miesiąc | [168]        |

W praktyce klinicznej celem nie jest znalezienie stopu o najwyższej wytrzymałości, lecz takiego, który zapewni podparcie stentu przez 12–18 miesięcy, a następnie ulegnie kontrolowanej degradacji.

Dobrze zaprojektowane stopy cynku (np. Zn–Mg–Ca, Zn–Li, Zn–Cu) osiągają parametry porównywalne z magnezowymi stopami BRS, przy jednoczesnej korzystniejszej stabilności elektrochemicznej. Dzięki temu cynk umożliwia projektowanie przęseł o grubości 120–150  $\mu\text{m}$ , a w przyszłości potencjalnie poniżej 100  $\mu\text{m}$ , pod warunkiem dalszej optymalizacji składu stopu i mikrostruktury.

Sprzężenie chemii i inżynierii jest kluczowe: każdy dodatek stopowy wpływa jednocześnie na mikrostrukturę, właściwości mechaniczne oraz elektrochemię materiału. Faza wzmacniająca stop może jednocześnie lokalnie przyspieszać korozję, dlatego optymalny skład powinien zapewniać nie tylko odpowiednią wytrzymałość i plastyczność, ale także umiarkowaną szybkość degradacji oraz jednorodny front korozji. Prototypy stentów Zn–Cu i Zn–Mg potwierdzają, że taki kompromis jest możliwy – rusztowanie utrzymuje mechaniczne podparcie przez kilkanaście miesięcy, a następnie stopniowo ulega resorpcji bez pozostawiania sztywnej blizny w ścianie naczynia [168].

Cynk, choć nie jest materiałem idealnym, jako kandydat na biodegradowalny stent naczyniowy charakteryzuje się wyjątkowo zrównoważonym profilem. Wykazuje wolniejsze tempo reakcji niż magnez, lecz szybsze niż żelazo, tworzy pasywną warstwę produktów korozji sprzyjającą jednorodnemu ścięczeniu przęseł, a jego jony są zgodne z fizjologią organizmu. Inżynieria stopów umożliwiła przekształcenie kruchego metalu w materiał odpowiedni do pracy w wymagającym środowisku tętnicy wieńcowej. Jeśli przyszłe badania kliniczne potwierdzą dotychczasowe obserwacje przedkliniczne, cynkowe BRS mogą stać się naturalnym następcą magnezu, oferując rozwiązanie wymagające mniejszej liczby kompromisów inżynierskich między mechaniką, degradacją i biologią, przy jednoczesnym zachowaniu zasady *leave nothing behind*.

## **7.4. Inne metale biodegradowalne – krótkie omówienie**

Choć główną oś rozwoju metalicznych BRS wyznaczają magnez, cynk i żelazo, równolegle testowane są także inne metale, które mogą wypełnić nisze pozostawione przez te trzy pierwiastki, na przykład poprzez lepszą nośność, bardziej przewidywalną korozję lub unikatowe właściwości fizyczne. Dwa materiały, które regularnie powracają w literaturze, to molibden i wolfram.

### **7.4.1. Molibden**

Molibden (Mo) przez lata pozostawał na marginesie biomateriałów — głównie z powodu wysokiej temperatury topnienia i trudnej obróbki plastycznej. Dopiero selektywne

topienie laserowe proszków o sferoidalnej morfologii pozwoliło uzyskać pełnowymiarowe rusztowania. Stenty o ściankach  $\leq 100 \mu\text{m}$  uzyskane tą techniką osiągają UTS przekraczającą 800 MPa, a w próbie osiowej wytrzymują siłę rzędu 1,5 kN, pozostając jednocześnie bardziej sztywne promieniowo niż analogiczne mini-rurki ze stopów Mg i Zn [175].

W warunkach *in vitro*, po 30 dniach ekspozycji w roztworze Hanksa, na powierzchni Mo tworzy się nieregularna, niepasywująca warstwa produktów degradacji o średniej grubości  $\sim 9,8 \mu\text{m}$  (zakres 1,6–23  $\mu\text{m}$ ), zdominowana przez mieszaninę  $\text{MoO}_2/\text{MoO}_3$ ; odpowiada to szybkości korozji ok.  $0,12 \text{ mm} \cdot \text{rok}^{-1}$  [176].

Badania *in vivo* (aorta szczura) wykazały [176]:

- po 1 miesiącu wczesne, powierzchniowe naloty korozyjne,
- po 3 miesiącach cienką, jednorodną warstwę  $\text{MoO}_2$ ,
- brak martwicy, hiperplazji neointymy, zwapnień i reakcji zapalnej.

Cytotoksyczność i hemokompatybilność wypadają zaskakująco dobrze; komórki śródbłonna i mięśni gładkich naczyń krwionośnych zachowują pełną żywotność w ekstraktach Mo, hemoliza  $<0,3\%$ , a płytki utrzymują stan nieaktywowany. Sprzyja temu naturalny metabolizm jonów molibdenianowych ( $\text{MoO}_4^{2-}$ ), które nie kumulują się w tkankach, choć konieczne jest długoterminowe monitorowanie [175], [176].

Molibden wyróżnia się rzadko spotykaną wśród metali biodegradowalnych kombinacją cech, obejmującą bardzo wysoką wytrzymałość mechaniczną umożliwiającą projektowanie przeseł o grubości poniżej 100  $\mu\text{m}$ , umiarkowaną i względnie jednorodną degradację, dobrą cytokompatybilność oraz hemokompatybilność, a także brak agresywnej reakcji zapalnej w otaczających tkankach. Pod względem czasu zapewnianego podparcia mechanicznego molibden plasuje się pomiędzy magnezem a żelazem, oferując potencjał do zastosowań wymagających wysokiej sztywności przy ograniczonej grubości przeseł. Głównym wyzwaniem pozostaje dostosowanie szybkości resorpcji do przebudowy ściany naczynia, zwłaszcza w kontekście ograniczonej liczby danych długoterminowych ( $>12$  miesięcy *in vivo*).

#### **7.4.2. Wolfram**

Wolfram (W), ekstremalnie gęsty ( $19,3 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ ), odporny chemicznie i praktycznie nierozpuszczalny w warunkach fizjologicznych — nie nadaje się na rdzeń biodegradowalnego stentu [177]. Ekstrakty z powłok W nie wykazują cytotoksyczności wobec HUVEC ani VSMC, nie aktywują płytek i nie nasilają trombogenności [178]. Problem jest inny, wolfram praktycznie nie degraduje [179]. Jego tempo rozpuszczania w płynach fizjologicznych ( $0,005\text{--}0,02 \text{ mm} \cdot \text{rok}^{-1}$ ) oznacza wieloletnią lub trwałą obecność w tkance.

Obecnie jego zastosowanie koncentruje się przede wszystkim na funkcjonalnych powłokach poprawiających widoczność implantów w obrazowaniu medycznym, szczególnie metodą tomografii komputerowej (ang. *computed tomography*, CT).

Cienkie powłoki W (<10 μm) nanoszone na stenty Fe–Mn niemal podwajają kontrast CT przy braku wpływu na mechanikę czy cytotoksyczność. Z punktu widzenia elektrochemii wolfram jest pasywny: nie tworzy ogniw galwanicznych z Fe/Mn i jedynie minimalnie wpływa na degradację stopu bazowego [177].

Wolfram prawdopodobnie pozostanie materiałem markerowym, a nie strukturalnym. Jego bardzo dobra widoczność w promieniowaniu RTG sprawia, że jest idealny do stosowania w powłokach obrazowych, jednak brak biodegradacji ogranicza jego zastosowanie do warstw o kontrolowanej grubości i czasie ekspozycji.

Podsumowując, magnez i cynk są obecnie najbardziej perspektywicznymi metalami do zastosowań w biodegradowalnych rusztowaniach, ponieważ zapewniają kontrolowaną degradację – od kilku miesięcy w przypadku magnezu do około dwóch lat dla cynku – przy jednoczesnym zachowaniu odpowiedniego podparcia mechanicznego. Pozostałe metale biodegradowalne, mimo interesujących właściwości niszowych, nie spełniają obecnie jednocześnie wymagań mechanicznych, technologicznych i biologicznych stawianych rusztowaniom naczyniowym.

W przypadku magnezu kluczowy jest anodowo–katodowy mechanizm korozji z powstawaniem  $Mg(OH)_2$  i  $H_2$ , którego modulacja poprzez stopowanie oraz powłoki ochronne pozwala uzyskać klinicznie użyteczny okres efektywnego podparcia.

Cynk natomiast oferuje najkorzystniejszą równowagę między mechaniką a tempem degradacji, a jego stopy osiągają parametry wytrzymałościowe umożliwiające realne zastosowanie w rusztowaniach naczyniowych. Korozja Zn przebiega bardziej jednorodnie niż w przypadku Mg, a jej produkty są biologicznie obojętne i stopniowo resorbowane.

## 8. Żelazo

Wśród metali badanych jako materiały do biodegradowalnych implantów naczyniowych żelazo zajmuje szczególne, choć kontrowersyjne miejsce. Wynika to z połączenia korzystnych właściwości mechanicznych i dobrej biogodności z istotnymi ograniczeniami degradacyjnymi. Ograniczenia te dotyczą nie tylko tempa ubytku masy materiału, ale także charakteru powstającej warstwy produktów korozji, jej stabilności oraz wpływu na lokalne środowisko chemiczne i biologiczne. Złożoność tych zjawisk sprawiła, że przez długi czas żelazo postrzegano jako materiał nieoptymalny do zastosowań w bioresorbowalnych rusztowaniach naczyniowych. W skrajnych ocenach określano je nawet jako „ślepą uliczkę” rozwoju BRS [180].

Mimo tych ograniczeń badań nad żelazem nie zaprzestano. Przeciwnie, stały się one jednym z najbardziej intensywnie rozwijanych kierunków w obszarze biodegradowalnych biomateriałów metalicznych i obejmują modyfikacje powierzchniowe, stopowanie, inżynierię porowatości oraz rozwój nowych technik przetwarzania [181]. **Celem niniejszego rozdziału nie jest idealizacja żelaza, lecz krytyczna analiza jego rzeczywistego potencjału i ograniczeń w świetle współczesnej wiedzy materiałowej. Ma to stanowić punkt odniesienia dla dalszych rozważań doświadczalnych.**

### 8.1. Właściwości chemiczne

Złożony obraz zastosowania żelaza jako materiału stentowego wynika przede wszystkim z jego fundamentalnych właściwości chemicznych i elektrochemicznych. To one determinują nie tylko tempo i mechanizm korozji, ale także charakter produktów utleniania, ich stabilność w środowisku fizjologicznym oraz sposób oddziaływania z tkankami. Zanim omówione zostaną strategie poprawy bioresorbowalności Fe, konieczne jest przedstawienie kluczowych cech tego pierwiastka: jego reaktywności, stanów utlenienia, zachowania w roztworach o parametrach fizjologicznych oraz wpływu na otoczenie biologiczne.

Żelazo, jako metal przejściowy o konfiguracji elektronowej  $[\text{Ar}]3d^64s^2$ , charakteryzuje się bogactwem stanów utlenienia. Dominują stopnie +2 i +3, które łatwo przechodzą jeden w drugi w obecności tlenu i wody. Ta podatność Fe na reakcje redoks ma istotne znaczenie dla mechanizmu korozji, ponieważ szybkość konwersji  $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$  oraz stabilność powstających produktów utleniania silnie zależą od warunków lokalnych, takich jak pH, potencjał elektrochemiczny czy dostępność tlenu. W temperaturze pokojowej stabilna jest faza  $\alpha$ -Fe (ferryt, struktura BCC), wyróżniająca się wysokim modułem Younga (~210 GPa)

oraz granicą plastyczności rzędu 100–120 MPa [182]. Dzięki tym właściwościom nawet cienkościenne elementy z czystego żelaza zachowują odpowiednią sztywność radialną. Umożliwia to konstruowanie rusztowań o relatywnie małej grubości pręseł [183], [184], [185].

Jego potencjał standardowy pary  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}$  ( $E^\circ = -0,44 \text{ V vs SHE}$ ) sytuuje żelazo pomiędzy cynkiem ( $-0,76 \text{ V}$ ) a metalami szlachetnymi oraz wyraźnie powyżej bardzo aktywnego magnezu ( $-2,37 \text{ V}$ ). Oznacza to, że Fe jest metalem umiarkowanie reaktywnym, jego korozja zachodzi spontanicznie, ale z ograniczoną szybkością, głównie z powodu powstawania nierozpuszczalnych produktów utleniania. W środowisku fizjologicznym przyjmują one postać mieszaniny tlenków ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), wodorotlenków ( $\text{Fe}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Fe}(\text{OH})_3$ ) oraz, przy obecności jonów fosforanowych, trudno rozpuszczalnych fosforanów żelaza, takich jak vivianit ( $\text{Fe}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ). Charakter i stabilność tych warstw są kluczowe dla dalszej degradacji, ponieważ tlenki żelaza tworzą układy wielowarstwowe o zróżnicowanej przewodności. Mogą one zarówno spowalniać, jak i umożliwiać dalszą korozję poprzez defekty strukturalne i transport jonów.

Pomimo generowania jonów  $\text{Fe}^{2+}$  i  $\text{Fe}^{3+}$  podczas biodegradacji, żelazo nie wykazuje istotnej toksyczności *in vivo*. Wynika to z istnienia sprawnego systemu homeostazy żelaza – głównie transferyny, ferrytyny i hemosyderyny – który umożliwia wiązanie, transport i magazynowanie jonów w ilościach znacznie przekraczających stężenia uwalniane z biodegradowalnych implantów [10]. Z tego powodu FDA nie określa limitów zawartości żelaza w wyrobach medycznych, a dostępne badania jednoznacznie wskazują, że implanty żelazne nie prowadzą do patologicznej akumulacji Fe w narządach ani do zaburzeń gospodarki żelazowej organizmu [186], [187].

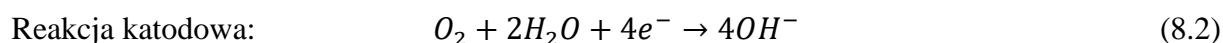
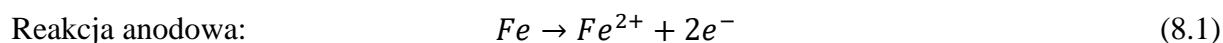
Przedstawione właściwości chemiczne żelaza determinują jego podatność na procesy elektrochemiczne w środowisku fizjologicznym oraz sprzyjają tworzeniu złożonej i dynamicznej warstwy produktów korozji, której charakter i stabilność mają kluczowe znaczenie dla dalszych rozważań w niniejszej pracy.

## **8.2. Mechanizmy korozji i biodegradacji czystego żelaza w środowisku fizjologicznym**

### **8.2.1. Elektrochemiczny mechanizm korozji żelaza**

W przeciwieństwie do układów polimerowych omówionych w rozdziale 6 degradacja materiałów żelaznych zachodzi poprzez klasyczne procesy elektrochemiczne

charakterystyczne dla metali i związków nieorganicznych. W środowisku wodnym żelazo ulega anodowemu rozpuszczaniu do jonów  $Fe^{2+}$ , podczas gdy na obszarach katodowych równocześnie zachodzi redukcja tlenu rozpuszczonego w medium. Procesy te są opisane podstawowymi reakcjami elektrochemicznymi (8.1) i (8.2).



Szybkość reakcji anodowych i katodowych zachodzących na powierzchni żelaza podlega klasycznej kinetyce elektrochemicznej. W warunkach korozji istotna jest zależność między prądem korozyjnym a nadpotencjałem  $\eta$ , opisywana równaniem Butlera–Volmera (8.3).

$$i = Ai_0 \left\{ \exp \left[ \frac{(1-\alpha)nF}{RT} (E - E_{eq}) \right] - \exp \left[ -\frac{\alpha nF}{RT} (E - E_{eq}) \right] \right\} \quad (8.3) [188]$$

gdzie:

$i$  — natężenie prądu, [A]

$i_0$  — gęstość prądu wymiany, [ $A/m^2$ ]

$E$  — potencjał elektrody, [V]

$E_{eq}$  — równowagowy potencjał elektrody, [V]

$A$  — powierzchnia aktywna elektrody, [ $m^2$ ]

$T$  — temperatura bezwzględna, [K]

$n$  — liczba elektronów biorących udział w reakcji elektrodowej

$F$  — stała Faradaya

$R$  — stała gazowa

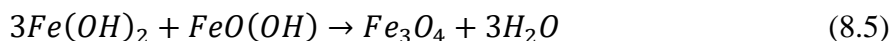
$\alpha$  — współczynnik symetrii reakcji elektrodowej (bezwymiarowy)

W środowisku fizjologicznym procesy anodowe i katodowe żelaza zazwyczaj przebiegają w zakresie, w którym stosuje się przybliżenie Tafela. Zależność  $\log i \sim \eta$  umożliwia powiązanie zmian mikrostruktury lub składu chemicznego z obserwowaną szybkością degradacji. Analiza kinetyczna jest szczególnie użyteczna w porównaniach próbek o różnej wielkości ziarna, stopniu odkształcenia lub domieszkowaniu, ponieważ parametry Tafelowskie odzwierciedlają energię aktywacji procesów elementarnych na granicy faz metal–elektrolit.

Powstające jony  $OH^{-}$  reagują z  $Fe^{2+}$  tworząc wodorotlenek żelaza(II) (rów. 8.4):



Wodorotlenek ten jest nietrwały i łatwo przechodzi w  $Fe(OH)_3$  w obecności tlenu. W środowisku fizjologicznym  $Fe(OH)_3$  (częściowo odwodniony  $FeO(OH)$ ) przekształca się dalej w mieszaninę faz tlenkowych. Szczególne znaczenie ma magnetyt  $Fe_3O_4$  – mieszany tlenek żelaza(II,III) powstający m.in. zgodnie z równaniem reakcji (8.5):



Warstwa  $Fe_3O_4$  zwykle tworzy stosunkowo zwartą strukturę i bywa traktowana jako warstwa pasywna, która ogranicza bezpośredni kontakt metalu z elektrolitem i tymczasowo spowalnia dalszą korozję [189]. Na powierzchni mogą również powstawać inne odmiany produktów korozji, takie jak goethyt ( $\alpha$ - $FeOOH$ ), lepidokrokit ( $\gamma$ - $FeOOH$ ) czy akaganeit ( $\beta$ - $FeOOH$ ), przy czym ta ostatnia jest stabilizowana przez obecność jonów  $Cl^{-}$ . Obecność anionów fizjologicznych sprzyja również tworzeniu soli, takich jak węglany (np.  $FeCO_3$ ) oraz fosforany żelaza(II/III), w tym vivianit [40].

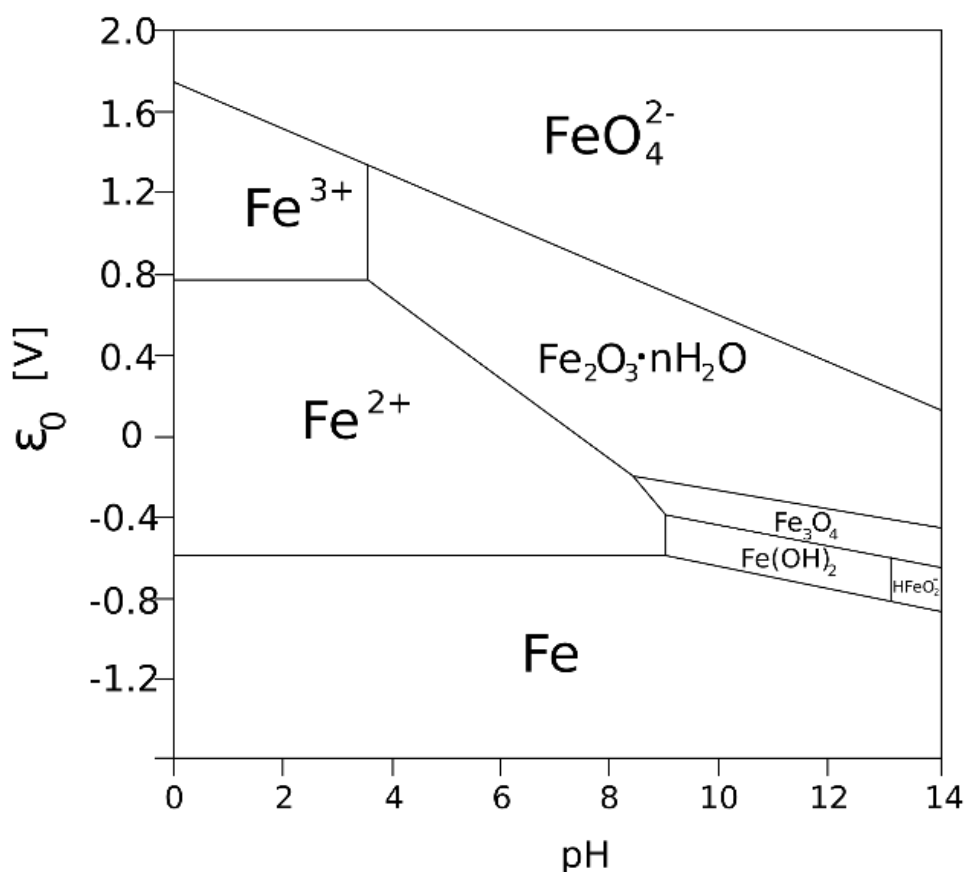
Warstwy tlenkowe powstające na powierzchni żelaza charakteryzują się licznymi defektami strukturalnymi, takimi jak wakancje kationowe, defekty anionowe oraz miejsca międzywęzłowe, które bezpośrednio determinują ich przewodnictwo. W magnetycie dominującym mechanizmem transportu elektronów jest ruch polaronów, (mechanizm skokowy, w którym elektron przemieszcza się pomiędzy centrami  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$ , sprzężony z lokalnym odkształceniem sieci tlenkowej), natomiast w fazach bogatych w  $Fe^{3+}$  przewodnictwo jonowe odgrywa większą rolę [190]. Różnorodność defektów powoduje, że warstwa produktów korozji może jednocześnie ograniczać dostęp elektrolitu i umożliwiać transport jonów  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$ ,  $OH^{-}$  oraz  $Cl^{-}$ . W praktyce tlenki żelaza nie stanowią klasycznej bariery ochronnej, lecz dynamiczny układ o właściwościach zależnych od stopnia uwodnienia, potencjału oraz pH mikrośrodowiska [191].

Należy podkreślić, że warstwy produktów korozji nie mają charakteru monolitycznego – tworzą układ wielowarstwowy o zróżnicowanej przewodności elektronowej i jonowej. Magnetyt charakteryzuje się stosunkowo wysokim przewodnictwem elektronowym, natomiast warstwy bogate w  $Fe^{3+}$ , zwłaszcza formy  $Fe_2O_3/FeOOH$ , wykazują większą oporność. Zmienność strukturalna i elektryczna tych warstw odgrywa kluczową rolę w kontroli dalszej degradacji materiału [191].

Szczególne znaczenie dla mechanizmu korozji żelaza ma etap przejścia  $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$ , którego szybkość jest ograniczana dostępnością tlenu oraz lokalnym potencjałem redoks. Ponieważ w warunkach słabo natlenionych utlenianie  $\text{Fe}^{2+}$  jest procesem spowolnionym, powstają wtedy łatwo fazy mieszane, takie jak magnetyt  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , zawierające zarówno  $\text{Fe}^{2+}$ , jak i  $\text{Fe}^{3+}$ . Natomiast w strefach lepiej natlenionych dominują produkty bogate w  $\text{Fe}^{3+}$ , takie jak goethyt czy lepidokrokit. W konsekwencji nawet niewielkie różnice w dyfuzji tlenu w mikroobszarach powierzchni prowadzą do zróżnicowanej lokalnie morfologii warstw tlenkowych oraz do powstawania mozaikowych struktur o zmiennej przewodności elektronowej i jonowej.

Powstawanie  $\text{OH}^-$  w reakcji katodowej może lokalnie podnosić pH. W warunkach *in vitro* odnotowuje się wzrost pH medium o ok. 0,5 jednostki w ciągu 4 tygodni [192]. W organizmie efekt ten jest amortyzowany buforami fizjologicznymi, choć w mikrośrodowisku przy powierzchni implantu możliwe są niewielkie odchylenia pH sprzyjające odkładaniu fosforanów lub – przeciwnie – zakwaszeniu pod warstwami białkowymi [193].

Stabilność i skład warstw produktów korozji są w dużym stopniu zależne od potencjału i pH. Zależność stabilności termodynamicznej form żelaza od pH i potencjału przedstawiono na Rys. 8.1. W warunkach fizjologicznych (pH około 7,4, Eh około 0,2 V względem SHE) żelazo metaliczne jest termodynamicznie metastabilne, a obszar stabilności obejmuje głównie fazy tlenkowe. Oznacza to, że korozja żelaza jest procesem nieuniknionym, a jej rzeczywista szybkość zależy głównie od kinetyki i właściwości powstających warstw powierzchniowych.



Rys. 8.1 Diagram Pourbaix (E–pH) dla układu Fe–H<sub>2</sub>O w 25 °C, przedstawiający stabilne obszary termodynamiczne Fe(0), jonów Fe<sup>2+</sup>/Fe<sup>3+</sup> oraz produktów utlenienia (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Fe(OH)<sub>3</sub>). Źródło: [194]

Nierównomierność powierzchni żelaza, wynikająca z obecności granic ziaren, różnic w stopniu utlenienia lub niewielkich wtrąceń obcych pierwiastków, prowadzi do spontanicznego powstawania mikroogniw korozyjnych. Obszary o wyższym potencjale, takie jak fragmenty bogatsze w Fe<sup>3+</sup> lub bardziej utlenione, pełnią funkcję katod, natomiast bardziej reaktywne rejony stają się anodami. Skutkuje to lokalną intensyfikacją rozpuszczania, a w warunkach biologicznych prowadzi do powstawania stref wżerów lub nieregularnej degradacji. Zjawisko to jest szczególnie istotne dla materiałów o drobnoziarnistej mikrostrukturze oraz próbek porowatych, w których zmienność warunków natlenienia dodatkowo potęguje efekt różnic w natlenieniu mikroobszarów powierzchni.

### 8.2.2. Wpływ tlenu, przepływu i środowiska na szybkość degradacji

Kinetyka korozji żelaza jest silnie uzależniona od dostępności tlenu, który działa jako czynnik katodowy. Wzrost stężenia rozpuszczonego tlenu przyspiesza proces utleniania żelaza, natomiast jego deficyt spowalnia korozję [195]. Badania wykazały, że w typowych warunkach *in vitro* stężenie tlenu bywa dwukrotnie wyższe niż w żywych tkankach. Na przykład w roztworach testowych stężenie tlenu wynosi około 8 mg/L, podczas gdy we krwi człowieka

około 4 mg/L [196]. Niższa zawartość tlenu *in vivo* jest jednym z kluczowych czynników spowalniających rzeczywistą degradację Fe [197].

Przepływ krwi lub płynów tkankowych istotnie wpływa na przebieg korozji. W układach statycznych produkty korozji mogą akumulować się na powierzchni metalu, co sprzyja czasowej pasywacji. W warunkach przepływu osady te są częściowo usuwane, co odsłania świeże powierzchnie metalu i ułatwia dostęp tlenu. Z tego względu testy degradacji żelaza prowadzi się zarówno w układach statycznych (np. ASTM G31), jak i dynamicznych, które lepiej odzwierciedlają rzeczywiste warunki fizjologiczne [197].

### 8.2.3. Rola białek i komórek

Standardowe płyny pseudo-fizjologiczne stosowane w testach zazwyczaj nie zawierają białek. W rzeczywistym środowisku biologicznym adsorpcja białek następuje natychmiast po implantacji i może wpływać na proces korozji na dwa sposoby:

- chelatują jony metalu i odprowadzają je od powierzchni implantu, potencjalnie przyspieszając rozpuszczanie;
- ograniczają bezpośredni dostęp jonów  $\text{Cl}^-$  i tlenu, co spowalnia korozję [198].

Warstwa białkowa nie jest jednak jednorodna. Może powodować zróżnicowanie dostępności tlenu na powierzchni implantu, co sprzyja miejscowej depasywacji i rozwojowi korozji wżerowej [197].

W dłuższej perspektywie istotną rolę odgrywają komórki, takie jak śródbłonkowe, fibroblasty i makrofagi, które kolonizują powierzchnię żelaza już w pierwszych tygodniach po implantacji. Komórki te zużywają tlen oraz mogą lokalnie modyfikować pH i stężenie czynników oksydacyjnych, przez co kinetyka korozji *in vivo* znacząco odbiega od przewidywań opartych na testach w sztucznych roztworach [1].

### 8.2.4. Szybkość degradacji i dane ilościowe

W licznych badaniach potwierdzono, że czyste żelazo koroduje w środowisku fizjologicznym bardzo wolno. Typowe szybkości korozji wyznaczone w warunkach *in vitro*, wyrażone jako równoważna grubość ubytku materiału, wynoszą 0,04–0,11 mm/rok. Dla żelaza Armco w stanie wyżarzonym odnotowano około 0,19 mm/rok [199]. Poprzez odpowiednią modyfikację mikrostruktury – np. elektroformowanie i silne rozdrobnienie ziarna – można zwiększyć szybkość degradacji do 0,5 mm/rok, jednak nadal wartości te są stosunkowo niskie [199].

Właściwości mikrostrukturalne żelaza – takie jak wielkość ziarna, gęstość dyslokacji czy obecność wewnętrznych naprężeń – odgrywają kluczową rolę w kontrolowaniu energii aktywacji rozpuszczania anodowego. Materiały o silnie zdefektowanej strukturze wykazują wyższą energię powierzchni i większą liczbę miejsc aktywnych, co ułatwia zajście procesu  $\text{Fe} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$ . To właśnie dlatego żelazo drobnoziarniste i odkształcone plastycznie wykazuje przyspieszoną degradację w porównaniu z materiałami o strukturze gruboziarnistej lub dobrze zrekrytalizowanej [199].

Dane *in vivo* potwierdzają jeszcze wolniejszą degradację: wzrost pH jest buforowany, dostępność tlenu mniejsza, a produkty korozji częściowo wiązane przez białka i komórki. Już pionierskie badania Peustera [180] wykazały brak znaczącego ubytku masy stentów Fe po roku. Podskórne implantacje u szczurów przyniosły podobne wyniki – tempo utraty masy było niższe niż w roztworach buforowych [200]. U owiec, po pół roku badań, obserwowano nawet pozorny wzrost masy wynikający z odkładania mineralnych produktów korozji na powierzchni próbek [201].

W konsekwencji czyste Fe wymaga dziesiątek miesięcy, a często nawet kilku lat, aby ulec pełnej resorpcji. Szacuje się, że całkowity zanik żelaznego stentu naczyniowego w czasie około 12–24 miesięcy stanowiłby rozsądny horyzont degradacji z punktu widzenia klinicznego. Dotychczasowe konstrukcje nie spełniają jednak tego kryterium: po 12 miesiącach rozpuszczeniu ulega zazwyczaj jedynie część masy urządzenia (rzędu kilkudziesięciu procent) [202], [203]. Co więcej, choć metaliczna matryca zanika względnie szybko, nierozpuszczalne produkty korozji mogą pozostawać w tkankach znacznie dłużej. Długoterminowe badania stentów Fe+0,07%N implantowanych u świń miniaturowych wykazały obecność resztek osadu tlenkowego nawet po 53 miesiącach od implantacji, co wskazuje, że całkowita resorpcja produktów korozji może trwać 5–6 lat [204].

Zmienność raportowanych szybkości degradacji czystego żelaza wskazuje, że sama charakterystyka materiałowa nie wystarcza do przewidywania jego *zachowania in vivo*. Uzasadnia to konieczność poszukiwania dodatkowych parametrów projektowych, takich jak architektura porowata i mikrostruktura materiału, które zostaną przeanalizowane w części doświadczalnej niniejszej pracy.

### **8.2.5. Stabilność warstwy produktów korozji jako regulator tempa degradacji**

W niniejszej pracy pojęcie stabilności warstwy produktów korozji odnosi się do jej zdolności do utrzymania ciągłości oraz funkcji bariery dyfuzyjnej w czasie, bez przechodzenia w stan intensywnej, niekontrolowanej degradacji materiału. Warstwa produktów korozji

powstająca na powierzchni żelaza odgrywa kluczową rolę w kształtowaniu kinetyki degradacji materiału. Jej ciągłość, adhezja do podłoża oraz odporność mechaniczna decydują o tym, czy pełni funkcję ochronną, czy też ulega cyklicznej destabilizacji, prowadząc do ponownej ekspozycji świeżej powierzchni metalu. W przypadku warstw zwartych i dobrze przylegających obserwuje się czasowe spowolnienie procesu korozyjnego, wynikające z ograniczenia transportu tlenu i jonów do powierzchni reaktywnej. Zjawisko to ma jednak charakter przejściowy i ulega zaburzeniu w wyniku narastania naprężeń, zmian objętościowych oraz lokalnych różnic składu chemicznego [199]. W strukturach porowatych niestabilność warstwy produktów korozji nasila się ze względu na złożoną geometrię, lokalne koncentracje jonów oraz różnice w mikrostrukturze materiału. W rezultacie proces degradacji przyjmuje charakter dynamiczny, z naprzemiennymi fazami quasi-pasywnymi oraz przyspieszonej aktywnej korozji [167]. Oznacza to, że warstwa produktów korozji nie jest wyłącznie efektem ubocznym procesu, lecz stanowi istotny regulator, wpływający bezpośrednio na tempo, równomierność i przebieg degradacji metali biodegradowalnych.

### **8.3. Los żelaza w organizmie: znaczenie dla bezpieczeństwa degradacji**

Żelazo jest pierwiastkiem niezbędnym do życia, uczestniczącym w wielu kluczowych procesach biologicznych – od transportu tlenu, przez metabolizm energetyczny, po funkcjonowanie układu odpornościowego. Organizm ludzki nie dysponuje aktywnym mechanizmem jego wydalania, dlatego gospodarka żelazem podlega precyzyjnej regulacji. W kontekście zastosowania materiałów implantacyjnych, zwłaszcza biodegradowalnych stentów żelaznych, zrozumienie fizjologii, transportu, magazynowania i mechanizmów regulacyjnych tego pierwiastka ma kluczowe znaczenie nie tylko z punktu widzenia medycznego, ale przede wszystkim inżynierijno-chemicznego. Wyznacza bowiem dopuszczalne tempo uwalniania jonów Fe, całkowitą dawkę możliwą do wprowadzenia do ustroju oraz granice bezpieczeństwa dla projektowanych profili degradacji.

Poniższe sekcje omawiają bilans żelaza, szlaki jego metabolizmu oraz potencjalne konsekwencje kliniczne zaburzeń homeostazy, które stanowią warunki brzegowe dla projektowania biodegradowalnych rusztowań żelaznych.

#### **8.3.1. Fizjologiczny bilans żelaza**

Całkowita ilość żelaza w organizmie dorosłego człowieka wynosi około 3–5 g, a dobową utratę przez złuszczenie nabłonków, pot i krew miesięczkową to jedynie 1–2 mg/dobę [205]. Taka sama ilość musi zostać wchłonięta z przewodu pokarmowego, głównie

w dwunastnicy i początkowym jelicie czczym [206]. Najważniejszym źródłem żelaza jest jednak recykling hemu: makrofagi śledziony i wątroby odzyskują 20–25 mg Fe dziennie z rozpadających się erytrocytów [207]. Dzięki temu organizm skutecznie amortyzuje niewielkie wahania podaży lub dodatkowe źródła Fe, lepiej niż w przypadku innych metali implantologicznych.

W praktyce biomateriałów typowy stent żelazny, ważący kilka do kilkunastu miligramów i degradujący z szybkością 0,1–0,3 mm/rok, nie zaburza systemowego bilansu Fe, o ile nie stosuje się wielu implantów jednocześnie. Te wartości określają praktyczny limit tempa korozji i łącznej masy metalu możliwej do bezpiecznego implantowania.

### **8.3.2. Wchłanianie, transport i magazynowanie żelaza**

Wchłanianie żelaza zachodzi głównie w dwunastnicy, gdzie  $\text{Fe}^{3+}$  ulega redukcji do  $\text{Fe}^{2+}$  przez cytochrom b dwunastnicy (ang. *duodenal cytochrome b*, Dcyb), a następnie jest transportowane do enterocytów przez białko DMT1 (ang. *Divalent Metal Transporter 1*, transporter metali dwuwartościowych) [205]. Do krwi żelazo przechodzi za pośrednictwem ferroportyny (FPN1), po czym ulega utlenieniu i wiązaniu przez transferynę (Tf) – główne białko transportowe, fizjologicznie wysyczone w ok. 20–45%. Nadmiar Fe magazynowany jest w formie ferrytyny, zdolnej wiązać kilka tysięcy atomów żelaza; przy długotrwałym przeciążeniu powstaje natomiast hemosyderyna, stanowiąca mniej mobilny depozyt. Dzięki temu organizm dysponuje dużą zdolnością buforowania żelaza napływającego np. z implantów [207], [208].

Ta dwupoziomowa „architektura magazynowania” żelaza sprawia, że organizm lepiej toleruje nagłe zwiększenie dostępnego Fe niż w przypadku Mg czy Zn, które nie mają tak rozbudowanego systemu wiązania i magazynowania. W przypadku biodegradowalnych rusztowań jony  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$  uwalniane podczas korozji są skutecznie przechwytywane przez transferynę lub komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego [209]. Wysoka pojemność transferyny i elastyczność puli ferrytynowej stanowią główny bufor bezpieczeństwa, określający dopuszczalne tempo degradacji stentów żelaznych. W praktyce ograniczeniem nie jest toksyczność jonów Fe, lecz szybkość ich uwalniania i charakter produktów korozji, co jest kluczowe dla dalszej analizy.

## Regulacja gospodarki żelazem – rola hepcydyny i szlaku sygnałowego BMP/SMAD

Centralnym regulatorem gospodarki żelazem jest hepcydyna – peptydowy hormon wątrobowy kontrolujący przepływ żelaza do krwi [210]. Wiążąc się z ferroportyną, jedynym znanym białkiem eksportującym jony  $Fe^{2+}$  z enterocytów jelitowych, hepatocytów oraz makrofagów do krwioobiegu, hepcydyna indukuje internalizację i degradację tego transportera [211]. W efekcie zmniejsza się zarówno wchłanianie żelaza w jelitach, jak i jego uwalnianie z puli magazynowanej w układzie siateczkowo-śródbłonkowym. Funkcjonalnie hepcydyna działa więc jak „zawór bezpieczeństwa”: jej wysoki poziom zatrzymuje żelazo w komórkach i ogranicza jego dostępność dla tkanek obwodowych [210].

Jej wydzielanie zwiększają [211]:

- podwyższone stężenie Fe w osoczu,
- stan zapalny i IL-6 (interleukina 6 – cytokinowy mediator odpowiedzi zapalnej),
- infekcje oraz aktywacja odporności wrodzonej.

Przeciwnie działają hipoksja (niedotlenienie tkanek) oraz zwiększone zapotrzebowanie erytropoetyczne związane z nasilonym wytwarzaniem erytrocytów.

Produkcja hepcydyny jest regulowana przez szlak sygnałowy BMP/SMAD (ang. *bone morphogenetic protein / SMAD signaling pathway*), w którym kluczową rolę odgrywają białka morfogenetyczne kości BMP6 (ang. *bone morphogenetic protein 6*), koreceptor hemojuwelina (ang. *hemojuvelin*, HJV) oraz kompleks czynników transkrypcyjnych SMAD1/5/8–SMAD4 (SMAD – skrót od *small mothers against decapentaplegic*, nazwa historyczna rodziny białek sygnałowych). Aktywacja tego szlaku zwiększa ekspresję genu HAMP (ang. *hepcidin antimicrobial peptide*), kodującego hepcydynę. Z kolei erytroferron (ang. *erythroferrone*, ERFE), hormon wydzielany przez dojrzewające erytroblasty w szpiku kostnym, hamuje aktywność szlaku BMP/SMAD, umożliwiając uwalnianie żelaza w okresach wzmożonej erythropoezy (zwiększonego zapotrzebowania na żelazo do syntezy hemoglobiny) [212].

Reasumując produkcja hepcydyny jest regulowana przez szlak sygnałowy BMP/SMAD, który można interpretować jako molekularny „czujnik” poziomu żelaza i zapotrzebowania organizmu na ten pierwiastek, przekładający bodźce biochemiczne na zmianę ekspresji genu HAMP. Całość stanowi precyzyjne sprzężenie zwrotne, dzięki któremu wątroba „ustawia” przepuszczalność organizmu na żelazo w zależności od bieżących potrzeb metabolicznych.

Nawet niewielkie zaburzenia osi regulacyjnej hepcydyna–ferroportyna zmieniają sposób, w jaki organizm reaguje na dodatkowe źródło Fe, takie jak biodegradowalny implant. Prowadzi to do dwóch głównych wzorców patologicznych [213]:

- niedobór hepcydyny → hemochromatoza i nadmierna akumulacja Fe,
- nadmiar hepcydyny → niedokrwistość chorób przewlekłych (m.in.: u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą niewydolnością nerek czy miażdżycą).

W konsekwencji identyczne tempo korozji stentu może wywoływać odmienne reakcje biologiczne w zależności od stanu regulatorowego pacjenta. Przy podwyższonym poziomie hepcydyny żelazo uwalniane ze stentu jest wolniej mobilizowane i dłużej pozostaje zmagazynowane w makrofagach; u osób z niedoborem hepcydyny (np. w przebiegu mutacji genu HFE, związanego z dziedziczną hemochromatozą) istnieje natomiast większe ryzyko systemowej kumulacji Fe [211], [213]. Dlatego oś BMP/SMAD–hepcydyna–FPN1 wyznacza biologiczne „warunki brzegowe” projektowania żelaznych biodegradowalnych rusztowań naczyniowych: określa bezpieczne tempo degradacji, pozwala identyfikować grupy ryzyka oraz uzasadnia potrzebę indywidualizacji terapii u pacjentów z zaburzoną homeostazą żelaza.

Z punktu widzenia inżynierii materiałowej oś BMP/SMAD–hepcydyna–ferroportyna definiuje maksymalny dopuszczalny strumień molowy  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$ , jaki może być bezpiecznie wprowadzany do ustroju w jednostce czasu.

Konsekwencje dla projektowania stentów żelaznych.

Toksyczność  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$  nie jest głównym zagrożeniem klinicznym, ponieważ jony są szybko wiązane przez białka osocza i komórki. Kluczowe znaczenie ma jednak przebieg degradacji. Konstrukcja stentu powinna zapewniać:

- równomierną degradację (ograniczenie lokalnych pików jonowych),
- umiarkowaną szybkość korozji rzędu 0,1–0,3 mm/rok,
- produkty korozji, które organizm potrafi przetwarzać lub stopniowo usuwać.

W praktyce wyzwaniem nie jest samo żelazo, lecz długotrwała obecność trudno rozpuszczalnych produktów jego korozji, takich jak pozostałości tlenkowe i fosforanowe, które mogą pozostawać w tkankach przez lata. To one, a nie jony Fe, określają biologiczne ograniczenia żelaznych BRS.

### 8.3.3. Fizjologiczne funkcje żelaza i konsekwencje zaburzeń

Ponieważ żelazo uwalnia się stopniowo podczas degradacji stentów, zrozumienie jego funkcji fizjologicznych i skutków zaburzeń homeostazy jest kluczowe dla oceny bezpieczeństwa implantów Fe. Żelazo pełni wiele istotnych funkcji biologicznych, wynikających z jego właściwości redoks i zdolności do tworzenia kompleksów koordynacyjnych. Najważniejsze procesy zależne od Fe obejmują:

### 1. Transport i magazynowanie tlenu

Żelazo w formie  $Fe^{2+}$  wchodzi w skład hemoglobiny i mioglobiny, umożliwiając odwracalne wiązanie tlenu.

Niedobór Fe prowadzi do anemii mikrocytarnej (czerwone krwinki stają się mniejsze niż norma) oraz upośledzenia oksygenacji (dostarczania tlenu do tkanek).

Nadmiar Fe sprzyja nasileniu stresu oksydacyjnego i uszkodzeniom tlenowym.

### 2. Metabolizm energetyczny

Fe stanowi składnik cytochromów łańcucha oddechowego (kompleksy I–IV) oraz oksydazy cytochromowej.

Niedobór Fe skutkuje obniżeniem syntezy ATP (adenozynotrifosforanu – podstawowego nośnika energii w organizmie), przewlekłym zmęczeniem i dysfunkcją mitochondriów. Nadmiar Fe nasila produkcję reaktywnych form tlenu (ROS) i sprzyja uszkodzeniom błon mitochondrialnych.

### 3. Synteza DNA i proliferacja

Rybonukleotyd reduktaza wymaga Fe do przekształcania rybonukleotydów w deoksyrybonukleotydy.

Niedobór Fe prowadzi do zaburzeń proliferacji komórkowej i może sprzyjać rozwojowi niedokrwistości megaloblastycznej (produkcja zbyt dużych czerwonych krwinek). Nadmiar Fe nie stymuluje bezpośrednio proliferacji, lecz poprzez wzrost generacji ROS może pośrednio nasilać uszkodzenia DNA

### 4. Detoksykacja i metabolizm leków

Cytochromy P450 stanowią rodzinę hemowych enzymów monooxygenazowych, w których jon Fe w grupie prostetycznej hemu pełni kluczową rolę katalityczną.

Niedobór Fe może upośledzać metabolizm leków i prowadzić do kumulacji toksycznych metabolitów. Nadmiar Fe sprzyja zwiększonej generacji wolnych rodników w reakcjach oksydacyjnych.

### 5. Funkcje neuronalne i neuroprzebieżność

Żelazo jest niezbędne dla aktywności hydroksylazy tyrozynowej (synteza dopaminy) oraz enzymów układu GABAergicznego

Niedobór Fe wiąże się z zaburzeniami poznawczymi, pogorszeniem koncentracji i zmianami nastroju. Nadmiar Fe zwiększa ryzyko neurotoksyczności poprzez nasilenie stresu oksydacyjnego i peroksydacji lipidów.

## 6. Funkcje immunologiczne

Żelazo uczestniczy w aktywności NADPH-oksydazy (enzymu generującego reaktywne formy tlenu w neutrofilach) oraz enzymów zaangażowanych w fagocytozę. Niedobór Fe prowadzi do osłabienia odpowiedzi immunologicznej. Nadmiar Fe może nasilać reakcje zapalne i stres oksydacyjny [214], [215], [216], [217].

### **Znaczenie dla biomateriałów żelaznych**

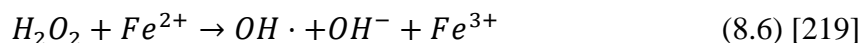
Ta wielopoziomowa rola żelaza prowadzi do kilku praktycznych wniosków dla projektowania stentów Fe:

1. Organizm jest bardzo wrażliwy zarówno na niedobór, jak i nadmiar Fe, co oznacza, że:
  - nie należy dopuszczać do nagłych, wysokich lokalnych stężeń  $Fe^{2+}$ , które mogą nasilać stres oksydacyjny i uszkodzenia tkanek
  - natomiast powolne, rozłożone w czasie uwalnianie jonów Fe mieści się w granicach fizjologicznej tolerancji.
2. Produkty korozji żelaza nie są obojętne biologicznie i mogą aktywnie modulować mikrośrodowisko wokół implantu, wpływając m.in. na:
  - poziom stresu oksydacyjnego,
  - charakter i intensywność odpowiedzi zapalnej
  - lokalną homeostazę komórkową, szczególnie w obrębie makrofagów i komórek śródbłonna.
3. Zaburzenia homeostazy Fe, takie jak podwyższony poziom hepcydyny, mutacje genu HFE czy przewlekły stan zapalny, mogą znacząco wpływać na lokalne gromadzenie żelaza. Dlatego tempo degradacji stentu należy projektować tak, aby nie przekraczało zdolności adaptacyjnych organizmu.

### **8.3.4. Ferroptoza i stres oksydacyjny jako potencjalny mechanizm toksyczności**

Jony  $Fe^{2+}$  mogą katalizować reakcję Fentona (rów. (8.6)), prowadząc do powstawania rodników hydroksylowych ( $\bullet OH$ ), jednych z najbardziej reaktywnych ROS [218]. Tak wygenerowane rodniki inicjują peroksydację lipidów błon komórkowych, a w sprzyjających warunkach mogą uruchomić ferroptozę, czyli specyficzny, żelazo-zależny typ śmierci komórkowej [219]. Charakteryzuje się ona gwałtowną akumulacją ROS, utratą integralności błon oraz masywną peroksydacją lipidów, co odróżnia ją zarówno od apoptozy,

jak i klasycznej martwicy. Krytycznym elementem kontroli jest aktywność GPX4 (peroksydazy glutationowej 4, enzymu redukującego nadtlenuki lipidów w błonach komórkowych) i sprawność szlaku glutationowego, które w fizjologii stanowią główną barierę przeciwko niekontrolowanej peroksydacji [218].



Ferroptoza jest dobrze udokumentowana w patogenezie miażdżycy, chorób neurodegeneracyjnych i nowotworów, ale nie jest dominującym mechanizmem toksyczności w przypadku biodegradowalnych stentów żelaznych. Wynika to z szybkiego wiązania uwalnianych jonów  $Fe^{2+}$  i  $Fe^{3+}$  przez transferynę lub ich magazynowania w ferrytynie, co ogranicza lokalną pulę wolnego  $Fe^{2+}$  potrzebnego do reakcji Fentona [219].

Ryzyko wzrasta dopiero w mikrośrodowisku predysponującym do stresu oksydacyjnego — w przebiegu przewlekłego zapalenia, infekcji, niedoboru glutationu lub słabej perfuzji tkankowej [220].

Z perspektywy inżynierii materiałowej strategii przyspieszania degradacji, takie jak aktywne powłoki, mikrogalwanika czy domieszkowanie, powinny być projektowane tak, aby unikać krótkotrwałych pików lokalnego stężenia  $Fe^{2+}$ , nawet jeśli średnie tempo degradacji pozostaje bezpieczne.

### 8.3.5. Ryzyka kliniczne i grupy szczególnej ostrożności

Ferroptoza i przeciążenie żelazem występują głównie w warunkach patologicznych, jednak u niektórych pacjentów metabolizm Fe może być zaburzony. Dotychczasowe badania przedkliniczne i ograniczone dane kliniczne nie wykazały istotnych powikłań po implantacji stentów Fe, jednak określone grupy pacjentów wymagają większej ostrożności:

- nosiciele mutacji HFE (C282Y, H63D), wariantów genu HFE kodującego białko regulujące wchłanianie żelaza; mutacje te upośledzają kontrolę osi hepcydyna–ferroportyna i sprzyjają nadmiernemu wchłanianiu Fe – mają zwiększoną absorpcję jelitową Fe i skłonność do jego kumulacji [221],
- pacjenci z przewlekłym stanem zapalnym – wysoka hepcydyna blokuje uwalnianie Fe z makrofagów i sprzyja jego retencji [222],
- pacjenci onkologiczni i pediatryczni – cechują się zmienną regulacją szlaku hepcydyna–FPN1, co może wpływać na tolerancję materiału [223].

We wszystkich tych przypadkach problemem nie jest toksyczność Fe, lecz zmieniona zdolność organizmu do jego magazynowania i dystrybucji, która może wpływać na lokalne nagromadzenie produktów korozji.

W związku z tym żelazne stenty nie powinny mieć jednego uniwersalnego profilu degradacji. Parametry takie jak domieszkowanie, porowatość, grubość przęseł czy powłoki powierzchniowe należy traktować jako modulatory tempa korozji i dostosowywać do populacji docelowej.

### **8.3.6. Implikacje projektowe i rekomendowane monitorowanie kliniczne**

Bezpieczeństwo żelaznych rusztowań zależy przede wszystkim od kontroli szybkości degradacji, która powinna mieścić się w zakresie 0,1–0,3 mm/rok — przedziale mieszczącym się w fizjologicznej zdolności organizmu do buforowania Fe i zapobiegania jego akumulacji.

W obserwacji poimplantacyjnej należy monitorować parametry odzwierciedlające dynamikę gospodarki żelazem:

- ferrytyna,
- wysycenie transferryny,
- stężenie hepcydyny,
- markery zapalne (CRP, IL-6).

Takie podejście umożliwia wczesną identyfikację pacjentów, u których degradacja stentu może powodować nietypową odpowiedź związaną z metabolizmem Fe.

## **8.4. Biokompatybilność czystego żelaza i produktów jego korozji**

Szybkość i charakter degradacji metali biodegradowalnych bezpośrednio wpływają na odpowiedź biologiczną otaczających tkanek. Stabilna, kontrolowana degradacja sprzyja stopniowej adaptacji komórek do zmieniającego się mikrośrodowiska. Gwałtowna lub nieregularna degradacja może prowadzić do lokalnych zaburzeń homeostazy, zmian pH i nadmiernej aktywacji odpowiedzi zapalnej [224]. Proces degradacji określa tempo uwalniania jonów metali, skład produktów korozji i dynamikę ich akumulacji wokół implantu. Zbyt szybkie uwalnianie jonów może generować stres oksydacyjny, wpływać na aktywność makrofagów i zaburzać procesy adhezji oraz proliferacji komórek strukturalnych. Stabilna, kontrolowana degradacja sprzyja przewidywalnej odpowiedzi komórkowej i ogranicza ryzyko niekorzystnych reakcji zapalnych. Charakter kinetyki degradacji jest więc jednym z kluczowych czynników biogodności biomateriałów metalicznych i powinien być rozpatrywany zarówno w kontekście materiałowym, jak i funkcjonalno-biologicznym [204].

Zrozumienie fizjologii żelaza i mechanizmów jego regulacji wyznacza ramy bezpieczeństwa dla degradujących implantów Fe, ale dopiero badania biologiczne pokazują, jak organizm faktycznie reaguje na metal i jego produkty korozji. W tym rozdziale podsumowano wyniki badań *in vitro* i *in vivo*, koncentrując się na:

- tolerancji komórek na jony  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$  i produkty korozji,
- hemokompatybilności,
- lokalnej i systemowej reakcji tkanek,
- długoterminowym losie produktów degradacji.

#### 8.4.1. Badania *in vitro* – cytotoksyczność

Potencjalna toksyczność żelaza wynika głównie z generacji reaktywnych form tlenu w reakcji Fentona (zob. równanie (8.6) [219]) oraz peroksydacji lipidów błon komórkowych. Zakres stężeń, przy których obserwuje się istotną cytotoksyczność, jest jednak stosunkowo wysoki.

- Za wartość graniczną ostrej toksyczności przyjmuje się ok. 50  $\mu\text{g Fe/mL}$  w medium okołowszczepowym – powyżej tego progu narasta stres oksydacyjny i spada przeżywalność komórek [199], [224].
- Zhu i wsp. wykazali, że ekstrakt żelaza o stężeniu do 50  $\mu\text{g/mL}$  nie obniżał żywotności komórek śródbłónka (HUVEC) po 24 h ekspozycji [225].
- Paim i wsp. uzyskali powyżej 70% przeżywalności mezenchymalnych komórek zrębowych (MSC) w obecności ekstraktów Fe, co spełnia kryterium braku cytotoksyczności wg ISO 10993-5 [226].
- Podobne wyniki uzyskano dla komórek progenitorowych szpiku – niskie poziomy  $\text{Fe}^{2+}$  są dobrze tolerowane, natomiast stężenia  $>50\text{--}100 \mu\text{g/mL}$  prowadzą do nasilenia stresu oksydacyjnego i śmierci komórek [224].

Prosty model farmakokinetyczny pokazuje, że całkowite rozpuszczenie stentu Fe u dorosłego podniosłoby stężenie Fe we krwi tylko do około 7  $\mu\text{g/mL}$ , czyli wartości zdecydowanie niższej niż progi cytotoksyczności [226]. W praktyce oznacza to, że przy realistycznych prędkościach korozji żelazne rusztowanie nie jest w stanie nasycić układu krwi jonami Fe na poziomie groźnym dla komórek.

Na odpowiedź komórkową wpływa nie tylko ilość żelaza, ale także stan powierzchni i skład stopu:

- W stopie Fe–30Mn–1C–0,02S wytworzonym metodą SLM początkowo obserwowano słabą adhezję HUVEC i zaburzoną ekspresję CD31 na świeżo odsłoniętej powierzchni. Po 7–28 dniach wstępnej degradacji, gdy na powierzchni utworzyła się warstwa produktów korozji, proliferacja komórek i ich fenotyp wracały do wartości zbliżonych do wartości obserwowanych w próbie kontrolnej [227].
- Gatt i wsp. odnotowali, że ekstrakty z czystego Fe oraz stopów Fe–Mn–Ag powodowały ~50% spadek żywotności osteoblastów *in vitro*, jednak po wszczepieniu tych materiałów do kości szczurów nie stwierdzono uszkodzeń tkankowych ani zaburzeń przebudowy kostnej [228].

Te obserwacje podkreślają dwie kwestie:

1. zachowanie *in vitro* bywa bardziej „surowe” niż *in vivo*, ponieważ środowisko jest prostsze i gorzej buforowane,
2. produkty korozji mogą pełnić rolę wtórnej warstwy ochronnej, która łagodzi bezpośredni kontakt komórek z metalem i stabilizuje odpowiedź biologiczną.

#### 8.4.2. Badania *in vitro* – hemokompatybilność żelaza

Dla zastosowań naczyniowych kluczowe jest, czy materiał nie uszkadza komórek krwi i nie promuje zakrzepicy. Wyniki dla czystego Fe są tu wyjątkowo dobre. W testach hemolizy kontaktowej dla żelaza uzyskiwano 2–2,7% hemolizy, czyli wyraźnie poniżej progu 5% uznawanego za bezpieczny według ISO 10993-4 [229], [230], [231]. W klasycznym porównaniu Fe, 316L i Mg–Mn–Zn żelazo wykazało najniższą adhezję płytek [232]:

- Fe: ~940 płytek/mm<sup>2</sup>,
- stal 316L: ~7211 płytek/mm<sup>2</sup>,
- stop Mg: ~10270 płytek/mm<sup>2</sup>.

To sugeruje, że ryzyko zakrzepicy na Fe może być nawet niższe niż dla materiałów obecnie stosowanych klinicznie. W tych samych badaniach kontakt krwi z Fe wydłużał czas protrombinowy i nie powodował istotnej aktywacji dopełniacza [232], co wskazuje raczej na tendencję „antytrombogenną” niż prozakrzepową.

Domieszki stopowe mogą ten obraz modyfikować:

- wysokie udziały Zn lub Ag w stopach Fe–Zn/Fe–Ag potrafią zwiększyć adhezję płytek, mimo że czysty Zn i Ag są generalnie biozgodne [233], [234].

- niewielkie dodatki wolframu lub tlenków żelaza (Fe–Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) nie pogarszają hemokompatybilności względem czystego Fe [235], [236].

Podsumowując, czyste żelazo cechuje się bardzo dobrą zgodnością z krwią: nie powoduje istotnej hemolizy, nie aktywuje nadmiernie płytek i nie skraca czasów krzepnięcia. Zapewnia to solidne bezpieczeństwo wyjściowe dla stentów Fe, o ile domieszkowanie nie pogorszy tych właściwości.

### 8.4.3. Badania *in vivo* – odpowiedź tkankowa i bezpieczeństwo długoterminowe

Modele zwierzęce potwierdzają wysoką biokompatybilność żelaza obserwowaną *in vitro* i pozwalają ocenić reakcję tkanek na długotrwałą degradację stentu.

#### Lokalna reakcja i przebarwienia

We wszystkich klasycznych modelach zwierzęcych — królikach, świniami i szczurach [226], [229], [237] — obraz histologiczny jest zaskakująco spójny. W pierwszych tygodniach po implantacji pojawia się jedynie łagodna, samoograniczająca się odpowiedź zapalna, bez martwicy, ropni czy oznak odrzutu. Architektura ściany naczynia pozostaje nienaruszona, a przebieg gojenia praktycznie nie różni się od tego obserwowanego przy implantach stalowych (316L) czy CoCr.

Charakterystycznym objawem degradacji Fe jest brunatne/czerwonobrazowe przebarwienie tkanek w okolicy implantu:

- W modelu świnek miniaturowych (stenty Fe–N z sirolimusem) ściana naczynia była wyraźnie przebarwiona po 12 miesiącach, natomiast po ok. 53 miesiącach kolor wracał do normy, a makrofagi zawierające złogi Fe obserwowano w węzłach chłonnych, bez cech patologii [229].
- W implantacjach podskórnych dysków Fe u szczurów intensywność przebarwień rosła wraz z postępem korozji, ale nie towarzyszyły jej zmiany martwicze [226]
- W nowszych badaniach stentów Fe uwalniających sirolimus u świń po 12 miesiącach widziano typowe brunatne przebarwienia, złogi tlenków żelaza i hemosyderyny w makrofagach, bez zaburzenia przebudowy ściany naczynia ani cech przewlekłego zapalenia [237].

Histologicznie są to zmiany czysto barwnikowe, z prawidłową strukturą tkanki – odwracalne w skali kilku lat.

## Dane z kluczowych badań

Wybrane wyniki badań przedklinicznych:

- **Peuster i wsp. (2001)** – stenty z czystego Fe ( $\varnothing$  1,5 mm, dł. 8 mm, ~6 mg) w aorcie królików: po 6, 12 i 18 miesiącach brak proliferacji neointimy, zakrzepicy i uszkodzeń ściany naczynia [180].
- **Waksman i wsp. (2008)** – stenty Fe w tętnicach wieńcowych świń (28 dni): grubość intimy porównywalna z CoCr, drożne światło naczynia [238].
- **Lin i wsp. (2017)** – cienkościenne stenty Fe–N powlekane sirolimusem (masa 5–6 mg) u miniświnek: po 12–36 miesiącach prawie pełna degradacja metalu, brak restenozy, brak przewlekłego zapalenia [229].
- **Saliba i wsp. (2023)** – implanty Fe–Mn–Ag w kości szczurów: mimo cytotoksyczności wobec osteoblastów *in vitro*, po 12 tygodniach *in vivo* nie obserwowano patologii kostnej ani zwłóknienia; jedyną zmianą było ciemnienie tkanki [228].
- **Shi i wsp. (2023)** – 2-letnie badanie implantów Fe w aorcie szczurów: brak zmian w morfologii krwi, brak zaburzeń masy ciała, brak zwiększonej częstości nowotworów, toksyczności narządowej czy włóknienia wątroby, nerek i śledziony [239].

Łącznie wyniki tych badań prowadzą do dość klarownego wniosku: lokalna odpowiedź na materiał jest łagodna i w pełni odwracalna, produkty korozji są stopniowo fagocytowane i usuwane, a w długiej obserwacji nie obserwuje się ani toksyczności narządowej, ani jakichkolwiek sygnałów działania pro-nowotworowego.

## 8.5. Właściwości mechaniczne czystego żelaza na tle innych materiałów implantacyjnych

W poprzednich rozdziałach szczegółowo omówiono trwałe materiały implantacyjne (rozd. 5) oraz biodegradowalne polimery (rozd. 6) stosowane w stentach. W tym podrozdziale skupiono się na żelazie, porównując jego właściwości mechaniczne z innymi metalami biodegradowalnymi (Mg, Zn) i najważniejszymi materiałami trwałymi, a także wskazując praktyczne konsekwencje tych różnic dla konstrukcji rusztowań naczyniowych. Podsumowując, nie analizowano już, „czy” żelazo może być materiałem stentowym, lecz „jak” jego mechanika wpisuje się w wymagania dla tymczasowego rusztowania naczyniowego.

### 8.5.1. Żelazo na tle innych biodegradowalnych metali

Czyste żelazo pod względem mechaniki zbliżone jest do stali niskowęglowych: ma wysoki moduł sprężystości (~210 GPa) oraz stosunkowo dużą twardość (ok. 150 HV) [240]. W porównaniu z magnezem i cynkiem oznacza to wyraźnie większą sztywność i nośność przy tej samej grubości pręśeł [241]. Żelazo Armco (czystość ~99,8%) osiąga granicę plastyczności rzędu 150 MPa oraz UTS ok. 200 MPa, przy zachowaniu dużej plastyczności (wydłużenie do zerwania ~40%) [240]. Zastosowanie obróbki plastycznej na zimno oraz rozdrobnienie ziarna pozwala podnieść UTS do poziomu 300–345 MPa, przy jednoczesnym zachowaniu akceptowalnej ciągliwości [242].

Z punktu widzenia projektanta stentu oznacza to, że żelazo zachowuje się jak klasyczny metal konstrukcyjny, a nie jak „miękki” biomateriał wymagający istotnych kompromisów konstrukcyjnych.

W praktyce oznacza to, że:

- przy tej samej geometrii stent żelazny zapewnia większą siłę radialną niż stent z Mg czy Zn,
- możliwe jest projektowanie cieńszych pręśeł bez utraty stabilności mechanicznej rusztowania.

Wysoka sztywność Fe jest zaletą w naczyniach, zapewnia dobre podparcie przy cienkich pręśełach. W implantach kostnych może sprzyjać efektowi stress-shielding, gdy sztywny implant przejmuje większość obciążeń mechanicznych, odciążając kość [243]. Dla rusztowań naczyniowych jest to jednak korzystne, ponieważ „nadmiar” sztywności pozwala zmniejszyć grubość pręśeł bez utraty bezpieczeństwa.

#### Porównanie z metalami

Kluczowe parametry mechaniczne żelaza zestawiono w Tab. 8.1 z wybranymi metalami stosowanymi w stentach, aby pokazać jego pozycję między biodegradowalnymi Mg i Zn.

Tabela 8.1 Właściwości mechaniczne żelaza na tle wybranych metali stosowanych w stentach naczyniowych. Na podstawie danych literaturowych omówionych w rozdziałach 7 i 8 [129, 135–138, 154, 175, 183].

| Parametr           | Fe                    | Mg      | Zn          | 316L (ref.) |
|--------------------|-----------------------|---------|-------------|-------------|
| Moduł Younga [GPa] | ~210                  | 40–45   | ~100        | ~200        |
| $R_{p0,2}$ [MPa]   | ~150 ( $\geq 300^*$ ) | 120–200 | 150–250     | 200–300     |
| Wydłużenie [%]     | ~40                   | 5–15    | 10–20       | ~40         |
| Szybkość korozji   | wolna                 | szybka  | umiarkowana | brak        |

\* wartości możliwe do uzyskania po umocnieniu mikrostrukturalnym (odkształcenie plastyczne, rozdrobnienie ziarna).

### 8.5.2. Żelazo w porównaniu z biodegradowalnymi polimerami

Na tle biodegradowalnych polimerów (PLLA, PLGA, PGA, PCL) żelazo zachowuje się jak materiał z innej klasy:

- polimery:  $E \approx 0,4\text{--}7$  GPa,  $R_m \approx 40\text{--}70$  MPa,
- żelazo:  $E \approx 200$  GPa,  $R_m \approx 200\text{--}300+$  MPa.

Ta różnica wymusza inny projekt geometrii. Różnica między „miękką”, trudną do okiełznania chemią polimerów a „twardą”, przewidywalną fizyką metalu przekłada się na inną filozofię projektowania rusztowania. W zapewnieniu wymaganej siły radialnej:

- stenty polimerowe potrzebują grubszych przeseł (150–200  $\mu\text{m}$ ), aby osiągnąć akceptowalną siłę radialną [77],
- rusztowania żelazne mogą pracować przy grubości ok. 70  $\mu\text{m}$ , osiągając siły radialne rzędu  $\sim 170$  kPa, czyli górnej granicy klinicznie pożądanej [244].

Polimery podczas degradacji tracą nie tylko masę, ale także dynamicznie zmieniają moduł sprężystości i lokalny rozkład naprężeń, co sprzyja mikropęknięciom i nieprzewidywalnej utracie podparcia. Żelazo zachowuje się bardziej „metalicznie”: degradacja przebiega przy stabilnych parametrach sprężysto-wytrzymałościowych aż do istotnego zmniejszenia przekroju nośnego. Klinicznie oznacza to bardziej przewidywalny profil utraty podparcia w czasie, w przeciwieństwie do części konstrukcji polimerowych, gdzie utrata funkcji mechanicznej może następować skokowo.

### 8.5.3. Kompatybilność żelaza z technikami obrazowania

Właściwości fizyczne Fe (gęstość, liczba atomowa, ferromagnetyzm) mają bezpośrednie znaczenie dla diagnostyki obrazowej stentów biodegradowalnych:

- **RTG / fluoroskopia** – żelazo daje umiarkowany kontrast (lepszy niż polimery, gorszy niż Pt–Cr czy tantal). Widoczność można zwiększyć poprzez lokalne pogrubienia przeseł lub markery z gęstych metali. W praktyce klinicznej RTG służy głównie do prowadzenia zabiegu implantacji, a nie do długoterminowego monitorowania degradacji rusztowania [245].
- **Tomografia komputerowa** – wysoka gęstość Fe zapewnia dobrą widoczność stentu; nowoczesne techniki rekonstrukcji (np. spektralne CT, monoenergetyczne obrazy) pozwalają ograniczyć artefakty i oceniać stopień degradacji oraz przebudowy ściany naczynia [244].

- **Rezonans Magnetyczny (MRI)** – ferromagnetyzm żelaza generuje artefakty i siły mechaniczne w silnym polu. W pierwszych miesiącach po implantacji wskazana jest ostrożność (lub całkowite unikanie MRI w miejscu stentu). Wraz z degradacją i fragmentacją rusztowania wpływ ten słabnie; po 6–12 miesiącach interpretacja obrazów jest zwykle możliwa, choć nie tak „czysta” jak dla materiałów niemagnetycznych [246]. Paradoksalnie, fakt, że artefakty MRI zanikają wraz z degradacją stentu, sam w sobie staje się pośrednim markerem jego bioresorpcji.
- **Optyczna koherentna tomografia (OCT)** – pozostaje złotym standardem dla lokalnej oceny appozycji (przylegania stentu do ściany naczynia), pokrycia przeseł i neointimy. W przypadku żelaza degradującego jednorodnie OCT pozwala śledzić zanikanie elementów rusztowania oraz przebudowę naczynia praktycznie „na poziomie mikro” [247].

## **8.6. Stan kliniczny żelaznych BRS: realne ograniczenia i wnioski projektowe**

W ostatnich latach trzy systemy stentów opartych na żelazie weszły do badań klinicznych, obejmując różne naczynia krwionośne. Poniżej omówiono aktualny status kliniczny tych systemów, a ich podstawowe parametry i fazy badań zestawiono w Tab. 8.2.

### **8.6.1. IBS Angel™ - naczynia płucne u dzieci**

IBS Angel™ to cienkościenny ( $\approx 70 \mu\text{m}$ ) stent z nitrowanego żelaza przeznaczony do gałęzi tętnic płucnych i przewodu tętniczego. W badaniu FIH (First-In-Human, 11 pacjentów, 3–14 lat) uzyskano istotne poszerzenie naczynia i spadek gradientu ciśnienia, bez zakrzepicy, migracji ani restenozy w 3-miesięcznej obserwacji [248]. Trwa badanie IRIS (NCT04973540; 82 dzieci, obserwacja do 24 mies.), a pierwsze doniesienia wskazują na utrzymanie drożności stentów oraz brak ciężkich powikłań po 12 miesiącach [249].

### **8.6.2. Cienkościenny IBS™ eluujący sirolimus – tętnice wieńcowe**

Wieńcowy IBS™ ( $53\text{--}70 \mu\text{m}$ ) uwalnia sirolimus z cienkiej warstwy Zn-polimer. W badaniu FIM (45 chorych, zmiany de novo) TLF wyniósł 2,2% po 6 mies. i 6,7% po 3 latach. Nie odnotowano zawałów, zgonów ani zakrzepicy stentowej, a resorpcja strutów sięgnęła  $\approx 95\%$  po 36 miesiącach [250]. Zakończono rekrutację do randomizowanego, ślepego badania IRONMAN-II ( $\approx 1000$  pacjentów) porównującego IBS z DES CoCr (Xience) [251], [252].

### 8.6.3. IBS Titan™ – naczynia obwodowe poniżej stawu kolanowego

IBS Titan™ to długie stenty uwalniające sirolimus (do 118 mm), przeznaczone do naczyń BTK (Below-The-Knee) o średnicy 2,25–4,25 mm u chorych z krytycznym niedokrwieniem kończyn (ang. *Critical Limb Ischemia* CLI). Badanie NCT04849325 (RCT, 120 pacjentów z CLI; IBS Titan vs PTA) oraz prospektywne NCT05971394 (200 chorych, obserwacja do 24 mies.) ocenią drożność i bezpieczeństwo. Pełne wyniki spodziewane są po 2026 roku [253].

Tabela 8.2 Aktualny stan badań klinicznych stentów z żelaza.

| Nazwa stentu | Zastosowanie kliniczne           | Materiał / powłoka                  | Faza badania klinicznego                         | Szac. czas degradacji | Uwagi   | Źródło        |
|--------------|----------------------------------|-------------------------------------|--|-----------------------|---|---------------|
| IBS Angel™   | Tętnice płucne u dzieci          | Nitrowane Fe, bez leku              | IRIS (NCT04973540), badanie jednoramienne w toku | ≈ 24 mies.            | Cienkościenny (70 μm), pediatryczny, niski profil | [248]         |
| IBS™ (DES)   | Tętnice wieńcowe, zmiany de novo | Fe + sirolimus + warstwa Zn-polimer | IRONMAN-II (RCT, ≈1000 pacjentów)                | 2–3 lata              | Ultracienkie podpórki, brak zakrzepicy w FIM      | [251], [252]. |
| IBS Titan™   | Naczynia BTK u chorych z CLI     | Fe + sirolimus                      | NCT04849325 (RCT), NCT05971394 (prospektywne)    | 2–3 lata              | Długości do 118 mm, zastosowanie obwodowe         | [253]         |

### 8.6.4. Perspektywy

Trzy opisane programy obejmują praktycznie całe spektrum zastosowań klinicznych: od naczyń wieńcowych, przez segment BTK, po krążenie płucne u dzieci. Stanowią pierwszą realną próbę wprowadzenia żelaza jako materiału w pełni bioresorbowalnego do praktyki klinicznej. Wspólne obserwacje obejmują:

- okno skutecznego podparcia rzędu 6–12 miesięcy oraz docelową resorpcję w horyzoncie 2–3 lat,
- dotychczasowy brak zakrzepicy stentowej (0% w FIM i wstępnych raportach IRIS/IBS Titan),
- potencjał skrócenia podwójnej terapii przeciwplateletowej (ang. *Dual Antiplatelet Therapy*, *DAPT*) dzięki niskiej trombogenności Fe.

Jeżeli badanie IRONMAN-II oraz końcowe wyniki IRIS i IBS Titan™ potwierdzą wstępne obserwacje, stenty żelazne mogą stać się realną alternatywą dla rusztowań magnezowych i polimerowych. Dotyczy to szczególnie zastosowań wymagających cienkich, wytrzymałych przeseł oraz zgodnych z koncepcją „leave-nothing-behind”, na przykład w populacji pediatrycznej. Przedstawione dane kliniczne potwierdzają wykonalność koncepcji

żelaznych BRS i wskazują na potrzebę dalszych badań nad precyzyjną kontrolą kinetyki degradacji oraz architektury strukturalnej materiału.

## 8.7. Znaczenie przedstawionych zagadnień dla dalszej części pracy

Zagadnienia przedstawione w tym rozdziale, dotyczące właściwości chemicznych żelaza, mechanizmów jego korozji oraz interakcji produktów degradacji z układem biologicznym, pokazują, że wykorzystanie tego metalu jako biodegradowalnego biomateriału w implantologii naczyniowej wiąże się z szeregiem powiązanych wyzwań chemicznych, elektrochemicznych i biologicznych. Kluczowym problemem nie jest biogodność żelaza ani jego zdolność do przenoszenia obciążeń mechanicznych, lecz możliwość kontrolowania degradacji w dynamicznym środowisku fizjologicznym oraz charakter powstającej warstwy produktów korozji.

Analiza mechanizmów korozji żelaza pokazuje, że proces ten silnie zależy od lokalnych warunków środowiskowych, takich jak dostępność tlenu, skład elektrolitu, obecność białek czy warunki przepływu. Czynniki te wpływają nie tylko na szybkość degradacji materiału, ale także na stabilność i ciągłość warstwy produktów korozji. Warstwa ta może czasowo pełnić rolę bariery dyfuzyjnej lub ulegać destabilizacji, co prowadzi do przyspieszonej degradacji. Dlatego projektowanie biodegradowalnych struktur żelaznych wymaga uwzględnienia nie tylko składu chemicznego materiału, ale także jego mikrostruktury i architektury przestrzennej. Dobrze poznane mechanizmy metabolizmu żelaza oraz jego fizjologiczna rola w organizmie stanowią istotne tło interpretacyjne dla oceny potencjalnych skutków biologicznych produktów degradacji. Choć badania *in vivo* są niezbędne do pełnej oceny bezpieczeństwa i funkcjonalności biomateriału, analiza zależności chemicznych i biologicznych na poziomie mechanistycznym pozwala lepiej projektować badania *in vitro* i trafniej przewidywać zachowanie materiału na kolejnych etapach rozwoju.

Dobre właściwości mechaniczne żelaza w porównaniu z innymi materiałami biodegradowalnymi pozwalają projektować struktury o większej porowatości, przy zachowaniu integralności mechanicznej. To pozwala na regulację kinetyki degradacji przez odpowiednie kształtowanie architektury materiału. W połączeniu z modyfikacjami składu chemicznego i powierzchni, podejście to umożliwi jednocześnie sterowanie procesami degradacyjnymi i odpowiedzią biologiczną, bez rezygnacji z wymagań mechanicznych stawianych rusztowaniom naczyniowym.

Zagadnienia omówione w niniejszym rozdziale stanowią zatem bezpośredni punkt wyjścia dla części doświadczalnej pracy, w której podjęto próbę kontrolowania zachowania

biodegradowalnych struktur żelaznych poprzez modyfikację ich architektury porowatej, mikrostruktury oraz właściwości powierzchni. Przyjęte podejście badawcze ma na celu nie tylko ilościową ocenę szybkości degradacji materiału, lecz przede wszystkim analizę mechanizmów leżących u podstaw obserwowanych zmian oraz ich znaczenia dla potencjalnych zastosowań biomedycznych.

## 9. Metody otrzymywania układów z żelaza

Biodegradowalne stenty żelazne można otrzymywać zarówno metodami klasycznymi, takimi jak stapianie, obróbka plastyczna i cięcie laserowe, jak i z wykorzystaniem technologii prozkowych oraz technik przyrostowych. Wybór technologii wytwarzania istotnie determinuje mikrostrukturę materiału, stan powierzchni, tempo degradacji korozyjnej oraz właściwości mechaniczne.

W tej pracy metody wytwarzania struktur metalicznych nie są celem samym w sobie, lecz czynnikiem kształtującym właściwości materiału wyjściowego, który następnie poddaje się analizie degradacyjnej i biologicznej.

### 9.1. Tradycyjne metody: stapianie, obróbka plastyczna i cięcie laserowe

Klasyczna droga wytwarzania metalowych stentów obejmuje otrzymanie półproduktu w postaci rurki, jej obróbkę plastyczną (walcowanie lub ciągnięcie), a następnie precyzyjne wycięcie geometrii stentu za pomocą lasera. Takie podejście zastosowano już w pierwszych pracach Peustera, w których laserowo wycinane rurki z żelaza miały konstrukcję zbliżoną do stentów wykonywanych ze stali 316L [180].

Do wytopu żelaza stosuje się głównie przetop indukcyjny w próżni (ang. *vacuum induction melting*, VIM), polegający na topieniu wsadu w tyglu indukcyjnym przy ograniczonej zawartości tlenu i gazów, oraz przetop łukowy w próżni (ang. *vacuum arc melting/remelting*, VAM/VAR), gdzie elektroda topi się kropłowo łukiem elektrycznym [254]. Metody te pozwalają uzyskać wlewki o wysokiej czystości i jednorodnym składzie chemicznym, z których wytwarza się rurki do cięcia laserowego. Coraz częściej zwraca się uwagę, że klasyczne odlewanie elektrod w procesie VIM może prowadzić do ukrytych defektów tlenkowych w postaci bifilmów, które są „dziedziczone” w kolejnych etapach przetopu i mogą lokalnie osłabiać materiał [255]. Dlatego rozwój technologii wytwarzania żelaza biomateriałowego zmierza w kierunku metod o mniejszej turbulencji strugi metalu ciekłego, takich jak odlewanie przeciwgrawitacyjne czy modyfikowane układy wlewowe.

Obróbka plastyczna na zimno prowadzi do umocnienia materiału i rozdrobnienia ziarna, co zwiększa granicę plastyczności ( $R_{p0,2}$ ) oraz wytrzymałość na rozciąganie, a także nieznacznie spowalnia procesy korozyjne dzięki bardziej zwartej i jednorodnej mikrostrukturze [256], [257]. W praktyce stosuje się kompromis między wymaganym umocnieniem a koniecznością zachowania odpowiednio wysokiego tempa biodegradacji. Przykładem jest system IBS Angel™, gdzie rurkę z żelaza poddano obróbce plastycznej, następnie azotowaniu

w celu wytworzenia warstwy azotków zwiększających twardość i sztywność, a na końcu precyzyjnemu cięciu laserowemu [250].

Tradycyjne metody wytwarzania metali umożliwiają otrzymywanie materiałów o wysokiej jednorodności składu i dobrych właściwościach mechanicznych, dlatego są szeroko stosowane w technologii implantów metalicznych. W badaniach nad biodegradowalnymi materiałami metalicznymi pełnią one jednak przede wszystkim rolę narzędzi do przygotowania materiału odniesienia, bez bezpośredniego wpływu na mechanizmy degradacji. Ich znaczenie w niniejszej pracy polega na wyznaczeniu punktu odniesienia dla dalszych analiz dotyczących metod kształtowania mikrostruktury i aktywności korozyjnej żelaza.

## 9.2. Metalurgia proszków i spiekanie

Metalurgia proszków stanowi alternatywę dla technologii topienia i obróbki plastycznej, umożliwiając jednoczesne kształtowanie geometrii wyrobu, porowatości i mikrostruktury materiału [258]. Proces obejmuje wytworzenie proszku żelaza metodą atomizacji gazowej lub redukcji tlenków, mieszanie z ewentualnymi dodatkami stopowymi, formowanie wypraski przez prasowanie, spiekanie w atmosferze ochronnej, najczęściej argonu lub mieszaniny argonu z 5% wodoru, a następnie ewentualne etapy wykańczania, takie jak kalibrowanie czy wyżarzanie [259].

Do krytycznych parametrów procesu należą czystość proszku (zawartość tlenu poniżej 0,1%), typowy rozmiar cząstek 10–50  $\mu\text{m}$ , temperatura spiekania 1100–1300  $^{\circ}\text{C}$  oraz skład atmosfery spiekania [260]. Wykazano, że atmosfera  $\text{Ar} + \text{H}_2$  sprzyja przyspieszeniu korozji w porównaniu z czystym argonem, co wynika z redukcji warstw tlenkowych na powierzchni cząstek i powstania mikrostruktury bardziej podatnej na degradację [258]. Typowe właściwości mechaniczne żelaza spiekanego to  $R_{p0,2}$  200–260 MPa, wydłużenie do zerwania 10–30% oraz moduł Younga 70–110 GPa, przy szybkości korozji około 0,3–0,5  $\text{mm}\cdot\text{rok}^{-1}$ , zależnej od porowatości, atmosfery spiekania i obecności domieszek [261]. Parametry te są wystarczające dla tymczasowych rusztowań naczyniowych, zwłaszcza w zastosowaniach dopuszczających umiarkowaną porowatość materiału.

Rozwinięciem klasycznej metalurgii proszków jest technologia MIM (*ang. Metal Injection Molding*), w której mieszanina proszku i lepiszcza jest formowana metodą wtryskową, po czym lepiszcze usuwa się, a pozostały szkielec metaliczny poddaje spiekaniu. Metoda ta umożliwia wytwarzanie cienkościennych rurek i struktur siatkowych o złożonej geometrii, przy jednocześnie wyższej szybkości korozji w porównaniu z materiałami odlewanyymi [261].

Metody proszkowe umożliwiają otrzymywanie struktur metalicznych o szerokim zakresie właściwości materiałowych i składu, jednak ich stosowanie wiąże się z wyzwaniami dotyczącymi jednorodności mikrostruktury oraz powtarzalności parametrów technologicznych. W kontekście biomateriałów biodegradowalnych aspekty te mają istotne znaczenie dla interpretacji wyników badań degradacyjnych, dlatego technologie proszkowe wymagają szczególnie starannej kontroli procesu, jeśli mają stanowić podstawę dalszych analiz materiałowych [262].

### 9.3. Iskrowe spiekanie plazmowe

Iskrowe spiekanie plazmowe (ang. *Spark Plasma Sintering*, SPS) stanowi odmianę jednoosiowego prasowania na gorąco, w której przez formę grafitową i proszek metaliczny przepuszczany jest impulsowy prąd o dużym natężeniu. Umożliwia to bardzo szybkie nagrzewanie, sięgające setek stopni na minutę, krótkie czasy wygrzewania rzędu kilku minut oraz osiągnięcie pełnego zagęszczenia materiału przy temperaturach niższych niż w klasycznym spiekaniu [263]. W przypadku żelaza proces SPS prowadzony jest zwykle w temperaturze 650–1000 °C, pod ciśnieniem 30–50 MPa, w atmosferze próżni lub argonu [264].

Technologia SPS znajduje zastosowanie głównie w szybkim screeningu materiałowym w postaci dysków, pierścieni lub prostych rurek, w otrzymywaniu stopów i kompozytów żelaza, takich jak Fe–W, Fe–Pd czy Fe–Au/Ag, o drobnoziarnistej mikrostrukturze, a także w badaniach zależności pomiędzy wielkością ziarna a szybkością korozji [265]. Wykazano, że drobnoziarniste żelazo otrzymane metodą SPS może korodować nawet o 50–60% szybciej niż materiały o większym rozmiarze ziarna, przy zachowaniu porównywalnej biokompatybilności [266]. Ograniczeniem tej technologii pozostaje jednak geometria wyrobów, ponieważ SPS umożliwia wytwarzanie jedynie półproduktów o prostych kształtach, które nie stanowią bezpośrednio gotowych stentów.

Iskrowe spiekanie plazmowe stanowi efektywne narzędzie do otrzymywania próbek żelaza o kontrolowanej mikrostrukturze i zwiększonej aktywności korozyjnej, zwłaszcza na etapie badań podstawowych i porównawczych. Ze względu na ograniczenia geometryczne pełni głównie funkcję metody badawczej, a nie technologii wytwarzania gotowych implantów.

## 9.4. Elektroformowanie i elektroprzędzenie

### 9.4.1. Elektroformowanie

Elektroformowanie polega na elektrochemicznym osadzaniu metalu na mandrylu (matrycy), który po zakończeniu procesu jest usuwany, pozostawiając cienkościenną strukturę metaliczną. Metoda ta umożliwia otrzymywanie jednorodnych powłok żelaza o bardzo drobnoziarnistej mikrostrukturze oraz UTS rzędu 400 MPa, granicy plastyczności  $R_{p0,2}$  około 350 MPa oraz wydłużeniu do zerwania wynoszącym 15–20% [203], [267].

Próbki elektroformowane wykazują szybszą degradację niż materiały odlewane, co wiąże się z dużą gęstością granic ziaren oraz wysoką czystością chemiczną [258]. Technologia ta pozostaje obecnie głównie narzędziem badawczym, wymagającym precyzyjnie wykonanych mandryli oraz ścisłej kontroli parametrów procesu, takich jak pH elektrolitu i gęstość prądu.

### 9.4.2. Elektroprzędzenie

Elektroprzędzenie (ang. *electrospinning*) jest stosowane przede wszystkim do nanoszenia cienkich, bioaktywnych powłok polimerowych na powierzchnię stentów. W przypadku układów żelaznych technika ta może służyć do tworzenia powłok kontrolujących lokalne pH oraz tempo korozji, działających jako bariera wygładzająca uwalnianie jonów  $Fe^{2+}$  i  $Fe^{3+}$ , a także do wprowadzania nanowłókien Fe lub  $Fe_2O_3$  jako komponentów hybrydowych [268], [269].

Wykazano, że degradująca powłoka polimerowa może lokalnie obniżać pH w mikrośrodowisku, co prowadzi do przyspieszenia korozji rdzenia żelaznego i ograniczenia krótkotrwałych pików stężeń jonów [270]. Rozważane jest również zastosowanie nanowłókien żelaza jako dodatku wzmacniającego powłokę lub lokalnego katalizatora procesów korozyjnych.

## 9.5. Techniki przyrostowe (druk 3D metalu)

Addytywne wytwarzanie metalu umożliwia tworzenie struktur o złożonej i spersonalizowanej geometrii, jednak w przypadku żelaza napotyka na ograniczenia związane z wysoką temperaturą topnienia, podatnością proszku na utlenianie oraz koniecznością uzyskiwania bardzo cienkich przęseł o grubości poniżej 120–150  $\mu m$  bez wad technologicznych [271].

### 9.5.1. SLM i EBM

W technologii selektywnego topienia laserowego (ang. *Selective Laser Melting*, SLM) proszek żelaza jest miejscowo topiony wiązką lasera w atmosferze ochronnej, co pozwala uzyskać gęstość wyrobów sięgającą 98–99% gęstości teoretycznej oraz dobre właściwości mechaniczne. Jednocześnie materiały te często wykazują bardzo wolną korozję, wynikającą z drobnoziarnistej i jednorodnej mikrostruktury oraz braku wyraźnych lokalnych ogniw galwanicznych. Zastosowanie obróbki cieplnej, na przykład w atmosferze wodoru, może przyspieszyć degradację kosztem części parametrów mechanicznych [182].

W technologii topienia wiązką elektronów (ang. *Electron Beam Melting*, EBM) proces prowadzony jest w próżni, co ogranicza utlenianie proszku, a otrzymywane struktury charakteryzują się wysoką gęstością i dobrą wytrzymałością. Korozja może przebiegać nieco szybciej niż w materiałach SLM, co wiąże się z obecnością mikroporów oraz faz o charakterze martenzytycznym, jednak rozdzielczość procesu ogranicza minimalną grubość przęseł [272].

### 9.5.2. Ekstruzja materiału (robocasting)

W robocastingu (ang. *robotic material extrusion*) pasta złożona z proszku żelaza i lepiszcza jest wyciskana przez dyszę, a następnie poddawana procesom usuwania lepiszcza i spiekania. Technika ta umożliwia wytwarzanie struktur porowatych i gradientowych przy relatywnie niskich kosztach proszku w porównaniu z metodami SLM, a uzyskiwane szybkości korozji rzędu  $0,3 \text{ mm} \cdot \text{rok}^{-1}$  są korzystne dla zastosowań biodegradowalnych [271].

Ograniczeniem pozostaje dokładność procesu, gdyż minimalna grubość ścianek zwykle nie jest mniejsza niż 150–180  $\mu\text{m}$  [271].

### 9.5.3. Drukowanie spoiwem (binder-jetting)

Binder-jetting to przemysłowa technologia druku 3D, w której ciekły środek wiążący (spoiwo) jest selektywnie natryskiwany na warstwy proszku (metal, ceramika, piasek), łącząc je w trójwymiarowe elementy, po czym cały wyrób poddaje się procesom odgazowania i spiekania [273].

Zaletą tej metody jest prowadzenie etapu druku w temperaturze pokojowej, co ogranicza utlenianie proszku, a także możliwość łatwego wprowadzania kontrolowanej porowatości, na przykład z wykorzystaniem poroforów takich jak NaCl. Do wad należą skurcz i deformacje wyrobu podczas spiekania oraz trudności w uzyskiwaniu bardzo cienkich przęseł o grubości poniżej 150  $\mu\text{m}$  [274].

## 9.6. Porównanie metod i kierunki rozwoju

W ujęciu materiałowo-chemicznym metody topienia w połączeniu z obróbką plastyczną zapewniają wysoką czystość i wytrzymałość mechaniczną materiału, lecz prowadzą do najwolniejszej korozji, co czyni je odpowiednimi do wytwarzania cienkich i wytrzymałych stentów wymagających dodatkowych zabiegów, takich jak domieszkowanie czy wprowadzanie porowatości, aby przyspieszyć degradację. Technologie proszkowe, w tym PM, MIM oraz SPS, umożliwiają sterowanie porowatością i rozmiarem ziarna, prowadząc do szybszej i bardziej jednorodnej korozji w zakresie  $0,2\text{--}0,6 \text{ mm}\cdot\text{rok}^{-1}$  przy zachowaniu wystarczającej wytrzymałości dla tymczasowych rusztowań. Z kolei techniki addytywne, takie jak SLM, EBM, robocasting czy binder-jetting, pozwalają na tworzenie złożonych architektur oraz lokalne różnicowanie porowatości, jednak wymagają dalszego rozwoju technologicznego, aby jednocześnie zapewnić cienkie przesła, brak wad oraz kontrolowane tempo degradacji.

Niezależnie od wybranej technologii, kluczowe z punktu widzenia chemii żelaza pozostają stan powierzchni (rodzaj i grubość warstw tlenkowych, obecność bifilmów i defektów), wielkość i rozkład ziaren oraz obecność faz międzykrystalicznych i domieszek. To właśnie te cechy, a nie nominalna „czystość” stopu, determinują aktywność korozyjną, charakter produktów degradacji oraz ostatecznie biokompatybilność stentów żelaznych.

## 10. Rola mikrostruktury i porowatości w biodegradacji żelaza

W rozdziale 9 omówiono technologie wytwarzania układów żelaznych, które pozwalają kształtować m.in. mikrostrukturę i porowatość. Niniejszy rozdział koncentruje się na tym, jak porowatość i mikrostruktura żelaza wpływają na jego korozję, biozgodność oraz właściwości mechaniczne, traktując je jako kluczowe narzędzia przyspieszania biodegradacji i dopasowania implantu do wymagań biologicznych.

### 10.1. Wpływ mikrostruktury żelaza na korozję i biozgodność

Mikrostruktura żelaza, obejmująca rozmiar ziarna, gęstość granic ziaren, obecność dyslokacji oraz defektów strukturalnych, bezpośrednio determinuje jego aktywność korozyjną w środowisku fizjologicznym. Rafinacja ziarna zwiększa udział granic ziaren, które stanowią lokalne centra reakcji elektrochemicznych i sprzyjają powstawaniu mikroogniw korozyjnych, przyspieszających degradację. Wykazano, że drobnoziarniste warstwy powierzchniowe, powstałe na przykład w wyniku intensywnej obróbki plastycznej lub obróbki strumieniowości, obniżają potencjał korozyjny żelaza i kilkukrotnie zwiększają gęstość prądu korozyjnego w porównaniu ze stanem wyjściowym materiału [254]. Kluczowe znaczenie ma jednak nie sam rozmiar ziarna, lecz charakter i gęstość defektów strukturalnych. Drobnoziarniste żelazo po kontrolowanej rekrytalizacji, pozbawione nadmiaru dyslokacji i naprężeń wewnętrznych, może wykazywać wolniejszą korozję niż materiał gruboziarnisty o wysokiej gęstości defektów [275].

W dalszej części rozdziału szczególny nacisk położono na porowatość jako parametr, który w warunkach *in vivo* najsilniej moduluje lokalne środowisko korozyjne oraz odpowiedź tkankową, przy czym jej efekt pozostaje ściśle powiązany z mikrostrukturą ścianek materiału.

Pory w strukturze żelaza działają jak mikroszczeliny, w których ograniczona dyfuzja tlenu i produktów reakcji prowadzi do lokalnego obniżenia pH oraz wzrostu stężenia jonów chlorkowych, co sprzyja anodowemu rozpuszczaniu Fe. Wnętrza porów pełnią funkcję mikroanod, natomiast powierzchnia zewnętrzna działa jako mikrokatoda [192]. Gromadzenie się jonów  $Fe^{2+}$  i  $Fe^{3+}$  w porach, w połączeniu z reakcjami typu Fentona, prowadzi do generacji rodników hydroksylowych  $\bullet OH$ , co może lokalnie indukować stres oksydacyjny w otaczających tkankach. W przeciwieństwie do magnezu, żelazo nie wytwarza znaczących ilości wodoru podczas korozji, ponieważ proces utleniania zachodzi głównie z udziałem tlenu rozpuszczonego w płynach ustrojowych, co eliminuje problem powstawania kieszeni gazowych [192]. Nadmierna akumulacja produktów korozji oraz jonów  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$

w zamkniętych porach może jednak sprzyjać przedłużaniu się stanu zapalnego. Z tego względu optymalna mikrostruktura materiału biodegradowalnego powinna umożliwiać zwiększenie tempa degradacji żelaza, przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka wywołania niekontrolowanej reakcji biologicznej.

## 10.2. Metody otrzymywania porowatego żelaza

Porowatość w strukturach żelaznych można kształtować za pomocą różnych grup metod, które różnią się zarówno mechanizmem generowania pustych przestrzeni, jak i stopniem ingerencji w mikrostrukturę ścianek materiału. Wybór technologii wpływa jednocześnie na udział porów, ich morfologię oraz stopień połączenia, co w konsekwencji determinuje właściwości korozyjne i mechaniczne otrzymanego układu.

Jednym z najczęściej stosowanych podejść jest metoda wypełniacza przestrzennego (ang. *space-holder*), w której proszek żelaza miesza się z porogendem, takim jak NaCl, mocznik lub PMMA. Następnie mieszaninę prasuje się, a po uformowaniu porogenu usuwa się przez rozpuszczanie lub rozkład termiczny [276], [277], [278], [279]. Zwiększenie udziału porogenu w mieszance prowadzi do wzrostu porowatości i zazwyczaj przyspiesza korozję, jednak odbywa się to kosztem spójności mechanicznej oraz nośności metalicznego szkieletu. W tego typu strukturach typowy zakres porowatości wynosi około 20–60%, a rozmiar porów mieści się zwykle w przedziale od kilkudziesięciu do kilkuset mikrometrów. Pozwala to na wyraźną modyfikację lokalnych warunków korozyjnych przy zachowaniu funkcjonalnej architektury materiału.

Alternatywą jest spiekanie proszków z kontrolowaną gęstością w ramach klasycznej metalurgii proszków, gdzie nie stosuje się porogenu, a porowatość wynika z celowo niepełnej densyfikacji materiału [280]. W tym podejściu kluczowe znaczenie mają parametry procesu, takie jak frakcja i morfologia proszku, ciśnienie prasowania oraz warunki spiekania. Czynniki te wspólnie determinują stopień połączenia cząstek i udział pustek. Zaletą tej metody są relatywnie niskie koszty oraz możliwość zachowania ciągłości metalicznego szkieletu nawet przy znacznej porowatości, typowo w zakresie 20–50%. Jest to korzystne w kontekście kompromisu pomiędzy degradacją a wymaganiami wytrzymałościowymi.

Trzecią grupę stanowią technologie addytywne, w których porowatość może być projektowana geometrycznie już na etapie modelowania, również w postaci kontrolowanych gradientów. Metody takie jak SLM oraz drukowanie spoiwem umożliwiają wytwarzanie regularnych struktur komórkowych, na przykład sześciennych lub oktaedrycznych, oraz uzyskiwanie w pełni połączonych porów o rozmiarach przekraczających 100  $\mu\text{m}$ . Takie

rozwiązania sprzyjają penetracji płynów i migracji komórek [199], [281], [282]. Dodatkowo szybkie chłodzenie, charakterystyczne dla procesów przyrostowych, sprzyja formowaniu drobnoziarnistej mikrostruktury o podwyższonej aktywności korozyjnej. W rezultacie drukowane żelazo często degraduje szybciej niż materiał odlewany [282].

Podsumowując, wybór metody kształtowania porowatości determinuje nie tylko udział i rozkład porów, ale także mikrostrukturę ścianek, a tym samym powiązane właściwości korozyjne i mechaniczne. W dalszej części pracy zastosowano metodę replikacji, czyli podejście spiekania na szablonie polimerowym umożliwiające uzyskanie struktur o przestrzennie zdefiniowanej sieci porów i ciągłym szkielecie metalicznym. Pozwala to na analizę wpływu geometrii struktury na przebieg degradacji oraz właściwości funkcjonalne materiału.

### **10.3. Porowatość otwarta i zamknięta – znaczenie dla degradacji i zastosowań implantów żelaznych**

Oprócz całkowitej zawartości porów, istotna jest również ich topologia, która determinuje dostęp elektrolitu do wnętrza struktury, transport produktów korozji oraz sposób interakcji materiału z otaczającą tkanką. Porowatość żelaza może być otwarta, gdy pory są połączone ze sobą i ze środowiskiem zewnętrznym, lub zamknięta, gdy puste przestrzenie pozostają odizolowane wewnątrz materiału. Oba typy porowatości znacząco różnią się wpływem na przebieg korozji, biogodność oraz właściwości mechaniczne układu.

#### **10.3.1. Porowatość otwarta**

Porowatość otwarta tworzy przestrzenną sieć połączonych kanałów i komór, co umożliwia swobodny transport elektrolitu do wnętrza materiału. W rezultacie żelazo o otwartej strukturze porów ulega szybszej i bardziej jednorodnej degradacji w porównaniu z materiałem litym [186].

Ciągła cyrkulacja płynu ustrojowego ogranicza lokalne nagromadzenie produktów korozji, takich jak  $\text{FeOOH}$  i  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , ponieważ są one systematycznie usuwane z wnętrza struktury, co zmniejsza ryzyko lokalnej pasywacji powierzchni [209]. Otwarta porowatość sprzyja również integracji materiału z tkanką, umożliwiając penetrację komórek, zarówno w zastosowaniach kostnych, jak i naczyniowych, gdzie istotna jest migracja komórek śródbłonka [186].

Bardziej jednorodny rozkład reakcji elektrochemicznych poprawia przewidywalność degradacji, co jest kluczowe dla funkcjonowania stentów i rusztowań kostnych [273].

Pod względem mechanicznym obecność otwartej porowatości obniża wytrzymałość w porównaniu z materiałem litym. Jednak przy tym samym udziale objętościowym porów, struktury o porowatości otwartej wykazują wyższą nośność niż układy z porowatością zamkniętą, ponieważ nie zawierają izolowanych koncentratorów naprężeń.

### 10.3.2. Porowatość zamknięta

Porowatość zamknięta charakteryzuje się obecnością izolowanych pęcherzyków lub pustych przestrzeni całkowicie otoczonych metalicznym szkieletem. Ograniczony dostęp elektrolitu do wnętrza takich porów powoduje wolniejszą i silnie niejednorodną degradację materiału, której przebieg jest w większym stopniu uzależniony od warunków lokalnych na powierzchni zewnętrznej. Produkty korozji, głównie FeOOH i Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, mogą akumulować się wewnątrz zamkniętych porów, co sprzyja lokalnej pasywacji i wtórnemu hamowaniu procesów korozyjnych [199].

Z perspektywy mechaniki materiałów, izolowane puste przestrzenie działają jako silne koncentratory naprężeń, zwiększając podatność struktury na inicjację mikropęknięć oraz obniżając odporność zmęczeniową i wytrzymałość na pękanie. Pod względem biologicznym, porowatość zamknięta nie sprzyja integracji z tkanką, ponieważ pory są niedostępne dla komórek. W przypadku dużych, powierzchniowo odsłoniętych pustek może dochodzić do lokalnego odklejania się tkanki od powierzchni implantu, co dodatkowo pogarsza odpowiedź biologiczną [199].

### 10.3.3. Porównanie inżynierskie

Charakter porowatości materiału odgrywa kluczową rolę w projektowaniu biodegradowalnych implantów żelaznych. Najważniejsze różnice pomiędzy porowatością otwartą a zamkniętą, istotne dla kinetyki degradacji, właściwości mechanicznych oraz odpowiedzi biologicznej, zostały zestawione w tabeli 10.1.

Tabela 10.1 Porównanie porowatości otwartej i zamkniętej.

| Cecha   | Porowatość otwarta           | Porowatość zamknięta            |
|---|------------------------------|---------------------------------|
| Dostęp elektrolitu                            | wysoki                       | niski                           |
| Szybkość korozji                              | wyższa, bardziej równomierna | nieregularna, okresowo hamowana |
| Uwalnianie Fe <sup>2+</sup> /Fe <sup>3+</sup> | stabilne, przewidywalne      | zmiennie, skokowe               |
| Pasywacja wewnątrz porów                      | minimalna                    | częsta                          |
| Integracja z tkanką                           | dobra                        | słaba                           |
| Wytrzymałość                                  | średnia, stabilna            | niższa, ryzyko pęknięć          |
| Zastosowania                                  | stenty, rusztowania, kotwice | raczej niepożądana w implantach |

## Implikacje projektowe

W projektowaniu biodegradowalnych implantów żelaznych porowatość otwarta stanowi rozwiązanie zdecydowanie korzystniejsze. Zapewnia bardziej przewidywalną i szybszą degradację materiału dzięki stałemu dostępowi elektrolitu do wnętrza struktury, wspiera procesy gojenia oraz integrację tkankową poprzez umożliwienie migracji komórek, a także ogranicza ryzyko lokalnego nagromadzenia produktów korozji. Z kolei porowatość zamknięta powinna być minimalizowana, ponieważ prowadzi do niejednorodnej, okresowo hamowanej degradacji oraz sprzyja powstawaniu koncentratorów naprężeń, co negatywnie wpływa zarówno na właściwości mechaniczne implantu, jak i na jego funkcjonalność biologiczną.

### 10.4. Porowatość a szybkość korozji żelaza

Badania wykazały, że wzrost porowatości, na przykład z około 17 do 40%, powoduje zwiększenie gęstości prądu korozyjnego z 11 do 80  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  oraz przesunięcie potencjału korozyjnego w kierunku bardziej ujemnych wartości [192]. Oznacza to nawet kilkunastokrotne przyspieszenie korozji w porównaniu do litego żelaza. W przypadku uporządkowanych struktur porowatych odnotowano szybkość degradacji sięgającą 1 mm/rok, podczas gdy dla materiału zwartego wynosi ona około 0,1 mm/rok [193]. Testy zanurzeniowe potwierdzają, że porowate żelazo traci kilka procent masy już w pierwszych dniach, podczas gdy lity materiał praktycznie nie wykazuje ubytku [273].

Z czasem jednak korozja ulega spowolnieniu, ponieważ produkty korozji, takie jak  $\text{FeOOH}$  i  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , gromadzą się wewnątrz porów, częściowo blokując dostęp elektrolitu i tlenu. Szybkość korozji może zmniejszyć się nawet o połowę między pierwszym a dwudziestym ósmym dniem ekspozycji [273]. Zjawisko to wskazuje, że sama porowatość nie gwarantuje trwałego przyspieszenia degradacji i powinna być analizowana łącznie z charakterem oraz stabilnością warstwy produktów korozji.

Obserwowane spowolnienie procesu w czasie podkreśla kluczową rolę narastania i stabilizacji warstwy produktów korozji, której właściwości w strukturach porowatych mogą różnić się od tych na powierzchniach litych.

Istotne są także:

- Charakter porowatości: otwarta, dobrze skomunikowana sieć porów sprzyja wypłukiwaniu produktów korozji oraz zapewnia bardziej równomierną degradację.
- Hierarchiczna porowatość: mikropory zwiększają stosunek powierzchni do objętości ( $S/V$ ), natomiast makropory pełnią funkcję kanałów transportowych.

Porowatość stanowi skuteczne narzędzie przyspieszania biodegradacji żelaza, jednak wymaga kontroli w celu uniknięcia nadmiernej lokalnej pasywacji oraz nierównomiernego ubytku przekroju. Przedstawione zależności stanowią punkt odniesienia do analizy wpływu architektury porowatej pian żelaznych na przebieg degradacji, omówionej w rozdziale 18.

## **10.5. Porowatość a biozgodność i odpowiedź tkankowa**

Porowatość znacząco wpływa na interakcję implantu z otaczającymi tkankami, modyfikując zarówno przebieg integracji biologicznej, jak i lokalną odpowiedź zapalną. Udowodniono, że pory o rozmiarach 100–500  $\mu\text{m}$  sprzyjają wrastaniu tkanki kostnej oraz unaczynieniu implantu, co prowadzi do efektywnej osteointegracji [186]. Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że porowate implanty żelazne mogą być wypełniane tkanką kostną bez powstawania włóknistej pseudokapsuły, co potwierdza korzystną odpowiedź biologiczną.

W zastosowaniach naczyniowych chropowata i porowata powierzchnia stentu sprzyja kolonizacji przez komórki śródbłonna, co przyspiesza proces endotelializacji. Produkty korozji żelaza mogą tworzyć lokalną matrycę wspierającą osadzenie fibryny i adhezję komórek [283]. Otwarta porowatość umożliwia migrację komórek układu odpornościowego, takich jak makrofagi, osteoklasty oraz komórki prekursorowe. Ułatwia także transport płynów ustrojowych i usuwanie produktów korozji z wnętrza struktury [209]. Dodatkowo, porowate struktury metaliczne mogą pełnić funkcję nośnika leków, na przykład substancji antyproliferacyjnych, które są magazynowane w porach i uwalniane w sposób kontrolowany w otoczeniu implantu [275].

Biologiczne korzyści wynikające z porowatości należy rozpatrywać w kontekście potencjalnych zagrożeń. Zbyt szybka degradacja może prowadzić do lokalnej akumulacji jonów  $\text{Fe}^{2+}$  i  $\text{Fe}^{3+}$  w porach, co skutkuje przeciążeniem makrofagów i sprzyja utrzymywaniu się przewlekłego stanu zapalnego. W badaniach na zwierzętach odnotowano podwyższony poziom ferrytyny oraz obecność cząstek żelaza w węzłach chłonnych, jednak przy umiarkowanym tempie korozji nie obserwowano wyraźnych uszkodzeń narządowych [284]. Wysokie lokalne stężenia jonów żelaza mogą wywoływać miejscowe działanie cytotoksyczne poprzez indukcję stresu oksydacyjnego i hamowanie proliferacji komórek, co szerzej omówiono w rozdziale 7.4.1. Efekt ten jest zwykle słabszy niż w przypadku magnezu, gdzie istotną rolę odgrywa gwałtowna alkalizacja środowiska, jednak może być istotny przy agresywnych parametrach degradacji żelaza. Z perspektywy mechanicznej nadmierna porowatość osłabia rusztowania i może prowadzić do ich przedwczesnej fragmentacji. Drobne fragmenty żelaza zazwyczaj

pozostają lokalnie i ulegają stopniowej resorpcji, jednak projekt implantu powinien zapewniać integralność strukturalną w kluczowym okresie gojenia [285].

Podsumowując, porowatość sprzyja biozgodności i integracji implantu z tkanką, o ile tempo degradacji mieści się w zakresie bezpieczeństwa określonym przez tolerancję organizmu na żelazo oraz zdolność do buforowania lokalnych produktów korozji.

## 10.6. Porowatość a właściwości mechaniczne

Porowatość nieuchronnie prowadzi do istotnego obniżenia sztywności i wytrzymałości metali, co stanowi jedną z głównych konsekwencji wprowadzania pustych przestrzeni do metalicznego szkieletu [286]. Dla litego żelaza moduł Younga wynosi około 210 GPa, natomiast w przypadku pianek żelaznych o porowatości około 45% wartość ta spada do 0,8–1 GPa. Przy bardzo wysokim udziale porów, sięgającym 85–90%, moduł sprężystości obniża się do poziomu setek MPa [287]. Jednocześnie wytrzymałość na ściskanie takich struktur może wynosić zaledwie kilkanaście lub kilkadziesiąt MPa, co zbliża właściwości mechaniczne materiału do parametrów kości gąbczastej, dla której moduł sprężystości mieści się w zakresie 10–3000 MPa, a wytrzymałość na ściskanie wynosi kilkanaście MPa [287]. W kontekście implantów kostnych takie dopasowanie sztywności może być korzystne, ponieważ ogranicza efekt „stress shielding”. Jednak w zastosowaniach wymagających wysokiej nośności stanowi to istotne ograniczenie funkcjonalne.

W przypadku stentów naczyniowych wysoka porowatość jest szczególnie niekorzystna, ponieważ prowadzi do redukcji efektywnego przekroju nośnego, zmniejszenia siły radialnej oraz zwiększenia podatności konstrukcji na trwałe odkształcenia pod wpływem obciążeń pulsacyjnych. W związku z tym w praktyce stosuje się rozwiązania hybrydowe, które łączą umiarkowaną porowatość z modyfikacją składu lub mikrostruktury materiału. Przykładem są cienkościenne stenty wykonane z azotowanego żelaza, które przy grubości pręseł około 70  $\mu\text{m}$  osiągają siłę radialną rzędu 170 kPa oraz odporność na zgniatanie porównywalną ze stentami ze stopów Co–Cr [229], [288], [289], [290]. Takie podejście umożliwia zachowanie wymaganej funkcjonalności mechanicznej przy jednoczesnym zwiększeniu aktywności korozyjnej materiału.

Badania numeryczne z wykorzystaniem metody elementów skończonych stanowią istotne narzędzie wspomagające projektowanie porowatych struktur żelaznych. Symulacje wykazują, że dla kratownic o tej samej porowatości zmiana topologii komórek, na przykład z sześcienną na oktaedryczną, może prowadzić do kilkukrotnych różnic w module sprężystości oraz nośności mechanicznej przy zachowaniu zbliżonego profilu degradacji. Modelowanie

komputerowe umożliwia racjonalne projektowanie architektury porowatych rusztowań żelaznych w celu zrównoważenia wymagań mechanicznych z założonym tempem biodegradacji [291].

### **10.7. Porowatość losowa i uporządkowana**

Losowa porowatość, charakterystyczna dla pianek spiekanych, generuje chaotyczną sieć połączeń, w której lokalne zmiany grubości mostków i kształtu porów prowadzą do silnej koncentracji naprężeń oraz zwiększonej podatności na defekty powstające podczas spiekania. W konsekwencji materiały te wykazują znaczny rozrzut modułu sprężystości i wytrzymałości, a degradacja zachodzi nierównomiernie, często inicjując się w pojedynczych, najsłabszych punktach [290].

W przeciwieństwie do tego, kratownice wytwarzane metodami addytywnymi charakteryzują się regularną i przewidywalną topologią komórek, w której obciążenia są przenoszone przez zaprojektowane żebra zamiast przypadkowych mostków. W rezultacie, przy tej samej porowatości, mogą być nawet o dwa rzędy wielkości sztywniejsze oraz wykazywać znacznie większą odporność na zmęczenie. Ponadto druk 3D umożliwia funkcjonalną gradację porowatości, gdzie zewnętrzna warstwa zapewnia wytrzymałość, a bardziej porowate rdzeń przyspiesza degradację i integrację z tkanką, co jest trudne do osiągnięcia metodami proszkowymi [292].

### **10.8. Zastosowania porowatego żelaza poza stentami**

Porowate żelazo znajduje zastosowanie nie tylko w konstrukcjach naczyniowych, ale także w innych typach implantów resorbowalnych [186].

Badania nad śrubami interferencyjnymi i rusztowaniami kostnymi wykazały, że śruby żelazne wytwarzane metodą druku 3D, stosowane w rekonstrukcji więzadła krzyżowego przedniego u świń, zapewniają stabilną fiksację, dobrą osteointegrację oraz brak przewlekłego stanu zapalnego, przy jednocześnie bardzo ograniczonej degradacji po 12 miesiącach implantacji [209]. Wyniki te potwierdzają potencjał kliniczny żelaza jako materiału nośnego w ortopedii, wskazując jednocześnie na potrzebę dalszego przyspieszenia jego korozji, aby osiągnąć pożądane tempo resorpcji.

W przypadku kotwic do tkanek miękkich wykazano, że porowate kotwice żelazne wytwarzane metodą SLM w modelach króliczych stopniowo się degradowały, a jednocześnie w porach narastała tkanka kostna. Uzyskana wytrzymałość mocowania przewyższała wartości typowe dla kotwic polimerowych [285]. Wyniki te sugerują, że odpowiednio zaprojektowana

porowatość może kompensować niższą sztywność materiału biodegradowalnego, zapewniając funkcjonalną stabilność implantu w początkowym okresie po implantacji.

W tych zastosowaniach celem projektowym jest połączenie wysokiej nośności początkowej z kontrolowaną resorpcją implantu w miarę regeneracji tkanki. Porowatość jest jednym z kluczowych parametrów regulujących czas zaniku implantu, umożliwiając kontrolę tempa degradacji i stopnia integracji biologicznej materiału z otoczeniem.

## **10.9. Porowatość jako regulator degradacji i odpowiedzi biologicznej w porowatych strukturach żelaznych**

Analiza przedstawionych danych wskazuje, że porowatość w biodegradowalnych strukturach żelaznych nie jest jedynie cechą geometryczną determinującą właściwości mechaniczne materiału, lecz stanowi aktywny czynnik regulujący procesy korozyjne oraz pośrednio wpływający na odpowiedź biologiczną otaczających tkanek. W przeciwieństwie do litych implantów metalicznych, degradacja w strukturach porowatych zachodzi w całej objętości materiału, a nie tylko na powierzchni zewnętrznej, co prowadzi do przestrzennej modulacji kinetyki korozji oraz lokalnych warunków chemicznych mikrośrodowiska.

Kontrola rozkładu porów, ich wielkości, łączności oraz grubości ścianek umożliwia precyzyjne kształtowanie zarówno szybkości degradacji, jak i charakteru odpowiedzi biologicznej, co czyni porowatość jednym z kluczowych parametrów projektowych w inżynierii biodegradowalnych biomateriałów metalicznych. Z punktu widzenia zastosowań, wysoka porowatość oraz zdolność do lokalnej mineralizacji produktów korozji predysponują struktury żelazne głównie do zastosowań kostnych, natomiast w aplikacjach naczyniowych wymagają one znacznie bardziej restrykcyjnej kontroli architektury i tempa degradacji [293].

## 11. Domieszkowanie żelaza – wpływ na degradację i biogodność

Ze względu na ograniczenia czystego żelaza, intensywnie badane są dodatki stopowe, zarówno metaliczne, jak i niemetaliczne, które mogą przyspieszyć biodegradację oraz poprawić lub utrzymać właściwości mechaniczne i biogodność. Materiały żelazowe, w których Fe stanowi główny składnik, pozostają głównym przedmiotem badań, a domieszki kontrolują mikrostrukturę i właściwości elektrochemiczne. Pierwiastki typowe dla stali odpornych na korozję, takie jak Cr, Ni, Mo i Ti, są pomijane, ponieważ zwiększają pasywację Fe, co jest niepożądane w tym kontekście. Zamiast tego stosuje się dodatki, które (1) obniżają potencjał żelaza, (2) wprowadzają heterogeniczność mikrostruktury sprzyjającą lokalnemu rozpuszczaniu lub (3) modyfikują reakcje katodowe i anodowe na powierzchni. W dalszej części przedstawiono trzy główne ścieżki przyspieszania degradacji.

W kolejnych częściach rozdziału domieszki omawiane są nie jako katalog pierwiastków, lecz jako narzędzia umożliwiające porównanie różnych mechanizmów aktywacji degradacji. Takie podejście zostanie wykorzystane w części doświadczalnej.

### 11.1. Rola domieszek w materiałoznawstwie biomedycznym

Dodawanie niewielkich ilości innych pierwiastków do żelaza umożliwia modyfikację mikrostruktury oraz właściwości elektrochemicznych materiału, co jest kluczowe przy projektowaniu stopów przeznaczonych na biodegradowalne implanty. Domieszki mogą rozpuszczać się w żelazie lub wydzielać w postaci odrębnych faz. W obu przypadkach wpływają na wielkość ziarna, obecność granic międzyfazowych, skład warstwy pasywnej oraz potencjał korozyjny. Przykładowo, domieszki silnie rozpuszczalne w żelazie, takie jak pallad czy azot, mogą stabilizować inną fazę krystaliczną, *austenit* zamiast ferrytycznej, co prowadzi do zmiany właściwości mechanicznych (większa ciągliwość) i magnetycznych stopu. Natomiast domieszki wydzielające się jako odrębne cząstki, na przykład złoto lub srebro, tworzą mikroogniwa galwaniczne z żelazną osnową. Szlachetniejsza cząstka pełni rolę katody, a żelazo w jej sąsiedztwie staje się lokalną anodą, co prowadzi do przyspieszonej korozji.

Mechanizm wpływu dodatków stopowych na degradację można zatem uogólnić w dwóch kategoriach:

- dodatki o niższym potencjale elektrochemicznym niż Fe ( $-0,44$  V względem SHE), rozpuszczalne w sieci Fe – obniżają one potencjał i zwiększają aktywność korozyjną osnowy żelaza;

- dodatki o wyższym potencjale – tworzące drugą fazę – inicjują lokalną korozję galwaniczną (żelazo staje się anodą ulegającą rozpuszczeniu).

W praktyce wiele domieszek wykazuje jednoczesne działanie obu opisanych mechanizmów. Przykładowo, pallad rozpuszcza się całkowicie w Fe, poprawiając właściwości mechaniczne, a jednocześnie może wydzielać się jako faza międzymetaliczna *Fe-Pd* o wysokiej szlachetności, inicjując powstawanie mikroogniw korozyjnych [294]. Domieszki wpływają również na kinetykę reakcji redoks towarzyszących procesowi korozji. Dodatki z grupy metali szlachetnych, takich jak Pd, Pt, Au czy Ag, mogą katalizować reakcje katodowe, na przykład redukcję tlenu lub wody, co przyspiesza wydzielanie wodoru i rozkład metalu. Natomiast dodatki łatwo utleniające się, takie jak Mg czy Zn, sprzyjają reakcjom anodowym i mogą lokalnie działać jako słabe punkty. Ulegają one korozji jako pierwsze, a powstałe produkty, takie jak wodorotlenki i tlenki, wpływają na skład warstwy korozyjnej na Fe.

Zrozumienie roli poszczególnych dodatków stopowych wymaga analizy zarówno struktury materiału, obejmującej fazy, ziarna i wtrącenia, jak i procesów elektrochemicznych zachodzących podczas korozji w środowisku biologicznym. Istotne jest również uwzględnienie biogodności domieszek, ponieważ nawet niewielkie ilości muszą być dobrze tolerowane przez organizm i nie mogą prowadzić do powstawania toksycznych produktów [1].

Badania wykazują, że odpowiednie domieszkowanie żelaza umożliwia optymalizację sprzecznych wymagań, takich jak zwiększenie wytrzymałości stopu oraz przyspieszenie jego biodegradacji bez pogorszenia biogodności. Przykładowo, Liu i Zheng wykazali, że niewielkie dodatki wielu typowych pierwiastków stopowych (Mn, Co, Al, W, B, C, S – każdy w małej koncentracji) poprawiają wytrzymałość żelaza po przeróbce plastycznej na zimno, a większość z nich nie wpływa istotnie na szybkość korozji w porównaniu z czystym Fe [295]. Co istotne, w ich badaniu nie zaobserwowano znaczącej cytotoksyczności spowodowanej domieszkami. Stopy żelaza ze wszystkimi badanymi dodatkami, z wyjątkiem wysokiego dodatku Sn, spełniały kryteria biogodności *in vitro*. Wyniki te wskazują na duży potencjał modyfikacji składu chemicznego żelaza w kontekście zastosowań biomedycznych. W dalszej części omówiono szczegółowo poszczególne domieszki metaliczne i niemetaliczne oraz ich wpływ na mikrostrukturę, degradację i odpowiedź biologiczną.

## 11.2. Synteza i zasady projektowania biodegradowalnych stopów żelaza

Projektowanie biodegradowalnych stopów żelaza na implanty naczyniowe i kostne polega na sterowaniu trzema grupami parametrów: mikrostrukturą, reaktywnością elektrochemiczną oraz biogodnością produktów degradacji. Dodatki stopowe pełnią tu rolę

„ukrytych przełączników”. Niewielkie zmiany składu, nawet o ułamki procenta masowego, mogą radykalnie zmienić szybkość korozji i charakter odpowiedzi biologicznej.

Z punktu widzenia inżynierii materiałowej domieszki można podzielić na cztery główne klasy funkcjonalne:

1. **Domieszki anodowe** (obniżające potencjał i przyspieszające rozpuszczanie osnowy Fe)

Należą do nich przede wszystkim pierwiastki mniej szlachetne lub silnie aktywne elektrochemicznie, takie jak Mn, Zn, Mg, częściowo P, Si czy C. Mogą one:

- rozpuszczać się w osnowie żelaza, obniżając jej potencjał korozyjny,
- tworzyć odrębne fazy lub strefy o niższym potencjale, które inicjują anodowe rozpuszczanie w ich otoczeniu,
- destabilizować warstwy produktów korozji i utrudniać trwałą pasywację.

Efektom jest umiarkowane lub silne przyspieszenie degradacji, często połączone z korzystnym umocnieniem roztworowym i drobnieniem ziarna.

2. **Domieszki katodowe i metale szlachetne** (generujące mikroogniwa galwaniczne)

Do tej grupy należą metale o wyższym potencjale elektrochemicznym, m.in. Ag, Pd, Pt, Au, w oraz elektrycznie przewodzące fazy obojętne, takie jak nanorurki węglowe. Występują zwykle jako:

- wydzielenia międzymetaliczne lub cząstki dyspersyjne,
- lokalne mikrokatody w osnowie Fe lub Fe–Mn.

W ich otoczeniu żelazo pełni funkcję anody, co prowadzi do silnie zlokalizowanej korozji wżerowej i znacznego przyspieszenia ubytku masy. Ten mechanizm pozwala uzyskać szybkości degradacji rzędu  $0,5\text{--}1,2\text{ mm}\cdot\text{rok}^{-1}$ , czyli resorpcję implantu w ciągu 12–24 miesięcy – pod warunkiem zachowania ciągłości struktury i kontroli rozmiarów wydzielen [296].

3. **Domieszki międzywęzłowe i niemetaliczne** (modyfikujące mikrostrukturę i warstwy pasywne)

Kluczową rolę odgrywają tu azot i węgiel, a także pierwiastki takie jak fosfor, krzem czy bor. Mogą one:

- rozpuszczać się międzywęzłowo, silnie umacniając osnowę (Fe–N, Fe–C),
- stabilizować określone fazy (np. austenit w stalach Fe–Mn–C, azotki w warstwach Fe–N),

- tworzyć węgliki, azotki, fosforiki i inne wydzielenia, które pełnią funkcję mikrokatod.

Te domieszki pozwalają uzyskać bardzo wysoką wytrzymałość i plastyczność (UTS > 600–1000 MPa przy znacznym wydłużeniu), przy jednoczesnym przyspieszeniu degradacji poprzez generowanie mikroogniw i modyfikację składu produktów korozji (fosforany, azotany, krzemiany) [199].

#### 4. Domieszki bioaktywne i „funkcjonalne”

Odrębną kategorię stanowią pierwiastki, których główną rolą nie jest już tylko modyfikacja kinetyki korozji, lecz wpływ na odpowiedź biologiczną tkanek i komórek. Przykładem jest Se, ale także w pewnym stopniu Zn czy Mg, gdy występują w kontrolowanych ilościach:

- Se nadaje stopom Fe działanie antybakteryjne i przeciwnowotworowe, przy zachowaniu umiarkowanej szybkości degradacji [297],
- Zn i Mg wspierają angiogenezę, endotelizację i osteointegrację, a ich jony biorą udział w regulacji procesów zapalnych oraz mineralizacji [298].

Tego typu dodatki łączą zatem funkcję materiałową (modyfikacja mikrostruktury i korozji) z funkcją farmakologiczną (lokalna modulacja odpowiedzi biologicznej).

### 11.3. Domieszki metaliczne - mniej szlachetne metale przyspieszające korozję Fe

W ostatnich latach przeprowadzono intensywne badania nad szeregiem metalicznych dodatków stopowych do żelaza w celu przyspieszenia jego biodegradacji oraz dostosowania właściwości mechanicznych do wymagań stentów. Poszczególne pierwiastki pełnią różne funkcje: niektóre zwiększają plastyczność i obniżają moduł sprężystości, co ułatwia mechaniczne dopasowanie implantu do otaczających tkanek; inne inicjują mikroogniwa korozyjne, przyspieszając rozkład metalu; kolejne poprawiają odporność korozyjną lub stabilizują strukturę, co bywa pożądane w celu uniknięcia zbyt szybkiej utraty integralności stentu. W dalszej części omówiono główne domieszki metaliczne badane w układach żelaza oraz ich wpływ na właściwości materiału.

### 11.3.1. Mangan

Mangan jest pierwiastkiem śladowym niezbędnym dla funkcjonowania organizmu ludzkiego, uczestniczącym w metabolizmie aminokwasów, lipidów, glukozy oraz w mechanizmach obrony antyoksydacyjnej. Dzielne zapotrzebowanie dorosłych na mangan wynosi 1,8–2,3 mg [299]. Z perspektywy implantologii istotne jest, że Mn nie jest klasyfikowany jako pierwiastek kancerogeny, a jego związki w odpowiednich stężeniach wykazują dobrą biogodność [299]. W inżynierii materiałowej mangan pełni funkcję stabilizatora struktury krystalicznej austenitu w żelazie. Dodatek odpowiednich ilości Mn do Fe powoduje transformację struktury z BCC ( $\alpha$ -Fe) do FCC ( $\gamma$ -Fe), co korzystnie wpływa na szereg właściwości fizycznych i mechanicznych [300].

#### Struktura krystaliczna i właściwości mechaniczne stopów Fe–Mn

Stopy żelaza z manganem w zakresie 20–35% mas. Mn wykazują stabilną strukturę austenityczną ( $\gamma$ -Fe), nawet w temperaturze pokojowej. Wykazano, że zawartość 29% Mn zapewnia pełną austenityczność Fe–Mn [301]. Struktura FCC nie tylko eliminuje problem ferromagnetyzmu (co jest szczególnie istotne w badaniach obrazowych MRI), ale także przyczynia się do zwiększenia ciągliwości i odporności mechanicznej stopu [302].

Mangan, ze względu na większy promień atomowy niż żelazo, wprowadza naprężenia sieciowe do struktury krystalicznej, co zwiększa efekty umocnienia roztworowego oraz graniczną wytrzymałość plastyczną. W wielu przypadkach stopy Fe–Mn wykazują bardzo dobre właściwości wytrzymałościowe, zachowując jednocześnie wysoką elastyczność i odporność na pękanie. Jest to szczególnie istotne dla implantów funkcjonujących w dynamicznym środowisku naczyń krwionośnych [302].

#### Właściwości korozyjne stopów Fe–Mn

Dodatek manganu do żelaza znacząco wpływa na jego właściwości degradacyjne w środowiskach fizjologicznych. Mangan, jako pierwiastek bardziej reaktywny elektrochemicznie, przyspiesza procesy utleniania i degradacji żelaza. Mechanizm korozji w stopach Fe–Mn zachodzi głównie przez powolne rozpuszczanie austenitycznej fazy FCC, a produkty korozji to m.in. tlenki i hydroksysole manganu oraz żelaza ( $\text{Fe}(\text{OH})_2$ ,  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), które nie wykazują silnej toksyczności [258].

Według literatury stopy Fe–30Mn mogą osiągać prędkości degradacji wartość pięciokrotnie wyższą niż szybkość degradacji czystego żelaza w warunkach symulujących środowisko naczyń krwionośnych [303]. Dodatkowo

wprowadzenie pierwiastków wtórnych, takich jak C, N, Zn, Ag lub Pd, umożliwia dalszą kontrolę kinetyki korozji oraz właściwości przeciwbakteryjnych produktów degradacji. W rezultacie mangan pełni funkcję „anodycznego katalizatora” utleniania Fe, przyspieszając degradację w mikrostrukturze stopu [275], [302], [304].

### **Wpływ manganu na organizm i biokompatybilność Fe–Mn**

Stopy Fe–Mn wykazują ogólną biokompatybilność w badaniach *in vitro*. Dane literaturowe potwierdzają, że stopy FeMn(–xAg) nie są cytotoksyczne dla hodowanych komórek i nie wywołują nadmiernej odpowiedzi zapalnej, a poziomy cytokin prozapalnych w makrofagach pozostają w normie [305]. W eksperymentach z komórkami śródbłonna i mięśni gładkich obserwowano prawidłowy wzrost i proliferację na powierzchni degradowanego stopu, a jony Fe i Mn w typowych stężeniach nie hamowały tego procesu [305].

W 2024 roku opublikowano badania wykazujące, że stop Fe–20Mn charakteryzuje się porównywalną biokompatybilnością neuronową do stali 316L. Początkowa cytotoksyczność była nieco wyższa, jednak po trzech dniach różnice ulegały wyrównaniu [306].

Badania *in vivo* wykazały, że implantowane stenty żelazne zawierające mangan dobrze integrują się z otoczeniem, wykazując prawidłową endotelizację, minimalny odczyn zapalny oraz brak oznak ogólnej toksyczności. Produkty korozji, choć mogą lokalnie odkładać się w postaci brunatnych osadów, są zazwyczaj biologicznie obojętne i nie powodują toksyczności [189].

### **Toksykologia i zagrożenia biologiczne**

Mangan jest pierwiastkiem śladowym niezbędnym jako kofaktor enzymów, jednak w nadmiarze wykazuje działanie neurotoksyczne [306]. Przy wysokich stężeniach Mn gromadzi się w mózgu, zwłaszcza w przypadku uszkodzenia wątroby, i może powodować neurotoksyczność o charakterze parkinsonowskim [307]. Typowa dawka Mn uwalniana ze stentu (kilka mg w ciągu miesiąca) jest jednak znacznie niższa niż dawki szkodliwe [308]. Badania sugerują, że znaczna część jonów Mn wiąże się w osoczu z białkami transportowymi, co ogranicza ryzyko ostrego zatrucia [308]. Niemniej jednak, konieczne jest monitorowanie kumulacji Mn podczas długotrwałej degradacji. Testy *in vitro* wykazują zazwyczaj dobrą tolerancję: ekstrakty Fe–Mn nie powodują istotnych uszkodzeń fibroblastów, osteoblastów ani komórek śródbłonna; na przykład badany Fe–20Mn wykazywał jedynie minimalny, przejściowy wzrost cytotoksyczności w porównaniu do stali medycznej [306]. W testach cytotoksyczności i biokompatybilności wszystkie oceniane stopy Fe–Mn były klasyfikowane

jako niecytotoksyczne [305]. Ponadto, oddalone depozyty  $MnO_2$  powstałe w wyniku korozji nie wywołują silnej reakcji zapalnej ani martwicy w okolicy implantacji.

Wyniki metaanaliz, takich jak ta przeprowadzona przez Zhang z 2023 roku [275], potwierdzają, że stenty żelazne, nawet zawierające Mn lub N, charakteryzują się korzystnym profilem bezpieczeństwa, bez istotnych komplikacji systemowych ani odczynu zapalnego. W badaniach z pokrewnych dziedzin wykazano, że żelazo może ograniczać biodostępność manganu poprzez konkurencję w transporcie, co sugeruje, że jednoczesne uwalnianie obu jonów może zmniejszać ryzyko toksyczności Mn.

Konieczne są dalsze badania nad długoterminowym wpływem jonów  $Mn^{2+}$  na organizm, zwłaszcza pod kątem ich potencjalnej akumulacji w ośrodkowym układzie nerwowym. Mimo to, kompleksowe analizy materiałowe i biologiczne wskazują, że stopy Fe–Mn należą do najbardziej zaawansowanych i obiecujących rozwiązań w rozwoju bioresorbowalnych implantów metalicznych.

### **11.3.2. Cynk**

Cynk jest jednym z najczęściej rozpatrywanych pierwiastków domieszkowych w układach żelaznych przeznaczonych do zastosowań bioresorbowalnych. Jego znaczenie wynika zarówno z korzystnych właściwości elektrochemicznych, jak i z biologicznej roli w organizmie. Szerzej opisany został w rozdziale poświęconym metalom biodegradowalnym, zatem tutaj skupiono się jedynie na jego integracji z żelazem.

#### **Wpływ degradacji i właściwości elektrochemiczne**

Dodatek cynku do żelaza obniża jego potencjał elektrochemiczny ( $E^\circ Zn = -0,76$  V vs. SHE), przez co Zn staje się bardziej anodowy względem Fe. W mikrostrukturze stopu Fe–Zn mogą powstawać lokalne ogniwa galwaniczne, gdzie cynk pełni rolę anody i ulega wcześniejszemu rozpuszczeniu, inicjując kontrolowaną korozję żelaza. Dzięki temu degradacja umiarkowanie przyspiesza w porównaniu z czystym Fe, bez ryzyka gwałtownej utraty integralności mechanicznej implantu.

W literaturze wykazano, że dodatki Zn w zakresie 0,1–2% mas. prowadzą do wzrostu szybkości korozji żelaza nawet o 30–60% w symulowanych płynach fizjologicznych, szczególnie w warunkach naprzemiennego natleniania i ograniczonej dyfuzji tlenu. Efekt ten wiąże się z mikrosegregacją cynku i powstawaniem faz wtórnych Fe–Zn o niższym potencjale, które lokalnie inicjują rozpuszczanie Fe. Przy wyższych zawartościach Zn może wydzielać się faza  $\eta$  ( $FeZn_{13}$ ), co jeszcze bardziej przyspiesza degradację, ale też zwiększa heterogeniczność

mikrostruktury. Już dodatek kilku procent Zn przyspiesza korozję – stopy Fe z 2–7% Zn miały szybkość degradacji o ~30–130% wyższą niż czyste Fe. [275]. Warto dodać, że Zn ma ograniczoną rozpuszczalność w żelazie; przy wyższych zawartościach tworzy przesycony roztwór stały, co termodynamicznie podnosi energię swobodną stopu i zwiększa podatność na korozję [275]. Po przekroczeniu granicy rozpuszczalności mogą wytrącać się fazy bogate w cynk, które dodatkowo intensyfikują lokalną korozję.

W odróżnieniu od domieszek szlachetnych (Pd, Ag, Pt), które katalizują reakcje katodowe, Zn działa anodowo, redukując nadpotencjał reakcji anodowych i ograniczając tworzenie się pasywnej warstwy tlenkowej na Fe [309]. Dzięki temu degradacja przebiega bardziej równomiernie i przewidywalnie.

### **Zn jako czynnik poprawiający biozgodność i kontrolę odpowiedzi biologicznej**

Cynk odgrywa kluczową rolę w regulacji odpowiedzi komórkowej, wpływa na aktywność enzymów antyoksydacyjnych, proliferację komórek śródbłonna i angiogenezę. Dlatego niewielkie ilości Zn w stopach Fe mogą sprzyjać endotelizacji powierzchni stentu, co jest korzystne w zastosowaniach naczyniowych.

Badania *in vitro* wskazują, że jony  $Zn^{2+}$  uwalniane z degradujących się stopów Fe–Zn (w stężeniach do  $10^{-5}$ – $10^{-4}$  mol·L<sup>-1</sup>) nie wywołują cytotoksyczności wobec komórek śródbłonna ani makrofagów, a wręcz modulują odpowiedź zapalną, ograniczając ekspresję cytokin prozapalnych [310]. W badaniach *in vivo* implanty Fe–Zn wykazywały poprawioną hemokompatybilność i szybsze pokrycie endotelialne w porównaniu do czystego Fe [310].

### **Osteointegralność i potencjał zastosowań pozanaczyniowych**

Choć głównym kierunkiem tej pracy są implanty naczyniowe, warto wspomnieć o przydatności dodatku cynku do żelaza w kontekście osteointegracji.  $Zn^{2+}$  sprzyja różnicowaniu osteoblastów i hamuje aktywność osteoklastów, dlatego stopy Fe–Zn mogą wspomagać proces gojenia kości [311].

Eksperymenty z implantami Fe–Zn w modelach zwierzęcych wskazują na powstawanie zwartych warstw mineralnych w miejscu kontaktu z tkanką kostną oraz na dobrą integrację powierzchni, bez istotnej reakcji zapalnej. Umiarkowane tempo degradacji stopów Fe–Zn utrzymuje stabilność mechaniczną przez pierwsze tygodnie osteogenezy, co jest kluczowe przy leczeniu złamań i rekonstrukcji kostnych [309].

### 11.3.3. Magnez

Magnez charakteryzuje się wyjątkowo niskim potencjałem elektrochemicznym oraz wysoką reaktywnością chemiczną, co czyni go potencjalnie skutecznym dodatkiem anodowym do żelaza w materiałach biodegradowalnych. Jednakże jego zastosowanie w układach Fe jest ograniczone przez bardzo niską mieszalność w stanie stałym. Magnez praktycznie nie rozpuszcza się w sieci żelaza (rozpuszczalność poniżej 0,01% w temperaturze pokojowej), co wynika z różnic w strukturze krystalicznej (Fe – BCC, Mg – HCP), promieniach atomowych oraz energiach sieciowych [301]. W rezultacie magnez w stopach Fe występuje jako wydzielona faza metaliczna, zlokalizowana na granicach ziaren lub wtrąceniach, a nie jako składnik roztworu stałego.

Mikroheterogeniczność struktury prowadzi do powstawania mikroogniw galwanicznych pomiędzy fazami Fe i Mg, co skutkuje silnym efektem synergicznym degradacji. W układzie Fe–Mg magnez pełni rolę lokalnej anody ( $\text{Mg} \rightarrow \text{Mg}^{2+} + 2\text{e}^-$ ), natomiast żelazo stanowi katodę, na której zachodzą reakcje redukcji tlenu lub wody. W konsekwencji następuje anodowe rozpuszczanie magnezu, lokalne przyspieszenie korozji żelaza oraz powstawanie produktów degradacji, takich jak  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ,  $\text{MgO}$  i  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  [312], [313].

#### Mechanizm degradacji i efekty środowiskowe

W stopach Fe–Mg proces degradacji przebiega z wyraźnym udziałem reakcji anodowych zachodzących na obszarach bogatych w magnez. Mg ulega preferencyjnemu rozpuszczaniu. Uwolnione elektrony są wykorzystywane na powierzchni żelaza, gdzie zachodzą reakcje redukcji tlenu lub wody.

Różnica potencjałów pomiędzy fazami Fe i Mg prowadzi do powstawania mikroogniw galwanicznych, które powodują lokalne przyspieszenie korozji żelaza [314]. Wydzielający się na obszarach anodowych wodór sprzyja formowaniu mikropęcherzyków, okresowo odcinających powierzchnię od roztworu elektrolitu. W rezultacie proces korozji przebiega cyklicznie, z naprzemiennymi okresami aktywacji i hamowania reakcji anodowych.

W warunkach roztworów symulujących płyny fizjologiczne procesowi temu towarzyszą periodyczne fluktuacje potencjału korozyjnego oraz powstawanie mikronowych pęcherzyków wodoru w początkowej fazie ekspozycji. W miarę postępu degradacji powstają typowe produkty korozji, takie jak  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ,  $\text{MgO}$  oraz  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , które częściowo stabilizują powierzchnię i ograniczają nadmierne tempo rozpuszczania. Proces ten przebiega w sposób kontrolowany, bez gwałtownej utraty integralności mechanicznej materiału w początkowych etapach degradacji.

Hydroliza jonów  $\text{Fe}^{2+}$  oraz wydzielanie wodoru w obszarach bogatych w magnez prowadzą do lokalnych zmian chemicznych w otoczeniu implantu. W bezpośrednim sąsiedztwie powierzchni obserwuje się alkalizację środowiska (pH około 9–10), wynikającą z powstawania jonów  $\text{OH}^-$  i wytrącania  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ . Zjawisko to ogranicza trwałą pasywację żelaza, a w skali makroskopowej skutkuje umiarkowanym, lecz bardziej równomiernym ubytkiem materiału.

W roztworach pseudo-fizjologicznych stopy Fe–Mg wykazują szybkości degradacji na poziomie  $0,2\text{--}0,5 \text{ mm}\cdot\text{rok}^{-1}$ , w zależności od zawartości magnezu i metody wytwarzania [312]. Jest to wartość wyższa niż typowa dla czystego żelaza, która wynosi około  $0,04\text{--}0,11 \text{ mm}\cdot\text{rok}^{-1}$  [199]. Przy większej zawartości magnezu tempo degradacji może wzrosnąć do  $0,5\text{--}1,0 \text{ mm}\cdot\text{rok}^{-1}$ , czemu towarzyszy jednak zwiększone porowacenie i szybsza utrata integralności mechanicznej.

### **Wytwarzanie i właściwości układów Fe–Mg oraz Fe–Mg–Zn**

Ze względu na praktyczny brak rozpuszczalności magnezu w żelazie, układy Fe–Mg wytwarza się z wykorzystaniem metod proszkowych lub metalurgii mechanicznej, które umożliwiają uzyskanie mikrokompozytów Fe/Mg o kontrolowanej wielkości cząstek i równomiernym rozmieszczeniu faz. Zastosowanie takich technik pozwala na otrzymanie materiałów o drobnej, jednorodnej dyspersji magnezu w matrycy żelaza, co ogranicza lokalne przegrupowania wodoru i sprzyja kontrolowanej degradacji w środowiskach symulujących płyny ustrojowe. Odpowiedni dobór parametrów spiekania i czasu homogenizacji umożliwia kształtowanie mikrostruktury oraz dostosowanie tempa biodegradacji do wymagań implantologicznych [314], [315].

Jeszcze korzystniejsze właściwości uzyskano w trójskładnikowych układach Fe–Mg–Zn, w których dodatek cynku poprawia zwilżalność międzyfazową i redukuje różnicę potencjałów pomiędzy fazami Fe i Mg. W rezultacie powstają bardziej stabilne połączenia metaliczne oraz równomierny rozkład potencjału elektrochemicznego w mikrostrukturze, co prowadzi do bardziej jednorodnej degradacji. W roztworach pseudo-fizjologicznych stopy Fe–Mg–Zn wykazują potencjały korozyjne przesunięte w kierunku bardziej ujemnych wartości (około  $-1,1 \text{ V}$  względem SCE) oraz zwiększoną gęstość prądu korozyjnego (rzędu  $5\text{--}10 \mu\text{A}\cdot\text{cm}^{-2}$ ) w porównaniu z czystym żelazem, co odpowiada około trzykrotnemu przyspieszeniu degradacji przy zachowaniu dobrej integralności strukturalnej [312], [316], [317].

Przy niskiej zawartości magnezu tempo korozji żelaza wzrasta średnio trzykrotnie do pięciokrotnie, przy jednoczesnym zachowaniu wysokiej biogodności materiału. Ze względu na niemieszalność Fe i Mg w stanie stałym, do wytwarzania takich układów stosuje się techniki proszkowe oraz metalurgię mechaniczną, które umożliwiają uzyskanie mikrokompozytów Fe/Mg o kontrolowanym rozmieszczeniu faz i stabilnej mikrostrukturze. Dodatkowe wprowadzenie cynku w układach Fe–Mg–Zn poprawia zwilżalność międzyfazową i stabilność elektrochemiczną, co prowadzi do bardziej równomiernego charakteru korozji.

Z biologicznego punktu widzenia produkty degradacji zawierające  $Mg(OH)_2$  i  $Fe_3O_4$  są bioobojętne, a jony  $Mg^{2+}$  wykazują działanie korzystne dla procesów regeneracyjnych – wspomagają angiogenezę, proliferację komórek śródbłonna oraz osteointegrację [318], [319]. Dzięki temu stopy Fe–Mg i Fe–Mg–Zn łączą wysoką stabilność mechaniczną z kontrolowaną biodegradacją i dobrą tolerancją biologiczną, co czyni je jednymi z najbardziej perspektywicznych materiałów dla biodegradowalnych implantów naczyniowych i kostnych [318], [319], [320].

#### **11.3.4. Miedź**

Miedź jest pierwiastkiem funkcjonalnym stosowanym jako domieszka do stopów żelaza przeznaczonych do zastosowań bioresorbowalnych, głównie ze względu na jej wpływ na właściwości elektrochemiczne oraz działanie antybakteryjne. Jako pierwiastek biogeny uczestniczy w procesach angiogenezy, syntezie kolagenu oraz metabolizmie żelaza, a jej dzienne zapotrzebowanie u człowieka wynosi około 0,9–1,3 mg. W niskich stężeniach miedź wykazuje dobrą biogodność, natomiast jej nadmiar może prowadzić do stresu oksydacyjnego i cytotoksyczności, co wymaga ścisłej kontroli zawartości w stopie [321].

#### **Wpływ na degradację i właściwości elektrochemiczne**

Miedź, jako metal bardziej szlachetny od żelaza ( $E^\circ Cu^{2+}/Cu = +0,34$  V vs. SHE), pełni w stopach Fe–Cu rolę fazy katodowej. Ze względu na bardzo ograniczoną rozpuszczalność miedzi w żelazie (<0,1% mas. w temperaturze pokojowej), pierwiastek ten występuje zazwyczaj w postaci drobnych wydzielań na granicach ziaren lub w osnowie  $\alpha$ -Fe, co prowadzi do powstania heterogenicznej mikrostruktury sprzyjającej formowaniu mikroogniw galwanicznych [322].

W warunkach symulowanych płynów ustrojowych wykazano, że dodatki miedzi w zakresie 0,5–3% mas. powodują wzrost szybkości degradacji żelaza o około 50–150% w porównaniu do czystego żelaza [323], [324]. Przy wyższych zawartościach ( $\geq 5\%$  Cu)

obserwuje się wyraźną tendencję do korozji wżerowej, co może prowadzić do niejednorodnej utraty materiału oraz lokalnego osłabienia struktury implantu [323].

### **Właściwości antybakteryjne i odpowiedź biologiczna**

Jedną z kluczowych zalet domieszkowania żelaza miedzią jest silne działanie antybakteryjne tego pierwiastka. Jony  $\text{Cu}^{2+}$  destabilizują błony komórkowe bakterii oraz indukują stres oksydacyjny, co skutecznie ogranicza kolonizację powierzchni implantu przez patogeny. Stopy Fe–Cu wykazują redukcję adhezji i proliferacji bakterii, takich jak *Staphylococcus aureus* i *Escherichia coli*, nawet przy niskich zawartościach miedzi [321].

Niskie stężenia jonów  $\text{Cu}^{2+}$  mogą również korzystnie wpływać na proces endotelizacji poprzez stymulację proliferacji komórek śródbłonna oraz zwiększenie ekspresji czynników proangiogennych, co stanowi istotną zaletę w zastosowaniach naczyniowych [184].

### **Biokompatybilność**

Badania *in vitro* wykazują, że stopy Fe–Cu zawierające do 3% miedzi nie wykazują istotnej cytotoksyczności wobec komórek śródbłonna, fibroblastów ani komórek mięśni gładkich. Uwalniane stężenia jonów  $\text{Cu}^{2+}$  zazwyczaj pozostaje poniżej progów toksycznych, a reakcja zapalna w modelach *in vivo* ma charakter umiarkowany i przejściowy.

Produkty korozji, obejmujące tlenki i hydroksydy miedzi, nie powodują istotnych zmian martwiczych w tkankach otaczających implant. Obserwuje się natomiast korzystne efekty w postaci ograniczenia infekcji okołowszczepowych [184].

W niniejszej pracy analizowano mangan i miedź jako dwie modelowe domieszki reprezentujące odmienne mechanizmy modyfikacji degradacji żelaza. Mangan, dobrze rozpuszczalny w osnowie żelaza, umożliwia badanie wpływu jednorodnego stopowania i zmian fazowych na globalne przyspieszenie korozji. Natomiast miedź, niemieszalna z żelazem w temperaturze pokojowej, tworzy klasyczny układ mikroogniw galwanicznych, pozwalający na analizę lokalnej aktywacji degradacji przez wydzielania katodowe. Dobór tych pierwiastków umożliwia porównanie dwóch przeciwstawnych modeli regulacji degradacji: homogenicznego (Fe–Mn) oraz heterogenicznego, opartego na mikrosegregacji i lokalnych katodach miedzi (Fe–Cu). Takie zestawienie pozwala ocenić, w jakim stopniu struktura porowata żelaza modyfikuje działanie obu mechanizmów oraz który z nich zapewnia większą kontrolę nad kinetyką biodegradacji.

### 11.3.5. Fosfor

Choć fosfor formalnie nie należy do metali, lecz do tzw. metaloidów, w stopach żelaza zachowuje się zaskakująco „metalicznie”. Dzieje się tak dlatego, że ma on stosunkowo wysoką przewodność elektronową i potrafi tworzyć wiązania o charakterze metalicznym z atomami żelaza. W efekcie jego obecność w osnowie Fe wpływa zarówno na właściwości elektroniczne (modyfikując gęstość stanów elektronowych i potencjał elektrochemiczny), jak i na strukturę krystaliczną materiału (prowadząc do umocnienia roztworowego czy segregacji na granicach ziaren).

W praktyce oznacza to, że fosfor pełni rolę quasi-metalicznej domieszki: oddziałuje na mikrostrukturę, przewodnictwo, odporność korozyjną i biogodność w sposób podobny do typowych domieszek metalicznych, takich jak mangan, krzem czy cynk. Z tego powodu jego wpływ omawia się razem z metalami stopowymi — mimo że formalnie zalicza się go do niemetali.

#### **Charakter i rozpuszczalność**

Fosfor to niemetaliczny pierwiastek, który w żelazie rozpuszcza się tylko w ograniczonym stopniu: lepiej w fazie austenicznej niż w ferrycie. Gdy jego ilość rośnie, tworzą się fosforki żelaza, głównie  $Fe_3P$  i  $Fe_2P$ . W systemach biomedycznych kluczowe jest to, że fosfor może występować zarówno w roztworze stałym, jak i w wydzieleniach fosforkowych, co rzutuje na mikrostrukturę i elektrochemię [325], [326].

#### **Wpływ na mikrostrukturę i mechanikę**

Fosfor nie należy do dodatków silnie aktywujących korozję, lecz przede wszystkim poprawia właściwości mechaniczne i technologiczne stopów Fe. Już przy zawartości ok. 0,6% P ulega on częściowemu rozpuszczeniu w żelazie, działając jako domieszka umacniająca roztworowo. Jednocześnie obniża temperaturę przemiany fazowej  $\alpha \rightarrow \gamma$ , co stabilizuje fazę austeniczną w wyższej temperaturze i zwiększa skuteczność spiekania proszków Fe. W badaniach metalurgii proszków wykazano, że tak niewielki dodatek fosforu może zwiększać współczynnik dyfuzji znacząco (rzędy wielkości) oraz ograniczać mikroporowatość spieku, co przekłada się na lepszą gęstość i wytrzymałość otrzymanego materiału [293].

Istotne jest, że te niewielkie dodatki nie pogarszają biokompatybilności ani odporności korozyjnej żelaza [327]. W porowatych implantach Fe–0,6P nie obserwowano spowolnienia degradacji ani negatywnych reakcji komórkowych w porównaniu z czystym Fe. Dzięki

obecności fosforu możliwe jest więc uzyskanie jednorodnych, drobnoziarnistych struktur Fe o podwyższonej wytrzymałości (P ogranicza nadmierną rekrytalizację) przy zachowaniu kontrolowanej resorpcji biologicznej. Jednak, gdy fosforu jest zbyt dużo (powyżej ~0,5% mas.), sytuacja się odwraca — pojawiają się kruche fosforki  $\text{Fe}_3\text{P}$  na granicach ziaren, co zwiększa twardość, ale jednocześnie obniża odporność na pękanie. Dlatego w materiałach przeznaczonych do implantów zawartość P zwykle ogranicza się do poziomu poniżej ~0,3% masy [326]. Przy jeszcze wyższych dodatkach (1–2%) powstają większe ilości fazy  $\text{Fe}_3\text{P}$ , które mogą pełnić podwójną rolę: wzmacniać stop, ale też działać katodowo względem osnowy i inicjować lokalną korozję. W badaniach nad porowatymi implantami Fe–1,6P wykazano jednak, że mimo tej lokalnej aktywności, stop zachowuje się korzystnie jako materiał resorbowalny — ulega częściowej biodegradacji w ciągu 12 miesięcy bez wywoływania szkodliwego odczynu zapalnego [186].

### **Właściwości elektrochemiczne i degradacja**

Oddziaływanie P na korozję żelaza jest złożone i zależne od środowiska. Z jednej strony wydzielenie Fe–P i segregacja P mogą modyfikować lokalny potencjał i sprzyjać mikroogniwom; z drugiej — fosforanowe środowiska (płynów symulujących środowisko fizjologiczne) prowadzą do powstawania warstw Ca/P lub fosforanów Fe na powierzchni, co często częściowo hamuje korozję (zwłaszcza przy obecności  $\text{Ca}^{2+}$ ).

W środowiskach zawierających jony wapnia ( $\text{Ca}^{2+}$ ) powstają bardziej zwarte i stabilne warstwy Ca/P, które skuteczniej hamują korozję. Natomiast w roztworach pozbawionych  $\text{Ca}^{2+}$  dominują fosforany żelaza, zwykle mniej ochronne. Niewielki dodatek P może przesunąć potencjał korozyjny ku bardziej ujemnym wartościom i zwiększać gęstość prądu korozyjnego ( $j_{\text{corr}}$ ), co oznacza przyspieszenie degradacji, jednak efekt końcowy silnie zależy od mikrostruktury i składu roztworu [325].

### **Produkty degradacji w środowiskach fosforanowych**

W roztworach fosforanowych, które służą do symulacji środowiska fizjologicznego na żelazie i jego stopach tworzą się typowe produkty korozji — tlenki i wodorotlenki żelaza — oraz fosforany, takie jak vivianit. Przy obecności jonów  $\text{Ca}^{2+}$  na powierzchni pojawiają się dodatkowo warstwy Ca–P. Struktury te są zwykle porowate i tylko częściowo ochronne — nie zatrzymują całkowicie korozji, ale stabilizują jej przebieg, co jest korzystne w przypadku materiałów przeznaczonych do biodegradacji [384].

## Aspekty biologiczne

Fosfor to pierwiastek kluczowy dla życia — wchodzi w skład nukleotydów, fosfolipidów i mineralnych składników kości, takich jak hydroksyapatyt. Dlatego produkty jego korozji są dobrze tolerowane przez tkanki. W badaniach nad porowatymi materiałami żelaznymi zawierającymi fosfor lub pokrytymi fosforanami nie obserwowano działania toksycznego wobec fibroblastów czy komórek śródbłonka w testach *in vitro*. Co więcej, obecność jonów fosforanowych sprzyja powstawaniu i dojrzewaniu warstw Ca-P, co wspiera procesy mineralizacji i integracji materiału z kością (efekt osteokondukcyjny) [325], [328].

### 11.4. Domieszki powodujące powstawanie lokalnych ogniw galwanicznych (metale szlachetne i fazy międzymetaliczne)

Jednym z efektywnych sposobów przyspieszenia degradacji żelaza w materiałach bioresorbowalnych jest celowe wprowadzenie dodatków metali szlachetnych o wyższym potencjale elektrochemicznym niż Fe.

W literaturze opisano szereg stopów żelaza zawierających niewielkie ilości srebra (Ag), palladu (Pd), złota (Au) lub platyny (Pt), których celem jest intensyfikacja korozji. W stopie Fe-30Mn-1Ag zaobserwowano około 70% wzrost gęstości prądu korozyjnego w porównaniu z Fe-30Mn, co wiązano z powstawaniem licznych, drobnych wydzielen Ag pełniących rolę mikrokatod [275]. Podobny efekt stwierdzono w stopie Fe-10Mn-1Pd, którego szybkość degradacji była około 3,5-4 razy większa niż w Fe-10Mn oraz ponad 15-krotnie większa niż w czystym Fe. Mikroskopowo obserwowano wżery wokół cząstek Ag lub Pd, co stanowi charakterystyczny objaw anodowego rozpuszczania Fe w strefach kontaktu mikrogalwanicznego [305], [329]. Dodatek 0,9% Pd w stopie Fe-Mn-Pd powoduje degradację z szybkością około 1,0-1,1 mm/rok, czyli 4-5 razy szybciej niż w przypadku próbki czystego Fe użytej w wspomnianym badaniu [294].

W przypadku domieszek metali szlachetnych kluczowym zagadnieniem pozostaje ich bioresorpcja. Cząstki Ag lub Pd pozostające po rozpuszczeniu żelaza mogą utrzymywać się w tkankach, dlatego opracowano fazy szlachetne ulegające stopniowej degradacji. Przykładem są wtrącenia Ag-Ca-La, w których obecność wapnia obniża szlachetność srebra, umożliwiając jego rozpuszczanie po zaniknięciu otaczającej matrycy Fe-Mn. W takich materiałach mikrogalwaniczne przyspieszenie korozji zachodzi w początkowym okresie, a same fazy AgCaLa stopniowo resorbują się wraz z degradacją osnowy [330].

Skuteczność tego mechanizmu zależy jednak od warunków środowiskowych. W warunkach *in vitro* na powierzchni cząstek srebra tworzą się warstwy bogate w wapń i fosfor, które częściowo ograniczają efekt przyspieszenia degradacji. Natomiast badania *in vivo* wykazały istotne zwiększenie szybkości degradacji Fe–Mn–Ag w tkance, przy zachowaniu dobrej tolerancji biologicznej oraz jedynie przejściowej reakcji zapalnej [331].

Podobny efekt mogą wywoływać fazy międzymetaliczne pierwiastków przejściowych o wyższym potencjale elektrochemicznym, takich jak wolfram (W). W stopach Fe–W cząstki wolframu pełnią funkcję mikrokatod, co prowadzi do anodowego rozpuszczania żelaza w ich otoczeniu i powstawania porowatej warstwy Fe–W. Szybkość korozji wzrasta z  $0,016 \text{ mm}\cdot\text{rok}^{-1}$  (Fe, SPS) do  $0,075\text{--}0,138 \text{ mm}\cdot\text{rok}^{-1}$  (Fe–2/5W, SPS) [236]. Zjawisko to zwiększa całkowity ubytek masy, jednak przy nadmiernej ilości wolframu może powodować lokalne osłabienie struktury i spadek wytrzymałości radialnej stentów [263].

Najnowsze badania wskazują, że najbardziej efektywne przyspieszenie degradacji uzyskuje się poprzez łączenie pierwiastków o przeciwnych właściwościach elektrochemicznych. W stopach, w których obecne są zarówno metale mniej szlachetne (np. Mn, Si, Zn), obniżające potencjał osnowy, jak i domieszki bardziej szlachetne (Pd, Ag, Pt), generujące mikroogniwa, możliwe jest uzyskanie synergicznego efektu korozji. Przykładowo, stop Fe–10Mn–1Pd charakteryzował się szybkością korozji  $0,8\text{--}1,2 \text{ mm}\cdot\text{rok}^{-1}$ , co odpowiada całkowitej resorpcji implantu w ciągu 12–18 miesięcy [296].

## **11.5. Domieszki niemetaliczne i modyfikacje międzyfazowe (N, C i inne)**

Obok tradycyjnego stopowania metalami, domieszki niemetaliczne, zwłaszcza pierwiastki międzywęzłowe takie jak azot i węgiel oraz nanomateriały węglopodobne, zyskują coraz większe znaczenie w inżynierii materiałów żelaznych. Nawet niewielkie ilości tych domieszek mogą znacząco wpływać na mikrostrukturę oraz właściwości mechaniczne i korozyjne żelaza, co znajduje zastosowanie w materiałach biodegradowalnych i biomedycznych.

### **11.5.1. Azot**

Dodatek azotu do żelaza znacząco modyfikuje jego mikrostrukturę i właściwości. Azot tworzy w żelazie stabilne azotki, w tym fazę  $\gamma\text{-Fe(N)}$ , która może wydzielać się dyfuzyjnie podczas procesu nasycania azotem (nitrowania). Nitrowanie powierzchni stentów żelaznych wykazuje duży potencjał aplikacyjny, ponieważ powstałe „ferronitrydy” charakteryzują się wyższą wytrzymałością mechaniczną oraz szybszą korozją w środowisku biologicznym

w porównaniu do czystego żelaza [229]. Przykładowo, badania z 2013 roku wykazały, że nitrowany stent żelazny osiąga niemal dwukrotnie większą szybkość korozji *in vitro* niż czysty Fe (0,225 mm/rok wobec 0,127 mm/rok) oraz znacznie lepsze parametry mechaniczne [288]. Granica plastyczności wzrosła z około 236 MPa dla Fe do około 561 MPa po nasyceniu azotem, a wytrzymałość na rozciąganie z około 343 MPa do około 614 MPa; jednocześnie twardość wzrosła z około 155 HV do około 287 HV. Te znaczące poprawy wynikają z umocnienia roztworowego oraz wydzielenia twardych azotków żelaza. Istotne jest, że pomimo przyspieszenia korozji, długoterminowe badania *in vivo* potwierdziły dobrą biogodność nitridowanych stentów Fe – u zwierząt implanty całkowicie się wchłonęły bez efektów toksycznych [244]. Mechanizm przyspieszenia biodegradacji azotowanych stopów wiąże się z powstawaniem w warstwie dyfuzyjnej drobnych cząstek, które tworzą mikroogniwa galwaniczne z osnową żelaza i przyspieszają rozpuszczanie Fe [288]. Dodatkową korzyścią azotu jest korzystny wpływ na charakter korozji – zwiększona liczba małych wżerów zamiast głębokich szczelin prowadzi do bardziej jednorodnej degradacji materiału. W najnowszych badaniach opracowano również wysokostopowe stale azotowe (HN-Fe) do zastosowań resorbowalnych. Na przykład, w stopie Fe-Mn-N o podwyższonej zawartości azotu stwierdzono, że wraz z wzrostem stężenia N szybkość korozji w roztworach fizjologicznych wyraźnie rośnie, a jednocześnie zmniejsza się rozmiar i głębokość wżerów, co wskazuje na bardziej równomierne i kontrolowane rozpuszczanie materiału [332]. Zjawisko to wykorzystano przy opracowaniu biodegradowalnych stentów z żelaza wysokonitrogenowego (HN-Fe). Materiał ten rozpuszcza się w warunkach *in vivo* całkowicie w ciągu około dwóch lat, co odpowiada pożądanemu „oknu czasowemu” resorpcji. Dodatkową zaletą są doskonałe właściwości mechaniczne: granica plastyczności rzędu kilkuset MPa, UTS powyżej 1000 MPa oraz wydłużenie do około 50%, co umożliwia wykonanie ultracienkich podpór stentów, nawet trzykrotnie cieńszych niż w przypadku typowych stentów magnezowych [333], [334].

Badania *in vitro* wykazały, że druty HN-Fe korodują nieco szybciej niż czyste żelazo, tworząc jednorodną warstwę produktów korozji, głównie azotanów i tlenków. W warunkach *in vivo* proces ten ulega dalszemu przyspieszeniu; po sześciu miesiącach implantacji obserwuje się wyraźną degradację bez utraty integralności mechanicznej, a ekstrapolacje wskazują na całkowitą resorpcję w ciągu około 24 miesięcy [332].

Jedynym istotnym ograniczeniem stopów Fe-N pozostaje ferromagnetyzm. Ze względu na ograniczoną rozpuszczalność azotu (około 0,4–0,6% mas.), materiał zachowuje właściwości magnetyczne, co może powodować artefakty w obrazowaniu MRI. Mimo tej cechy,

prowadzone są już badania kliniczne nad stentami azotowymi, co potwierdza ich wysoki potencjał aplikacyjny.

### 11.5.2. Węgiel

Wprowadzenie węgla do żelaza prowadzi do powstania mikrostruktury stali, obejmującej roztwór węgla w Fe oraz ewentualne wydzielenia węglików ( $\text{Fe}_3\text{C}$ ) [335]. Nawet niewielkie domieszki węgla mogą znacząco wpływać na właściwości mechaniczne i korozyjne stopu. Węgiel silnie umacnia żelazo, zwiększając jego wytrzymałość i twardość, choć kosztem pewnego spadku plastyczności. Już dodatki rzędu 0,1–0,3% mas. C powodują wzrost wytrzymałości na rozciąganie z około 300 MPa (dla czystego Fe) do 500–600 MPa, w zależności od obróbki cieplnej. W połączeniu z manganem (20–30% Mn) powstają tzw. stale TWIP (ang. Twinning-Induced Plasticity), które charakteryzują się znakomitym połączeniem wytrzymałości

i plastyczności – wytrzymałość na rozciąganie rzędu kilkuset MPa przy wydłużeniu dochodzącym do kilkudziesięciu procent [336], [337]. W stalach TWIP podczas odkształcenia plastycznego powstają tzw. bliźniaki odkształceniowe, czyli regularne przemieszczenia płaszczyzn atomowych tworzące lokalne „odbicia lustrzane” fragmentów sieci krystalicznej, które skutecznie utrudniają ruch dyslokacji i prowadzą do intensywnego umocnienia przy zachowaniu wysokiej plastyczności stopu. Przykładowo, stop Fe–20Mn–0,6C po odpowiedniej obróbce wykazuje UTS powyżej 600 MPa przy wydłużeniu około 40% [338]. Taka kombinacja cech jest szczególnie korzystna dla stentów, umożliwiając redukcję grubości ich żeber bez utraty odporności na odkształcenia.

Domieszkowanie węglem na ogół przyspiesza korozję żelaza.  $\text{Fe}_3\text{C}$  jest bardziej szlachetny elektrochemicznie niż czysty Fe, przez co macierz żelazna ulega anodowemu rozpuszczaniu w sąsiedztwie węglików. W badaniach porównawczych wykazano, że próbki żelaza zawierające domieszki węgla korodują najszybciej spośród stopów Fe-Pd, Fe-Ag, Fe-C [339]. W innym badaniu stwierdzono, że dodatek węgla (w niewielkiej ilości <0,1%) zwiększa szybkość utraty masy Fe w roztworach symulujących płyny ustrojowe bardziej niż analogiczne domieszki fosforu, srebra czy boru [327]. Mechanizm ten wynika prawdopodobnie z faktu, że nawet śladowe ilości C mogą segregować na granicach ziaren i ograniczać ciągłość ochronnej warstwy produktów korozji, ułatwiając penetrację roztworu. W stalach o podwyższonej zawartości węgla (rzędu 0,5–1% C) obecność mikrostruktury perlitycznej, złożonej z naprzemiennych lamel ferrytu i cementytu ( $\text{Fe}_3\text{C}$ ), sprzyja rozwojowi równomiernej korozji międzywarstwowej. W tym procesie anodowe rozpuszczanie ferrytu zachodzi

na granicach z bardziej szlachetnymi lamelami cementytu, który pozostaje względnie odporny i może się lokalnie odspajać, odsłaniając nowe obszary żelaza podatne na dalszą degradację [340].

W ostatnich latach rośnie zainteresowanie modyfikacją żelaza nanostrukturami węglowymi, zwłaszcza nanorurkami węglowymi (ang. *carbon nanotubes*, CNT). Dodatek CNT w ilości 0,3–0,9% mas. istotnie wpływa na elektrochemiczne właściwości korozyjne Fe. Badania *in vitro* wykazały, że wprowadzenie CNT prowadzi do obniżenia potencjału korozyjnego o około 50–100 mV oraz wzrostu gęstości prądu korozyjnego, co skutkuje wyraźnym przyspieszeniem degradacji materiału – w zależności od metody wytwarzania i składu kompozytu wyniosło ono od 40 do 250% [341]. Po 28 dniach zanurzenia w roztworach symulujących płyny ustrojowe próbki Fe–CNT wykazują szybszą korozję, objawiającą się głębszymi wżerami i grubszą warstwą produktów korozji w porównaniu z czystym Fe [275]. Mechanizm tego zjawiska wiąże się z powstawaniem efektywnych mikroogniw galwanicznych. Nanorurki, będąc przewodzące i chemicznie obojętne, działają jak mikroskopijne katody, które stymulują anodowe rozpuszczanie Fe. Ponadto ich obecność zwiększa chropowatość oraz powierzchnię właściwą materiału, co sprzyja intensyfikacji procesów elektrochemicznych i tworzeniu lokalnych ogniw korozyjnych [275].

Dodatek węgla do stopu nie obniża biokompatybilności. Węgiel jako pierwiastek jest chemicznie obojętny dla organizmu człowieka. Badania *in vitro* wskazują, że ekstrakty ze stali Fe–C nie wykazują istotnej cytotoksyczności – komórki hodowane w takim medium zachowują żywotność podobną jak dla czystego Fe [199].

Podsumowując, domieszka węgla w żelazie zwiększa jego wytrzymałość i przyspiesza biodegradację w wyniku powstawania mikroogniw z fazą cementytu. Odpowiednie połączenie z manganem umożliwia uzyskanie stopów Fe–Mn–C o doskonałych parametrach mechanicznych i wystarczającej podatności na korozję w środowisku organizmu.

### 11.5.3. Krzem

Krzem (Si) stanowi kolejny niemetaliczny pierwiastek, którego niewielki dodatek (zwykle kilka procent wagowych) istotnie modyfikuje właściwości biodegradowalnych stopów żelaza. Si rozpuszcza się w żelazie, co prowadzi do umiarkowanego wzrostu wytrzymałości na rozciąganie i twardości poprzez umocnienie roztworowe [342]. Istotniejszy efekt Si obserwuje się w obecności manganu. Stop Fe–Mn–Si (przy około 6% Si i 30% Mn) wykazuje unikalne zjawisko pamięci kształtu. Krzem obniża energię błędu ułożenia w austenicie Fe–Mn, co ułatwia przemiany martenzytyczne wywołane odkształceniem oraz ich odwrócenie podczas

ogrzewania [343]. W rezultacie stopy te odzyskują pierwotny kształt po odciążeniu lub niewielkim podgrzaniu, co jest cechą pożądaną i wykorzystywaną na przykład w samorozprężalnych stentach nitynowych. Stopy Fe–Mn–Si mogą zatem stanowić potencjalnie tanią, biodegradowalną alternatywę dla nitynu, choć wymagają dalszych badań [344].

Dodatek krzemu do stopów Fe–Mn znacząco przyspiesza korozję w porównaniu z Fe–Mn. Zaobserwowano, że stop Fe–30Mn–6Si koroduje szybciej niż Fe–30Mn bez Si [344]. W jednym z badań wykazano, że wzbogacenie stopu Fe–Mn o 6% Si zwiększa szybkość korozji (mierzoną metodą polaryzacji) nawet do około 0,5 mm/rok przy odpowiednio rozdrobnionym ziarnie [342]. Zwiększona reaktywność korozyjna stopów Fe–Mn–Si wynika częściowo z wpływu krzemu na charakter i skład produktów korozji. Si sprzyja powstawaniu mniej zwartej, amorficznej warstwy tlenków i krzemianów żelaza, które cechują się obniżoną przyczepnością oraz mniejszą zdolnością do pasywacji powierzchni [345]. W rezultacie metal pozostaje bardziej podatny na dalsze rozpuszczanie w środowisku fizjologicznym. Ponadto obecność indukowanej przez Si fazy martenzytycznej  $\epsilon$  powoduje lokalne naprężenia i mikropęknięcia w warstwach powierzchniowych, co sprzyja penetracji elektrolitu i intensyfikuje proces korozji [199].

Krzem jest pierwiastkiem biogennym, naturalnie występującym w organizmie człowieka w postaci krzemianów i krzemionki, gdzie uczestniczy w metabolizmie tkanki łącznej oraz mineralizacji kości [346]. Wyróżnia się dobrą biozgodnością i brakiem toksyczności w fizjologicznym zakresie stężeń [347]. Jednakże nadmierna zawartość Si w biodegradowalnych stopach Fe–Mn może prowadzić do zwiększonej reaktywności korozyjnej, a tym samym do podwyższonego uwalniania jonów  $Mn^{2+}$  do środowiska, co w nadmiarze może wywoływać niekorzystne efekty komórkowe [345]. W badaniach *in vitro* wykazano, że stop Fe–30Mn–6Si hamował proliferację komórek śródbłonna (HUVEC) i mięśni gładkich naczyń krwionośnych w większym stopniu niż czyste Fe, co przypisano przyspieszonemu uwalnianiu jonów  $Mn^{2+}$  oraz rozpuszczaniu krzemianów [184]. Z drugiej strony, krzem uwalniany ze stopu może stymulować różnicowanie osteoblastów i sprzyjać mineralizacji macierzy pozakomórkowej, co czyni ten pierwiastek potencjalnie korzystnym w zastosowaniach ortopedycznych [348].

#### 11.5.4. Bor

Bor stanowi efektywny mikroddatek w metalurgii żelaza, ponieważ już śladowe ilości (kilkadziesiąt ppm) wpływają na mikrostrukturę poprzez segregację na granicach ziaren

oraz tworzenie twardych borków. Niewielkie domieszki boru znacząco zwiększają wytrzymałość żelaza. Badania wykazały, że dodatek 0,06% B powoduje wzrost granicy plastyczności i wytrzymałości Fe, analogicznie do podobnych domieszek Mn lub C [327], [349]. Bor ogranicza przebudowę granic ziaren podczas wyżarzania, co sprzyja utrzymaniu drobnoziarnistej struktury o podwyższonej twardości [350]. Wyższe stężenia boru prowadzą do wydzielania faz międzymetalicznych  $Fe_2B$  i  $FeB$ , które charakteryzują się bardzo wysoką twardością ( $HV > 1500$ ) oraz kruchością. W rezultacie, mimo że zwiększają twardość i sztywność materiału, nadmiar boru (powyżej około 0,1%) może znacząco obniżyć ciągliwość stopu; na przykład przy 1% B materiał staje się praktycznie kruchy [351].

Domieszkowanie boru powoduje umiarkowane przyspieszenie korozji żelaza. W badaniach z prasowanymi proszkami Fe z różnymi dodatkami wykazano, że próbki Fe–B korodują nieco szybciej niż czyste Fe, jednak efekt ten jest słabszy niż w przypadku próbek zawierających węgiel. Na przykład szybkość ubytku masy w roztworze Ringera dla Fe z borem wzrosła jedynie o kilkanaście procent w porównaniu do czystego żelaza [339]. Mechanizm korozji borowanych stopów wiąże się z obecnością cząstek borków  $Fe_2B$ , które są bardziej elektroobojętne niż osnowa Fe, co lokalnie przyspiesza rozpuszczanie żelaza w ich otoczeniu poprzez tworzenie mikroogniw anodowo-katodowych, podobnych do tych obserwowanych w przypadku węglików lub azotków. Ponieważ zawartość boru jest zazwyczaj bardzo niska, a bor tworzy głównie izolowane wydzielania zamiast ciągłych sieci, intensywność przyspieszenia korozji pozostaje ograniczona. Dodatkowo, niektóre produkty korozji borowanych stopów, takie jak wodorotlenki boru, mogą wykazywać działanie bakteriostatyczne, choć w środowisku fizjologicznym szybko ulegają rozcieńczeniu [352].

Bor nie wykazuje toksyczności w śladowych ilościach; związki boru są wykorzystywane między innymi w medycynie (borowina, kwas borowy). Jednak wyższe stężenia mogą hamować podziały komórkowe [353]. W testach cytotoxyczności ekstrakty z Fe–0,06B nie wykazały negatywnego wpływu na żywotność komórek w porównaniu z ekstraktami z czystego Fe [327]. Wyniki te sugerują, że niewielkie uwalnianie boru w postaci jonów boranowych z implantu jest dobrze tolerowane.

Podsumowując, niewielkie domieszki boru zwiększają wytrzymałość mechaniczną biodegradowalnego żelaza oraz nieznacznie podnoszą jego podatność na korozję, zachowując jednocześnie biogodność w warunkach *in vitro*.

### 11.5.5. Selen

Nowatorskim kierunkiem jest domieszkowanie żelaza selenem, pierwiastkiem o właściwościach przeciwbakteryjnych i przeciwnowotworowych. W 2024 r. Deng i wsp. opracowali stop Fe–0,6Se z myślą o wszczepach kostnych, wykazując jego wyjątkowe parametry mechaniczne i bioaktywność. [297]. Stop Fe–0,6Se (odlany metodą odsysania) osiągnął granicę plastyczności  $\sim 1,06$  GPa i wytrzymałość  $\sim 1,27$  GPa przy wydłużeniu ok. 15%. Tak wysoka wytrzymałość wynika z obecności dyspersyjnych cząstek międzymetalicznych FeSe umacniających osnowę  $\alpha$ -Fe. Dodatek selenu nie miał wyraźnego wpływu na szybkość korozji; zmierzona średnia szybkość utleniania Fe–0,6Se wynosiła 0,057 mm/rok, porównywalnie do czystego Fe. Co interesujące, nawet niewielka domieszka Se nadała stopowi wyraźne działanie biologiczne. Fe–0,6Se silnie hamuje wzrost bakterii *Staphylococcus aureus* i wykazuje efekt cytotoksyczny wobec komórek kostniakomięsa (linie 143B), przy braku szkodliwego wpływu na prawidłowe komórki kości (osteoblasty) [297]. Dodatkowe badania wykazały także działanie przeciwnowotworowe wobec komórek MG63 mięsaka kości [354]. Choć badania nad Fe–Se dotyczą głównie implantów kostnych i są w początkowym stadium, można wyobrazić sobie ich wykorzystanie w stentach naczyniowych do zapobiegania restenozie. Selen ma działanie antyproliferacyjne na komórki mięśni gładkich, podobnie jak leki w stentach eluujących [355]. To jednak wymaga dalszych badań. Reasumując, domieszka selenu w ilości  $\leq 1\%$  nadaje żelazu unikalne cechy: bardzo wysoką wytrzymałość oraz właściwości antybakteryjne i przeciwnowotworowe, przy zachowaniu akceptowalnej biodegradowalności i biozgodności.

### 11.6. Zestawienie mechanizmów i kierunki modyfikacji

Dla uporządkowania dalszych rozważań zebrano tu kluczowe mechanizmy, przez które domieszki wpływają na kinetykę degradacji oraz odpowiedź biologiczną stopów Fe. Domieszkowanie żelaza pozostaje jednym z najskuteczniejszych sposobów modyfikacji właściwości materiałów biodegradowalnych do zastosowań implantologicznych. Odpowiednio dobrane dodatki stopowe umożliwiają sterowanie mikrostrukturą, właściwościami elektrochemicznymi oraz biozgodnością, co przekłada się na kontrolę tempa i charakteru biodegradacji. Największy potencjał aplikacyjny mają układy łączące pierwiastki anodowe (Mn, Zn, Mg, P) z bardziej szlachetnymi (Ag, Pd, Pt). W takich układach uzyskuje się synergiczny efekt przyspieszenia korozji przy zachowaniu wymaganej integralności mechanicznej.

W nadchodzących latach badania nad biodegradowalnymi materiałami żelaznymi będą koncentrować się na integracji domieszkowania z technikami modyfikacji powierzchni, które umożliwiają precyzyjniejsze sterowanie reakcjami anodowo–katodowymi. Skupią się także na opracowaniu warstw funkcjonalnych o regulowanej reaktywności elektrochemicznej. Takie podejście pozwoli zwiększyć przewidywalność procesu resorpcji oraz poprawić interakcje materiału z otaczającymi tkankami.

Ciekawym kierunkiem przyszłych badań może stać się zastosowanie selenu jako domieszki modyfikującej. Dzięki właściwościom redoks i potencjalnemu działaniu przeciwzapalnemu, Se może stanowić pierwiastek umożliwiający aktywne sterowanie reakcjami powierzchniowymi i kontrolowaną degradacją żelaza w środowisku biologicznym.

## 12. Modyfikacja powierzchni żelaza

### 12.1. Wprowadzenie i zakres rozdziału

Inżynieria powierzchni biomateriałów polega na świadomym „regulowaniu” tempa korozji – przyspieszaniu lub spowalnianiu degradacji w zależności od potrzeb klinicznych. Chociaż głównym celem tej pracy jest opracowanie i analiza metod przyspieszania korozji biodegradowalnych implantów żelaznych, pełne zrozumienie inżynierii powierzchni wymaga uwzględnienia także technik pasywacyjnych, czyli metod spowalniających degradację. Znajomość tych przeciwstawnych podejść jest niezbędna, ponieważ inżynieria międzyfazowa opiera się na świadomym sterowaniu tempem korozji. W zależności od fazy leczenia lub funkcji implantu, pożądane może być czasowe zabezpieczenie lub kontrolowane przyspieszenie rozkładu. W praktyce rozwiązania te często się uzupełniają: powłoki pasywujące chronią implant w pierwszym etapie po implantacji, a następnie stopniowo ulegają degradacji i umożliwiają uruchomienie procesów korozyjnych. W odróżnieniu od strategii objętościowych (porowatość i domieszkowanie, rozdz. 10–11), modyfikacje powierzchni pozwalają programować degradację sekwencyjnie i lokalnie, bez zmiany składu rdzenia.

Naturalna warstwa tlenków i hydroksytlenków żelaza, powstająca spontanicznie po implantacji, może początkowo hamować korozję. Zazwyczaj działa ona jako bariera ochronna przez pierwsze kilkanaście godzin do kilku dni po zabiegu, jednak jej stabilność jest ograniczona i z czasem ulega osłabieniu. W praktyce przejście od etapu pasywacji do inicjacji lokalnej korozji, takiej jak korozja wżerowa lub szczelinowa, może nastąpić już po kilku dniach, w zależności od warunków miejscowych oraz rodzaju zastosowanych modyfikacji powierzchni. Często w odniesieniu do implantów naczyniowych, proces ten zbiega się z krytycznymi etapami wczesnego gojenia tkanek (okres od kilkudziesięciu godzin do kilku tygodni). Miejscowe różnice w grubości, topografii lub składzie sprzyjają rozwojowi korozji właśnie w tym okresie przejściowym. Z tego względu modyfikacje międzyfazowe odgrywają kluczową rolę w sterowaniu degradacją. Mogą stabilizować naturalną warstwę pasywną, zapewniając czas na gojenie tkanek, lub wprowadzać heterogeniczne mikrostruktury, które przyspieszają reakcje elektrochemiczne i resorpcję stentu.

Wszystkie opisane w dalszej części rozwiązania stanowią próby kontroli: (i) transportu masy, (ii) lokalnych warunków pH i potencjału redoks oraz (iii) mikroogniw na granicy żelazo–elektrolit.

## 12.2. Techniki pasywacyjne i ochronne

### 12.2.1. Powłoki fosforanowe i hydroksyapatytowe (Ca–P, HA): klasyka o wciąż aktualnym znaczeniu

#### Właściwości, mechanizm działania i struktura powłok Ca–P/HA

Powłoki oparte na fosforanach wapnia należą do najlepiej przebadanych i najczęściej stosowanych rozwiązań w modyfikacji biomateriałów [356]. Ich znaczenie wynika z połączenia wysokiej bioaktywności oraz zdolności do skutecznej ochrony metali przed degradacją [357], [358]. Szczególną rolę odgrywa hydroksyapatyt (HA), którego struktura krystaliczna oraz stosunek Ca/P są zbliżone do mineralnej frakcji kości. Organizmy biologiczne rozpoznają HA jako materiał naturalny, co przekłada się na jego wysoką biozgodność [358]. Pomimo szerokiego zastosowania w ortopedii, powłoki hydroksyapatytowe nie są rutynowo stosowane w implantach przeznaczonych do tkanek miękkich, takich jak stenty naczyniowe. Wynika to z właściwości ceramiki, takich jak sztywność i kruchość, które w dynamicznym środowisku naczyniowym prowadzą do ryzyka pęknięcia i odspajania. Mechanizmy działania powłok Ca–P, obejmujące wymianę jonową, kontrolę korozji oraz wtórną mineralizację, stanowią punkt odniesienia przy projektowaniu nowych, elastycznych i bioaktywnych powłok hybrydowych. Rozwiązania te mają potencjał do zastosowania w implantach degradujących w środowisku tkanek miękkich, choć w przypadku stentów kruchość powłoki pozostaje istotnym ograniczeniem.

Powierzchnia hydroksyapatytu wykazuje wysoką zdolność adsorpcji jonów  $\text{Ca}^{2+}$  i  $\text{PO}_4^{3-}$  oraz białek osocza, co prowadzi do szybkiego formowania wtórnej warstwy apatytowej. Mechanizm ten stanowi podstawę osteointegracji implantów ortopedycznych [359]. Szybkość i efektywność adsorpcji korelują bezpośrednio z odpowiedzią komórek, na przykład wzrostem aktywności fosfatazy zasadowej (ALP) w osteoblastach. Badania wykazują, że już w ciągu pierwszych 24 godzin od adsorpcji białek i jonów na powierzchni HA obserwuje się istotny wzrost ekspresji markerów osteogenezy, w tym ALP, który przekracza o 30-50% poziomy uzyskiwane na powierzchniach niepokrytych warstwą HA. Jednocześnie powłoki Ca–P, ze względu na niską rozpuszczalność, ograniczają dostęp elektrolitu do powierzchni metalu, opóźniając inicjację korozji [357]. W rezultacie implant zachowuje stabilność mechaniczną w kluczowym okresie gojenia.

Działanie powłok Ca–P/HA jest procesem dynamicznym, przebiegającym dwuetapowo. W początkowej fazie powłoka pełni funkcję bariery elektrochemicznej.

W kolejnych etapach następuje częściowa przebudowa: rozpuszczanie HA, wymiana jonowa, wtórna mineralizacja oraz infiltracja jonów fizjologicznych. Ostatecznie proces ten prowadzi do stopniowego odsłaniania powierzchni metalu i przejścia od ochrony do kontrolowanej degradacji. Interakcje jonowe wpływają także na lokalne mikrośrodowisko, stymulując aktywność osteoblastów i wspierając regenerację kości [358], [359].

Porowatość jest istotnym parametrem powłok Ca-P/HA, szczególnie wysokim przy zastosowaniu technik takich jak natrysk plazmowy, elektroforetyczne osadzanie czy metody mokre. Porowata mikrostruktura zwiększa powierzchnię reaktywną, ułatwia zakotwiczenie komórek oraz może pełnić funkcję nośnika substancji bioaktywnych, takich jak antybiotyki czy czynniki osteogenne. W rezultacie powłoki hydroksyapatytowe stanowią nie tylko barierę ochronną, ale również aktywny element wspierający procesy regeneracyjne [358], [359].

Wyniki badań Mhaede i wsp. (2015) potwierdzają tę zależność, wykazując, że żelazo pokryte powłoką hydroksyapatytową degradowało się wyraźnie wolniej niż próbki niepowlekanie, co jednoznacznie wskazuje na ochronne, barierowe działanie warstwy Ca-P [360]. W badaniu tym zaobserwowano, że zastosowanie powłoki HA obniżyło szybkość korozji żelaza o około 45% w porównaniu do powierzchni niepokrytych. Tak wyraźny spadek tempa degradacji pozwala traktować powłoki hydroksyapatytowe jako skuteczne narzędzie do kontroli procesów korozji w okresie wczesnego gojenia implantu.

### **Zastosowania, ograniczenia i perspektywy powłok Ca-P/HA w biomateriałach degradujących**

W biodegradowalnych stopach metali, takich jak magnez i żelazo, powłoki Ca-P pełnią kluczową rolę jako regulator tempa degradacji. Zbyt szybka korozja stopów magnezu może prowadzić do nadmiernego wydzielania wodoru i gwałtownej utraty wytrzymałości, natomiast żelazo koroduje naturalnie zbyt wolno, co może opóźnić proces gojenia tkanek. Powłoki fosforanowe umożliwiają uzyskanie zrównoważonego przebiegu degradacji, łącząc właściwości ochronne z kontrolowanym udostępnianiem powierzchni metalu [361], [362].

Znaczenie powłok Ca-P/HA potwierdza fakt, że stanowią one dużą część powłok testowanych na biodegradowalnych implantach żelaznych [363]. Ich popularność wynika z możliwości precyzyjnej kontroli chemii i morfologii powierzchni oraz szerokiego zakresu dostępnych metod syntezy, od procesów wysokotemperaturowych po delikatne techniki umożliwiające odwzorowanie struktur bioaktywnych [359]. W przeciwieństwie do powłok polimerowych, które zazwyczaj oferują ograniczoną możliwość modyfikacji składu i parametrów degradacji, powłoki Ca-P/HA charakteryzują się większą elastycznością

w programowaniu pożądanego profilu rozpuszczalności oraz reakcji powierzchniowej [364]. Dzięki temu pozwalają na dostosowanie tempa degradacji i zakresu bioaktywności do specyficznych wymagań danego implantu, co jest kluczowe przy wyborze odpowiedniej strategii dla aplikacji klinicznych.

W perspektywie dalszego rozwoju inżynierii biomateriałowej powłoki fosforanowe i hydroksyapatytowe pełnią rolę koncepcyjnego wzorca [365]. Stanowią model, w którym połączone są zalety ochrony przed korozją, bioaktywności oraz możliwości funkcjonalizacji powierzchni. Mechanizmy leżące u podstaw ich działania pozostają uniwersalne i inspirują projektowanie kolejnych generacji inteligentnych powłok dla medycyny regeneracyjnej [365].

### **12.2.2. Tlenki $\text{TiO}_2$ i $\text{ZrO}_2$ jako wzorcowe powłoki ochronne**

Drugą fundamentalną grupą powłok pasywnych są tlenki metali, takie jak  $\text{TiO}_2$  czy  $\text{ZrO}_2$ . Warstwy  $\text{TiO}_2$  są bardzo dobrze poznane w kontekście implantów tytanowych. Struktury te charakteryzują się:

- bardzo niską rozpuszczalnością w warunkach fizjologicznych [366],
- znikomym przewodnictwem jonowym [367],
- ograniczonym transportem elektronów [368].

Z elektrochemicznego punktu widzenia  $\text{TiO}_2$  działa jak stabilny „parasol” chemiczny: blokuje transport jonów i elektronów, skutecznie hamując reakcje korozyjne [367]. Podobny charakter wykazują powłoki  $\text{ZrO}_2$ , dodatkowo cechujące się wysoką odpornością mechaniczną i stabilnością polimorficzną [369], [370]. Oba typy powłok są zatem klasycznymi warstwami barierowymi, które silnie spowalniają degradację metalicznego rdzenia.

W zastosowaniach ortopedycznych jest to pożądane, natomiast w przypadku biodegradowalnych stentów Fe tak silna pasywacja byłaby niekorzystna. Mimo to zrozumienie zasad działania takich powłok ma znaczenie, ponieważ stanowią one „złoty standard” pasywacji, na tle którego ocenia się bardziej złożone, funkcjonalne powłoki (np. redoksowe, katalityczne, dopowane jonami) [371]. W praktyce ich rola w implantach Fe dotyczy głównie ultracienkich filmów (PVD/ALD), gdzie pasywacja jest „dozowana” nanometrami, a nie budowana jako trwała bariera.

### **12.2.3. Powłoki polimerowe jako bariera i nośnik leków**

Biodegradowalne polimery, takie jak polilaktyd, kopolimery PLA–PGA oraz inne alifatyczne poliestry, są powszechnie stosowane w nowoczesnych stentach uwalniających leki. Ich właściwości – biogodność, możliwość kontrolowania szybkości degradacji oraz łatwość

formowania cienkich, jednorodnych warstw – czynią je naturalnym kandydatem do modyfikacji powierzchni stentów żelaznych. W przeciwieństwie do powłok ceramicznych, polimery są materiałami elastycznymi i bardziej dopasowują się do dynamicznego środowiska naczyniowego, co jest istotne podczas cyklicznych odkształceń ściany naczynia.

### **Rola i funkcje polimerów jako powłok żelaza**

Pokrycie powierzchni Fe cienką warstwą biodegradowalnego polimeru pełni kilka równoległych funkcji:

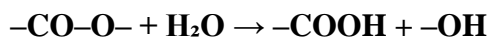
1. Ograniczenie bezpośredniego kontaktu metalu z krwią w początkowym okresie po implantacji, co zmniejsza ryzyko gwałtownej inicjacji korozji (w magnezie i cynku, nie w czystym żelazie) oraz powstawania lokalnych produktów reakcji, które mogłyby zaburzać gojenie [372].
2. Kontrolowane uwalnianie substancji aktywnych, takich jak leki przeciwproliferacyjne, przeciwzapalne czy przeciwzakrzepowe. Polimerowa matryca umożliwia uzyskanie stabilnego, wielodniowego lub wielotygodniowego profilu uwalniania, co jest kluczowe dla zapobiegania restenozie [373].
3. Redukcja długotrwałej reakcji zapalnej dzięki temu, że po spełnieniu swojej funkcji polimer ulega resorpcji, nie pozostawiając trwałych materiałów obcych – w przeciwieństwie do powłok trwałych stosowanych w klasycznych stentach metalowych [373], [374].
4. Możliwość precyzyjnego sterowania procesem degradacji metalu, wynikająca z doboru parametrów warstwy polimerowej [375].

W zamyśle powłoka polimerowa ma zatem „kupić czas”: zachować integralność mechaniczną stentu w kluczowych pierwszych tygodniach gojenia naczynia, a następnie umożliwić kontrolowane i przewidywalne odsłonięcie żelaza oraz uruchomienie procesów jego biodegradacji [373], [375].

### **Działanie biodegradowalnych powłok polimerowych na żelazo – faza ochronna i faza przyspieszonej degradacji**

Po naniesieniu na powierzchnię żelaza cienka powłoka polimerowa pełni rolę fizycznej bariery. W pierwszej fazie kontaktu implantu z krwią ogranicza transport tlenu, jonów i wody do powierzchni Fe, co spowalnia inicjację korozji. To właśnie wczesny okres ochronny jest krytyczny: stent musi zachować wysoką wytrzymałość i stabilność w pierwszych tygodniach

po implantacji. Mechanistycznie oznacza to redukcję szybkości reakcji utlenienia żelaza oraz ograniczenie lokalnego powstawania produktów ubocznych ( $\text{Fe}(\text{OH})_2$ ,  $\text{Fe}(\text{OH})_3$ , tlenków i wodorotlenków żelaza). Z upływem czasu polimer zaczyna się jednak degradować, zwykle na drodze hydrolizy wiązań estrowych:



Dla wielu polimerów (np. PLA lub PLGA) prowadzi to do zakwaszania środowiska poprzez powstawanie m.in. kwasu mlekowego i glikolowego. W miarę gromadzenia się produktów hydrolizy dochodzi do:

- obniżenia lokalnego pH,
- zakwaszenia mikrośrodowiska pod powłoką,
- przyspieszenia reakcji utleniania  $\text{Fe}^{2+}$  do  $\text{Fe}^{3+}$ ,
- destabilizacji warstw pasywnych.

Kwaśne środowisko zwiększa rozpuszczalność tlenków i wodorotlenków Fe, co przyspiesza degradację metalu w drugiej fazie działania powłoki. Zjawisko to bywa zaskakujące: powłoka, która początkowo zabezpiecza metal, w późniejszym etapie może stać się czynnikiem intensyfikującym korozję, szczególnie przy słabej ciągłości warstwy.

Tym samym polimerowa powłoka działa dwufazowo i sekwencyjnie:

#### **FAZA I — OCHRONA (spowolnienie korozji)**

- ograniczony dostęp elektrolitu,
- redukcja początkowej szybkości utleniania Fe,
- stabilizacja wymaganego „okna mechanicznego” stentu.

W badaniach nad mechanizmem przyspieszania korozji żelaza przez powłokę polilaktydową wykazano, że okres wstępnej, częściowo ochronnej fazy jest bardzo krótki i trwa około 12 godzin, po czym zaczynają dominować procesy związane z degradacją polimeru i zakwaszeniem mikrośrodowiska. Z tego względu właściwy dobór rodzaju polimeru oraz grubości powłoki jest kluczowy, jeżeli chcemy tę fazę wykorzystać (lub świadomie ją ograniczyć) [196].

#### **FAZA II — AKTYWACJA (przyspieszenie korozji)**

- degradacja polimeru  $\rightarrow$  produkty kwaśne,
- zakwaszenie i dezintegracja warstw pasywnych Fe,
- wzrost tempa korozji po ustąpieniu bariery fizycznej.

Ta kontrolowana sekwencja — „najpierw chronić, potem przyspieszyć” — jest kluczowa dla projektowania powłok polimerowych na biodegradowalnych stentach żelaznych

[376]. Zjawisko to obserwowano m.in. w porowatych piankach żelaznych, gdzie niewielkie defekty powłoki umożliwiały penetrację elektrolitu, a zakwaszone środowisko sprzyjało przyspieszonej korozji.

### **Projektowanie biodegradowalnej powłoki polimerowej dla żelaza**

Projektowanie powłoki polimerowej — czynniki strukturalne i chemiczne

Aby otrzymać powłokę, która najpierw stabilnie chroni stent, a następnie pozwala na jego kontrolowaną biodegradację, konieczne jest świadome kształtowanie jej parametrów chemicznych i fizycznych. Do najważniejszych należą:

#### 1. Dobór rodzaju polimeru

Polimery o wolniejszej kinetyce hydrolizy, takie jak PLA, zapewniają długotrwałą fazę ochronną. Kopolimery PLGA, zwłaszcza o stosunku 50:50, hydrolizują bardzo szybko, co może prowadzić do gwałtownego zakwaszenia i skrócenia fazy ochronnej. Wybór polimeru decyduje więc o tempie przejścia między fazami „ochrona” a „aktywacja degradacji” [382], [383].

#### 2. Modyfikacja składu powłoki

Dodanie segmentów bardziej hydrofobowych, takich jak PCL [384] lub poli(etylenokarbonat) [385], zwiększa odporność na penetrację wody, wydłużając okres spowolnionej korozji metalu. Odwrotnie, wprowadzenie bardziej hydrofilowych kopolimerów przyspiesza hydrolizę [386], [387]. Zastosowanie dodatków buforujących może stabilizować lokalne pH, minimalizując ryzyko niekontrolowanego narastania szybkości degradacji [382], [388].

#### 3. Odpowiednia grubość warstwy

W stentach naczyniowych najczęściej stosuje się powłoki o grubości kilku do kilkudziesięciu mikrometrów. Na przykład w badaniach nad stentem nitinolowym stosuje się zwykle grubość od 10 do 20  $\mu\text{m}$  [389], natomiast powłoka komercyjnego stentu Xience wynosiła ok. 7.8  $\mu\text{m}$  [390]. Grubość musi być kompromisem pomiędzy elastycznością i integralnością mechaniczną a ochroną przed dostępem elektrolitu [377]. Zbyt cienka warstwa ulegnie szybkiemu przenikaniu, zbyt gruba – pęknie podczas rozprężania, tworząc ogniska przyspieszonej korozji.

#### 4. Inkorporacja substancji czynnych

Uwalnianie leków przeciwproliferacyjnych lub przeciwzapalnych wspiera regenerację śródbłonna, ale jednocześnie wpływa na kinetykę degradacji polimeru

poprzez zmianę jego morfologii, zwilżalności i porowatości. Substancje modulujące korozję, np. donory NO, mogą dodatkowo regulować lokalne procesy elektrochemiczne na powierzchni Fe.

#### 5. Kontrola morfologii i mikrostruktury

Powłoka powinna być jednorodna, pozbawiona mikropęknięć i obszarów nadmiernie porowatych, które mogłyby działać jako kanały transportowe dla wody. Z drugiej strony, zaprojektowana mikroporowatość może pełnić funkcję rezerwuaru leków, umożliwiając ich dyfuzję z kontrolowaną szybkością. Kluczowe jest więc uzyskanie struktury stabilnej, a jednocześnie funkcjonalnej.

### **Znaczenie jakości powłoki**

Jakość biodegradowalnej powłoki polimerowej ma kluczowe znaczenie dla jej funkcji ochronnej oraz dla momentu przejścia z fazy hamowania korozji do fazy jej kontrolowanego przyspieszenia. Nawet niewielkie odchylenia w grubości, składzie czy ciągłości warstwy mogą całkowicie zmienić profil degradacji implantu żelaznego. Z tego względu parametry powłoki muszą być projektowane i kontrolowane z precyzją większą niż w przypadku powłok na trwałych stentach metalowych [376], [377].

Na skuteczność warstwy polimerowej wpływają przede wszystkim następujące czynniki:

- grubość powłoki – warstwa zbyt cienka nie zapewnia skutecznej bariery wobec jonów i tlenu, co prowadzi do przedwczesnej inicjacji korozji Fe. Z kolei zbyt gruba powłoka może pękać podczas rozprężania stentu balonowego, tworząc defekty, które działają jak lokalne anody. Każde pęknięcie stanowi miejsce koncentrowania naprężeń i punkt startowy korozji wżerowej [376], [378].
- ciągłość i brak defektów – mikropęknięcia, niejednorodności lub pory niewynikające z konstrukcji powłoki działają jak kapilary, przez które woda i jony szybko docierają do powierzchni metalu. Nawet pojedynczy defekt może zaburzyć równowagę anodowo-katodową i doprowadzić do intensywnej, lokalnej korozji podpowierzchniowej [376], [378].
- krystaliczność oraz szybkość hydrolizy polimeru – frakcje krystaliczne polimeru są bardziej odporne na penetrację wody, natomiast regiony amorficzne hydrolizują szybciej. Wysoka krystaliczność wydłuża fazę ochronną powłoki, natomiast jej obniżenie prowadzi do szybszego powstawania kwaśnych produktów degradacji i wcześniejszego zakwaszania mikrośrodowiska [196].

- zawartość leków i dodatków funkcjonalnych – substancje aktywne inkorporowane w polimer, takie jak sirolimus [376], NO-donory [379] czy cząsteczki przeciwzapalne [380], mogą zmieniać morfologię powłoki, jej chłonność wody lub kinetykę hydrolizy. Dodatki buforujące (np.  $Mg(OH)_2$ ,  $CaCO_3$ ) mogą natomiast neutralizować kwaśne produkty degradacji i stabilizować pH na granicy faz Fe/polimer. Na przykład w badaniu Donate i in. z 2023 warstwa  $CaCO_3$  (~20  $\mu m$ ) w powłoce na PLA utrzymała pH na poziomie ok.  $7,6 \pm 0,1$  podczas testu degradacji, w przeciwieństwie do kontrolnej grupy PLA, dla której okazało się  $\sim 5,07 \pm 0,1$  [381].

Odpowiednio zaprojektowana powłoka polimerowa powinna więc degradować się przewidywalnie, bez nagłych pików hydrolizy, które mogłyby gwałtownie obniżyć pH i uruchomić przedwczesną degradację metalu.

### **12.3. Powłoki tlenkowo-hydroksytlenkowe ( $Fe_2O_3$ , $Fe_3O_4$ , $FeOOH$ ) jako naturalne i wykorzystywane warstwy produktów korozji**

W biodegradowalnych implantach żelaznych warstwy tlenkowo-hydroksytlenkowe, obejmujące  $Fe_2O_3$ ,  $Fe_3O_4$  oraz  $FeOOH$ , odgrywają istotną rolę. Chociaż nie zaliczają się do klasycznych powłok ochronnych stosowanych w implantologii, takich jak Ca-P czy  $TiO_2$ , determinują przebieg korozji żelaza w środowisku fizjologicznym. Najnowsze badania wskazują, że warstwa ta stanowi nie tylko nieunikniony produkt kontaktu żelaza z elektrolitem, ale również element, którego skład i właściwości można w pewnym stopniu modyfikować przed implantacją.

W licznych badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że na powierzchni żelaza, w tym stentów Fe oraz porowatych rusztowań, tworzy się mieszanina  $Fe_3O_4$ ,  $Fe_2O_3$  i  $\gamma$ - $FeOOH$ , często z domieszką fosforanów oraz węglanów żelaza [1], [199]. Przykładowo, w przypadku azotowanego stentu Fe implantowanego do tętnic zwierzęcych, analiza Raman/XPS jednoznacznie potwierdziła obecność  $Fe_3O_4$ ,  $\alpha$ - $Fe_2O_3$  i  $\gamma$ - $FeOOH$  jako głównych produktów korozji [199].

#### **12.3.1. Naturalne powłoki Fe–O–OH jako warstwa „półpasywna”**

W warunkach fizjologicznych (dokładnie opisanych w rozdz.8) na powierzchni żelaza spontanicznie tworzy się warstwa produktów korozji typu Fe–O–OH, obejmująca mieszaninę tlenków i hydroksytlenków żelaza. W przeciwieństwie do klasycznych warstw pasywnych,

takich jak  $\text{TiO}_2$  na tytanie, warstwa ta jest porowata i niejednorodna, przepuszcza jony i ładunki oraz nie stanowi skutecznej bariery ochronnej. Jej obecność jedynie spowalnia degradację, nie zatrzymując jej, a lokalnie może sprzyjać rozwojowi korozji zlokalizowanej. Stabilność i skład tej warstwy w środowisku fizjologicznym, gdzie dominującą formą produktów korozji bywa  $\gamma\text{-FeOOH}$ , odpowiadają za obserwowane w badaniach implantów żelaznych wolne, lecz długotrwałe tempo degradacji [199], [391], [392].

Z punktu widzenia inżynierii powierzchni warstwa  $\text{Fe-O-OH}$  to nie tyle ochronna powłoka pasywna, co dynamiczny interfejs między metalem a środowiskiem biologicznym, którego właściwości można modyfikować powłokami funkcjonalnymi. Powłoki ochronne, bioaktywne lub katalityczne mogą wpływać na stabilność i ciągłość warstwy produktów korozji, regulować lokalny dostęp tlenu i jonów chlorkowych do powierzchni metalu oraz kształtować mikrośrodowisko chemiczne wokół implantu. Projektowanie powłok dla implantów żelaznych nie polega więc na klasycznym „pasywowaniu” materiału, lecz na świadomej modulacji składu, struktury i dynamiki warstwy  $\text{Fe-O-OH}$ , aby uzyskać pożądany profil degradacji i odpowiedź biologiczną [199], [391].

### **12.3.2. Celowe wykorzystanie warstw tlenkowych na Fe**

W większości prac o biodegradowalnych stentach Fe główny nacisk kładzie się na stopowanie i geometrię, a nie na klasyczne powłoki tlenkowe. Jednak pojawiają się już wyraźne przykłady, gdzie warstwy tlenków żelaza na czystym Fe traktuje się jako element świadomej modyfikacji powierzchni:

#### **Nanorurki tlenku żelaza ( $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) na czystym Fe**

Rangel i wsp. wytworzyli na czystym Fe warstwę nanorurek tlenku żelaza metodą anodowego utleniania, a następnie wygrzewania. Warstwa ta składała się głównie z  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$  i poprawiała odpowiedź komórkową. Zaobserwowano większą aktywność metaboliczną komórek SaOs-2 na powierzchniach anodowanych w porównaniu z nieanodowanym Fe [393]. Autorzy wskazują, że takie nanostrukturalne warstwy tlenkowe mogą być strategią funkcjonalizacji biodegradowalnych materiałów żelaznych, w tym stentów i implantów osteosyntezy.

#### **Kompozyty $\text{Fe-Fe}_2\text{O}_3$ i porowate rusztowania Fe z udziałem tlenków**

Cheng, Huang i Zheng badali kompozyty  $\text{Fe-Fe}_2\text{O}_3$  jako materiały biodegradowalne, analizując ich mikrostrukturę, właściwości mechaniczne, degradację i biokompatybilność [236]. Pokazuje to, że w literaturze fazy tlenków żelaza traktuje się nie tylko jako niechciane

produkty korozji, ale także jako składnik świadomie dobranej mikrostruktury, wpływającej na kinetykę degradacji i odpowiedź biologiczną.

Z kolei Lozhkomoev i wsp. opisali porowate rusztowania na bazie nanocząstek Fe, w których obecność tlenku żelaza może istotnie zwiększać rozpuszczanie anodowe Fe. Autorzy zauważają, że taki efekt można wykorzystać do przyspieszania degradacji implantów żelaznych [394].

### **Warstwy Fe–O–OH jako element szerszej strategii modyfikacji powierzchni**

Przeglądy dotyczące biodegradowalnych materiałów na bazie Fe podkreślają, że zbyt wolna korozja jest jednym z głównych problemów, a strategię jej regulacji obejmują zarówno modyfikację składu stopów, jak i modyfikacje powierzchni, w tym formowanie filmów tlenkowych, fosforanowych oraz powłok polimerowych [199], [391], [395].

Yusop i wsp. pokazali, że w porowatych strukturach Fe warstwa produktów korozji może silnie spowalniać wymianę jonową, a przez to hamować dalszą degradację – stąd ich próba kontrolowania kinetyki korozji przez dodatkową powłokę PLGA [395].

Przegląd literatury wskazuje, że naturalne warstwy  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  i  $\text{FeOOH}$ , choć nie tworzą pełnej pasywacji, istotnie kontrolują przebieg degradacji biodegradowalnego żelaza. Coraz więcej badań pokazuje, że te tlenki można także świadomie kształtować, jako nanostrukturalne warstwy powierzchniowe lub składniki kompozytów i rusztowań, aby modyfikować szybkość korozji oraz poprawiać bioaktywność.

Tlenki żelaza, dotąd traktowane głównie jako nieuniknione produkty korozji, zaczynają być postrzegane jako potencjalne narzędzie inżynierii powierzchni. To może wskazywać, że ukierunkowana modyfikacja warstw Fe–O–OH stanowi obiecujący kierunek rozwoju przyszłych biodegradowalnych implantów i stentów żelazowych.

## **12.4. Modyfikacje powierzchni aktywujące korozję**

Jak wykazano w poprzednich podrozdziałach, klasyczne techniki pasywacyjne (powłoki Ca–P/HA, tlenki Ti/Zr, biodegradowalne polimery) pozwalają kontrolować początkową fazę degradacji stentów żelaznych i kształtować charakter ich korozji. Nie odpowiadają one jednak na podstawowy problem implantów Fe, jakim jest zbyt wolne tempo resorpcji w warunkach *in vivo*.

Dlatego w dalszej części rozdziału skoncentrowano się na metodach aktywnego przyspieszania korozji, których celem jest zwiększenie szybkości rozpuszczania Fe przy zachowaniu wymaganego bezpieczeństwa i biofunkcjonalności. Omówione zostaną kolejno:

1. modyfikacje topografii,
2. powłoki katalityczne oraz mikroogniwa galwaniczne,
3. nanostruktury bioaktywne i rozwiązania gradientowe.

Takie ujęcie pozwala powiązać stosowane modyfikacje międzyfazowe z ich funkcją: od „kupowania czasu” na gojenie tkanek do świadomego skracania czasu obecności stentu w organizmie.

#### **12.4.1. Modyfikacje topografii i porowatości powierzchni**

W celu przyspieszenia korozji implantu żelaznego można zastosować modyfikacje zwiększające dostępność powierzchni metalu dla środowiska, aby zwiększyć powierzchnię kontaktu między materiałem a środowiskiem fizjologicznym.

##### **Tekstutowanie laserowe powierzchni**

Precyzyjna obróbka laserowa pozwala wygenerować sieć mikrorys, żłobień lub chropowatych struktur, co znacząco zwiększa powierzchnię kontaktu implantu z otoczeniem. Większa chropowatość i pole powierzchni przekładają się na intensywniejszą wymianę jonową i atak korozyjny – w efekcie materiał degraduje szybciej. Wykazano np. że wprowadzenie kontrolowanej porowatości w stopie Fe–30Mn potrafi zwiększyć szybkość korozji niemal 40-krotnie względem materiału litego [396]. Inne badanie na stopie Fe–Mn wykazało, że zastosowanie laserowego tekstutowania powierzchni (ang. *laser ablation*) zwiększyło pole powierzchni aktywnej (stosunek  $A_0/AR \sim 4,2$ ) oraz przyczyniło się do wzrostu szybkości korozji ( $0,863 \mu\text{m/rok}$ ) w porównaniu z powierzchnią polerowaną ( $0,121 \mu\text{m/rok}$ ) — oznacza to około 7-krotne przyśpieszenie korozji względem polerowanej Fe–Mn [397]. Zjawisko to wynika z faktu, że porowata (teksturyzowana) powierzchnia ma więcej mikrozagłębień i szczelin, w których może inicjować się korozja szczelinowa oraz gromadzić się lokalnie agresywny elektrolit, przyspieszając rozkład metalu [398]. Laserowe trawienie czy mikroobróbka wpływają też na stan warstwy wierzchniej (np. mogą indukować cienką warstwę utlenioną lub naprężenia), co dodatkowo modyfikuje tempo rozpuszczania. Zbyt agresywne tekstutowanie zwiększa ryzyko koncentracji naprężeń i inicjacji pęknięć zmęczeniowych przęseł. Generalnie jednak laserowe zwiększenie chropowatości jest traktowane jako skuteczny sposób na przyspieszenie biodegradacji implantu poprzez wzrost czynnej powierzchni reakcji.

### **Trawienie chemiczne (kwasowe lub alkaliczne)**

Wytrawianie metalu w odpowiednio dobranym roztworze kwasowym (lub mniej powszechnie stosowanym zasadowym), prowadzi do zwiększenia szorstkości oraz powstawania mikroporów na powierzchni. Metoda ta usuwa pasywne tlenki i eksponuje świeży metal, co zwiększa jego reaktywność. W badaniach dotyczących czystego cynku, który charakteryzuje się niską początkową szybkością korozji, zastosowanie trawienia kwasem znacząco przyspieszyło tempo degradacji. Po wytrawieniu uzyskano chropowatość  $R_a$  około  $1,1 \mu\text{m}$ , a szybkość korozji cynku wzrosła z około  $62 \mu\text{m/rok}$  (próbka gładka) do  $226 \mu\text{m/rok}$  (próbka trawiona) [399]. Oznacza to niemal czterokrotny wzrost tempa rozkładu w wyniku prostej obróbki chemicznej powierzchni. Wytrawianie umożliwia również powstawanie korzystnych zakotwiczeń dla kolejnych powłok, ponieważ porowata i chropowata powierzchnia lepiej wiąże powłoki polimerowe lub ceramiczne [400]. Proces trawienia wymaga jednak kontroli, ponieważ nadmierna heterogeniczność powierzchni może prowadzić do przejścia od przyspieszonej degradacji do perforacji.

W przypadku biodegradowalnych stopów żelaza trawienie kwasowe daje analogiczny efekt jak w systemach Zn. W pracy Andrade i wsp. (2022) na stopie Fe–13Mn–1.2C wykazano, że roztwory HCl i HF powodują znaczną utratę masy powierzchni ( $0,03\text{--}0,10 \text{ g/cm}^2$ ), skutecznie usuwając pasywne tlenki i odsłaniając świeży metal. Autorzy zaobserwowali również powstawanie mikroporów, kawitacji i lokalnego nadtrawienia, jednoznacznie wskazujących na zwiększoną reaktywność i łatwiejszą inicjację korozji [401].

#### **12.4.2. Powłoki katalityczne oraz mikroogniwa galwaniczne**

Kolejną techniką jest celowe stworzenie mikroogniw galwanicznych na powierzchni biodegradowalnego metalu. Szczegóły tworzenia stopów żelaza z metalami o wyższej lub niższej szlachetności opisano w poprzednim rozdziale. Warto jednak wspomnieć o tej metodzie, która polega na warstwowym lub punktowym połączeniu dwóch metali o różnym potencjale, na przykład pokryciu żelaza cząstkami cynku lub magnezu. Mniej szlachetny metal (anoda) w takim układzie preferencyjnie koroduje, chroniąc lokalnie żelazo, podobnie jak w ocynkowanych stalach cynk „poświęca się” zamiast żelaza. W przypadku układu biodegradowalnego celem nie jest ochrona żelaza, lecz przyspieszenie jego degradacji przez tworzenie się heterogenicznej struktury korozyjnej. Rozmieszczenie na powierzchni drobinek Zn lub Mg tworzy w Fe mikrownęki i kanały, ułatwiając penetrację płynów i dalszą korozję rdzenia. Alternatywnie można zastosować odwrotną konfigurację: nanieść na Fe bardzo małe punktowe katody z metalu bardziej szlachetnego, na przykład platyny. Taki układ także

przyspiesza korozję Fe, ponieważ żelazo staje się anodą w wielu mikroogniwach i intensywnie rozpuszcza się wokół każdej cząstki katody. Kluczowe są rozstaw i rozmiar mikrokatod oraz ich adhezja, ponieważ zbyt duże lub zbyt rzadkie punkty prowadzą do głębokich wżerów zamiast kontrolowanej, równomiernej degradacji.

W eksperymencie Huang i Zheng pokryli powierzchnię czystego Fe siatką mikrodysków platynowych; utworzone w ten sposób mikroogniwa znacznie przyspieszyły równomierną degradację żelaza [231]. Co ważne, przez odpowiedni dobór rozmiaru i rozmieszczenia tych dysków udało się także kontrolować jednorodność korozji – Fe z powłoką z dysków Pt korodowało szybciej i bardziej równomiernie niż czysty Fe, nie wykazując skłonności do lokalnej perforacji. Alternatywną metodę zaprezentowano w badaniu, gdzie wykonano na Fe wzór z złotą metodą napyłania próżniowego – w efekcie stwierdzono wyższą szybkość korozji i bardziej równomierne ubytki materiału niż dla czystego Fe [402]. Drobne łątki złota działały jak lokalne katody, wspomagając rozpuszczanie Fe na granicach wzoru. Ostatecznie warstewki Au odspajały się wraz z korozją podłoża, nie hamując dalszej degradacji. Metoda ta to ciekawy sposób na kontrolę jednorodności korozji: odpowiednio projektując układ mikrodysków z metalu szlachetnego można osiągnąć zamierzony profil degradacji implantu. Ogólnie, galwaniczne aktywowanie korozji poprzez dodanie drugiego metalu jest obiecującą strategią: implant Fe można albo dodatkowo stopować pierwiastkiem szlachetniejszym (tworząc drugą fazę katodową in situ), albo powlec go warstwą metalu mniej szlachetnego (anodowego) – w obu przypadkach następuje wzrost szybkości rozkładu Fe w środowisku biologicznym. Również implantacja jonów cynku w powierzchnię żelaza również wykazała przyspieszenie korozji w testach, co potwierdza skuteczność takiego podejścia. [234].

## **12.5. Nanostruktury bioaktywne oraz rozwiązania gradientowe i kompozytowe**

Oprócz prostych modyfikacji topografii i układów dwumetalicznych (mikroogniwa galwaniczne), w projektowaniu biodegradowalnych implantów żelaznych coraz większą rolę mają złożone powłoki gradientowe i kompozytowe, często o strukturze nanometrycznej. Ich celem jest jednoczesne spełnienie kilku, pozornie sprzecznych wymagań: przyspieszenie korozji Fe do poziomu akceptowalnego klinicznie, zachowanie wystarczającej wytrzymałości w początkowej fazie gojenia, poprawa biofunkcjonalności (endotelializacja, ograniczenie reakcji zapalnej, kontrola odpowiedzi komórkowej) oraz możliwość lokalnego dostarczania leków lub sygnałów biologicznych [199], [326], [403].

W odróżnieniu od klasycznych powłok jednofazowych (np. jednorodnego polimeru czy tlenku), powłoki gradientowe i kompozytowe łączą co najmniej dwie fazy o odmiennej funkcji: warstwę wewnętrzną (bliżej metalu), która kontroluje korozję i przenoszenie naprężeń mechanicznych, oraz warstwę zewnętrzną odpowiedzialną za bioaktywność i interakcje z tkanką. Często są dodatkowo nanostrukturyzowane, by wykorzystać specyficzne efekty nanoskali na poziomie procesów elektrochemicznych i zachowania komórek.

### **12.5.1. Nanostrukturyzacja powierzchni – wzrost korozji i bioaktywności**

Struktury nanometryczne (nanodruty, nanorurki, nanopory) istotnie zmieniają stosunek pola powierzchni do objętości oraz lokalne warunki transportu masy przy granicy faz [404]. Z elektrochemicznego punktu widzenia oznacza to większą powierzchnię czynną dla reakcji anodowych i katodowych, rozwiniętą sieć mikrokanałów ułatwiających dopływ elektrolitu w głąb powłoki oraz powstawanie licznych mikroguzków i zagłębień sprzyjających inicjacji korozji szczelinowej i wżerowej. W konsekwencji nanostruktury na powierzchni Fe zazwyczaj przyspieszają degradację metalu względem powierzchni gładkich lub mikroskopowo chropowatych [72]. Jednocześnie wiele typów nanoarchitektur (np. nanorurki tlenkowe, nanopory w powłokach ceramicznych lub polimerowych) jest korzystnie postrzeganych przez komórki śródbłonna i komórki progenitorowe. [404]. Umożliwiają one mocniejsze zakotwiczenie komórek dzięki większej liczbie punktów adhezji, kierunkowy wzrost i migrację wzdłuż struktur liniowych oraz lokalne zakotwiczenie białek macierzy zewnątrzkomórkowej, które pełnią rolę „biologicznego kleju”. Dlatego nanostrukturyzacja powierzchni Fe może jednocześnie zwiększać szybkość korozji oraz poprawiać bioaktywność i tempo endotelializacji, co z punktu widzenia stentu biodegradowalnego jest konfiguracją szczególnie pożądaną [404].

### **12.5.2. Powłoki kompozytowe Fe / faza aktywna / faza biofunkcyjalna**

W prostym ujęciu powłoki kompozytowe można podzielić na trzy poziomy funkcjonalne:

1. Poziom rdzenia metalicznego (Fe lub stop Fe–X)

Rdzeń zapewnia główną nośność mechaniczną i stanowi właściwą „ramę” implantologiczną. Stopowanie (np. Mn, Pd, Pt, Ag) oraz kontrola mikrostruktury rdzenia (wielkość ziarna, obecność wydzielen) to pierwszy poziom regulacji korozji, opisany w innym rozdziale [403].

2. Poziom fazy aktywnej korozyjnie (podpowłoka przyspieszająca degradację)  
Bezpośrednio na Fe może znajdować się cienka warstwa lub dyspersja nanocząstek, których zadaniem jest aktywacja korozji. Mogą to być cząstki bardziej szlachetnego metalu (Pt, Au, Ag) tworzące gęstą sieć mikrokatod, fazy o innej strukturze krystalicznej Fe (np. Fe<sub>3</sub>C, tlenki Fe) tworzące mikroogniwa lub nanocząstki bioaktywne (np. bioaktywne szkło fosforanowe lub szkło krzemianowe), które zmieniają lokalne pH i skład jonowy, przyspieszając rozpuszczanie Fe [405]. Taka warstwa „aktywizująca” sprawia, że rdzeń Fe nie jest bezpośrednio chroniony, lecz celowo narażony na przyspieszoną degradację w kontrolowanym, przestrzennie zaprojektowanym układzie. Przykładem podobnego podejścia są badania, w których zastosowano nanostruktury tantalu implantowane w powierzchnię Fe. Wykazano istotne przyspieszenie biodegradacji żelaza poprzez utworzenie gęstej sieci galwanicznie aktywnych mikroobszarów na styku Ta/Fe [72].
3. Poziom warstwy biofunkcjonalnej (zewnętrznej)  
Zewnętrzna część powłoki, zazwyczaj polimerowa lub hybrydowa, odpowiada za wstępną kontrolę kontaktu krwi z materiałem (ograniczenie trombogennych efektów surowego Fe), uwalnianie substancji czynnych (np. leków antyproliferacyjnych, NO-donorów, cząsteczek przeciwzapalnych) oraz prezentację motywów adhezyjnych dla komórek (peptydy RGD, domeny białek ECM). W powłokach kompozytowych faza biofunkcjonalna jest celowo bardziej przepuszczalna i mniej „doskonała” niż klasyczne powłoki barierowe. Jej zadaniem nie jest trwałe zabezpieczenie Fe, ale sterowanie tempem i miejscem, w którym elektrolit dociera do warstwy aktywnej korozyjnie [364]. Tak skonstruowana powłoka kompozytowa (Fe / warstwa aktywna / warstwa biofunkcjonalna) umożliwia rozdzielenie zadań: rdzeń zapewnia wytrzymałość, warstwa pośrednia „programuje” korozję, a warstwa zewnętrzna reguluje odpowiedź biologiczną

### **12.5.3. Powłoki gradientowe – przejście od ochrony do aktywnej degradacji**

Szczególnym przypadkiem powłok kompozytowych są powłoki gradientowe, w których skład chemiczny i właściwości zmieniają się płynnie wraz z odległością od powierzchni Fe. Zamiast ostrej granicy między warstwami, występuje ciągły gradient, na przykład od warstwy wewnętrznej o wyższej zawartości faz hydrofobowych, mniej przepuszczalnej dla elektrolitu, przez strefę przejściową o rosnącej zawartości faz hydrofilowych i bioaktywnych, aż do zewnętrznej warstwy silnie zwilżalnej, porowatej

i zasobnej w leki. Taki gradient można uzyskać przez stopniową zmianę składu kopolimeru (np. PLA → PLA/PCL → PCL), zmienny udział nanocząstek bioaktywnych (niższe stężenie przy Fe, wyższe w pobliżu światła naczynia) lub kontrolowany profil sieciowania czy krystaliczności polimeru (bardziej krystaliczny i stabilny przy Fe, bardziej amorficzny na zewnątrz). Przykładem jest opisane wcześniej nitrowanie lub implantacja, które tworzą strefę bogatą w dany pierwiastek (N, Zn, Ag) na powierzchni, z płynnym spadkiem stężenia w głąb. Gradient azotu w stencie Fe pozwala uzyskać twardą, odporną mechanicznie powłokę, która początkowo wzmacnia stent, a dzięki obecności faz azotkowych przyspiesza korozję od zewnątrz [374]. W miarę degradacji warstwa azotowana rozpuszcza się jako pierwsza (szybciej niż rdzeń), co odsłania bardziej plastyczne wnętrze stentu. Dzięki temu stent początkowo zachowuje integralność, a następnie szybko się rozkłada.

Inna technika polega na nakładaniu warstw stopów o różnym składzie. Na przykład napylenie cienkiej warstwy stopu Fe–Mn–Ca na rdzeń Fe–Mn tworzy powierzchnię o bardziej ujemnym potencjale (dzięki Ca), co zwiększa różnicę potencjałów i przyspiesza korozję warstwy zewnętrznej [406].

Alternatywną wizję przedstawili naukowcy z Niderlandów, którzy wprowadzili gradient struktury w postaci zmiany porowatości [281]. Obecność funkcjonalnego gradientu istotnie wpłynęła na właściwości materiału: zmieniła lokalną prędkość przepływu i czterokrotnie różnicowała przepuszczalność oraz nawet trzykrotnie modyfikowała tempo biodegradacji, pozwalając precyzyjnie sterować degradacją w zależności od rozmieszczenia porów.

Istotną zaletą powłok gradientowych jest możliwość takiego zaprogramowania profilu przestrzennego, aby korozja zachodziła szybciej w określonych obszarach implantu (np. w cienkich ogniwach łączących, w strefach odciążonych mechanicznie), a wolniej w rejonach kluczowych dla podparcia ściany naczynia.

Gradientowy stent z żelaza pozostaje na etapie koncepcyjnym, jednak idea funkcjonalnej gradientowości została już wdrożona w bioresorbowalnych powłokach Ultimaster™, gdzie zróżnicowanie grubości i składu polimeru poprawia trwałość i kontrolę uwalniania leku. W stencie Ultimaster™ zastosowano abluminalną powłokę gradientową, w której ilość polimeru i leku zmienia się przestrzennie w zależności od lokalnych naprężeń konstrukcji. Powłoka ta zbudowana jest z bioresorbowalnego kopolimeru PDLLA/PCL, który ulega całkowitej degradacji w ciągu około 3–4 miesięcy. Gradient uzyskano przez selektywne nanoszenie polimeru tylko na zewnętrzną powierzchnię stentu, z pominięciem obszarów najbardziej podatnych na pęknięcie. Zmniejsza to ryzyko delaminacji i poprawia elastyczność

konstrukcji. Tak zaprojektowana warstwa umożliwia także kontrolowane, kierunkowe uwalnianie sirolimusu, dzięki czemu farmakoterapia jest skupiona w obszarze kontaktu ze ścianą naczynia, przy minimalnym obciążeniu światła naczynia [407].

#### **12.5.4. Powłoki biofunkcjonalne modulujące śródbłonek i stres oksydacyjny**

Coraz więcej badań wskazuje, że kontrola tempa korozji żelaza nie wystarcza do uzyskania optymalnej odpowiedzi biologicznej. Równie ważne jest aktywne modulowanie procesów komórkowych, zwłaszcza funkcji śródbłonka i lokalnego stresu oksydacyjnego wywołanego obecnością jonów  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$  [408], [409]. W związku z tym rośnie zainteresowanie powłokami biofunkcjonalnymi, które oprócz roli bariery lub regulatora degradacji mogą działać jako lokalne „regulatory” hemostazy, reakcji zapalnej oraz procesów zależnych od żelaza, w tym zjawisk podobnych do ferroptozy [410].

#### **Powłoki generujące tlenek azotu (NO)**

Tlenek azotu (NO) odgrywa kluczową rolę w regulacji funkcji naczyń krwionośnych. W prawidłowym śródbłonku NO hamuje agregację płytek, wspomaga relaksację mięśniówki gładkiej i ogranicza proliferację komórek ściany naczyniowej [411]. W obecności implantów metalicznych często obserwuje się zaburzenie równowagi NO, co sprzyja powstawaniu zakrzepicy i restenozie [412].

Projektowane powłoki NO-generujące mogą łagodzić te niekorzystne zjawiska. Najczęściej stosowane są dwa podejścia:

1. Inkorporacja donorów NO, zwłaszcza S-nitrozotoli lub innych związków NO-donorowych, w matrycy polimerowej, z której NO uwalnia się wraz z degradacją lub hydrolizą składnika aktywnego [413].
2. Zastosowanie warstw katalitycznych, które przekształcają endogenne S-nitrozotiolowe prekursorzy NO obecne we krwi w aktywną cząsteczkę [414].

Wstępne wyniki badań sugerują, że powłoki generujące NO na biodegradowalnych metalach mogą redukować adhezję płytek oraz wspierać reendotelializację bez istotnego pogorszenia parametrów mechanicznych stentu. W przypadku żelaza rozwiązania te mogą korzystnie uzupełniać funkcję powłok ochronnych, szczególnie na etapie przejściowym między fazą niskiej a wysokiej aktywności korozyjnej [415], [416].

### **Powłoki ECM-mimetyczne i ograniczające adhezję białek**

Kolejnym kierunkiem rozwoju są powłoki, które naśladują wybrane elementy macierzy pozakomórkowej (ang. *Extracellular Matrix*, ECM) lub ograniczają neselektywną adhezję białek i komórek krwi. Powłoki ECM-mimetyczne, oparte na kolagenie, chitozanie, kwasie hialuronowym, fibronektynie lub peptydach adhezyjnych, wspierają przyczepność i migrację komórek śródbłonna oraz mogą ograniczać nadmierną aktywację mięśniowych komórek gładkich naczyń [417].

Powłoki o działaniu antyadhezyjnym, takie jak warstwy na bazie polimerów dipolarnych, minimalizują osadzanie się białek i komórek na powierzchni stentu [417]. Dzięki temu zmniejsza się wczesna aktywacja płytek i reakcja zapalna. Dobrze zaprojektowana warstwa ECM-mimetyczna lub antyadhezyjna może pełnić rolę swoistego „filtra biologicznego”: sprzyjać regeneracji śródbłonna i ograniczać niepożądane interakcje osocza z korodującym żelazem [418].

### **Powłoki antyoksydacyjne i modulujące procesy ferroptozyjne**

Produkty degradacji żelaza mogą zwiększać generowanie reaktywnych form tlenu i sprzyjać ferroptozie. Choć pełna rola ferroptozy w odpowiedzi na biodegradowalne metale wciąż jest przedmiotem badań, sugeruje się, że ograniczenie lokalnego stresu oksydacyjnego może poprawiać tolerancję tkanek na obecność produktów korozji [419].

W proponowanych rozwiązaniach stosuje się m.in.:

- polifenole (kwercetyna, taniny) o silnym działaniu przeciwutleniającym
- glutation (GSH) immobilizowany w matrycy polimerowej
- związki o działaniu potencjalnie GPX4-mimetycznym, mające wspierać redukcję nadtlenków lipidów [420].

Celem tych warstw jest redukcja lokalnego stresu oksydacyjnego, ochrona struktur komórkowych oraz modulacja fenotypu makrofagów z prozapalnego M1 w kierunku fenotypu sprzyjającego regeneracji M2. Wstępne wyniki badań *in vitro* wskazują, że połączenie funkcji antyoksydacyjnej z kontrolą korozji (np. przez odpowiedni dobór grubości powłoki polimerowej) może ograniczać niekorzystne reakcje na produkty degradacji żelaza, szczególnie w przypadku długotrwałej resorpcji struktur porowatych [421], [422].

### **12.5.5. Nanoosniki leków i cząsteczek modulujących korozję**

W zaawansowanych systemach modyfikacji powierzchni biodegradowalnego żelaza coraz częściej stosuje się nanoosniki substancji czynnych, które zapewniają dodatkowy

poziom kontroli nad procesami korozyjnymi oraz reakcjami biologicznymi [423]. Do tej grupy zalicza się nanocząstki polimerowe, liposomy, micelle oraz nieorganiczne nanocząstki bioaktywne, które mogą być wprowadzone do matrycy polimerowej lub zakotwiczone w strukturze powłoki kompozytowej.

Z perspektywy inżynierii powierzchni ich funkcja jest dwojaka:

1. Lokalne dostarczanie cząsteczek modulujących korozję

Nanonośniki mogą transportować substancje bezpośrednio wpływające na elektrochemię powierzchni żelaza, takie jak donory NO, inhibitory lub akceleratory reakcji anodowych i katodowych oraz związki regulujące lokalne pH [424]. Umożliwia to precyzyjne sterowanie warunkami mikrośrodowiska, co pozwala na przyspieszanie lub opóźnianie rozpuszczania produktów korozji [196]. W rezultacie powłoka wykazuje zdolność dynamicznej reakcji: w obszarach intensywnej hydrolizy polimeru następuje uwalnianie substancji buforujących, natomiast w miejscach wymagających zwiększonej aktywacji wymiany jonowej mogą być uwalniane czynniki sprzyjające zakwaszeniu lub modyfikacji potencjału redoks [425].

2. Kontrolowane uwalnianie leków modulujących odpowiedź biologiczną

Nanonośniki umożliwiają precyzyjne i miejscowe dozowanie czynników przeciwproliferacyjnych, przeciwzapalnych oraz wspomagających funkcję śródbłonna. Ich zastosowanie pozwala na uzyskanie bardziej złożonych profili uwalniania w porównaniu do prostej dyfuzji z jednorodnej powłoki polimerowej. Jest to szczególnie istotne, ponieważ implant żelazny przechodzi przez kolejne fazy interakcji z tkanką: od ostrej reakcji po implantacji, przez etap gojenia, aż po okres degradacji rdzenia. Możliwość dostosowania profilu uwalniania w tych fazach sprzyja zarówno integracji biologicznej, jak i poprawie bezpieczeństwa [425].

Istotną zaletą nanonośników jest ich zdolność do działania w sposób responsywny.

Mogą one uwalniać zawartość w odpowiedzi na:

- zmiany pH wywołane degradacją polimeru lub korozją Fe,
- lokalne warunki redoks,
- obecność określonych jonów,
- aktywność enzymatyczną towarzyszącą procesom zapalnym i przebudowie tkanek [425].

Sprężenie zwrotne między stanem granicy faz a profilem uwalniania cząsteczek czynnych umożliwia projektowanie „inteligentnych” powierzchni, które nie tylko regulują korozję, ale także aktywnie wspierają procesy naprawcze w naczyniach.

Chociaż nanonośniki opisane w niniejszym rozdziale pełnią głównie funkcję narzędzi inżynierii powierzchni, ich zastosowanie naturalnie prowadzi do rozwoju koncepcji stentów uwalniających leki (DES). Integracja warstw polimerowych, modulacji korozji oraz kontrolowanego uwalniania czynników biologicznych stanowi podstawę technologiczną dla obecnych i przyszłych DES [426].

## **13. Ramy interpretacyjne degradacji porowatych struktur żelaznych w świetle literatury**

### **13.1. Wprowadzenie – powierzchnia jako kluczowy czynnik zachowania żelaza *in vivo***

Analizy literaturowe przedstawione w poprzednich rozdziałach jednoznacznie wskazują, że żelazo, pomimo znakomitych właściwości mechanicznych predysponujących je do zastosowania jako materiał na biodegradowalne rusztowania naczyniowe, wykazuje istotne ograniczenia wynikające głównie z jego charakterystyki powierzchniowej. Mikrostruktura materiału uzyskana w procesach formowania oraz chemiczna i fizyczna natura warstwy granicznej determinują początkowe tempo korozji, charakter produktów degradacji oraz sposób interakcji z komórkami układu naczyniowego.

Głównym ograniczeniem czystego żelaza pozostaje zbyt wolne tempo degradacji, które często przekracza 2–3 lata, co prowadzi do wydłużonej obecności rusztowania w ścianie naczynia ponad wymagany czas wygojenia [202], [228]. Degradacja żelaza jest procesem ściśle powierzchniowym, zależnym od lokalnych warunków elektrochemicznych, dynamiki transportu masy oraz właściwości warstwy tlenkowo-hydroksydowej.

W świetle aktualnych badań oraz zagadnień omówionych w rozdziałach dotyczących metod otrzymywania żelaza, degradacji metali i biogodności implantów, inżynieria powierzchni stanowi kluczowy element projektowania biodegradowalnych stentów żelaznych. Umożliwia ona regulację właściwości elektrochemicznych i biologicznych bez konieczności zmiany składu chemicznego rdzenia lub stosowania złożonej obróbki objętościowej.

Rozdział 12 przedstawia narzędzia inżynierii powierzchni, natomiast w tym rozdziale zostają one uporządkowane według logiki projektowej, obejmującej regulowane parametry (przewodnictwo filmu, adhezję produktów, transport) oraz etapy cyklu życia stentu (okno mechaniczne, aktywacja, resorpcja). Niniejszy rozdział stanowi więc syntetyczne podsumowanie i zwięźlenie części teoretycznej, prezentując mechanizmy i strategie inżynierii powierzchni żelaza jako podstawę nowoczesnych technologii biodegradowalnych rusztowań.

### **13.2. Hierarchiczna struktura powierzchni żelaza w implantologii**

Koncepcja hierarchicznej, wielopoziomowej struktury powierzchni jako kluczowego regulatora degradacji i biofunkcjonalności implantów metalicznych jest dobrze ugruntowana w literaturze dotyczącej biodegradowalnych metali, zwłaszcza stopów magnezu i cynku.

W licznych pracach wykazano istotną rolę warstw powierzchniowych, mikrostruktury podpowierzchniowej oraz topografii w kontroli kinetyki korozji i odpowiedzi biologicznej tkanek [400], [427], [428], [429]. W przypadku żelaza koncepcja ta wymaga jednak adaptacji do specyfiki tego materiału, obejmującej wolniejszą kinetykę degradacji oraz wysokie wymagania mechaniczne charakterystyczne dla implantów naczyniowych [275]. Modyfikacje powierzchni żelaza nie mogą jedynie przyspieszać degradacji, ale muszą także zachowywać integralność mechaniczną implantu w kluczowym okresie jego funkcjonowania.

### **13.2.1. Poziom I: warstwy tlenkowe i hydroksylowe**

Powierzchnia żelaza w warunkach technologicznych i biologicznych nie stanowi jednorodnej fazy metalicznej, lecz przyjmuje postać złożonego, wielowarstwowego układu powstającego w wyniku utleniania podczas obróbki cieplnej, kontaktu z powietrzem oraz ekspozycji na środowisko fizjologiczne. W zależności od historii obróbki i warunków środowiskowych identyfikowane są różne formy tlenków i hydroksytlenków żelaza, w tym  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  (hematyt),  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (magnetyt) oraz produkty uwodnione typu  $\text{FeOOH}$ ,  $\text{Fe}(\text{OH})_2$  i  $\text{Fe}(\text{OH})_3$ .  $\text{FeO}$  pozostaje fazą rzadko stabilną w warunkach biologicznych. Poszczególne warstwy różnią się właściwościami elektrochemicznymi i transportowymi, co przekłada się na ich odmienny wpływ na przebieg degradacji. Hematyt charakteryzuje się stosunkowo wysokim oporem jonowym i elektronicznym, co sprzyja lokalnemu spowolnieniu procesów korozyjnych. Magnetyt wykazuje półprzewodzący charakter i może ułatwiać przebieg reakcji elektrochemicznych na granicy metal–środowisko. Warstwy typu  $\text{FeOOH}$  mają charakter dynamiczny i podatny na przebudowę w kontakcie z elektrolitem, przez co nie tworzą stabilnej bariery ochronnej, lecz uczestniczą w ciągłej wymianie jonów i produktów korozji [430], [431].

Z punktu widzenia implantologii warstwy tlenkowo-hydroksylowe stanowią pierwszy, najbardziej bezpośredni interfejs pomiędzy materiałem a środowiskiem biologicznym. Ich skład, ciągłość oraz stabilność determinują nie tylko lokalną kinetykę degradacji żelaza, lecz również skład chemiczny mikrośrodowiska w bezpośrednim sąsiedztwie implantu, a tym samym wczesną odpowiedź komórkową. W konsekwencji świadome kształtowanie składu i struktury tej warstwy stanowi jeden z podstawowych poziomów projektowania hierarchicznej powierzchni implantów żelaznych.

### **13.2.2. Poziom II: mikrostruktura podpowierzchniowa**

Mikrostruktura materiału, omówiona szczegółowo we wcześniejszym rozdziale, obejmuje między innymi wielkość ziaren, gęstość i charakter granic ziaren, segregację pierwiastków stopowych oraz domieszek na granicach ziaren, a także obecność faz wtórnych powstających na etapie wytwarzania i obróbki materiału. Elementy te mają bezpośredni wpływ na lokalną aktywność elektrochemiczną powierzchni żelaza.

Granice ziaren stanowią preferencyjne miejsca inicjacji procesów korozyjnych, często pełniąc rolę lokalnych anod, podczas gdy wnętrza większych ziaren mogą zachowywać się jak obszary katodowe. W konsekwencji sam sposób wytwarzania i obróbki żelaza (np. szybkość chłodzenia, stopień odkształcenia plastycznego czy obróbka cieplna) determinuje rozkład mikroogniw elektrochemicznych na powierzchni implantu, a tym samym wpływa na początkową kinetykę degradacji w warunkach fizjologicznych.

### **13.2.3. Poziom III: mikro- i nanotekstura powierzchni**

Procesy technologiczne, takie jak szlifowanie, trawienie chemiczne, spiekanie, mikroobróbka laserowa czy piaskowanie, kształtują mikro- i nanorzeźbę powierzchni żelaza. Powoduje to zwiększenie powierzchni właściwej, powstawanie mikronisz zdolnych do retencji elektrolitu, lokalne zróżnicowanie gęstości prądu korozyjnego oraz zmianę warunków adsorpcji białek i adhezji komórek.

Cechy te decydują o przebiegu degradacji żelaza w pierwszych godzinach i dniach po implantacji, gdy formuje się początkowy biointerfejs i ustala lokalne mikrośrodowisko elektrochemiczne.

### **13.2.4. Sprzężenie poziomów hierarchii powierzchni**

Trzy opisane poziomy hierarchii powierzchni nie funkcjonują niezależnie. Mikro- i nanotekstura wpływa na retencję elektrolitu oraz lokalne warunki transportu masy, co z kolei modyfikuje skład i stabilność warstw Fe–O–OH. Te warstwy determinują natomiast, w jakim stopniu mikrostruktura podpowierzchniowa ujawnia się w postaci lokalnych mikroogniw elektrochemicznych. Tego typu sprzężenie pomiędzy topografią, chemią powierzchni i mikrostrukturą materiału jest zgodne z obserwacjami raportowanymi dla innych biodegradowalnych metali, w których wykazano ścisły związek tych czynników z lokalną kinetyką korozji [427], [428].

Należy również podkreślić, że po implantacji pierwszą rzeczywistą „warstwą funkcjonalną” na powierzchni metalu nie jest tlenek, lecz dynamiczny film białkowy powstający w wyniku adsorpcji albuminy, fibrynogenu i innych składników osocza. Warstwa ta modyfikuje zwilżalność powierzchni, dostęp tlenu, transport jonów oraz warunki adhezji płytek krwi, a tym samym może zarówno wzmacniać, jak i osłabiać efekty wynikające z obecności warstw Fe–O–OH [432]. Z punktu widzenia kontroli degradacji biointerfejs ten stanowi poziom równie istotny jak mikrostruktura materiału i może być traktowany jako „poziom zerowy” hierarchii powierzchni.

Wyniki z poprzednich rozdziałów wskazują, że mikrostruktura rdzenia materiału i charakter warstw powierzchniowych żelaza są bezpośrednią konsekwencją zastosowanych procesów wytwarzania i obróbki. Inżynieria powierzchni pozwala jednak świadomie kształtować właściwości interfejsu metal–środowisko w dużym stopniu niezależnie od objętości materiału. Pełni tym samym rolę regulatora pośredniego między mikrostrukturą powstałą podczas produkcji a pożądanym przebiegiem degradacji *in vivo*.

Nawet próbki o identycznym składzie chemicznym i zbliżonej mikrostrukturze objętościowej mogą wykazywać różne szybkości degradacji, jeśli ich powierzchnia została inaczej uformowana, utleniona lub funkcjonalizowana powłokami.

Dlatego inżynieria powierzchni jest jednym z kluczowych narzędzi umożliwiających korygowanie nadmiernej pasywacji materiału, zwiększanie lokalnej aktywności korozyjnej, czasową stabilizację powierzchni po implantacji, modulację odpowiedzi zapalnej i komórkowej oraz nadawanie funkcji bioaktywnych bez ingerencji w skład i mikrostrukturę rdzenia. Właśnie powierzchnia implantu jest najbardziej podatnym na kontrolę elementem całego systemu materiał–środowisko biologiczne.

### **13.3. Funkcjonalne klasy modyfikacji powierzchni żelaza i jego stopów w ujęciu fazowym**

Opisane wcześniej metody inżynierii powierzchni żelaza i jego stopów nie są niezależnymi, konkurencyjnymi rozwiązaniami. Ich znaczenie pojawia się dopiero w kontekście czasowego funkcjonowania implantu naczyniowego *in vivo*. Biodegradowalny stent żelazny nie jest strukturą statyczną. Jego rola i wymagania materiałowe zmieniają się wraz z gojeniem naczynia i degradacją rdzenia metalicznego. Dlatego modyfikacje powierzchni Fe można uporządkować według dominującej funkcji w kolejnych fazach „życia” implantu: od stabilizacji mechanicznej i kontroli pierwszego kontaktu z krwią, przez uruchomienie

procesów degradacyjnych, po aktywnej modulacji odpowiedzi biologicznej podczas resorpcji materiału [40], [432].

### **13.3.1. Faza I – stabilizacja powierzchni i ochrona wczesna („okno mechaniczne”)**

Pierwsza faza obejmuje okres od implantacji do momentu ustabilizowania ściany naczynia i rozpoczęcia reendotelializacji. W tym czasie kluczowe znaczenie ma zachowanie integralności mechanicznej stentu oraz ograniczenie niekontrolowanej reakcji korozyjnej i zapalnej [375], [376]. Modyfikacje powierzchni stosowane w tej fazie mają przede wszystkim charakter ochronny i barierowy.

Do tej grupy należą:

- powłoki ceramiczne (fosforanowe, hydroksyapatytowe, wybrane tlenki),
- powłoki polimerowe i hybrydowe,
- warstwy tlenkowe o podwyższonej zawartości  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ,
- powłoki antyadhezyjne i hemokompatybilne.

Ich wspólną cechą jest ograniczenie transportu jonów i elektronów do powierzchni metalu, co spowalnia inicjację korozji i stabilizuje zachowanie elektrochemiczne Fe. Niezależnie od tego, czy rdzeń implantu to czyste żelazo, czy stop o większej aktywności korozyjnej, warstwa powierzchniowa w tej fazie działa jako „filtr”, wygaszający potencjał degradacyjny materiału.

Faza ta jest przejściowa i funkcjonalna. Jej celem nie jest trwała pasywacja, lecz zapewnienie kontrolowanego „okna mechanicznego”, w którym implant pełni funkcję podporową bez nadmiernej ingerencji w środowisko biologiczne.

### **13.3.2. Faza II – kontrolowana aktywacja degradacji powierzchni**

Wraz z postępowaniem gojenia i częściowym rozpadem warstw ochronnych pożądane jest stopniowe uruchamianie procesów korozyjnych. Druga faza obejmuje modyfikacje powierzchni, których celem jest zwiększenie reaktywności Fe i przyspieszenie jego rozpuszczania w możliwie jednorodny i przewidywalny sposób [375], [376].

Do tej grupy zalicza się:

- trawienie chemiczne i obróbkę elektrochemiczną,
- teksturyzację i mikroobróbkę laserową,
- zwiększanie chropowatości i porowatości powierzchni,
- kształtowanie warstw tlenkowych o charakterze półprzewodzącym ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ),

- tworzenie mikroogniw galwanicznych na powierzchni.

Modyfikacje te zwiększają powierzchnię aktywną, ułatwiają transport jonów  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$  i sprzyjają lokalnej inicjacji reakcji anodowych i katodowych. Ich skuteczność zależy głównie od właściwości warstwy zewnętrznej, a nie od składu chemicznego rdzenia. W praktyce nawet stopy żelaza o niskiej aktywności korozyjnej mogą być skutecznie „uaktywnione” przez odpowiednie przygotowanie powierzchni.

Faza II to kluczowy moment przejścia od stabilnej obecności implantu do jego funkcjonalnej resorpcji. W dużym stopniu decyduje, czy degradacja będzie względnie równomierna, czy lokalnie przyspieszona.

### 13.3.3. Faza III – modulacja odpowiedzi biologicznej w trakcie degradacji

Trzecia faza obejmuje okres, gdy degradacja rdzenia żelaznego staje się dominująca, a głównym wyzwaniem jest kontrola interakcji materiału z tkanką naczyniową i produktami korozji. Modyfikacje powierzchni w tej fazie nie skupiają się tylko na kinetyce rozpuszczania Fe, lecz na świadomym kształtowaniu odpowiedzi biologicznej [275], [433].

Do tej grupy należą:

- powłoki bioaktywne i biofunkcjonalne,
- mikro- i nanostruktury wspierające adhezję i migrację komórek śródbłonna,
- warstwy modulujące odpowiedź zapalną i polaryzację makrofagów,
- powłoki redukujące stres oksydacyjny i wpływ jonów  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$ ,
- systemy uwalniania leków i cząsteczek sygnałowych.

W tej fazie powierzchnia implantu działa jako dynamiczny interfejs biologiczny, który wpływa na tempo reendotelializacji, przebudowę ściany naczynia i tolerancję tkanek na produkty degradacji. Właściwości te wynikają z charakteru powierzchni, a nie z objętościowego składu materiału, dlatego strategie biofunkcjonalne mogą być stosowane zarówno dla czystego Fe, jak i stopów żelaza.

### 13.3.4. Znaczenie ujęcia fazowego w projektowaniu biodegradowalnych stentów żelaznych

Ujęcie modyfikacji powierzchni w kategoriach faz funkcjonowania implantu pozwala odejść od jednowymiarowego postrzegania korozji jako zjawiska, które należy tylko przyspieszać lub hamować. W praktyce efektywne projektowanie biodegradowalnych stentów żelaznych wymaga sekwencyjnego sterowania właściwościami powierzchni: najpierw ochrona, potem kontrolowana aktywacja degradacji, a następnie modulacja odpowiedzi biologicznej.

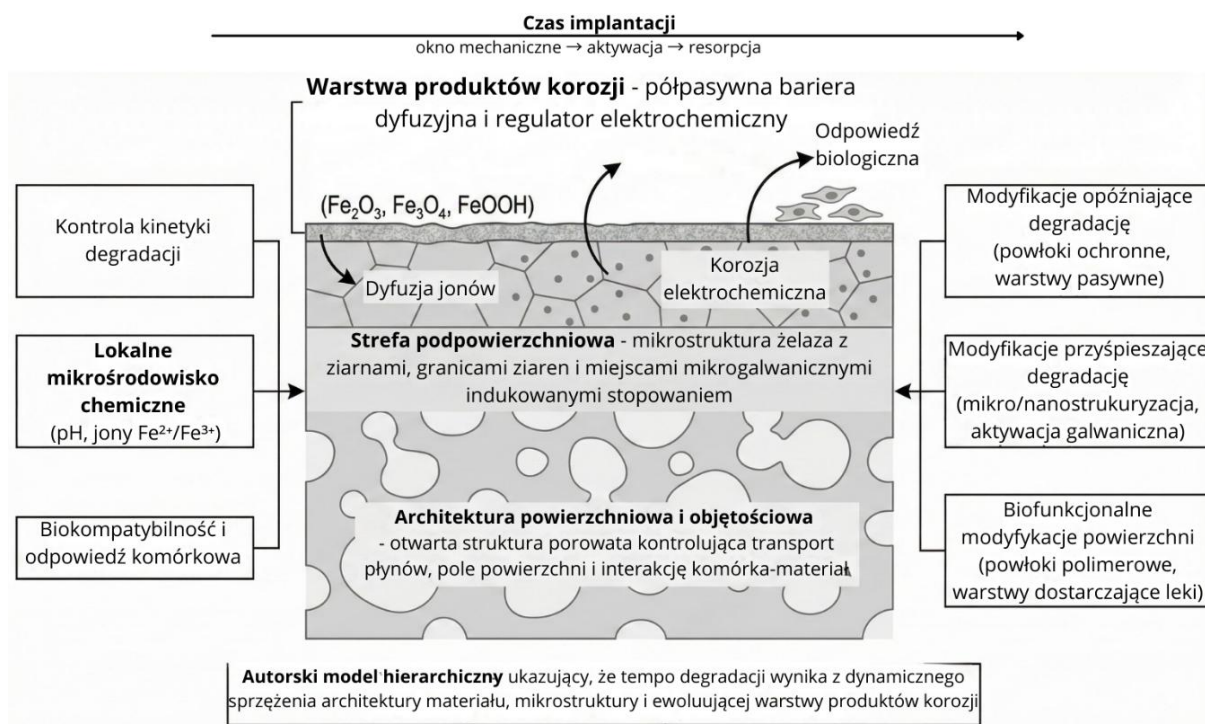
Zdefiniowane fazy nie są odrębnymi stanami materiału, lecz nakładającymi się etapami jednego procesu, który można programować przez odpowiedni dobór modyfikacji powierzchni. Takie podejście podkreśla centralną rolę inżynierii powierzchni jako narzędzia pozwalającego nie tylko kompensować ograniczenia czystego Fe i jego stopów, ale też świadomie kształtować czasowy profil degradacji implantu bez radykalnych zmian składu chemicznego rdzenia.

### **Autorski model kontroli degradacji żelaza i jego stopów oparty na właściwościach powierzchni**

Przedstawione fazowe ujęcie modyfikacji powierzchni pokazuje, że tempo i charakter degradacji żelaza nie wynikają z jednego parametru materiałowego, ale z dynamicznej interakcji warstwy powierzchniowej z mikrostrukturą rdzenia, produktami korozji oraz zmieniającym się środowiskiem biologicznym. To uzasadnia potrzebę ujęcia tych zależności w spójnym modelu opisowym.

Degradacja żelaza i jego stopów w środowisku fizjologicznym to proces wieloetapowy, którego tempo i charakter zależą od wielu czynników. W poprzednich rozdziałach przedstawiono kluczowe elementy kształtujące ten proces: mikrostrukturę materiału, skład chemiczny stopów, właściwości warstw tlenkowych, kinetykę korozji w elektrolitach oraz oddziaływanie produktów degradacji z otoczeniem biologicznym. W literaturze opisano liczne, rozproszone strategie kontroli degradacji poprzez powłoki, topografię i funkcjonalizację. Brakuje jednak spójnego ujęcia fazowego, które integrowałoby okno mechaniczne, aktywację degradacji i modulację biologiczną w jednej ramie projektowej dla Fe-implantów[275], [373], [375].

W obecnym rozdziale dokonano syntezy tych informacji i – na Rys. 13.1 - przedstawiono autorski model, który pozwala uporządkować zależności między właściwościami materiału a jego zachowaniem *in vivo*. Model ten nie jest konstrukcją teoretyczną oderwaną od wcześniejszych treści; przeciwnie, stanowi zbiór logicznych wniosków wyprowadzonych z obserwacji opisanych wcześniej. Jego celem jest pokazanie, dlaczego powierzchnia żelaza pełni centralną rolę w kontroli degradacji, niezależnie od tego, czy mamy do czynienia z czystym żelazem, czy ze stopami Fe zawierającymi różne dodatki stopowe.



Rys. 13.1 Autorski, hierarchiczny model kontroli degradacji żelaza i jego stopów, w którym właściwości architektury materiału i mikrostruktury rdzenia ujawniają się *in vivo* poprzez ewoluującą warstwę produktów korozji pełniącą rolę regulatora elektrochemicznego, dyfuzyjnego i biologicznego.

### 13.3.5. Ogólne założenie modelu

Degradacja materiałów metalicznych zachodzi wyłącznie na ich powierzchni [434], [435]. Rdzeń metalu, obejmujący skład chemiczny i mikrostrukturę, wyznacza jedynie potencjał degradacyjny, czyli podatność materiału na reakcje elektrochemiczne w kontakcie z płynami ustrojowymi. O faktycznym przebiegu procesu *in vivo* decydują jednak właściwości powierzchni, które określają szybkość korozji, charakter powstających produktów oraz skłonność do pasywacji lub lokalnej aktywacji degradacji. Przekłada się to bezpośrednio na makroskopowe efekty kliniczne, takie jak czas resorpcji rusztowania, utrzymanie drożności naczyń (patency), czy ograniczenie wtórnych powikłań związanych z obecnością implantu. Na przykład, zmiany w stabilności warstwy Fe–O–OH mogą wpływać na przewidywalny okres podparcia ściany naczyń, co ma kluczowe znaczenie dla bezpieczeństwa leczenia i minimalizacji ryzyka restenoz. W praktyce, kontrola lokalnej kinetyki korozji pozwala nie tylko na modyfikację tempa rozpuszczania żelaza, ale także na uzyskanie pożądanych korzyści funkcjonalnych, takich jak skrócenie czasu całkowitej degradacji implantu czy poprawa jego biokompatybilności. Dla klinicystów oznacza to możliwość przewidywania rzeczywistej trwałości stentu oraz lepszą ochronę pacjenta przed niepożądanymi reakcjami w późnym okresie po implantacji.

Rdzeń metalu, obejmujący skład chemiczny i mikrostrukturę, wyznacza jedynie potencjał degradacyjny, czyli podatność materiału na reakcje elektrochemiczne w kontakcie z płynami ustrojowymi. O faktycznym przebiegu procesu *in vivo* decydują jednak właściwości powierzchni, które określają szybkość korozji, charakter powstających produktów oraz skłonność do pasywacji lub lokalnej aktywacji degradacji.

Zależność tę można ująć w formie trójelementowego modelu regulacji degradacji powierzchniowej:

### **Element pierwszy: charakter i przewodnictwo warstwy tlenkowej**

Bezpośrednio po kontakcie z powietrzem lub środowiskiem wodnym na powierzchni żelaza i jego stopów tworzy się warstwa tlenków i hydroksytlenków, stanowiąca pierwszy interfejs materiał–środowisko biologiczne. Warstwa ta nie jest jednorodna i może obejmować m.in.  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  (hematyt),  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  (magnetyt) oraz nietrwałe formy hydroksytlenkowe typu  $\text{FeOOH}$  lub  $\text{Fe}(\text{OH})_x$ . Poszczególne fazy różnią się przewodnictwem jonowym i elektronicznym, przez co odmiennie wpływają na kinetykę reakcji elektrochemicznych. Dominacja hematytu sprzyja pasywacji i spowolnieniu degradacji, natomiast obecność magnetytu, jako fazy półprzewodzącej, ułatwia przebieg reakcji anodowych i katodowych, prowadząc do przyspieszenia korozji. Warstwy hydroksytlenkowe mają charakter dynamiczny i nietrwały, przez co mogą sprzyjać fluktuacjom lokalnej aktywności korozyjnej. Choć dodatki stopowe wpływają na termodynamiczną skłonność do tworzenia określonych tlenków, ostatecznie warunki powierzchniowe decydują, które fazy rzeczywiście powstają *in vivo*.

### **Element drugi: stabilność i zachowanie produktów korozji**

Produkty korozji mogą tworzyć warstwę przylegającą do powierzchni metalu i pełniącą funkcję bariery dyfuzyjnej dla tlenu i jonów lub łatwo się odspajać, odsłaniając świeżą powierzchnię metalu. W pierwszym przypadku degradacja wyraźnie się spowalnia, w drugim obserwuje się jej przyspieszenie i skłonność do lokalnej intensyfikacji procesów korozyjnych. W kontekście implantów naczyniowych charakter produktów korozji ma dodatkowe znaczenie biologiczne, ponieważ wpływa na aktywność makrofagów, indukcję odpowiedzi zapalnej i tempo przebudowy ściany naczynia.

### **Element trzeci: transport jonów przez warstwę powierzchniową**

Proces degradacji żelaza polega na przechodzeniu atomów Fe do form jonowych ( $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ), które muszą zostać odprowadzone z powierzchni przez warstwę tlenków i produktów korozji do otaczającego płynu ustrojowego. Przepuszczalność tej warstwy zależy

od porowatości, chropowatości, zwilżalności oraz grubości i struktury faz powierzchniowych. Powierzchnie zwarte i gładkie ograniczają transport jonów, co spowalnia degradację. Struktury porowate i chropowate ułatwiają dyfuzję, skutkując przyspieszoną korozją. Mechanizm ten wyjaśnia, dlaczego próbki o identycznym składzie stopu mogą wykazywać skrajnie różne szybkości degradacji w zależności od sposobu przygotowania powierzchni, na przykład szlifowania, trawienia, obróbki laserowej lub spiekania.

### 13.3.6. Podsumowanie modelu

Przedstawiony model wskazuje, że skuteczna kontrola degradacji żelaza i jego stopów wymaga uwzględnienia trzech współdziałających czynników: (i) charakteru i przewodnictwa warstwy tlenkowej, decydujących o stopniu pasywacji lub elektrochemicznej aktywacji powierzchni, (ii) stabilności oraz adhezji produktów korozji, które mogą hamować bądź przyspieszać odsłanianie świeżej powierzchni metalu, oraz (iii) przepuszczalności warstwy powierzchniowej dla jonów  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$ , determinującej intensywność rozpuszczania metalu w środowisku fizjologicznym.

Te trzy elementy tworzą spójny system, który pozwala przewidzieć, jak zachowa się materiał *in vivo*, niezależnie od składu stopu użytego jako rdzeń.

**Skład stopu określa jedynie potencjał degradacji, natomiast to, czy ten potencjał zostanie zrealizowany – wynika z właściwości powierzchni.**

Z tego względu zaproponowany model może opisywać zarówno zachowanie czystego żelaza, jak i bardziej złożonych stopów Fe, stanowiąc użyteczne narzędzie koncepcyjne w projektowaniu biodegradowalnych rusztowań naczyniowych.

# **CZEŚĆ DOŚWIADCZALNA**



## 14. Koncepcja badań i założenia projektowe

W ostatnich latach biomateriały ulegające kontrolowanej biodegradacji stały się jednym z kluczowych kierunków rozwoju nowoczesnej implantologii. Szczególne znaczenie mają materiały metaliczne, których degradacja przebiega poprzez procesy elektrochemiczne i może być regulowana przez dobór składu chemicznego, mikrostruktury oraz architektury porowatej. W części teoretycznej pracy omówiono szeroki kontekst wykorzystania żelaza jako materiału biodegradowalnego, wskazując zarówno jego istotne zalety – biogodność, korzystne właściwości mechaniczne i brak długoterminowej toksyczności – jak i zasadnicze ograniczenie, jakim jest powolna korozja *in vivo*. Zestawienie tych informacji prowadzi do wniosku, że praktyczne zastosowanie żelaza w implantologii wymaga opracowania struktur o zwiększonej szybkości degradacji, wysokiej porowatości oraz stabilnej i powtarzalnej mikrostrukturze.

Celem części doświadczalnej pracy było opracowanie, otrzymanie i kompleksowa charakterystyka porowatych struktur żelaza wytwarzanych metodą replikacji z wykorzystaniem polimerowych szablonów. Projekt badań oparto na założeniu, że właściwości takich struktur mogą być interpretowane w świetle mechanizmów degradacji i oddziaływań biologicznych omówionych w części teoretycznej, w szczególności roli architektury porów w transporcie masy, wpływu parametrów spiekania na mikrostrukturę podpowierzchniową oraz znaczenia produktów degradacji dla odpowiedzi komórkowej ocenianej metodami *in vitro*.

Koncepcja badawcza obejmowała nie tylko sam proces syntezy, lecz także analizę jego powtarzalności, ograniczeń technologicznych oraz optymalizacji parametrów spiekania. Przyjęto bowiem, że właściwości końcowe materiału – w tym degradacja i biointegracja – są bezpośrednią konsekwencją sposobu jego otrzymania. Proces wytwarzania potraktowano zatem jako integralną część badań, a nie jedynie etap przygotowawczy, co umożliwiło powiązanie obserwowanych efektów z konkretnymi parametrami technologii.

Zgodnie z przeglądem literatury kontrola architektury porów stanowi jeden z najskuteczniejszych sposobów modulacji szybkości degradacji metali biodegradowalnych. W niniejszej pracy zastosowano dwa rodzaje szablonów polimerowych – pianki poliuretanowe oraz melaminowe – różniące się morfologią włókien i rozmiarem komórek. Pozwoliło to uzyskać dwie wyraźnie odmienne grupy porowatych struktur żelaznych, które stały się podstawą analizy wpływu porowatości makroskopowej na właściwości mechaniczne, elektrochemiczne i biologiczne. Przyjęto, że różnice architektoniczne oddziałują głównie

poprzez zmianę efektywnej powierzchni reaktywnej oraz modyfikację przepływu elektrolitu w obrębie struktury, zgodnie z mechanizmami korozji opisanymi w części teoretycznej.

Drugim kluczowym elementem badań była optymalizacja procesu spiekania. Wstępne eksperymenty wykazały, że nawet niewielkie różnice w programie temperaturowym lub sposobie usuwania szablonu istotnie wpływają na stopień połączenia ziaren, obecność tlenków, kruchość spieku oraz stabilność struktury porowatej. Analiza niepowodzeń technologicznych, niepełnego spiekania czy pozostałości polimeru została celowo włączona do pracy jako źródło informacji o zależności właściwości materiału od parametrów syntezy.

Trzecim fundamentem badań była ocena biokompatybilności otrzymanych struktur. Na podstawie literatury przyjęto, że cytotoksyczność materiałów żelaznych zależy nie tylko od szybkości degradacji, lecz także od charakteru uwalnianych produktów – jonów  $Fe^{2+}$  i  $Fe^{3+}$ , tlenków powierzchniowych oraz ewentualnych mikrocząstek. Z tego względu eksperymenty biologiczne zaprojektowano tak, aby możliwie wiernie odzwierciedlały warunki kontaktu komórek z produktami korozji, traktując ocenę biologiczną jako końcowe ogniwo łańcucha zależności: **technologia wytwarzania** → **powierzchnia i produkty degradacji** → **odpowiedź komórkowa**.

Całość koncepcji badawczej można podsumować w postaci następującego schematu:

1. Otrzymanie porowatych struktur żelaza o zróżnicowanej architekturze i stopniu spieczenia.
2. Optymalizacja parametrów syntezy z uwzględnieniem rzeczywistych ograniczeń technologicznych.
3. Charakterystyka mikrostrukturalna i powierzchniowa porowatych struktur z żelaza.
4. Analiza degradacji i mechanizmów korozji porowatych struktur z żelaza.
5. Ocena biokompatybilności produktów korozji porowatych struktur żelaza.
6. Integracja wyników w spójny model zależności: „metoda otrzymywania → mikrostruktura → degradacja → biogodność”.

W tym ujęciu część eksperymentalna stanowi bezpośrednią kontynuację rozważań teoretycznych i pozwala całościowo ocenić potencjał porowatych struktur żelaznych jako biomateriałów, a jednocześnie zweryfikować praktyczne ograniczenia wynikające z technologii ich syntezy. Zanim jednak przedstawione zostaną szczegółowe etapy badań i uzyskane wyniki, konieczne jest doprecyzowanie charakteru otrzymanych struktur oraz ich roli w niniejszej pracy jako modeli porowatego żelaza.

## 14.1. Charakter badanych struktur i ich rola w niniejszej pracy

W niniejszej pracy przyjęto uproszczone nazewnictwo próbek odnoszące się do rodzaju zastosowanego szablonu polimerowego, a nie do składu chemicznego otrzymanego materiału. Oznaczenia **PU** oraz **Mel** określają odpowiednio struktury żelazne otrzymane metodą replikacji z wykorzystaniem pianek poliuretanowych oraz melaminowych i służą wyłącznie do identyfikacji architektury porowatej narzuconej przez szablon. W każdym przypadku badanym materiałem był metaliczny szkielet żelazny (czyste Fe lub Fe poddane modyfikacjom procesu wytwarzania), natomiast szablony polimerowe pełniły wyłącznie rolę tymczasowych nośników geometrii i były usuwane na etapie wypalania. Jedynym wyjątkiem są badania opisane w rozdz. 16.5, w których sprawdzany był sam materiał szablonu.

Otrzymane struktury żelazne miały charakter modelowych rusztowań porowatych, służących do analizy zależności pomiędzy architekturą porów, stabilnością strukturalną i mechanizmem degradacji w środowisku ciekłym. Nie były one projektowane jako bezpośrednie odpowiedniki klinicznych stentów naczyniowych, lecz jako narzędzia badawcze umożliwiające ocenę wpływu topologii i parametrów procesu wytwarzania na zachowanie porowatego żelaza.

## 15. Metody i materiały

### 15.1. Założenia metodyczne i logika postępowania

Metodykę badań zaprojektowano tak, aby zapewnić odtwarzalne wytwarzanie porowatych struktur żelaznych oraz umożliwić jednoznaczne powiązanie parametrów technologicznych z mikrostrukturą, porowatością, degradacją i odpowiedzią biologiczną. Postępowanie miało charakter sekwencyjny, zgodny z przyjętym schematem interpretacyjnym: **parametry procesu → mikrostruktura → porowatość → degradacja → odpowiedź biologiczna.**

Aby ograniczyć liczbę czynników zakłócających, w poszczególnych seriach eksperymentalnych utrzymywano stałe: skład proszku żelaza, sposób przygotowania zawiesiny oraz warunki testów degradacyjnych i biologicznych (medium, temperatura i reżim czasowy). Geometrię próbek dostosowywano do rodzaju badania, zachowując porównywalną architekturę porowatą wynikającą z zastosowanego szablonu. Analizowano proszki o różnych rozmiarach cząstek, jednak do interpretacji i porównań w niniejszej pracy wybrano wyłącznie materiały z proszku o frakcji  $<10\ \mu\text{m}$ .

### 15.2. Materiały wyjściowe

#### 15.2.1. Proszki metaliczne

Do wytwarzania struktur porowatych zastosowano proszki żelaza o czystości 99,9+% (Alfa Aesar, Niemcy). W pracach wstępnych testowano dwie frakcje granulometryczne ( $<10\ \mu\text{m}$  oraz  $10\text{--}100\ \mu\text{m}$ ). **Wszystkie próbki ujęte w analizach porównawczych wykonano z proszku Fe o frakcji  $<10\ \mu\text{m}$ .**

W wybranych seriach modyfikowanych stosowano proszki Mn, Cu i Ag (Alfa Aesar; czystość  $\geq 99,9\%$ ; rozmiar cząstek  $1\text{--}10\ \mu\text{m}$ ); skład i sposób przygotowania tych serii opisano w rozdziale odpowiadającym danej modyfikacji.

#### 15.2.2. Spoiwo

Jako spoiwo zastosowano poli(alkohol winylowy) (PVA;  $M_w$  89 000–98 000; stopień hydrolizy 99%). Roztwór PVA o stężeniu 5% (m/m) przygotowywano w wodzie dejonizowanej w temperaturze  $80^\circ\text{C}$ , mieszając przez 2 h do uzyskania jednorodnej cieczy.

### 15.2.3. Szablony porowatości

W metodzie replikacji zastosowano dwa typy szablonów polimerowych, które kształtowały makroarchitekturę porów:

- pianka poliuretanowa o strukturze otwartej (PPI 15),
- gąbka melaminowa o drobnoziarnistej porowatości.

### 15.3. Przygotowanie szablonów polimerowych

Pianki poliuretanowe PPI oraz gąbki melaminowe docinano ręcznie lub przy użyciu własnoręcznie zrobionych form do kształtów dostosowanych do późniejszych badań (próbki do korozji, cytotoksyczności, analiz strukturalnych). W części doświadczeń przygotowywano sześciennie elementy o boku kilku milimetrów, w innych cylindry.

Przed zanurzeniem w zawieszynie żelaza szablony obmywano etanolem, suszono w temperaturze pokojowej przez 2 h oraz kondycjonowano co najmniej 12 h w ekcykatorze. Procedura ta miała na celu usunięcie zanieczyszczeń i poprawę stabilności strukturalnej szablону podczas impregnacji.

### 15.4. Przygotowanie zawieszyny Fe/PVA

Zawieszinę przygotowywano przez stopniowe dodawanie proszku Fe do roztworu PVA (5%) w stosunku masowym Fe:PVA = 2:1. Mieszano mechanicznie (600 rpm, 30 minut), a lepkość regulowano niewielką zmianą udziału roztworu PVA, aby zapewnić jednorodne pokrycie szablону bez zatykania porów.

### 15.5. Impregnacja szablonów

Impregnację prowadzono metodą zanurzeniową według następującej procedury:

1. Całkowite zanurzenie szablону w zawieszynie Fe/PVA.
2. Delikatne ręczne wyciskanie w celu usunięcia nadmiaru zawieszyny oraz pełnego pokrycia próbki.
3. Przedmuchiwanie argonem w celu przetkania porów i lepszego odwzorowania szablону.
4. Wstępne suszenie próbek w suszarce laboratoryjnej.
5. Proces zanurzenia, wyciskania i przedmuchiwania powtarzano po pierwszym suszeniu.

## 15.6. Suszenie i stabilizacja próbek

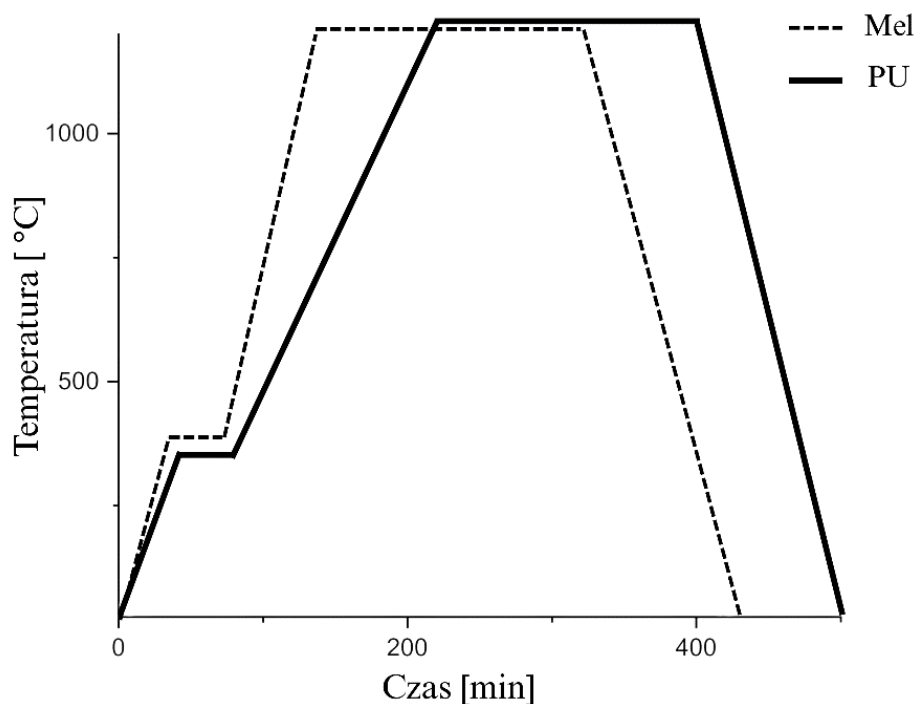
Po impregnacji próbki suszono etapowo w 90°C (30 minut + 60 minut). Etapowe suszenie ograniczało deformację szablonu i spływanie zawiesiny podczas dalszej obróbki cieplnej.

## 15.7. Usuwanie szablonu i spiekanie

Spiekanie prowadzono w trójstrefowym piecu rurowym (Czyłok, Jastrzębie-Zdrój, Polska), wyposażonym w rurę ze szkła kwarcowego. Próbki umieszczano w środkowej strefie grzejnej (strefa 2), na specjalnie wykonanych saneczkach kwarcowych, zapewniających stabilne podparcie i minimalizujących ryzyko przemieszczenia się pian podczas procesu.

Strefy 1 i 3 pełniły funkcję stref wstępnego podgrzewania i wyrównywania rozkładu temperatury wzdłuż rury. We wszystkich seriach przyjęto, że strefy boczne osiągały niższą temperaturę maksymalną niż strefa środkowa, co ograniczało gradienty termiczne przy końcach próbki i wspomagało równomierne odgazowanie produktów rozkładu polimeru oraz gazów redukujących.

Cały proces prowadzono w atmosferze ochronno-redukującej Ar/H<sub>2</sub> (55/45). Szczegółowe parametry cyklu dla każdego szablonu przedstawiono na wykresie programu temperaturowego na Rys. 15.1.



Rys. 15.1 Zestawienie programów temperaturowych do procesu replikacji

## **15.8. Metody makroskopowe i analiza składu chemicznego**

### **15.8.1. Skaningowa mikroskopia elektronowa (SEM)**

Obserwacje mikrostruktury i morfologii prowadzono metodą SEM w dwóch ośrodkach badawczych:

- FEI Philips XL 40 Environmental Scanning Microscope (ESEM) z detektorem SE oraz systemem EDX – badania prowadzone w Michigan Technological University
- LEO 1430 VP współpracujący z systemem EDX Quantax 200 (detektor XFlash 4010) – badania prowadzone w Pracowni Analiz Instrumentalnych Uniwersytetu Mikołaja Kopernika.

Obserwacje powierzchni prowadzono na odłamanach fragmentach pian, a przekroje przygotowywano na próbkach zalanych żywicą epoksydową i poddanych obróbce metalograficznej (szlifowanie papierami SiC 320–2500, polerowanie zawiesinami diamentowymi 3  $\mu\text{m}$  i 1  $\mu\text{m}$ ). Próbkę do pracy w próżni napyłano warstwą przewodzącą Au/Pd.

### **15.8.2. Mikroanaliza rentgenowska EDX**

Analizy EDX (widma punktowe i mapy rozkładu pierwiastków) wykonywano w celu oceny jednorodności chemicznej szkieletu oraz identyfikacji obszarów wzbogaconych w pierwiastki stopowe (dla serii modyfikowanych) przy użyciu systemu zintegrowanego z mikroskopem FEI Philips XL 40 ESEM.

### **15.8.3. Dyfrakcja rentgenowska XRD**

Analizę fazową prowadzono na dyfraktometrze Philips X'Pert z detektorem X'Celerator Scientific przy użyciu promieniowania  $\text{CuK}\alpha$  w geometrii Bragga–Brentana. Pomiarzy miały charakter jakościowy i służyły identyfikacji faz krystalicznych materiału wyjściowego oraz produktów korozji po testach degradacyjnych. Parametry skanowania ustawiano (zakres  $2\theta$ , krok, czas/step) zgodnie z procedurami obowiązującymi w Michigan Technological University – gdzie część badań była wykonywana przez autorkę w ramach stażu naukowego.

### **15.8.4. Spektroskopia Ramana**

Produkty degradacji analizowano dodatkowo metodą mikrospektroskopii Ramana. Metoda ta służyła identyfikacji form tlenkowych i wodorotlenkowych żelaza oraz weryfikacji ewentualnych pozostałości organicznych.

### **15.8.5. Analiza termiczna TGA–FTIR**

Analizę termiczną rozkładu szablonów przeprowadzono z użyciem analizatora STA 449 F5 (Netzsch) sprzężonego ze spektrometrem FT-IR Vertex 70V (Bruker). Rejestrowano zmianę masy w funkcji temperatury oraz skład wydzielających się gazów, co posłużyło do doboru zakresu temperatur intensywnej pirolizy i zaprojektowania programu wypalania.

## **15.9. Analiza porowatości**

### **15.9.1. Porowatość w makroskali (analiza obrazów SEM)**

Porowatość i rozkład wielkości porów analizowano na obrazach SEM metodą binaryzacji w programie GIMP. Dla każdej próbki oceniano co najmniej pięć losowo wybranych pól widzenia, a wyniki uśredniano dla danej serii.

### **15.9.2. Porowatość całkowita – metoda Archimedesesa**

Porowatość całkowitą metodą Archimedesesa mierzono zgodnie z ASTM B962 [436] i ISO 2738 [437], na podstawie gęstości pozornej i teoretycznej materiału. Analizowano pięć niezależnych próbek w każdej serii, a wyniki podawano jako średnią  $\pm$  SD.

### **15.9.3. Mikro- i mezoporowatość – metoda BET**

Powierzchnię właściwą oraz mikro/mezoporowatość ścian porów wyznaczano metodą adsorpcji azotu (BET). Próbki odgazowywano w próżni w podwyższonej temperaturze, rejestrowano izotermy adsorpcji–desorpcji w temperaturze ciekłego azotu, a powierzchnię właściwą obliczano z liniowego zakresu izoterm BET.

## **15.10. Korozja i degradacja materiału**

### **15.10.1. Testy immersyjne – warunki statyczne**

Degradację oceniano w roztworze Hanksa w 37°C w warunkach statycznych. Próbki walcowe o średnicy i wysokości 1 mm zanurzano pojedynczo w 50 ml roztworu. W określonych odstępach czasu próbki wyjmowano, oczyszczano, suszono do stałej masy i ważono, aby określić ubytek masy. Po zakończeniu testu analizowano morfologię powierzchni i produkty korozji. Roztworu nie wymieniano podczas badania.

### **15.10.2. Testy degradacji w warunkach przepływowych**

Aby zasymulować warunki dynamiczne, zastosowano układ przepływowy o pojemności 2,5 l z pompą perystaltyczną. System utrzymywano w temperaturze 37°C, a próbki poddawano ciągłemu przepływowi płynu Hanksa przez 30 dni. Po zakończeniu badania oceniano ubytek masy i mikrostrukturę materiału.

### **15.10.3. Pomiar pH**

W tych samych punktach czasowych, w których wykonywano pomiary ubytku masy, rejestrowano pH roztworu przy użyciu pH-metru laboratoryjnego (dokładność  $\pm 0,01$ ), kalibrowanego buforami pH 4,00; 7,00; 10,00. Pomiar wykonywano w roztworze, w którym znajdowała się pojedyncza próbka; roztworu nie wymieniano, aby śledzić akumulację produktów degradacji.

## **15.11. Badania elektrochemiczne**

Badania elektrochemiczne przeprowadzono w celu ilościowej oceny podatności korozyjnej porowatych materiałów żelaznych oraz wpływu dodatków stopowych (Mn, Cu) i architektury rusztowania na kinetykę procesów elektrochemicznych w środowisku symulującym płyny ustrojowe. Analizy te uzupełniały testy degradacyjne metodą immersyjną i pozwalały wyznaczyć parametry korozyjne w warunkach kontrolowanych.

### **15.11.1. Układ pomiarowy i warunki eksperymentu**

Pomiary elektrochemiczne realizowano przy użyciu potencjostatu BioLogic SP-200 w klasycznym układzie trójelektrodowym. Badaną próbkę materiału porowatego stosowano jako elektrodę roboczą, platynowy drut pełnił funkcję elektrody pomocniczej, natomiast elektrodę odniesienia stanowiła elektroda Ag/AgCl.

Jako elektrolit stosowano roztwór Hanksa. Pomiary prowadzono w temperaturze  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ , w kontakcie roztworu z powietrzem, aby jak najwierniej odtworzyć warunki *in vitro* degradacji materiałów w środowisku biologicznym.

Przed pomiarem próbki zanurzano w elektrolicie i pozostawiano w warunkach spoczynkowych do ustalenia potencjału obwodu otwartego (OCP). Czas stabilizacji OCP wynosił 120 min, co umożliwiało częściowe uformowanie się warstwy produktów korozji na powierzchni materiału oraz osiągnięcie quasi-stanu równowagi elektrochemicznej na granicy faz metal–elektrolit.

### **15.11.2. Pomiary polaryzacji potencjodynamicznej**

Charakterystykę korozyjną materiałów określano metodą polaryzacji potencjodynamicznej. Krzywe polaryzacyjne rejestrowano w zakresie od  $-250$  mV do  $+250$  mV względem potencjału OCP. Prędkość skanowania wynosiła  $0,5$  mV/s, co ograniczało efekty przesunięcia potencjału równowagowego i zapewniało warunki zbliżone do quasi-stacjonarnych.

Na podstawie krzywych polaryzacyjnych wyznaczano potencjał korozyjny ( $E_{\text{corr}}$ ) i gęstość prądu korozyjnego ( $I_{\text{corr}}$ ) metodą ekstrapolacji odcinków Tafelowskich.  $I_{\text{corr}}$  traktowano jako wskaźnik szybkości degradacji elektrochemicznej, a  $E_{\text{corr}}$  jako miarę termodynamicznej skłonności do korozji w danym środowisku elektrolitycznym.

### **15.12. Badania biologiczne**

Badania biologiczne wykonał dr hab. Tomasz Jędrzejewski z Katedry Immunologii, Wydziału Nauk Biologicznych i Weterynaryjnych Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Autorka pracy uczestniczyła w opracowaniu koncepcji eksperymentów biologicznych, a interpretacja wyników i ich powiązanie z pozostałymi rezultatami stanowią jej autorski wkład.

#### **15.12.1. Przygotowanie próbek i sterylizacja**

Próbki porowatych materiałów metalicznych przed kontaktem z hodowlami komórkowymi sterylizowano, aby wyeliminować potencjalne zanieczyszczenia mikrobiologiczne. Próbki w pełni metaliczne sterylizowano przez inkubację w 70% etanolu przez 30 min, a próbki z powłokami lub warstwami wrażliwymi na rozpuszczalniki organiczne sterylizowano promieniowaniem UV ( $\lambda = 254$  nm) przez 30 min z każdej strony.

Po sterylizacji próbki trzykrotnie płukano jałowym buforem fosforanowym (PBS) i suszono w warunkach aseptycznych w komorze laminarnej. Tak przygotowane materiały wykorzystywano bezpośrednio do przygotowania ekstraktów.

#### **15.12.2. Przygotowanie ekstraktów**

Ekstrakty przygotowywano zgodnie z normami: ISO 10993-5 [438] oraz ISO 10993-12 [439]. Próbki inkubowano w odpowiednich pożywkach hodowlanych w stosunku masy próbek do objętości pożywki wynoszącym  $0,2$  g/mL. Ekstrakcję prowadzono przez 72 h w temperaturze  $37^{\circ}\text{C}$ , w atmosferze 5%  $\text{CO}_2$ .

Po inkubacji supernatanty oddzielano od próbek, odwirowywano w celu usunięcia cząstek stałych ( $2000 \times g$ , 10 min), a następnie filtrowano przez filtry o średnicy porów  $0,22 \mu\text{m}$ . Ekstrakty przechowywano w  $4^\circ\text{C}$  maksymalnie 48 h do czasu wykonania testów biologicznych. Pożywki inkubowane w tych samych warunkach, ale bez próbek, stanowiły kontrolę negatywną.

### **15.12.3. Linie komórkowe i warunki hodowli**

W badaniach wykorzystano cztery linie komórkowe:

- ludzkie komórki mięśni gładkich aorty (HASMC),
- ludzkie komórki śródbłonna żyły pępowinowej (HUVEC),
- mysie fibroblasty (L929),
- mysie makrofagi (RAW 264.7).

Komórki hodowano w standardowych warunkach ( $37^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$ , atmosfera wilgotna) w odpowiednich pożywkach z dodatkiem 10% surowicy płodowej bydlęcej (FBS) i antybiotyków (penicylina/streptomycyna). Komórki wysiewano do płytek hodowlanych po osiągnięciu 70–80% konfluencji. Do badań wykorzystywano komórki między 5. a 10. pasażem.

### **15.12.4. Test MTT**

Aktywność metaboliczną komórek po ekspozycji na ekstrakty materiałowe oceniano metodą MTT, czyli kolorymetryczną metodą *in vitro* służącą do oceny żywotności, proliferacji i cytotoksyczności komórek. Komórki wysiewano do 96-dołkowych płytek, inkubowano przez 24 h w celu adhezji, a następnie eksponowano na ekstrakty w różnych rozcieńczeniach (1:10, 1:6, 1:3, 1:1).

Po 24 i 48 h inkubacji (dla makrofagów 24 h) do każdego dołka dodawano roztwór MTT (bromek 3-[4,5-dimetylotiazolo-2-yl]-2,5-difenyłu). Po inkubacji kryształ formazanu rozpuszczano w DMSO, a absorbancję mierzono spektrofotometrycznie przy długości fali 570 nm. Wyniki przedstawiano jako procent przeżywalności względem kontroli (100%). Zgodnie z normą ISO 10993-5, spadek żywotności poniżej 70% uznawano za efekt cytotoksyczny.

### **15.12.5. Test LDH**

Uszkodzenie błon komórkowych oceniano na podstawie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) uwalnianej do pożywki. Po ekspozycji komórek na ekstrakty pobierano supernatanty i analizowano zawartość LDH metodą kolorymetryczną zgodnie z protokołem

producenta. Wyniki porównywano z kontrolą negatywną i pozytywną (komórki po całkowitej lizie).

#### **15.12.6. Oznaczanie cytokin – test immunoenzymatyczny**

W celu oceny potencjału pro- i przeciwzapalnego materiałów oznaczano stężenia wybranych cytokin prozapalnych TNF- $\alpha$  (czynnik martwicy nowotworów), IL-6, MCP-1 w supernatantach z hodowli HUVEC oraz RAW 264.7. Komórki inkubowano z ekstraktami materiałowymi przez 24 h.

Dodatkowo przeprowadzono eksperymenty w warunkach środowiska prozapalnego poprzez stymulację komórek lipopolisacharydem (LPS), co pozwoliło ocenić zdolność materiałów do modulowania odpowiedzi zapalnej. Stężenia cytokin oznaczano metodą testu immunoenzymatycznego (ang. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, ELISA) zgodnie z instrukcjami producenta. Wyniki normalizowano względem liczby żywych komórek, określonej metodą barwienia fioletem krystalicznym.

#### **15.13. Oprogramowanie**

Do obróbki i wizualizacji danych wykorzystywano oprogramowanie aparaturowe oraz pakiety OriginPro i Microsoft Excel.

#### **15.14. Analiza statystyczna**

Dane ilościowe przedstawiano jako średnie wartości  $\pm$  SD. Porównanie oznaczano dla  $n = 5$  próbek w każdej serii. Badania biologiczne (MTT, LDH, ELISA) wykonywano w trzech powtórzeniach ( $n = 3$ ).

Istotność różnic analizowano z zastosowaniem jednoczynnikowej ANOVA z testem post-hoc Tukeya ( $p < 0,05$ ), po uprzedniej ocenie normalności rozkładu (Shapiro–Wilk) i jednorodności wariancji (Levene).

Dane jakościowe (SEM/EDS, XRD, Raman) interpretowano porównawczo pomiędzy seriami oraz w odniesieniu do charakterystycznych cech mikrostruktury i produktów degradacji.

## **16. Otrzymywanie pian żelaznych: krytyczne etapy i stabilizacja procesu**

### **16.1. Wprowadzenie**

Już pierwsze próby wykazały, że zastosowana metoda wytwarzania jest bardzo wrażliwa na parametry pośrednie, takie jak jakość materiałów wyjściowych, sposób przygotowania próbek oraz warunki termiczne i atmosferyczne w piecu. Proces był wieloetapowy, a poprawność realizacji każdego etapu bezpośrednio wpływała na przebieg kolejnych. W praktyce uniemożliwiało to ich niezależną optymalizację i sprawiało, że błędy popełnione na wczesnym etapie prowadziły do nieodwracalnych zmian mikrostruktury materiału.

W efekcie część technologiczna badań stała się kluczowym elementem całego programu. Bez jej ustabilizowania nie dało się wiarygodnie rozdzielić wpływu architektury porów od wpływu defektów technologicznych na mikrostrukturę, przebieg degradacji i odpowiedź biologiczną materiału. Z tego względu zagadnienia technologiczne przedstawione w tym rozdziale należy traktować jako warunek poprawnej interpretacji wyników omówionych w dalszej części pracy.

W toku badań przeprowadzono ponad trzysta pełnych cykli syntezy, obejmujących przygotowanie próbek, usuwanie szablonu oraz spiekanie z kontrolowanym chłodzeniem pieca. Ograniczenie do jednego cyklu dziennie wynikało z podatności zawiesiny Fe/PVA na utlenianie, co wymagało przygotowywania próbek tuż przed procesem, oraz z długiego czasu trwania etapów wysokotemperaturowych. Równolegle prowadzono systematyczną analizę przebiegu procesu i charakteru uzyskiwanych struktur. Pozwoliło to stopniowo identyfikować parametry krytyczne i eliminować warianty prowadzące do niekontrolowanej zmienności strukturalnej.

Z praktycznego punktu widzenia etap optymalizacji technologii był bardziej czasochłonny niż właściwa charakterystyka materiału. Liczba próbek spełniających jednocześnie kryteria jednorodności mikrostrukturalnej, metalicznego charakteru szkieletu i skutecznego usunięcia szablonu była ograniczona. Uzyskanie serii próbek o porównywalnych parametrach strukturalnych było jednak warunkiem koniecznym do dalszej, wiarygodnej analizy zależności pomiędzy architekturą porowatą, mechanizmem degradacji i odpowiedzią biologiczną.

W kolejnych podrozdziałach omówiono kluczowe etapy przygotowania próbek oraz problemy technologiczne napotkane w trakcie badań, w szczególności związane z doбором proszku żelaza, zachowaniem szablonów polimerowych, kontrolą atmosfery procesowej oraz stabilnością układu piec–próżnia.

## **16.2. Materiały i charakterystyka szablonów**

### **16.2.1. Proszek żelaza**

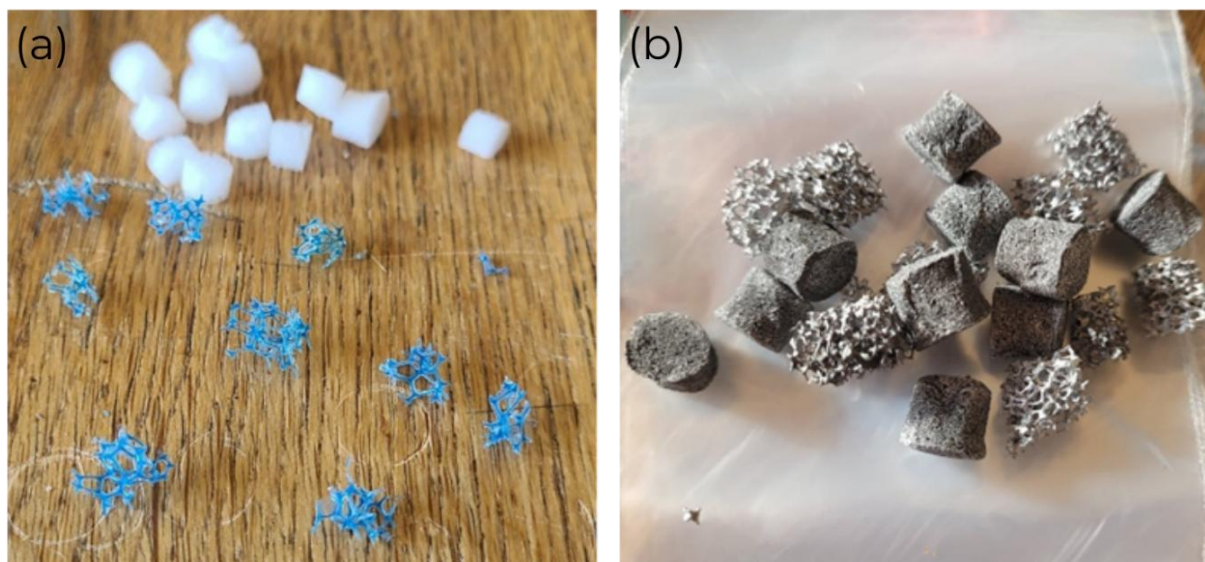
Podstawowym materiałem stosowanym w badaniach był proszek żelaza o czystości 99,9+% (Alfa Aesar). W początkowym etapie prac wykorzystywano frakcję 210  $\mu\text{m}$ , pochodzącą z wcześniejszych badań zespołu. Jednak podczas prób wytwarzania pian żelaznych wykazano, że cząstki o tak dużych rozmiarach nie tworzą stabilnych połączeń międzyziarnowych w warunkach zastosowanego spiekania w stanie stałym. Po usunięciu szablonu struktura zachowywała się jak luźny zbiór ziaren osadzonych w przestrzennej matrycy, bez ciągłości metalicznego szkieletu.

Próbki otrzymywane z tej frakcji proszku charakteryzowały się kruchością, częściową sypkością oraz brakiem zdolności do zachowania geometrii szablonu, co uniemożliwiało ich dalszą charakterystykę materiałową. Zastosowanie proszku o wielkości cząstek poniżej 10  $\mu\text{m}$  umożliwiło powstawanie ciągłej sieci mostków metalicznych pomiędzy ziarnami żelaza, co stanowiło warunek konieczny do uzyskania stabilnych, samonośnych pian metalicznych.

Na tym etapie wielkość cząstek proszku została jednoznacznie zidentyfikowana jako parametr krytyczny procesu i w dalszych badaniach była utrzymywana jako stała technologiczna.

### **16.2.2. Szablony polimerowe: melamina i poliuretan**

W pracy zastosowano dwa rodzaje szablonów polimerowych: melaminowy oraz poliuretanowy. Oba materiały charakteryzowały się otwartą, przestrzenną strukturą porowatą, jednak ich zachowanie podczas nagrzewania i usuwania termicznego było zasadniczo odmienne, co miało istotne konsekwencje technologiczne.



Rys. 16.1 (a) Szablony polimerowe stosowane do wytwarzania pian żelaznych. Niebieskie elementy to szablony z pianki poliuretanowej (PU), natomiast białe fragmenty to szablony z pianki melaminowej. (b) Próbkki o dwóch porowatościach powstałe na szablonych widocznych na zdjęciu a.

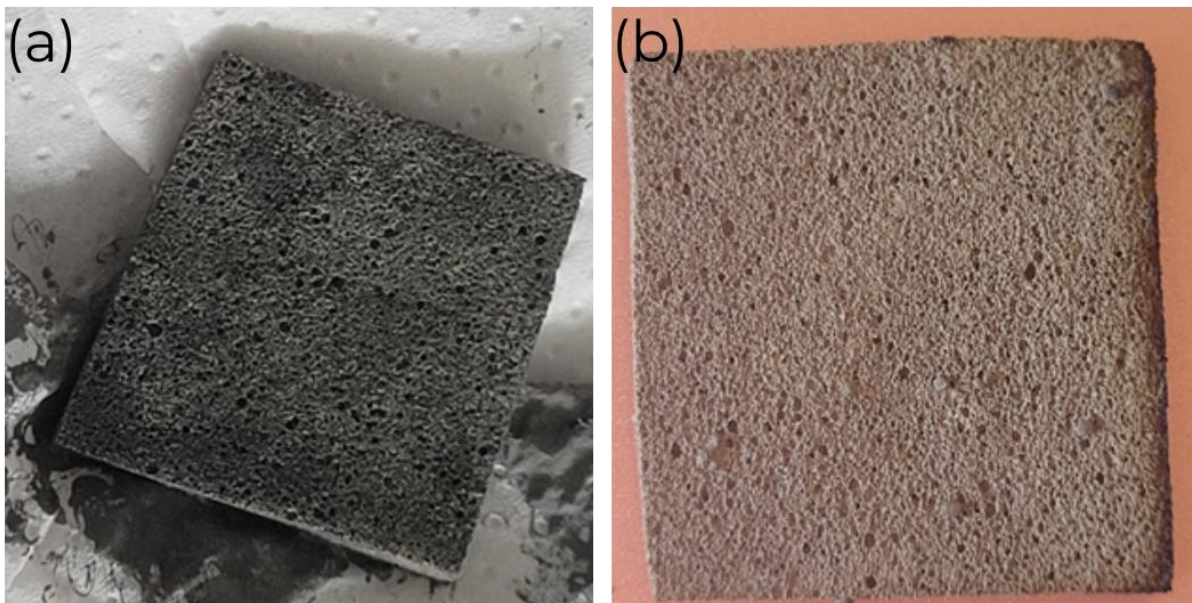
### 16.3. Przygotowanie zawiesiny Fe/PVA i impregnacja szablonu

Przygotowanie zawiesiny żelazowej okazało się znacznie trudniejsze, niż sugeruje prosty opis chemiczny. Zawiesina składała się z proszku Fe i wodnego roztworu PVA w proporcji 1:2 (m/m). Uzyskanie jednorodnej dyspersji wymagało wielu prób, ponieważ proszek żelaza miał tendencję do osiadania i tworzenia aglomeratów. Dopiero intensywne mieszanie o wysokim ścinaniu pozwoliło uzyskać stabilną, jednorodną zawiesinę. To pokazuje, że stopień dyspersji proszku Fe jest kluczowym parametrem procesu.

Kluczowe było także przygotowanie zawiesiny i pokrycie nią próbek polimerów bezpośrednio przed impregnacją. Próby na próbkach przygotowanych kilka godzin lub dzień wcześniej dawały gorsze efekty. Proszek częściowo się utleniał podczas oczekiwania na wstawienie do reaktora piecowego, mimo przechowywania w eksykatorze z środkiem suszącym.

Impregnacja szablonu wymagała dwóch cykli zanurzania. Pierwsze próby z jednym cyklem wykazały, że warstwa proszku jest zbyt cienka i nie utrzymuje struktury po pirolizie. Dopiero powtórne zanurzenie z krótkim, około 30-minutowym podsuszeniem próbki między cyklami pozwoliło uzyskać stabilną, równomiernie rozłożoną warstwę Fe. Porównanie próbki z zawiesiną przed suszeniem oraz po procesie spiekania zaprezentowano na Rys. 16.2.

## 16.4. Suszenie próbek — kluczowy etap stabilizujący strukturę



Rys. 16.2 Próbkę piany żelaznej przed suszeniem (a) oraz po procesie spiekania (b). Stan początkowy charakteryzuje się wysoką zawartością wilgoci i niską stabilnością mechaniczną, natomiast po spiekaniu struktura wykazuje trwale uformowaną, jednorodną porowatość.

Istotnym czynnikiem była również świeżość zawiesiny oraz czas pomiędzy jej przygotowaniem a impregnacją szablonów. Próby wykonywane z opóźnieniem, nawet przy przechowywaniu zawiesiny w warunkach suchych, prowadziły do pogorszenia jakości otrzymywanych struktur, co wiązano z częściowym utlenieniem proszku żelaza oraz zmianą reologii układu. Z tego względu zawiesinę przygotowywano bezpośrednio przed impregnacją, a proces nanoszenia prowadzono bezpośrednio po jej homogenizacji.

## 16.5. Usuwanie szablonu — zróżnicowane zachowanie melaminy i poliuretanu

Usunięcie szablonu polimerowego było jednym z najbardziej krytycznych etapów procesu wytwarzania pian żelaznych metodą replikacji przestrzennej. Skuteczność tego etapu determinowała zarówno zachowanie geometrii porów, jak i ciągłość oraz stabilność powstającego szkieletu metalicznego. Kluczowe znaczenie miał nie tyle sam dobór temperatury czy czasu obróbki, co charakter termicznego rozkładu materiału szablonu i dynamika wydzielania produktów pirolizy.

W niniejszej pracy stosowano dwa typy szablonów, a różnice między nimi wymusiły opracowanie dwóch odrębnych strategii usuwania. Zrozumienie tej konieczności było kluczowe dla stabilizacji całego procesu technologicznego.

### **16.5.1. Melamina – stabilna piroliza, łatwy do kontrolowania rozkład**

Melamina charakteryzuje się stosunkowo jednorodnym, jednofazowym rozkładem termicznym zachodzącym w zakresie około 350–400°C, prowadzącym do stopniowej deaminacji i tworzenia struktur typu melem/melon. Melem i melon to kolejne produkty kondensacji termicznej melaminy, zbudowane z jednostek heptazynowych, przy czym melem jest związkiem małowcząsteczkowym, a melon polimerową strukturą stanowiącą bezpośredni prekursor grafitycznego azotku węgla (g-C<sub>3</sub>N<sub>4</sub>) [440].

Przebieg tego procesu jest łagodny i dobrze kontrolowalny, co potwierdzają zarówno obserwacje procesowe, jak i literatura.

Rozkład melaminy:

- nie generuje gwałtownych emisji gazów,
- nie powoduje istotnych skoków ciśnienia w układzie,
- nie prowadzi do powstawania lepkich produktów kondensujących,
- pozostawia niewielką ilość pozostałości stałych.

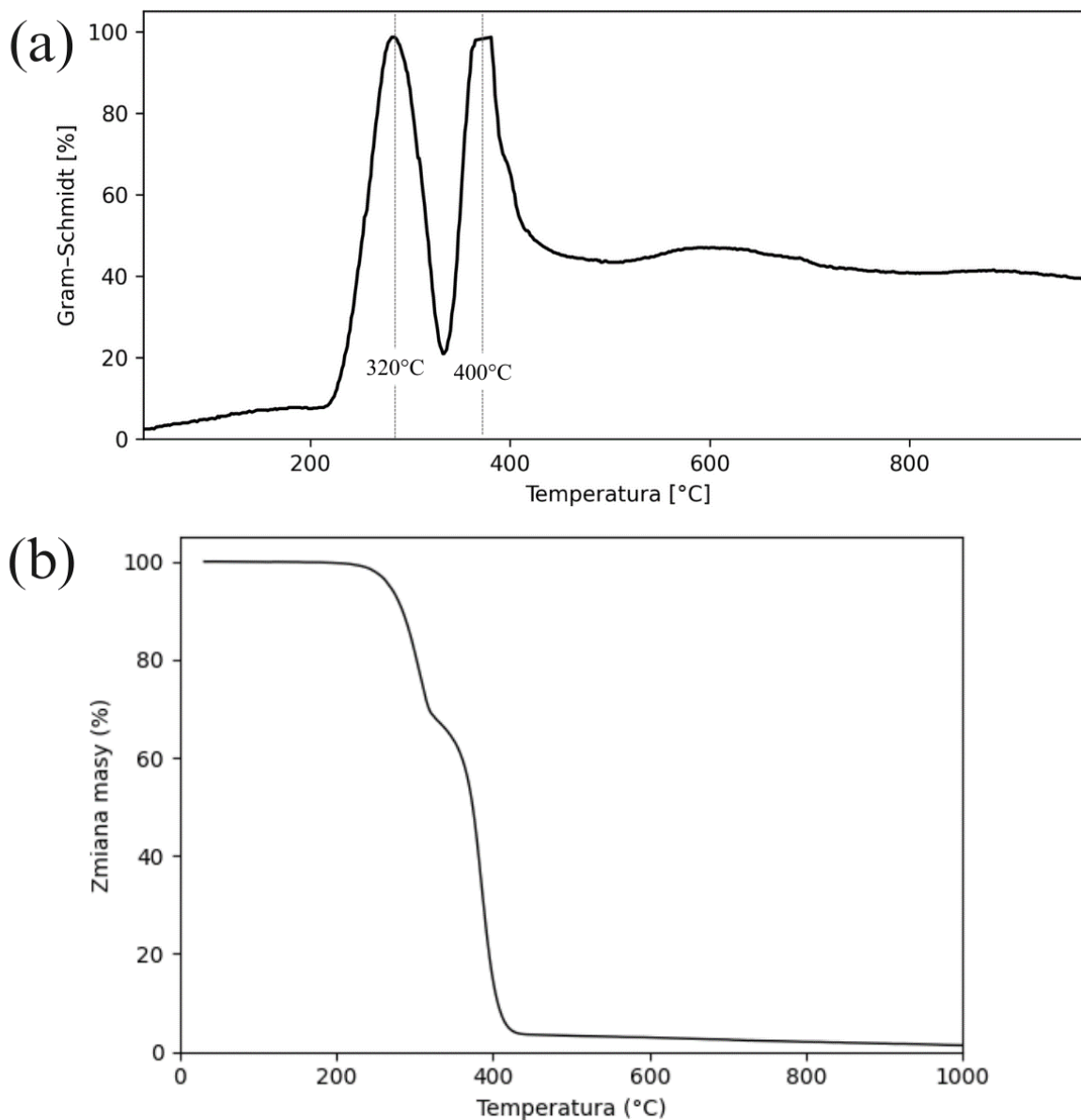
W praktyce przekładało się to na stabilny przebieg pirolizy, w którym struktura szablonu ulegała stopniowemu wypaleniu bez deformowania metalicznego szkicu utworzonego z proszku żelaza. Usuwanie melaminy realizowano poprzez ogrzewanie do 350°C, wygrzewanie przez 30 minut oraz prowadzenie procesu w stabilnej atmosferze Ar/H<sub>2</sub>. Jedynym obserwowanym problemem była lokalna karbonizacja ścian w przypadku niedostatecznej redukcji lub zbyt dużej grubości warstwy proszku, jednak efekt ten mógł być skutecznie ograniczany poprzez korektę warunków suszenia oraz dwukrotną impregnację zawiesiną Fe/PVA.

### **16.5.2. Poliuretan – dwufazowa, gwałtowna piroliza i problemy technologiczne**

Poliuretan wykazywał odmienny charakter, a jego rozkład termiczny był głównym źródłem trudności technologicznych. Analizy TG i EGA wskazują, że PU ulega gwałtownej, dwustopniowej pirolizie, generując intensywną emisję lotnych produktów w wąskich zakresach temperatur.

Na wykresie Gram–Schmidt’a (Rys. 16.3a) widoczne są dwa wyraźne maksima emisji, zlokalizowane w okolicach ~320°C oraz ~400°C, odpowiadające kolejnym etapom degradacji termicznej poliuretanu. Oba procesy zachodzą dynamicznie i prowadzą do szybkiego wydzielania znacznych ilości produktów gazowych, co wskazuje na nagłe rozrywanie łańcuchów polimerowych.

Krzywa TG (Rys. 16.3b) potwierdza ten charakter rozkładu. Zasadnicza utrata masy zachodzi w wąskim zakresie temperatur, a po pirolizie pozostaje około 14% masy początkowej jako zwęglone pozostałości stałe. Obecność tej frakcji tłumaczy skłonność do kondensacji ciężkich produktów oraz wtórnych procesów utleniania w układzie piecowym.



Rys. 16.3 Przebieg rozkładu termicznego poliuretanu podczas ogrzewania: (a) profil emisji lotnych produktów pirolizy w funkcji temperatury przedstawiony w ujęciu Gram-Schmidt (EGA), wskazujący na dwustopniowy, gwałtowny charakter degradacji; (b) krzywa termogravimetryczna obrazująca utratę masy próbki w funkcji temperatury oraz obecność zwęglonych pozostałości po zakończeniu procesu.

### 16.5.3. Implikacje technologiczne

Zgromadzone obserwacje jednoznacznie wskazują, że skuteczne usuwanie poliuretanu wymagało istotnie bardziej restrykcyjnych warunków procesowych niż w przypadku melaminy. Obejmowały one:

- obniżenie temperatury usuwania do około 320°C,
- wydłużenie czasu wygrzewania do 30–35 minut,
- kontrolowany, łagodny wzrost temperatury,
- zwiększony przepływ gazów obojętnych,
- regularne opróżnianie i rozmrażanie wymrażacza,
- szczególną ostrożność podczas etapu chłodzenia, ze względu na zwiększoną podatność PU na lokalne utlenianie.

Gwałtowny, dwufazowy charakter pirolizy poliuretanu stanowił główną przyczynę niestabilności procesu, prowadząc do zapadania się ścian porów, nieregularności strukturalnych oraz ograniczonej powtarzalności otrzymywanych pian. Dla podsumowania stworzono zestawienie w Tabeli 16.1.

Tabela 16.1 Porównanie zachowania melaminy i poliuretanu podczas pirolizy oraz ich konsekwencji technologicznych dla procesu replikacji przestrzennej.

| <b>Cecha kluczowa</b>                 | <b>Melamina</b>        | <b>Poliuretan</b>          |
|---------------------------------------|------------------------|----------------------------|
| Charakter pirolizy                    | Jednofazowy, stopniowy | Dwufazowy, gwałtowny       |
| Zakres temperatur rozkładu            | 350–400°C              | ~320–420°C                 |
| Intensywność emisji gazów             | Niska                  | Bardzo wysoka              |
| Stabilność ciśnienia w układzie       | Wysoka                 | Niska, skoki ciśnienia     |
| Pozostałość stała                     | Minimalna              | Znaczna (~14%)             |
| Produkty kondensujące                 | Brak                   | Obecne (lepkie frakcje)    |
| Ryzyko deformacji struktury           | Niskie                 | Wysokie                    |
| Powtarzalność procesu                 | Wysoka                 | Ograniczona                |
| Wymagania technologiczne              | Umiarkowane            | Wysokie, wymagają kontroli |
| Przydatność do stabilnej syntezy pian | Wysoka                 | Warunkowa                  |

Zestawienie to jednoznacznie wskazuje, że melamina stanowi szablon technologicznie bardziej przewidywalny i stabilny, natomiast zastosowanie poliuretanu wymaga kompromisu pomiędzy uzyskaną architekturą porowatą a kontrolą procesu i jego powtarzalnością.

#### **16.5.4. Znaczenie różnic w pirolizie dla jakości pian metalicznych**

Różnice w przebiegu pirolizy melaminy i poliuretanu bezpośrednio wpływały na jakość końcowych struktur metalicznych. Melamina pozwalała uzyskać stabilne i powtarzalne szkielety już na wczesnym etapie prac, natomiast użycie poliuretanu wymagało precyzyjnej kontroli parametrów procesu i stałego monitorowania stanu układu aparaturowego.

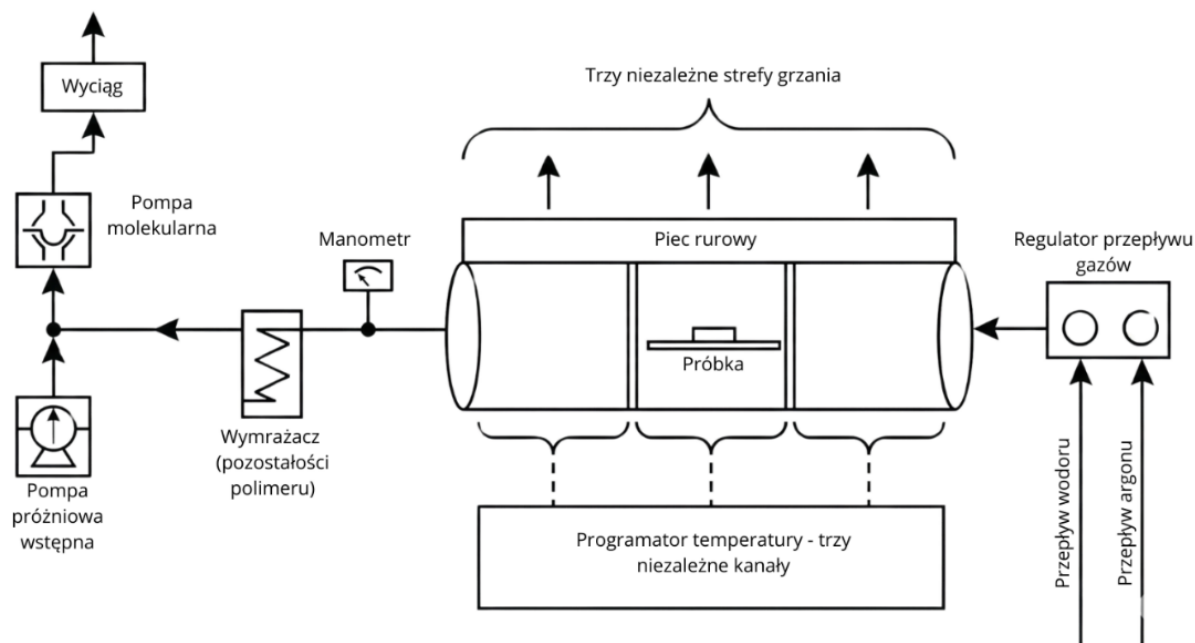
Dopiero właściwe dostosowanie programów temperaturowych do charakteru rozkładu obu szablonów pozwoliło uzyskać mechanicznie stabilne, jednorodne piany żelazne, spełniające wymagania mikrostrukturalne i materiałowe niezbędne do dalszych badań.

## 16.6. Atmosfera procesowa, układ próżniowy i diagnostyka nieszczelności

Skuteczność redukcji żelaza i stabilność procesu spiekania zależały bezpośrednio od jakości atmosfery procesowej oraz szczelności układu próżniowo-gazowego. Ze względu na wysoką podatność żelaza na utlenianie, nawet śladowe ilości tlenu w komorze pieca powodowały zauważalne zmiany barwy, twardości i integralności mechanicznej pian metalicznych. Kontrola atmosfery była więc jednym z kluczowych elementów stabilizacji całej technologii.

Schemat układu aparatury przedstawiono na Rys. 16.4. Przed każdym procesem spiekania komorę odpompowywano do ciśnienia około  $10^{-2}$  mbar, aby usunąć powietrze i parę wodną, po czym wprowadzano mieszaninę gazów procesowych. W początkowej fazie badań stosowano atmosferę Ar/H<sub>2</sub> w proporcji 95:5, zgodnie z wcześniejszymi pracami zespołu. Warunki te okazały się jednak niewystarczająco redukujące, próbki miały ciemne zabarwienie i niejednorodną powierzchnię, co wskazywało na obecność tlenków żelaza.

Próby prowadzone w czystym wodorze dawały efekt odwrotny do zamierzonego. Struktury były kruche, podatne na pękanie przy niewielkich obciążeniach i pozbawione metalicznego połysku. Charakter tych uszkodzeń oraz silnie redukujące warunki wskazywały na możliwość wystąpienia kruchości wodorowej, znanej dla niektórych metali przy wysokim udziale wodoru.



Rys. 16.4 Schemat procesowy układu aparatury wykorzystanego do spiekania próbek.

Systematyczne testy składu atmosfery pozwoliły wyznaczyć kompromisowe warunki procesu. Najlepsze rezultaty uzyskano przy zastosowaniu mieszaniny Ar/H<sub>2</sub> w proporcji 45:55, która zapewniała skuteczną redukcję tlenków żelaza i stabilizowała przebieg pirolizy szablonu polimerowego. Atmosfera ta wykazywała także większą odporność na krótkotrwałe wahania ciśnienia spowodowane obecnością produktów rozkładu polimerów, co miało istotne znaczenie dla powtarzalności procesu.

Kluczowym etapem optymalizacji była diagnostyka samego układu próżniowo-gazowego. W początkowym okresie badań obserwowano powtarzalny gradient jakości próbek. Struktury umieszczone bliżej wejścia gazu miały metaliczny połysk i wysoką spójność, natomiast próbki położone w kierunku wyjścia gazów były ciemnoszare, kruche i częściowo sypkie. Efekt ten występował niezależnie od rodzaju szablonu, składu atmosfery i przebiegu programu temperaturowego, co jednoznacznie wskazywało na przyczynę aparaturową, a nie procesową.

Szczegółowa analiza wykazała obecność niewielkiej nieszczelności w obszarze króćca rury kwarcowej, zlokalizowanej w miejscu fabrycznego spawu, poza elementami rutynowo demontowanymi i kontrolowanymi. Do jej identyfikacji zastosowano prostą, skuteczną metodę naciśnieniową z użyciem argonu, wspomaganą lokalnym podgrzewaniem i obserwacją tworzenia się pęcherzy na powierzchni połączeń. Usunięcie tej nieszczelności doprowadziło do całkowitego zaniku obserwowanych gradientów utlenienia oraz wyraźnej poprawy powtarzalności procesu.

Stabilizacja atmosfery procesowej i zapewnienie pełnej szczelności układu były warunkiem koniecznym do uzyskania jednorodnych, metalicznych pian żelaznych. Dopiero po ich spełnieniu możliwe było przejście do dalszych badań materiałowych, degradacyjnych i biologicznych bez ryzyka, że obserwowane różnice wynikają z niekontrolowanych czynników aparaturowych.

## **16.7. Problemy eksploatacyjne i awarie — ograniczenia aparaturowe w długotrwałych procesach wysokotemperaturowych**

W trakcie badań stało się jasne, że zmienność procesu wynika nie tylko z materiałów wyjściowych i parametrów technologicznych, ale także z aparatury, jej długotrwałej eksploatacji oraz awarii w warunkach wysokotemperaturowych i redukujących. Oznaczało to, że stabilność procesu zależała nie tylko od zaplanowanych warunków obróbki, ale także od aktualnego stanu technicznego układu.

Piec użyty w pracy był trójstrefowy i wyposażony w niezależne regulatory temperatury. Zapewniało to wysoką precyzję sterowania profilem cieplnym, ale zwiększało podatność układu na lokalne rozbieżności temperaturowe nawet przy krótkotrwałych usterkach. Podczas badań trzykrotnie doszło do awarii jednego z termostatów, co powodowało powstawanie lokalnych obszarów obniżonej temperatury wzdłuż rury kwarcowej. Zjawisko to wpływało na przebieg pirolizy szablonu i proces redukcji żelaza, a jego konsekwencje ujawniały się jako asymetria barwy, zróżnicowana twardość i lokalne różnice w spójności uzyskiwanych struktur.

Równolegle wyzwania stwarzał układ próżniowy. W trakcie pracy używano pompy wstępnej, a na dalszym etapie pompy molekularnej, uruchamianej po osiągnięciu ciśnienia około  $10^{-2}$  mbar. Oba elementy wymagały okresowych interwencji technicznych. Pompa próżniowa była dwukrotnie serwisowana, a spadki jej wydajności wiązano z zanieczyszczeniem oleju produktami pirolizy polimerów, które w niewielkich ilościach przedostawały się do kanałów transportujących gazy. Pompa molekularna była szczególnie wrażliwa na gwałtowne wahania ciśnienia podczas rozkładu poliuretanu i intensywnego wydzielania lotnych produktów.

W niektórych przypadkach konieczne było szybkie odciążenie układu przez krótkotrwałe rozłączanie i ponowny montaż wybranych elementów instalacji. Działania te pozwalały kontynuować proces, ale wiązały się z ryzykiem chwilowego pogorszenia szczelności i destabilizacji atmosfery procesowej, co mogło wpływać na powtarzalność próbek.

Istotnym elementem ochronnym układu był wymrażacz chłodzony ciekłym azotem, którego zadaniem było wychwytywanie cięższych frakcji produktów pirolizy i pary wodnej. W praktyce moduł ten był jednym z najbardziej newralgicznych punktów systemu. Podczas pracy ulegał cyklicznemu zapychaniu, najczęściej przez zamrażanie pary wodnej, co nasilało się przy niedostatecznie wysuszonych próbkach. Blokada wymrażacza prowadziła do ograniczenia przepływu gazów procesowych, nagłych zmian ciśnienia i konieczności natychmiastowej interwencji.

Wymrażacz regularnie czyszczono, zwykle raz w tygodniu, stosując stężone kwasy rozpuszczające produkty pirolizy poliuretanu. W sytuacjach krytycznych przeprowadzano czyszczenie awaryjne, polegające na czasowym wyłączeniu pieca, odłączeniu wymrażacza, rozmrożeniu jego zawartości i ponownym montażu układu z zachowaniem wysokiej szczelności. Działania te, choć skuteczne, podkreślały wrażliwość procesu na obecność wilgoci i lotnych produktów rozkładu.

Podczas długotrwałej eksploatacji zaobserwowano stopniowe szarzenie saneczek kwarcowych, interpretowane jako efekt dyfuzji atomów żelaza do powierzchni szkła

w warunkach wysokiej temperatury i redukującej atmosfery. Zjawisko to miało znaczenie praktyczne, ponieważ zmieniało lokalne właściwości cieplne podłoża i wpływało na jednorodność obróbki próbek, co z czasem wymuszało regularną wymianę elementów kwarcowych.

Opisane problemy eksploatacyjne nie miały charakteru incydentalnego, lecz stanowiły integralny element długotrwałych badań prowadzonych w wymagających warunkach procesowych. Ich identyfikacja i stopniowe eliminowanie były konieczne do osiągnięcia stabilności technologii i umożliwiły przejście do etapu badań materiałowych, degradacyjnych i biologicznych opartych na próbkach o kontrolowanej i powtarzalnej historii technologicznej.

## **16.8. Etapy optymalizacji procesu — od prób nieudanych do stabilnej technologii**

Proces optymalizacji przebiegał stopniowo, a każda seria prób pozwalała zidentyfikować nowe problemy i wprowadzić udoskonalenia. Pierwsze pięćdziesiąt prób kończyło się strukturami, które trudno było zaklasyfikować jako piany. Były czarne, kruche i często rozpadały się w proszek przy lekkim dotknięciu. Na tym etapie dominowały problemy z usunięciem szablonu, nieodpowiednim rozkładem temperatur oraz brakiem redukcji głębszych partii proszku. Próby na zawieszynie przygotowanej według niezweryfikowanych wcześniej schematów i przykładów literaturowych okazały się niewystarczające do stworzenia stabilnych struktur.

Kolejne sto prób przyniosło wyraźną poprawę. Struktury zaczęły przyjmować postać zwartej, choć nadal kruchej gąbki. Proces optymalizacji miał charakter iteracyjny i rozciągnięty w czasie. Każda kolejna seria prób ujawniała nowe ograniczenia procesu i wymuszała modyfikację założeń technologicznych. Początkowe etapy prac charakteryzowały się niską skutecznością otrzymywania stabilnych struktur.

Kolejna faza prac, obejmująca około sto cykli syntezy, przyniosła zauważalną poprawę jakości próbek. Struktury zaczęły przyjmować postać zwartej gąbki metalicznej, jednak nadal charakteryzowały się zmiennością jakościową. Próbki były najczęściej ciemnoszare lub czarne, a wzdłuż ich długości obserwowano wyraźne gradienty barwy między stroną wejścia i wyjścia gazów procesowych. Powierzchnia była niejednorodna, a w wielu przypadkach pojawiały się lokalne, iryzujące przebarwienia przypominające efekt interferencyjny cienkich warstw. Zjawiska te interpretowano jako obecność cienkich, niejednorodnych warstw tlenków żelaza,

powstających w wyniku lokalnych fluktuacji składu atmosfery i ograniczonej wymiany gazów w porowatej strukturze.

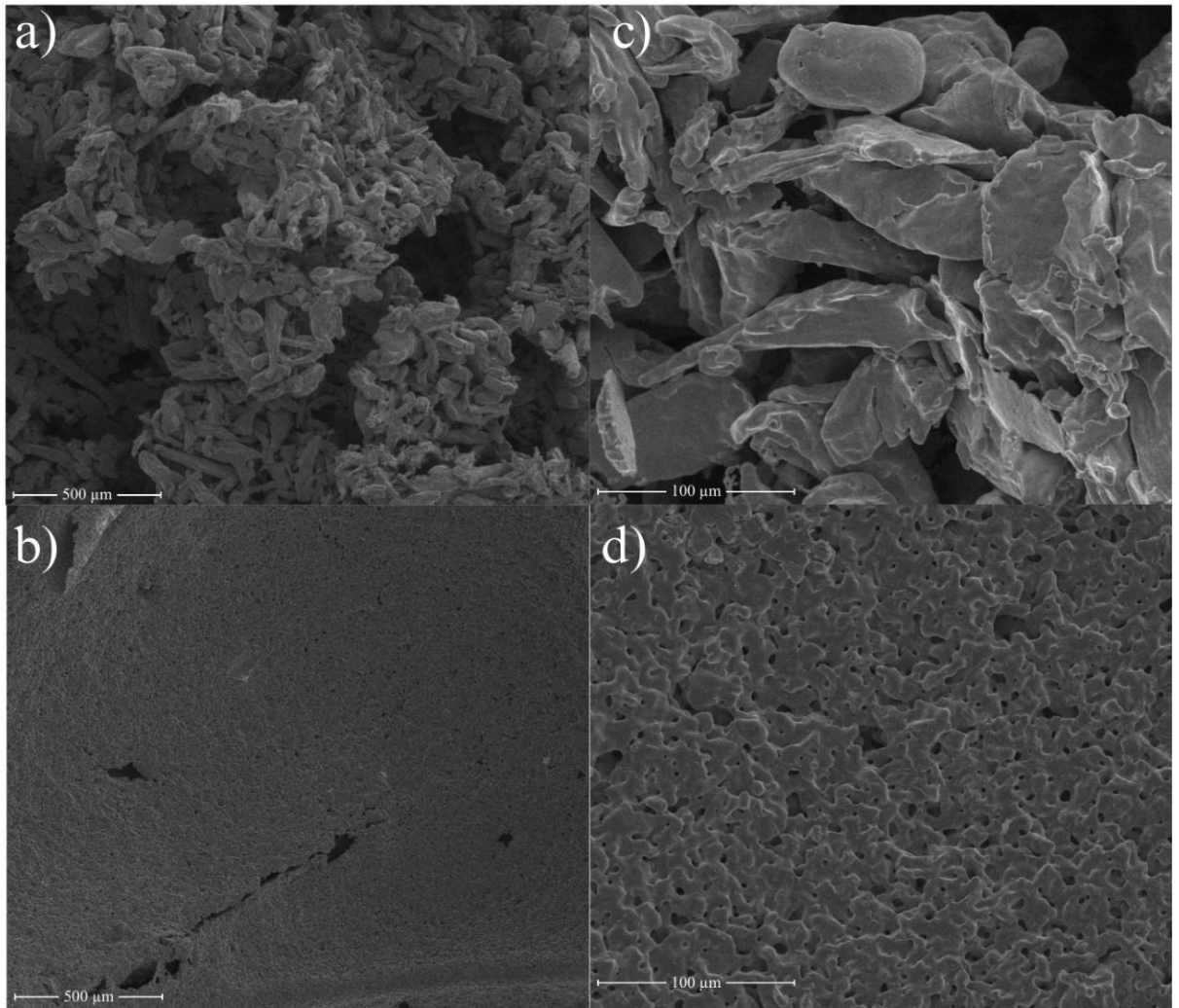
Przełom w jakości uzyskiwanych pian nastąpił dopiero po równoczesnym rozwiązaniu kilku kluczowych problemów technologicznych: zlokalizowaniu i usunięciu nieszczelności układu próżniowego, optymalizacji składu atmosfery procesowej do proporcji 45:55 (Ar:H<sub>2</sub>), dostosowaniu temperatury i przebiegu pirolizy do rodzaju szablonu oraz ustabilizowaniu warunków suszenia próbek po impregnacji. W końcowej fazie optymalizacji, obejmującej około pięćdziesiąt kolejnych prób, uzyskano wyraźną poprawę powtarzalności procesu. Około 70% otrzymanych struktur było jednorodnych, metalicznych, stabilnych mechanicznie i pozbawionych widocznych oznak wtórnego utlenienia.

Ostatecznie tylko część przeprowadzonych syntez spełniała jednocześnie kryteria jakościowe wymagane do dalszych analiz mikrostrukturalnych, elektrochemicznych i biologicznych. Z tego względu w kolejnych rozdziałach pracy skoncentrowano się na wąskiej, dobrze zdefiniowanej grupie próbek reprezentujących końcową, zoptymalizowaną wersję technologii, zamiast na dużej liczbie struktur o niejednorodnej i trudnej do odtworzenia historii technologicznej.

### **16.8.1. Wpływ wielkości cząstek proszku żelaza na jakość spiekania**

Jednym z kluczowych czynników powodzenia procesu okazała się wielkość cząstek proszku żelaza. W początkowym etapie badań stosowano proszek o średnicy ziaren około 210  $\mu\text{m}$ , co, jak wykazały obserwacje, uniemożliwiało powstanie ciągłej fazy metalicznej. Próbkę z takiej frakcji były sypkie, niespójne i wykazywały jedynie śladowy stopień scalenia. Wynikało to z faktu, że proces spiekania prowadzono w temperaturze 1200°C, znacznie poniżej temperatury topnienia żelaza (1538°C), przy zmniejszonym ciśnieniu. Ograniczało to mechanizm konsolidacji do dyfuzji w stanie stałym. Duże ziarna o niskiej energii powierzchniowej nie sprzyjały tworzeniu trwałych mostków międzyziarnowych w tych warunkach.

Zastosowanie proszku o wielkości cząstek <10  $\mu\text{m}$  radykalnie zmieniło przebieg procesu. Drobne ziarna, o znacznie większej powierzchni właściwej, umożliwiały intensywną dyfuzję powierzchniową i powstawanie mostków metalicznych nawet daleko poniżej punktu topnienia. Różnice te jednoznacznie potwierdzają obrazy SEM przedstawione na Rys. 16.5.



Rys. 16.5 Porównanie mikroarchitektury próbek żelaznych wykonanych z proszku o dużej ( $210\ \mu\text{m}$ ) i drobnej ( $<10\ \mu\text{m}$ ) wielkości ziarna. (a,c) próbki z proszku  $210\ \mu\text{m}$ ; (b,d) próbki z proszku  $<10\ \mu\text{m}$ .

W próbkach wykonanych z proszku o średnicy  $210\ \mu\text{m}$  obserwuje się zachowanie indywidualnego kształtu ziaren oraz brak ciągłych połączeń między nimi, co skutkuje bardzo niską wytrzymałością mechaniczną i brakiem cech właściwego spiekania. Z kolei próbki otrzymane z drobnej frakcji  $<10\ \mu\text{m}$  wykazują wyraźną ciągłość powierzchni, brak aglomeratów oraz częściowe „zatarcie” granic ziaren, będące bezpośrednim dowodem skutecznej konsolidacji w stanie stałym.

Istotne jest, że podobną jednorodność mikrostrukturalną uzyskiwano zarówno dla próbek przygotowanych na szablony melaminowych, jak i poliuretanowych, mimo zasadniczo odmiennego charakteru pirolizy obu materiałów. Wskazuje to jednoznacznie, że o powodzeniu spiekania decydowały przede wszystkim wielkość proszku oraz stabilność atmosfery procesowej, a nie sam rodzaj szablony.

## 16.9. Wpływ optymalizacji technologii na dalsze wyniki badań

Skuteczna optymalizacja procesu wytwarzania miała kluczowe znaczenie dla wszystkich dalszych etapów badań prezentowanych w niniejszej pracy. Próbki otrzymane w niestabilizowanych warunkach technologicznych wykazywały istotne odchylenia w niemal wszystkich analizowanych cechach funkcjonalnych, co uniemożliwiało ich wiarygodną interpretację. Szczególnie degradacja korozyjna takich materiałów przebiegała znacznie szybciej niż w próbkach otrzymanych w warunkach zoptymalizowanych. Wynikało to bezpośrednio z obecności resztek polimeru oraz wtórnych tlenków żelaza powstałych na etapie spiekania.

Różnice te miały jednoznaczne przełożenie na wyniki badań elektrochemicznych. Próbki zawierające obszary niedoredukowane lub wtórnie utlenione wykazywały odmienny charakter odpowiedzi anodowej, zwłaszcza w zakresie potencjałów rozpuszczania, co uniemożliwiało ich porównanie z materiałami metalicznymi. Istotne były także konsekwencje biologiczne. Obecność  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  lub  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  w strukturze pian prowadziła do innego profilu odpowiedzi komórkowej, obejmującego zarówno zmiany intensywności reakcji, jak i jej charakteru w czasie. Materiały te nie mogły być traktowane jako reprezentatywne dla zachowania porowatego żelaza metalicznego.

Opracowanie stabilnej, powtarzalnej technologii stało się warunkiem koniecznym do dalszych analiz. Tylko na podstawie próbek o kontrolowanej historii technologicznej możliwe było wiarygodne określenie wpływu:

- architektury porowatej na kinetykę degradacji,
- obecności i charakteru tlenków na odpowiedź elektrochemiczną,
- domieszek stopowych na bezpieczeństwo biologiczne,
- mikrostruktury na stabilność mechaniczną materiału.

Badania na strukturach z defektami procesu prowadziłyby do wyników trudnych do interpretacji lub mylących, maskując rzeczywisty wpływ analizowanych czynników materiałowych. Ostateczna wersja technologii, opracowana po ponad 2 latach systematycznych prac, stała się nie tylko metodą syntezy próbek, ale także podstawowym warunkiem poprawności i spójności całej części eksperymentalnej rozprawy.

W Tabeli 16.2 zestawiono kluczowe problemy technologiczne zidentyfikowane na etapie optymalizacji procesu wytwarzania pian żelaznych wraz z ich rzeczywistymi przyczynami oraz zastosowanymi działaniami korygującymi. Zestawienie to pokazuje, że jakość końcowych struktur była determinowana przez współdziałanie wielu czynników,

obejmujących zarówno rodzaj zastosowanego szablonu i warunki obróbki cieplnej, jak i stan techniczny oraz szczelność układu piec-próżnia.

Systematyczna eliminacja kolejnych źródeł niestabilności procesu pozwoliła na zwiększenie powtarzalności uzyskiwanych pian z poziomu poniżej 20% do około 70%. Uzyskany poziom kontroli technologicznej umożliwił przeprowadzenie dalszych badań właściwości mikrostrukturalnych, elektrochemicznych i biologicznych w sposób spójny i porównywalny, stanowiąc solidną podstawę dla wniosków formułowanych w kolejnych rozdziałach pracy.

Tabela 16.2 Zestawienie głównych problemów technologicznych, ich przyczyn oraz wdrożonych rozwiązań podczas optymalizacji procesu wytwarzania pian żelaznych.

| <b>Problem</b>                        | <b>Objawy / obserwacje</b>   | <b>Rzeczywista przyczyna</b>   | <b>Zastosowane rozwiązanie</b>   | <b>Efekt / poprawa</b>   |
|---------------------------------------|--|--|--|--|
| Pozostałości szablonu (melamina / PU) | sygnały polimerowe w widmach Raman; inkluzje w strukturze; obniżona wytrzymałość | niepełna piroliza; ograniczone odgazowanie; kondensacja produktów rozkładu PU                                | analiza TGA; wydłużenie etapów pirolizy; oddzielne programy temperaturowe                        | pełne usunięcie szablonu; brak sygnałów polimerowych; jednorodna struktura |
| Zapadanie się struktury               | kolaps porów; deformacje podczas nagrzewania                                     | gwałtowne odparowanie resztek wody (ciśnienie wewnętrzne); zbyt cienka warstwa Fe; niestabilność matrycy PVA | podwójne zanurzenie w zawieszynie; suszenie 95°C / 35 min  | stabilne ściany porów; zachowanie geometrii szablonu                       |
| Struktura sypka, krucha               | brak ciągłości strukturalnej; brak cech metalicznego spieku                      | brak efektywnego spiekania w $T < 1200^{\circ}\text{C}$ ; obecność tlenków; zbyt duże ziarna Fe              | zastosowanie proszku $< 10 \mu\text{m}$ ; atmosfera silnie redukująca                            | ciągły, samonośny szkielet metaliczny                                      |
| Silne utlenienie                      | szaro-czarne zabarwienie; matowa powierzchnia                                    | nieszczelność układu; zasysanie powietrza; utlenianie podczas chłodzenia                                     | uszczelnienie układu (test pęcherzykowy); stabilizacja przepływu; $\text{Ar}/\text{H}_2 = 45:55$ | metaliczny połysk; ograniczenie wtórnego utleniania                        |
| Gradient utlenienia                   | zróżnicowana barwa i twardość próbki   | lokalne zaburzenia atmosfery wynikające z nieszczelności   | uszczelnienie rury kwarcowej i złączy  | jednorodna redukcja w całej objętości próbki                               |

## **17. Struktura i porowatość jako zmienne sterujące degradacją: wyniki materiałowe**

### **17.1. Założenia i zakres analizy mikrostrukturalnej**

Rozdział ten pełni rolę fundamentu strukturalnego dla dalszej analizy kinetyki degradacji i odpowiedzi biologicznej, porządkując wpływ architektury porowatej i składu chemicznego pian żelaznych. Celem niniejszego rozdziału jest kompleksowa ocena mikrostruktury oraz rozmieszczenia pierwiastków w strukturach porowatych na bazie żelaza otrzymanych metodą replikacji przestrzennej przy użyciu szablonów polimerowych. Analiza ta stanowi istotny etap interpretacyjny pracy, ponieważ pozwala powiązać warunki technologiczne procesu wytwarzania z rozdz. 16 z rzeczywistą strukturą materiału, a następnie z jego właściwościami degradacyjnymi (rozdz. 18) i biologicznymi (rozdz. 19).

W szczególności rozdział ten odpowiada na następujące pytania badawcze:

- czy otrzymana struktura piany ma charakter jednorodny i ciągły,
- czy proces spiekania w stanie stałym doprowadził do skutecznego zespolenia ziaren proszku żelaznego (w obserwowanej skali),
- czy domieszki stopowe (Mn, Cu) są obecne w osnowie żelaza oraz jaki jest ich rozkład przestrzenny i ewentualna segregacja/fazy wtórne,

Struktura rozdziału została tak zaprojektowana, aby najpierw zaprezentować mikrostrukturę wzorcową pian z czystego żelaza, a następnie omówić wpływ zastosowanego szablonu (PU i melamina) oraz obecności pierwiastków stopowych.

#### **17.1.1. Przygotowanie próbek do analiz SEM i EDX – rozróżnienie trybów obrazowania**

Obrazy SEM prezentujące mikrostrukturę pian żelaznych (morfologię ścian porów, topografię powierzchni oraz stopień zespolenia ziaren) wykonano bezpośrednio na fragmentach próbek, bez wcześniejszego zatapiania w żywicy. Próbki stanowiły naturalne przełomy lub powierzchnie uzyskane przez delikatne odłamanie fragmentów piany, co pozwoliło obserwować rzeczywistą morfologię szkieletu metalicznego. Obrazy SEM przedstawiające przekroje pian oraz mapy rozkładu pierwiastków (analizy EDX, BSE) wykonano na próbkach przygotowanych jako przekroje zalane żywicą epoksydową i następnie mechanicznie polerowane. Taki sposób preparatyki umożliwił uzyskanie stabilnej, płaskiej powierzchni niezbędnej do analiz składu i obserwacji wewnętrznej struktury piany.

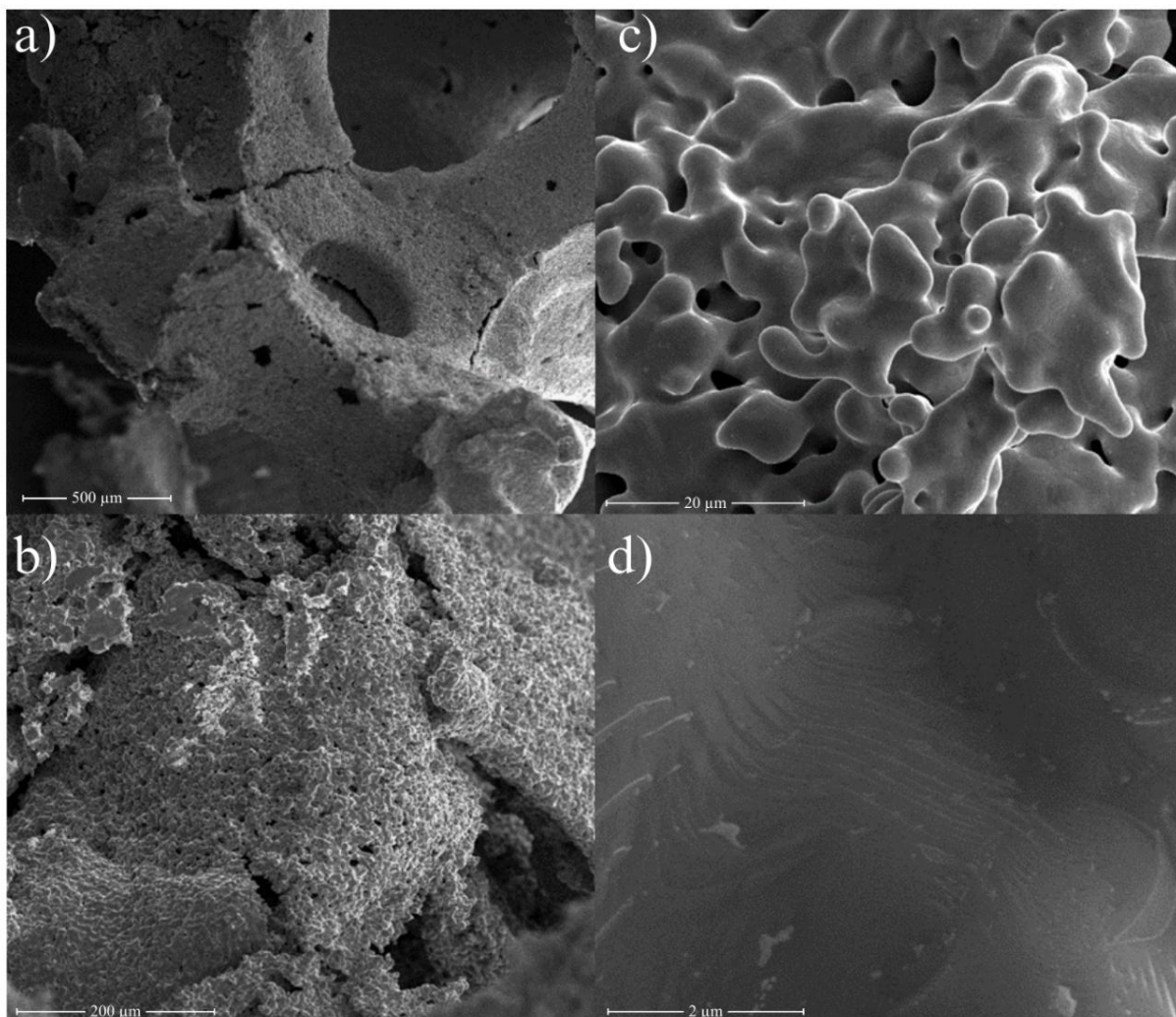
Ze względu na wysoką kruchość i porowatość materiału, całkowite wyeliminowanie śladów polerowania nie było możliwe. W obrazach BSE widoczne są lokalne rysy i smugi, będące artefaktem obróbki mechanicznej. Nie odzwierciedlają one rzeczywistej mikrostruktury pian i nie powinny być interpretowane jako defekty materiałowe. Nie wpływają jednak na wiarygodność jakościowej i ilościowej oceny rozkładu pierwiastków ani ogólnej jednorodności struktury.

Tym samym obrazy SEM powierzchniowe stanowią podstawę do analizy morfologii i mechanizmu spiekania, natomiast obrazy przekrojowe wraz z mapami EDX pozwalają na ocenę jednorodności chemicznej oraz sposobu rozmieszczenia dodatków stopowych w osnowie żelaza.

## **17.2. Mikrostruktura pian z czystego żelaza na szablonie poliuretanowym**

Mikrostruktura pian z czystego żelaza otrzymanych na szablonech poliuretanowych stanowi punkt odniesienia dla dalszych analiz porównawczych. Struktura pian otrzymanych na szablonie poliuretanowym została przyjęta jako układ referencyjny, natomiast mikroarchitektura pian melaminowych analizowana jest w ujęciu porównawczym, z uwagi na jej większą heterogeniczność oraz rolę modyfikującą przebieg degradacji.

Obserwacje SEM wykonane przy użyciu detektora SE przedstawione na Rys. 17.1 ujawniły jednorodną, trójwymiarową sieć otwartych porów połączonych w regularny, ciągły szkielet metaliczny. Pory wykazują charakterystyczną geometrię odwzorowującą topologię pierwotnego szablону PU, co potwierdza skuteczność procesu replikacji przestrzennej. Średnica porów mieściła się w zakresie 0,8–1,6 mm, co wskazuje na makroporowatą, otwartą architekturę sprzyjającą intensywnemu kontaktowi powierzchni metalu z otaczającym środowiskiem. Rozkład porów był stosunkowo równomierny, a ich granice dobrze zdefiniowane, co potwierdza skuteczność procesu replikacji przestrzennej.



Rys. 17.1 Zestawienie obrazów SEM prezentujących mikrostrukturę szkieletu z czystego żelaza wykonaną na szablonie poliuretanowym. Część obrazów opublikowano wcześniej w [280].

Morfologia ścian porów odgrywa kluczową rolę. Przy dużych powiększeniach obserwuje się gładką, falistą powierzchnię o cechach metalicznego mostkowania, charakterystyczną dla spiekania w stanie stałym [261]. Granice pierwotnych ziaren proszku są w znacznym stopniu zatarte, a struktura wykazuje oznaki zlania się cząstek w jednorodny szkielet. Nie stwierdzono obecności luźnych, niezwiązanych ziaren, co jednoznacznie potwierdza skuteczne zespolenie proszku podczas wygrzewania.

Taka mikrostruktura, korzystna pod względem integralności mechanicznej, może jednak prowadzić do zwiększonej ekspozycji powierzchni metalu oraz potencjalnie ograniczać stabilizację warstw produktów korozji. Kwestie te zostaną zweryfikowane w badaniach degradacyjnych opisanych w rozdziale 18.

Nie zaobserwowano intensywnych mikropęknięć ani stref rozwarstwienia, co wskazuje na stabilne warunki gradientu temperatury oraz skuteczną redukcję tlenków powierzchniowych w atmosferze  $H_2$ . W niektórych obszarach widoczne są lokalne mikropory wtórne,

prawdopodobnie powstałe w wyniku uwalniania gazów podczas termicznego rozkładu szablonu, jednak nie wpływają one na ciągłość konstrukcyjną.

Uzyskana mikrostruktura spełnia kryteria funkcjonalnej piany metalicznej: jest nośna, jednorodna i pozbawiona defektów, które wykluczałyby ją z dalszych badań degradacyjnych i biologicznych. Obrazy SEM stanowią silny dowód, że zastosowana technologia umożliwia otrzymanie materiału o stabilnej, powtarzalnej morfologii, istotnej z perspektywy potencjalnych zastosowań biomedycznych.

Charakter mikrostruktury prób referencyjnych jest typowy dla pian uzyskanych w procesie spiekania dyfuzyjnego, z dominującą ciągłością metalicznego szkieletu oraz efektywnym połączeniem ziaren proszku Fe.

### **17.2.1. Wpływ rodzaju szablonu na mikrostrukturę pian z czystego Fe**

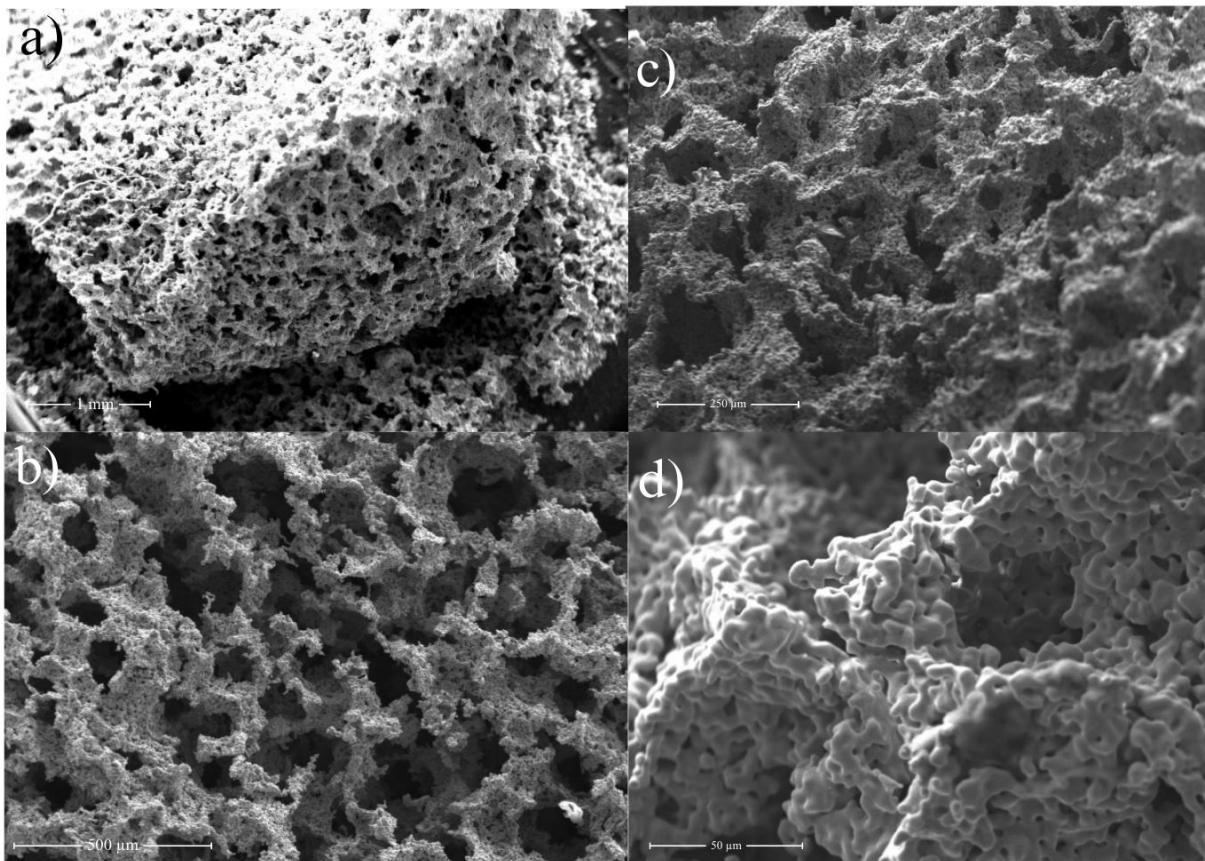
Porównanie mikrostruktur pian otrzymanych na szablonach poliuretanowych i melaminowych ujawnia istotny wpływ charakteru nośnika polimerowego na końcową morfologię szkieletu metalicznego.

Szablony poliuretanowe mają elastyczną strukturę komórkową i stopniowo ulegają rozkładowi termicznemu [441], [442], co sprzyja równomiernemu odślanianiu porów i stabilnemu osadzaniu proszku żelaznego. W efekcie powstają struktury o gładkich ścianach, jednolitym rozkładzie porów i wysokiej ciągłości szkieletu.

W przypadku melaminy degradacja szablonu przebiega gwałtowniej, a materiał kruszy się i fragmentuje w wyższych temperaturach [443], [444]. W obrazie SEM pian żelaznych na szablonie melaminowym (Rys. 17.2) widoczne są:

- większa nieregularność geometrii porów,
- zwiększona chropowatość ścian,
- lokalna obecność aglomeratów oraz mikrodefektów,
- mniej homogeniczny rozkład grubości ścian porów.

W próbkach wykonanych na melaminie obserwuje się także większą zmienność topografii. Obok obszarów poprawnie zespolonych występują fragmenty o wyraźnie porowatej, ziarnistej strukturze, co świadczy o mniej efektywnym procesie dyfuzji powierzchniowej. Granice między ziarnami są lokalnie bardziej czytelne, co sugeruje niepełne scalenie w porównaniu do struktur PU.



Rys. 17.2 Zestawienie SEM o różnej rozdzielczości przedstawiające piany żelazne na szkielecie melaminowym. Część obrazów opublikowano wcześniej w [280].

Różnice te nie wynikają z parametrów spiekania ani charakterystyki proszku, lecz bezpośrednio z odmiennej kinetyki degradacji szablonów i mechaniki ich rozkładu. Typ szablonu jest więc istotnym czynnikiem determinującym mikrostrukturę pian metalicznych. Jego dobór wpływa nie tylko na geometrię makroporów, ale także na jakość zespolenia cząstek w skali mikro.

Pod względem integralności morfologicznej i jednorodności geometrycznej bardziej uporządkowaną strukturę mają próbki wykonane na szablonie PU. Charakteryzują się ciągłym szkieletem i niższym udziałem defektów.

Porównanie to potwierdza, że optymalizacja procesu wymaga nie tylko kontroli atmosfery i temperatury, ale także świadomego doboru materiału szablونowego jako integralnej części systemu technologicznego.

Analiza mikrostrukturalna wykazała, że dla późniejszych właściwości degradacyjnych kluczowe znaczenie ma nie tylko stopień zespolenia ziaren, ale przede wszystkim architektura geometryczna determinowana typem szablonu. Cienkościenne, jednorodne struktury PU sprzyjają intensywnemu transportowi jonów i szybkiemu odsłanianiu świeżych powierzchni

metal. Z kolei bardziej zróżnicowana struktura melaminowa, mimo większej chropowatości, lepiej stabilizuje warstwy produktów korozji i przechodzi w reżim częściowo pasywny.

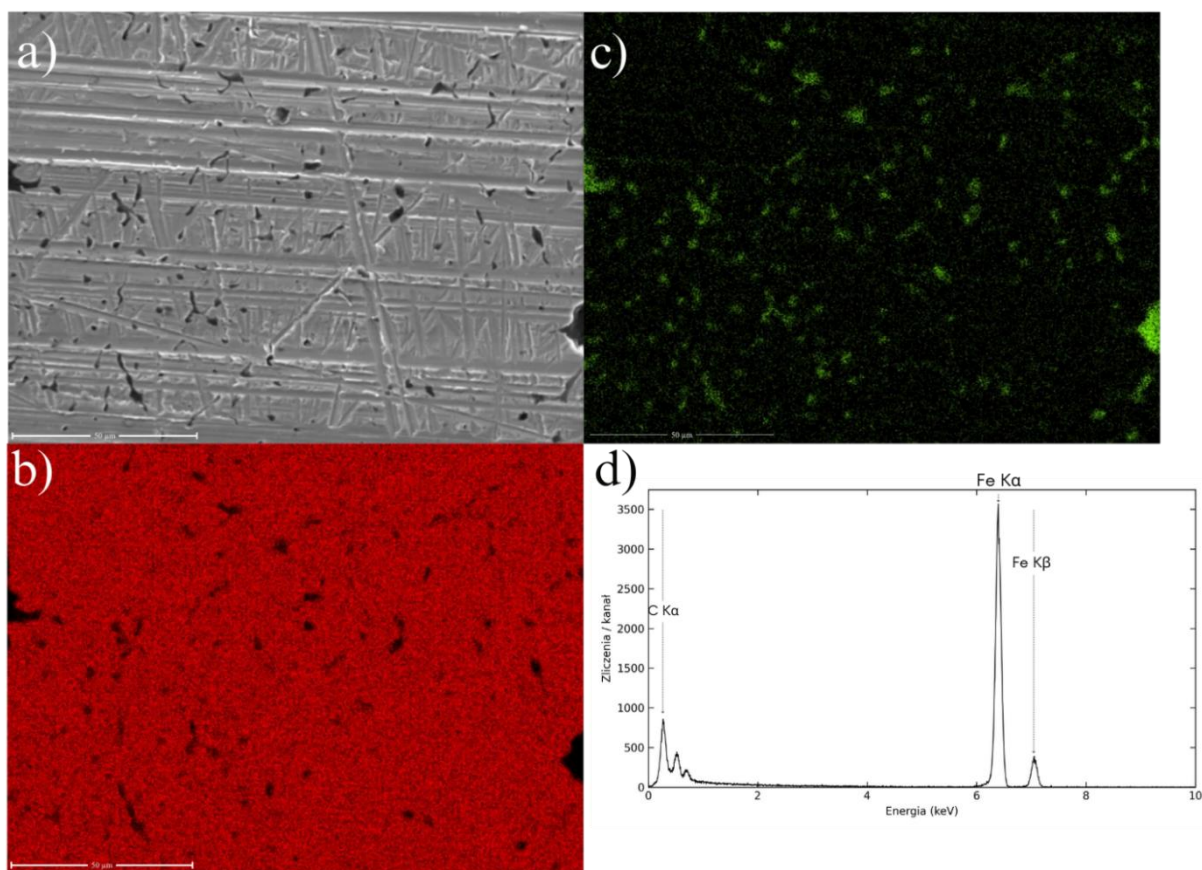
Należy podkreślić, że architektura o dużych, regularnych porach (0,8–1,6 mm) i wysokiej otwartości, typowa dla pian PU, jest morfologicznie bliższa strukturom gąbczastym kości niż środowisku naczyniowemu [445]. Taka makroporowatość sprzyja osteointegracji i przerastaniu tkanki kostnej [446], [447], jednak w implantach naczyniowych może prowadzić do nadmiernej destabilizacji mechanicznej i przyspieszonej degradacji. W stentach naczyniowych pożądana jest bardziej zwarta, regularna mikroarchitektura o mniejszych porach, sprzyjająca stabilności strukturalnej i kontrolowanej bioresorpcji.

W przeciwieństwie do struktur z szablonu PU, mikroarchitektura pian melaminowych o mniejszych porach i większej zwartości szkieletu może być bardziej odpowiednia do wybranych zastosowań naczyniowych. Taki typ struktury sprawdzi się jako bioresorbowalne rusztowanie ściany naczynia, szczególnie w obszarach o umiarkowanym obciążeniu hemodynamicznym, gdzie ważny jest kompromis między stabilnością mechaniczną, kontrolowaną degradacją i integracją z komórkami śródbłonna.

### **17.3. Obecność węgla w analizie EDX – interpretacja**

Analiza składu pierwiastkowego metodą EDX przeprowadzona dla pian z czystego żelaza, przedstawiona na Rys. 17.5, wykazała lokalnie podwyższone sygnały węgla. W analizie półilościowej EDX mogą one osiągać wartości rzędu kilku–kilkunastu at.%. Ze względu na ograniczenia metody EDX w oznaczaniu pierwiastków lekkich, wartości te mają charakter orientacyjny i nie powinny być interpretowane jako rzeczywisty skład objętościowy materiału.

Taka zawartość nie jest charakterystyczna dla czystego Fe i sugeruje istnienie zewnętrznego źródła tego pierwiastka, niezwiązanego z użytym proszkiem metalicznym.



Rys. 17.3 Obrazy SEM oraz analiza EDX przekroju pian z czystego żelaza przygotowanych metodą replikacji na szablonach poliuretanowym i melaminowym. Próbkę zatopiono w żywicy epoksydowej i poddano polerowaniu w celu uzyskania płaskiej powierzchni przekroju. (a) Obraz SEM (detektor SE) przedstawiający mikrostrukturę szkieletu metalicznego po przygotowaniu metalograficznym. (b) Mapa dystrybucji żelaza (Fe) potwierdzająca jednorodne rozmieszczenie pierwiastka w obrębie struktury oraz brak lokalnej segregacji. (c) Mapa dystrybucji pozostałości węgla, których pochodzenie wyjaśniono w roz. 17. (d) Widmo EDX potwierdzające dominujący udział Fe oraz obecność C i niewielkich ilości tlenu, wskazujących na śladowe produkty utlenienia i pozostałości organiczne.

Wyraźnie większą ilość węgla zarejestrowano w próbkach wytworzonych na szablonie melaminowym w porównaniu z próbkami opartymi na strukturze poliuretanowej. Wynika to z odmiennego mechanizmu degradacji termicznej melaminy, który jest bardziej gwałtowny i sprzyja powstawaniu trwałych, zwęglonych pozostałości osadzających się na powierzchni formującego się szkieletu metalicznego. Produkty te mogą ulegać wtórnej karbonizacji, szczególnie w obszarach o ograniczonej dyfuzji gazów, takich jak wnętrza porów i strefy styku ziaren, co potwierdzają widma Ramana (rozd. 17.7).

W przypadku szablonów PU proces rozkładu przebiega bardziej kontrolowanie i stopniowo, co sprzyja skuteczniejszemu usuwaniu produktów pirolizy i ogranicza zwęglanie powierzchni metalu. Ta różnica tłumaczy obserwowany kontrast w intensywności sygnałów węgla pomiędzy badanymi seriami próbek.

Nie można całkowicie wykluczyć udziału węglowych osadów pochodzących z atmosfery procesowej, jednak dominującym źródłem węgla są produkty termicznej degradacji

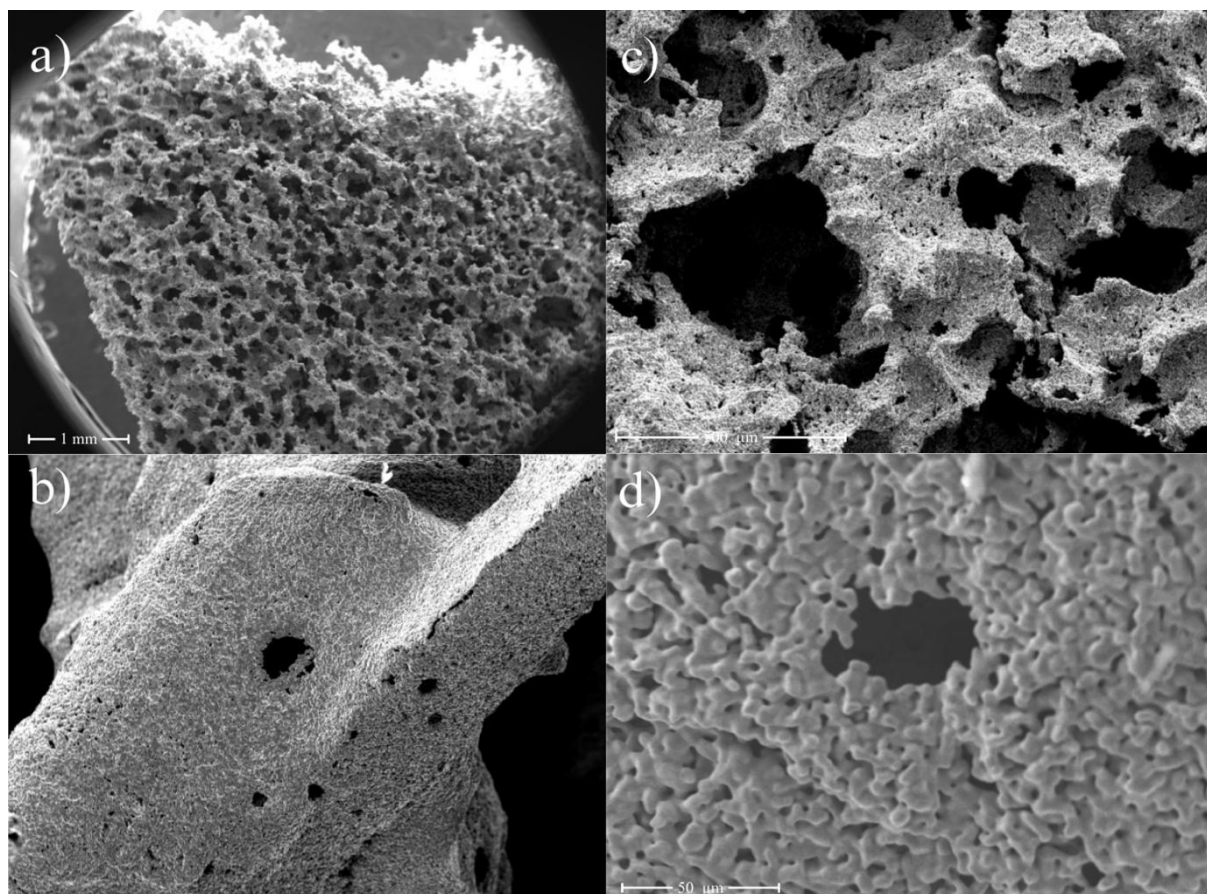
szablonów polimerowych, szczególnie melaminy. To potwierdza, że nawet w zoptymalizowanych warunkach technologicznych całkowite usunięcie produktów degradacji szablonu jest trudne i stanowi kompromis między skutecznością wypalenia a zachowaniem integralności strukturalnej piany.

Z punktu widzenia funkcjonalnego obecność resztkowego węgla może lokalnie modyfikować właściwości elektrochemiczne powierzchni, prowadząc do powstawania mikroobszarów o zmienionym potencjale, sprzyjających inicjacji heterogenicznych procesów korozyjnych, co zostanie zweryfikowane w rozdz. 18. Może to wpływać na lokalną dynamikę degradacji oraz charakter warstwy produktów korozji. W kontekście zastosowań biomedycznych węgiel może także zmieniać charakter interakcji materiał–środowisko biologiczne, modyfikując adsorpcję białek oraz początkową odpowiedź komórkową, co należy uwzględnić przy interpretacji wyników badań biologicznych i degradacyjnych.

Jednocześnie jednorodność rozkładu żelaza potwierdzona mapowaniem EDX wskazuje na prawidłowy przebieg procesu spiekania i utworzenie ciągłego, zintegrowanego szkieletu metalicznego. Obecność węgla należy traktować jako efekt technologicznego kompromisu między skutecznym usuwaniem szablonu a zachowaniem stabilności mechanicznej i morfologicznej pian żelaznych. Zaobserwowane pozostałości węgla to element mikrochemicznego tła struktury, który nie dominuje składu materiału, lecz może lokalnie modulować przebieg procesów degradacyjnych i odpowiedź biologiczną analizowane w kolejnych rozdziałach.

#### **17.4. Mikrostruktura pian stopowych Fe–Mn i Fe–Cu – analiza SEM**

Obrazy SEM pian otrzymanych ze stopów Fe–Mn oraz Fe–Cu, analizowane zarówno w skali makro-, jak i mikrostrukturalnej przedstawione zbiorczo na Rys. 17.4, nie ujawniły istotnych różnic morfologicznych w porównaniu do pian z czystego żelaza wytwarzanych w analogicznych warunkach technologicznych. Niezależnie od rodzaju zastosowanego dodatku stopowego oraz jego zawartości, badane struktury charakteryzowały się typową dla spiekanych pian metalicznych, trójwymiarową siecią połączonych ścian porów o nieregularnym, gąbczastym charakterze oraz zachowanej ciągłości szkieletu.



Rys. 17.4 Zestawienie obrazów o różnej rozdzielczości SEM próbek FeMn (a – b) oraz FeCu (c – d). Część obrazów opublikowano wcześniej w [280].

Powierzchnie ścian porów wykazywały jednorodną morfologię, bez obecności luźnych, niezwiązanych ziaren proszku, stref porowatości pierwotnej ani wyraźnych obszarów niezspolonych. Świadczy to o skutecznym przebiegu procesu spiekania w stanie stałym również w obecności pierwiastków stopowych. Na dostępnych powiększeniach nie odnotowano istotnych zmian w zakresie wielkości porów, stopnia zespolenia cząstek ani charakteru chropowatości powierzchni w stosunku do pian z czystego Fe.

Zarówno mangan, jak i miedź nie tworzyły morfologicznie rozróżnialnych faz wtórnych widocznych w obrazie SEM. Brak wyraźnego kontrastu fazowego pomiędzy osnową a ewentualnymi obszarami wzbogaconymi w pierwiastki stopowe sugeruje, że dodatki te występują głównie w postaci roztworów stałych w osnowie żelaza lub w formie dyspersyjnej o rozmiarach poniżej granicy rozdzielczości detektora SE.

W przypadku stopów Fe–Mn obserwacje te są zgodne z wysoką rozpuszczalnością manganu w żelazie i jego tendencją do homogenicznych roztworów substytucyjnych, które nie powodują zmian w topografii powierzchni w skali obserwowalnej mikroskopowo. Również w próbkach Fe–Cu, pomimo ograniczonej rozpuszczalności miedzi w żelazie, opisanej

w rozdziale 11.3.4 w SEM nie stwierdzono wizualnych oznak segregacji czy formowania odrębnych wydzielen.

Uzyskane obrazy SEM wskazują, że zastosowane dodatki stopowe nie modyfikują istotnie geometrii porów ani architektury strukturalnej pian, a mikrostruktura końcowa jest w dominującym stopniu determinowana przez parametry procesu replikacji i spiekania oraz charakter zastosowanego szablonu porotwórczego, a nie przez sam skład chemiczny stopu.

Oznacza to, że obserwowane w dalszych rozdziałach różnice w kinetyce degradacji stopów Fe–Mn i Fe–Cu mają charakter przede wszystkim elektrochemiczny, a nie morfologiczny, co wzmacnia interpretację mechanizmów korozyjnych przedstawionych w części degradacyjnej pracy.

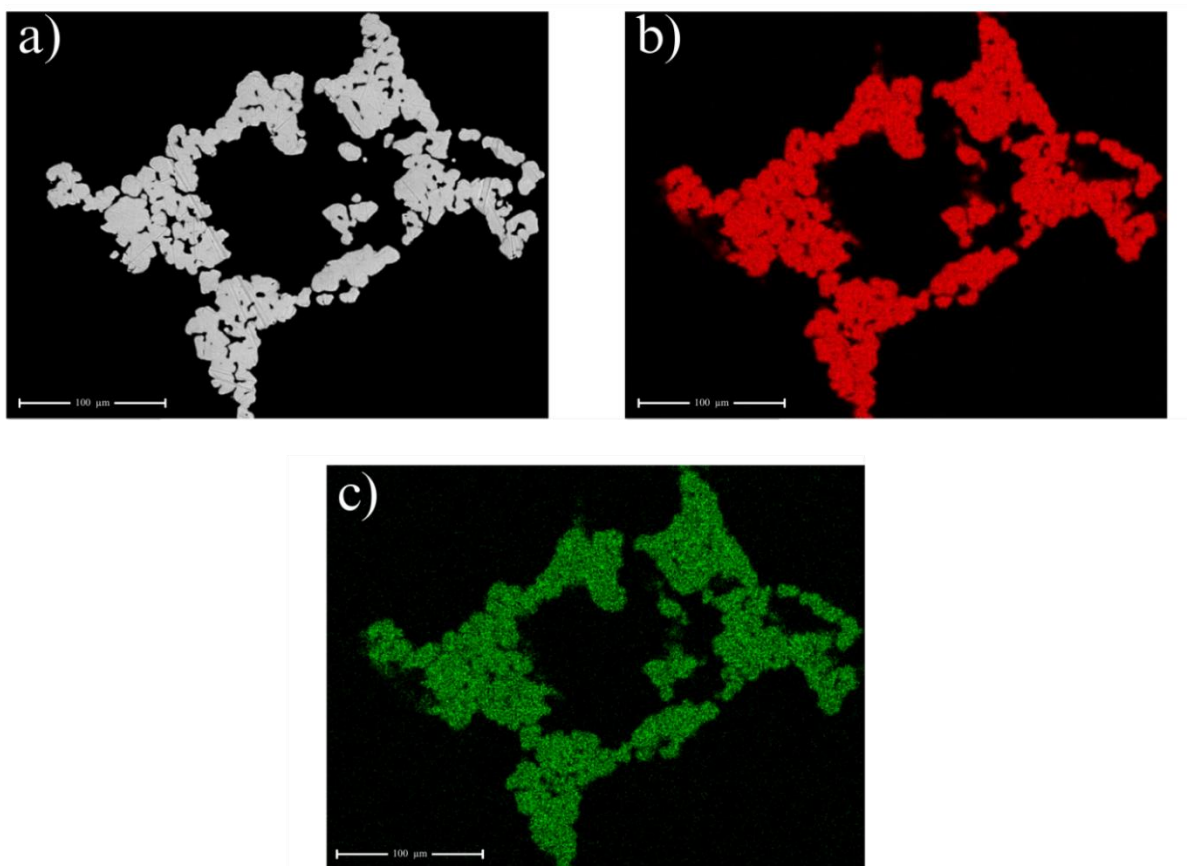
### **17.5. Rozkład pierwiastków stopowych w pianach Fe–Mn, Fe–Cu oraz Fe–Ag – analiza EDX (mapowanie BSE)**

Mapowanie pierwiastkowe EDX w trybie BSE umożliwiło jakościową ocenę rozmieszczenia dodatków stopowych w ścianach szkieletu pian żelaznych. Analizie poddano piany Fe–Mn i Fe–Cu oraz próbkę Fe–Ag przygotowaną jako materiał porównawczy, ilustrujący zachowanie pierwiastka o ograniczonej mieszalności z żelazem.

Należy podkreślić, że analiza EDX jest lokalna i półilościowa, a uzyskane mapy odzwierciedlają rozkład pierwiastków w analizowanym obszarze mikrostruktury. Brak segregacji w mapach EDX oznacza brak wyraźnych koncentracji w skali rozdzielczości metody, a nie jednoznaczne potwierdzenie charakteru wiązania pierwiastka w sieci krystalicznej.

#### **Układ Fe–Mn**

W pianach Fe–10Mn obraz BSE ujawnia ciągły, jednorodny szkielet metaliczny bez kontrastu wskazującego na obecność faz wtórnych. Mapa dystrybucji żelaza potwierdza integralność osnowy w analizowanym polu, a mapa manganu wykazuje sygnał rozproszony w ścianach porów, bez wyraźnych lokalnych obszarów wzbogacenia (Rys. 17.5).



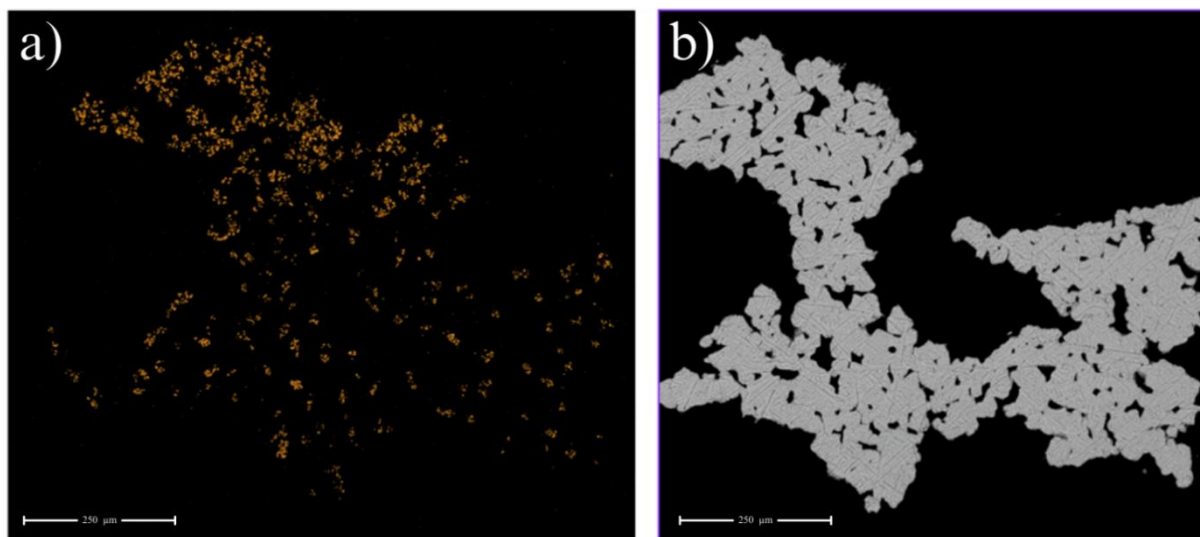
Rys. 17.5 Mapy EDX piany Fe–10Mn uzyskanej metodą replikacji: obrazy SEM w trybie BSE oraz mapy pierwiastkowe przedstawiające rozkład Fe i Mn. a) Obraz BSE próbki PU b) mapa EDX rozmieszczenia żelaza w próbce c) mapa EDX rozmieszczenia manganu w próbce.

Jednorodny charakter dystrybucji manganu wskazuje, że jego obecność nie prowadzi do lokalnego zróżnicowania mikroarchitektury elektrochemicznej piany, lecz powoduje globalną modyfikację właściwości osnowy żelaznej. W konsekwencji wpływ Mn na degradację materiału realizuje się poprzez przesunięcie potencjału całej powierzchni szkieletu, a nie poprzez inicjację punktowych procesów korozyjnych. Taki mechanizm sprzyja bardziej przewidywalnemu i przestrzennie jednorodnemu przebiegowi degradacji, co stanowi istotne odniesienie dla interpretacji wyników immersyjnych i elektrochemicznych przedstawionych w rozdz. 18.

Obserwowana jednorodność rozmieszczenia manganu oraz brak wydzieleni fazowych stanowią bezpośrednie potwierdzenie mechanizmu stopowania homogenizacyjnego opisanego w rozdz. 11.3.1. Wyniki mikroanalizy EDX empirycznie potwierdzają, że Mn w badanych pianach pełni rolę stabilizatora roztworu stałego, modyfikując właściwości elektrochemiczne osnowy Fe w sposób globalny, a nie lokalny. Taki sposób integracji pierwiastka stopowego jest zgodny z literaturowymi modelami degradacji stopów Fe–Mn w środowiskach fizjologicznych.

## Układ Fe–Cu

W próbkach Fe–Cu mapa dystrybucji miedzi wykazuje odmienny charakter. Oprócz rozproszonego sygnału Cu w obrębie szkieletu widoczne są lokalne obszary o podwyższonej intensywności, interpretowane jako mikrostromy wzbogacone w miedź (Rys. 17.6). Obszary te mają charakter punktowy i nieregularny, nie tworzą jednak ciągłych wydzieli fazy.



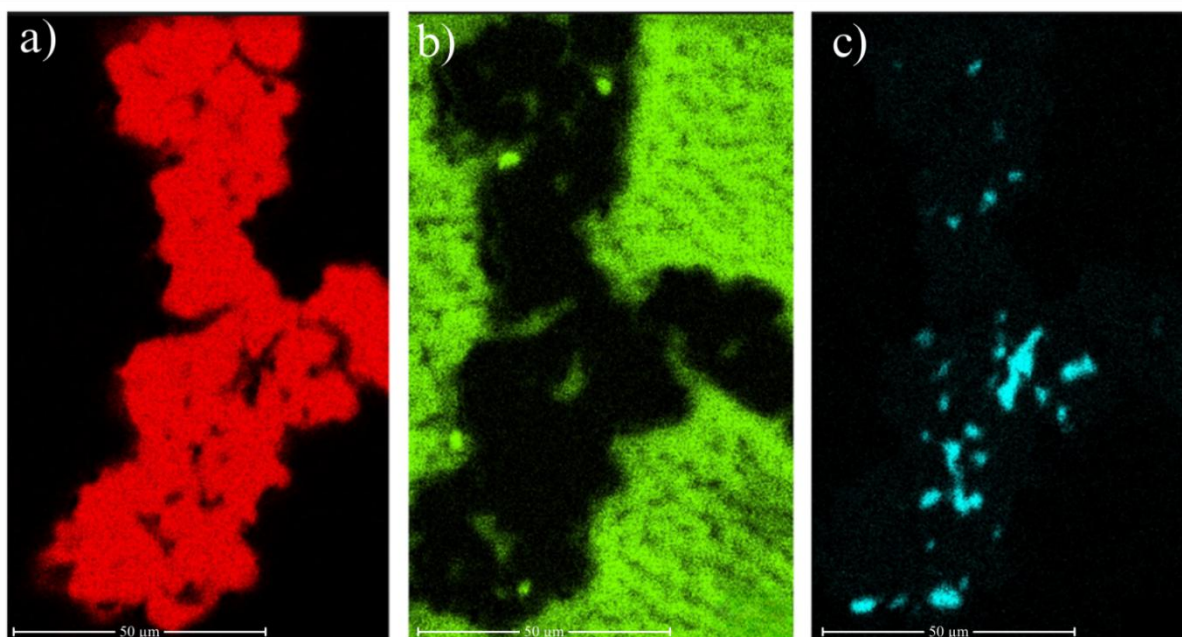
Rys. 17.6 Obraz BSE (b) oraz mapa EDX (a) przedstawiające rozkład żelaza i miedzi w pianie Fe–5%Cu. Sygnał miedzi wykazuje rozproszenie zgodne z morfologią szkieletu żelaznego, ale z widocznymi obszarami segregacji fazowej i skupiskami o podwyższonej zawartości.

Charakter dystrybucji miedzi obserwowany w mapach EDX odpowiada modelowi heterogenicznego stopowania Fe–Cu, omówionemu w rozdz. 11.3.4. Lokalna segregacja Cu oraz brak pełnej mieszalności z osnową Fe sprzyjają formowaniu mikroogniw galwanicznych, w których miedź pełni funkcję lokalnych katod.

Takie mikroskopowe obszary wzbogacone w Cu mogą pełnić rolę lokalnych katod względem osnowy żelaznej, sprzyjając inicjacji mikroogniw galwanicznych i punktowej intensyfikacji procesów anodowych. W rezultacie degradacja stopów Fe–Cu jest bardziej heterogeniczna, co bezpośrednio odzwierciedla się w obserwowanej dynamice i lokalizacji procesów korozyjnych w dalszych badaniach.

## Układ Fe–Ag – próbka porównawcza

Próbka zawierająca srebro wykazuje odmienny charakter. Mapy EDX pokazują wyraźne, punktowe obszary o wysokiej koncentracji Ag, jednoznacznie odseparowane od osnowy żelaznej (Rys. 17.7). Obszaram tym odpowiadają jasne fragmenty w obrazie BSE, co wskazuje na obecność odrębnych faz bogatych w srebro.



Rys. 17.7 Mapy EDX piany Fe–Ag – próbka porównawcza. Obraz SEM w trybie BSE oraz mapy dystrybucji żelaza i srebra w próbce Fe–Ag. a) dystrybucja żelaza, b) dystrybucja dystrybucja tlenu c) dystrybucja srebra.

Wyraźna separacja fazowa srebra i obecność ostrych granic wydzielen potwierdzają mechanizm mikrogalwanicznego przyspieszenia korozji opisany w rozdz. 11.4. Próbka Fe–Ag to modelowy przykład układu, w którym brak kompatybilności chemicznej pierwiastka stopowego z osnową Fe prowadzi do silnej lokalizacji procesów anodowych. Wyniki te są punktem odniesienia dla interpretacji subtelniejszych efektów mikrogalwanicznych obserwowanych w stopach Fe–Cu.

### 17.5.1. Interpretacja porównawcza

Analiza map EDX dla badanych układów stopowych wykazuje, że rozmieszczenie dodatków stopowych w pianach żelaznych istotnie zależy od rodzaju pierwiastka. Mangan wykazuje jednorodny rozkład w obrębie szkieletu, miedź wykazuje tendencję do lokalnej segregacji, natomiast srebro charakteryzuje się wyraźną separacją fazową.

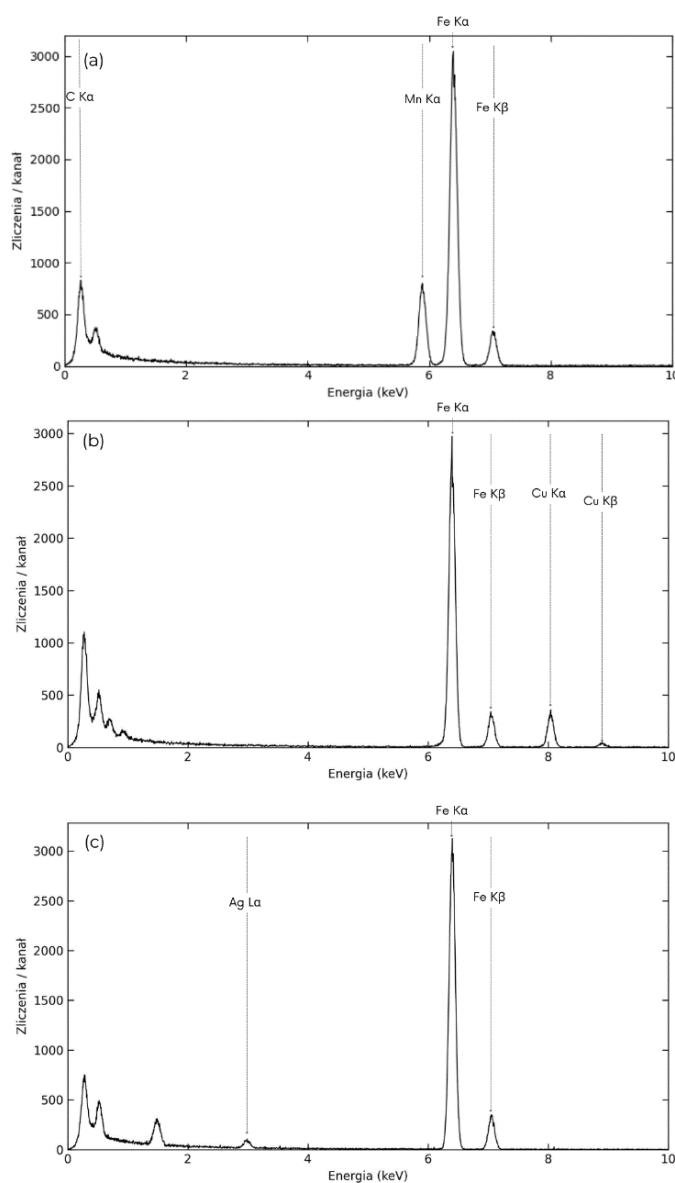
Zaobserwowane różnice nie wpływają na globalną architekturę pian ani na ciągłość szkieletu metalicznego, jednak istotnie modyfikują lokalne warunki elektrochemiczne powierzchni. W konsekwencji stanowią kluczowy czynnik determinujący charakter oraz jednorodność degradacji korozyjnej, co potwierdzają wyniki przedstawione w rozdziale 18.

Zestawienie wyników analiz EDX dla układów Fe–Mn, Fe–Cu i Fe–Ag jednoznacznie wskazuje, że sposób oddziaływania pierwiastków stopowych z osnową żelazną odpowiada trzem odmiennym modelom modyfikacji degradacji opisanym w części teoretycznej:

stopowanie homogenizacyjne (Fe–Mn), stopowanie heterogeniczne oparte na mikrosegregacji (Fe–Cu) oraz silne mikroogniwa galwaniczne wynikające z separacji fazowej (Fe–Ag). Mikrostrukturalne różnice ujawnione metodą EDX stanowią bezpośrednie ogniwo łączące koncepcje materiałowe przedstawione w rozdziałach 11.3-11.4 z różnicami w kinetyce i mechanizmie degradacji badanych pian żelaznych obserwowanymi w rozdz. 18.

### 17.5.2. Analiza składu chemicznego pian – widma EDX

Analiza widm EDX przedstawionych na Rys. 17.8 stanowi uzupełnienie wcześniej omówionych map dystrybucji pierwiastków. Umożliwia jednoznaczną identyfikację obecnych dodatków stopowych oraz potwierdza, że obserwowane na mapach kontrasty przestrzenne wynikają z rzeczywistych różnic składu chemicznego, a nie z artefaktów obrazowania.



Rys. 17.8 Zestawienie EDX dla próbek z żelaza stopowanych (a) manganem, (b) miedzią i (c) srebrem.

Widma EDX wykonane punktowo dla pian z czystego Fe oraz stopów Fe–Mn (3%), Fe–Cu (5%) i Fe–Ag (5%) potwierdzają skuteczne wprowadzenie pierwiastków stopowych do struktury materiału. Wyniki te wskazują również na zróżnicowany sposób oddziaływania tych pierwiastków z osnową żelazną.

W przypadku czystego Fe (Rys. 17.3d) dominują intensywne piki żelaza, a jednocześnie obecny jest sygnał węgla. Obserwacja ta jest zgodna z wcześniejszymi wynikami dotyczącymi pozostałości po degradacji szablonu polimerowego.

Widmo próbki Fe–Mn (Rys. 17.8a) wykazuje obecność charakterystycznych pików manganu, których intensywność odpowiada projektowanemu składowi stopu. Brak sygnałów faz wtórnych oraz zgodność z mapami dystrybucji EDX wskazują, że Mn został efektywnie wbudowany w sieć krystaliczną Fe, tworząc stabilny roztwór stały typu substytucyjnego. Taki sposób integracji potwierdza wysoką kompatybilność chemiczną manganu z osnową żelazną.

W próbce Fe–Cu (Rys. 17.8b) widoczna jest wyraźna obecność pików miedzi, jednak analiza w połączeniu z mapami rozkładu pierwiastków wskazuje na częściową niejednorodność jej rozmieszczenia. Ograniczona rozpuszczalność Cu w Fe skutkuje metastabilnym charakterem dyspersji, z tendencją do lokalnej segregacji i powstawania mikroskopowych obszarów o podwyższonej zawartości miedzi.

Próbka Fe–Ag (Rys. 17.8c) wykazuje najbardziej odmienny charakter, a obecność srebra potwierdzona jest przez występowanie charakterystycznego piku Ag L $\alpha$  o niskiej intensywności w widmie EDX. Słaby sygnał srebra wynika z jego lokalnego, punktowego rozmieszczenia w strukturze oraz ograniczonego udziału objętościowego, co jest zgodne z obserwowaną na mapach EDX wyraźną segregacją Ag w postaci dyskretnych wydzieleni fazowych. Warto podkreślić, że widma EDX mają charakter lokalny, a intensywność sygnału srebra silnie zależy od położenia punktu analizy względem wydzieleni Ag. To wyjaśnia rozbieżność pomiędzy wyraźną segregacją obserwowaną na mapach pierwiastkowych a niską intensywnością piku Ag w analizie punktowej.

Porównawcza analiza widm EDX jednoznacznie wskazuje, że skuteczność integracji pierwiastków stopowych z żelazem zależy nie tylko od podobieństwa promieni atomowych, ale przede wszystkim od parametrów termodynamicznych, takich jak energia swobodna mieszania, charakter wiązań metalicznych oraz przebieg diagramów fazowych poszczególnych układów. Czynniki te determinują zarówno mikrostrukturę stopów, jak i ich późniejsze zachowanie elektrochemiczne w środowisku korozyjnym.

## 17.6. Zintegrowana analiza porowatości pian żelaznych

### 17.6.1. Porowatość całkowita pian – metoda Archimedesesa (badanie wstępne)

Pierwszym etapem analizy struktury porowatej pian żelaznych było wyznaczenie ich porowatości całkowitej metodą wypornościową opartą na prawie Archimedesesa. Metoda ta pozwala na ocenę udziału fazy porowatej przez porównanie gęstości pozornej piany z gęstością teoretyczną litego żelaza. Uzyskane wartości porowatości stanowią punkt odniesienia do dalszych analiz morfologicznych oraz interpretacji obserwacji mikrostrukturalnych (SEM) i wyników degradacji omawianych w kolejnych rozdziałach.

Pomiar polegał na wyznaczeniu masy próbki suchej, nasyconej cieczą oraz zanurzonej, co umożliwiło obliczenie objętości pozornej i udziału porów dostępnych dla medium pomiarowego. Metoda Archimedesesa ocenia wyłącznie porowatość otwartą i nie uwzględnia porów zamkniętych ani złożonej topologii przestrzennej, co jest istotnym ograniczeniem w przypadku pian metalicznych o hierarchicznej strukturze porów.

Wyniki wykazały wyraźne różnice w porowatości pian w zależności od zastosowanego szablonu:

- dla pian otrzymanych na bazie szablonu poliuretanowego (PU) porowatość wyniosła około 84%,
- dla pian formowanych z wykorzystaniem szablonu melaminowego porowatość wyniosła około 76%.

Różnice te wynikają głównie z architektury przestrzennej i morfologii szablonów, a nie z ich właściwości chemicznych. Kluczowe znaczenie mają liczba porów na cal (PPI), stopień połączenia, grubość żeber oraz stabilność strukturalna szablonu podczas impregnacji i obróbki cieplnej.

Szablon PU (15 PPI) zastosowany w pracy miał bardziej otwartą, regularną i elastyczną strukturę komórkową, co sprzyjało lepszemu odwzorowaniu geometrii porów i uzyskaniu pian o wysokiej porowatości. Natomiast szablon melaminowy, o większej sztywności i nieregularnej strukturze, wykazywał ograniczoną zdolność do wiernej replikacji, co prowadziło do niższej porowatości i grubszych elementów szkieletu.

Z perspektywy funkcjonalności biomateriałowej różnice te są istotne: wysoka porowatość sprzyja transportowi masy i przyspiesza degradację elektrochemiczną, natomiast bardziej zwarta struktura zwiększa stabilność warstwy produktów korozji. Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi obserwacjami dotyczącymi kinetyki degradacji pian PU i Mel.

Uzyskane wartości porowatości należy traktować jako dane orientacyjne i punkt wyjścia do dalszej analizy struktury porowatej. Metoda Archimedesesa nie dostarcza informacji o rozkładzie wielkości porów, ich kształcie ani stopniu połączenia, dlatego w dalszej części pracy zastosowano uzupełniające metody: analizę obrazu SEM z użyciem binaryzacji oraz niskotemperaturową adsorpcję azotu.

### **Ograniczenia metody Archimedesesa i uzasadnienie zastosowania metod uzupełniających**

Metoda Archimedesesa, mimo swojej prostoty i powtarzalności, umożliwia ocenę jedynie porowatości otwartej. Nie uwzględnia porów zamkniętych ani złożonej geometrii przestrzennej pian metalicznych, co może prowadzić do uproszczenia obrazu struktury porowatej i zaniżenia rzeczywistej porowatości całkowitej.

Ponadto metoda ta nie pozwala na analizę rozkładu wielkości porów, ich kształtu ani topologii połączeń. Są to cechy kluczowe dla właściwości mechanicznych, transportowych i degradacyjnych pian, szczególnie w kontekście potencjalnych zastosowań implantacyjnych.

W celu uzyskania pełniejszej charakterystyki struktury porowatej przeprowadzono dodatkowo:

- ilościową analizę makroporowatości na podstawie przekrojów SEM z wykorzystaniem metody binaryzacji obrazu,
- analizę porowatości ścian szkieletu metodą niskotemperaturowej adsorpcji azotu.

Dzięki temu możliwa była wieloskalowa ocena struktury porowatej, obejmująca zarówno makropory wyznaczone przez geometrię szablonu, jak i mikropory w ścianach szkieletu metalicznego, istotne dla degradacji i interakcji z płynem biologicznym.

### **17.6.2. Porowatość makro – analiza obrazu i binaryzacja**

Do analizy porowatości makro wykorzystano obrazy SEM powierzchni pian otrzymanych na szablonie poliuretanowym (PU) oraz melaminowym, zarejestrowane przy różnych powiększeniach obejmujących skalę makro- i submakro. Obrazy przetwarzano w programie GIMP poprzez konwersję do skali szarości, a następnie progowanie intensywności (thresholding) w celu uzyskania obrazu binarnego, w którym:

- obszary czarne odpowiadały przestrzeni porowatej,
- obszary białe – fazie metalicznej.

Udział porów określono jako procentowy udział pikseli czarnych w całkowitej powierzchni analizowanego obrazu. Kompilację analiz przedstawiono obrazowo w postaci Rys. 17.9 – dla próbek PU oraz Rys. 17.10 dla próbek Mel.

### **Piany replikowane na szablonie poliuretanowym (PU)**

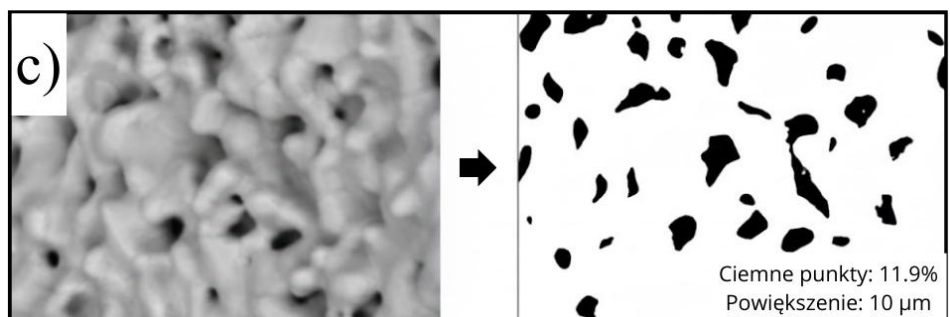
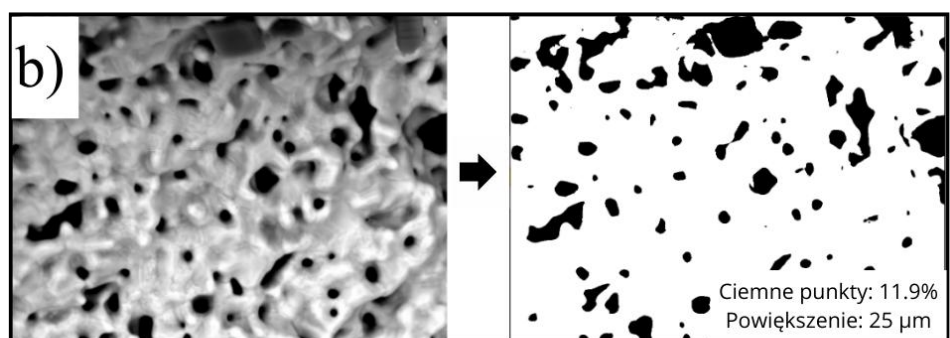
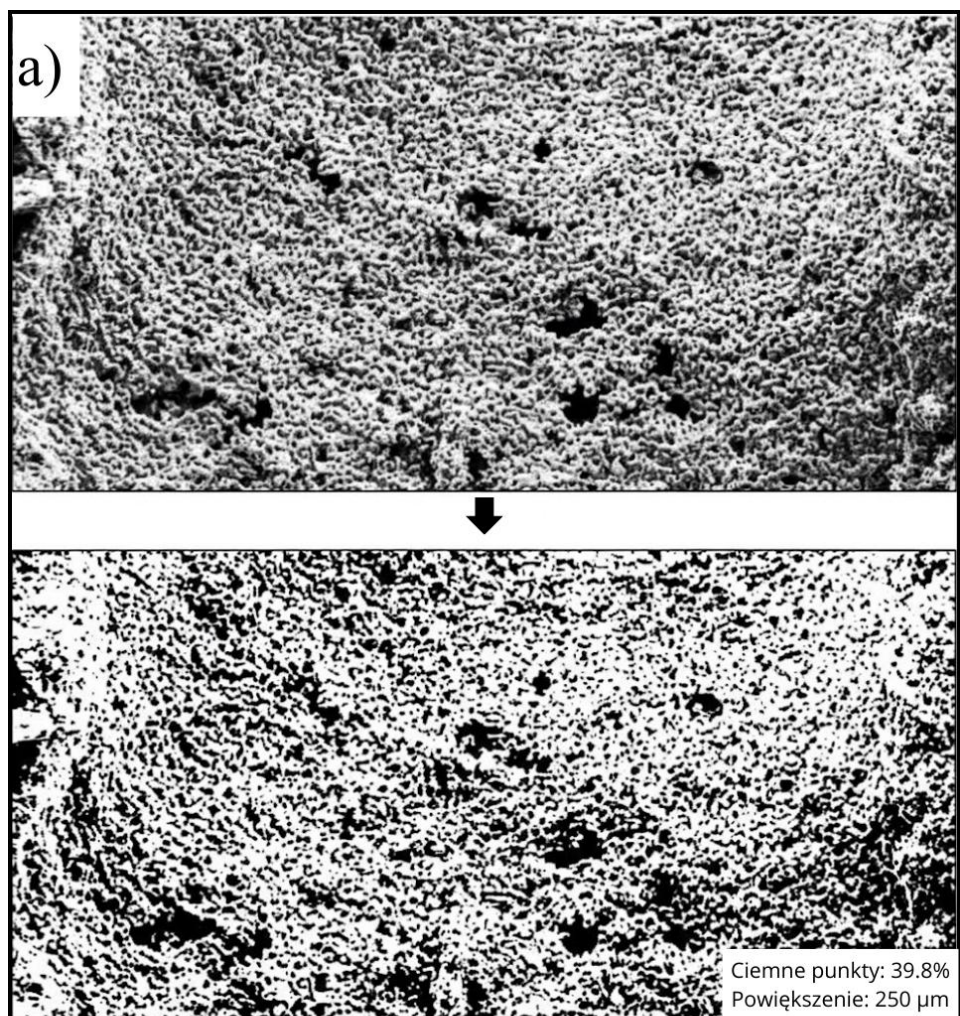
Dla pian uzyskanych na szablonie PU zaobserwowano wyraźną zależność udziału fazy porowatej od skali obserwacji, co wskazuje na hierarchiczny charakter struktury porów.

Uzyskane wartości udziału porów wyniosły średnio:

- **250  $\mu\text{m}$   $\rightarrow$  39,8%** obszarów czarnych
- **25  $\mu\text{m}$   $\rightarrow$  11,9%** obszarów czarnych
- **10  $\mu\text{m}$   $\rightarrow$  11,9%** obszarów czarnych

Wysoka wartość w skali 250  $\mu\text{m}$  odzwierciedla obecność dużych, regularnych kanałów makroporowych, stanowiących odwzorowanie geometrii otwartokomórkowej szablonu PU. Z kolei wyraźny spadek udziału porów przy mniejszych powiększeniach wskazuje, że ściany szkieletu metalicznego są relatywnie zwarte, z ograniczoną liczbą porów wtórnych.

Oznacza to, że porowatość pian PU ma charakter głównie makrostrukturalny, natomiast mikroporowatość ścianek jest niewielka i związana głównie z defektami procesu spiekania oraz lokalnymi nierównościami powierzchni.

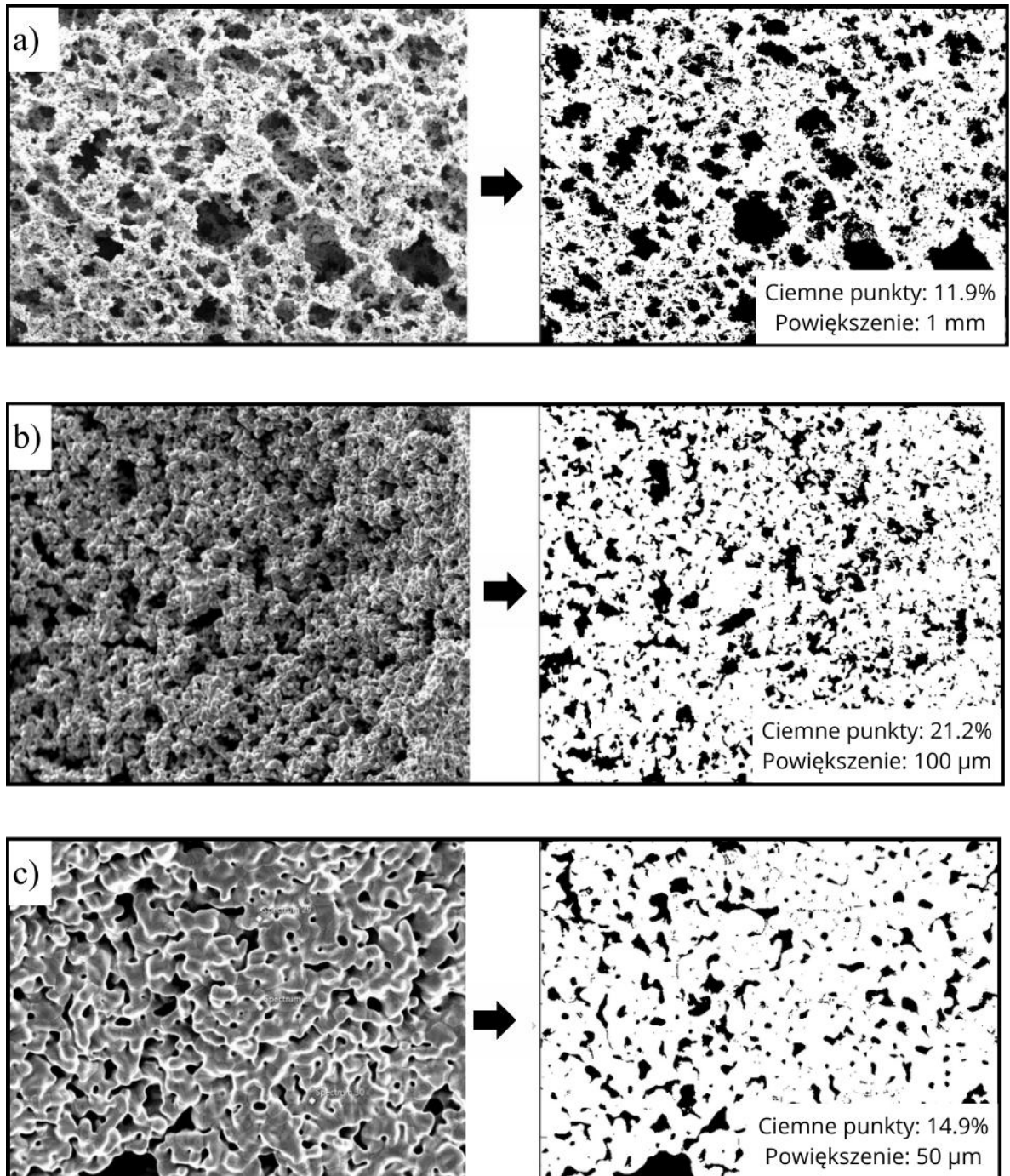


Rys. 17.9. Porowatość makro szablону poliuretanowego (PU) – analiza obrazu i binaryzacja. Zestawienie obrazów SEM powierzchni szablónu PU oraz ich binarnych odpowiedników uzyskanych metodą progowania w programie GIMP. Czarne obszary odpowiadają porom, białe – fazie stałej materiału.

## Piany replikowane na szablonie melaminowym

W przypadku pian wykonanych na szablonie melaminowym uzyskano następujące średnie wartości udziału obszarów porowate:

- 1 mm  $\rightarrow$  11,9%
- 100  $\mu\text{m}$   $\rightarrow$  21,2%
- 50  $\mu\text{m}$   $\rightarrow$  14,9%



Rys. 17.10 Porowatość makro szablonu melaminowego – analiza obrazu i binaryzacja. Zestawienie obrazów SEM powierzchni szablonu melaminowego oraz odpowiadających im obrazów po binaryzacji. Czarne pola odpowiadają przestrzeni porowatej, białe – fazie stałej.

W skali makro (1 mm) porowatość powierzchniowa jest zbliżona do wartości obserwowanych dla pian PU, jednak analiza przy mniejszych powiększeniach ujawnia zasadnicze różnice w charakterze struktury.

Stosunkowo wysoki udział fazy porowatej przy 100  $\mu\text{m}$  oraz utrzymująca się porowatość przy 50  $\mu\text{m}$  świadczą o bardziej rozwiniętej porowatości submakro oraz większej chropowatości ścianek. Struktura ta zawiera więcej lokalnych pustek, mikroszczelin i nieregularności geometrycznych, co wskazuje na mniej jednorodne zespolenie proszku w trakcie spiekania.

### **Interpretacja porównawcza**

Zestawienie wyników analizy porowatości jednoznacznie wskazuje, że typ zastosowanego szablonu determinuje nie tylko całkowitą porowatość piany metalicznej, lecz również charakter jej struktury w różnych skalach obserwacji.

Szablon PU prowadzi do powstania pian o:

- wyraźnie rozwiniętej porowatości makro, związanej z obecnością dużych, regularnych kanałów
- stosunkowo zwartych ściankach porów,
- ograniczonej liczbie porów wtórnych w skali mikro i submakro.

Z kolei szablon melaminowy generuje piany charakteryzujące się:

- porowatością makro porównywalną do struktur PU,
- bardziej nieregularnymi, chropowatymi i lokalnie porowatymi ściankami,
- większym udziałem mikroporów oraz lokalnych nieciągłości w obrębie szkieletu metalicznego.

Zaobserwowane różnice wynikają bezpośrednio z odmiennej morfologii surowych szablonów. Melamina posiada bardziej złożoną, drobnoziarnistą powierzchnię oraz mniej jednorodną strukturę przestrzenną, co podczas procesu replikacji przekłada się na powstawanie bardziej heterogenicznego i morfologicznie zróżnicowanego szkieletu metalicznego. W przeciwieństwie do niej struktura PU sprzyja jednolitemu osadzeniu proszku i stabilnemu formowaniu ciągłych ścian porów.

### **Ograniczenia metody binaryzacji**

Należy podkreślić, że analiza binaryzacji oparta na obrazach 2D ma charakter przybliżony i przedstawia jedynie przekrój struktury w danej płaszczyźnie. Metoda ta:

- nie pozwala na rozróżnienie porów otwartych i zamkniętych,

- nie odwzorowuje rzeczywistej geometrii porów w trzech wymiarach,
- jest wrażliwa na dobór progów jasności oraz jakość obrazu wejściowego.

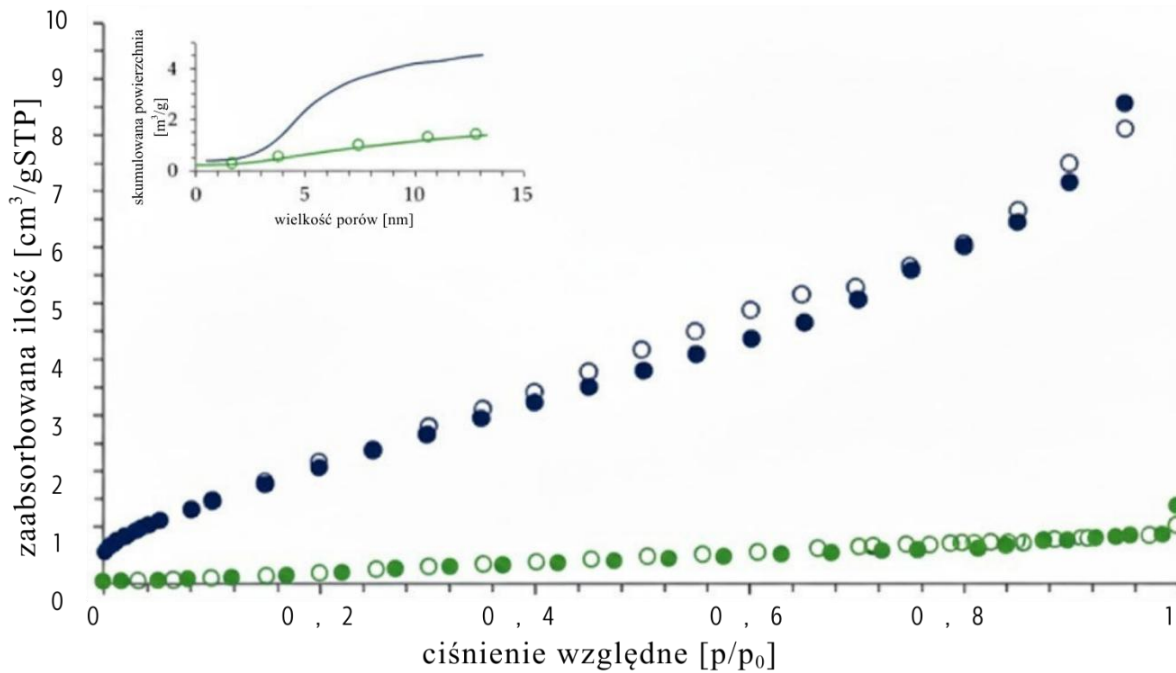
Pomimo tych ograniczeń binaryzacja stanowi cenne narzędzie wspomagające, pozwalające na jakościowo-ilościową ocenę rozkładu faz porowych oraz porównanie cech topologicznych pian uzyskanych z różnych typów szablonów. W połączeniu z metodą Archimedesesa oraz analizą SEM umożliwia ona spójne i wieloskalowe zobrazowanie struktury porowatej badanej próbki.

### **17.6.3. Mikro- i mezoporowatość – adsorpcja azotu (BET)**

W celu uzupełnienia charakterystyki porowatości pian żelaznych o zakres mikro- i mezoporów przeprowadzono niskotemperaturową adsorpcję azotu w temperaturze 77 K. Metoda ta pozwala na ocenę powierzchni właściwej materiału oraz identyfikację obecności porów o rozmiarach poniżej 50 nm, które nie są możliwe do uchwycenia ani metodą Archimedesesa, ani analizą obrazu SEM [448]. Parametry te mają szczególne znaczenie w kontekście materiałów biomedycznych, ponieważ powierzchnia właściwa oraz obecność mezoporów determinują zdolność do adsorpcji jonów, białek oraz lokalną kinetykę procesów elektrochemicznych zachodzących na granicy faz materiał–elektrolit.

### **Izotermy adsorpcji–desorpcji azotu – charakterystyka porowatości powierzchniowej pian żelaznych**

W celu scharakteryzowania porowatości powierzchniowej oraz rozwinięcia powierzchni właściwej pian żelaznych wykonano pomiary niskotemperaturowej adsorpcji azotu w temperaturze 77 K. Analizie poddano dwie próbki: pianę otrzymaną na szablonie poliuretanowym (krzywa zielona) oraz pianę uzyskaną na szablonie melaminowym (krzywa niebieska). Otrzymane izotermy przedstawiono na Rys. 17.11.



Rys. 17.11 Izotermy adsorpcji–desorpcji azotu (77 K) dla pian wykonanych na szablonie poliuretanowym (krzywa zielona) oraz melaminowym (krzywa niebieska). Wykres opublikowano wcześniej w [280].

Obie próbki wykazują izotermy typu II według IUPAC, typowe dla materiałów makroporowatych, w których dominują pory większe niż mezopory. Struktura piany zależy od geometrii szablonu (makropory), natomiast powierzchnia właściwa wynika z mikro- i mezoporowatości ścian szkieletu metalicznego.

#### Piana na szablonie poliuretanowym (krzywa zielona)

Izoterma próbki na szablonie PU nie wykazuje wyraźnego „kolana” przy niskich ciśnieniach względnych ( $p/p_0 < 0,1$ ), co wskazuje na minimalny udział mezoporów zdolnych do formowania warstwy monomolekularnej. Adsorpcja przebiega stopniowo i dominuje kondensacja w większych porach oraz przestrzeniach międzyziarnowych. Taki przebieg izotermy sugeruje zwartą strukturę ścian piany, o ograniczonej chropowatości i niewielkiej liczbie porów 2–50 nm. Powierzchnia właściwa tej próbki jest niska, co potwierdzają obserwacje SEM wskazujące na gładszą topografię szkieletu metalicznego. Adsorpcja jest tu zdominowana przez proces wielowarstwowy i późniejsze napełnianie makroporów, co potwierdza niewielka różnica między gałęzią adsorpcji i desorpcji.

#### Piana na szablonie melaminowym (krzywa niebieska)

W przypadku piany na szablonie melaminowym izoterma wykazuje wyraźne „kolano” przy niskich ciśnieniach względnych, co potwierdza obecność mezoporów zdolnych

do tworzenia uporządkowanej warstwy monomolekularnej. Obecność porów o rozmiarach 2–4 nm znacząco zwiększa powierzchnię właściwą materiału.

Powierzchnia właściwa tej próbki, określona metodą BET, wynosi około 4,4 m<sup>2</sup>/g. Przy wyższych p/p<sub>0</sub> następuje gwałtowny wzrost adsorpcji azotu, wynikający z kondensacji kapilarnej w mezoporach i makroporach.

Taki przebieg izotermy wskazuje, że szablon melaminowy sprzyja powstawaniu bardziej nieregularnej, chropowatej mikrostruktury z większą liczbą centrów adsorpcyjnych. To może zwiększać adsorpcję jonów i biomolekuł oraz intensyfikować procesy korozyjne na początku degradacji, co jest zgodne z obserwowanym wyższym tempem zmian pH i szybszą degradacją tej struktury.

Porównanie obu izoterm wskazuje na istotne różnice w porowatości powierzchniowej pian, bezpośrednio związane z rodzajem użytego szablonu.

- Szablon poliuretanowy tworzy strukturę z przewagą makroporów, ograniczoną liczbą mezoporów i niską powierzchnią właściwą.
- Szablon melaminowy umożliwia powstanie pian o bardziej rozwiniętej mikrostrukturze ścian, bogatej w mezopory, co przekłada się na większą powierzchnię właściwą i wyraźniejszą adsorpcję monowarstwową.

W kontekście zastosowań, takich jak degradacja korozyjna czy interakcje z płynami biologicznymi, piana melaminowa cechuje się większą reaktywnością powierzchni, co może przyspieszać procesy elektrochemiczne oraz zwiększać zdolność adsorpcji jonów i białek. Piana PU, pomimo wyższej makroporowatości, ma bardziej pasywną powierzchnię w skali mikro i mezoporów, co sprzyja stabilniejszej degradacji i wolniejszej inicjacji procesów elektrochemicznych w porównaniu do pian melaminowych.

#### **17.6.4. Porowatość pian – interpretacja całościowa w oparciu o metody komplementarne**

Charakterystyka porowatości pian żelaznych została przeprowadzona z wykorzystaniem trzech uzupełniających się metod: pomiarów hydrostatycznych metodą Archimedes, analizy obrazu SEM z binaryzacją oraz niskotemperaturowej adsorpcji azotu. Każda z tych technik opisuje inną skalę porowatości, dlatego ich równoległe zastosowanie umożliwia wieloaspektową ocenę struktury porowatej oraz jej hierarchicznego charakteru.

### **Porowatość globalna – metoda Archimedesesa**

Najwyższe wartości porowatości uzyskano na podstawie pomiarów hydrostatycznych. Dla pian otrzymanych na szablonie PU, porowatość całkowita wyniosła około 84%, natomiast dla próbek repliki melaminowej około 76%. Parametry te odzwierciedlają przede wszystkim objętość porów otwartych, dostępnych dla cieczy penetrującej, i stanowią miarę tzw. porowatości funkcjonalnej, bezpośrednio związanej z przepływem elektrolitu, transportem jonów oraz dostępnością powierzchni reakcyjnej w procesach elektrochemicznych i degradacyjnych.

Zróznicowanie wartości porowatości między typami próbek nie wynika bezpośrednio z właściwości samego poliuretanu czy melaminy jako materiałów, lecz z geometrii i architektury porów generowanej przez dany typ szablonu. Wskazuje to jednoznacznie, że struktura przestrzenna pian jest w dużej mierze determinowana przez topologię formy replikowej.

### **Porowatość lokalna – analiza obrazu i binaryzacja**

Udział powierzchni porów określony metodą analizy obrazu po binaryzacji wykazywał wartości istotnie niższe od wyników Archimedesesa i wahał się od około 15% do 40%, w zależności od powiększenia. Wyniki te należy interpretować jako powierzchniowy udział porów w przekroju dwuwymiarowym, a nie jako rzeczywistą porowatość objętościową, co podkreśla konieczność zestawiania tej metody z innymi technikami opisującymi objętość i geometrię porów w skali 3D.

Zaobserwowano wyraźną zależność między skalą obserwacji a uzyskiwanym wynikiem. Przy mniejszych powiększeniach dominowała porowatość makroskopowa związana z dużymi porami międzywęzłowymi, natomiast przy większych powiększeniach uwidaczniała się mikroporowatość i nieregularna chropowatość ścianek. Analiza ta potwierdziła niejednorodny, wielopoziomowy charakter porów oraz lokalne zróznicowanie ich morfologii.

Metoda binaryzacji pozwala zatem na ilościowy opis rozkładu porów w płaszczyźnie przekroju oraz ocenę ich geometrii, jednak ze względu na brak informacji o objętości i łączności porów nie może być traktowana jako metoda pełnej charakteryzacji porowatości.

### **Porowatość submikronowa – izotermy adsorpcji azotu**

Analiza izoterm adsorpcji azotu wykazała wyraźne różnice pomiędzy próbkami uzyskanymi na szablonie PU (zielona krzywa) oraz melaminowym (niebieska krzywa). Obie izotermy wykazują charakter typowy dla materiałów makroporowatych (typ II według

klasyfikacji IUPAC), jednak ich przebieg różni się intensywnością adsorpcji oraz obecnością charakterystycznego „kolana” w zakresie niskich ciśnień względnych.

Dla próbki melaminowej zaobserwowano wyższą ilość zaadsorbowanego azotu oraz wyraźny odcinek przejściowy świadczący o tworzeniu monowarstwy, co wskazuje na obecność mezoporów w zakresie 2–4 nm i zwiększoną powierzchnię właściwą. Struktura ta sprzyja intensyfikacji oddziaływania adsorbent–adsorbat oraz rozwojowi powierzchni aktywnej.

Z kolei próbka PU charakteryzuje się znacznie niższą adsorpcją, co potwierdza dominację porów makroskopowych i ograniczony udział porowatości w skali nano- i mezometrycznej. Oznacza to, że powierzchnia właściwa jest bardzo niska (rzędu  $<1 \text{ m}^2/\text{g}$ ), a udział mezoporów ma charakter śladowy i nie odgrywa istotnej roli w kształtowaniu reaktywności powierzchniowej tej struktury. Wyniki te korelują z obserwacjami SEM, gdzie próbki PU wykazywały bardziej otwartą, ale mniej rozwiniętą powierzchnię ścianek.

### **Interpretacja zintegrowana**

Zestawienie wyników wszystkich zastosowanych metod jednoznacznie wskazuje na hierarchiczną strukturę porowatości pian żelaznych, obejmującą:

- pory makroskopowe, determinujące całkowitą objętość porów, przepływ elektrolitu oraz warunki transportu masy w skali makro,
- mezopory, zwiększające powierzchnię właściwą i modulujące procesy adsorpcyjne,
- mikroporowatość powierzchniową, wpływającą na lokalną aktywność elektrochemiczną.

Taki wielopoziomowy charakter struktury sprawia, że piany żelazne nie mogą być opisywane w sposób jednoskalowy, a ich zachowanie korozyjne stanowi efekt synergii porowatości geometrycznej i mikrostrukturalnej.

Próbki otrzymane na szablonie PU cechują się wyższą porowatością całkowitą, natomiast próbki melaminowe wykazują bardziej rozwiniętą strukturę powierzchni i większy udział porów submikronowych. Oznacza to, że dobór typu szablonu umożliwia świadome kształtowanie zarówno porowatości objętościowej, jak i mikrostrukturalnej pian. Jednocześnie przekłada się to bezpośrednio na mechanizm i tempo degradacji. Zostanie to rozwinięte w rozdziale 18, w którym analizowano wpływ architektury porów na kinetykę i mechanizm korozji pian żelaznych.

## Ograniczenia i potrzeba metod uzupełniających

Pomimo zastosowania komplementarnych technik pełna, trójwymiarowa charakterystyka struktury porowatej wymagałaby użycia metod, które nie były dostępne w ramach niniejszych badań. W szczególności zastosowanie mikrotomografii rentgenowskiej (micro-CT) umożliwiłoby analizę łączności porów i udziału porów zamkniętych, natomiast porozymetria rtęciowa pozwoliłaby na dokładne określenie rozkładu średnic porów w szerokim zakresie skal.

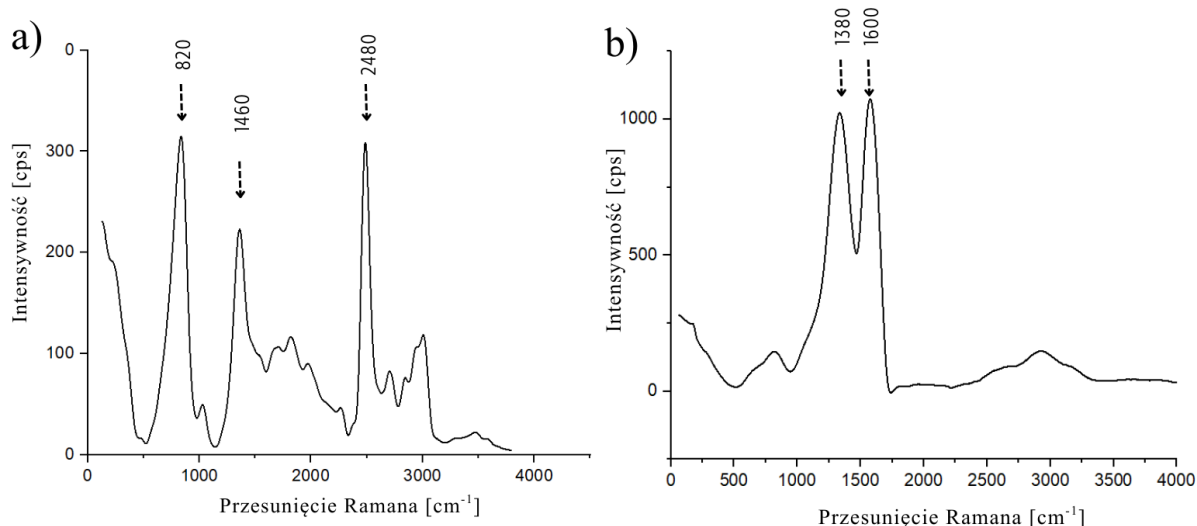
Brak tych technik nie umniejsza wartości uzyskanych wyników, lecz wskazuje na potencjalny kierunek dalszego pogłębiania charakterystyki strukturalnej pian w przyszłych badaniach.

## 17.7. Ocena skuteczności usunięcia szablonu – spektroskopia Ramana

Uzupełnieniem analiz mikrostrukturalnych pian żelaznych była ocena skuteczności eliminacji szablonów polimerowych z wykorzystaniem spektroskopii Ramana. Metoda ta pozwala wykrywać pozostałości organiczne i/lub zwęglone produkty pirolizy poprzez identyfikację charakterystycznych pasm drgań wiązań chemicznych. Analiza z wykorzystaniem spektroskopii Raman ma charakter przede wszystkim powierzchniowy, dlatego zarejestrowane widma należy interpretować jako informację o warstwie przypowierzchniowej szkieletu piany, czyli tej, która w pierwszej kolejności kontaktuje się ze środowiskiem korozyjnym i biologicznym.

W warunkach obróbki cieplnej rzędu 1200 °C oczekuje się daleko posuniętej degradacji komponentów organicznych, jednak w atmosferze redukującej/obojętniej możliwy jest także scenariusz alternatywny: zamiast całkowitego usunięcia produktów rozkładu w fazie gazowej, część materiału może ulec karbonizacji i pozostać jako wtórna faza węglowa (często o charakterze amorficznym).

Na Rys. 17.12 zestawiono dwa odmienne widma Ramana: (a) widmo z pasmami wskazującymi na obecność bardziej złożonych pozostałości organicznych w próbce na bazie poliuretanowej oraz (b) widmo próbki na bazie melaminowej zdominowane przez pasma węglowe (D/G), interpretowane jako produkty karbonizacji.



Rys. 17.12 Widma Ramana zarejestrowane dla pian żelaznych wykonanych na bazie szablonów PU (a) oraz melaminowych (b). Widma w tej samej postaci opublikowano w [280].

### 17.7.1. Widma Ramana pian na szablona melaminowych

Dla struktur opartych na szablona melaminowych zarejestrowano dominujące pasma przy około  $1380\text{ cm}^{-1}$  oraz  $1600\text{ cm}^{-1}$ , odpowiadające odpowiednio pasmom D i G charakterystycznym dla materiałów węglowych.

Pasmo D ( $\sim 1380\text{ cm}^{-1}$ ) wiąże się z obecnością defektów i nieuporządkowania w strukturach węgla, czyli zaburzeniami domen  $sp^2$ . Pasmo G ( $\sim 1600\text{ cm}^{-1}$ ) odpowiada drganiom rozciągającym wiązań C=C w domenach grafitopodobnych (hybrydyzacja  $sp^2$ ). Zbliżona intensywność D i G wskazuje, że obserwowana faza to węgiel nieuporządkowany z udziałem domen  $sp^2$  i licznymi defektami, typowy dla produktów pirolizy materiałów polimerowych.

Widmo nie wykazuje wyraźnych pasm przypisywanych charakterystycznym wibracjom pierwotnej struktury melaminy, na przykład sygnałów związanych z zachowanymi elementami szkieletu polimerowego. Sugeruje to, że ewentualne pozostałości po szablonie nie mają już charakteru polimerowego, lecz występują głównie jako wtórna faza węglowa. Obecność tej fazy jest zgodna z obserwacjami zwiększonego udziału węgla w analizach EDX dla próbek melaminowych w rozdziale 17.3.

W praktyce oznacza to, że w próbkach melaminowych proces usunięcia szablonu skutecznie eliminuje strukturę polimerową. Pozostałość chemiczna ogranicza się do karbonizowanych produktów pirolizy. Taki czysty sygnał D/G jest wygodny przy interpretacji degradacji, ponieważ wskazuje na dominację jednego typu pozostałości, czyli węgla, bez mieszaniny różnych grup funkcyjnych typowych dla niedopalonej organiki.

### 17.7.2. Widma Ramana pian na szablonach poliuretanowych

Widma zarejestrowane dla próbek wykonanych z pian poliuretanowych mają odmienny charakter. W ich przypadku obserwuje się szereg pasm, które mogą świadczyć o obecności bardziej złożonych resztek organicznych lub wtórnym zanieczyszczeniu powierzchni produktami kondensacji z atmosfery procesu. Pasma przy około  $820\text{ cm}^{-1}$  można wiązać z drganiami w obszarze typowym dla wiązań C–O–C i/lub fragmentów segmentów polioliowych, natomiast pasmo około  $1460\text{ cm}^{-1}$  odpowiada drganiom zginającym grup  $\text{CH}_2/\text{CH}_3$  charakterystycznych dla alifatycznych fragmentów łańcuchów organicznych. Taki zestaw sygnałów sugeruje obecność komponentów organicznych zachowujących „rozpoznawalny” charakter chemiczny, a więc nie tylko zwęglonego osadu.

W rejonie około  $2480\text{ cm}^{-1}$  obserwuje się szerokie pasmo, które należy interpretować ostrożnie. Może ono pochodzić z pasm drugiego rzędu lub struktur kombinacyjnych węglowych o wysokim stopniu nieuporządkowania, albo stanowić efekt nakładania się tła generowanego przez mieszaninę produktów pirolizy. Niezależnie od szczegółowego przypisania, obecność tego sygnału wspiera wniosek o występowaniu wtórnych produktów rozkładu o charakterze węglowo-organicznym.

To rozróżnienie ma znaczenie interpretacyjne: „czysty” zestaw D/G (melamina) wskazuje na pozostałość w formie węgla, natomiast obecność pasm w obszarach  $820$  i  $1460\text{ cm}^{-1}$  (PU) sugeruje, że część produktów nie przeszła pełnej karbonizacji lub została ponownie naniesiona na próbkę. Zjawisko to dobrze koresponduje z obserwacją oleistej, żółtawej frakcji kondensacyjnej w układzie procesowym, która mogła osadzać się na chłodniejszych elementach reaktora i wtórnie adsorbować na powierzchni pian.

W konsekwencji próbki PU mogą charakteryzować się większą „chemiczną niejednorodnością” warstwy przypowierzchniowej. Obok żelaza i ewentualnych śladowych produktów utlenienia mogą lokalnie występować osady o różnej polarności i składzie. Ma to znaczenie zarówno dla inicjacji korozji, jak i dla pierwszego etapu kontaktu z medium biologicznym, czyli adsorpcji białek.

### 17.7.3. Znaczenie uzyskanych wyników

Wyniki spektroskopii Ramana pokazują, że rodzaj szablonu wpływa nie tylko na geometrię porów i mikrostrukturę szkieletu, ale także na chemiczny charakter warstwy przypowierzchniowej po wypaleniu. W próbkach melaminowych dominują sygnały węgla nieuporządkowanego (D/G), co sugeruje, że ślad po szablonie ma głównie charakter zwęglony.

W próbkach PU pojawiają się sygnały typowe dla bardziej złożonych pozostałości organicznych lub produktów wtórnej kondensacji, co wskazuje na mniej jednoznaczny przebieg eliminacji lub większą podatność na redepozycję.

Z punktu widzenia degradacji elektrochemicznej taka różnica może działać dwutorowo. Zwęglone pozostałości mogą lokalnie modyfikować przewodnictwo i energię powierzchniową oraz sprzyjać tworzeniu mikroobszarów o różnych warunkach wymiany ładunku. Resztki organiczne o nie w pełni zwęglonym charakterze mogą wpływać na zwilżalność i transport jonów przy powierzchni, a w środowisku biologicznym modyfikować profil adsorpcji białek, co rzutuje na wczesną odpowiedź komórkową.

Raman stanowi istotne uzupełnienie wyników EDX dotyczących obecności węgla. Nie tylko potwierdza jego obecność, ale także rozróżnia, czy jest to głównie faza węglowa (D/G), czy mieszanina pozostałości o bardziej organicznej sygnaturze. W dalszych rozdziałach, dotyczących degradacji i biologii, ta różnica stanowi dodatkowe tło interpretacyjne dla zjawisk inicjacji korozji i pierwszych etapów interakcji materiału ze środowiskiem.

Analiza literatury wskazuje na ograniczoną liczbę prac dotyczących szczegółowej interpretacji widm Ramana pian metalicznych otrzymanywanych metodą replikacji przestrzennej. To utrudnia bezpośrednie porównanie uzyskanych wyników. W przyszłości warto uwzględnić mechanizm degradacji stosowanego szablonu oraz charakter jego produktów rozkładu już na etapie projektowania matrycy polimerowej.

## **17.8. Spójność analiz strukturalnych z hipotezą**

Uzyskane wyniki analiz strukturalnych są zgodne z założeniami przyjętej hipotezy, według której architektura pian żelaznych, typ szablonu oraz skład stopowy to istotne czynniki kształtujące charakter ich zachowania degradacyjnego. Charakterystyka mikrostrukturalna i porowatościowa ujawniła wyraźne zróżnicowanie geometrii porów, grubości ścianek i stopnia ich regularności, co odzwierciedla wpływ rodzaju szablonu na formowanie architektury materiału.

Struktury uzyskane z szablonu poliuretanowego cechują się wysoką porowatością makroskopową i cienkościennym szkieletem o jednorodnym rozmieszczeniu porów, co sprzyja zwiększonej ekspozycji powierzchni właściwej na środowisko i ułatwia dostęp elektrolitu do wnętrza. Struktury wytworzone na szablonie melaminowym mają bardziej zwartą, nieregularną architekturę i lokalnie pogrubione ścianki, co może prowadzić do innych warunków transportu masy i reżimów procesów na granicy materiał–środowisko.

Analiza składu i dystrybucji pierwiastków stopowych wskazuje, że domieszkowanie żelaza manganem i miedzią nie wpływa istotnie na podstawowe parametry geometrii porów, ale prowadzi do lokalnego zróżnicowania mikrostruktury osnowy, ujawniającego się jako niejednorodności fazowe i zmiany morfologii ziaren. Zjawiska te, choć nie zmieniają bezpośrednio architektury makroporowatej, mogą odgrywać istotną rolę w inicjacji i przebiegu procesów degradacyjnych, co znajduje odzwierciedlenie w wynikach omawianych w kolejnych częściach pracy.

Zestawienie wyników analiz strukturalnych pozwala zatem stwierdzić, że architektura pian żelaznych stanowi istotny element projektowy, który – w powiązaniu ze składem chemicznym – tworzy ramy strukturalne dla sposobu oddziaływania materiału ze środowiskiem, a tym samym warunkuje możliwe scenariusze jego dalszej degradacji.

## **18. Kinetyka degradacji: wpływ architektury, stopowania i powłok**

### **18.1. Wprowadzenie**

Rozdział 18 stanowi zasadniczą część rozprawy, w której weryfikowana jest hipoteza hierarchicznej kontroli kinetyki degradacji pian żelaznych. Degradacja porowatych pian żelaznych w środowisku fizjologicznym to złożone zjawisko, gdzie nakładają się efekty mikroarchitektury, składu chemicznego i warunków środowiskowych. W strukturach o wysokiej porowatości klasyczne podejście do opisu korozji litego metalu jest niewystarczające. Tempo degradacji i dominujący mechanizm procesu silnie zależą od stabilności warstwy produktów korozji oraz warunków transportowych wewnątrz struktury. Analiza degradacji pian żelaznych jako procesu kontrolowanego przez właściwości powierzchni, stabilność warstwy produktów korozji i warunki transportowe odpowiada hierarchicznemu modelowi kontroli degradacji przedstawionemu w rozdziale 13.

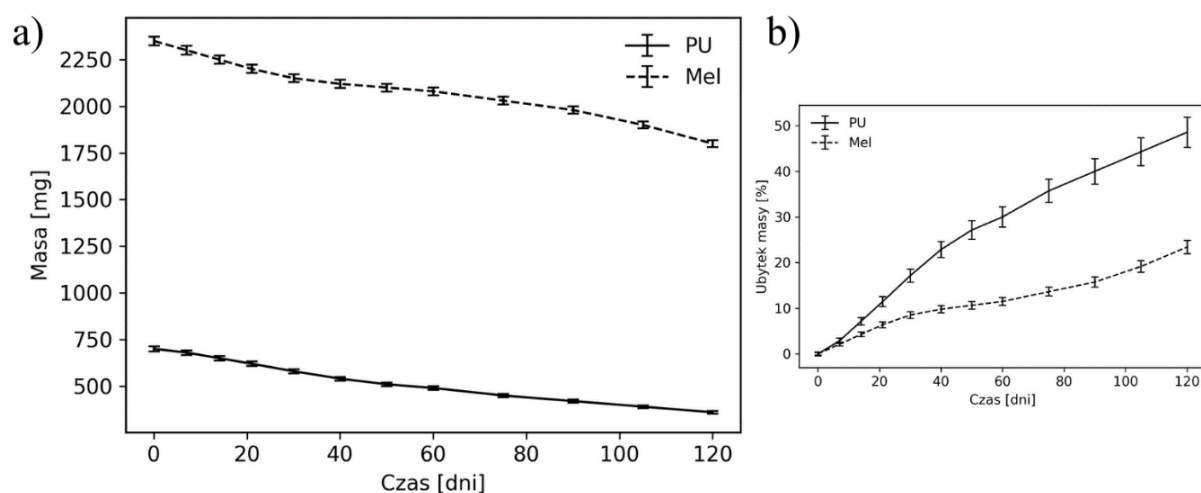
W niniejszym rozdziale przeanalizowano zachowanie korozyjne pian żelaznych o hierarchicznej strukturze porowatej, otrzymanych metodą replikowania szablonów poliuretanowych i melaminowych, różniących się geometrią porów i grubością ścianek. Badaniem objęto układy z czystego żelaza, struktury stopowe modyfikowane dodatkami Mn i Cu oraz próbki pokryte powłokami polimerowymi PCL i PCL z 5% kwasu acetylosalicylowego (PCL-ASA). Taki zestaw materiałów umożliwił ocenę względnego wpływu architektury porowatej, składu stopowego i modyfikacji powierzchni na przebieg i kinetykę degradacji.

Analizę procesu degradacji prowadzono na podstawie długoterminowych testów immersyjnych w roztworze Hanksa w temperaturze 37°C, badań elektrochemicznych, monitoringu zmian pH, obserwacji makroskopowych oraz jakościowej analizy produktów korozji metodą XRD. Dodatkowo zachowanie czystego żelaza oceniono w warunkach dynamicznych z użyciem autorskiego modelu przepływowego, który pozwala analizować wpływ hydrodynamiki środowiska na stabilność warstwy produktów korozji.

Celem rozdziału jest określenie, w jaki sposób mikroarchitektura rusztowań, skład chemiczny oraz modyfikacje powierzchni wpływają na tempo degradacji oraz dominujący mechanizm korozji, ze szczególnym uwzględnieniem przejść pomiędzy reżimem kontrolowanym dyfuzyjnie a degradacją o charakterze powierzchniowym.

## 18.2. Wpływ porowatości i architektury strukturalnej na kinetykę degradacji

Na Rys. 18.1a przedstawiono przebieg degradacji czystego żelaza w warunkach immersji w roztworze Hanksa (37°C) dla struktur otrzymanych z wykorzystaniem szablonów poliuretanowego (PU) i melaminowego (Mel), wyrażony jako zmiana bezwzględnej masy próbek w czasie oraz jako procentowy ubytek masy umożliwiający bezpośrednie porównanie tempa degradacji. Już na tym etapie widoczna jest istotna różnica w tempie degradacji obu typów struktur. Próbkę PU wykazują systematyczny, niemal liniowy spadek masy w całym analizowanym zakresie czasowym, podczas gdy w próbkach melaminowych tempo ubytku masy jest wyraźnie mniejsze, szczególnie w początkowym okresie ekspozycji.

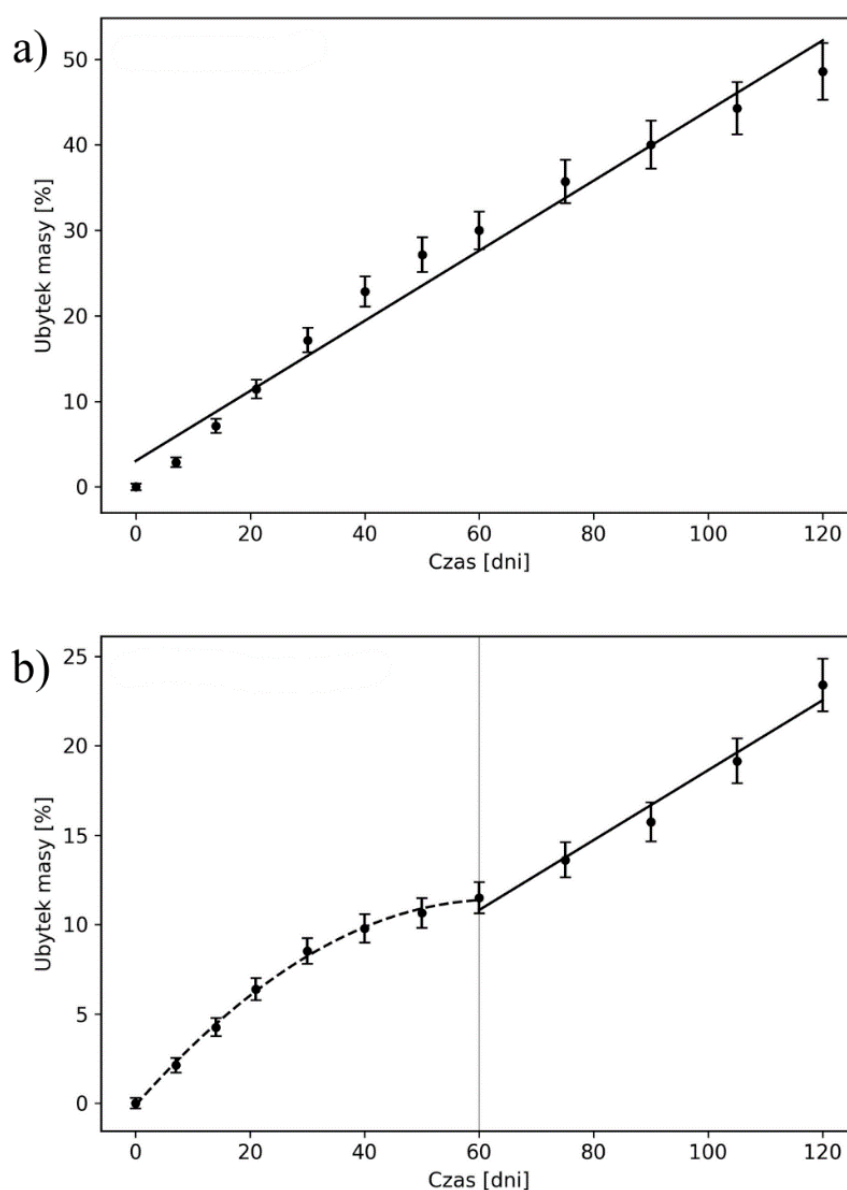


Rys. 18.1 Charakterystyka przebiegu korozji czystego żelaza w środowisku Hanksa w temperaturze 37°C dla struktur otrzymanych na szablona (PU) i (Mel): (a) zmiana bezwzględnej masy próbek w czasie, (b) procentowy ubytek masy umożliwiający bezpośrednie porównanie tempa degradacji. Wykres (a) opracowany na podstawie własnych danych, które były częściowo prezentowane w publikacji [280].

Przedstawienie wyników jako procentowego ubytku masy (Rys. 18.1) umożliwia bezpośrednie porównanie kinetyki degradacji, niezależnie od początkowej masy próbek. Po 30 dniach immersji ubytek masy struktur PU wynosił około 18–20%, podczas gdy dla próbek melaminowych nie przekraczał 7%. Po 60 dniach różnica ta zwiększała się do około 30% dla PU oraz około 10% dla Mel. Po 120 dniach ekspozycji struktury PU osiągały ubytek masy rzędu 48–50%, natomiast próbki melaminowe około 22–24%. Wyniki jednoznacznie wskazują, że zwiększona porowatość oraz cienkościenna architektura struktur PU skutkuje ponad dwukrotnie szybszą degradacją w porównaniu z pianami melaminowymi w całym okresie badań.

### 18.2.1. Reżimy kinetyczne degradacji w funkcji architektury porowatej

W celu ilościowego opisu przebiegu degradacji pian żelaznych w czasie przeprowadzono analizę kinetyczną ubytku masy w warunkach immersyjnych. Analizę oparto na danych przedstawionych jako procentowy ubytek masy w funkcji czasu na Rys. 18.2, co umożliwia bezpośrednie porównanie próbek o różnych masach początkowych i geometrii struktur. Interpretacja uzyskanych reżimów kinetycznych została przedstawiona w dalszej części rozdziału w odniesieniu do modelu oddziaływania mikroarchitektury porowatej, stabilności warstwy produktów korozji oraz warunków transportowych, omówionego w części teoretycznej pracy.



Rys. 18.2 Kinetyka degradacji próbek żelaza (a) na szablonie PU, (b) Mel przedstawiona jako procentowy ubytek masy w funkcji czasu. Punkty oznaczają dane eksperymentalne, linia ciągła przedstawia dopasowanie liniowe do modeli.

Do opisu danych eksperymentalnych zastosowano proste modele kinetyczne, powszechnie wykorzystywane w analizie procesów korozyjnych materiałów metalicznych: model liniowy oraz model paraboliczny. Modele te traktowano jako narzędzia matematyczne umożliwiające identyfikację dominujących reżimów czasowych procesu degradacji, bez przypisywania im na tym etapie jednoznacznej interpretacji mechanistycznej.

Model liniowy opisuje sytuację, w której procentowy ubytek masy zmienia się w czasie w sposób w przybliżeniu stały, zgodnie z zależnością:

$$U(t) = a \cdot t + b \quad (18.1)$$

gdzie  $U(t)$  oznacza procentowy ubytek masy w czasie  $t$ ,  $a$  jest parametrem opisującym szybkość zmian, natomiast  $b$  odpowiada warunkom początkowym.

Model paraboliczny przyjmuje postać:

$$U(t) = k \cdot t^2 + c \cdot t + b \quad (18.2)$$

i jest stosowany do opisu procesów, w których tempo ubytku masy ulega zmianie w czasie, co przejawia się nieliniowym przebiegiem krzywej degradacji.

Zastosowane modele liniowy i paraboliczny są powszechnie stosowane w analizie kinetyki korozji metali i stopów w środowiskach wodnych i korozyjnych jako narzędzia opisujące dominujące mechanizmy czasowe procesu, co znajduje potwierdzenie zarówno w literaturze przeglądowej, jak i badaniach modelowych [449], [450]

Dla próbek pian żelaznych otrzymanych na szablonie poliuretanowym dane eksperymentalne w pełnym analizowanym zakresie czasu (0–120 dni) wykazują bardzo dobrą zgodność z modelem liniowym. Dopasowanie to charakteryzuje się wysokimi wartościami współczynnika determinacji ( $R^2 > 0,99$ ) oraz niskimi wartościami błędu średniokwadratowego ( $RMSE < 2\%$ ), co wskazuje na stabilny charakter przebiegu ubytku masy w czasie.

W przypadku struktur melaminowych przebieg degradacji nie może być opisany jednym modelem kinetycznym w całym zakresie czasowym. W początkowym etapie ekspozycji, obejmującym pierwsze 60 dni, dane eksperymentalne wykazują dobrą zgodność z modelem parabolicznym, co potwierdzają wysokie wartości  $R^2 (> 0,99)$  oraz bardzo niskie wartości  $RMSE (< 0,5\%)$ . W dalszym okresie (60–120 dni) obserwuje się zmianę charakteru przebiegu ubytku masy, który może być opisany zależnością liniową, również z wysoką jakością dopasowania ( $R^2 > 0,99$ ,  $RMSE < 1\%$ ).

Zestawienie zastosowanych modeli kinetycznych oraz odpowiadających im zakresów czasowych przedstawiono w Tabeli 18.1. Tabela ta porządkuje obserwowane przebiegi degradacji w kategoriach reżimów czasowych, umożliwiając jednoznaczne rozróżnienie próbek wykazujących stabilny charakter kinetyczny od struktur, w których przebieg degradacji ulega zmianie w trakcie ekspozycji.

Tabela 18.1 Zestawienie modeli kinetycznych oraz ich dopasowanie.

| Próbka | Zakres czasu [dni] | Zastosowany model kinetyczny | Oznaczenie równania kinetycznego | R <sup>2</sup> | RMSE [%] |
|--------|--------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------|----------|
| PU     | 0–120              | Liniowy                      | (18.1)                           | > 0,99         | < 2,0    |
| Mel    | 0–60               | Paraboliczny                 | (18.2)                           | > 0,99         | < 0,5    |
| Mel    | 60–120             | Liniowy                      | (18.1)                           | > 0,99         | < 1,0    |

Zidentyfikowane przejście od kinetyki parabolicznej do liniowej w strukturach melaminowych odpowiada przejściu pomiędzy fazą stabilizacji powierzchni a fazą aktywacji degradacji w ujęciu fazowym inżynierii powierzchni przedstawionym w rozdz. 13.3, przy kluczowej roli transportu jonów przez warstwę produktów korozji.

Przedstawiona analiza kinetyczna stanowi punkt odniesienia dla dalszych rozważań dotyczących wpływu architektury porowatej na tempo degradacji oraz charakter obserwowanych zmian w czasie.

### 18.2.2. Obserwacje makroskopowe przebiegu degradacji pian żelaznych

Aby jakościowo uzupełnić dane ilościowe dotyczące ubytku masy, przeprowadzono obserwacje makroskopowe próbek pian żelaznych podczas testów immersyjnych. Analizowano zmiany wyglądu struktur porowatych oraz charakter roztworu w zależności od czasu ekspozycji w roztworze Hanksa w temperaturze 37 °C.

Zarejestrowane obserwacje obejmują kolejne etapy degradacji próbek w ustalonych punktach czasowych i zostały zestawione w Tabeli 18.2, aby zapewnić przejrzystość i umożliwić bezpośrednio porównanie struktur otrzymanych na szablona poliuretanowych i melaminowych. Dane te są opisowe i stanowią wizualne uzupełnienie wyników analiz masowych przedstawionych w podrozdziale 18.2.1.

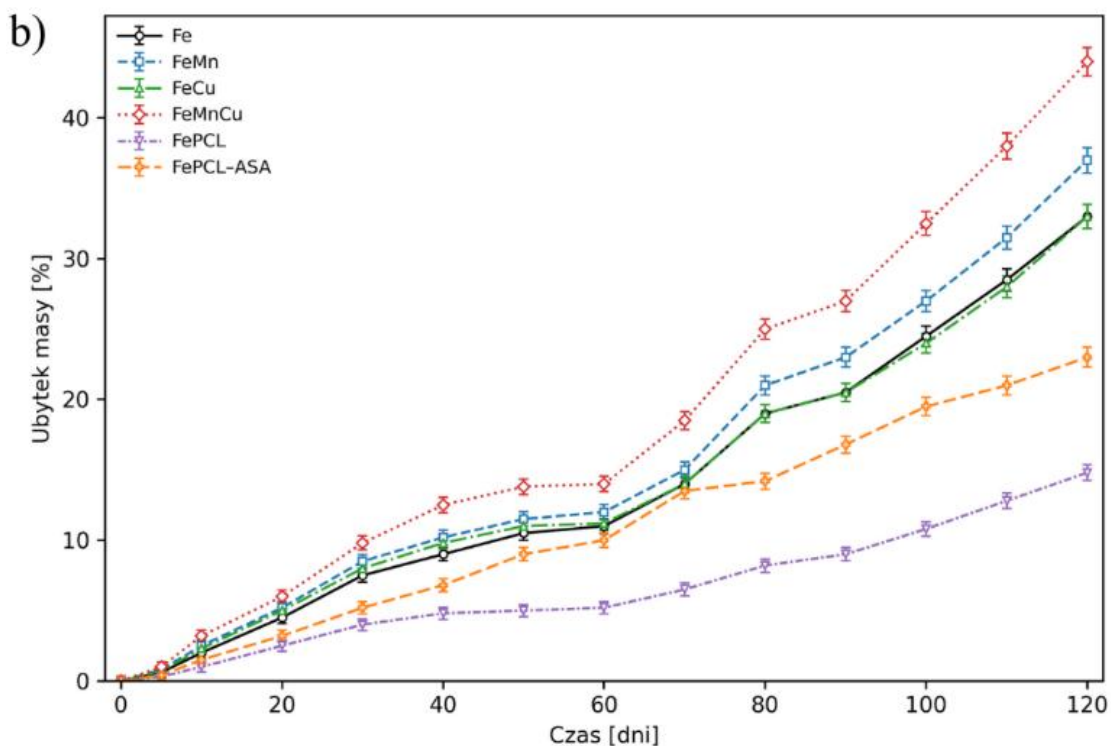
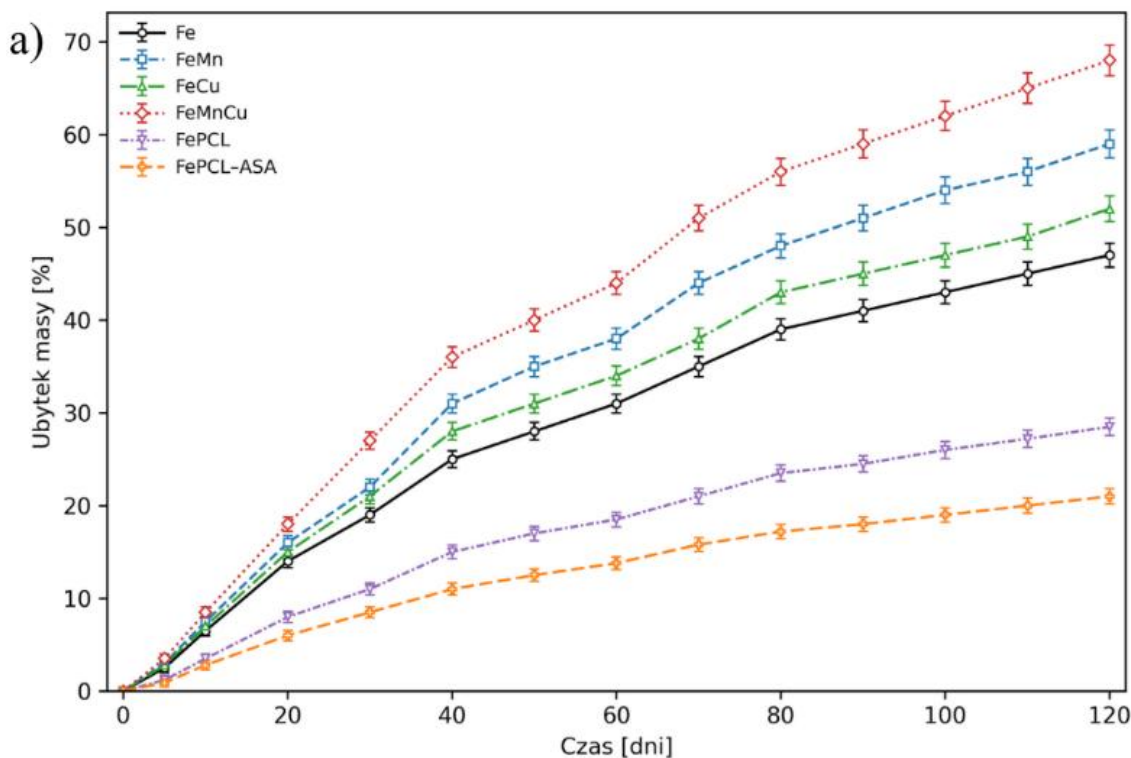
Tabela 18.2 Zmiany wizualne próbek pian żelaznych oraz wygląd roztworu podczas immersji w roztworze Hanksa (37°C).

| Czas [dni] | PU – wygląd próbki   | PU – wygląd roztworu   | Mel – wygląd próbki   | Mel – wygląd roztworu                     |
|------------|--|--|---|---|
| 7          | Lekkie matowienie powierzchni, delikatne przebarwienia w obrębie dużych porów, zachowana integralność strukturalna | Roztwór prawie przezroczysty, pojedyncze cząstki osadu na dnie | Minimalne zmiany wizualne, subtelne zażółcenie w zagłębieniach                            | Roztwór klarowny, śladowy osad            |
| 14         | Wyraźniejsze przebarwienia, pierwsze wżery, zaokrąglenie krawędzi porów  | Lekko mętny, żółtawy, widoczne drobne cząstki osadu            | Niewielkie przebarwienia, brak przerzedzeń ścianek  | Lekko żółtawy, pojedyncze drobinki osadu  |
| 30         | Znaczne przerzedzenie ścianek, miejscowe „prześwietlenia”, pory powiększone o 10–20%                               | Wyraźnie mętny, żółto-pomarańczowy, osad na dnie               | Subtelna warstwa produktów korozji, niewielkie zaokrąglenie krawędzi porów                | Słabo mętny, cienki osad                  |
| 60         | Deformacje, zapadnięcia struktur, lokalna kruchość   | Gęsty, ciemnożółty, liczne osady pływające i opadłe            | Zwarta warstwa produktów korozji, lokalne mikrowżery, zachowana integralność strukturalna | Żółto-pomarańczowy, równomierny osad      |
| 90         | Liczne przerwania ciągłości, silna fragmentacja, pory do 1,8–2,0 mm  | Ciemnożółto-brunatny, zawiesina produktów korozji              | Pierwsze pęknięcia, lokalne odspojenia, umiarkowane powiększenie porów                    | Gęstszy, ciemniejszy, większa ilość osadu |

Przedstawione zestawienie dokumentuje postępujące zmiany morfologii próbek oraz towarzyszące im zmiany roztworu, bez ich dalszej interpretacji ilościowej lub mechanistycznej.

### 18.3. Wpływ stopowania i modyfikacji powierzchni na przebieg korozji pian żelaznych

Wpływ składu chemicznego oraz modyfikacji powierzchni na przebieg degradacji pian żelaznych oceniono na podstawie zmian procentowego ubytku masy w funkcji czasu immersji w roztworze Hanksa (37°C). Badano stopy o następujących składach Fe-35Mn, Fe-5Cu oraz Fe-35Mn-1Cu. Wyniki zestawiono na Rys. 18.3 oddzielnie dla struktur otrzymanych na szablonach poliuretanowych (PU) oraz melaminowych (Mel). Rozdzielenie wyników według typu szablonu umożliwia ocenę wpływu stopowania w ramach porównywalnej mikroarchitektury porowatej.



Rys. 18.3 Procentowy ubytek masy próbek w funkcji czasu immersji w roztworze Hanksa (37°C).  
 (a) próbki na szablonie PU, (b) próbki na szablonie Mel.

Struktury uzyskane na bazie PU charakteryzują się cienkościnną, wysoko otwartą architekturą sprzyjającą jednorodnej degradacji kontrolowanej powierzchniowo, podczas gdy próbki melaminowe wykazują grubsze ścianki i bardziej zwartą morfologię, prowadzącą do dwufazowego przebiegu degradacji z wyraźnym etapem pasywacji. Z tego względu ich

bezpośrednie porównywanie w jednej grupie analitycznej mogłoby prowadzić do błędnej interpretacji wpływu składu stopowego i modyfikacji powierzchni, dlatego też zachowano rozdział wyników według typu zastosowanego szablonu.

### **18.3.1. Struktury PU: stopowanie zmienia nachylenie krzywych**

W strukturach otrzymanych na szablonie poliuretanowym wszystkie analizowane materiały wykazują systematyczny wzrost procentowego ubytku masy  $U(t)$  w całym zakresie czasu immersji. Kolejność szybkości degradacji pozostaje niezmienna i może być opisana jako:



co wskazuje na stabilny, powtarzalny wpływ składu stopowego na tempo degradacji w tej mikroarchitekturze.

Już po 60 dniach ekspozycji widoczne są wyraźne różnice pomiędzy poszczególnymi materiałami. Czyste żelazo osiąga ubytek masy około 31%, próbki FeCu 34%, FeMn 38%, a FeMnCu 44%. W połowie czasu trwania eksperymentu stop FeMnCu degraduje się więc o około 13 punktów procentowych intensywniej niż czyste Fe, a efekt stopowania manganem zwiększa ubytek masy o około 7 punktów procentowych.

Różnice te narastają wraz z czasem immersji. Po 120 dniach ubytek masy czystego Fe wynosi około 47%, a dla stopów FeCu, FeMn i FeMnCu odpowiednio 52%, 59% i 68%. Na tym etapie różnica między FeMnCu a czystym żelazem sięga około 21 punktów procentowych, a między FeMn a Fe około 12 punktów procentowych. Taki przebieg wskazuje, że w architekturze PU efekt stopowania nie jest przejściowy, lecz kumuluje się w czasie i prowadzi do systematycznego zwiększania nachylenia krzywych degradacji.

### **18.3.2. Struktury melaminowe: stopowanie ujawnia się wyraźniej w późniejszej fazie**

W przypadku struktur melaminowych bezwzględne wartości ubytku masy  $U(t)$  są wyraźnie niższe niż w architekturze PU, a rozdzielanie krzywych degradacji zachodzi w odmienny sposób. W początkowym okresie immersji, obejmującym pierwsze tygodnie ekspozycji, przebiegi degradacji poszczególnych materiałów pozostają do siebie bardzo zbliżone, natomiast wyraźniejsze różnice pojawiają się dopiero w dalszej części eksperymentu.

Po 60 dniach wszystkie analizowane próbki wykazują zbliżone wartości ubytku masy. Czyste Fe osiąga około 11%, FeCu około 11–12%, FeMn około 12%, natomiast FeMnCu około 14%. Różnice pomiędzy czystym żelazem a stopami mieszczą się w zakresie 1–3 punktów

procentowych, co wskazuje na ograniczony wpływ składu stopowego w początkowym etapie degradacji w tej mikroarchitekturze.

Dopiero po 120 dniach ekspozycji obserwuje się wyraźną separację krzywych degradacji. Ubytek masy dla czystego Fe oraz FeCu wynosi około 33% i przebiegi te praktycznie się pokrywają, podczas gdy FeMn osiąga wartość około 37%, a FeMnCu około 44%. W tym momencie stop FeMnCu wykazuje ubytek masy większy o około 11 punktów procentowych względem czystego Fe, natomiast efekt dodatku manganu w stopie FeMn przekłada się na wzrost ubytku masy o około 4 punkty procentowe.

Taki przebieg degradacji stanowi istotny element interpretacyjny, wskazując, że w strukturach melaminowych stopowanie nie prowadzi do natychmiastowego przyspieszenia procesu, lecz ujawnia swój wpływ dopiero w dłuższej skali czasu, wraz z rozwojem warstw produktów korozji i lokalnym odsłanianiem powierzchni metalu.

### **18.3.3. Mangan a miedź: zróżnicowany wpływ w zależności od architektury porowatej**

Analiza przebiegów degradacji wskazuje, że mangan i miedź oddziałują na proces korozji w odmienny sposób, a charakter tych różnic jest silnie zależny od mikroarchitektury porowatej. Stopy Fe–Mn charakteryzują się podwyższonym i relatywnie równomiernym tempem degradacji w całym zakresie czasu, zarówno w strukturach PU, jak i melaminowych. Krzywe  $U(t)$  dla tych stopów wykazują systematyczny wzrost bez wyraźnych zmian nachylenia, co wskazuje na stabilny wpływ dodatku manganu na przebieg degradacji.

Zróżnicowany wpływ manganu i miedzi na przebieg degradacji można odnieść do elementów modelu przedstawionego w rozdz. 13, w których skład stopu modyfikuje charakter warstwy tlenkowej oraz stabilność produktów korozji, nie znosząc jednak nadrzędnej roli architektury porowatej.

W architekturze PU efekt manganu jest wyraźniejszy niż efekt miedzi. Po 120 dniach ubytek masy dla stopu FeMn wynosi około 59%, podczas gdy dla FeCu około 52%, co odpowiada różnicy rzędu 7 punktów procentowych. W strukturach melaminowych sytuacja jest odmienna. Stop FeCu przez cały okres badań wykazuje przebieg bardzo zbliżony do czystego Fe, osiągając po 120 dniach ubytek masy na poziomie około 33%, podczas gdy FeMn osiąga około 37%.

Zachowanie to pozostaje spójne z obserwacją, że w strukturach melaminowych, efekt stopowania wykazuje większą bezwładność i ujawnia się głównie w późniejszym okresie

degradacji. W przeciwieństwie do tego, w cienkościennych i wysoko otwartych strukturach PU różnice w tempie degradacji narastają szybciej i z większą intensywnością.

#### **18.3.4. FeMnCu: efekt najsilniejszy w obu mikroarchitekturach**

Spośród wszystkich analizowanych materiałów najwyższe tempo degradacji w obu typach struktur porowatych wykazują stopy Fe–Mn–Cu. W porównaniu do stopów dwuskładnikowych obserwuje się wyraźne zwiększenie ubytku masy w całym zakresie czasu immersji, zarówno w strukturach PU, jak i melaminowych.

W architekturze PU po 120 dniach ekspozycji stop FeMnCu osiąga ubytek masy rzędu 68%, podczas gdy czyste Fe około 47%, co odpowiada różnicy wynoszącej około 21 punktów procentowych. W strukturach melaminowych analogiczna różnica jest mniejsza i wynosi około 11 punktów procentowych, przy wartościach ubytku masy około 44% dla FeMnCu i 33% dla Fe.

W strukturach PU stop FeMnCu charakteryzuje się największym nachyleniem krzywej degradacji w całym zakresie czasu, natomiast w strukturach melaminowych jego wpływ ujawnia się głównie jako przyspieszony przyrost ubytku masy w drugiej fazie immersji. Bez względu na skalę degradacji pozostaje jednak jednoznacznie determinowana przez architekturę porowatą, przy zachowaniu tej samej hierarchii materiałów.

#### **18.3.5. Pozycjonowanie wyników**

Pod względem kinetycznym przebiegi ubytku masy  $U(t)$  wskazują, że stopowanie modyfikuje nie tylko szybkość degradacji, lecz również sposób ujawniania się różnic między materiałami w czasie ekspozycji. W strukturach PU krzywe dla stopów rozdzielają się stopniowo, a różnice narastają wraz z czasem immersji (większe nachylenie  $U(t)$  dla stopów względem czystego Fe). Jest to spójne z reżimem degradacji, w którym tempo ubytku masy utrzymuje się względnie stabilnie, a efekt stopowania manifestuje się głównie jako wzrost szybkości globalnej w stosunku do materiału referencyjnego.

W przypadku struktur melaminowych różnicowanie przebiegów  $U(t)$  jest słabsze w pierwszej części eksperymentu i staje się wyraźne dopiero w dłuższych czasach ekspozycji. W szczególności próbki FeCu wykazują przebieg bardzo zbliżony do czystego Fe, natomiast obecność Mn (FeMn) i zwłaszcza kombinacji Mn+Cu (FeMnCu) prowadzi do zauważalnie większego ubytku masy w końcowej fazie testu. Taki obraz danych sugeruje, że w mikroarchitekturze o grubszych ściankach i niższej efektywnej powierzchni różnice

wynikające ze składu stopowego ujawniają się przede wszystkim po przekroczeniu pewnego czasu ekspozycji, a nie od początku immersji.

Stopy FeMnCu wykazują najwyższy ubytek masy zarówno w strukturach PU, jak i Mel, przy czym skala efektu jest większa w PU i narasta bardziej równomiernie w czasie, natomiast w Mel uwidacznia się głównie w późniejszej fazie. W ujęciu kinetycznym wskazuje to, że połączenie Mn i Cu wzmacnia efekt stopowania względem stopów dwuskładnikowych, a mikroarchitektura determinuje, czy efekt ten przejawia się jako stałe zwiększenie nachylenia krzywej (PU), czy jako silniejsze różnicowanie w dłuższych czasach ekspozycji (Mel).

Zaobserwowane zależności są spójne z rozkładem pierwiastków w osnowie żelaza przedstawionym w rozdziale 17.5, gdzie mangan wykazywał jednorodne rozproszenie w całej objętości materiału, natomiast miedź występowała lokalnie, co może sprzyjać przestrzennemu zróżnicowaniu intensywności procesów korozyjnych.

Takie zestawienie pozwala traktować stopowanie jako narzędzie modulujące przebieg degradacji w ramach reżimu narzuconego przez architekturę porowatą.

## **18.4. Wpływ powłok PCL i PCL–ASA na przebieg degradacji pian żelaznych**

Zastosowanie powłok polimerowych na powierzchni pian żelaznych miało na celu kontrolę kinetyki degradacji oraz modulację interakcji materiał–środowisko poprzez wprowadzenie dodatkowej bariery transportowej i zmianę lokalnych warunków elektrochemicznych. Wyniki uwzględniono na zbiorczym Rys. 18.3.

### **18.4.1. Powłoka PCL – bariera dyfuzyjna i stabilizacja fazy pasywnej**

Zastosowanie powłoki istotnie zmieniało przebieg degradacji pian żelaznych w warunkach immersyjnych, co było widoczne w postaci wyraźnego obniżenia tempa ubytku masy w całym analizowanym zakresie czasu. Efekt ten obserwowano zarówno w strukturach otrzymanych na szablonach poliuretanowych, jak i melaminowych, przy czym jego skala była silnie zależna od architektury porowatej.

W strukturach PU obecność powłoki PCL prowadziła do znaczącego spowolnienia degradacji w porównaniu z niepowlekanym żelazem. W początkowym okresie immersji ubytek masy był niewielki, a krzywa  $U(t)$  wykazywała łagodny przebieg o znacznie mniejszym nachyleniu niż w przypadku próbek referencyjnych. Po 120 dniach ekspozycji całkowity ubytek masy próbek Fe–PCL był niższy o około 40% w stosunku do czystego Fe na tym samym

szablonie, co jednoznacznie wskazuje na skuteczność powłoki jako czynnika ograniczającego tempo degradacji w strukturach o wysokiej porowatości i cienkich ściankach.

Jeszcze silniejszy efekt ochronny obserwowano w strukturach melaminowych. W tym przypadku ubytek masy próbek Fe–PCL pozostawał na bardzo niskim poziomie przez znaczną część eksperymentu, a wyraźniejsze zwiększenie tempa degradacji następowało dopiero w późniejszym okresie immersji. W porównaniu z niepowlekanym Fe–Mel powłoka PCL prowadziła do wyraźnego wydłużenia etapu początkowego o niskiej dynamice zmian masy, co skutkowało istotnym przesunięciem w czasie momentu narastania ubytku masy.

Zaobserwowane różnice w przebiegu krzywych  $U(t)$  wskazują, że powłoka PCL działa jako dodatkowa bariera ograniczająca dostęp elektrolitu do powierzchni metalu oraz zmniejszająca efektywną powierzchnię reakcji. W strukturach melaminowych, charakteryzujących się grubszyimi ściankami i mniejszą efektywną porowatością, efekt ten jest wyraźniejszy i utrzymuje się dłużej w czasie niż w strukturach PU. Dane masowe pokazują, że skuteczność powłoki PCL w modulowaniu przebiegu degradacji jest determinowana nie tylko jej obecnością, lecz również mikroarchitekturą pian żelaznych.

Przedstawione wyniki potwierdzają, że zastosowanie powłoki PCL umożliwia istotne spowolnienie degradacji pian żelaznych oraz przesunięcie w czasie intensywniejszego ubytku masy, bez zmiany składu chemicznego osnowy metalicznej. Szczegółowa interpretacja oddziaływania powłoki z warstwą produktów korozji oraz jej wpływu na warunki elektrochemiczne zostanie omówiona w kolejnych podrozdziałach.

#### **18.4.2. Powłoka PCL–ASA – kompromis między funkcją ochronną a aktywnością biologiczną**

Wprowadzenie kwasu acetylosalicylowego do warstwy PCL zmodyfikowało jej właściwości chemiczne i degradacyjne. Zmiany te były widoczne w charakterze krzywych ubytku masy oraz w relacji pomiędzy początkowym spowolnieniem degradacji a późniejszym wzrostem jej tempa.

W strukturach PU próbki Fe–PCL–ASA wykazywały nadal wyraźnie niższy ubytek masy niż niepowlekanane Fe, co potwierdza zachowanie ochronnej funkcji powłoki polimerowej. Jednocześnie tempo degradacji było wyższe niż w przypadku próbek pokrytych czystym PCL. W początkowym okresie immersji krzywe  $U(t)$  miały łagodny przebieg, jednak wraz z upływem czasu obserwowano stopniowe zwiększanie nachylenia, prowadzące do wyraźniejszego przyrostu ubytku masy w późniejszych etapach eksperymentu. W efekcie

po 120 dniach ubytek masy próbek Fe–PCL–ASA był większy niż dla Fe–PCL, choć nadal wyraźnie mniejszy niż dla niepowlekanego Fe na tym samym szablonie.

Odmienne charakter zmiany zaobserwowano w strukturach melaminowych. W tym przypadku obecność ASA prowadziła do wcześniejszego odejścia od niskiego tempa ubytku masy obserwowanego dla próbek Fe–PCL. Krzywe degradacji Fe–PCL–ASA wykazywały wyraźniejsze przyspieszenie w późniejszym okresie immersji, co skutkowało większym ubytkiem masy niż w próbkach pokrytych czystym PCL, przy jednoczesnym zachowaniu niższych wartości  $U(t)$  w porównaniu z niepowlekanymi strukturami Fe–Mel.

Porównanie przebiegów degradacji dla próbek Fe–PCL i Fe–PCL–ASA wskazuje, że obecność ASA częściowo osłabia barierowy charakter powłoki polimerowej. Efekt ten nie prowadzi jednak do całkowitej utraty funkcji ochronnej, lecz raczej do jej stopniowej redukcji w czasie, co znajduje odzwierciedlenie w zmianie nachylenia krzywych ubytku masy. Skala tego efektu jest silnie zależna od mikroarchitektury pian, przy czym w strukturach PU ujawnia się on w postaci bardziej systematycznego wzrostu tempa degradacji, natomiast w strukturach melaminowych prowadzi do wcześniejszego przejścia do etapu intensywniejszego ubytku masy.

Uzyskane dane masowe wskazują, że powłoka PCL–ASA pełni funkcję pośrednią pomiędzy czystym PCL a brakiem powłoki, umożliwiając jednocześnie ograniczenie początkowego tempa degradacji oraz stopniowe zwiększanie intensywności ubytku masy w dłuższej skali czasu. Takie zachowanie odróżnia system PCL–ASA od powłoki PCL i stanowi podstawę do dalszej analizy wpływu tej modyfikacji na warunki chemiczne i elektrochemiczne w mikrośrodowisku materiału.

Z punktu widzenia kinetyki elektrochemicznej powłoki PCL i PCL–ASA wprowadzają dodatkowy opór dyfuzyjny, który ogranicza transport tlenu i jonów do powierzchni metalu oraz modyfikuje warunki elektrochemiczne reakcji korozyjnych. W początkowym okresie degradacji obserwuje się zachowanie zbliżone do modelu parabolicznego, charakterystycznego dla procesów kontrolowanych przez przenoszenie masy. Dopiero po przerwaniu ciągłości powłoki następuje przejście do bardziej aktywnego trybu degradacji, zbliżonego do mechanizmu liniowego, z dominacją rozpuszczania powierzchniowego świeżo odsłoniętych obszarów metalu.

Zastosowanie powłok polimerowych umożliwia zatem nie tylko kontrolę szybkości degradacji, ale również czasowe sterowanie dominującym mechanizmem korozyjnym, co stanowi istotny element projektowania funkcjonalnych, bioresorbowalnych rusztowań metalicznych.

### 18.4.3. Rola architektury porowatej i powłok w kształtowaniu reżimu degradacji

Zestawienie wyników uzyskanych dla próbek powlekanych i niepowlekanych wskazuje, że zasadniczy charakter degradacji pian żelaznych pozostaje narzucony przez ich architekturę porowatą, natomiast modyfikacje powierzchniowe prowadzą do regulacji intensywności oraz czasowej dynamiki procesu w ramach tego samego reżimu. Niezależnie od rodzaju zastosowanej powłoki, porządek próbek wynikający z typu zastosowanego szablonu pozostaje zachowany, co jednoznacznie wskazuje na dominującą rolę mikroarchitektury w kontroli przebiegu degradacji.

Struktury otrzymane na szablona poliuretanowych, wykazują przyspieszony i bardziej równomierny ubytek masy zarówno w stanie niepowlekanym, jak i po zastosowaniu powłok PCL oraz PCL–ASA. W ich przypadku obecność powłok prowadzi do obniżenia nachylenia krzywych  $U(t)$  oraz wydłużenia etapu początkowego o niskiej dynamice zmian masy, jednak nie zmienia zasadniczego charakteru przebiegu degradacji, który pozostaje intensywniejszy niż w strukturach melaminowych.

Z kolei piany wytwarzane na szablona melaminowych, wykazują wyraźnie wolniejszy przebieg degradacji w całym zakresie czasu, zarówno bez powłok, jak i po ich zastosowaniu. W tym przypadku powłoki polimerowe prowadzą przede wszystkim do dalszego wydłużenia etapu o niskiej dynamice ubytku masy oraz do przesunięcia w czasie momentu wyraźniejszego wzrostu tempa degradacji, przy zachowaniu charakterystycznego dla tej architektury dwufazowego przebiegu procesu.

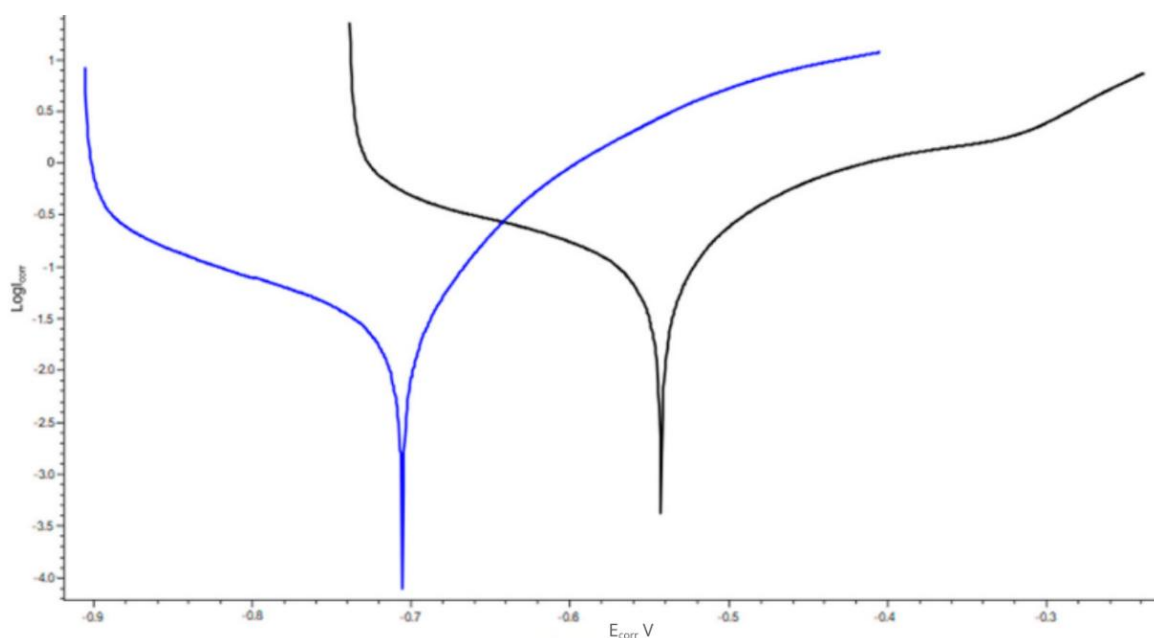
Porównanie wpływu powłok PCL i PCL–ASA wskazuje, że modyfikacje powierzchniowe nie znoszą efektu architektury, lecz działają jako czynniki regulujące przebieg degradacji w czasie. Czysty PCL wzmacnia efekt spowolnienia procesu, natomiast obecność ASA prowadzi do częściowego osłabienia funkcji barierowej powłoki i wcześniejszego ujawnienia się intensywniejszego ubytku masy. W obu przypadkach zmiany te mają charakter wtórny względem wpływu mikroarchitektury i nie prowadzą do odwrócenia hierarchii tempa degradacji narzuconej przez porowatość pian.

Takie hierarchiczne ujęcie wyników pozwala traktować architekturę porowatą jako podstawowy czynnik determinujący przebieg degradacji pian żelaznych, natomiast powłoki polimerowe jako narzędzia umożliwiające jego czasową modulację. Hierarchia ta jest zgodna z przyjętym w części teoretycznej modelem degradacji zaprezentowanym w rozdz. 13, w którym geometria porów definiuje podstawowy reżim transportowy, a modyfikacje chemiczne i powierzchniowe pełnią rolę regulatorów drugiego rzędu. W konsekwencji

skuteczna kontrola degradacji wymaga podejścia wielopoziomowego, w którym projektowanie mikroarchitektury stanowi pierwszy poziom regulacji, a modyfikacje powierzchniowe pełnią rolę regulatorów dostrajających intensywność i dynamikę procesu w czasie.

## 18.5. Charakterystyka elektrochemiczna procesu korozji pian żelaznych – analiza potencjodynamiczna

Badania elektrochemiczne przeprowadzono metodą polaryzacji potencjodynamicznej w roztworze Hanksa w temperaturze 37°C, a uzyskane krzywe polaryzacyjne pozwoliły wyznaczyć potencjał korozyjny  $E_{\text{corr}}$  oraz gęstość prądu korozyjnego  $i_{\text{corr}}$ , które stanowią podstawowe parametry opisujące termodynamiczną skłonność do korozji ( $E_{\text{corr}}$ ) oraz kinetykę procesu elektrochemicznego wyrażoną poprzez intensywność prądu korozyjnego ( $i_{\text{corr}}$ ).



Rys. 18.4 Krzywe polaryzacji potencjodynamicznej dla pian żelaznych w roztworze Hanksa (37 °C) wykonanych na szablonych: poliuretanowym (PU, linia niebieska) oraz melaminowym (Mel, linia czarna). W niezmienionej postaci publikowano wcześniej w [280].

### 18.5.1. Czyste żelazo – wpływ szablону

Analiza krzywych polaryzacji potencjodynamicznej (przedstawione na Rys. 18.4) czystego żelaza ujawnia wyraźny wpływ rodzaju zastosowanego szablonu protwórczego na odpowiedź elektrochemiczną materiału. Zarówno położenie potencjału korozyjnego, jak i wartości gęstości prądu korozyjnego, które zestawiono w Tabeli 18.3 różnią się istotnie pomiędzy próbkami wykonanymi na szablonie poliuretanowym (PU) oraz melaminowym.

Tabela 18.3 Parametry potencjodynamiczne próbek czystego żelaza wykonanych na szablonych poliuretanowym (PU) i melaminowym (Mel) w roztworze Hanksa (37 °C).

| Próbka | $E_{\text{corr}}$ [mV] | $i_{\text{corr}}$ [ $\mu\text{A}$ ] |
|--------|------------------------|-------------------------------------|
| PU     | -706                   | 16,95                               |
| Mel    | -542                   | 80,49                               |

Próbka czystego Fe otrzymana z wykorzystaniem szablony PU charakteryzuje się bardziej ujemnym potencjałem korozyjnym, wynoszącym  $E_{\text{corr}} = -706$  mV, co wskazuje na bardziej aktywny charakter elektrochemiczny powierzchni w stanie równowagi. Jednocześnie wartość gęstości prądu korozyjnego dla tej próbki jest relatywnie niska i wynosi  $i_{\text{corr}} = 16,95$   $\mu\text{A}$ . W przypadku próbki melaminowej obserwuje się wyraźne przesunięcie potencjału korozyjnego w kierunku mniej ujemnych wartości ( $E_{\text{corr}} = -542$  mV), co może sugerować bardziej szlachetne zachowanie elektrochemiczne w porównaniu do próbki PU. Jednocześnie próbka ta wykazuje znacznie wyższą wartość gęstości prądu korozyjnego ( $i_{\text{corr}} = 80,49$   $\mu\text{A}$ ), wskazując na intensywniejszy przebieg procesów elektrochemicznych w warunkach polaryzacji.

Porównanie krzywych potencjodynamicznych pokazuje zatem, że zmiana szablony prowadzi do odmiennego zestawu parametrów elektrochemicznych: próbki melaminowe charakteryzują się mniej ujemnym potencjałem korozyjnym, lecz wyższą gęstością prądu korozyjnego, natomiast próbki PU wykazują bardziej ujemny  $E_{\text{corr}}$  przy jednocześnie niższym  $i_{\text{corr}}$ . Wyniki te wskazują, że mikroarchitektura porowata determinowana przez typ szablony wpływa na warunki równowagi elektrochemicznej oraz intensywność reakcji anodowo-katodowych w początkowym zakresie polaryzacji.

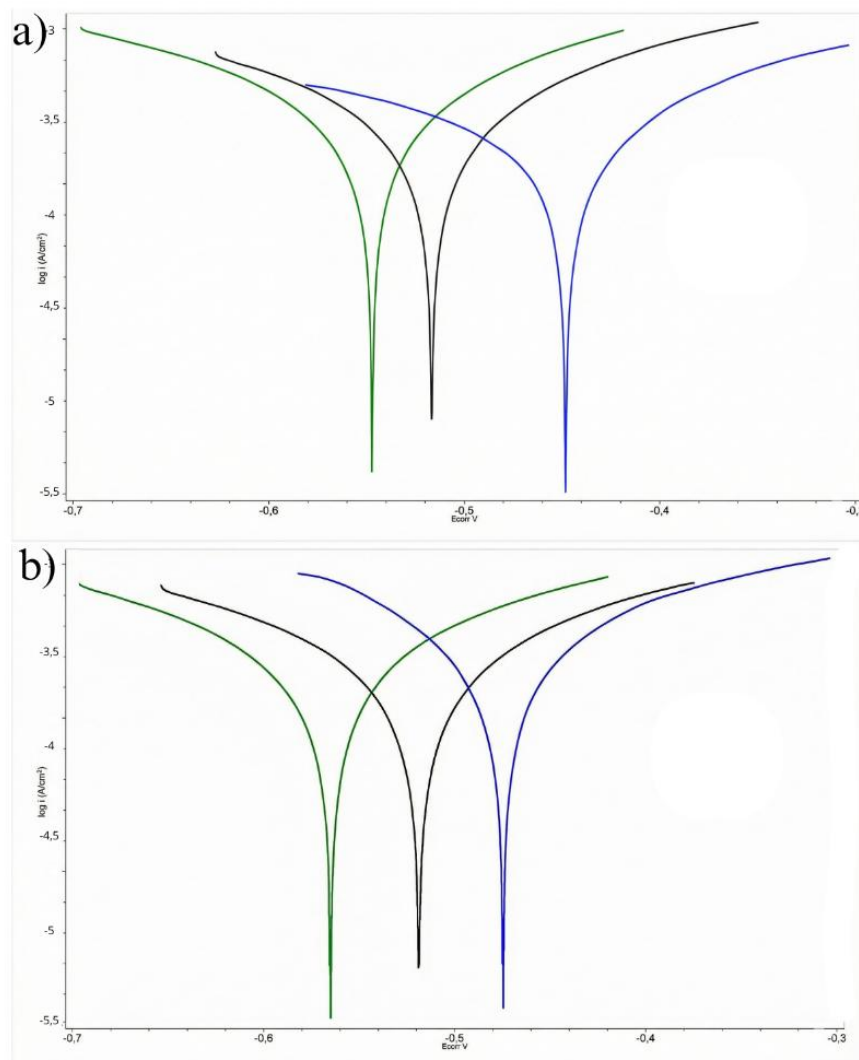
Krzywe polaryzacji potencjodynamicznej dla czystego żelaza (Rys. 18.4) stanowią punkt odniesienia dla dalszej analizy stopów, umożliwiając ocenę wpływu mikroarchitektury porowatej bez dodatkowego efektu składu chemicznego.

### 18.5.2. Wpływ dodatków stopowych na parametry elektrochemiczne

W tej części rozdziału przeanalizowano odpowiedź elektrochemiczną porowatych układów stopowych FeMn, FeCu oraz FeMnCu wytworzonych z wykorzystaniem szablony melaminowego i poliuretanowego, na podstawie krzywych polaryzacji potencjodynamicznej (przedstawionych na Rys. 18.5) oraz wyznaczonych parametrów  $E_{\text{corr}}$  i  $i_{\text{corr}}$  (zestawione w Tabela 18.4).

Należy podkreślić, że pomimo zastosowania tych samych typów szablony, wyniki uzyskane dla stopów nie są bezpośrednio porównywane z rezultatami dla czystego żelaza. Badania potencjodynamiczne czystego Fe oraz stopów przeprowadzono

w różnych terminach, co mogło skutkować różnicami w warunkach początkowych pomiarów. Z tego względu dalsza analiza koncentruje się na porównaniach względnych w obrębie tej samej grupy stopów oraz na wpływie typu szablonu na ich zachowanie elektrochemiczne.



Rys. 18.5 Krzywe polaryzacji potencjodynamicznej dla pian żelaznych stopowanych dodatkami metalicznymi wykonanych na szablona: (a) poliuretanowym (PU) oraz (b) melaminowym (Mel); FeMn (zielony), FeMnCu (czarny), FeCu (niebieski). Dane opublikowane w artykule [451].

W przeciwieństwie do czystego żelaza, w przypadku stopów obserwowane różnice w parametrach potencjodynamicznych wynikają z nakładania się efektu mikroarchitektury oraz składu chemicznego, przy czym ich względny udział zależy od typu zastosowanego szablonu.

Tabela 18.4 Parametry potencjodynamiczne pian żelaznych stopowanych manganem i miedzią wykonanych na szablona melaminowym (Mel) i poliuretanowym (PU).

| Material | $E_{\text{corr}}$ [mV] (Mel) | $i_{\text{corr}}$ [ $\mu\text{A}$ ] (Mel) | $E_{\text{corr}}$ [mV] (PU) | $i_{\text{corr}}$ [ $\mu\text{A}$ ] (PU) |
|----------|------------------------------|---|-----------------------------|--|
| FeMn     | -475,5                       | 11,5                                      | -576,6                      | 9,44                                     |
| FeMnCu   | -443,5                       | 8,67                                      | -526,8                      | 7,56                                     |
| FeCu     | -369,4                       | 8,11                                      | -479,2                      | 19,61                                    |

## Wpływ szablonu na odpowiedź elektrochemiczną stopów

Dla wszystkich analizowanych stopów obserwuje się istotny wpływ rodzaju szablonu na położenie potencjału korozyjnego. Próbkę wykonaną na szablonie melaminowym charakteryzują się mniej ujemnymi wartościami  $E_{\text{corr}}$  w porównaniu do odpowiadających im struktur PU. Dla stopu FeMn potencjał korozyjny wynosi  $-475,5$  mV (melamina) oraz  $-576,6$  mV (PU), natomiast dla stopu FeMnCu odpowiednio  $-443,5$  mV oraz  $-526,8$  mV. Analogiczny trend obserwuje się dla stopu FeCu, dla którego wartości  $E_{\text{corr}}$  wynoszą  $-369,4$  mV (melamina) i  $-479,2$  mV (PU).

Analiza wartości gęstości prądu korozyjnego wskazuje jednocześnie na istotne różnice pomiędzy strukturami melaminowymi i poliuretanowymi. W serii melaminowej wartości  $i_{\text{corr}}$  dla stopów FeMn, FeMnCu i FeCu mieszczą się w przedziale  $8,11$ – $11,5$   $\mu\text{A}$ , co wskazuje na względnie zbliżoną intensywność procesów elektrochemicznych w początkowym zakresie polaryzacji. W przypadku struktur PU obserwuje się większe zróżnicowanie wartości  $i_{\text{corr}}$ , szczególnie dla stopu FeCu, dla którego gęstość prądu korozyjnego osiąga  $19,61$   $\mu\text{A}$ , istotnie przewyższając wartości uzyskane dla FeMn ( $9,44$   $\mu\text{A}$ ) oraz FeMnCu ( $7,56$   $\mu\text{A}$ ).

## Porównanie stopów w obrębie tej samej mikroarchitektury porowatej

W obrębie próbek melaminowych obserwuje się systematyczne przesuwanie potencjału korozyjnego w kierunku mniej ujemnych wartości wraz ze zmianą składu chemicznego stopu. Potencjał  $E_{\text{corr}}$  wzrasta od  $-475,5$  mV dla FeMn, poprzez  $-443,5$  mV dla FeMnCu, do  $-369,4$  mV dla FeCu. Jednocześnie wartości  $i_{\text{corr}}$  wykazują niewielkie zróżnicowanie i mieszczą się w zakresie  $8,11$ – $11,5$   $\mu\text{A}$ , co wskazuje na porównywalną intensywność procesów elektrochemicznych w początkowym etapie polaryzacji dla wszystkich trzech stopów.

W przypadku próbek PU również obserwuje się przesunięcie potencjału korozyjnego w kierunku mniej ujemnych wartości wraz ze zmianą składu stopu: od  $-576,6$  mV dla FeMn, przez  $-526,8$  mV dla FeMnCu, do  $-479,2$  mV dla FeCu. Jednocześnie struktury PU wykazują wyraźnie większe zróżnicowanie wartości  $i_{\text{corr}}$ . Najwyższą gęstość prądu korozyjnego obserwuje się dla stopu FeCu ( $19,61$   $\mu\text{A}$ ), podczas gdy dla stopów FeMn i FeMnCu wartości te są istotnie niższe i wynoszą odpowiednio  $9,44$   $\mu\text{A}$  oraz  $7,56$   $\mu\text{A}$ .

Analiza potencjodynamiczna stopów żelaza wskazuje, że mikroarchitektura porowata determinowana przez typ szablonu stanowi dominujący czynnik kształtujący odpowiedź elektrochemiczną w początkowym etapie polaryzacji, natomiast skład chemiczny stopu pełni rolę wtórną, modulując intensywność procesów elektrochemicznych w ramach narzuconej już architektury.

### 18.5.3. Korelacja z badaniami immersyjnymi i kinetyką

Porównanie wyników polaryzacji potencjodynamicznej z rezultatami badań immersyjnych opisanymi w rozdziale 18.2 wskazuje na wyraźne różnice w charakterze i tempie degradacji pian żelaznych w zależności od typu mikroarchitektury porowatej. Dla struktur otrzymanych na szablonie poliuretanowym obserwowano stabilny, niemal liniowy przebieg korozji w czasie immersji, natomiast próbki na melaminie wykazują przebieg dwufazowy, z wyraźnym etapem spowolnienia procesu w początkowym okresie ekspozycji.

Wyniki potencjodynamiczne wskazują, że wartości gęstości prądu korozyjnego  $i_{corr}$  oraz położenie potencjału korozyjnego  $E_{corr}$  istotnie różnią się pomiędzy strukturami PU i Mel, co świadczy o odmiennych warunkach inicjacji procesów elektrochemicznych w obu typach mikroarchitektury. W przypadku czystego Fe próbki PU cechowały się bardziej ujemnym potencjałem korozyjnym ( $E_{corr} = -706$  mV), przy niższym prądzie korozyjnym ( $i_{corr} = 16,95$   $\mu$ A), natomiast próbki Mel wykazywały mniej ujemny  $E_{corr}$  ( $-542$  mV) i istotnie wyższy  $i_{corr}$  ( $80,49$   $\mu$ A). Oznacza to, że sama „aktywność początkowa” układu w warunkach polaryzacji nie przekłada się wprost na długoterminową kinetykę degradacji wyznaczaną metodą ubytku masy.

Zestawienie obu grup wyników sugeruje jakościową zgodność pomiędzy charakterem odpowiedzi potencjodynamicznej a obserwowanymi reżimami degradacji, jednak zależność ta nie ma charakteru prostoliniowego. W strukturach PU inicjalna aktywność elektrochemiczna przechodzi bezpośrednio w stabilny reżim degradacji o charakterze powierzchniowym. W strukturach melaminowych wysoka aktywność elektrochemiczna obserwowana w warunkach początkowych może natomiast ulegać czasowemu wygaszeniu w wyniku stabilizacji warstwy produktów korozji, co znajduje odzwierciedlenie w początkowym przebiegu zgodnym z kinetyką paraboliczną (0–60 dni) oraz późniejszym przejściu do przebiegu liniowego (60–120 dni). W takim ujęciu parametry  $i_{corr}$  opisują intensywność inicjacji procesów elektrochemicznych krótkiej skali czasowej (warunki inicjacji i początkowej polaryzacji), lecz nie stanowią bezpośredniego predyktora średnio- i długoterminowego tempa degradacji.

W analizie potencjodynamicznej wpływ typu szablonu jest widoczny dla wszystkich badanych stopów jako konsekwentne przesunięcie  $E_{corr}$  (Mel  $\rightarrow$  PU) oraz zmiana zakresu zróżnicowania  $i_{corr}$ . W serii melaminowej wartości  $i_{corr}$  dla stopów pozostają zbliżone ( $8,11$ – $11,5$   $\mu$ A), podczas gdy w serii PU rozrzut  $i_{corr}$  jest większy ( $7,56$ – $19,61$   $\mu$ A),

co wskazuje, że mikroarchitektura porowata moduluje ujawnianie się efektu stopowania w początkowej odpowiedzi elektrochemicznej.

Zestawienie wyników elektrochemicznych i immersyjnych wskazuje więc na komplementarność obu podejść: polaryzacja potencjodynamiczna charakteryzuje warunki inicjacji i wczesną odpowiedź układu ( $E_{\text{corr}}$ ,  $i_{\text{corr}}$ ), natomiast badania immersyjne wraz z analizą kinetyczną opisują ewolucję degradacji w czasie, uwzględniając stabilizację bądź destabilizację warstw produktów korozji. W przypadku porowatych pian kluczowe znaczenie ma fakt, że architektura porowata wpływa jednocześnie na warunki inicjacji (odpowiedź potencjodynamiczna) oraz na możliwość utrzymania określonego reżimu degradacji w dłuższym czasie (reżimy liniowe i paraboliczne obserwowane w 18.2), przez co interpretacja parametrów elektrochemicznych wymaga odniesienia do kinetyki ubytku masy i stabilności warstwy produktów korozji.

Oznacza to, że w porowatych pianach żelaznych parametry elektrochemiczne charakteryzują warunki inicjacji procesu, natomiast jego dalszy przebieg i tempo pozostają w decydującym stopniu narzucone przez mikroarchitekturę porowatą i stabilność warstwy produktów korozji.

## **18.6. Zmiana pH środowiska jako chemiczny wskaźnik intensywności degradacji pian żelaznych**

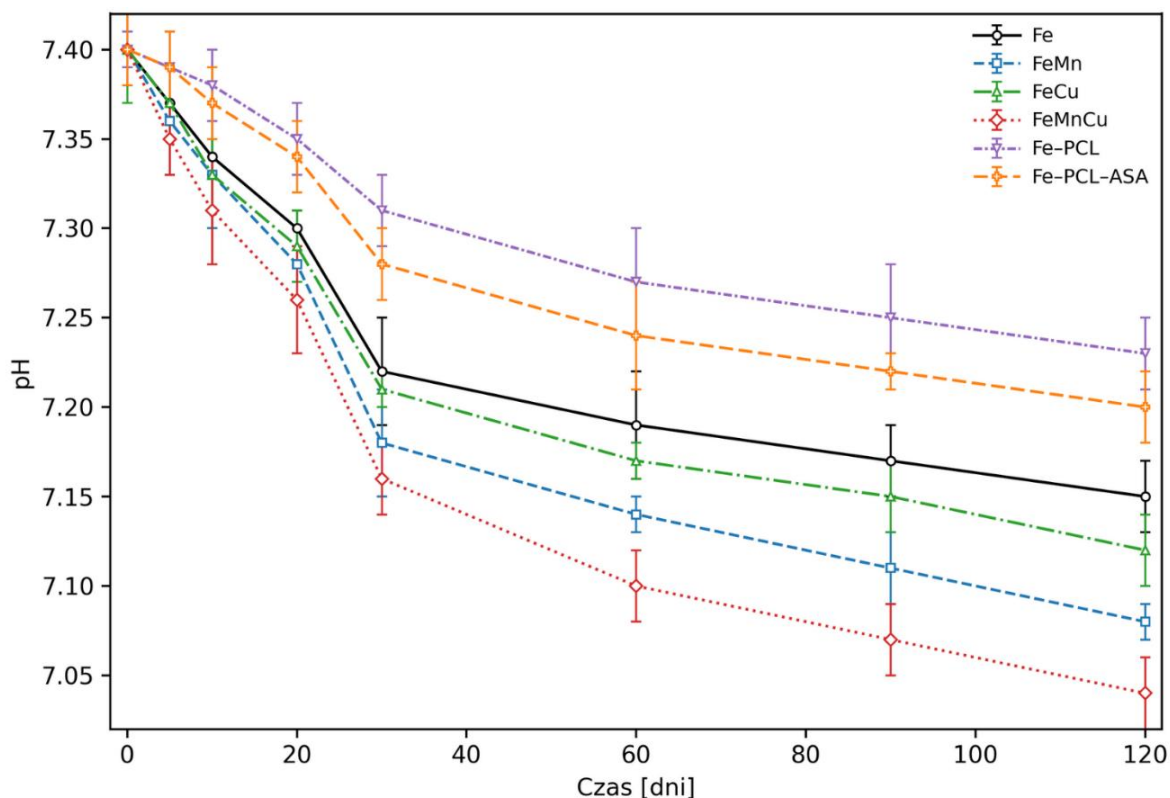
Zmiana odczynu środowiska w trakcie degradacji materiałów metalicznych stanowi istotny parametr opisujący chemiczne oddziaływanie implantu z otoczeniem. W przypadku biomateriałów biodegradowalnych, takich jak piany żelazne, proces korozji nie ogranicza się jedynie do utraty masy, lecz prowadzi również do modyfikacji składu jonowego i równowagi kwasowo-zasadowej roztworu, co może mieć znaczenie dla warunków chemicznych w mikrośrodowisku implantu.

Monitorowanie zmian pH w roztworze Hanksa podczas testów immersyjnych pozwala na ocenę intensywności procesów hydrolitycznych towarzyszących rozpuszczaniu metalu i stanowi czuły, pośredni wskaźnik tempa degradacji elektrochemicznej. Wyniki 120 dni badań zestawiono w Tabeli 18.5.

Tabela 18.5 Zmiany pH roztworu Hanksa w czasie dla badanych próbek (średnia  $\pm$  SD).

| Czas [dni] | Fe              | FeMn            | FeCu            | FeMnCu          | Fe-PCL          | Fe-PCL-ASA      |
|------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 0          | 7,40 $\pm$ 0,02 | 7,40 $\pm$ 0,02 | 7,40 $\pm$ 0,03 | 7,40 $\pm$ 0,02 | 7,40 $\pm$ 0,01 | 7,40 $\pm$ 0,02 |
| 5          | 7,37 $\pm$ 0,02 | 7,36 $\pm$ 0,03 | 7,37 $\pm$ 0,02 | 7,35 $\pm$ 0,02 | 7,39 $\pm$ 0,02 | 7,39 $\pm$ 0,02 |
| 10         | 7,34 $\pm$ 0,01 | 7,33 $\pm$ 0,03 | 7,33 $\pm$ 0,02 | 7,31 $\pm$ 0,03 | 7,38 $\pm$ 0,02 | 7,37 $\pm$ 0,02 |
| 20         | 7,30 $\pm$ 0,01 | 7,28 $\pm$ 0,01 | 7,29 $\pm$ 0,02 | 7,26 $\pm$ 0,03 | 7,35 $\pm$ 0,02 | 7,34 $\pm$ 0,02 |
| 30         | 7,22 $\pm$ 0,03 | 7,18 $\pm$ 0,03 | 7,21 $\pm$ 0,01 | 7,16 $\pm$ 0,02 | 7,31 $\pm$ 0,02 | 7,28 $\pm$ 0,02 |
| 60         | 7,19 $\pm$ 0,03 | 7,14 $\pm$ 0,01 | 7,17 $\pm$ 0,01 | 7,10 $\pm$ 0,02 | 7,27 $\pm$ 0,03 | 7,24 $\pm$ 0,03 |
| 90         | 7,17 $\pm$ 0,02 | 7,11 $\pm$ 0,02 | 7,15 $\pm$ 0,02 | 7,07 $\pm$ 0,02 | 7,25 $\pm$ 0,03 | 7,22 $\pm$ 0,01 |
| 120        | 7,15 $\pm$ 0,02 | 7,08 $\pm$ 0,01 | 7,12 $\pm$ 0,02 | 7,04 $\pm$ 0,02 | 7,23 $\pm$ 0,02 | 7,20 $\pm$ 0,02 |

Monitorowanie zmian pH roztworu Hanksa w trakcie degradacji pian żelaznych pozwoliło na ilościową ocenę chemicznego wpływu procesów korozyjnych na mikrośrodowisko materiału. Wszystkie badane próbki wykazywały stopniowy, systematyczny spadek pH w czasie, co wskazuje na udział reakcji elektrochemicznych prowadzących do zaburzenia lokalnej równowagi buforowej roztworu.



Rys. 18.6 Zmiana pH roztworu Hanksa w funkcji czasu dla próbek pian żelaznych wykonanych na szablonie PU: Fe, FeMn, FeCu, FeMnCu, Fe-PCL oraz Fe-PCL-ASA.

### 18.6.1. Zmiany pH w czasie – analiza porównawcza materiałów

Wartości pH rejestrowane w trakcie 120-dniowych testów immersyjnych dla poszczególnych próbek wykazały systematyczny spadek odczynu środowiska dla wszystkich wariantów materiałowych. Początkowa wartość pH = 7,40 utrzymywała się

jedynie w pierwszych dniach ekspozycji, po czym następowało stopniowe zakwaszenie roztworu.

Największy spadek pH odnotowano dla stopu FeMnCu, gdzie po 120 dniach pH osiągało wartość  $7,04 \pm 0,02$ . Jest to materiał charakteryzujący się jednocześnie najwyższym ubytkiem masy oraz najszybszą kinetyką degradacji, co wskazuje na wyraźną korelację pomiędzy tempem procesów korozyjnych a zakwaszeniem środowiska.

Z kolei próbki pokryte powłoką PCL i PCL-ASA wykazywały istotnie łagodniejszy spadek pH, co potwierdza ich funkcję barierową, ograniczającą kontakt metalu z elektrolitem i spowalniającą hydrolizę jonów  $Fe^{2+}$ .

Charakterystyczną sekwencję intensywności zakwaszenia można przedstawić w formie hierarchii:



co pozostaje w pełnej zgodności z hierarchią szybkości degradacji wyznaczoną na podstawie ubytku masy oraz parametrów kinetycznych modelu liniowego i parabolicznego.

### 18.6.2. Znaczenie kliniczne i chemiczne obserwowanych zmian

Zaobserwowany spadek pH pozostaje spójny z kinetyką degradacji określoną na podstawie ubytku masy, wskazując na sprzężenie pomiędzy intensywnością procesów korozyjnych a chemiczną modyfikacją mikrośrodowiska. Choć odnotowane zmiany pH nie osiągają wartości skrajnie kwaśnych, ich długotrwały charakter oraz lokalne kumulowanie się w mikrośrodowisku implantu mogą prowadzić do istotnych zmian chemicznych w mikrośrodowisku przylegającym do materiału.

Z punktu widzenia chemii nieorganicznej i elektrochemii materiałów biomedycznych, kontrola zmiany pH stanowi jeden z kluczowych aspektów projektowania bioresorbowalnych struktur żelaznych, pozwalający na regulację zarówno szybkości degradacji, jak i chemicznego oddziaływania implantu na środowisko biologiczne. Należy przy tym podkreślić, że mimo obserwowanego zakwaszenia środowiska, czyste żelazo wykazuje bardzo dobrą hemokompatybilność i niską aktywność trombogenną, co zostało szeroko udokumentowane w badaniach *in vitro* omówionych w części teoretycznej pracy (rozdz. 8.4.2).

Z kolei obecność powłoki PCL działa stabilizująco, ograniczając bezpośredni kontakt metalu z elektrolitem i spowalniając tempo reakcji elektrochemicznych. Wariant Fe-PCL-ASA wykazuje nieco większy spadek pH w porównaniu z Fe-PCL, co można wiązać z kontrolowanym uwalnianiem kwasu acetylosalicylowego oraz jego częściową hydrolizą w środowisku wodnym, prowadzącą do lokalnego obniżenia pH.

Spadek pH koreluje z tempem degradacji i może być traktowany jako praktyczny, chemiczny wskaźnik intensywności mikrośrodowiska korozyjnego, uzupełniający analizę ubytku masy i parametrów kinetycznych.

## **18.7. Analiza XRD produktów korozji – ujęcie jakościowe**

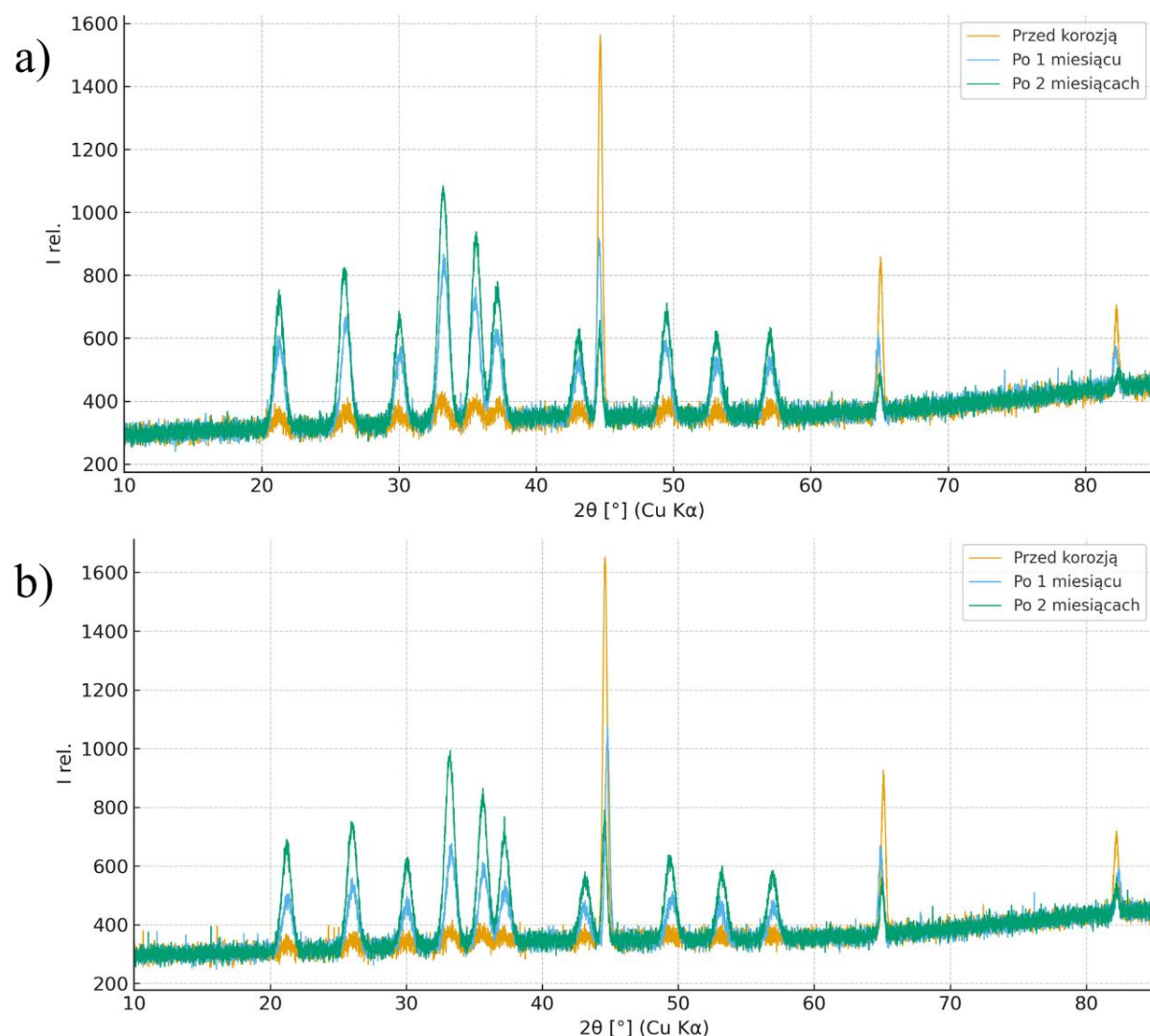
Analiza dyfrakcyjna XRD została przeprowadzona w celu jakościowego określenia charakteru produktów korozji powstających na powierzchni porowatych pian żelaznych oraz stopowych podczas immersji w płynie Hanksa. Badania te uzupełniają wyniki testów degradacyjnych, pomiarów pH oraz obserwacji makroskopowych, pozwalając na określenie zmian fazowych zachodzących w trakcie postępującej korozji materiału oraz interpretację charakteru mechanizmu degradacji w kontekście stabilności i ewolucji warstw produktów korozji. Analizę wykonano dla próbek opartych na matrycach poliuretanowych (PU) oraz melaminowych (Mel) w trzech punktach czasowych (przed ekspozycją, po 1 miesiącu oraz po 2 miesiącach). Dodatkowo poddano analizie stop FeMnCu, co umożliwiło odniesienie dynamiki korozji stali stopowej do czystego żelaza.

### **18.7.1. Charakter ogólny produktów korozji**

W próbkach przed ekspozycją dominowały sygnały fazy metalicznej żelaza  $\alpha$ -Fe o sieci regularnej przestrzennie centrowanej (bcc). Najbardziej charakterystyczny refleks (110) był zlokalizowany w okolicach  $44,7^\circ 2\theta$ , natomiast sygnały (200) i (211) były słabsze, lecz jednoznacznie identyfikowalne (Rys. 18.7). W przypadku stopu FeMnCu wysoka zawartość Mn sprzyjała stabilizacji fazy austenitycznej  $\gamma$ -Fe(Mn) o strukturze regularnej ściennie centrowanej (fcc); obserwowano refleksy (111), (200) i (220), typowe dla stopów serii Fe–Mn. Jednoczesna obecność sygnałów  $\alpha$ -Fe wskazuje na dwufazowy charakter materiału przed korozją.

Po rozpoczęciu immersji refleksy metalicznego Fe ulegały osłabieniu, a widmo dyfrakcyjne stopniowo wzbogacało się o sygnały odpowiadające produktom korozji. Jednoczesna obecność uwodnionych wodorotlenków ( $\alpha$ -FeOOH,  $\gamma$ -FeOOH) oraz faz tlenkowych o wyższym stopniu krystaliczności ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) potwierdza złożony, wieloetapowy charakter degradacji, obejmujący zarówno wczesny etap hydrolizy produktów żelaza, jak i późniejszą transformację. Taki zestaw produktów jest charakterystyczny dla korozji żelaza w środowisku zawierającym jony chlorkowe oraz aniony fosforanowe, przy umiarkowanym utlenieniu; warunki te są typowe dla płynu Hanksa. Obecność faz mieszanych i nakładających się refleksów, objawiających się jako poszerzone refleksy oraz podwyższone

tło dyfrakcyjne w zakresie 30–38° 2θ, wskazuje na powstawanie produktów korozji o ograniczonej krystaliczności, co jest zgodne z obserwacjami literaturowymi dotyczącymi korozyjnej degradacji porowatych pian metalicznych [325], [452], [453].



Rys. 18.7 Porównanie dyfraktogramów XRD porowatego żelaza wytworzonego z szablonów PU (a) oraz Mel (b) przed ekspozycją korozyjną oraz po 1 i 2 miesiącach inkubacji w płynie Hanksa (37°C).

Tabela 18.6 Zestawienie orientacyjnych przypisań fazowych charakterystycznych sygnałów XRD czystego żelaza.

| Nr | 2θ [°] (≈) | Przypisanie fazowe (Cu Kα)  | Komentarz  |
|----|------------|---|--|
| 1  | ~21.2      | α-FeOOH   | Szeroki refleks niskokątowy, charakterystyczny dla uwodnionych produktów korozji żelaza; często o niskiej krystaliczności.                       |
| 2  | ~26.1      | γ-FeOOH   | Typowy refleks lepidokrokitu, często obserwowany w cienkich warstwach korozji Fe w środowiskach fizjologicznych i chlorkowych.                   |
| 3  | ~30.1      | Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (220) / możliwy udział fosforanów Fe   | Refleks magnetytu; możliwe częściowe nakładanie sygnału z trudno krystalicznych fosforanów żelaza (np. vivianit), zwłaszcza w środowisku Hanksa. |
| 4  | ~33.2      | FeOOH / Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                                | Obszar nakładania się refleksów goethytu i hematytu – przypisanie jakościowe, nierozdzielne przy obecnej rozdzielczości.                         |
| 5  | ~35.5–35.6 | Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (311) + Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | Dominujący refleks produktów korozji; charakterystyczna strefa mieszana magnetytu i hematytu.  |

| Nr | 2θ [°] (≈) | Przypisanie fazowe (Cu Kα)             | Komentarz   |
|----|------------|--|---|
| 6  | ~37.2      | FeOOH                                  | Kolejny refleks uwodnionych wodorotlenków żelaza, typowych dla wczesnej i pośredniej fazy degradacji.         |
| 7  | ~43.1      | Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (400)   | Refleks magnetytu o umiarkowanej intensywności, typowy dla rozwiniętej warstwy produktów korozji.             |
| 8  | ~44.7      | α-Fe (110)                             | Główny refleks żelaza metalicznego o sieci bcc; jego osłabienie świadczy o postępującej degradacji materiału. |
| 9  | ~49.5      | Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (024)   | Charakterystyczny refleks hematytu, obecny przy bardziej zaawansowanych produktach korozji.                   |
| 10 | ~53.2      | FeOOH / Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> | Obszar nakładania refleksów goethytu i hematytu; sygnał faz tlenkowych o zróżnicowanej krystaliczności.       |
| 11 | ~56.9–57.0 | Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (511)   | Refleks magnetytu; jednoznaczny wskaźnik obecności tej fazy w warstwie korozyjnej.                            |
| 12 | ~62.5      | Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (440)   | Drugi charakterystyczny refleks magnetytu, potwierdzający obecność tej fazy w strukturze produktów korozji.   |
| 13 | ~65.0      | α-Fe (200)                             | Słabszy refleks metalicznego Fe, zwykle malejący wraz z postępem korozji.                                     |
| 14 | ~82.3      | α-Fe (211)                             | Wyższy refleks sieci bcc żelaza; niska intensywność, lecz istotny potwierdzająco.                             |

Należy podkreślić, że ze względu na niską krystaliczność oraz złożony charakter produktów korozji, przypisanie fazowe w wielu przypadkach ma charakter jakościowy. Obecność nakładających się refleksów ogranicza możliwość jednoznacznej identyfikacji ilościowej poszczególnych faz. W związku z tym tabela służy uporządkowaniu obserwowanych obszarów dyfrakcyjnych, a nie ilościowej identyfikacji fazowej.

Analiza zmian fazowych w czasie wykazuje wyraźną ewolucję charakteru warstwy korozyjnej. Po jednym miesiącu dominują fazy uwodnione (α-FeOOH, γ-FeOOH), typowe dla początkowego etapu degradacji i formowania się warstwy pasywnej. Po dwóch miesiącach obserwuje się wzrost udziału faz tlenkowych o wyższej krystaliczności (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), co wskazuje na postępującą transformację produktów korozji w bardziej stabilne strukturalnie formy. Proces ten jest szczególnie intensywny w próbkach PU, co jest zgodne z ich wyższą porowatością oraz mniejszą stabilnością warstwy produktowej zaobserwowaną w badaniach immersyjnych.

### 18.7.2. Porównanie próbek PU i Mel w ujęciu dyfrakcyjnym

Analiza dyfrakcyjna ujawnia różnice w dynamice przemian fazowych pomiędzy próbkami opartymi na szablonie poliuretanowym i melaminowym.

#### Próbki PU

Próbki PU wykazywały wyraźne osłabienie fazy metalicznej już po pierwszym miesiącu. Refleks (110) α-Fe istotnie tracił intensywność, a w widmie dominowały szerokie i niskokrystaliczne refleksy FeOOH oraz Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, wskazujące na powstawanie strukturalnie

niestabilnej, słabo uporządkowanej warstwy produktów korozji o ograniczonej zdolności do długotrwałej stabilizacji powierzchni. Po dwóch miesiącach udział fazy metalicznej był znacznie zredukowany, a widmo odzwierciedlało zaawansowany etap transformacji fazowej warstwy powierzchniowej. Poszerzenie refleksów i podwyższone tło świadczyły o formowaniu produktów o obniżonej krystaliczności, co pozostawało spójne z intensywnym ubytkiem masy oraz makroskopowym rozpadem struktury. Taki charakter warstwy korozyjnej sprzyja cyklicznemu odsłanianiu świeżych powierzchni metalu, co jest zgodne z obserwowanym w badaniach immersyjnych stabilnym, wysokim tempem degradacji struktur PU.

### Próbki Mel

W próbkach melaminowych zachodzące zmiany były znacznie łagodniejsze. Po miesiącu dominował nadal refleks  $\alpha$ -Fe, natomiast produkty korozji miały bardziej wąskie piki, co wskazywało na ich wyższą krystaliczność. Warstwa produktowa była bardziej zwarta, stabilna i spójna, co sugeruje potencjalnie ograniczoną kinetykę dalszej korozji i pozostaje spójne z założonym modelem kinetycznym. Po dwóch miesiącach sygnały Fe były nadal widoczne, a udział tlenków  $Fe_3O_4$  i  $Fe_2O_3$  wzrastał w sposób regularny, nie towarzyszyło temu jednak intensywne poszerzenie refleksów. Zjawisko to pozostaje w zgodzie z wolniejszą degradacją próbek Mel, wynikającą z mniejszej porowatości i większej grubości elementów kostnych pian.

W celu uporządkowania zmian fazowych zachodzących w trakcie degradacji, w Tabeli 18.7 zestawiono dominujące produkty korozji zidentyfikowane metodą XRD po 1 i 2 miesiącach immersji dla próbek PU i Mel.

Tabela 18.7 Porównanie faz dominujących w próbkach z czystego Fe na szablonie poliuretanowym i melaminowym.

| Matryca | Czas    | Zidentyfikowane fazy dominujące      | Charakter warstwy                   |
|---------|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| PU      | 1 mies. | FeOOH, $\gamma$ -FeOOH, $Fe_3O_4$    | słabo krystaliczna                  |
| PU      | 2 mies. | FeOOH, $Fe_3O_4$ , $Fe_2O_3$         | niskokrystaliczna                   |
| Mel     | 1 mies. | FeOOH, $\alpha$ -Fe                  | bardziej uporządkowana (półpasywna) |
| Mel     | 2 mies. | $Fe_3O_4$ , $Fe_2O_3$ , $\alpha$ -Fe | o wyższej krystaliczności           |

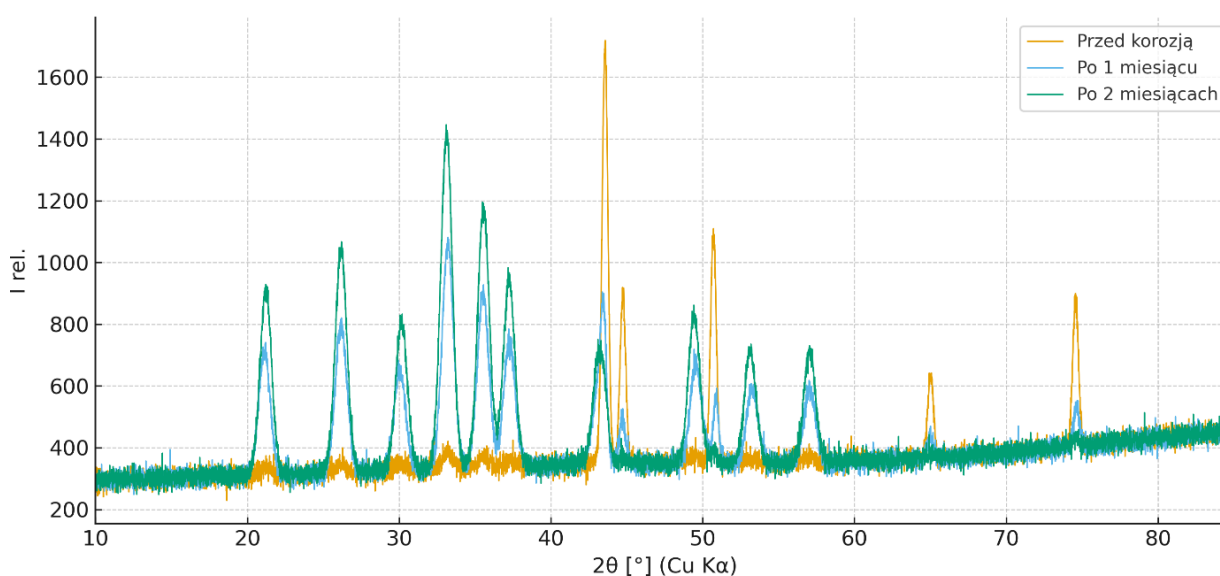
Zestawienie to wskazuje, że struktura melaminowa sprzyja formowaniu bardziej uporządkowanych i stabilnych fazowo produktów korozji, podczas gdy architektura PU prowadzi do powstawania warstw o obniżonej krystaliczności i większej heterogeniczności strukturalnej. Różnice te wskazują na odmienne tempo transformacji fazowej i mogą wpływać na kinetykę dalszej degradacji materiału.

Obserwowane różnice w stopniu krystaliczności produktów korozji oraz w zdolności tworzenia warstwy pasywnej są zgodne z opisami degradacji porowatych żelaznych

biomateriałów w środowiskach fizjologicznych, gdzie mikroarchitektura porów i ich morfologia silnie modulują proces korozji i charakter produktów korozyjnych w porowatych implantach biodegradowalnych [199], [204], [454].

### 18.7.3. Zachowanie stopu FeMnCu

W celu oceny wpływu składu stopowego na charakter transformacji fazowej produktów korozji przeanalizowano dyfraktogramy XRD stopu FeMnCu w kolejnych etapach immersji zestawione w Rys. 18.8.



Rys. 18.8 Zestawienie dyfraktogramów XRD stopu FeMnCu przed ekspozycją korozyjną oraz po 1 i 2 miesiącach inkubacji w płynie Hanksa w temperaturze 37°C.

Przed ekspozycją widmo dyfrakcyjne stopu FeMnCu odpowiadało mieszaninie faz  $\gamma$ -Fe(Mn) oraz  $\alpha$ -Fe, co jest charakterystyczne dla stopów żelaza o wysokiej zawartości manganu. Obecność fazy austenitycznej  $\gamma$ -Fe(Mn) wskazuje na stabilizujący wpływ Mn na strukturę sieciową stopu już w stanie wyjściowym. Jednoczesna obecność refleksów  $\alpha$ -Fe świadczy o dwufazowym charakterze materiału przed rozpoczęciem procesu degradacji.

Po jednym miesiącu inkubacji obserwowano wyraźne osłabienie refleksów faz metalicznych oraz pojawienie się intensywnych sygnałów odpowiadających uwodnionym produktom korozji (FeOOH) i magnetytowi (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>). Zjawisko to wskazuje na szybkie formowanie się warstwy produktów korozji i jej dynamiczną przebudowę już we wczesnym etapie degradacji. Po dwóch miesiącach inkubacji refleksy  $\gamma$ -Fe(Mn) i  $\alpha$ -Fe utrzymywały się jedynie w formie śladowej. Widmo dyfrakcyjne było zdominowane przez produkty korozji, co świadczy o zaawansowanej transformacji fazowej warstwy powierzchniowej. Przyspieszona transformacja fazowa produktów korozji obserwowana dla stopu FeMnCu może być

interpretowana w kontekście mechanizmów preferencyjnego rozpuszczania manganu oraz lokalnych efektów galwanicznych związanych z obecnością miedzi, omówionych w rozdziale 11.3.112

W przeciwieństwie do czystego Fe w strukturze melaminowej, gdzie obserwowano stopniowe i stabilne narastanie uporządkowanych faz tlenkowych, stop FeMnCu wykazuje znacznie szybszą ewolucję fazową produktów korozji. Oznacza to, że w tym układzie skład chemiczny stopu istotnie modyfikuje przebieg transformacji fazowej warstwy produktowej i prowadzi do jej wcześniejszej destabilizacji, mimo mikroarchitektury sprzyjającej pasywacji.

W dyfraktogramach stopu FeMnCu nie obserwowano odrębnych refleksów przypisywanych fazom manganu lub miedzi. Brak wydzielonych faz Mn i Cu potwierdza, że pierwiastki te występują w postaci roztworów stałych w osnowie żelaza i nie tworzą stabilnych, krystalicznych produktów korozji możliwych do jednoznacznej identyfikacji metodą XRD. Jest to spójne z doniesieniami literaturowymi innych zespołów, które zaobserwowały podobny efekt [434–436]. Również badania opierające się tylko na próbkach FeCu potwierdzają brak występowania osobnych sygnałów dla miedzi [437,438].

Obecność dodatków manifestuje się pośrednio poprzez modyfikację stabilności faz żelazowych i przyspieszenie ich transformacji w produkty korozyjne. W trakcie degradacji mangan ulega preferencyjnemu rozpuszczaniu, a miedź sprzyja lokalnym procesom galwanicznym. W efekcie dochodzi do intensyfikacji anodowego rozpuszczania żelaza i destabilizacji warstwy ochronnej.

Uzyskane wyniki wskazują, że w stopie FeMnCu skład chemiczny nie zmienia nadrzędnej roli mikroarchitektury porowatej w kontroli mechanizmu degradacji, lecz znacząco ogranicza zdolność struktury melaminowej do stabilizacji warstwy produktów korozji. W efekcie transformacja fazowa przebiega szybciej i bardziej zbliżona jest do obserwowanej w strukturach PU. Jest to zgodne z wynikami badań kinetycznych i elektrochemicznych, które wskazują na podwyższoną aktywność korozyjną tego stopu.

#### **18.7.4. Korelacja XRD z kinetyką korozji i obserwacjami makroskopowymi**

Zintegrowana analiza wyników dyfrakcyjnych z danymi z testów immersyjnych wykazuje jednoznaczną korelację pomiędzy charakterem produktów korozji, ich stopniem krystaliczności oraz tempem degradacji materiału.

Próbki PU, charakteryzujące się największym ubytkiem masy i najszybszym spadkiem pH, wykazują dominację produktów o niskim stopniu uporządkowania i ograniczonej stabilności strukturalnej. To prowadzi do ich łatwego odrywania, pęknięcia i cyklicznego

odsłaniania świeżego metalu. Zjawisko to jest zgodne z liniowym charakterem kinetyki degradacji oraz dominacją mechanizmu powierzchniowego. Mechanizm ten sprzyja przyspieszonej korozji i destabilizacji struktury.

Próbki Mel tworzą bardziej zwartą i uporządkowaną warstwę produktów korozji, wykazującą cechy quasi-pasywnej bariery dyfuzyjnej. Jest to spójne z paraboliczno-liniowym przebiegiem kinetyki degradacji oraz obserwowaną stabilnością makrostrukturalną próbek w początkowym okresie immersji. Stopy FeMnCu wykazują tendencję do przyspieszonej transformacji fazowej nawet w strukturze melaminowej. To wskazuje, że odpowiedni dobór składu chemicznego może ograniczać zdolność mikroarchitektury do stabilizacji warstwy produktowej. Efekt ten nie znosi nadrzędnej roli geometrii porów, lecz modyfikuje charakter i trwałość formujących się produktów korozji, przesuwając równowagę w kierunku wcześniejszej aktywacji mechanizmu powierzchniowego.

Wspólna analiza wyników XRD, danych masowych oraz obserwacji makroskopowych potwierdza, że charakter produktów korozji nie jest wyłącznie konsekwencją postępującej degradacji, lecz aktywnie współkształtuje jej przebieg. Stabilność, krystaliczność i ciągłość warstwy produktowej determinują możliwość utrzymania określonego reżimu degradacji w czasie, warunkując przejście pomiędzy mechanizmem dyfuzyjnie kontrolowanym a mechanizmem powierzchniowym.

Z perspektywy funkcjonalnej uzyskane wyniki XRD wskazują, że charakter produktów korozji w badanych pianach żelaznych nie jest jedynie zapisem postępującej degradacji, lecz stanowi integralny element mechanizmu kontrolującego jej przebieg. Stopień krystaliczności, ciągłość i stabilność warstwy produktowej determinują zdolność materiału do czasowej pasywacji lub jej utraty. Wpływają też na przejścia pomiędzy reżimem dyfuzyjnie kontrolowanym a degradacją o charakterze powierzchniowym. W tym ujęciu mikroarchitektura porowata narzuca podstawowy scenariusz transformacji fazowej produktów korozji, natomiast skład chemiczny stopu modyfikuje tempo i intensywność tych przemian w ramach zadanej geometrii.

Zróżnicowany stopień krystaliczności i stabilności produktów korozji obserwowany metodą XRD potwierdza kluczową rolę warstwy Fe–O–OH jako regulatora degradacji, zgodnie z hierarchicznym ujęciem powierzchni (rozdz. 13.2.1) oraz modelu kontroli degradacji (rozdz. 13.3.5). Analiza XRD dostarcza więc mechanistycznego uzasadnienia dla obserwowanych różnic kinetycznych i potwierdza, że kontrola stabilności warstwy produktów korozji może być traktowana jako jedno z kluczowych narzędzi projektowych w inżynierii bioresorbowalnych struktur żelaznych.

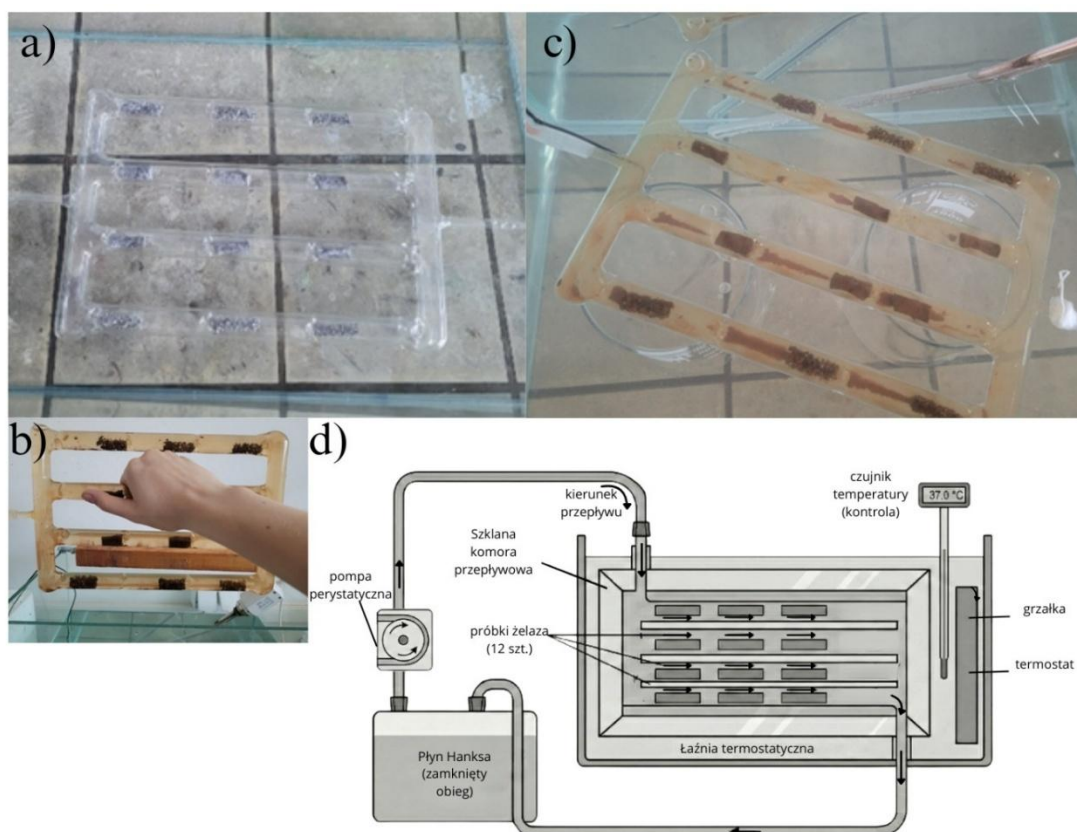
## **18.8. Degradacja czystego żelaza w warunkach dynamicznych – model przepływowy**

W warunkach dynamicznych proces degradacji żelaza ulega istotnej modyfikacji w porównaniu z testami prowadzonymi w środowisku statycznym. Ciągły przepływ elektrolitu ogranicza możliwość akumulacji produktów korozji w bezpośrednim sąsiedztwie powierzchni metalu, sprzyjając ich bieżącemu usuwaniu oraz utrzymaniu stałej wymiany jonowej. W konsekwencji warstwa produktów korozji charakteryzuje się mniejszą stabilnością i ograniczoną zdolnością do pełnienia funkcji pasywacyjnej, co może prowadzić do utrwalenia degradacji o charakterze powierzchniowym. Warunki takie są bliższe rzeczywistemu środowisku naczyniowemu, w którym produkty degradacji implantu są stale usuwane przez przepływ krwi.

W celu przybliżenia wpływu hydrodynamiki środowiska na przebieg degradacji pian żelaznych opracowano autorski model przepływowy, umożliwiający prowadzenie badań w warunkach ciągłego przepływu roztworu Hanksa. Schemat oraz dokumentację fotograficzną zbudowanego układu przedstawiono na Rys. 18.9. Układ ten stanowił próbę odwzorowania ciągłego przepływu płynu ustrojowego w kontakcie z materiałem implantacyjnym, w przeciwieństwie do standardowych testów immersyjnych prowadzonych w warunkach statycznych.

Tak skonstruowany system umożliwiał:

- ciągłe usuwanie produktów korozji z powierzchni próbki,
- stałą wymianę elektrolitu,
- utrzymanie gradientów stężenia zbliżonych do warunków fizjologicznych,
- ograniczenie efektu lokalnego przesylenia jonami  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$ .



Rys. 18.9 Model przepływu zastosowany do badań degradacji pian żelaznych w warunkach dynamicznych: (a) komora przepływowa przed rozpoczęciem eksperymentu, (b–c) widok próbek w trakcie badania po 2 i 4 tygodniach ekspozycji, (d) schemat ideowy układu z wymuszonym przepływem roztworu Hanksa w temperaturze 37°C.

Ubytek masy próbek po 30 dniach ekspozycji przyjęto jako miarę zintegrowanego tempa degradacji w warunkach przepływowych. Szczegółowe wartości zmian masy poszczególnych próbek zestawiono w Tabeli 18.8, natomiast w analizie porównawczej wykorzystano wartości średnie wraz z odchyleniem standardowym, co pozwoliło na ocenę jednorodności procesu degradacji.

Tabela 18.8 Ubytek masy czystego żelaza po 30 dniach ekspozycji w warunkach przepływowych w roztworze Hanksa (37°C).

| Szablon                   | Masa początkowa [mg] | Masa po 30 dniach [mg] | Ubytek masy [%]     |
|---------------------------|----------------------|------------------------|---------------------|
| PU                        | 632                  | 477,6                  | 24,4                |
|                           | 718                  | 534,0                  | 25,6                |
|                           | 932                  | 690,6                  | 25,9                |
|                           | 640                  | 468,0                  | 26,9                |
|                           | 756                  | 548,2                  | 27,5                |
|                           | 801                  | 587,0                  | 26,7                |
| <b>PU (średnia ± SD)</b>  | –                    | –                      | <b>26,17 ± 1,09</b> |
| Mel                       | 3014                 | 2791,0                 | 7,40                |
|                           | 2806                 | 2581,5                 | 8,00                |
|                           | 2984                 | 2736,3                 | 8,30                |
|                           | 3086                 | 2817,5                 | 8,70                |
|                           | 2894                 | 2633,0                 | 9,02                |
|                           | 2966                 | 2682,0                 | 9,57                |
| <b>Mel (średnia ± SD)</b> | –                    | –                      | <b>8,50 ± 0,77</b>  |

Porównanie wyników uzyskanych w modelu przepływowym z rezultatami testów immersyjnych w warunkach statycznych jednoznacznie wskazuje na istotny wpływ hydrodynamiki środowiska na kinetykę degradacji czystego żelaza. W warunkach statycznych po 30 dniach ekspozycji ubytek masy próbek wykonanych na szablonie poliuretanowym wynosił 18,7%, a dla próbek melaminowych 6,8%. W tych warunkach degradacja pian PU była około 2,7-krotnie szybsza niż struktur melaminowych.

W warunkach przepływowych różnice te pogłębiły się. Średni ubytek masy próbek PU wzrósł do  $26,17 \pm 1,09\%$ , co oznacza przyrost o około 7,5 punktu procentowego względem testów statycznych. Dla próbek melaminowych ubytek masy wyniósł  $8,50 \pm 0,77\%$ , czyli wzrost o około 1,7 punktu procentowego. Przepływ przyspiesza degradację obu typów struktur, ale jego wpływ jest wyraźnie silniejszy w przypadku cienkościennych pian PU, których degradacja w warunkach dynamicznych była ponad trzykrotnie szybsza niż struktur melaminowych.

Zaobserwowane różnice wskazują, że w strukturach PU proces degradacji silnie zależy od warunków transportowych i w warunkach przepływu utrwała się w reżimie kinetycznym kontrolowanym dostępnością powierzchni reaktywnej. Ciągłe usuwanie produktów korozji zapobiega formowaniu stabilnej warstwy pasywnej i utrzymuje wysoką aktywność elektrochemiczną powierzchni metalu. W przypadku struktur melaminowych wzrost tempa degradacji w warunkach dynamicznych jest wyraźnie mniejszy, co potwierdza ich większą zdolność do tworzenia zwartych warstw produktów korozji o charakterze barierowym. Nawet przy przepływie warstwa ta zachowuje częściową integralność, ograniczając transport jonów i spowalniając dalszą degradację.

Zestawienie wyników z testów statycznych i przepływowych wskazuje zatem, że hydrodynamika środowiska stanowi istotny czynnik ujawniający rzeczywistą podatność cienkościennych struktur porowatych na przyspieszoną biodegradację. Zaobserwowany wpływ przepływu na przyspieszenie degradacji jest zgodny z opisanymi w części teoretycznej mechanizmami, w których usuwanie produktów korozji i ułatwiony dostęp tlenu prowadzą do utrwalenia reżimu degradacji o charakterze powierzchniowym (rozdz. 8.2.2).

Należy jednak podkreślić, że ze względu na jednopunktowy charakter czasowy pomiaru, uzyskane wyniki należy traktować jako analizę porównawczą wczesnego etapu degradacji, a nie pełny opis długoterminowej kinetyki obejmującej późniejsze procesy stabilizacji i reorganizacji warstwy produktów korozji.

Reasumując, wszystkie wyniki wskazują, że degradacja pian żelaznych jest procesem wieloczynnikowym. Stopowanie oraz zastosowanie powłok polimerowych pełnią rolę

regulatorów drugiego rzędu, umożliwiając dalsze dostrajanie tempa i charakteru procesu korozyjnego w ramach architektury zadanej przez strukturę porów.

Kluczowym elementem mechanizmu degradacji jest stabilność, krystaliczność i ciągłość warstwy produktów korozji. Te cechy determinują możliwość czasowej pasywacji materiału oraz przejścia między reżimem dyfuzyjnie kontrolowanym a degradacją o charakterze powierzchniowym. Ewolucja tych warstw decyduje także o wrażliwości układu na warunki transportowe, w tym obecność przepływu, co ma szczególne znaczenie w kontekście zastosowań implantacyjnych.

Tak zdefiniowana charakterystyka degradacji stanowi bezpośrednie tło do interpretacji wyników biologicznych, w których produkty korozji, tempo ich powstawania oraz towarzyszące zmiany mikrośrodowiska (m.in. pH i lokalny skład jonowy) odgrywają kluczową rolę w kształtowaniu odpowiedzi komórkowej i tkankowej.

## **19. Odpowiedź biologiczna jako wskaźnik mikrośrodowiska: badania *in vitro***

### **19.1. Założenia i koncepcja badań biologicznych**

Rozdział 19 uzupełnia analizę degradacji pian żelaznych o wymiar biologiczny, traktując odpowiedź komórkową jako pośredni wskaźnik zmian mikrośrodowiska chemicznego generowanego podczas degradacji materiału.

#### **19.1.1. Cel i zakres badań biologicznych**

Badania biologiczne przeprowadzone w niniejszej pracy miały na celu ocenę oddziaływania porowatych pian żelaznych na wybrane modele komórkowe istotne z punktu widzenia potencjalnych zastosowań implantacyjnych, w szczególności w środowisku naczyniowym. Zakres tej części pracy obejmował analizę odpowiedzi komórek na produkty degradacji materiału w warunkach *in vitro*, z uwzględnieniem zarówno aspektów cytotoksyczności, jak i modulacji odpowiedzi zapalnej.

#### **19.1.2. Koncepcja biologii jako wskaźnika mikrośrodowiska chemicznego**

Badania biologiczne przedstawione w niniejszym rozdziale nie są pełną oceną biozgodności klinicznej, lecz mają charakter modelowy i interpretacyjny. Ich celem było zbadanie, jak produkty degradacji porowatych pian żelaznych kształtują środowisko chemiczne, na które reagują komórki istotne dla środowiska naczyniowego i odpowiedzi zapalnej.

W związku z tym odpowiedź komórkowa nie była interpretowana jako bezpośrednia miara „biozgodności” materiału, lecz jako biologiczny wskaźnik zmian fizykochemicznych zachodzących w otoczeniu komórek, takich jak stężenie jonów metali, obecność produktów korozji czy lokalne przesunięcia pH.

Przyjęta perspektywa pozwala powiązać wyniki biologiczne z kinetyką degradacji materiału, bez upraszczania złożonej odpowiedzi komórkowej do prostej klasyfikacji materiału jako „biozgodnego lub niebiozgodnego”.

#### **19.1.3. Metoda ekstraktów jako narzędzie badawcze**

Wszystkie badania biologiczne przeprowadzono z wykorzystaniem modelu ekstraktowego. W tym podejściu komórki nie miały bezpośredniego kontaktu z powierzchnią

materiału, lecz były eksponowane tylko na substancje uwalniane z pian żelaznych do pożywki hodowlanej podczas inkubacji. Model ekstraktowy pozwala powiązać odpowiedź komórkową z efektywnością uwalniania rozpuszczalnych składników degradacji, co koresponduje z koncepcją stabilności warstwy produktów korozji jako regulatora tempa degradacji opisaną w podrozdziale 8.2.5. W praktyce zmienność efektu biologicznego może odzwierciedlać różnice w ciągłości i właściwościach transportowych tej warstwy, omawiane w części teoretycznej.

Podejście to pozwala na selektywną ocenę oddziaływania chemicznego produktów degradacji materiału, niezależnie od topografii powierzchni, chropowatości czy geometrii porów. Jest to szczególnie uzasadnione w przypadku materiałów porowatych o złożonej architekturze, gdzie bezpośredni kontakt komórka–materiał mógłby prowadzić do trudnych do rozdzielenia efektów mechanicznych i chemicznych. Pomija to także problem z nałożeniem komórek na silnie porowatą powierzchnię i utrzymaniem ich na niej podczas badań.

Uzyskane wyniki należy interpretować jako odpowiedź komórek na zmieniające się mikrośrodowisko chemiczne generowane przez degradujący materiał, a nie jako ocenę interakcji adhezyjnych czy morfologicznych na powierzchni implantu.

#### **19.1.4. Etapowy charakter badań biologicznych**

Badania biologiczne zaprojektowano jako proces dwuetapowy. W pierwszym etapie przeprowadzono wstępną ocenę odpowiedzi komórkowej na ekstrakty z porowatych rusztowań wykonanych z czystego żelaza, które stanowiły materiał referencyjny dla dalszych analiz.

Drugi etap obejmował próbki modyfikowane dodatkami stopowymi (Mn, Cu) oraz próbki pokryte powłokami polimerowymi (PCL oraz PCL z dodatkiem kwasu acetylosalicylowego). Celem tego etapu była ocena wpływu bardziej zaawansowanych modyfikacji materiałowych na charakter mikrośrodowiska chemicznego oraz wynikającą z niego odpowiedź komórkową. Zastosowanie powłok polimerowych traktowano jako modyfikację międzyfazową o funkcji bariery transportowej i potencjalnego nośnika substancji aktywnej, zgodnie z koncepcją przedstawioną w rozdz. 12.3.

#### **19.1.5. Modele komórkowe i zakres ocen biologicznych**

Do badań wybrano cztery linie komórkowe reprezentujące kluczowe elementy odpowiedzi naczyniowej i immunologicznej na materiał implantacyjny:

- HASMC – komórki mięśni gładkich aorty, odgrywające istotną rolę w przebudowie ściany naczyniowej,

- HUVEC – komórki śródbłonna, kluczowe dla procesów neoangiogenezy i utrzymania homeostazy naczyniowej,
- L929 – fibroblasty jako linia referencyjna w ocenie cytotoksyczności,
- RAW 264.7 – makrofagi, stanowiące model odpowiedzi zapalnej i aktywacji układu odpornościowego.

Oceniano zarówno cytotoksyczność ekstraktów, analizowaną na podstawie testu MTT, jak i zdolność materiałów do modulowania odpowiedzi zapalnej poprzez oznaczenie poziomu wybranych cytokin prozapalnych (IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1).

#### **19.1.6. Uwaga terminologiczna dotycząca oznaczeń kwasu acetylosalicylowego**

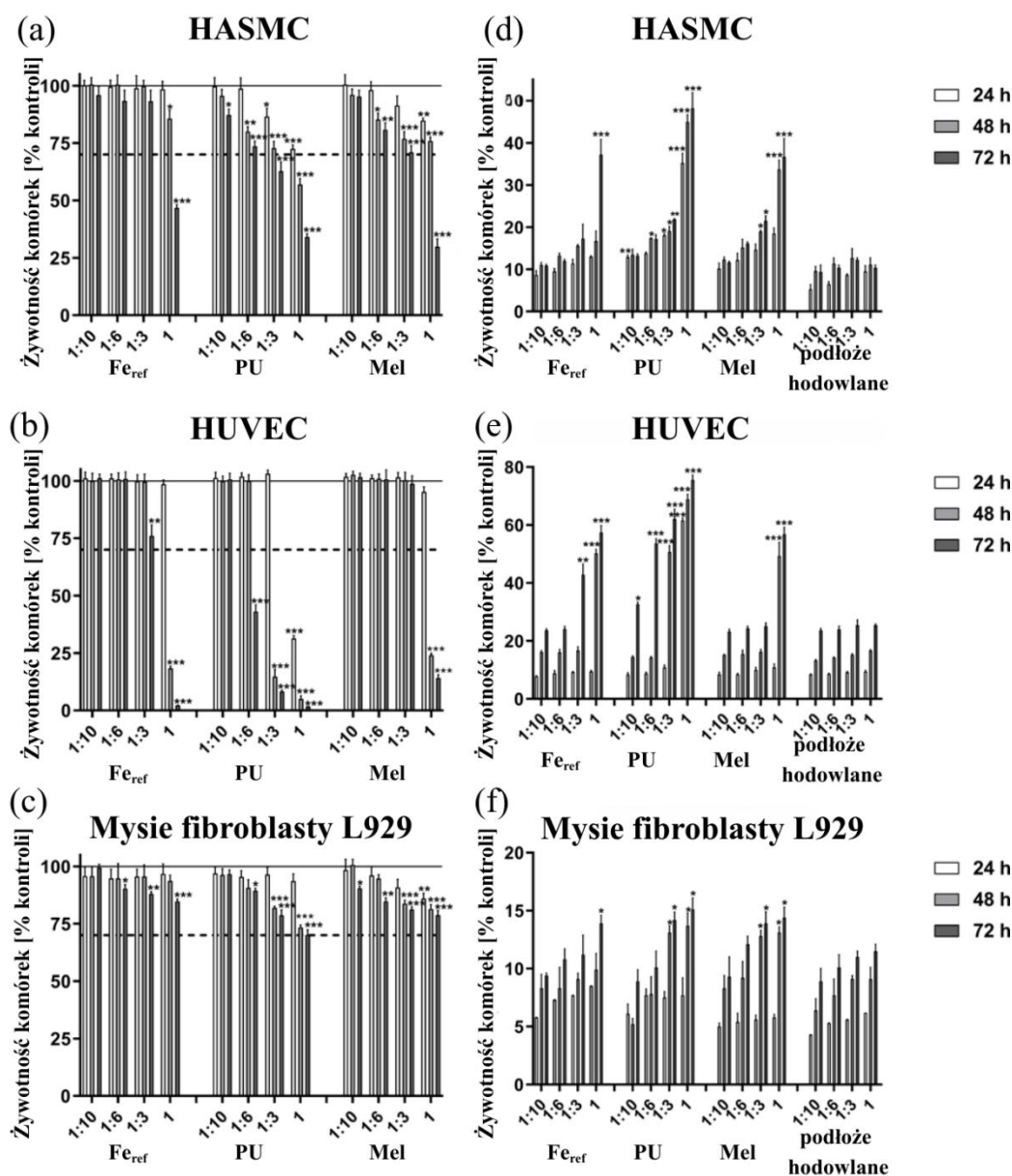
W niniejszym rozdziale, a także w opisach wyników badań biologicznych, stosowane są zamiennie oznaczenia **AA** oraz **ASA** w odniesieniu do kwasu acetylosalicylowego. Oba skróty odnoszą się do tej samej substancji chemicznej i są powszechnie spotykane w literaturze przedmiotu, przy czym **ASA** (ang. *acetylsalicylic acid*) stanowi oznaczenie anglojęzyczne, natomiast **AA** bywa stosowane jako skrót roboczy w opisach materiałowych i zestawieniach próbek.

Zastosowanie obu oznaczeń wynika z zachowania spójności z oryginalnymi oznaczeniami próbek oraz opisami użytymi w dokumentacji eksperymentalnej i materiałach przygotowanych na potrzeby publikacji. Różnica ta ma wyłącznie charakter terminologiczny i nie oznacza żadnych różnic składu chemicznego, mechanizmu działania ani sposobu aplikacji substancji. W każdym przypadku obecność AA/ASA odnosi się do tego samego komponentu aktywnego w powłoce PCL.

### **19.2. Etap I**

Wyniki badań przedstawionych w niniejszym podrozdziale opracowano na podstawie danych, które opublikowano już w [280].

W pierwszym etapie badań biologicznych oceniono wpływ ekstraktów z porowatych pian żelaznych otrzymanych na szablonech poliuretanowym i melaminowym na wybrane linie komórkowe: fibroblasty L929, HASMS oraz HUVEC. Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem testu MTT oraz oznaczenia uwalniania LDH jako wskaźnika uszkodzenia błon komórkowych a wyniki przedstawiono na Rys. 19.1.



Rys. 19.1 Wpływ ekstraktów z porowatych pian żelaznych otrzymanych na szablonach poliuretanowym (PU) i melaminowym (Mel) na żywotność komórek HASMC (a, d), HUVEC (b, e) oraz fibroblastów L929 (c, f).

Uzyskane wyniki wskazują, że odpowiedź komórkowa zależała głównie od stężenia ekstraktu i czasu ekspozycji, a nie była jednoznacznie determinowana przez typ zastosowanego szablonu. Wraz ze wzrostem udziału ekstraktu (od rozcieńczenia 1:10 do 1:1) i wydłużeniem inkubacji z 24 do 72 h obserwowano stopniowy spadek żywotności komórek oraz wzrost poziomu LDH (Rys. 19.1a, f), co świadczy o narastającym obciążeniu środowiska komórkowego produktami degradacji materiału.

Fibroblasty L929 wykazywały najwyższą odporność na działanie ekstraktów. W większości analizowanych warunków żywotność komórek utrzymywała się powyżej progu 70%, uznawanego za graniczny poziom cytotoksyczności, a wzrost LDH był umiarkowany.

Komórki HASMC charakteryzowały się większą wrażliwością, szczególnie przy najwyższych stężeniach ekstraktów i po 72 h ekspozycji. Przejawiało się to wyraźnym spadkiem aktywności metabolicznej i nasileniem markerów uszkodzeń. Najsilniejszą reakcję obserwowano w przypadku komórek HUVEC (Rys. 19.1b,e), u których przy wysokim stężeniu ekstraktu i wydłużonej inkubacji dochodziło do gwałtownego obniżenia żywotności i wyraźnej odpowiedzi cytotoksycznej.

Porównanie odpowiedzi komórkowej na ekstrakty z próbek PU i Mel nie wykazało jednoznacznej, systematycznej przewagi jednego typu struktury. Zaobserwowane różnice miały charakter ilościowy i lokalny. W części warunków nieco wyraźniejsze obniżenie żywotności dotyczyło PU, w innych wartości były porównywalne lub różnice były pomijalne. Sugeruje to, że odmienna morfologia pian może wpływać na przebieg degradacji i skład chemiczny ekstraktów, jednak efekt ten nie pozwala jednoznacznie klasyfikować jednej z pian jako bardziej lub mniej biogodnej.

### **19.2.1. Powiązanie z degradacją korozyjną**

Zaobserwowane zmiany odpowiedzi komórkowej pozostają spójne z wynikami badań degradacyjnych. Zarówno PU, jak i Mel ulegały systematycznemu procesowi korozji w warunkach immersyjnych, co prowadziło do uwalniania jonów żelaza oraz tworzenia produktów korozji modyfikujących lokalne warunki chemiczne, w tym pH i potencjał redoks środowiska hodowlanego. Poziom tych produktów, odzwierciedlony pośrednio przez stężenie ekstraktu oraz czas ekspozycji, stanowił główny czynnik determinujący charakter odpowiedzi komórkowej.

Pomimo wyższego ubytku masy obserwowanego dla pian PU, nie przełożyło się to jednoznacznie na silniejszą reakcję biologiczną we wszystkich analizowanych liniach komórkowych. Wskazuje to, że zależność między intensywnością degradacji a odpowiedzią komórkową nie ma charakteru liniowego i może być modulowana przez wrażliwość konkretnego typu komórek oraz ich zdolność adaptacji do zmieniających się warunków chemicznych mikrośrodowiska.

Wyniki te potwierdzają, że degradacja materiału wpływa na środowisko biologiczne w sposób złożony, a jej tempo nie może być traktowane jako jedyny predyktor stopnia odpowiedzi cytotoksycznej. Obserwowany brak jednoznacznej korelacji pomiędzy ubytkiem masy a intensywnością odpowiedzi komórkowej pozostaje spójny z mechanizmami opisanymi w rozdz. 10.1 i 10.4, gdzie wskazano, że w strukturach porowatych charakter mikrośrodowiska

chemicznego jest silnie modulowany przez mikrostrukturę ścianek i narastanie produktów korozji wewnątrz porów.

### **19.2.2. Możliwy wpływ zanieczyszczeń po szablonie**

Analiza spektroskopowa Ramana wykazała obecność pozostałości po szablonie poliuretanowym w strukturze pian PU. Zanieczyszczenia te mogą stanowić czynnik wtórnie modulujący skład chemiczny ekstraktów, a tym samym potencjalnie wpływać na odpowiedź biologiczną komórek.

Na podstawie uzyskanych wyników nie jest jednak możliwe jednoznaczne określenie skali ani mechanizmu tego oddziaływania. Obserwowane efekty biologiczne nie pozwalają na rozróżnienie, w jakim stopniu są one konsekwencją samej degradacji żelaza, a w jakim ewentualnego udziału pozostałości polimerowych. Z tego względu ich rola powinna być traktowana jako potencjalna, lecz niewykluczająca dominującego wpływu produktów korozji żelaza.

Sumarycznie, wyniki Etapu I wskazują, że odpowiedź komórkowa na ekstrakty z pian z czystego żelaza była przede wszystkim determinowana stężeniem produktów degradacji oraz czasem ekspozycji, przy wyraźnym zróżnicowaniu wrażliwości poszczególnych linii komórkowych. Fibroblasty L929 wykazywały najwyższą tolerancję, natomiast komórki śródbłonna i mięśni gładkich reagowały w sposób bardziej wrażliwy na zmiany mikrośrodowiska. Porównanie pian wytworzonych na szablonach poliuretanowym i melaminowym nie pozwala na jednoznaczne różnicowanie ich biooddziaływania w ujęciu jakościowym, a obserwowane różnice mają charakter ilościowy i zależny od warunków ekspozycji.

### **19.3. Etap II – wpływ modyfikacji stopowych i powłok na odpowiedź komórkową**

Wyniki badań przedstawionych w niniejszym podrozdziale 19.3 opracowano na podstawie danych opublikowanych w publikacji [451].

Drugi etap badań biologicznych koncentrował się na ocenie wpływu zaawansowanych modyfikacji materiałowych na odpowiedź komórek *in vitro*. Analizowano piany stopowe na bazie żelaza (Fe–Mn, Fe–Cu, Fe–Mn–Cu) oraz próbki Fe–Mn–Cu dodatkowo pokryte powłoką z poli( $\epsilon$ -kapolaktonu) zawierającą kwas acetylosalicylowy (PCL–ASA), wytworzone na szablonach poliuretanowych i melaminowych.

Ekstrakty uzyskiwano po 72-godzinnej inkubacji materiałów w pożywce hodowlanej, a następnie stosowano je w seriach rozcieńczeń zgodnie z wytycznymi norm ISO, co pozwalało na ocenę zależności odpowiedzi biologicznej od intensywności oddziaływania produktów degradacji.

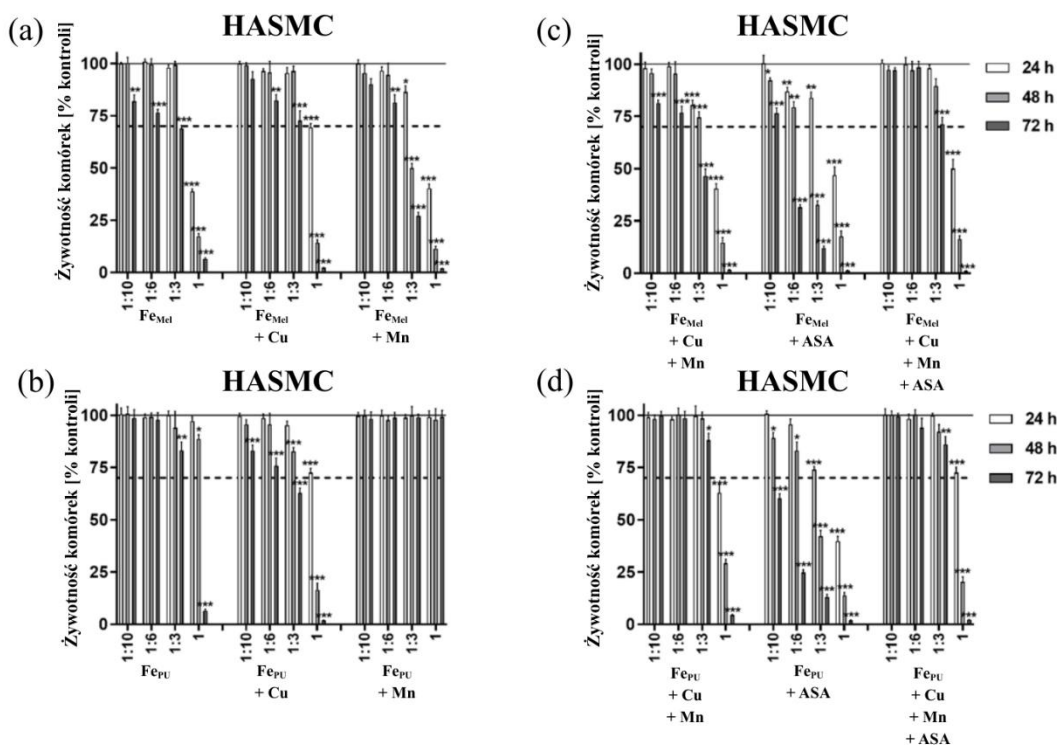
Badania przeprowadzono na czterech liniach komórkowych o kluczowym znaczeniu z punktu widzenia potencjalnych aplikacji naczyniowych i odpowiedzi immunologicznej: fibroblastach L929, HASMC, HUVEC oraz makrofagach RAW 264.7. Odpowiedź komórkową oceniano na podstawie testu MTT, odzwierciedlającego aktywność metaboliczną i przeżywalność komórek, oraz analizy poziomu cytokin prozapalnych (IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1) dla modeli HUVEC i RAW, umożliwiającą ocenę potencjału materiałów do modulowania odpowiedzi zapalnej.

W przypadku próbek powlekanych zakładano sekwencyjny charakter oddziaływania powłoki polimerowej na warunki ekstraktu (faza barierowa oraz faza zmian chemicznych związanych z degradacją powłoki), zgodnie z mechanizmem opisanym w rozdz. 13.3.

### 19.3.1. Żywotność komórek – MTT

#### HASMC

Wyniki testu MTT dla komórek HASMC przedstawiono na Rys. 19.2.



Rys. 19.2. Żywotność komórek HASMC po ekspozycji na ekstrakty z pian Fe oraz Fe–Mn, Fe–Cu i Fe–Mn–Cu (PU i Mel), z uwzględnieniem próbek niepowlekanych oraz powlekanych PCL–ASA. Wyniki przedstawiono jako % kontroli.

W przypadku komórek mięśni gładkich aorty większość badanych ekstraktów nie wykazywała wyraźnego działania cytotoksycznego w rozcieńczeniach 1:10–1:3. Spadek żywotności poniżej 70% (próg cytotoksyczności zgodnie z normami ISO [438]) pojawiał się głównie przy zastosowaniu ekstraktów nierozcieńczonych oraz po wydłużeniu czasu ekspozycji, co wskazuje, że reakcja komórek była w dużej mierze zależna od stopnia obciążenia środowiska produktami degradacji.

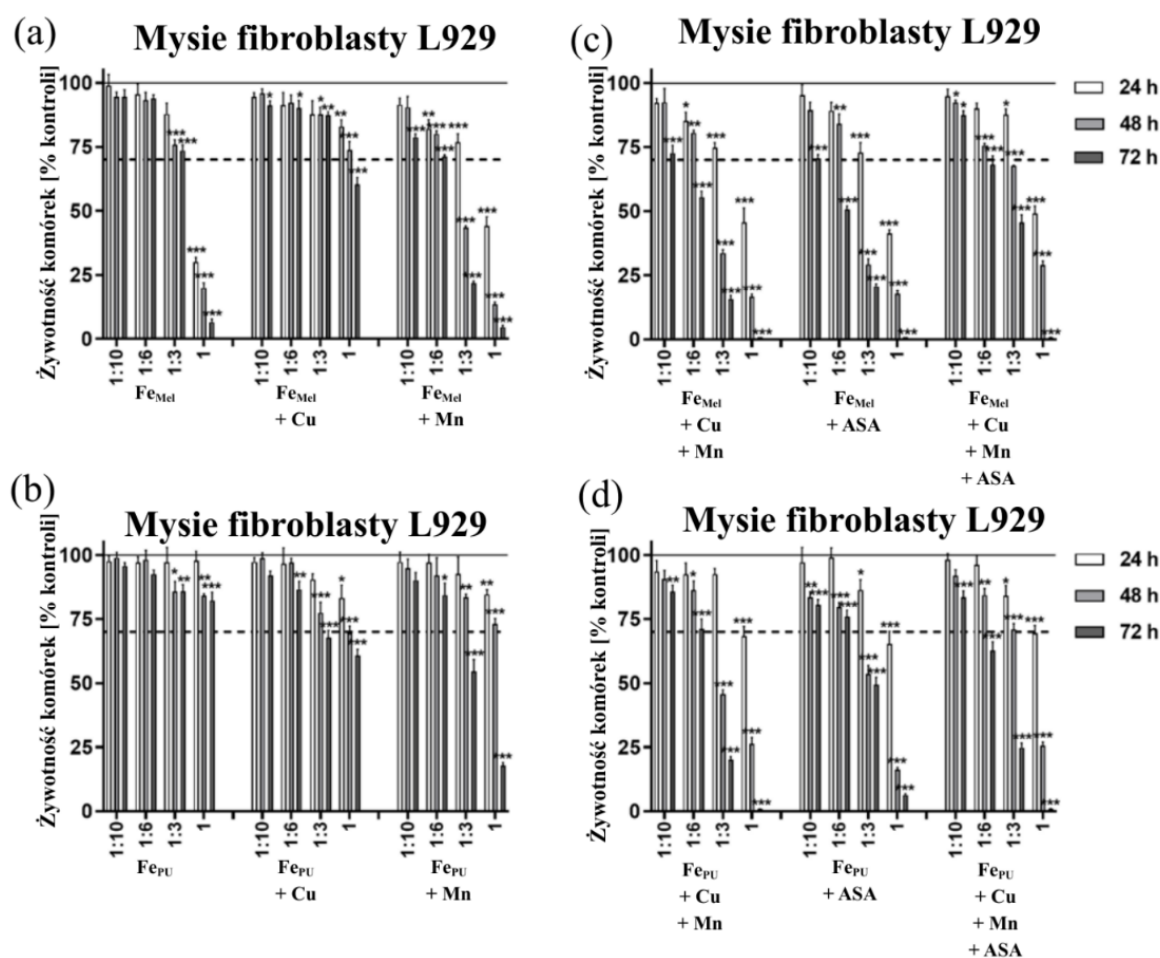
Na tym tle szczególnie korzystnie prezentowała się próbka Fe–Mn wytworzona na szablonie poliuretanowym (Fe<sub>PU</sub>+Mn), dla której nie zaobserwowano efektu cytotoksycznego nawet po 72 godzinach inkubacji (Rys. 19.2). Wynik ten świadczy o dobrej tolerancji produktów degradacji tego stopu przez komórki HASMC i sugeruje, że modyfikacja manganem, w połączeniu z określoną architekturą struktury, sprzyja utrzymaniu stabilnego mikrośrodowiska komórkowego.

Łagodniejsza odpowiedź komórek dla próbek Fe–Mn, mimo przyspieszonej degradacji, pozostaje zgodna z mechanizmem opisanym w rozdz. 11.3.1, gdzie wskazano, że produkty korozji Fe–Mn nie wykazują istotnej toksyczności i nie indukują silnej aktywacji zapalnej w badaniach *in vitro* i *in vivo*.

Relatywnie dobrą odpowiedź biologiczną odnotowano również dla próbek Fe<sub>Mel</sub>+Cu, Fe<sub>Mel</sub>+Cu+Mn+ASA, Fe<sub>PU</sub>, Fe<sub>PU</sub>+Cu+Mn oraz Fe<sub>PU</sub>+Cu+Mn+ASA, w przypadku których obniżenie żywotności było umiarkowane i ujawniało się głównie w warunkach skrajnych (ekstrakt nierozcieńczony, dłuższy czas ekspozycji). W pozostałych wariantach spadek aktywności metabolicznej miał charakter stopniowy i nie wskazywał na silne, bezpośrednie działanie toksyczne.

## L929

Wyniki testu MTT dla fibroblastów L929 przedstawiono na Rys. 19.3.



Rys. 19.3 Żywotność fibroblastów L929 po inkubacji z ekstraktami z modyfikowanych pian żelaznych.

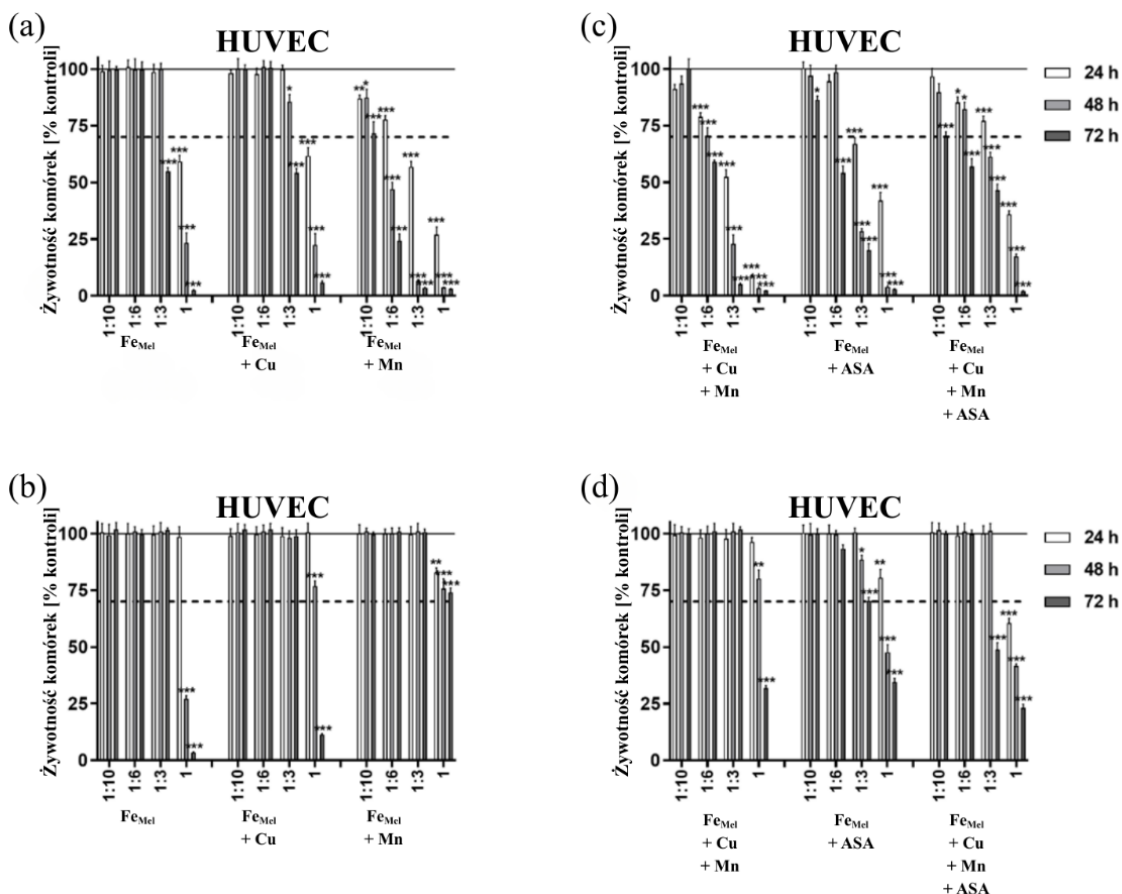
Fibroblasty L929 charakteryzowały się relatywnie wysoką odpornością na działanie ekstraktów pochodzących z badanych pian żelaznych. W większości przypadków ich żywotność pozostawała powyżej progu 70%, uznawanego za granicę cytotoksyczności, a wyraźniejsze obniżenie obserwowano dopiero przy najwyższych stężeniach ekstraktów oraz w warunkach intensywniejszej ekspozycji (Rys. 19.3).

Najkorzystniejszą odpowiedź odnotowano dla próbek  $Fe_{MeI}+Cu$ ,  $Fe_{PU}$ ,  $Fe_{PU}+Cu$  oraz  $Fe_{PU}+Mn$ , które wykazywały stabilny profil biologiczny w szerokim zakresie rozcieńczeń. W tych przypadkach spadki poniżej progu cytotoksyczności miały charakter sporadyczny i ograniczały się głównie do warunków skrajnych, co wskazuje na dobrą tolerancję produktów degradacji przez komórki fibroblastów.

Uzyskane wyniki potwierdzają, że modyfikacje stopowe w postaci dodatku manganu lub miedzi nie prowadzą do istotnego pogorszenia biogodności w modelu L929. W wielu przypadkach profil odpowiedzi tych komórek był zbliżony do obserwowanego dla pian referencyjnych z czystego żelaza, a miejscami nawet nieznacznie korzystniejszy, co sugeruje, że obecność tych pierwiastków nie stanowi czynnika destabilizującego lokalne środowisko komórkowe.

## **HUVEC**

Wyniki testu MTT dla komórek HUVEC przedstawiono na Rys. 19.4.



Rys. 19.4 Żywotność komórek śródbłonka HUVEC po ekspozycji na ekstrakty z pian Fe oraz ich wariantów stopowych i powlekanych.

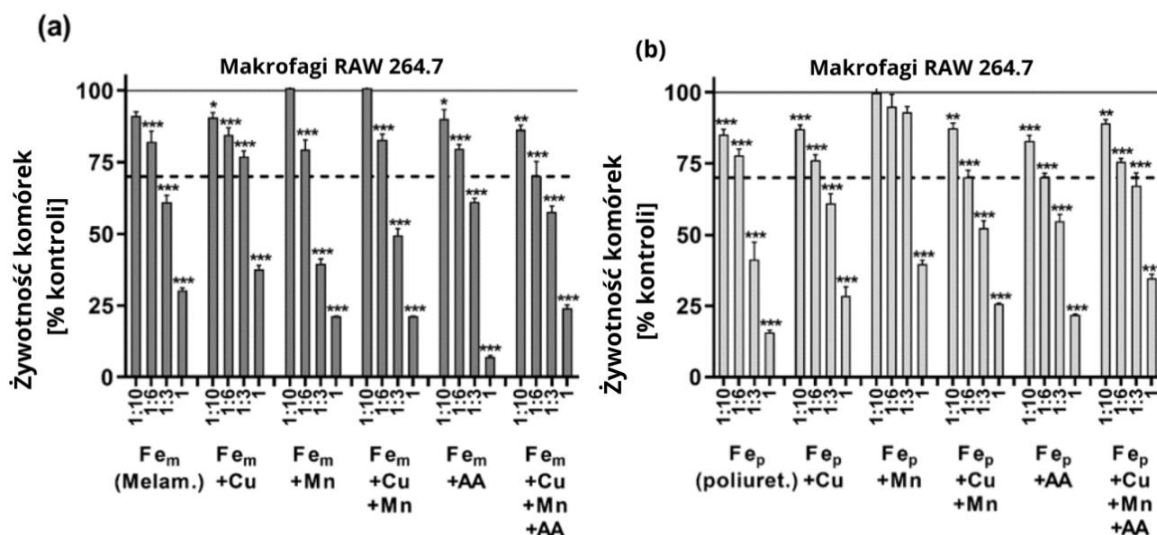
Komórki śródbłonka HUVEC były, podobnie jak w Etapie I, najbardziej wrażliwe na działanie ekstraktów. Tendencja zmian była zgodna z oczekiwaniami: wzrost stężenia ekstraktu i czasu inkubacji prowadził do spadku żywotności, przy czym efekt ten był najsilniejszy dla ekstraktów nierozcieńczonych i po 48–72 h.

Z punktu widzenia porównania struktur na szablonie poliuretanowym i melaminowym można zauważyć, że dla wielu próbek opartych na Fe<sub>PU</sub> toksyczny efekt pojawiał się głównie w przypadku ekstraktu nierozcieńczonego oraz po dłuższej inkubacji, podczas gdy dla próbek Fe<sub>Mel</sub> spadek żywotności poniżej 70% obserwowano już przy niższych rozcieńczeniach (1:6, 1:3). Najłagodniejszy profil działania wśród próbek melaminowych wykazywały Fe<sub>Mel</sub>, Fe<sub>Mel</sub>+Cu i Fe<sub>Mel</sub>+ASA.

Różnice te mają jednak charakter ilościowy, a nie jakościowy – we wszystkich seriach obowiązuje ten sam schemat: im wyższe stężenie ekstraktu i dłuższy czas inkubacji, tym większe obciążenie komórek śródbłonka.

## RAW 264.7

Wyniki testu MTT dla makrofagów RAW 264.7 przedstawiono na Rys. 19.4



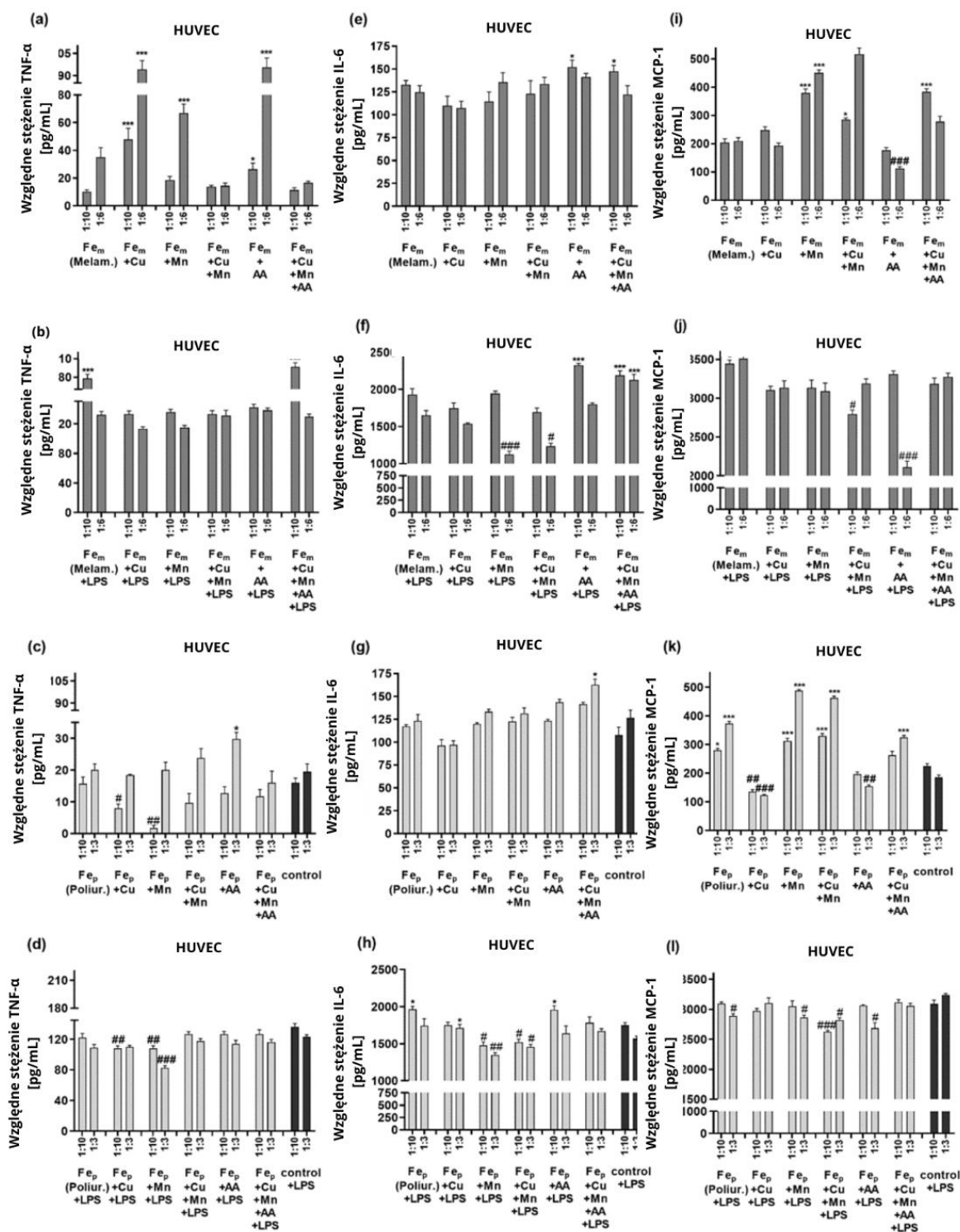
Rys. 19.5 Żywotność makrofagów RAW 264.7 po ekspozycji 24h na ekstrakty z pian żelaznych i ich modyfikacji.

Makrofagi RAW 264.7 okazały się najbardziej wrażliwą linią w kontekście cytotoksyczności – dla wielu próbek ekstrakty nierozcieńczone i rozcieńczone 1:3 powodowały wyraźny spadek żywotności, co uniemożliwiało dalszą rzetelną ocenę odpowiedzi zapalnej. Z tego względu do analiz wybrano rozcieńczenia **1:10** i **1:6**, które nie obniżały przeżywalności poniżej 70%.

### 19.3.2. Odpowiedź zapalna – cytokiny HUVEC i RAW

#### HUVEC – IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1

Wyniki oznaczeń IL-6, TNF- $\alpha$  i MCP-1 dla HUVEC przedstawiono na Rys. 19.6



Rys. 19.6 Poziomy IL-6, TNF- $\alpha$  i MCP-1 wydzielane przez komórki HUVEC po 24 h inkubacji z ekstraktami z pian żelaznych (bezpośrednia stymulacja oraz kostymulacja z LPS).

W przypadku komórek śródbłonna (HUVEC) oceniono poziomy cytokin prozapalnych IL-6, TNF- $\alpha$  oraz MCP-1 po 24-godzinnej inkubacji z ekstraktami w dwóch wariantach rozcieńczeń: standardowym 1:10 oraz najwyższym, przy którym żywotność komórek utrzymywała się na poziomie  $\geq 70\%$  (1:6 dla próbek na szablonie melaminowym oraz 1:3 dla próbek na szablonie poliuretanowym).

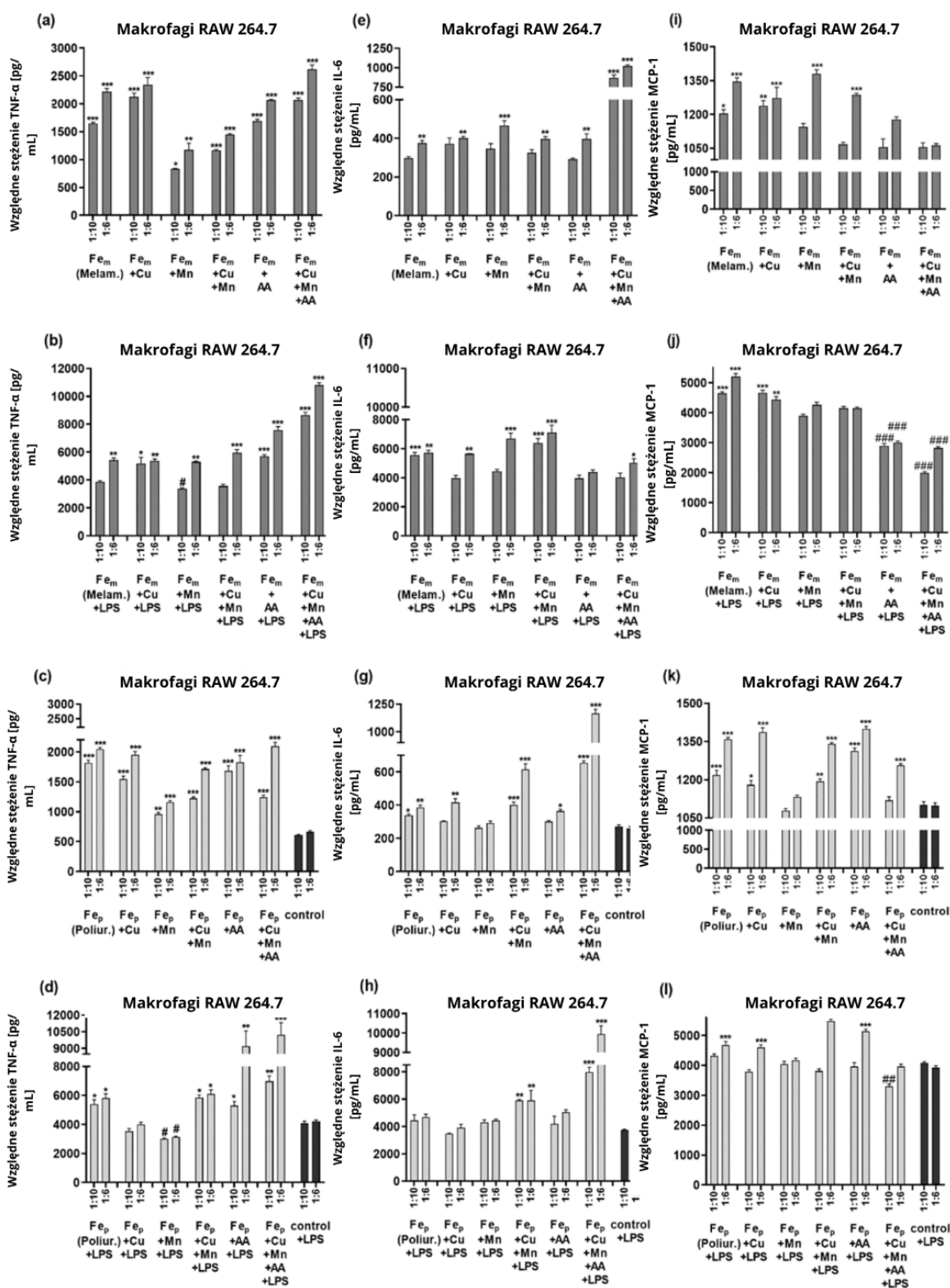
Dla próbek wytworzonych na szablonie poliuretanowym najbardziej korzystny profil uzyskano w przypadku materiału  $Fe_{PU}+Cu$  (Rys. 19.6). W tej grupie poziomy wszystkich trzech cytokin były porównywalne lub niższe niż w kontroli, co wskazuje, że ekstrakt ten nie indukował nasilonej odpowiedzi zapalnej śródbłonna. Obserwowany umiarkowany charakter odpowiedzi zapalnej dla próbek zawierających Cu jest zgodny z danymi literaturowymi zestawionymi w rozdz. 11.3.4, wskazującymi, że niskie stężenia jonów  $Cu^{2+}$  mogą modulować odpowiedź śródbłonna bez wywoływania ostrej cytotoksyczności. Analiza IL-6 i TNF- $\alpha$  wykazała, że większość próbek  $Fe_{PU}$  charakteryzowała się poziomami cytokin zbliżonymi do kontroli lub nieznacznie obniżonymi, zarówno w warunkach stymulacji wyłącznie ekstraktami, jak i w modelu kostymulacji ekstrakt + LPS.

W grupie próbek wytworzonych na szablonie melaminowym obraz odpowiedzi był bardziej zróżnicowany. W warunkach kostymulacji z LPS poziomy IL-6, TNF- $\alpha$  oraz MCP-1 pozostawały dla większości próbek porównywalne lub niższe względem kontroli pozytywnej, z wyjątkiem materiału  $Fe_{mel}+Cu+Mn+ASA$ , dla którego obserwowano wyraźniejsze zwiększenie ekspresji cytokin. Przy stymulacji wyłącznie ekstraktami stosunkowo najkorzystniejszy, choć niejednoznaczny profil odpowiedzi uzyskano dla próbek  $Fe_m$ ,  $Fe_{mel}+Cu+Mn$  oraz  $Fe_{mel}+Cu+Mn+ASA$ , przy czym kierunek zmian poszczególnych markerów różnił się w zależności od warunków (Rys. 19.6).

Sumarycznie, ekstrakty z większości modyfikowanych pian żelaznych nie prowadziły do jednoznacznej i silnej aktywacji prozapalnej komórek śródbłonna. Obserwowane zmiany miały charakter umiarkowany i wskazują raczej na modulację odpowiedzi zapalnej niż na jej wyraźną indukcję, co pozostaje spójne z założeniami kontrolowanej biodegradacji badanego materiału.

## RAW 264.7 – IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1

Wyniki oznaczeń IL-6, TNF- $\alpha$  i MCP-1 dla RAW 264.7 przedstawiono na Rys. 19.7.



Rys. 19.7 Odpowiedź zapalna makrofagów RAW 264.7 oceniona na podstawie poziomów IL-6, TNF- $\alpha$  i MCP-1 po inkubacji z ekstraktami z pian żelaznych.

W przypadku makrofagów RAW 264.7 szczególnie interesujące było zachowanie próbek zawierających mangan. Analiza poziomu cytokin wykazała, że  $Fe_{PU+Mn}$  w najmniejszym stopniu pobudzał makrofagi do produkcji cytokin prozapalnych w porównaniu z komórkami kontrolnymi. W warunkach kostymulacji z LPS ekstrakty z tej próbki nie zwiększały wydzielania IL-6 i MCP-1 względem komórek stymulowanych wyłącznie LPS, a w przypadku TNF- $\alpha$  obserwowano nawet częściowe wygaszenie sygnału prozapalnego. Dodatkowo  $Fe_{PU+Mn}$  należał do materiałów o najniższej toksyczności względem RAW.

Zbliżony, choć nieco słabszy, efekt zaobserwowano dla próbki  $Fe_{MeI+Mn}$ , szczególnie dla rozcieńczenia 1:10, co sugeruje, że obecność manganu może sprzyjać bardziej „łagodnemu” profilowi odpowiedzi makrofagów, mimo że na poziomie korozji stop Fe–Mn przyspiesza degradację materiału.

### **19.3.3. Wpływ powłoki PCL–ASA – porównanie Fe z Fe–PCL–ASA**

Porównanie odpowiedzi komórkowej na ekstrakty z pian z czystego żelaza oraz ich odpowiedników pokrytych powłoką PCL z dodatkiem kwasu acetylosalicylowego (Fe–PCL–ASA) wskazuje, że obecność tej powłoki nie zmienia radykalnie ogólnego profilu biooddziaływania materiału, lecz wyraźnie modyfikuje sposób, w jaki komórki „odczuwają” proces degradacji.

W testach żywotności (MTT) ekstrakty Fe–PCL–ASA nie wykazywały zwiększonej cytotoksyczności względem czystego Fe w zakresie rozcieńczeń 1:10–1:3 dla wszystkich badanych linii (L929, HASMC, HUVEC, RAW 264.7). Spadki żywotności poniżej progu 70% obserwowano głównie w przypadku ekstraktów nierozcieńczonych oraz przy wydłużonym czasie ekspozycji, co odpowiadało schematowi widocznemu również dla materiałów niepokrytych. Oznacza to, że powłoka PCL–ASA nie eliminuje wpływu produktów degradacji na komórki, ale jednocześnie nie prowadzi do pogorszenia biozgodności w sensie cytotoksycznym.

Interpretacja tych wyników w zestawieniu z danymi korozyjnymi i zmianami pH pozwala wyróżnić dwa nakładające się mechanizmy działania powłoki. Z jednej strony PCL pełni funkcję bariery dyfuzyjnej, ograniczając szybkość kontaktu metalu z pożywką i spowalniając uwalnianie jonów  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$ . Z drugiej strony obecność kwasu acetylosalicylowego w powłoce wprowadza dodatkowy komponent chemiczny – jego hydroliza prowadzi do łagodnego zakwaszenia mikrośrodowiska, co znajduje odzwierciedlenie w większych zmianach pH w porównaniu z Fe–PCL (rodz. 18.6), choć nadal mniejszych niż

dla najszybciej degradowalnych stopów. Efekt ten może częściowo kompensować działanie ochronne PCL, szczególnie w ekstraktach o wysokim stężeniu.

Na poziomie odpowiedzi zapalnej nie zaobserwowano jednoznacznego, silnego efektu przeciwzapalnego wynikającego z obecności ASA. Poziomy IL-6, TNF- $\alpha$  i MCP-1 pozostawały najczęściej porównywalne do wartości obserwowanych dla ekstraktów z czystego Fe, a ich zmiany miały charakter umiarkowany i zależny od typu komórek oraz stopnia rozcieńczenia. W badanych warunkach ASA działa zatem przede wszystkim jako czynnik modyfikujący chemiczne właściwości mikrośrodowiska, a nie jako wyraźnie dominujący modulator farmakologiczny odpowiedzi zapalnej.

Podsumowując, powłoka PCL-ASA nie „poprawia” ani nie „pogarsza” biogodności w sposób zero-jedynkowy. Jej rola polega raczej na przekształceniu mechanizmu oddziaływania materiału z komórkami: spowalnia uwalnianie jonów żelaza, jednocześnie wprowadzając komponent chemiczny odpowiedzialny za subtelne zmiany pH. Wypadkowy efekt biologiczny tych dwóch zjawisk ma charakter modulujący i zrównoważony, co potwierdza, że powłokę PCL-ASA należy traktować jako narzędzie finezyjnego „strojenia” mikrośrodowiska degradacji, a nie jako prosty czynnik ochronny lub toksyczny.

Analiza wyników Etapu II pokazuje, że wprowadzenie dodatków stopowych oraz powłok polimerowych nie prowadzi do jednoznacznej zmiany charakteru odpowiedzi biologicznej, lecz zwiększa jej zmienność i złożoność, co pozostaje spójne z bardziej dynamicznym przebiegiem procesów degradacyjnych. Obecność manganu w wybranych wariantach materiałowych wiązała się z tendencją do łagodniejszej odpowiedzi makrofagów, mimo przyspieszenia korozji, natomiast powłoka PCL-ASA modyfikowała sposób oddziaływania materiału z komórkami poprzez jednoczesne ograniczenie dyfuzji jonów żelaza i wprowadzenie dodatkowego komponentu chemicznego wpływającego na lokalne pH. Wypadkowy efekt tych modyfikacji ma charakter modulujący, a nie jednoznacznie ochronny lub toksyczny.

#### **19.4. Biologiczna interpretacja wyników w kontekście potencjalnego zastosowania naczyniowego**

Wyniki badań biologicznych z Etapu I i II wskazują, że porowate piany żelazne, zarówno z czystego Fe, jak i w wariantach stopowych oraz powlekanych, nie wykazują silnej cytotoxycności w warunkach *in vitro*. Ich oddziaływanie z komórkami jest złożone i zależy głównie od stężenia ekstraktu oraz czasu ekspozycji (Rys. 19.1–19.5).

W przypadku czystego żelaza obserwowano umiarkowane obniżenie aktywności metabolicznej komórek przy wyższych stężeniach ekstraktów. Wskazuje to raczej na efekt stresogenny związany ze zmianami mikrośrodowiska, takimi jak stężenie jonów  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$  czy przesunięcia pH, niż na bezpośrednią cytotoksyczność (Rys. 19.1).

Etap II pokazał, że dodatki stopowe (Mn, Cu, Mn–Cu) oraz powłoka PCL–ASA mogą modulować odpowiedź komórkową. Nie eliminują jednak wrażliwości komórek śródbłonna na wysokie obciążenie chemiczne mikrośrodowiska, zwłaszcza przy wysokich stężeniach ekstraktu i dłuższych czasach inkubacji (Rys. 19.4).

Zmiany poziomów IL-6, TNF- $\alpha$  i MCP-1 miały najczęściej charakter umiarkowanej modulacji, bez jednoznacznych cech ostrej indukcji prozapalnej w badanym układzie (Rys. 19.6–Rys. 19.7).

Zmienność odpowiedzi makrofagów RAW 264.7 potwierdza, że proces degradacji nie pozostaje biologicznie obojętny, a obecność manganu w wybranych wariantach wiązała się z tendencją do łagodniejszego profilu odpowiedzi w części warunków (Rys. 19.7)

Należy ponownie podkreślić, że wnioski te wynikają z modelu ekstraktowego, który opisuje wpływ produktów degradacji na komórki, a nie z badań bezpośredniego kontaktu komórka–materiał ani warunków przepływowych typowych dla środowiska naczyniowego. Potencjalnym czynnikiem modyfikującym skład ekstraktów mogą być pozostałości po szablonie PU wykazane w analizie Ramana, jednak ich udział nie może być jednoznacznie rozdzielony na podstawie dostępnych danych.

## **20. Demonstrator geometrii stentowej: walidacja technologii i granice zastosowania**

Rozdział 20 zamyka część wynikową rozprawy, prezentując demonstracyjny test graniczny opracowanej technologii w geometrii zbliżonej do architektury implantacyjnej.

### **20.1. Założenia badań demonstracyjnych i ich rola w walidacji technologii**

W niniejszej pracy podjęto próbę wytworzenia fizycznej struktury o geometrii stentu naczyniowego jako najbardziej zaawansowanego demonstratora możliwości opracowanej technologii replikacji przestrzennej. Należy jednak jednoznacznie podkreślić, że struktura ta nie stanowiła rezultatu projektowania klinicznego ani nie była konstruowana jako funkcjonalny wyrób medyczny spełniający wymagania implantologii naczyniowej. Jej wykonanie miało charakter eksperymentalny i eksploracyjny, a głównym celem było sprawdzenie granicznych możliwości technologii w zakresie odwzorowania złożonych, przestrzennych geometrii rusztowych w materiale porowatym na bazie żelaza.

Powstały prototyp należy zatem traktować jako model badawczy o wysokim stopniu złożoności geometrycznej, służący do oceny, w jakim zakresie struktury porowate wytworzone metodą replikacji przestrzennej mogą zostać przeniesione z poziomu prostych pian do form zbliżonych do architektury implantacyjnej. Pozwoliło to na jakościową analizę relacji pomiędzy geometrią, mikrostrukturą materiału a jego stabilnością strukturalną w warunkach zbliżonych morfologicznie do konfiguracji naczyniowej.

W tym kontekście wykonany stent nie jest interpretowany jako nieudana próba walidacji implantu, lecz jako świadomy test graniczny technologii. Ujawnia zarówno jej potencjał w kontroli architektury, jak i ograniczenia wynikające z wysokiej porowatości, nieciągłości strukturalnej oraz kompromisu pomiędzy degradacją a integralnością mechaniczną. Uzyskane obserwacje są istotnym elementem analizy funkcjonalnej materiału i wpisują się bezpośrednio w główną hipotezę pracy. Wskazują, że o zachowaniu takich struktur decyduje przede wszystkim charakter architektury i ewolucja warstwy międzyfazowej, a nie wyłącznie skład chemiczny stopu.

## 20.2. Charakterystyka wytworzonych struktur typu stent



Rys. 20.1 Przykład struktury o geometrii stentowej otrzymanej metodą replikacji przestrzennej z wykorzystaniem szablonu PLA i proszku żelaznego.

Jako szablon zastosowano komercyjny stent wykonany z polilaktydu (PLA), który poddano procesowi infiltracji zawiesiną proszku żelaza, a następnie usunięciu matrycy polimerowej i spiekaniu w kontrolowanej atmosferze. Proces technologiczny wytwarzania opracowano na podstawie analizy  $T_g$  stentu PLA. Otrzymane struktury przyjęły postać cylindrycznych segmentów, w których w ogólnym zarysie zachowana została topologia wzoru stentowego.

Na podstawie dokumentacji fotograficznej i obserwacji makroskopowych stwierdzono możliwość odwzorowania kluczowych cech geometrycznych, takich jak:

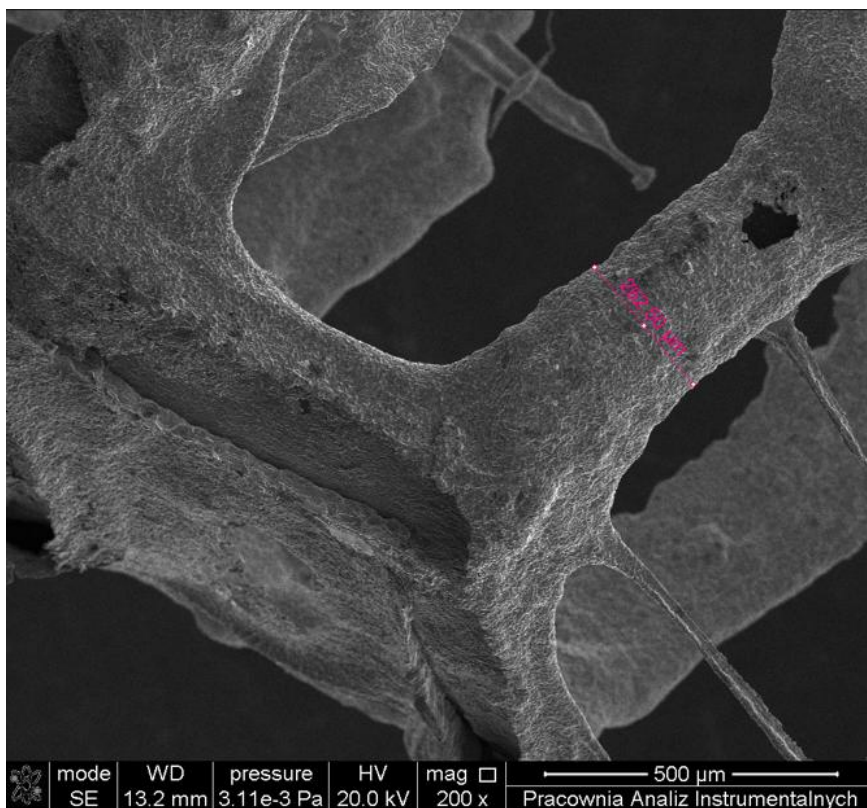
- układ żeber nośnych,
- rytmiczna powtarzalność oczek,
- ciągłość sieci rusztowej,
- cylindryczny kształt struktury.

Jednocześnie zaobserwowano liczne niedoskonałości morfologiczne, obejmujące:

- lokalne zróżnicowanie grubości elementów,
- niejednorodność strukturalną,
- mikrodeformacje,
- przerwania ciągłości materiału,
- fragmentaryczne zapadnięcia elementów rusztu.

Zjawiska te wskazują, że proces infiltracji oraz późniejszego spiekania nie zapewniał jednorodnego zagęszczenia materiału w obrębie cienkich elementów konstrukcyjnych,

co należy interpretować jako konsekwencję kompromisu pomiędzy zachowaniem złożonej geometrii a charakterem porowatej mikrostruktury materiału.



Rys. 20.2 Obraz SEM fragmentu struktury stentowej otrzymanej metodą replikacji przestrzennej, ukazujący zróżnicowanie grubości żeber, obecność mikropęknięć oraz obszary zwiększonej chropowatości powierzchni.

### 20.3. Zachowanie strukturalne w kontakcie z obciążeniem – obserwacje jakościowe

Z uwagi na brak ilościowych badań mechanicznych, ocena stabilności wytworzonych struktur miała charakter wyłącznie jakościowy i opierała się na obserwacji ich zachowania w kontakcie z obciążeniem manualnym.

Zaobserwowano, że struktury:

- wykazywały podatność na odkształcenia już przy niewielkim nacisku,
- ulegały lokalnym zgięciom oraz zapadaniu elementów rusztowych,
- po przekroczeniu określonego poziomu deformacji obserwowano trwałe zmiany geometrii oraz inicjację uszkodzeń,
- nie wykazywały zdolności do powrotu do pierwotnego kształtu.

Należy podkreślić, że powyższe obserwacje nie stanowią badań mechanicznych w sensie inżynierskim i nie mogą być traktowane jako miarodajna ocena wytrzymałości. Ich

znaczenie ogranicza się do oceny stabilności geometrycznej struktur oraz wskazania obecnych ograniczeń wynikających z charakteru materiału i zastosowanej technologii.



Rys. 20.3 Fragment struktury po manualnym odkształceniu – widoczne lokalne zapadnięcia, zerwania połączeń oraz trwała deformacja geometryczna, wskazujące na ograniczoną stabilność strukturalną wytworzonego rusztu.

#### **20.4. Interpretacja wyników w kontekście kompromisu strukturalnego**

Uzyskane rezultaty ujawniają fundamentalny kompromis między możliwością realizacji złożonej geometrii a integralnością strukturalną materiału. Technologia replikacji przestrzennej umożliwia wierne odwzorowanie architektury rusztowej, lecz prowadzi do powstania struktury o ograniczonej ciągłości i podatnej na deformacje.

Porowata mikrostruktura, niejednorodne zagęszczenie i obecność lokalnych defektów, które mogą sprzyjać degradacji i zwiększonej aktywności biologicznej, istotnie ograniczają zdolność struktury do przenoszenia obciążeń i zachowania stabilności wymiarowej.

W kontekście implantów naczyniowych, gdzie kluczowe jest utrzymanie drożności naczyń i odporność na zmienne obciążenia hemodynamiczne, uzyskane właściwości są niewystarczające do zastosowań funkcjonalnych.

#### **20.5. Znaczenie demonstracyjne i granice zastosowania technologii**

Próba odwzorowania struktury stentowej w tej pracy pełni funkcję walidacji granicznej opracowanej technologii. Wyniki wskazują, że możliwe jest przeniesienie skomplikowanej architektury rusztowej do struktury metalicznej, lecz osiągnięty poziom stabilności geometrycznej pozostaje ograniczony.

Ten eksperyment należy traktować nie jako niepowodzenie, lecz jako świadome określenie granic technologii i wskazanie obszarów wymagających dalszej optymalizacji, takich jak:

- zwiększenie jednorodności konsolidacji materiału,
- kontrola grubości żeber,
- modyfikacja parametrów spiekania,
- zmiana poziomu porowatości.

## **21. Dyskusja w świetle hipotezy: hierarchia czynników regulujących degradację**

### **21.1. Ramy interpretacyjne i charakter pracy**

Badane porowate struktury żelazne stanowiły układ modelowy, umożliwiający analizę mechanizmów degradacji i identyfikację czynników determinujących jej przebieg w środowisku o cechach fizjologicznych, zgodnie z założeniami z rozdz. 14. Przyjęta hipoteza zakładała hierarchiczną kontrolę degradacji, w której skład rdzenia wyznacza potencjał degradacyjny, a o jego realizacji w czasie decydują architektura porowata (rozd. 10), warunki transportu masy (rozd. 8.2.2) oraz ewolucja warstwy produktów korozji (rozd. 8.2.5). Uzyskane wyniki potwierdzają, że degradacja nie ma charakteru jednorodnego ani liniowego, lecz wynika z dynamicznej interakcji mikrostruktury, warstwy międzyfazowej i lokalnych warunków transportu. Jest to spójne z modelem przedstawionym w rozdz. 13. W dalszej dyskusji ujęcie to stanowi ramę interpretacyjną porządkującą analizę wyników.

### **21.2. Wpływ uwarunkowań technologicznych na mikrostrukturę, degradację i interpretację wyników biologicznych**

Uwarunkowania technologiczne procesu wytwarzania porowatych struktur żelaznych, omówione w rozdziale 16, stanowią czynnik pierwotny determinujący mikrostrukturę materiału i początkowe warunki jego degradacji, a pośrednio również obserwowaną odpowiedź biologiczną. Jak wskazano w rozdziale 9, metody wytwarzania struktur żelaznych należy traktować nie jako neutralne etapy technologiczne, lecz jako narzędzia świadomego kształtowania mikrostruktury, stanu powierzchni i potencjalnej aktywności korozyjnej materiału. Zastosowana w niniejszej pracy metoda replikacji przestrzennej, oparta na technikach metalurgii proszków, prowadziła – zgodnie z obserwacjami przedstawionymi w rozdz. 17.1–17.2 do istotnych różnic w jednorodności konsolidacji, lokalnej porowatości i morfologii ścianek. Różnice te bezpośrednio przekładały się na odmienne reżimy degradacji obserwowane w badaniach korozyjnych (rozd. 18.2–18.3,) oraz na charakter mikrośrodowiska chemicznego kształtującego odpowiedź biologiczną (rozd. 19.2–19.3). W tym ujęciu rozdział 16 stanowi eksperymentalną konkretyzację założeń projektowych przedstawionych w rozdziale 14 oraz integralny element hierarchicznego modelu kontroli degradacji zaproponowanego w rozdziale 13, w którym technologia wytwarzania koduje mikrostrukturę, a ta determinuje dalszy przebieg degradacji i jej konsekwencje biologiczne.

### **21.3. PU vs Mel: architektura jako źródło odmiennych reżimów degradacji**

Porównanie układów otrzymanych na szablonach PU i melaminowych wskazuje, że różnice pomiędzy tymi strukturami dotyczą nie tylko porowatości globalnej, lecz przede wszystkim organizacji przestrzeni porowatej i mikrostruktury ścianek, które determinują lokalne warunki transportu masy oraz stabilność warstwy produktów korozji. Struktury PU, charakteryzujące się bardzo wysoką porowatością całkowitą (ok. 84%, rozdz. 17.6.1) i dominacją dużych, szeroko otwartych porów, sprzyjają intensywnej wymianie medium i wymywaniu produktów korozji, co – poprzez ograniczenie możliwości stabilizacji warstwy korozyjnej – prowadzi do degradacji zdominowanej przez mechanizm powierzchniowo kontrolowany.

W strukturach melaminowych, o niższej porowatości globalnej (ok. 76%) i wieloskalowej organizacji porów, zwiększona tortuozyzacja kanałów transportowych sprzyja lokalnej retencji produktów korozji i czasowej stabilizacji warstwy korozyjnej, co znajduje potwierdzenie zarówno w obserwacjach SEM (rozdz. 17.2), jak i w dwufazowym przebiegu kinetyki degradacji. Różnice te wskazują na odmienne reżimy degradacji wynikające z architektury porów, a nie składu stopowego, co bezpośrednio potwierdza hierarchiczny model kontroli degradacji przedstawiony w rozdz. 13.

### **21.4. Kinetyka degradacji – charakter, zmienność i interpretacja mechanizmu**

Analiza kinetyki degradacji badanego żelaza porowatego wskazuje, że proces ten nie jest jednorodny ani liniowy w czasie, lecz stanowi sekwencję przejść między różnymi reżimami mechanizmów korozyjnych. Ich dominacja zależy od architektury struktury, stabilności warstwy produktów korozji oraz warunków transportu masy. Takie ujęcie pozostaje zgodne z modelem degradacji przedstawionym w rozdziale 13.3.

W przypadku pian otrzymanych na szablonie PU ubytek masy w funkcji czasu (Rys. 18.2a) był zbliżony do liniowego, co wskazuje na dominację mechanizmu kontrolowanego powierzchniowo. Brak wyraźnej fazy pasywnej i systematyczne odsłanianie świeżej powierzchni metalu sugerują, że produkty korozji na cienkich, gładkich ściankach nie tworzyły stabilnej bariery dyfuzyjnej, lecz ulegały cyklicznemu odspajaniu i wymywaniu. W efekcie degradacja przebiegała niemal jednorodnie w czasie. Zachowanie to odpowiada reżimowi degradacji kontrolowanej powierzchniowo, opisanemu w części teoretycznej (rozdz.

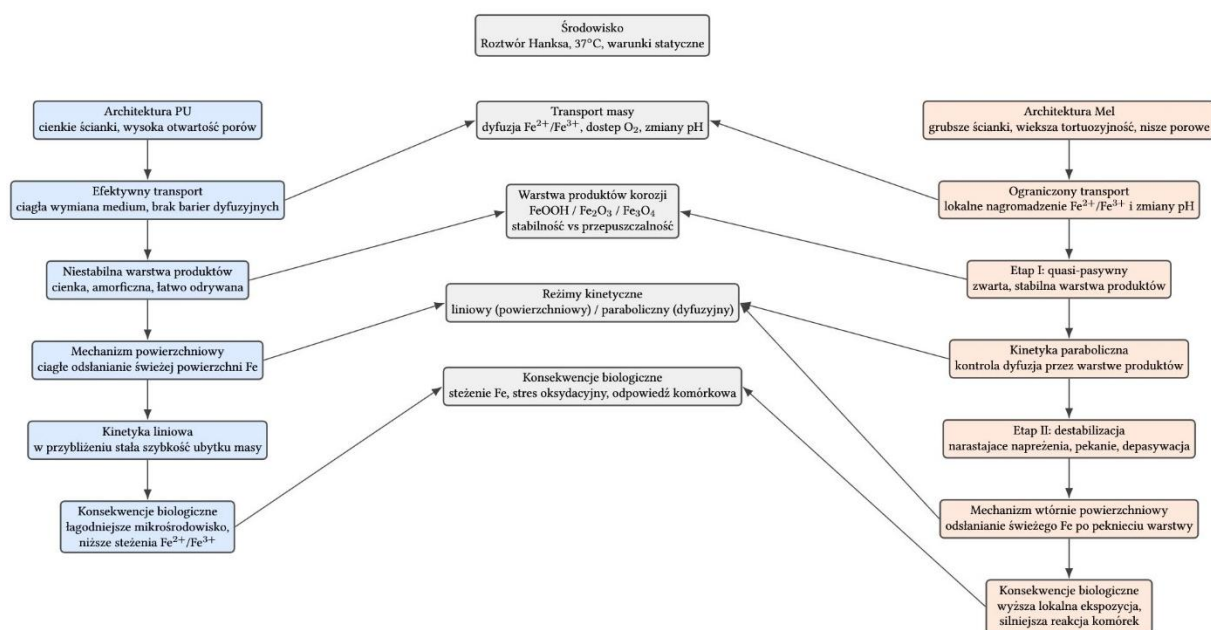
8.2.2 - 8.2.5), gdzie intensywny transport masy uniemożliwia rozwój stabilnej, półpasywnej warstwy.

Odmienne przebieg obserwowano w strukturach melaminowych, gdzie krzywe ubytku masy jednoznacznie wskazywały na charakter dwufazowy. Początkowy etap cechowało spowolnienie tempa degradacji, dobrze opisywane modelem parabolicznym, co świadczy o dominacji mechanizmu dyfuzyjnego i istnieniu częściowo ochronnej warstwy produktów korozji. Po około 70–80 dniach ekspozycji (Rys. 18.2b) następowało przejście do reżimu przyspieszonego, zbliżonego do kontrolowanego powierzchniowo, co wiąże się z mechaniczną destabilizacją narastającej warstwy korozyjnej, odspajaniem oraz lokalnym osłabieniem ścianek nośnych. Dwufazowy charakter degradacji struktur melaminowych odpowiada przejściu między fazą wczesnej stabilizacji powierzchni a fazą aktywnej degradacji, zgodnie z modelem fazowym zaproponowanym w rozdziale 13.3.

Zaobserwowane różnice nie wynikały ze składu chemicznego, identycznego dla porównywanych próbek, lecz z trajektorii kinetycznej narzuconej przez architekturę i mikrostrukturę ścian. Potwierdza to brak liniowej korelacji (rozd. 18.5 oraz 18.2–18.3) między wartościami  $i_{\text{corr}}$  a długoterminowym ubytkiem masy, zwłaszcza w układach wykazujących czasową stabilizację warstwy produktów korozji. Parametry elektrochemiczne dobrze opisywały stan początkowy układu, lecz nie odzwierciedlały późniejszej stabilizacji ani destabilizacji warstwy produktów korozji, co ogranicza ich przydatność jako predyktora rzeczywistej kinetyki degradacji.

Należy zaznaczyć, że przebieg kinetyki degradacji ulega istotnym modyfikacjom w warunkach wymuszonego przepływu medium. Obserwowano także lokalne fluktuacje szybkości degradacji oraz zmienność morfologii produktów korozji w kolejnych punktach czasowych. Potwierdza to, że proces nie przebiega monotonicznie, lecz podlega cyklom stabilizacji i destabilizacji warstwy międzyfazowej.

W celu uporządkowania obserwowanych różnic w przebiegu degradacji porowatych układów żelaznych oraz ich konsekwencji biologicznych zaproponowano schemat interpretacyjny na Rys. 21.1 integrujący wpływ architektury porowatej, transportu masy, stabilności warstwy produktów korozji oraz reżimów kinetycznych. Schemat ten ma charakter jakościowy i syntetyczny. Nie stanowi modelu ilościowego ani predykcyjnego, lecz narzędzie porządkujące zależności przyczynowo-skutkowe ujawnione w badaniach eksperymentalnych.



Rys. 21.1 Schemat interpretacyjny przebiegu degradacji porowatych pian żelaznych w architekturach PU i Mel w warunkach statycznych (roztwór Hanksa, 37°C). Schemat ilustruje zależności pomiędzy architekturą porów, transportem masy, stabilnością warstwy produktów korozji, reżimami kinetycznymi degradacji oraz ich potencjalnymi konsekwencjami biologicznymi.

Zaproponowany schemat pokazuje, że kluczowym czynnikiem różnicującym przebieg degradacji badanych struktur jest architektura porów, która przez warunki transportu masy determinuje stabilizację warstwy produktów korozji. W strukturach o wysokiej otwartości porów (PU) intensywna wymiana medium sprzyja ciągłemu wmywaniu produktów korozji i utrzymaniu mechanizmu powierzchniowo kontrolowanego. To prowadzi do kinetyki zbliżonej do liniowej. W strukturach o złożonej mikroarchitekturze (Mel) ograniczony transport sprzyja lokalnej akumulacji produktów korozji, czasowej stabilizacji warstwy korozyjnej oraz wystąpieniu etapu quasi-pasywnego o charakterze dyfuzyjnym. Ten etap poprzedza późniejszą destabilizację i przejście do reżimu przyspieszonego. Schemat integruje tym samym obserwacje kinetyczne, mikrostrukturalne i biologiczne w spójną narrację przyczynowo-skutkową.

#### 21.4.1. Stabilność i funkcjonalna rola warstwy produktów korozji

Uzyskane wyniki wskazują, że warstwa produktów korozji nie jest biernym efektem reakcji metalu ze środowiskiem, lecz pełni rolę dynamicznego regulatora degradacji. Jej stabilność i rola zmieniają się w czasie w zależności od architektury porów, mikrostruktury ścianek oraz warunków transportu masy. Analiza XRD i SEM wykazała obecność typowych faz produktów korozji żelaza w środowisku fizjologicznym (FeOOH, Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). Niewielka

grubość i niejednorodność warstwy ograniczały możliwość ich ilościowej charakterystyki, nadając analizie charakter jakościowy.

Istotne różnice obserwowano pomiędzy warstwami formującymi się na pianach PU i Mel. W strukturach PU dominowała cienka, słabo uporządkowana i nieciągła warstwa produktów korozji, łatwo ulegająca wymywaniu i cyklicznemu odspajaniu. To sprzyjało ciągłemu odsłanianiu świeżej powierzchni metalu i było zgodne z obserwowaną kinetyką zbliżoną do liniowej oraz dominacją mechanizmu powierzchniowo kontrolowanego. W strukturach melaminowych warstwa produktów korozji była grubsza, bardziej zwarta i przejściowo stabilna, pełniąc funkcję bariery dyfuzyjnej ograniczającej transport tlenu i jonów  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$ . Taka stabilizacja sprzyjała wystąpieniu etapu quasi-pasywnego o charakterze dyfuzyjnym, poprzedzającego późniejszą destabilizację warstwy i przejście do reżimu przyspieszonej degradacji.

W tym ujęciu warstwę produktów korozji należy traktować jako funkcjonalny interfejs pomiędzy materiałem a środowiskiem, którego ciągłość, morfologia i stabilność determinują trajektorię kinetyczną degradacji oraz kształtują lokalne mikrośrodowisko chemiczne, stanowiące punkt wyjścia do dalszej interpretacji odpowiedzi biologicznej.

## **21.5. Rola stopowania w regulacji degradacji – wpływ jakościowy i funkcja modulacyjna**

Stopowanie żelaza manganem i miedzią w niniejszej pracy nie było „katalogiem dodatków”, lecz narzędziem do porównania dwóch jakościowo odmiennych mechanizmów aktywacji degradacji opisanych w części teoretycznej (rozd. 11.3): globalnego zwiększenia reaktywności osnowy przez pierwiastek rozpuszczalny w żelazie (Mn) oraz lokalnej heterogenizacji procesu w wyniku mikrogalwanizacji generowanej przez fazę bardziej szlachetną (Cu). Wyniki pokazują, że dodatki stopowe modyfikują intensywność degradacji, jednak ich skuteczność pozostaje podporządkowana architekturze porowatej i stabilności warstwy produktów korozji. To wpisuje się w hierarchiczny model kontroli degradacji przedstawiony w rozdz. 13.

W stopach Fe–Mn mapy EDX potwierdzały równomierne rozmieszczenie Mn w osnowie (Rys. 17.5a), co wskazuje na jego globalny charakter oddziaływania. Mangan zwiększał reaktywność anodową materiału, ale nie zmieniał reżimu degradacji narzuconego przez architekturę piany. W strukturach PU proces pozostawał zdominowany przez mechanizm powierzchniowo kontrolowany, a w strukturach melaminowych zachowywał charakter

dwufazowy. Oznacza to, że Mn intensyfikował proces, lecz nie zmieniał jego trajektorii mechanistycznej.

Odmienny charakter obserwowano po wprowadzeniu miedzi. Lokalna segregacja Cu ujawniona w mapach EDX (Rys. 17.5b) sprzyjała powstawaniu mikroogniw galwanicznych i punktowej intensyfikacji procesów anodowych, co było widoczne w parametrach elektrochemicznych. Wzrost  $i_{\text{corr}}$  nie zawsze przekładał się proporcjonalnie na długoterminowy ubytek masy (rozdz. 8.5), co wskazuje, że lokalnie aktywowane obszary mogły ulegać czasowemu wygaszaniu przez narastanie produktów korozji. W tym sensie Cu zwiększało heterogeniczność procesu, ale jego efekt był silnie filtrowany przez architekturę i ewolucję warstwy korozyjnej.

Najsilniejszy efekt uzyskano dla stopów FeMnCu, gdzie połączono globalne zwiększenie reaktywności (Mn) z lokalną mikrogalwanizacją (Cu). Układy te charakteryzowały się najwyższym ubytkiem masy (rozdz. 18.2) i najsilniejszymi zmianami mikrośrodowiska (rozdz. 18.6). Wpływ architektury opisany w rozdz. 21.3–21.4 pozostawał jednak dominujący w skali całego układu. Próba stopowania srebrem pokazała, że domieszki silnie szlachetne mogą generować skrajnie heterogeniczne ogniska mikrogalwaniczne (Rys. 17.6c), co potencjalnie sprzyja lokalnemu osłabieniu ciągłości struktury.

Uzyskane wyniki nie podważają znaczenia stopowania jako narzędzia regulacji degradacji, ale jasno wskazują, że nie jest to jedyna ani nadrzędna droga kontroli procesu. Modyfikuje ono wartości bezwzględne parametrów elektrochemicznych, natomiast o przebiegu procesu w czasie decydują architektura porów i stabilność warstwy produktów korozji. To ogranicza możliwość traktowania krzywych polaryzacyjnych jako predykatora długoterminowej kinetyki degradacji (18.5; omówione w 21.10).

## **21.6. Powłoki polimerowe jako narzędzie regulacji degradacji i model systemu DDS**

Zastosowanie powłok polimerowych stanowiło kolejny, niezależny poziom modyfikacji zachowania porowatych struktur żelaznych, wpisując się w hierarchiczny model kontroli degradacji przedstawiony w rozdz. 13. W tym ujęciu powłoka nie pełni roli biernej bariery antykorozyjnej, lecz stanowi dodatkową warstwę regulacyjną, nakładającą się na efekty architektury porowatej i składu materiałowego. Zgodnie z koncepcją omówioną w rozdz. 12, powłoki PCL oraz PCL–ASA działały jako aktywny interfejs transportowo-chemiczny,

wpływając jednocześnie na transport masy, lokalne warunki elektrochemiczne oraz charakter mikrośrodowiska, a tym samym na kinetykę degradacji.

Powłoka PCL wykazywała dominujący efekt barierowy, ograniczając dostęp elektrolitu i tlenu do powierzchni metalu oraz spowalniając dyfuzję jonów  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ . W konsekwencji prowadziło to do stabilizacji warstwy produktów korozji i przesunięcia procesu degradacji w kierunku reżimu kontrolowanego transportem przez złożony układ polimer–produkty korozji, zgodnie z mechanizmami przejść reżimowych opisanymi w rozdz. 13.3. Skuteczność tego efektu była jednak silnie zależna od architektury piany: w strukturach melaminowych powłoka wyraźnie stabilizowała przebieg degradacji, natomiast w bardziej otwartych strukturach PU jej działanie było ograniczone. To potwierdza kluczową rolę geometrii porów i dróg transportu masy.

Wprowadzenie kwasu acetylosalicylowego (ASA) do matrycy PCL pozwoliło potraktować powłokę jako modelowy układ typu *drug delivery system*, zgodnie z koncepcją funkcjonalnych powłok hybrydowych przedstawioną w rozdz. 12.5. Zastosowanie ASA miało charakter koncepcyjny i nie było ukierunkowane na bezpośrednie zastosowanie kliniczne, lecz na zbadanie, jak dodatkowy bodziec chemiczny może ingerować w lokalne warunki degradacji i modyfikować przebieg procesu w obrębie warstwy międzyfazowej, o której mowa w rozdz. 13.

W przypadku powłok PCL–ASA obserwowano osłabienie efektu ochronnego w porównaniu do czystych powłok PCL, przejawiające się większym ubytkiem masy i wyraźniejszymi spadkami pH. Zjawisko to wiąże się z hydrolizą ASA i lokalnym zakwaszeniem mikrośrodowiska, prowadzącym do częściowej destabilizacji warstwy produktów korozji. Oznacza to, że powłoka PCL–ASA działała poprzez konkurujące mechanizmy: barierowy, ograniczający transport elektrolitu, oraz chemiczny, modyfikujący lokalne pH, co prowadziło do dwoistego charakteru regulacji procesu degradacji.

Z punktu widzenia projektowego uzyskane wyniki potwierdzają możliwość sprzężenia degradacji materiału metalicznego z kinetyką uwalniania substancji czynnej, nawet bez ilościowej analizy profilu uwalniania. Porowate struktury żelazne mogą w tym ujęciu pełnić rolę nośników funkcjonalnych powłok, gdzie degradacja metalu i modyfikacja mikrośrodowiska chemicznego pozostają skoordynowane w czasie.

Należy jednak zaznaczyć, że wpływ powłok oceniano wyłącznie w warunkach statycznych, co zgodnie z ograniczeniami omówionymi w rozdz. 21.7 istotnie zawęża możliwość ekstrapolacji wyników na warunki dynamiczne *in vivo*. Brak modeli

przepływowych uniemożliwia jednoznaczną ocenę trwałości powłok oraz stabilności efektu regulacyjnego w czasie.

Wyniki testów biologicznych wskazują, że powłoki polimerowe wpływają na odpowiedź komórkową głównie poprzez pośrednią stabilizację mikrośrodowiska chemicznego. Struktury pokryte PCL wykazywały korzystniejszy profil biogodności, natomiast obecność ASA nie prowadziła do jego istotnego pogorszenia, mimo umiarkowanego wzrostu aktywności korozyjnej. W tym sensie powłoki polimerowe należy traktować jako integralny element strategii projektowej, umożliwiający jednoczesną regulację degradacji i funkcji biologicznych implantu, zgodnie z założeniami przedstawionymi w rozdz. 12.

### **21.7. Znaczenie badań przepływowych i ryzyko fragmentacji**

Zaobserwowane różnice pomiędzy degradacją w warunkach statycznych i przepływowych miały istotne znaczenie interpretacyjne, mimo że badania prowadzono w uproszczonym, autorskim układzie przepływowym o charakterze modelowym, a nie w profesjonalnym systemie symulującym warunki hemodynamiczne. Układ ten pozwolił jednak na jakościową ocenę wpływu ruchu medium na przebieg degradacji oraz ujawnił zjawiska niewidoczne w testach immersyjnych.

W warunkach przepływu obserwowano mechaniczną destabilizację warstwy produktów korozji oraz odrywanie się fragmentów materiału, unoszonych i transportowanych przez medium. To wskazuje, że degradacja nie przebiegała wyłącznie poprzez stopniowe rozpuszczanie metalu, lecz także z udziałem mechanizmów fragmentacji, obejmujących powierzchnię i głębsze partie struktury porowatej.

Zjawiska te znalazły odzwierciedlenie w danych ilościowych. Dla struktur PU ubytek masy po 30 dniach wzrastał z około 18,7% w warunkach statycznych do około 26,2% w warunkach przepływowych, co świadczy o ich wysokiej podatności na wymywanie produktów korozji i mechaniczną destabilizację cienkich ścianek. W przypadku struktur melaminowych wzrost ten był znacznie mniejszy (z około 6,8% do 8,5%), co nie wynikało z większej odporności materiałowej, lecz z efektu retencji i ekranowania transportu przez bardziej złożoną architekturę porów. Obecność mniejszych, częściowo zamkniętych porów sprzyjała lokalnemu zatrzymywaniu produktów korozji i ograniczała ich wymywanie nawet w warunkach przepływu.

Takie zachowanie potwierdza, że różnice pomiędzy strukturami PU i Mel w warunkach przepływowych są bezpośrednią konsekwencją geometrii porów i stopnia ich otwartości, a nie składu materiałowego. Przepływ medium ogranicza akumulację produktów korozji pełniących

funkcję bariery dyfuzyjnej, a ich częściowe zmywanie odsłania świeże powierzchnie metalu i sprzyja kontynuacji procesu anodowego, co pozostaje spójne z opisanym w rozdz. 8.2.2 wpływem ruchu medium na kinetykę korozji żelaza.

Zaobserwowana fragmentacja ma znaczenie przede wszystkim aplikacyjne i pod względem bezpieczeństwa. Nie wskazuje na odmienny mechanizm degradacji w warunkach przepływowych, lecz na większe znaczenie mechanizmu korozji powierzchniowej w obecności ruchu medium, który sprzyja usuwaniu produktów korozji i mechanicznemu osłabieniu struktury. Kluczowym zagrożeniem pozostaje możliwość odrywania się drobnych fragmentów materiału, które mogą być transportowane przez medium i potencjalnie oddziaływać niekorzystnie na organizm w warunkach *in vivo*.

W tym sensie badania przepływowe – nawet prowadzone w uproszczonym, modelowym układzie – są istotne nie tylko dla oceny tempa degradacji, lecz również dla identyfikacji potencjalnego ryzyka związanego z uwalnianiem cząstek stałych, które w warunkach docelowych mogą stanowić czynnik niepożądany z punktu widzenia bezpieczeństwa biologicznego.

## **21.8. Odpowiedź biologiczna porowatych struktur żelaznych – interpretacja i znaczenie wyników**

Interpretacja wyników badań biologicznych z rozdziału 19 wymaga bezpośredniego odniesienia do mechanizmów korozji i biodegradacji żelaza omówionych w rozdziale 8, zwłaszcza w podrozdziałach 8.2–8.3, oraz do roli mikrostruktury i porowatości opisanej w rozdziale 10. Wyniki wskazują, że odpowiedź komórkowa na porowate struktury żelazne nie jest prostą funkcją składu chemicznego materiału, lecz wynika z dynamicznego przebiegu degradacji, kształtowanego przez architekturę porowatą, stabilność warstwy produktów korozji oraz lokalne zmiany chemiczne w mikrośrodkowisku materiał–komórki.

Zgodnie z elektrochemicznym mechanizmem korozji żelaza i rolą warstwy produktów korozji jako regulatora tempa degradacji (rozdz. 8.2.5), kluczowe dla odpowiedzi biologicznej jest, jak zmienia się powierzchnia materiału w czasie, a nie sama obecność jonów Fe w środowisku hodowlanym. Wyniki testów MTT i LDH (rozdz. 19.2–19.3) pokazują, że zmiany żywotności i aktywności metabolicznej komórek są przejściowe i nie wskazują na ostrą cytotoksyczność. Należy je interpretować jako odpowiedź na lokalny stres środowiskowy związany z kinetyką uwalniania jonów  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$  oraz zmianami pH, których znaczenie chemiczne i biologiczne omówiono w podrozdziałach 8.3.4–8.3.5.

Architektura porowata badanych struktur odgrywa istotną rolę w modulacji odpowiedzi biologicznej, ponieważ determinuje efektywną powierzchnię reaktywną i warunki dyfuzji produktów korozji (rozdz. 10.3–10.6). Jak wykazano w rozdziale 18, prowadzi to do różnych reżimów degradacji, które bezpośrednio odzwierciedlają się w odpowiedzi biologicznej obserwowanej *in vitro*. Potwierdza to, że odpowiedź biologiczna jest wtórna wobec mechanizmu degradacji, a nie niezależnym parametrem materiałowym.

Wyniki analizy odpowiedzi zapalnej (rozdz. 19.3.2) należy rozpatrywać w kontekście interakcji pomiędzy produktami korozji żelaza a komórkami śródbłonna i makrofagami (rozdz. 8.3.4–8.3.6). Obserwowany profil cytokin wskazuje na umiarkowaną aktywację komórkową, pozbawioną cech przewlekłego stanu zapalnego. Z punktu widzenia projektowania biodegradowalnych implantów naczyniowych ma to istotne znaczenie, ponieważ krótkotrwała odpowiedź zapalna stanowi naturalny element procesu gojenia, podczas gdy jej utrwalenie prowadzi do powikłań klinicznych (rozdz. 4 i 6).

Uzyskane wyniki biologiczne pozostają spójne z autorskim modelem hierarchicznej kontroli degradacji żelaza opartym na właściwościach powierzchni (rozdz. 13), zakładającym kluczową rolę stabilizacji wczesnej fazy degradacji w kształtowaniu dalszego przebiegu procesów korozyjnych i odpowiedzi biologicznej. Zgodność pomiędzy kinetyką degradacji, charakterem produktów korozji i odpowiedzią komórkową stanowi istotny element walidacji tego modelu w warunkach eksperymentalnych.

Należy podkreślić, że badane porowate struktury żelazne nie są gotowym rozwiązaniem klinicznym, a przeprowadzone badania biologiczne nie stanowią bezpośredniej oceny bezpieczeństwa implantacyjnego. Jak wskazano w rozdziale 14, celem pracy było opracowanie modeli materiałowych do analizy relacji „metoda wytwarzania → mikrostruktura → degradacja → odpowiedź biologiczna”. Uzyskane wyniki pokazują jednak, że przy odpowiedniej kontroli architektury porowatej, kinetyki degradacji i stabilności produktów korozji można uzyskać odpowiedź biologiczną zgodną z wymaganiami dla biodegradowalnych implantów naczyniowych. To uzasadnia dalsze badania nad optymalizacją geometrii i oceną *in vivo*.

W interpretacji ważne są także uwarunkowania technologiczne procesu wytwarzania (rozdz. 16). Stabilność replikacji przestrzennej, charakter pirolizy szablonów i jednorodność mikrostruktury (16.4–16.7) bezpośrednio wpływają na przebieg degradacji i skład produktów korozji. Możliwy wpływ pozostałości po szablonach, sygnalizowany w rozdz. 19.4, należy traktować jako czynnik ograniczający interpretację wyników biologicznych i podkreślający znaczenie ścisłej kontroli procesu technologicznego.

Uwzględniając ograniczenia badań *in vitro*, przeprowadzone analizy pozwalają na identyfikację kluczowych mechanizmów odpowiedzi biologicznej na degradujące struktury żelazne. Potwierdzają one, że odpowiedź biologiczna jest bezpośrednią konsekwencją kontroli degradacji materiału, a nie niezależnym parametrem projektowym, co stanowi jeden z głównych wniosków niniejszej pracy.

## **21.9. Para-stent jako test graniczny – walidacja możliwości i ograniczeń technologii**

Próba odwzorowania struktury stentowej miała charakter demonstracyjny i służyła ocenie granicznych możliwości technologii replikacji przestrzennej. Uzyskana struktura typu „para-stent” umożliwiła weryfikację stopnia przeniesienia złożonej architektury rusztowej do struktury metalicznej oraz konsekwencji tego procesu dla ciągłości, stabilności i zachowania mechanicznego materiału.

Zastosowana technologia pozwoliła wiernie odwzorować geometrię stentową, ale prowadziła do powstania struktury o ograniczonej ciągłości materiałowej i wysokiej podatności na deformacje. Porowata mikrostruktura, niejednorodność zagęszczenia oraz lokalne defekty, nieuniknione w tym procesie wytwarzania, sprzyjały koncentracji naprężeń i niestabilności wymiarowej. Czynniki te, choć korzystne z punktu widzenia degradacji i wymiany materiał–środowisko, istotnie ograniczały zdolność struktury do przenoszenia obciążeń i zachowania integralności geometrycznej.

W kontekście zastosowań naczyniowych, wymagających utrzymania drożności światła naczynia i odporności na zmienne obciążenia hemodynamiczne, uzyskane właściwości są niewystarczające. Obserwowana podatność na deformacje i postępująca destabilizacja podczas degradacji wskazują, że przy obecnym poziomie porowatości i sposobie konsolidacji materiału kompromis między architekturą a stabilnością mechaniczną jest niekorzystny dla funkcjonalnych implantów naczyniowych.

Doświadczenie to nie powinno być jednak interpretowane jako niepowodzenie technologiczne, lecz jako świadome wyznaczenie aktualnych granic opracowanego podejścia. Para-stent pełni w tym sensie funkcję testu walidacyjnego, który pozwolił zidentyfikować kluczowe obszary wymagające dalszej optymalizacji, w szczególności:

- zwiększenie jednorodności konsolidacji materiału,
- kontrolę grubości żeber i ciągłości połączeń,
- modyfikację parametrów spiekania,

- świadome zarządzanie poziomem porowatości.

Uzyskane wyniki potwierdzają, że technologia replikacji przestrzennej posiada realny potencjał w projektowaniu złożonych struktur przestrzennych, jednak w obecnej konfiguracji nie spełnia wymagań stawianych implantom pracującym w środowisku dynamicznym. Wnioski te należy interpretować w świetle zależności, pomiędzy degradacją a warunkami przepływu, omówionych w rozdz. 8.4 oraz w sekcji 21.7. Znacznie bardziej perspektywicznym kierunkiem zastosowań pozostają implanty kostne i rusztowania regeneracyjne, gdzie wysoka porowatość i zdolność do degradacji stanowią cechy pożądane, a wymagania mechaniczne są mniej restrykcyjne.

Część demonstracyjna związana z para-stentem stanowi logiczne domknięcie pracy, oferuje praktyczną weryfikację granic technologii i jej potencjału rozwojowego, a także osadza uzyskane wyniki w realistycznym kontekście aplikacyjnym.

## **21.10. Dlaczego $E_{\text{corr}}$ i $i_{\text{corr}}$ nie wystarczają: potrzeba oceny wieloparametrycznej**

Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują, że powszechnie stosowana analiza polaryzacji potencjodynamicznej choć użyteczna w opisie początkowego stanu układu elektrochemicznego, nie stanowi wystarczającej podstawy do wiarygodnej oceny długoterminowej degradacji porowatych struktur żelaznych. Metoda ta opiera się na założeniu względnie jednorodnej i stabilnej powierzchni elektrody oraz prostego przełożenia parametrów elektrochemicznych na rzeczywistą szybkość rozpuszczania metalu, co nie znajduje pełnego odzwierciedlenia w przypadku materiałów o silnie rozwiniętej porowatości i dynamicznie zmieniającej się mikrostrukturze. Ograniczenie to wynika bezpośrednio z założeń kinetycznych omówionych w rozdz. 8.3, w których przyjęto jednorodną i stacjonarną powierzchnię reakcyjną. Mimo to wciąż bywa jedyną metodą badań nad metalami biodegradowalnymi w publikacjach naukowych [279], [455], [456] – ze względu na łatwość wykonania pomiaru, szybkość badania oraz stosunkową łatwość interpretacji wyników. Coraz częściej wspierana jest jednak przez wyniki degradacji immersyjnej [199], [457].

W niniejszej pracy wykazano rozbieżność pomiędzy wartościami  $i_{\text{corr}}$  a rzeczywistym długoterminowym ubytkiem masy, szczególnie w układach, w których formowała się przejściowo stabilna warstwa produktów korozji. Parametry elektrochemiczne dobrze opisywały fazę początkową, lecz nie pozwalały przewidzieć trajektorii procesu, jego niestacjonarnego charakteru ani momentów destabilizacji warstwy międzyfazowej. W tym

kontekście stosowanie tej metody jako jedynego kryterium oceny „kontrolowanej biodegradacji” należy uznać za niewystarczające i potencjalnie prowadzące do zbyt uproszczonych wniosków.

Choć podejście elektrochemiczne pozostaje atrakcyjne ze względu na swoją szybkość i prostotę, wyniki niniejszej pracy wskazują na konieczność jego traktowania jako narzędzia wspomagającego, a nie dominującego. Różnice pomiędzy degradacją obserwowaną w warunkach statycznych i przepływowych dodatkowo pokazują, że pomiary prowadzone w warunkach quasi-statycznych nie oddają w pełni złożoności procesów zachodzących w środowisku biologicznym.

Zastosowana metodologia – obejmująca długoterminowe badania ubytku masy, analizę zmian pH, obserwacje produktów korozji oraz testy w warunkach przepływowych – nie stanowi „złotego standardu”, lecz funkcjonalny kompromis pomiędzy złożonością badań a ich wykonalnością. Podejście to pozwoliło jednak na znacznie pełniejszą interpretację degradacji niż analiza oparta wyłącznie na parametrach elektrochemicznych i uwidocznilo kluczową rolę architektury, stabilności warstwy międzyfazowej oraz warunków transportu masy w kształtowaniu przebiegu procesu.

W świetle uzyskanych wyników zasadne jest dążenie do wieloparametrycznej oceny degradacji, w której analiza potencjodynamiczna pełni funkcję diagnostyczną, a nie decyzyjną. Perspektywiczne kierunki rozwoju metod obejmują m.in.:

- ilościową analizę jonów uwalnianych do roztworu (np. ICP-OES, ICP-MS),
- elektrochemiczną spektroskopię impedancyjną (EIS) do monitorowania stabilności warstwy międzyfazowej,
- mikro-CT do przestrzennej analizy postępu degradacji i lokalizacji defektów, ocenę charakteru i wielkości uwalnianych cząstek stałych,
- metody in situ umożliwiające śledzenie zmian powierzchni w czasie rzeczywistym.

Zastosowanie takiego podejścia umożliwiłoby nie tylko dokładniejszą kwantyfikację tempa degradacji, lecz także lepsze zrozumienie jej zmienności w czasie i przestrzeni oraz sprzężeń pomiędzy procesami elektrochemicznymi a zmianami strukturalnymi materiału.

Zastosowane w niniejszej pracy podejście należy traktować jako świadomie dobrany kompromis pomiędzy zakresem analiz a realnymi możliwościami wykonawczymi, wynikającymi z dostępnej infrastruktury i zasobów. Pomimo tych ograniczeń przyjęta metodologia umożliwiła spójną, wieloaspektową ocenę degradacji, wykraczającą poza schematyczne podejścia jednoparametrowe. Uzyskane wyniki stanowią zatem rzetelną

podstawę do dalszych, bardziej zaawansowanych badań oraz potwierdzają zasadność przejścia od oceny opartej na pojedynczych wskaźnikach ku analizie procesowej, uwzględniającej dynamikę środowiska i ewolucję samego materiału w czasie.

Przedstawiona krytyka ekstrapolacji parametrów  $E_{\text{corr}}$  i  $i_{\text{corr}}$  nie stanowi odrzucenia metod elektrochemicznych, lecz logiczną konsekwencję ich ograniczeń, zidentyfikowanych i potwierdzonych w badaniach długoterminowych szczególnie w układach o zmiennej stabilności warstwy produktów korozji.

## 22. Wnioski końcowe

### 22.1. Hipoteza i ogólny model regulacji degradacji

#### 1. Postawiona hipoteza badawcza została potwierdzona.

Wykazano, że świadome projektowanie architektury porowatej oraz kontrola stabilności warstwy produktów korozji umożliwiają skuteczniejsze regulowanie kinetyki degradacji i odpowiedzi biologicznej porowatych struktur żelaznych niż sama modyfikacja składu stopowego.

#### 2. Regulacja biodegradacji porowatych struktur żelaznych ma charakter hierarchiczny i procesowy, a nie materiałowy w wąskim znaczeniu.

O przebiegu degradacji decydują głównie architektura porowata i zdolność materiału do czasowej stabilizacji warstwy międzyfazowej, które wyznaczają trajektorię procesu w czasie i przestrzeni. Stopowanie i modyfikacje powierzchniowe nie są niezależnymi narzędziami kontroli degradacji, lecz działają tylko w ramach ograniczeń narzuconych przez strukturę porów i ewolucję warstwy produktów korozji.

### 22.2. Architektura porowata i warstwa produktów korozji jako czynniki nadrzędne

#### 3. Architektura porów stanowi nadrzędny czynnik regulujący przebieg degradacji porowatego żelaza.

Organizacja przestrzeni porów determinuje mechanizm degradacji, jej trajektorię czasową oraz sposób ewolucji warstwy międzyfazowej, w większym stopniu niż porowatość globalna czy nominalny skład stopowy.

#### 4. Warstwa produktów korozji pełni funkcję dynamicznego regulatora procesu degradacji.

Okresowa stabilizacja i destabilizacja tej warstwy powodują przejścia między reżimami dyfuzyjnym i powierzchniowo kontrolowanym, nadając degradacji niestacjonarny charakter.

#### 5. Struktury o architekturze odpowiadającej szablonowi melaminowemu wykazują dwufazowy przebieg degradacji, wynikający z lokalnego zatrzymywania produktów korozji w złożonej mikrostrukturze porów. Wynika to nie ze zwiększonej odporności materiałowej, lecz z innej organizacji transportu masy.

**6. Degradacja porowatego żelaza nie może być opisana pojedynczym parametrem szybkości.**

Proces ten ma charakter wieloetapowy i dynamiczny, a jego ocena wymaga uwzględnienia zmian w czasie oraz przestrzennej niejednorodności degradacji.

### **22.3. Ograniczenia klasycznych narzędzi i modulacyjna rola chemii**

**7. Nie stwierdzono liniowej korelacji pomiędzy wartościami  $i_{\text{corr}}$  a długoterminowym ubytkiem masy.**

Parametry elektrochemiczne opisują głównie etap inicjacji procesu i nie pozwalają wiarygodnie prognozować jego dalszego przebiegu w strukturach porowatych.

**8. Stopowanie manganem i miedzią wpływa na intensywność degradacji, lecz nie zmienia jej mechanizmu.**

Efekty stopowania są podporządkowane architekturze porów oraz stabilności warstwy produktów korozji, co potwierdza ich rolę modulacyjną, a nie nadrzędną.

**9. Powłoki polimerowe PCL stabilizują przebieg degradacji zależnie od architektury podłoża.**

Ich skuteczność potwierdza hierarchiczny charakter czynników regulujących degradację, w którym architektura porów pozostaje czynnikiem nadrzędnym.

**10. Powłoki PCL–ASA wykazują dwoisty charakter działania.**

Oprócz efektu barierowego wprowadzają modyfikację mikrośrodowiska chemicznego, co potwierdza możliwość sprzężenia degradacji metalu z funkcją terapeutyczną w ujęciu modelowym.

### **22.4. Konsekwencje funkcjonalne i walidacja modelu w biologii i geometrii stentowej**

**11. Warunki przepływowe ujawniają ryzyko fragmentacji materiału w trakcie degradacji.**

Zjawisko to nie stanowi odrębnego mechanizmu korozji, ale istotną konsekwencję funkcjonalną degradacji w środowisku dynamicznym.

**12. Odpowiedź biologiczna koreluje przede wszystkim z charakterem degradacji i stabilnością mikrośrodowiska.**

Struktury o wolniejszym, bardziej jednorodnym i przewidywalnym przebiegu degradacji generowały mniej zmienną i łagodniejszą odpowiedź komórkową, niezależnie od składu stopowego.

**13. Próba odwzorowania struktury stentowej pozwoliła określić aktualne granice technologii replikacji przestrzennej.**

Uzyskana struktura nie spełnia wymagań mechanicznych implantów naczyniowych, lecz potwierdza potencjał technologii w zastosowaniach wymagających wysokiej porowatości i kontrolowanej degradacji.

## 23. Nowość naukowa niniejszej rozprawy doktorskiej

Nowość naukowa niniejszej rozprawy doktorskiej polega na całościowym ujęciu problemu biodegradacji porowatych struktur żelaznych. Degradacja materiału analizowana jest jako proces zależny nie tylko od składu chemicznego stopu, ale także od architektury porowatej oraz właściwości i ewolucji warstwy produktów korozji.

W rozprawie przeprowadzono jedną z pierwszych całościowych analiz biodegradacji porowatych pian żelaznych dostępnych w literaturze. Uwzględniono jednocześnie wpływ geometrii porowatej w skali makro-, mikro- i mezostrukturalnej, ewolucji warstwy produktów korozji, warunków statycznych i dynamicznych środowiska, składu stopowego oraz modyfikacji powierzchni na rzeczywistą kinetykę degradacji materiału w kontekście potencjalnych zastosowań implantacyjnych.

W pracy wykazano, że kinetyka degradacji porowatych pian żelaznych oraz charakter odpowiedzi biologicznej są w istotnym stopniu modulowane przez świadomie zaprojektowaną geometrię porowatą, obejmującą skalę makro-, mikro- i mezostrukturalną. Wpływ ten ujawnia się niezależnie od zastosowanego stopowania i nie może być w pełni przewidziany na podstawie klasycznych parametrów elektrochemicznych.

Istotnym wynikiem rozprawy jest wykazanie rozbieżności pomiędzy krótkoterminowymi parametrami elektrochemicznymi (takimi jak potencjał korozyjny i gęstość prądu korozyjnego) a długoterminową degradacją masową materiału. Obserwacje te wskazują na ograniczoną przydatność parametrów elektrochemicznych jako jedynych wskaźników zachowania porowatych struktur żelaznych w warunkach biodegradowalnych oraz podkreślają znaczenie procesów zachodzących w warstwie produktów korozji.

W rozprawie po raz pierwszy w sposób systematyczny przeanalizowano rolę stabilności i składu warstwy produktów korozji jako czynnika kształtującego przebieg degradacji porowatych struktur żelaznych. Wykazano, że warstwa ta może pełnić funkcję dynamicznego interfejsu materiał–środowisko, zdolnego do istotnego modyfikowania tempa ubytku masy oraz lokalnych warunków środowiskowych, niezależnie od początkowej aktywności elektrochemicznej materiału.

## **24. Kierunki dalszych badań – rekomendacje rozwojowe**

Zaproponowane kierunki dalszych badań wynikają bezpośrednio z ograniczeń metodologicznych i poznawczych zidentyfikowanych w niniejszej pracy, w szczególności w zakresie analizy ilościowej warstwy produktów korozji, trójwymiarowej analizy mikrostruktury oraz długoterminowej oceny odpowiedzi biologicznej.

### **24.1. Zaawansowana charakterystyka produktów korozji**

- przeprowadzenie ilościowej analizy fazowej produktów korozji z zastosowaniem metody Rietvelda dla wszystkich wariantów materiałowych,
- śledzenie ewolucji faz w funkcji czasu ekspozycji z wykorzystaniem dyfrakcji rentgenowskiej in situ,
- korelacja udziału poszczególnych faz z parametrami elektrochemicznymi, zmianami pH oraz odpowiedzią biologiczną komórek.

Badania te pozwoliłyby na ilościowe powiązanie składu i stabilności warstwy korozyjnej z kinetyką degradacji i jej konsekwencjami biologicznymi.

### **24.2. Trójwymiarowa analiza mikrostruktury i jej ewolucji degradacyjnej**

- zastosowanie mikrotomografii rentgenowskiej (micro-CT) do ilościowego określenia porowatości, łączności porów, rozkładu ich średnic oraz grubości ścianek,
- analiza zmian topologii struktury w trakcie degradacji,
- identyfikacja obszarów krytycznych inicjacji degradacji oraz weryfikacja stopnia odwzorowania matrycy polimerowej.

Pozwoli to na przejście od opisowej do predykcyjnej analizy strukturalnej degradacji.

### **24.3. Rozszerzone badania mechaniczne w warunkach zbliżonych do fizjologicznych**

- testy ściskania i zmęczeniowe w środowisku mokrym oraz w warunkach dynamicznych,
- ocena zmian właściwości mechanicznych w funkcji stopnia degradacji,
- opracowanie metod analizy nośności struktur ulegających postępującej utracie ciągłości.

Badania te umożliwią określenie granicznych warunków bezpiecznej pracy implantu w czasie.

#### **24.4. Optymalizacja technologii wytwarzania**

- modyfikacja procesu usuwania matrycy PU i Mel w celu minimalizacji pozostałości węglowych,
- poprawa jednorodności mikrostrukturalnej i powtarzalności procesu replikacji,
- opracowanie struktur gradientowych o kontrolowanej porowatości i grubości ścianek.

Działania te powinny prowadzić do zwiększenia przewidywalności właściwości funkcjonalnych pian.

#### **24.5. Rozwój funkcjonalnych modyfikacji powierzchni**

- projektowanie powłok o kontrolowanym uwalnianiu substancji bioaktywnych,
- badania stabilności powłok w długotrwałej ekspozycji,
- zastosowanie powłok hybrydowych o jednoczesnym działaniu antykorozyjnym i bioaktywnym.

Ten kierunek wpisuje się bezpośrednio w koncepcję inżynierii powierzchni jako narzędzia kontroli degradacji.

#### **24.6. Pogłębione badania biologiczne**

- długoterminowe testy *in vitro* obejmujące cytotoksyczność, odpowiedź zapalną, proliferację i mineralizację,
- selektywne badania *in vivo* prowadzone wyłącznie w przypadku uzasadnionej wartości poznawczej i braku możliwości uzyskania równoważnych danych metodami *in vitro*, zgodnie z zasadą 3R.
- analiza osteointegracji, przebiegu resorpcji oraz remodelingu tkanki,
- ocena biodystrybucji jonów metali i ich potencjalnego działania systemowego.

Pozwoli to na pełniejszą ocenę bezpieczeństwa i funkcjonalności implantu.

#### **24.7. Ukierunkowanie aplikacyjne i kliniczne**

- projektowanie struktur dedykowanych implantom kostnym o niskim i średnim obciążeniu,

- analiza interakcji materiał–tkanka kostna w warunkach dynamicznej przebudowy,
- walidacja modelu degradacyjnego w środowisku zbliżonym aplikacyjnie i przedklinicznie.

## 25. Bibliografia

- [1] G. Gąsior, J. Szczepański, i A. Radtke, „Biodegradable Iron-Based Materials—What Was Done and What More Can Be Done?”, *Materials*, t. 14, nr 12, s. 3381, cze. 2021, doi: 10.3390/ma14123381.
- [2] T. Saleem, „An Overview of Specific Considerations in Chronic Venous Disease and Iliofemoral Venous Stenting”, *J. Pers. Med.*, t. 13, nr 2, s. 331, luty 2023, doi: 10.3390/jpm13020331.
- [3] World Health Organization, „Cardiovascular diseases (CVDs)”, World Health Organization (WHO), Fact sheet, 2023. Dostęp: 19 marca 2025. [Online]. Dostępne na: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- [4] P. Libby, P. M. Ridker, i G. K. Hansson, „Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis”, *Nature*, t. 473, nr 7347, s. 317–325, maj 2011, doi: 10.1038/nature10146.
- [5] A. J. Lusis, „Atherosclerosis”, *Nature*, t. 407, nr 6801, s. 233–241, wrz. 2000, doi: 10.1038/35025203.
- [6] S. D. Fihn *et al.*, „2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, t. 60, nr 24, s. e44–e164, grudz. 2012, doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.013.
- [7] G. Parati *et al.*, „Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions”, *Eur. Heart J.*, t. 39, nr 17, s. 1546–1554, maj 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehx720.
- [8] M. Sarkar, N. Niranjana, i P. Banyal, „Mechanisms of hypoxemia”, *Lung India*, t. 34, nr 1, s. 47, 2017, doi: 10.4103/0970-2113.197116.
- [9] WRITING GROUP MEMBERS *et al.*, „Heart Disease and Stroke Statistics—2009 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee”, *Circulation*, t. 119, nr 3, sty. 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191261.
- [10] Y. Liu *et al.*, „Fundamental Theory of Biodegradable Metals—Definition, Criteria, and Design”, *Adv. Funct. Mater.*, t. 29, nr 18, s. 1805402, maj 2019, doi: 10.1002/adfm.201805402.

- [11] T. Vos *et al.*, „Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019”, *The Lancet*, t. 396, nr 10258, s. 1204–1222, paź. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- [12] K. Rahimi *et al.*, „Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis”, *The Lancet*, t. 397, nr 10285, s. 1625–1636, maj 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00590-0.
- [13] Cholesterol Treatment Trialists’ (Ctt) Collaboration, „Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials”, *The Lancet*, t. 376, nr 9753, s. 1670–1681, lis. 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- [14] The Emerging Risk Factors Collaboration, „Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies”, *The Lancet*, t. 375, nr 9733, s. 2215–2222, cze. 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
- [15] J. Tuomilehto, M. Uusitupa, E. W. Gregg, i J. Lindström, „Type 2 Diabetes Prevention Programs—From Proof-of-Concept Trials to National Intervention and Beyond”, *J. Clin. Med.*, t. 12, nr 5, s. 1876, luty 2023, doi: 10.3390/jcm12051876.
- [16] N. Kartiosuo *et al.*, „Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Adulthood and Cardiovascular Disease in Middle Age”, *JAMA Netw. Open*, t. 7, nr 6, s. e2418148, cze. 2024, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.18148.
- [17] C. Cercato i F. A. Fonseca, „Cardiovascular risk and obesity”, *Diabetol. Metab. Syndr.*, t. 11, nr 1, s. 74, grudz. 2019, doi: 10.1186/s13098-019-0468-0.
- [18] V. Katsi *et al.*, „The cardiovascular burden of light smoking”, *Arch. Med. Sci. – Atheroscler. Dis.*, t. 6, nr 1, s. 48–56, kwi. 2021, doi: 10.5114/amsad.2021.105313.
- [19] S. Carr *et al.*, „A burden of proof study on alcohol consumption and ischemic heart disease”, *Nat. Commun.*, t. 15, nr 1, maj 2024, doi: 10.1038/s41467-024-47632-7.
- [20] J. L. Taylor, N. Makarem, D. Shimbo, i B. Aggarwal, „Gender Differences in Associations Between Stress and Cardiovascular Risk Factors and Outcomes”, *Gend. Genome*, t. 2, nr 4, s. 111–122, paź. 2018, doi: 10.1177/2470289718820845.

- [21] A. Rosengren *et al.*, „Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study”, *The Lancet*, t. 364, nr 9438, s. 953–962, wrz. 2004, doi: 10.1016/S0140-6736(04)17019-0.
- [22] J. Bodis, I. Boncz, i I. Kriszbacher, „Permanent stress may be the trigger of an acute myocardial infarction on the first work-day of the week”, *Int. J. Cardiol.*, t. 144, nr 3, s. 423–425, paź. 2010, doi: 10.1016/j.ijcard.2009.03.051.
- [23] F. Vancheri, G. Longo, E. Vancheri, i M. Y. Henein, „Mental Stress and Cardiovascular Health—Part I”, *J. Clin. Med.*, t. 11, nr 12, s. 3353, cze. 2022, doi: 10.3390/jcm11123353.
- [24] S. Rajagopalan, S. G. Al-Kindi, i R. D. Brook, „Air Pollution and Cardiovascular Disease”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, t. 72, nr 17, s. 2054–2070, paź. 2018, doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.099.
- [25] S. G. Al-Kindi, R. D. Brook, S. Biswal, i S. Rajagopalan, „Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution”, *Nat. Rev. Cardiol.*, t. 17, nr 10, s. 656–672, paź. 2020, doi: 10.1038/s41569-020-0371-2.
- [26] R. Chepesiuk, „Missing the Dark: Health Effects of Light Pollution”, *Environ. Health Perspect.*, t. 117, nr 1, sty. 2009, doi: 10.1289/ehp.117-a20.
- [27] E. J. Benjamin *et al.*, „Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association”, *Circulation*, t. 135, nr 10, mar. 2017, doi: 10.1161/CIR.0000000000000485.
- [28] World Health Organization (WHO), „Saving lives, spending less: a strategic response to noncommunicable diseases. Geneva: World Health Organization.”, 2018. Dostęp: 3 marca 2025. [Online]. Dostępne na: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NVI-18.8>
- [29] American Heart Association., „Cardiovascular Disease: A Costly Burden for America – Projections Through 2035.”, 2017. Dostęp: 4 marca 2025. [Online]. Dostępne na: <https://www.heart.org/-/media/Files/About-Us/Policy-Research/Fact-Sheets/Public-Health-Advocacy-and-Research/CVD-A-Costly-Burden-for-America-Projections-Through-2035.pdf>
- [30] PwC, „Towards better cardiovascular health in Poland”, 2025. Dostęp: 13 marca 2025. [Online]. Dostępne na: [https://www.infarma.pl/assets/files/2025/PwC-better-cardiovascular-health-in-Poland\\_PL\\_version\\_LR.pdf](https://www.infarma.pl/assets/files/2025/PwC-better-cardiovascular-health-in-Poland_PL_version_LR.pdf)

- [31] A. Mela *et al.*, „Economic Costs of Cardiovascular Diseases in Poland Estimates for 2015–2017 Years”, *Front. Pharmacol.*, t. 11, s. 1231, wrz. 2020, doi: 10.3389/fphar.2020.01231.
- [32] C. J. McAloon, F. Osman, P. Glennon, P. B. Lim, i S. A. Hayat, „Global Epidemiology and Incidence of Cardiovascular Disease”, w *Cardiovascular Diseases*, Elsevier, 2016, s. 57–96. doi: 10.1016/B978-0-12-803312-8.00004-5.
- [33] C. S. Beck, „SOME NEW CONCEPTS OF CORONARY HEART DISEASE: RESULTS AFTER SURGICAL OPERATION”, *J. Am. Med. Assoc.*, t. 168, nr 16, s. 2110, grudz. 1958, doi: 10.1001/jama.1958.03000160024007.
- [34] A. Carrel, „ON THE EXPERIMENTAL SURGERY OF THE THORACIC AORTA AND THE HEART”, *Ann. Surg.*, t. 52, nr 1, s. 83–95, lip. 1910, doi: 10.1097/00000658-191007000-00009.
- [35] A. Vineberg i G. Miller, „Internal mammary coronary anastomosis in the surgical treatment of coronary artery insufficiency.”, *Can Med Assoc J.*, t. 64, nr 3, s. 204–10, mar. 1951.
- [36] M. Koźlik, J. Harpula, P. J. Chuchra, M. Nowak, W. Wojakowski, i P. Gąsior, „Drug-Eluting Stents: Technical and Clinical Progress”, *Biomimetics*, t. 8, nr 1, s. 72, luty 2023, doi: 10.3390/biomimetics8010072.
- [37] A. Scafa Udriște, A.-G. Niculescu, A. M. Grumezescu, i E. Bădilă, „Cardiovascular Stents: A Review of Past, Current, and Emerging Devices”, *Materials*, t. 14, nr 10, s. 2498, maj 2021, doi: 10.3390/ma14102498.
- [38] X. Duan, Y. Yang, T. Zhang, B. Zhu, G. Wei, i H. Li, „Research progress of metal biomaterials with potential applications as cardiovascular stents and their surface treatment methods to improve biocompatibility”, *Heliyon*, t. 10, nr 4, s. e25515, luty 2024, doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e25515.
- [39] D. He, W. Liu, i T. Zhang, „The Development of Carotid Stent Material”, *Interv. Neurol.*, t. 3, nr 2, s. 67–77, 2014, doi: 10.1159/000369480.
- [40] N. Eliaz, „Corrosion of Metallic Biomaterials: A Review”, *Materials*, t. 12, nr 3, s. 407, sty. 2019, doi: 10.3390/ma12030407.
- [41] M. Cejna *et al.*, „Biocompatibility and Performance of the Wallstent and the Wallgraft, Jostent, and Hemobahn Stent-Grafts in a Sheep Model”, *J. Vasc. Interv. Radiol.*, t. 13, nr 8, s. 823–830, sie. 2002, doi: 10.1016/S1051-0443(07)61992-7.

- [42] G. Mani, M. D. Feldman, D. Patel, i C. M. Agrawal, „Coronary stents: A materials perspective”, *Biomaterials*, t. 28, nr 9, s. 1689–1710, mar. 2007, doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.11.042.
- [43] „2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)”, *Eur. Heart J.*, t. 35, nr 37, s. 2541–2619, paź. 2014, doi: 10.1093/eurheartj/ehu278.
- [44] D. J. Kereiakes *et al.*, „Antiplatelet Therapy Duration Following Bare Metal or Drug-Eluting Coronary Stents: The Dual Antiplatelet Therapy Randomized Clinical Trial”, *JAMA*, t. 313, nr 11, s. 1113, mar. 2015, doi: 10.1001/jama.2015.1671.
- [45] G. N. Levine *et al.*, „2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions”, *Circulation*, t. 124, nr 23, grudz. 2011, doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ba622.
- [46] W. Hu i J. Jiang, „Hypersensitivity and in-stent restenosis in coronary stent materials”, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, t. 10, s. 1003322, wrz. 2022, doi: 10.3389/fbioe.2022.1003322.
- [47] S. Mla *et al.*, „Prevalence of contact allergy to metals in the European general population with a focus on nickel and piercings: The EDEN Fragrance Study”, *Contact Dermatitis*, t. 79, nr 1, lip. 2018, doi: 10.1111/cod.12983.
- [48] T. Norgaz *et al.*, „Is There a Link between Nickel Allergy and Coronary Stent Restenosis?”, *Tohoku J. Exp. Med.*, t. 206, nr 3, s. 243–246, 2005, doi: 10.1620/tjem.206.243.
- [49] A. Holton, E. Walsh, A. Anayiotos, G. Pohost, i R. Venugopalan, „Comparative MRI Compatibility of 316L Stainless Steel Alloy and Nickel/Titanium Alloy Stents”, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, t. 4, nr 4, s. 423–430, 2003, doi: 10.1081/JCMR-120016381.
- [50] C. J. White, „Wiktor Coronary Stent”, *Cardiol. Clin.*, t. 12, nr 4, s. 665–671, lis. 1994, doi: 10.1016/S0733-8651(18)30083-3.

- [51] M. T. Rothman *et al.*, „Angiographic and clinical one-year follow-up of the Cordis tantalum coil stent in a multicenter international study demonstrating improved restenosis rates when compared to pooled PTCA and BENESTENT-I data: The European Antiplatelet Stent Investigation (EASI)”, *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, t. 52, nr 2, s. 249–259, luty 2001, doi: 10.1002/1522-726X(200102)52:2%3C249::AID-CCD1060%3E3.0.CO;2-T.
- [52] A. K. Tsao *et al.*, „Biomechanical and Clinical Evaluations of a Porous Tantalum Implant for the Treatment of Early-Stage Osteonecrosis”, *J. Bone Jt. Surg.*, t. 87, nr suppl\_2, s. 22–27, grudz. 2005, doi: 10.2106/JBJS.E.00490.
- [53] D. F. Williams, „On the mechanisms of biocompatibility”, *Biomaterials*, t. 29, nr 20, s. 2941–2953, lip. 2008, doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.04.023.
- [54] F. Macaya-Ten, N. Gonzalo, J. Escaned, And, i C. Macaya, „Inception of the coronary stent: a story of successful collaboration between innovative scientists and the biotechnology industry”, *REC Interv. Cardiol. Engl. Ed.*, s. 14290, lip. 2024, doi: 10.24875/RECICE.M24000463.
- [55] D. J. Allocco *et al.*, „Platinum Chromium Stent Series – The TAXUS™ Element™ (ION™), PROMUS Element™ and OMEGA™ Stents”, *Interv. Cardiol. Rev.*, t. 6, nr 2, s. 134, 2011, doi: 10.15420/icr.2011.6.2.134.
- [56] R. K. Gupta, M. K. Karthikeyan, D. N. Bhalia, B. R. Ghosh, i P. P. Sinha, „Effect of microstructure on mechanical properties of refractory Co-Cr-W-Ni alloy”, *Met. Sci. Heat Treat.*, t. 50, nr 3–4, s. 175–179, mar. 2008, doi: 10.1007/s11041-008-9031-6.
- [57] T. Hanawa, „Materials for metallic stents”, *J. Artif. Organs*, t. 12, nr 2, s. 73–79, cze. 2009, doi: 10.1007/s10047-008-0456-x.
- [58] P. E. Lushchik, M. T. Botirov, I. V. Rafalski, M. M. Mamajonov, V. S. Niss, i Sh. A. Normatova, „Co-Cr alloys for biocompatible medical products”, *E3S Web Conf.*, t. 452, s. 05015, 2023, doi: 10.1051/e3sconf/202345205015.
- [59] H. M. Nef *et al.*, „Cobalt–chrome MULTI-LINK VISION™-stent implantation in diabetics and complex lesions: results from the DaVinci-Registry”, *Clin. Res. Cardiol.*, t. 98, nr 11, s. 731–737, lis. 2009, doi: 10.1007/s00392-009-0061-x.
- [60] M. H. Sketch, M. Ball, B. Rutherford, J. J. Popma, C. Russell, i D. J. Kereiakes, „Evaluation of the Medtronic (Driver) cobalt-chromium alloy coronary stent system”, *Am. J. Cardiol.*, t. 95, nr 1, s. 8–12, sty. 2005, doi: 10.1016/j.amjcard.2004.08.055.

- [61] T. T. Michael *et al.*, „Nine-month results of the BIOHELIX-I clinical trial study: Evaluation of the PRO-Kinetic Energy cobalt chromium bare-metal stent system”, *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, t. 92, nr 6, s. 1030–1039, lis. 2018, doi: 10.1002/ccd.27434.
- [62] B. J. O’Brien, J. S. Stinson, S. R. Larsen, M. J. Eppihimer, i W. M. Carroll, „A platinum–chromium steel for cardiovascular stents”, *Biomaterials*, t. 31, nr 14, s. 3755–3761, maj 2010, doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.01.146.
- [63] I. B. A. Menown, R. Noad, E. J. Garcia, i I. Meredith, „The platinum chromium element stent platform: from alloy, to design, to clinical practice”, *Adv. Ther.*, t. 27, nr 3, s. 129–141, mar. 2010, doi: 10.1007/s12325-010-0022-9.
- [64] S. Vanaei *et al.*, „Manufacturing, Processing, and Characterization of Self-Expanding Metallic Stents: A Comprehensive Review”, *Bioengineering*, t. 11, nr 10, s. 983, wrz. 2024, doi: 10.3390/bioengineering11100983.
- [65] D. J. Mahakul, J. Agarwal, D. Bhandarkar, B. T. Ap, A. Murugavel, i A. Jagetia, „NiTiNol: A Review of its Smart Properties that Make it a Smart Alloy and a Strong Ally in Endovascular Neurosurgery”, *Indian J. Neurosurg.*, t. 14, nr S 01, s. S1–S6, paź. 2025, doi: 10.1055/s-0045-1808065.
- [66] T. Duerig, A. Pelton, i D. Stöckel, „An overview of nitinol medical applications”, *Mater. Sci. Eng. A*, t. 273–275, s. 149–160, grudz. 1999, doi: 10.1016/S0921-5093(99)00294-4.
- [67] E. Anttila, K. Maleckis, M. Jadidi, A. Desyatova, J. MacTaggart, i A. Kamenskiy, „NITINOL MATERIAL PROPERTIES OF 11 COMMERCIAL PERIPHERAL STENTS DETERMINED USING INVERSE COMPUTATIONAL ANALYSIS”, 1 grudnia 2025, *Bioengineering*. doi: 10.1101/2025.11.27.691034.
- [68] S. A. Abdul Maged i R. S. Hadi, „Improved corrosion resistance in biomaterial applications of AISI 316L alloy”, *Adv. Sci. Technol. Res. J.*, t. 19, nr 9, s. 254–265, wrz. 2025, doi: 10.12913/22998624/207058.
- [69] K. Kapnisis *et al.*, „Multi-scale mechanical investigation of stainless steel and cobalt–chromium stents”, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, t. 40, s. 240–251, grudz. 2014, doi: 10.1016/j.jmbbm.2014.09.010.
- [70] S. Ali *et al.*, „Biocompatibility and corrosion resistance of metallic biomaterials”, *Corros. Rev.*, t. 38, nr 5, s. 381–402, paź. 2020, doi: 10.1515/correv-2020-0001.

- [71] S. Ali *et al.*, „Microstructure and Mechanical Properties of Modified 316L Stainless Steel Alloy for Biomedical Applications Using Powder Metallurgy”, *Materials*, t. 15, nr 8, s. 2822, kwi. 2022, doi: 10.3390/ma15082822.
- [72] M.-K. Lee *et al.*, „Accelerated biodegradation of iron-based implants via tantalum-implanted surface nanostructures”, *Bioact. Mater.*, t. 9, s. 239–250, mar. 2022, doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.07.003.
- [73] D. W. Y. Toong *et al.*, „Bioresorbable metals in cardiovascular stents: Material insights and progress”, *Materialia*, t. 12, s. 100727, sie. 2020, doi: 10.1016/j.mtla.2020.100727.
- [74] D. W. Y. Toong *et al.*, „Bioresorbable Polymeric Scaffold in Cardiovascular Applications”, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 21, nr 10, s. 3444, maj 2020, doi: 10.3390/ijms21103444.
- [75] H. Tamai *et al.*, „Initial and 6-Month Results of Biodegradable Poly- *l* -Lactic Acid Coronary Stents in Humans”, *Circulation*, t. 102, nr 4, s. 399–404, lip. 2000, doi: 10.1161/01.CIR.102.4.399.
- [76] Section of Interventional Cardiology, MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC, USA *et al.*, „Bioresorbable Scaffolds: Current Technology and Future Perspectives”, *Rambam Maimonides Med. J.*, t. 11, nr 2, s. e0016, kwi. 2020, doi: 10.5041/RMMJ.10402.
- [77] A. Abizaid *et al.*, „The ABSORB EXTEND study: preliminary report of the twelve-month clinical outcomes in the first 512 patients enrolled”, *EuroIntervention*, t. 10, nr 12, s. 1396–1401, kwi. 2015, doi: 10.4244/EIJV10I12A243.
- [78] R. Ghatanatti, „Coronary Endarterectomy: Recent Trends”, *J. Clin. Diagn. Res.*, 2017, doi: 10.7860/JCDR/2017/27036.10339.
- [79] C. P. Bailey, „SURVIVAL AFTER CORONARY ENDARTERECTOMY IN MAN”, *J. Am. Med. Assoc.*, t. 164, nr 6, s. 641, cze. 1957, doi: 10.1001/jama.1957.02980060017005.
- [80] T. O. Cheng, „First Selective Coronary Arteriogram”, *Circulation*, t. 107, nr 5, luty 2003, doi: 10.1161/01.CIR.0000053958.38681.81.
- [81] D. B. Effler, F. M. Sones, R. Favaloro, i L. K. Groves, „Coronary Endarterotomy with Patch-Graft Reconstruction”, *Ann. Surg.*, t. 162, nr 4, s. 590–601, paź. 1965, doi: 10.1097/00000658-196510000-00005.
- [82] G. W. Stone, S. W. Biensock, i F.-J. Neumann, „Bioresorbable coronary scaffolds are ready for a comeback: pros and cons”, *EuroIntervention*, t. 19, nr 3, s. 199–202, 2023, doi: 10.4244/EIJ-E-23-00015.

- [83] P. Demola, F. Meucci, M. Stolcova, C. D. Mario, i A. Mattesini, „The DESolve® Novolimus Bioresorbable Scaffold”, *Future Cardiol.*, t. 17, nr 6, s. 945–951, wrz. 2021, doi: 10.2217/fca-2020-0042.
- [84] A. Czopak, S. Dörflinger, i G. Leibundgut, „A-18 | Second-generation Sirolimus-eluting bioresorbable Tyrocore based scaffold implantation in patients with coronary artery disease: baseline and long-term clinical outcomes - a single center single operator study”, *J. Soc. Cardiovasc. Angiogr. Interv.*, t. 3, nr 5, s. 101496, maj 2024, doi: 10.1016/j.jscai.2024.101496.
- [85] F. D. Loop *et al.*, „Influence of the Internal-Mammary-Artery Graft on 10-Year Survival and Other Cardiac Events”, *N. Engl. J. Med.*, t. 314, nr 1, s. 1–6, sty. 1986, doi: 10.1056/NEJM198601023140101.
- [86] M. Kachel *et al.*, „The preclinical study of biocompatibility of tyrosine polycarbonate bioresorbable scaffold in small caliber porcine peripheral arteries”, *Sci. Rep.*, t. 15, nr 1, s. 10624, mar. 2025, doi: 10.1038/s41598-025-91759-6.
- [87] P. K. Bowen *et al.*, „Biodegradable Metals for Cardiovascular Stents: from Clinical Concerns to Recent Zn-Alloys”, *Adv. Healthc. Mater.*, t. 5, nr 10, s. 1121–1140, maj 2016, doi: 10.1002/adhm.201501019.
- [88] T. Qiu i L. Zhao, „Research into biodegradable polymeric stents: a review of experimental and modelling work”, *Vessel Plus*, t. 2, nr 6, s. 12, cze. 2018, doi: 10.20517/2574-1209.2018.13.
- [89] C. Chetan i S. James, „Preliminary Investigation on Biodegradable Ureteral Stents Using 3D Printing”, *J. Manuf. Mater. Process.*, t. 9, nr 2, s. 52, luty 2025, doi: 10.3390/jmmp9020052.
- [90] J. F. Iglesias *et al.*, „Orsiro cobalt-chromium sirolimus-eluting stent: present and future perspectives”, *Expert Rev. Med. Devices*, t. 14, nr 10, s. 773–788, paź. 2017, doi: 10.1080/17434440.2017.1378091.
- [91] T. Phromsopa, P. Srihanam, i Y. Baimark, „Physical and Biodegradation Properties of Poly(L-lactide)-b-poly ethylene glycol-b-poly(L-lactide)/Polypropylene Blends for Potential Use as Partially Biodegradable Plastics”, *Asian J. Green Chem.*, nr Online First, wrz. 2024, doi: 10.48309/AJGC.2024.466650.1532.
- [92] H. Hagiwara *et al.*, „Vascular responses to a biodegradable polymer (polylactic acid) based Biolimus A9-eluting stent in porcine models”, *EuroIntervention*, t. 8, nr 6, s. 743–751, 2012, doi: 10.4244/EIJV8I6A114.

- [93] A. Lucchetti *et al.*, „Investigation of the degradation behaviour of poly-L-lactic acid braided stents under real-time and accelerated conditions”, *Polym. Test.*, t. 141, s. 108632, grudz. 2024, doi: 10.1016/j.polymertesting.2024.108632.
- [94] A. Shalem, O. Yehezkeli, i A. Fishman, „Enzymatic degradation of polylactic acid (PLA)”, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, t. 108, nr 1, s. 413, grudz. 2024, doi: 10.1007/s00253-024-13212-4.
- [95] H. K. Makadia i S. J. Siegel, „Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier”, *Polymers*, t. 3, nr 3, s. 1377–1397, sie. 2011, doi: 10.3390/polym3031377.
- [96] Y. Xu, C. Kim, D. M. Saylor, i D. Koo, „Polymer degradation and drug delivery in PLGA -based drug–polymer applications: A review of experiments and theories”, *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, t. 105, nr 6, s. 1692–1716, sie. 2017, doi: 10.1002/jbm.b.33648.
- [97] R. Qi *et al.*, „Controlled release of doxorubicin from electrospun MWCNTs/PLGA hybrid nanofibers”, *Chin. J. Polym. Sci.*, t. 34, nr 9, s. 1047–1059, wrz. 2016, doi: 10.1007/s10118-016-1827-z.
- [98] S.-F. Chou i K. A. Woodrow, „Relationships between mechanical properties and drug release from electrospun fibers of PCL and PLGA blends”, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, t. 65, s. 724–733, sty. 2017, doi: 10.1016/j.jmbbm.2016.09.004.
- [99] E. Saito, E. E. Liao, W. Hu, P. H. Krebsbach, i S. J. Hollister, „Effects of designed PLLA and 50:50 PLGA scaffold architectures on bone formation *in vivo*”, *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, t. 7, nr 2, s. 99–111, luty 2013, doi: 10.1002/term.497.
- [100] T. Koppa, E. Wittchow, R. A. Byrne, G. Bayer, T. Diener, i M. Joner, „Permanent and biodegradable polymer coatings in the absence of antiproliferative drugs in a porcine model of coronary artery stenting”, *EuroIntervention*, t. 11, nr 9, s. 1020–1026, sty. 2016, doi: 10.4244/EIJY14M10\_08.
- [101] S. Ma, X. Feng, F. Liu, B. Wang, H. Zhang, i X. Niu, „The pro-inflammatory response of macrophages regulated by acid degradation products of poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles”, *Eng. Life Sci.*, t. 21, nr 10, s. 709–720, paź. 2021, doi: 10.1002/elsc.202100040.
- [102] Y. Miao *et al.*, „Structural Evolution of Polyglycolide and Poly(glycolide -co- lactide) Fibers during *In vitro* Degradation with Different Heat-Setting Temperatures”, *ACS Omega*, t. 6, nr 43, s. 29254–29266, lis. 2021, doi: 10.1021/acsomega.1c04974.

- [103] G. Janarthanan, I. G. Kim, E.-J. Chung, i I. Noh, „Comparative studies on thin polycaprolactone-tricalcium phosphate composite scaffolds and its interaction with mesenchymal stem cells”, *Biomater. Res.*, t. 23, nr 1, s. 1, grudz. 2019, doi: 10.1186/s40824-018-0153-7.
- [104] W. Wang, X. Zhou, H. Wang, G. Zhou, i X. Yu, „Fabrication and Evaluation of PCL/PLGA/ $\beta$ -TCP Spiral-Structured Scaffolds for Bone Tissue Engineering”, *Bioengineering*, t. 11, nr 7, s. 732, lip. 2024, doi: 10.3390/bioengineering11070732.
- [105] I. Manavitehrani, A. Fathi, H. Badr, S. Daly, A. Negahi Shirazi, i F. Dehghani, „Biomedical Applications of Biodegradable Polyesters”, *Polymers*, t. 8, nr 1, s. 20, sty. 2016, doi: 10.3390/polym8010020.
- [106] M. Gharibshahian *et al.*, „Recent advances on 3D-printed PCL-based composite scaffolds for bone tissue engineering”, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, t. 11, s. 1168504, cze. 2023, doi: 10.3389/fbioe.2023.1168504.
- [107] H. A. Rather, J. F. Varghese, B. Dhimmar, U. C. S. Yadav, i R. Vasita, „Polycaprolactone-collagen nanofibers loaded with dexamethasone and simvastatin as an osteoinductive and immunocompatible scaffold for bone regeneration applications”, *Biomater. Biosyst.*, t. 8, s. 100064, grudz. 2022, doi: 10.1016/j.bbiosy.2022.100064.
- [108] L. Koltowski, M. Tomaniak, D. Ochijewicz, G. Opolski, i J. Kochman, „Third-Generation Sirolimus-Eluting Bioresorbable Tyrocore Scaffold Implantation in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Baseline and 6-Month OCT and Clinical Outcomes—a FANTOM STEMI Pilot Study”, *Cardiovasc. Drugs Ther.*, t. 38, nr 4, s. 719–729, sie. 2024, doi: 10.1007/s10557-023-07429-0.
- [109] R. Auras, L. Lim, S. E. M. Selke, i H. Tsuji, Red., *Poly(Lactic Acid): Synthesis, Structures, Properties, Processing, and Applications*, 1. wyd. Wiley, 2010. doi: 10.1002/9780470649848.
- [110] M. Lutz *et al.*, „Long-term safety and effectiveness of the Fantom bioresorbable coronary artery scaffold: final results of the FANTOM II trial”, *EuroIntervention*, t. 20, nr 7, s. e453–e456, kwi. 2024, doi: 10.4244/EIJ-D-23-00504.
- [111] M. Koller, „Biodegradable and Biocompatible Polyhydroxy-alkanoates (PHA): Auspicious Microbial Macromolecules for Pharmaceutical and Therapeutic Applications”, *Molecules*, t. 23, nr 2, s. 362, luty 2018, doi: 10.3390/molecules23020362.

- [112] P. Chaber *et al.*, „Enhancing the Potential of PHAs in Tissue Engineering Applications: A Review of Chemical Modification Methods”, *Materials*, t. 17, nr 23, s. 5829, lis. 2024, doi: 10.3390/ma17235829.
- [113] V. C. Kalia, S. K. S. Patel, i J.-K. Lee, „Exploiting Polyhydroxyalkanoates for Biomedical Applications”, *Polymers*, t. 15, nr 8, s. 1937, kwi. 2023, doi: 10.3390/polym15081937.
- [114] N. Goonoo, A. Bhaw-Luximon, P. Passanha, S. R. Esteves, i D. Jhurry, „Third generation poly(hydroxyacid) composite scaffolds for tissue engineering”, *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, t. 105, nr 6, s. 1667–1684, sie. 2017, doi: 10.1002/jbm.b.33674.
- [115] D. A. Gregory *et al.*, „Polyhydroxyalkanoates and their advances for biomedical applications”, *Trends Mol. Med.*, t. 28, nr 4, s. 331–342, kwi. 2022, doi: 10.1016/j.molmed.2022.01.007.
- [116] B. Lukasiewicz, „Production of Polyhydroxyalkanoates and their application for coronary stent development”, 2017, doi: 10.34737/Q50Q0.
- [117] C. Papaneophytou, G. Katsipis, E. Halevas, i A. A. Pantazaki, „Polyhydroxyalkanoates Applications in Drug Carriers”, w *Biotechnological Applications of Polyhydroxyalkanoates*, V. C. Kalia, Red., Singapore: Springer Singapore, 2019, s. 77–124. doi: 10.1007/978-981-13-3759-8\_5.
- [118] P. G. Reddy i A. J. Domb, „Polyanhydride Chemistry”, *Biomacromolecules*, t. 23, nr 12, s. 4959–4984, grudz. 2022, doi: 10.1021/acs.biomac.2c01180.
- [119] N. Kumar, R. S. Langer, i A. J. Domb, „Polyanhydrides: an overview”, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, t. 54, nr 7, s. 889–910, paź. 2002, doi: 10.1016/S0169-409X(02)00050-9.
- [120] S. N. Sehgal, „Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action”, *Transplant. Proc.*, t. 35, nr 3, s. S7–S14, maj 2003, doi: 10.1016/S0041-1345(03)00211-2.
- [121] A. Geraili i K. Mequanint, „Systematic Studies on Surface Erosion of Photocrosslinked Polyanhydride Tablets and Data Correlation with Release Kinetic Models”, *Polymers*, t. 12, nr 5, s. 1105, maj 2020, doi: 10.3390/polym12051105.
- [122] K. Fukushima, „Poly(trimethylene carbonate)-based polymers engineered for biodegradable functional biomaterials”, *Biomater. Sci.*, t. 4, nr 1, s. 9–24, 2016, doi: 10.1039/C5BM00123D.

- [123] Q. Guo, Z. Lu, Y. Zhang, S. Li, i J. Yang, „Study on the histocompatibility and degradation behavior of biodegradable poly(trimethylene carbonate-co-d,l-lactide)”, *Acta Biochim. Biophys. Sin.*, t. 43, nr 6, s. 433–440, cze. 2011, doi: 10.1093/abbs/gmr034.
- [124] S. K. Sahoo, J. Panyam, S. Prabha, i V. Labhasetwar, „Residual polyvinyl alcohol associated with poly (d,l-lactide-co-glycolide) nanoparticles affects their physical properties and cellular uptake”, *J. Controlled Release*, t. 82, nr 1, s. 105–114, lip. 2002, doi: 10.1016/S0168-3659(02)00127-X.
- [125] J. D. Bryers, R. A. Jarvis, J. Lebo, A. Prudencio, T. R. Kyriakides, i K. Urich, „Biodegradation of poly(anhydride-esters) into non-steroidal anti-inflammatory drugs and their effect on *Pseudomonas aeruginosa* biofilms *in vitro* and on the foreign-body response *in vivo*”, *Biomaterials*, t. 27, nr 29, s. 5039–5048, paź. 2006, doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.05.034.
- [126] L. Erdmann i K. E. Urich, „Synthesis and degradation characteristics of salicylic acid-derived poly(anhydride-esters)”, *Biomaterials*, t. 21, nr 19, s. 1941–1946, paź. 2000, doi: 10.1016/S0142-9612(00)00073-9.
- [127] D. D. Pedersen, S. Kim, i W. R. Wagner, „Biodegradable polyurethane scaffolds in regenerative medicine: Clinical translation review”, *J. Biomed. Mater. Res. A*, t. 110, nr 8, s. 1460–1487, sie. 2022, doi: 10.1002/jbm.a.37394.
- [128] K. Navas-Gómez i M. F. Valero, „Why Polyurethanes Have Been Used in the Manufacture and Design of Cardiovascular Devices: A Systematic Review”, *Materials*, t. 13, nr 15, s. 3250, lip. 2020, doi: 10.3390/ma13153250.
- [129] S. D’Souza *et al.*, „Biodegradable Stents – A New Era?”, *Eur. Cardiol. Rev.*, t. 4, nr 2, s. 82, 2008, doi: 10.15420/ocr.2008.4.2.82.
- [130] Y. F. Zheng, X. N. Gu, i F. Witte, „Biodegradable metals”, *Mater. Sci. Eng. R Rep.*, t. 77, s. 1–34, mar. 2014, doi: 10.1016/j.mser.2014.01.001.
- [131] H. Hermawan, D. Dubé, i D. Mantovani, „Developments in metallic biodegradable stents☆”, *Acta Biomater.*, t. 6, nr 5, s. 1693–1697, maj 2010, doi: 10.1016/j.actbio.2009.10.006.
- [132] E. Mostaed, M. Sikora-Jasinska, J. W. Drelich, i M. Vedani, „Zinc-based alloys for degradable vascular stent applications”, *Acta Biomater.*, t. 71, s. 1–23, kwi. 2018, doi: 10.1016/j.actbio.2018.03.005.

- [133] J. Zhang, Z. Chen, L. Rao, i Y. He, „Coronary bioresorbable metallic stents: Advancements and future perspectives”, *J. Cardiol.*, t. 85, nr 2, s. 69–78, luty 2025, doi: 10.1016/j.jjcc.2024.08.003.
- [134] R. Delewi i R. J. De Winter, „The Biotronik Stent Family”, w *Interventional Cardiology*, 1. wyd., G. D. Dangas, C. Di Mario, H. Thiele, P. Barlis, T. Addo, B. Claessen, C. Hengstenberg, i N. Kipshidze, Red., Wiley, 2022, s. 374–383. doi: 10.1002/9781119697367.ch35.
- [135] C. Zhou *et al.*, „Long-term *in vivo* study of biodegradable Zn-Cu stent: A 2-year implantation evaluation in porcine coronary artery”, *Acta Biomater.*, t. 97, s. 657–670, paź. 2019, doi: 10.1016/j.actbio.2019.08.012.
- [136] R. Waksman *et al.*, „Early- and Long-Term Intravascular Ultrasound and Angiographic Findings After Bioabsorbable Magnesium Stent Implantation in Human Coronary Arteries”, *JACC Cardiovasc. Interv.*, t. 2, nr 4, s. 312–320, kwi. 2009, doi: 10.1016/j.jcin.2008.09.015.
- [137] M. Haude *et al.*, „Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial”, *The Lancet*, t. 381, nr 9869, s. 836–844, mar. 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61765-6.
- [138] M. Haude *et al.*, „Safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de-novo coronary artery lesions (BIOSOLVE-II): 6 month results of a prospective, multicentre, non-randomised, first-in-man trial”, *The Lancet*, t. 387, nr 10013, s. 31–39, sty. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00447-X.
- [139] S. Prasad, S. Raguraman, R. Wong, i M. Gupta, „Current Status and Outlook of Temporary Implants (Magnesium/Zinc) in Cardiovascular Applications”, *Metals*, t. 12, nr 6, s. 999, cze. 2022, doi: 10.3390/met12060999.
- [140] J. F. Díaz i S. Camacho, „Magmaris resorbable magnesium scaffolds: Are they here to stay?”, *Rev. Port. Cardiol. Engl. Ed.*, t. 39, nr 8, s. 427–429, sie. 2020, doi: 10.1016/j.repce.2020.11.017.
- [141] H. M. Garcia-Garcia *et al.*, „Temporal changes in coronary plaque as assessed by an artificial intelligence–based optical coherence tomography: from the first-in-human trial on DREAMS 3G scaffold”, *Eur. Heart J. - Cardiovasc. Imaging*, t. 25, nr 4, s. 491–497, mar. 2024, doi: 10.1093/ehjci/jead299.

- [142] BIOTRONIK SE & Co. KG, „DREAMS 3G Registry Study (BIOMAG-II)”, *Adv. Interv. Cardiol.*, t. 2, s. 80–86, 2010, doi: 10.5114/pwki.2010.14172.
- [143] BIOTRONIK SE & Co. KG, „DREAMS 3G Registry Study (BIOMAG-II)”, National Library of Medicine (US), Bethesda, MD, Clinical trial registry NCT05540223, wrz. 2022. Dostęp: 21 czerwca 2025. [Online]. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05540223>
- [144] P. K. Bowen, J. Drelich, i J. Goldman, „Zinc Exhibits Ideal Physiological Corrosion Behavior for Bioabsorbable Stents”, *Adv. Mater.*, t. 25, nr 18, s. 2577–2582, maj 2013, doi: 10.1002/adma.201300226.
- [145] Y.-X. Yin *et al.*, „Hemocompatibility of biodegradable Zn-0.8 wt% (Cu, Mn, Li) alloys”, *Mater. Sci. Eng. C*, t. 104, s. 109896, lis. 2019, doi: 10.1016/j.msec.2019.109896.
- [146] M. Esmaily *et al.*, „Fundamentals and advances in magnesium alloy corrosion”, *Prog. Mater. Sci.*, t. 89, s. 92–193, sie. 2017, doi: 10.1016/j.pmatsci.2017.04.011.
- [147] G. S. Frankel, A. Samaniego, i N. Birbilis, „Evolution of hydrogen at dissolving magnesium surfaces”, *Corros. Sci.*, t. 70, s. 104–111, maj 2013, doi: 10.1016/j.corsci.2013.01.017.
- [148] M. Taheri, J. R. Kish, N. Birbilis, M. Danaie, E. A. McNally, i J. R. McDermid, „Towards a Physical Description for the Origin of Enhanced Catalytic Activity of Corroding Magnesium Surfaces”, *Electrochimica Acta*, t. 116, s. 396–403, sty. 2014, doi: 10.1016/j.electacta.2013.11.086.
- [149] E. L. Boland, R. N. Shirazi, J. A. Grogan, i P. E. McHugh, „Mechanical and Corrosion Testing of Magnesium WE43 Specimens for Pitting Corrosion Model Calibration”, *Adv. Eng. Mater.*, t. 20, nr 10, s. 1800656, paź. 2018, doi: 10.1002/adem.201800656.
- [150] R.-C. Zeng, X.-T. Li, S.-Q. Li, F. Zhang, i E.-H. Han, „*In vitro* degradation of pure Mg in response to glucose”, *Sci. Rep.*, t. 5, nr 1, s. 13026, sie. 2015, doi: 10.1038/srep13026.
- [151] I. V. Gomes, J. L. Alves, i H. Puga, „Impact of Corrosion on Tensile Properties of a Mg Alloy in a Finite Element Model of a Coronary Artery Stent Coupled with Geometry Optimization”, *Metals*, t. 14, nr 8, s. 885, sie. 2024, doi: 10.3390/met14080885.
- [152] T. Ø. Barkholt, B. Webber, N. R. Holm, i J. A. Ormiston, „Mechanical properties of the drug-eluting bioresorbable magnesium scaffold compared with polymeric scaffolds and a permanent metallic drug-eluting stent”, *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, t. 96, nr 7, grudz. 2020, doi: 10.1002/ccd.28545.

- [153] P. Tian i X. Liu, „Surface modification of biodegradable magnesium and its alloys for biomedical applications”, *Regen. Biomater.*, t. 2, nr 2, s. 135–151, cze. 2015, doi: 10.1093/rb/rbu013.
- [154] M.-Y. Ho *et al.*, „The Development of Coronary Artery Stents: From Bare-Metal to Bio-Resorbable Types”, *Metals*, t. 6, nr 7, s. 168, lip. 2016, doi: 10.3390/met6070168.
- [155] D. H. Cho, D. Dean, i A. A. Luo, „Mechanical and corrosion properties of full liquid phase sintered WE43 magnesium alloy specimens fabricated via binder jetting additive manufacturing”, *J. Magnes. Alloys*, t. 12, nr 7, s. 2711–2724, lip. 2024, doi: 10.1016/j.jma.2024.06.023.
- [156] J. Ren, Z. Jiang, J. He, X. Wang, W. Jin, i Z. Yu, „Current status and perspectives on design, fabrication, surface modification, and clinical applications of biodegradable magnesium alloys”, *J. Magnes. Alloys*, t. 13, nr 8, s. 3564–3595, sie. 2025, doi: 10.1016/j.jma.2025.07.006.
- [157] S. Ferrè, E. Baldoli, M. Leidi, i J. A. M. Maier, „Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NFκB”, *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Basis Dis.*, t. 1802, nr 11, s. 952–958, lis. 2010, doi: 10.1016/j.bbadis.2010.06.016.
- [158] K. S. Krueger, M. C. Mancini, i E. G. Brown, „Inhibition of Growth Factor-Modulated Vascular Smooth Muscle Cell Hyperplasia by Trapidil, Pentoxifylline and Magnesium Sulfate”, *Pediatr. Res.*, t. 45, nr 4, Part 2 of 2, s. 25A-25A, kwi. 1999, doi: 10.1203/00006450-199904020-00155.
- [159] X. Wei *et al.*, „Phosphorus magnesium fiber regulates macrophage polarization through TRPM7 to accelerate wound healing”, *Appl. Mater. Today*, t. 31, s. 101758, kwi. 2023, doi: 10.1016/j.apmt.2023.101758.
- [160] N. Zhao i D. Zhu, „Endothelial responses of magnesium and other alloying elements in magnesium-based stent materials”, *Metallomics*, t. 7, nr 1, s. 118–128, 2015, doi: 10.1039/C4MT00244J.
- [161] Y. Li, Z. Shi, X. Chen, i A. Atrens, „Anodic hydrogen evolution on Mg”, *J. Magnes. Alloys*, t. 9, nr 6, s. 2049–2062, lis. 2021, doi: 10.1016/j.jma.2021.09.002.
- [162] P.-H. Lin, M. Sermersheim, H. Li, P. H. U. Lee, S. M. Steinberg, i J. Ma, „Zinc in Wound Healing Modulation”, *Nutrients*, t. 10, nr 1, s. 16, grudz. 2017, doi: 10.3390/nu10010016.

- [163] C. Hutchings, Z. Prokocimer Yair, R. Reifen, i M. Shemesh, „Antimicrobial Effect of Zn<sup>2+</sup> Ions Governs the Microbial Quality of Donor Human Milk”, *Foods*, t. 10, nr 3, s. 637, mar. 2021, doi: 10.3390/foods10030637.
- [164] J. Pasquet, Y. Chevalier, J. Pelletier, E. Couval, D. Bouvier, i M.-A. Bolzinger, „The contribution of zinc ions to the antimicrobial activity of zinc oxide”, *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp.*, t. 457, s. 263–274, wrz. 2014, doi: 10.1016/j.colsurfa.2014.05.057.
- [165] É. Szűcs-Somlyó, J. Lehel, K. Májlinger, F. Tóth, Á. Jerzsele, i C. Kővágó, „Immune response to zinc oxide inhalation in metal fume fever, and the possible role of IL-17F”, *Sci. Rep.*, t. 13, nr 1, s. 22239, grudz. 2023, doi: 10.1038/s41598-023-49430-5.
- [166] K. Chen *et al.*, „Fluid-induced corrosion behavior of degradable zinc for stent application”, *J. Mater. Sci. Technol.*, t. 91, s. 134–147, lis. 2021, doi: 10.1016/j.jmst.2021.02.050.
- [167] H. Zhang *et al.*, „Effects of serum proteins on corrosion rates and product bioabsorbability of biodegradable metals”, *Regen. Biomater.*, t. 11, s. rbad112, sty. 2024, doi: 10.1093/rb/rbad112.
- [168] Y. Qian *et al.*, „Biosafety and efficacy evaluation of a biodegradable Zn-Cu-Mn stent: A long-term study in porcine coronary artery”, *Bioact. Mater.*, t. 45, s. 231–245, mar. 2025, doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.11.022.
- [169] J. Fu, Y. Su, Y.-X. Qin, Y. Zheng, Y. Wang, i D. Zhu, „Evolution of metallic cardiovascular stent materials: A comparative study among stainless steel, magnesium and zinc”, *Biomaterials*, t. 230, s. 119641, luty 2020, doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.119641.
- [170] A. H. Betrie *et al.*, „Zinc drives vasorelaxation by acting in sensory nerves, endothelium and smooth muscle”, *Nat. Commun.*, t. 12, nr 1, s. 3296, cze. 2021, doi: 10.1038/s41467-021-23198-6.
- [171] D. Vojtěch, J. Kubásek, J. Šerák, i P. Novák, „Mechanical and corrosion properties of newly developed biodegradable Zn-based alloys for bone fixation”, *Acta Biomater.*, t. 7, nr 9, s. 3515–3522, wrz. 2011, doi: 10.1016/j.actbio.2011.05.008.
- [172] H. F. Li *et al.*, „Development of biodegradable Zn-1X binary alloys with nutrient alloying elements Mg, Ca and Sr”, *Sci. Rep.*, t. 5, nr 1, s. 10719, maj 2015, doi: 10.1038/srep10719.

- [173] J. Zhang, Q. Li, H. Qiao, P. Zhu, i C. Han, „Investigation of the Microstructure, Mechanical Properties, *in vitro* Degradation Behavior, and Biocompatibility of Newly Developed Zn-0.6%Li Alloy”, 2024, *SSRN*. doi: 10.2139/ssrn.4797095.
- [174] M. Sikora-Jasinska, E. Mostaed, A. Mostaed, R. Beanland, D. Mantovani, i M. Vedani, „Fabrication, mechanical properties and *in vitro* degradation behavior of newly developed Zn Ag alloys for degradable implant applications”, *Mater. Sci. Eng. C*, t. 77, s. 1170–1181, sie. 2017, doi: 10.1016/j.msec.2017.04.023.
- [175] X. Tong *et al.*, „A biodegradable *in situ* Zn–Mg<sub>2</sub>Ge composite for bone-implant applications”, *Acta Biomater.*, t. 146, s. 478–494, lip. 2022, doi: 10.1016/j.actbio.2022.05.017.
- [176] D. Bian *et al.*, „Additive Manufacturing of Biodegradable Molybdenum – From Powder to Vascular Stent”, *Adv. Mater.*, t. 36, nr 32, s. 2401614, sie. 2024, doi: 10.1002/adma.202401614.
- [177] S. Ravanbakhsh *et al.*, „Study on the mechanical properties of magnetron sputtered W-based degradable radiopaque coatings for tiny biodegradable metallic endovascular implants”, *Eur. J. Mech. - A Solids*, t. 101, s. 105072, wrz. 2023, doi: 10.1016/j.euromechsol.2023.105072.
- [178] K. Ramachandran *et al.*, „Tungsten disulfide nanotubes enhance flow-induced crystallization and radio-opacity of polylactide without adversely affecting *in vitro* toxicity”, *Acta Biomater.*, t. 138, s. 313–326, sty. 2022, doi: 10.1016/j.actbio.2021.11.005.
- [179] S. Ravanbakhsh *et al.*, „Improving the radiopacity of Fe–Mn biodegradable metals by magnetron-sputtered W–Fe–Mn–C coatings: Application for thinner stents”, *Bioact. Mater.*, t. 12, s. 64–70, cze. 2022, doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.10.022.
- [180] M. Peuster, „A novel approach to temporary stenting: degradable cardiovascular stents produced from corrodible metal---results 6-18 months after implantation into New Zealand white rabbits”, *Heart*, t. 86, nr 5, s. 563–569, lis. 2001, doi: 10.1136/heart.86.5.563.
- [181] M. Rabeeh VP i T. Hanas, „Enhancing biointerfacial properties of porous pure iron by gold sputtering for degradable implant applications”, *Mater. Today Commun.*, t. 31, s. 103492, cze. 2022, doi: 10.1016/j.mtcomm.2022.103492.
- [182] B. Song, S. Dong, S. Deng, H. Liao, i C. Coddet, „Microstructure and tensile properties of iron parts fabricated by selective laser melting”, *Opt. Laser Technol.*, t. 56, s. 451–460, mar. 2014, doi: 10.1016/j.optlastec.2013.09.017.

- [183] B. Song, S. Dong, Q. Liu, H. Liao, i C. Coddet, „Vacuum heat treatment of iron parts produced by selective laser melting: Microstructure, residual stress and tensile behavior”, *Mater. Des. 1980-2015*, t. 54, s. 727–733, luty 2014, doi: 10.1016/j.matdes.2013.08.085.
- [184] J. N. Lemke *et al.*, „Design, development and performance of a Fe–Mn–Si–Cu alloy for bioabsorbable medical implants”, *J. Mater. Chem. B*, t. 13, nr 8, s. 2737–2752, luty 2025, doi: 10.1039/D4TB01635A.
- [185] V. P. M. Rabeeh, S. A. Rahim, S. Kinattigara Parambath, G. K. Rajanikant, i T. Hanas, „Iron–Gold Composites for Biodegradable Implants: *In vitro* Investigation on Biodegradation and Biomineralization”, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, t. 9, nr 7, s. 4255–4268, lip. 2023, doi: 10.1021/acsbiomaterials.3c00513.
- [186] B. Wegener *et al.*, „Local and systemic inflammation after implantation of a novel iron based porous degradable bone replacement material in sheep model”, *Sci. Rep.*, t. 11, nr 1, s. 12035, cze. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-91296-y.
- [187] U.S. Food and Drug Administration, „Safety of Metals and Other Materials Used in Medical Devices | FDA”, U.S. Food and Drug Administration. Dostęp: 17 listopada 2025. [Online]. Dostępne na: [https://www.fda.gov/medical-devices/products-and-medical-procedures/safety-metals-and-other-materials-used-medical-devices?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.fda.gov/medical-devices/products-and-medical-procedures/safety-metals-and-other-materials-used-medical-devices?utm_source=chatgpt.com)
- [188] S. Fletcher i T. S. Varley, „Beyond the Butler–Volmer equation. Curved Tafel slopes from steady-state current–voltage curves”, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, t. 13, nr 12, s. 5359, 2011, doi: 10.1039/c0cp02471f.
- [189] R. Gorejová, L. Haverová, R. Oriňaková, A. Oriňak, i M. Oriňak, „Recent advancements in Fe-based biodegradable materials for bone repair”, *J. Mater. Sci.*, t. 54, nr 3, s. 1913–1947, luty 2019, doi: 10.1007/s10853-018-3011-z.
- [190] K. Rosso, C. Ahart, G. F. von Rudorff, i J. Blumberger, „(Invited) Polaronic Transport in Iron Oxides from Density Functional Theory”, *ECS Meet. Abstr.*, t. MA2022-02, nr 48, s. 1840, paź. 2022, doi: 10.1149/MA2022-02481840mtgabs.
- [191] J. Redondo *et al.*, „Real-space investigation of polarons in hematite Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>”, *Sci. Adv.*, t. 10, nr 44, s. eadp7833, doi: 10.1126/sciadv.adp7833.
- [192] P. Sharma, K. G. Jain, P. M. Pandey, i S. Mohanty, „*In vitro* degradation behaviour, cytocompatibility and hemocompatibility of topologically ordered porous iron scaffold prepared using 3D printing and pressureless microwave sintering”, *Mater. Sci. Eng. C*, t. 106, s. 110247, sty. 2020, doi: 10.1016/j.msec.2019.110247.

- [193] Y. Li *et al.*, „Additively manufactured biodegradable porous iron”, *Acta Biomater.*, t. 77, s. 380–393, wrz. 2018, doi: 10.1016/j.actbio.2018.07.011.
- [194] Szczepański J, *Korozja metali*, 1974. wyd. Warszawa: Wydawnictwo Naukowo-Techniczne (WNT).
- [195] R. W. Revie i H. H. Uhlig, *Corrosion and corrosion control: an introduction to corrosion science and engineering*. 2008. Dostęp: 13 kwietnia 2021. [Online]. Dostępne na: <http://www.dawsonera.com/abstract/9780470277256>
- [196] Y. Qi, X. Li, Y. He, D. Zhang, i J. Ding, „Mechanism of Acceleration of Iron Corrosion by a Polylactide Coating”, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, t. 11, nr 1, s. 202–218, sty. 2019, doi: 10.1021/acsami.8b17125.
- [197] S. Loffredo, C. Paternoster, i D. Mantovani, „Iron-Based Degradable Implants”, w *Encyclopedia of Biomedical Engineering*, Elsevier, 2019, s. 374–385. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.11023-2.
- [198] D. Pierson *et al.*, „A simplified *in vivo* approach for evaluating the bioabsorbable behavior of candidate stent materials”, *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, t. 100B, nr 1, s. 58–67, sty. 2012, doi: 10.1002/jbm.b.31922.
- [199] M. Salama, M. F. Vaz, R. Colaço, C. Santos, i M. Carmezim, „Biodegradable Iron and Porous Iron: Mechanical Properties, Degradation Behaviour, Manufacturing Routes and Biomedical Applications”, *J. Funct. Biomater.*, t. 13, nr 2, s. 72, cze. 2022, doi: 10.3390/jfb13020072.
- [200] J. Shi *et al.*, „*In vivo* biological safety evaluation of an iron-based bioresorbable drug-eluting stent”, *BioMetals*, t. 33, nr 4–5, s. 217–228, paź. 2020, doi: 10.1007/s10534-020-00244-2.
- [201] A. Bandyopadhyay, I. Mitra, S. B. Goodman, M. Kumar, i S. Bose, „Improving biocompatibility for next generation of metallic implants”, *Prog. Mater. Sci.*, t. 133, s. 101053, mar. 2023, doi: 10.1016/j.pmatsci.2022.101053.
- [202] M. F. Ulum, W. Caesarendra, R. Alavi, i H. Hermawan, „In-Vivo Corrosion Characterization and Assessment of Absorbable Metal Implants”, *Coatings*, t. 9, nr 5, s. 282, kwi. 2019, doi: 10.3390/coatings9050282.
- [203] E. Scarcello i D. Lison, „Are Fe-Based Stenting Materials Biocompatible? A Critical Review of *In vitro* and *In vivo* Studies”, *J. Funct. Biomater.*, t. 11, nr 1, s. 2, grudz. 2019, doi: 10.3390/jfb11010002.

- [204] A. R. Khan, N. S. Grewal, C. Zhou, K. Yuan, H.-J. Zhang, i Z. Jun, „Recent advances in biodegradable metals for implant applications: Exploring *in vivo* and *in vitro* responses”, *Results Eng.*, t. 20, s. 101526, grudz. 2023, doi: 10.1016/j.rineng.2023.101526.
- [205] N. Abbaspour, R. Hurrell, i R. Kelishadi, „Review on iron and its importance for human health.”, *J Res Med Sci.*, t. 19, nr 2, s. 164–172, 2014.
- [206] K. Chambers, M. A. Ashraf, i S. Sharma, „Physiology, Hepcidin”, w *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Dostęp: 2 lipca 2025. [Online]. Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538257/>
- [207] M. Kulaszyńska, S. Kwiatkowski, i K. Skonieczna-Żydecka, „The Iron Metabolism with a Specific Focus on the Functioning of the Nervous System”, *Biomedicines*, t. 12, nr 3, s. 595, mar. 2024, doi: 10.3390/biomedicines12030595.
- [208] V. Higgins, M. K. Chan, i K. Adeli, „Pediatric Reference Intervals for Transferrin Saturation in the CALIPER Cohort of Healthy Children and Adolescents”, *EJIFCC*, t. 28, nr 1, s. 77–84, mar. 2017.
- [209] W.-C. Liu *et al.*, „Biodegradable porous iron versus titanium interference screws in porcine ACL reconstruction model: a one-year observational study”, *Npj Mater. Degrad.*, t. 9, nr 1, s. 77, lip. 2025, doi: 10.1038/s41529-025-00602-w.
- [210] T. Ganz, „Hepcidin and iron regulation, 10 years later”, *Blood*, t. 117, nr 17, s. 4425–4433, kwi. 2011, doi: 10.1182/blood-2011-01-258467.
- [211] E. Nemeth *et al.*, „Hepcidin Regulates Cellular Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization”, *Science*, t. 306, nr 5704, s. 2090–2093, grudz. 2004, doi: 10.1126/science.1104742.
- [212] E. Nemeth *et al.*, „IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin”, *J. Clin. Invest.*, t. 113, nr 9, s. 1271–1276, maj 2004, doi: 10.1172/JCI200420945.
- [213] Q. Ru, Y. Li, L. Chen, Y. Wu, J. Min, i F. Wang, „Iron homeostasis and ferroptosis in human diseases: mechanisms and therapeutic prospects”, *Signal Transduct. Target. Ther.*, t. 9, nr 1, s. 271, paź. 2024, doi: 10.1038/s41392-024-01969-z.
- [214] D. Galaris, A. Barbouti, i K. Pantopoulos, „Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship”, *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Res.*, t. 1866, nr 12, s. 118535, grudz. 2019, doi: 10.1016/j.bbamcr.2019.118535.
- [215] C. Camaschella, „Iron-Deficiency Anemia”, *N. Engl. J. Med.*, t. 372, nr 19, s. 1832–1843, maj 2015, doi: 10.1056/NEJMra1401038.

- [216] E. I. Obeagu, „Iron homeostasis and health: understanding its role beyond blood health – a narrative review”, *Ann. Med. Surg.*, t. 87, nr 6, s. 3362–3371, cze. 2025, doi: 10.1097/MS9.0000000000003100.
- [217] A. Horváth, K. Tamási, R. Pap, G. Jánosa, i E. Pandur, „Iron, the Essential Micronutrient: A Comprehensive Review of Regulatory Pathways of Iron Metabolism”, *Nutrients*, t. 18, nr 1, s. 109, grudz. 2025, doi: 10.3390/nu18010109.
- [218] K. Wang *et al.*, „Emerging roles of ferroptosis in cardiovascular diseases”, *Cell Death Discov.*, t. 8, nr 1, s. 394, wrz. 2022, doi: 10.1038/s41420-022-01183-2.
- [219] M. Piccolo, M. G. Ferraro, F. Iazzetti, R. Santamaria, i C. Irace, „Insight into Iron, Oxidative Stress and Ferroptosis: Therapy Targets for Approaching Anticancer Strategies”, *Cancers*, t. 16, nr 6, s. 1220, mar. 2024, doi: 10.3390/cancers16061220.
- [220] F. Chen, R. Kang, D. Tang, i J. Liu, „Ferroptosis: principles and significance in health and disease”, *J. Hematol. Oncol.*, t. 17, nr 1, s. 41, cze. 2024, doi: 10.1186/s13045-024-01564-3.
- [221] European Association for the Study of the Liver, „EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis”, *J. Hepatol.*, t. 53, nr 1, s. 3–22, lip. 2010, doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.001.
- [222] O. Marques, G. Weiss, i M. U. Muckenthaler, „The role of iron in chronic inflammatory diseases: from mechanisms to treatment options in anemia of inflammation”, *Blood*, t. 140, nr 19, s. 2011–2023, lis. 2022, doi: 10.1182/blood.2021013472.
- [223] X. Wang, J. Yang, H. Bian, i H. Yang, „Development of A novel ferroptosis-related prognostic signature with multiple significance in paediatric neuroblastoma”, *Front. Pediatr.*, t. 11, s. 1067187, luty 2023, doi: 10.3389/fped.2023.1067187.
- [224] J. Nowak-Jary i B. Machnicka, „Comprehensive Analysis of the Potential Toxicity of Magnetic Iron Oxide Nanoparticles for Medical Applications: Cellular Mechanisms and Systemic Effects”, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 25, nr 22, s. 12013, lis. 2024, doi: 10.3390/ijms252212013.
- [225] J. Zhou, Y. Yang, M. Alonso Frank, R. Detsch, A. R. Boccaccini, i S. Virtanen, „Accelerated Degradation Behavior and Cytocompatibility of Pure Iron Treated with Sandblasting”, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, t. 8, nr 40, s. 26482–26492, paź. 2016, doi: 10.1021/acsami.6b07068.
- [226] T. C. Paim *et al.*, „Evaluation of *in vitro* and *in vivo* biocompatibility of iron produced by powder metallurgy”, *Mater. Sci. Eng. C*, t. 115, s. 111129, paź. 2020, doi: 10.1016/j.msec.2020.111129.

- [227] B. Paul *et al.*, „Cell–Material Interactions in Direct Contact Culture of Endothelial Cells on Biodegradable Iron-Based Stents Fabricated by Laser Powder Bed Fusion and Impact of Ion Release”, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, t. 14, nr 1, s. 439–451, sty. 2022, doi: 10.1021/acsami.1c21901.
- [228] L. Saliba *et al.*, „FeMn and FeMnAg biodegradable alloys: An *in vitro* and *in vivo* investigation”, *Heliyon*, t. 9, nr 5, s. e15671, kwi. 2023, doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15671.
- [229] W. Lin *et al.*, „Long-term *in vivo* corrosion behavior, biocompatibility and bioresorption mechanism of a bioresorbable nitrided iron scaffold”, *Acta Biomater.*, t. 54, s. 454–468, maj 2017, doi: 10.1016/j.actbio.2017.03.020.
- [230] S. Zhu *et al.*, „Biocompatibility of pure iron: *In vitro* assessment of degradation kinetics and cytotoxicity on endothelial cells”, *Mater. Sci. Eng. C*, t. 29, nr 5, s. 1589–1592, cze. 2009, doi: 10.1016/j.msec.2008.12.019.
- [231] T. Huang i Y. Zheng, „Uniform and accelerated degradation of pure iron patterned by Pt disc arrays”, *Sci. Rep.*, t. 6, nr 1, s. 23627, lip. 2016, doi: 10.1038/srep23627.
- [232] E. Zhang, H. Chen, i F. Shen, „Biorcorrosion properties and blood and cell compatibility of pure iron as a biodegradable biomaterial”, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, t. 21, nr 7, s. 2151–2163, lip. 2010, doi: 10.1007/s10856-010-4070-0.
- [233] T. Huang, Y. Cheng, i Y. Zheng, „*In vitro* studies on silver implanted pure iron by metal vapor vacuum arc technique”, *Colloids Surf. B Biointerfaces*, t. 142, s. 20–29, cze. 2016, doi: 10.1016/j.colsurfb.2016.01.065.
- [234] T. Huang, Y. Zheng, i Y. Han, „Accelerating degradation rate of pure iron by zinc ion implantation”, *Regen. Biomater.*, t. 3, nr 4, s. 205–215, sie. 2016, doi: 10.1093/rb/rbw020.
- [235] S. Loffredo, C. Paternoster, N. Giguère, G. Barucca, M. Vedani, i D. Mantovani, „The addition of silver affects the deformation mechanism of a twinning-induced plasticity steel: Potential for thinner degradable stents”, *Acta Biomater.*, t. 98, s. 103–113, paź. 2019, doi: 10.1016/j.actbio.2019.04.030.
- [236] J. Cheng, T. Huang, i Y. F. Zheng, „Microstructure, mechanical property, biodegradation behavior, and biocompatibility of biodegradable Fe-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> composites: Biodegradable Fe-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Composites”, *J. Biomed. Mater. Res. A*, t. 102, nr 7, s. 2277–2287, lip. 2014, doi: 10.1002/jbm.a.34882.

- [237] Y.-N. Gao *et al.*, „Long-term efficacy, safety and biocompatibility of a novel sirolimus eluting iron bioresorbable scaffold in a porcine model”, *Bioact. Mater.*, t. 39, s. 135–146, wrz. 2024, doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.05.027.
- [238] R. Waksman, R. Pakala, R. Baffour, R. Seabron, D. Hellings, i F. O. Tio, „Short-Term Effects of Biocorrosible Iron Stents in Porcine Coronary Arteries”, *J. Intervent. Cardiol.*, t. 21, nr 1, s. 15–20, luty 2008, doi: 10.1111/j.1540-8183.2007.00319.x.
- [239] X. Shi *et al.*, „Study on the chronic toxicity and carcinogenicity of iron-based bioabsorbable stents”, *Nanotechnol. Rev.*, t. 12, nr 1, s. 20220507, luty 2023, doi: 10.1515/ntrev-2022-0507.
- [240] AK Steel, „ARMCO® Pure Iron – High Purity Iron Product Data Bulletin”, 2022. [Online]. Dostępne na: [https://www.aksteel.nl/files/downloads/clf\\_productdata\\_armco\\_pure\\_iron\\_pdb\\_euro\\_final\\_072022\\_92.pdf](https://www.aksteel.nl/files/downloads/clf_productdata_armco_pure_iron_pdb_euro_final_072022_92.pdf)
- [241] S. Farah, D. G. Anderson, i R. Langer, „Physical and mechanical properties of PLA, and their functions in widespread applications — A comprehensive review”, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, t. 107, s. 367–392, grudz. 2016, doi: 10.1016/j.addr.2016.06.012.
- [242] E. Bruder, „Mechanical Properties of ARMCO® Iron after Large and Severe Plastic Deformation—Application Potential for Precursors to Ultrafine Grained Microstructures”, *Metals*, t. 8, nr 3, s. 191, mar. 2018, doi: 10.3390/met8030191.
- [243] D. Savio i A. Bagno, „When the Total Hip Replacement Fails: A Review on the Stress-Shielding Effect”, *Processes*, t. 10, nr 3, mar. 2022, doi: 10.3390/pr10030612.
- [244] W.-J. Lin *et al.*, „Design and characterization of a novel biocorrosible iron-based drug-eluting coronary scaffold”, *Mater. Des.*, t. 91, s. 72–79, luty 2016, doi: 10.1016/j.matdes.2015.11.045.
- [245] S. Borhani, S. Hassanajili, S. H. Ahmadi Tafti, i S. Rabbani, „Cardiovascular stents: overview, evolution, and next generation”, *Prog. Biomater.*, t. 7, nr 3, s. 175–205, wrz. 2018, doi: 10.1007/s40204-018-0097-y.
- [246] „Fluoroscopy, CT, and MR imaging characteristics of a novel primarily bioresorbable flow-diverting stent for aneurysms | Request PDF”, *ResearchGate*, Dostęp: 2 lipca 2025. [Online]. Dostępne na: [https://www.researchgate.net/publication/356301064\\_Fluoroscopy\\_CT\\_and\\_MR\\_imaging\\_characteristics\\_of\\_a\\_novel\\_primarily\\_bioresorbable\\_flow-diverting\\_stent\\_for\\_aneurysms](https://www.researchgate.net/publication/356301064_Fluoroscopy_CT_and_MR_imaging_characteristics_of_a_novel_primarily_bioresorbable_flow-diverting_stent_for_aneurysms)
- [247] Z. A. Ali *et al.*, „OCT-Guided vs Angiography-Guided Coronary Stent Implantation in Complex Lesions: An ILUMIEN IV Substudy”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, t. 84, nr 4, s. 368–378, lip. 2024, doi: 10.1016/j.jacc.2024.04.037.

- [248] L. Sun, J. Li, Y. Xu, Y. Xie, S. Wang, i Z. Zhang, „Initial status and 3-month results relating to the use of biodegradable nitride iron stents in children and the evaluation of right ventricular function”, *Front. Cardiovasc. Med.*, t. 9, s. 914370, sie. 2022, doi: 10.3389/fcvm.2022.914370.
- [249] „A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of IBS Angel in Patients With Pulmonary Artery Stenosis”, MedPath. Dostęp: 4 lipca 2025. [Online]. Dostępne na: <https://trial.medpath.com/clinical-trial/3e7bd9aa44047bdd/nct04973540-prospective-multi-center-clinical-trial-iron-bioresorbable-scaffold-pulmonary-artery>
- [250] R.-L. Gao *et al.*, „First-in-human evaluation of a novel ultrathin sirolimus-eluting iron bioresorbable scaffold: 3-year outcomes of the IBS-FIM trial”, *EuroIntervention J. Eur. Collab. Work. Group Interv. Cardiol. Eur. Soc. Cardiol.*, t. 19, nr 3, s. 222–231, cze. 2023, doi: 10.4244/EIJ-D-22-00919.
- [251] L. Song *et al.*, „Sirolimus-eluting iron bioresorbable scaffold versus cobalt-chromium everolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease: Rationale and design of the IRONMAN-II trial”, *Am. Heart J.*, t. 275, s. 53–61, wrz. 2024, doi: 10.1016/j.ahj.2024.05.019.
- [252] „2024EuroPCR | Biotyx’s IBS™ Sirolimus-Eluting Iron Bioresorbable Coronary Scaffold System was selected as the «Best Highlight» and new trend of PCI at the EuroPCR conference - 元心科技Biotyx”. Dostęp: 4 lipca 2025. [Online]. Dostępne na: [https://www.biotyxmed.com/temp\\_en\\_hyzz\\_3149923.html](https://www.biotyxmed.com/temp_en_hyzz_3149923.html)
- [253] Biotyx Medical (Shenzhen) Co., Ltd., „A Prospective, Multicentre, Single Arm Clinical Trial to Assess the Safety and Effectiveness of Sirolimus-eluting Iron Bioresorbable Peripheral Scaffold System (IBS Titan™) in Treating Patients With Infrapopliteal Arterial Stenosis or Occlusive Disease”, *clinicaltrials.gov*, Clinical trial registration NCT05971394, lip. 2023. Dostęp: 4 lipca 2025. [Online]. Dostępne na: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05971394>
- [254] M. Moravej, F. Prima, M. Fiset, i D. Mantovani, „Electroformed iron as new biomaterial for degradable stents: Development process and structure–properties relationship☆”, *Acta Biomater.*, t. 6, nr 5, s. 1726–1735, maj 2010, doi: 10.1016/j.actbio.2010.01.010.
- [255] J. Campbell, „A Future for Vacuum Arc Remelting and Electroslag Remelting—A Critical Perspective”, *Metals*, t. 13, nr 10, s. 1634, wrz. 2023, doi: 10.3390/met13101634.

- [256] Y. B. Wang, H. F. Li, Y. F. Zheng, i M. Li, „Corrosion performances in simulated body fluids and cytotoxicity evaluation of Fe-based bulk metallic glasses”, *Mater. Sci. Eng. C*, t. 32, nr 3, s. 599–606, kwi. 2012, doi: 10.1016/j.msec.2011.12.018.
- [257] A. Lisiecki i A. Kurc-Lisiecka, „Kształtowanie właściwości warstw wierzchnich kompozytowych TMMC w procesie azotowania laserowego gazowego stopu tytanu Ti6Al4V”, *Weld. Technol. Rev.*, t. 88, nr 6, cze. 2016, doi: 10.26628/wtr.v88i6.627.
- [258] M. Moravej i D. Mantovani, „Biodegradable Metals for Cardiovascular Stent Application: Interests and New Opportunities”, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 12, nr 7, s. 4250–4270, cze. 2011, doi: 10.3390/ijms12074250.
- [259] H. Hermawan i D. Mantovani, „Process of prototyping coronary stents from biodegradable Fe-Mn alloys”, *Acta Biomater.*, t. 9, nr 10, s. 8585–8592, lis. 2013, doi: 10.1016/j.actbio.2013.04.027.
- [260] Y. Zhang, S. Li, D. Li, Y. Li, H. He, i C. Shu, „Enhanced Mechanical Performance of a Biodegradable Fe–Mn Alloy Manufactured by Metal Injection Molding and Minor Carbon Addition”, *Metals*, t. 12, nr 5, s. 884, maj 2022, doi: 10.3390/met12050884.
- [261] P. Mariot, M. A. Leeflang, L. Schaeffer, i J. Zhou, „An investigation on the properties of injection-molded pure iron potentially for biodegradable stent application”, *Powder Technol.*, t. 294, s. 226–235, cze. 2016, doi: 10.1016/j.powtec.2016.02.042.
- [262] H. Fayazfar *et al.*, „A critical review of powder-based additive manufacturing of ferrous alloys: Process parameters, microstructure and mechanical properties”, *Mater. Des.*, t. 144, s. 98–128, kwi. 2018, doi: 10.1016/j.matdes.2018.02.018.
- [263] J. Cheng i Y. F. Zheng, „*In vitro* study on newly designed biodegradable Fe-X composites (X = W, CNT) prepared by spark plasma sintering”, *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, t. 101B, nr 4, s. 485–497, maj 2013, doi: 10.1002/jbm.b.32783.
- [264] T. Huang, J. Cheng, i Y. F. Zheng, „*In vitro* degradation and biocompatibility of Fe–Pd and Fe–Pt composites fabricated by spark plasma sintering”, *Mater. Sci. Eng. C*, t. 35, s. 43–53, luty 2014, doi: 10.1016/j.msec.2013.10.023.
- [265] M. Madej, B. Leszczyńska-Madej, i D. Garbiec, „Effect of Sintering Temperature and Iron Addition on Properties and Microstructure of High Speed Steel Based Materials Produced by Spark Plasma Sintering Method”, *Materials*, t. 15, nr 21, s. 7607, paź. 2022, doi: 10.3390/ma15217607.
- [266] „Role of Grain Size and Recrystallization Texture in the Corrosion Behavior of Pure Iron in Acidic Medium”. Dostęp: 4 lipca 2025. [Online]. Dostępne na: <https://www.mdpi.com/2075-4701/13/2/388>

- [267] P. K. Rai i A. Gupta, „Review—Electroforming Process for Microsystems Fabrication”, *J. Electrochem. Soc.*, t. 170, nr 12, s. 123510, grudz. 2023, doi: 10.1149/1945-7111/ad0d16.
- [268] B. Abadi, N. Goshtasbi, S. Bolourian, J. Tahsili, M. Adeli-Sardou, i H. Forootanfar, „Electrospun hybrid nanofibers: Fabrication, characterization, and biomedical applications”, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, t. 10, s. 986975, grudz. 2022, doi: 10.3389/fbioe.2022.986975.
- [269] A. M. Sousa, R. Branco, P. V. Morais, M. F. Pereira, A. M. Amaro, i A. P. Piedade, „Evaluation of the interface of metallic-coated biodegradable polymeric stents with prokaryotic and eukaryotic cells”, *Bioact. Mater.*, t. 46, s. 55–81, kwi. 2025, doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.12.003.
- [270] S. S. Venkatraman, L. P. Tan, J. F. D. Joso, Y. C. F. Boey, i X. Wang, „Biodegradable stents with elastic memory”, *Biomaterials*, t. 27, nr 8, s. 1573–1578, mar. 2006, doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.09.002.
- [271] Y. Qin *et al.*, „Additive manufacturing of biodegradable metals: Current research status and future perspectives”, *Acta Biomater.*, t. 98, s. 3–22, paź. 2019, doi: 10.1016/j.actbio.2019.04.046.
- [272] S. Wackenrohr *et al.*, „Corrosion fatigue behavior of electron beam melted iron in simulated body fluid”, *Npj Mater. Degrad.*, t. 6, nr 1, s. 18, mar. 2022, doi: 10.1038/s41529-022-00226-4.
- [273] N. E. Putra *et al.*, „Extrusion-based 3D printed biodegradable porous iron”, *Acta Biomater.*, t. 121, s. 741–756, luty 2021, doi: 10.1016/j.actbio.2020.11.022.
- [274] N. E. Putra *et al.*, „Extrusion-based 3D printing of *ex situ*-alloyed highly biodegradable MRI-friendly porous iron-manganese scaffolds”, *Acta Biomater.*, t. 134, s. 774–790, paź. 2021, doi: 10.1016/j.actbio.2021.07.042.
- [275] Y. Zhang *et al.*, „Recent advances in Fe-based bioresorbable stents: Materials design and biosafety”, *Bioact. Mater.*, t. 31, s. 333–354, sty. 2024, doi: 10.1016/j.bioactmat.2023.07.024.
- [276] H. Ö. Gülsoy i R. M. German, „Production of micro-porous austenitic stainless steel by powder injection molding”, *Scr. Mater.*, t. 58, nr 4, s. 295–298, luty 2008, doi: 10.1016/j.scriptamat.2007.10.004.
- [277] A. Hassan i I. A. Alnaser, „A Review of Different Manufacturing Methods of Metallic Foams”, *ACS Omega*, t. 9, nr 6, s. 6280–6295, luty 2024, doi: 10.1021/acsomega.3c08613.

- [278] T. Fujii, S. Saito, i Y. Shimamura, „Fabrication of Porous Steels via Space Holder Technique and Their Mechanical Properties”, *Mater. Trans.*, t. 64, nr 7, s. 1638–1644, lip. 2023, doi: 10.2320/matertrans.mt-z2023002.
- [279] V. Čákyová *et al.*, „Biodegradable iron-based foams prepared by the space holder technique using urea”, *J. Appl. Electrochem.*, t. 54, nr 3, s. 625–634, mar. 2024, doi: 10.1007/s10800-023-01993-x.
- [280] G. Gašior, M. Grodzicka, T. Jędrzejewski, M. Wiśniewski, i A. Radtke, „Comparative Study of Porous Iron Foams for Biodegradable Implants: Structural Analysis and *In vitro* Assessment”, *J. Funct. Biomater.*, t. 14, nr 6, s. 293, maj 2023, doi: 10.3390/jfb14060293.
- [281] Y. Li *et al.*, „Additively manufactured functionally graded biodegradable porous iron”, *Acta Biomater.*, t. 96, s. 646–661, wrz. 2019, doi: 10.1016/j.actbio.2019.07.013.
- [282] D. Carluccio *et al.*, „Additively manufactured iron-manganese for biodegradable porous load-bearing bone scaffold applications”, *Acta Biomater.*, t. 103, s. 346–360, luty 2020, doi: 10.1016/j.actbio.2019.12.018.
- [283] Y. Deng *et al.*, „Corroded iron stent increases fibrin deposition and promotes endothelialization after stenting”, *Bioeng. Transl. Med.*, t. 8, nr 3, maj 2023, doi: 10.1002/btm2.10469.
- [284] P. P. Mueller *et al.*, „Histological and molecular evaluation of iron as degradable medical implant material in a murine animal model”, *J. Biomed. Mater. Res. A*, t. 100A, nr 11, s. 2881–2889, lis. 2012, doi: 10.1002/jbm.a.34223.
- [285] C.-C. Tai *et al.*, „Biocompatibility and Biological Performance Evaluation of Additive-Manufactured Bioabsorbable Iron-Based Porous Suture Anchor in a Rabbit Model”, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 22, nr 14, s. 7368, lip. 2021, doi: 10.3390/ijms22147368.
- [286] B. N. Galimzyanov, G. A. Nikiforov, S. G. Anikeev, N. V. Artyukhova, i A. V. Mokshin, „A Unified Empirical Equation for Determining the Mechanical Properties of Porous NiTi Alloy: From Nanoporosity to Microporosity”, *Crystals*, t. 13, nr 12, s. 1656, lis. 2023, doi: 10.3390/cryst13121656.
- [287] P. Sharma i P. M. Pandey, „Morphological and mechanical characterization of topologically ordered open cell porous iron foam fabricated using 3D printing and pressureless microwave sintering”, *Mater. Des.*, t. 160, s. 442–454, grudz. 2018, doi: 10.1016/j.matdes.2018.09.029.

- [288] Q. Feng *et al.*, „Characterization and *in vivo* evaluation of a bio-corrodible nitrated iron stent”, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, t. 24, nr 3, s. 713–724, mar. 2013, doi: 10.1007/s10856-012-4823-z.
- [289] H. Matsuda i Y. Suzuki, „Long-term (beyond 5 years) clinical impact of Xience EVEROLIMUS-ELUTING stent implantation”, *Health Sci. Rep.*, t. 4, nr 3, wrz. 2021, doi: 10.1002/hsr2.365.
- [290] W. Zhang *et al.*, „Maglev-fabricated long and biodegradable stent for interventional treatment of peripheral vessels”, *Nat. Commun.*, t. 15, nr 1, wrz. 2024, doi: 10.1038/s41467-024-52288-4.
- [291] 张德元, 林文娇, 刘香东, i 王文斌, „Bioabsorbable medical device or medical device component and associated preparation method”, WO2013152728A1, 17 października 2013 Dostęp: 9 lipca 2025. [Online]. Dostępne na: <https://patents.google.com/patent/WO2013152728A1/en>
- [292] X. Miao, J. Hu, Y. Xu, J. Su, i Y. Jing, „Review on mechanical properties of metal lattice structures”, *Compos. Struct.*, t. 342, s. 118267, sie. 2024, doi: 10.1016/j.compstruct.2024.118267.
- [293] B. Wegener *et al.*, „Development of a novel biodegradable porous iron-based implant for bone replacement”, *Sci. Rep.*, t. 10, nr 1, cze. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-66289-y.
- [294] O. Rybalchenko *et al.*, „Structure Optimization of a Fe–Mn–Pd Alloy by Equal-Channel Angular Pressing for Biomedical Use”, *Materials*, t. 16, nr 1, s. 45, grudz. 2022, doi: 10.3390/ma16010045.
- [295] B. Liu i Y. F. Zheng, „Effects of alloying elements (Mn, Co, Al, W, Sn, B, C and S) on biodegradability and *in vitro* biocompatibility of pure iron”, *Acta Biomater.*, t. 7, nr 3, s. 1407–1420, mar. 2011, doi: 10.1016/j.actbio.2010.11.001.
- [296] M. Schinhammer, A. C. Hännzi, J. F. Löffler, i P. J. Uggowitzer, „Design strategy for biodegradable Fe-based alloys for medical applications☆”, *Acta Biomater.*, t. 6, nr 5, s. 1705–1713, maj 2010, doi: 10.1016/j.actbio.2009.07.039.
- [297] B. Deng, D. Zhang, Y. Dai, S. Lin, Y. Li, i C. Wen, „A biodegradable Fe-0.6Se alloy with superior strength and effective antibacterial and antitumor capabilities for orthopedic applications”, *Acta Biomater.*, t. 189, s. 633–650, lis. 2024, doi: 10.1016/j.actbio.2024.10.012.

- [298] Z. Wang *et al.*, „Modulation of Osteogenesis and Angiogenesis Activities Based on Ionic Release from Zn-Mg Alloys”, *Materials*, t. 15, nr 20, s. 7117, paź. 2022, doi: 10.3390/ma15207117.
- [299] M. Aschner, K. M. Erikson, i D. C. Dorman, „Manganese Dosimetry: Species Differences and Implications for Neurotoxicity”, *Crit. Rev. Toxicol.*, t. 35, nr 1, s. 1–32, sty. 2005, doi: 10.1080/10408440590905920.
- [300] H. Hermawan, D. Dubé, i D. Mantovani, „Degradable metallic biomaterials: Design and development of Fe-Mn alloys for stents”, *J. Biomed. Mater. Res. A*, t. 9999A, s. NA-NA, 2009, doi: 10.1002/jbm.a.32224.
- [301] I. E. Dag, F. Kilic, M. Panigrahi, i B. Avar, „Microstructure, Mechanical Properties, and Antibacterial Performance of Novel Fe-Mn-Zn Nanocrystalline Alloys Produced by Mechanical Alloying”, *Adv. Eng. Mater.*, t. 27, nr 12, cze. 2025, doi: 10.1002/adem.202500049.
- [302] X. Huang, X. Li, Y. Zhao, D. Yin, i M.-C. Zhao, „Microwave sintered multifunctional Fe–30Mn– $x$  Cu biomedical alloys: microstructure, mechanical properties, MRI compatibility, biodegradation, antibacterial activity, cytocompatibility, and osteogenic differentiation”, *J. Mater. Chem. B*, t. 13, nr 36, s. 11353–11370, 2025, doi: 10.1039/D5TB00640F.
- [303] T. Yang *et al.*, „Material properties of degradable alloy Fe–30Mn–0.6N and its effect on ferroptosis in synoviocytes”, *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, t. 111, nr 1, s. 127–139, sty. 2023, doi: 10.1002/jbm.b.35139.
- [304] A. Gebert *et al.*, „Corrosion studies on Fe-30Mn-1C alloy in chloride-containing solutions with view to biomedical application”, 2019, doi: 10.48550/ARXIV.1904.04611.
- [305] A. Bartkowska *et al.*, „Biodegradable porous FeMn( $-x$ Ag) alloys: assessment of cytocompatibility, mechanical, magnetic and antibiofilm properties”, *Mater. Adv.*, t. 4, nr 2, s. 616–630, 2023, doi: 10.1039/d2ma00867j.
- [306] S. Ajami *et al.*, „*In vitro* Assessment of the Neuro-Compatibility of Fe-20Mn as a Potential Bioresorbable Material for Craniofacial Surgery”, *Medicina (Mex.)*, t. 60, nr 3, s. 440, mar. 2024, doi: 10.3390/medicina60030440.
- [307] K. C. Gurol, M. Aschner, D. R. Smith, i S. Mukhopadhyay, „Role of excretion in manganese homeostasis and neurotoxicity: a historical perspective”, *Am. J. Physiol.-Gastrointest. Liver Physiol.*, t. 322, nr 1, s. G79–G92, sty. 2022, doi: 10.1152/ajpgi.00299.2021.

- [308] H. Hermawan, A. Purnama, D. Dube, J. Couet, i D. Mantovani, „Fe–Mn alloys for metallic biodegradable stents: Degradation and cell viability studies☆”, *Acta Biomater.*, t. 6, nr 5, s. 1852–1860, maj 2010, doi: 10.1016/j.actbio.2009.11.025.
- [309] H. Yang *et al.*, „Alloying design of biodegradable zinc as promising bone implants for load-bearing applications”, *Nat. Commun.*, t. 11, nr 1, s. 401, sty. 2020, doi: 10.1038/s41467-019-14153-7.
- [310] I. Limón *et al.*, „A Review of Additive Manufacturing of Biodegradable Fe and Zn Alloys for Medical Implants Using Laser Powder Bed Fusion (LPBF)”, *Materials*, t. 17, nr 24, s. 6220, sty. 2024, doi: 10.3390/ma17246220.
- [311] P. Li *et al.*, „Zinc based biodegradable metals for bone repair and regeneration: Bioactivity and molecular mechanisms”, *Mater. Today Bio*, t. 25, s. 100932, kwi. 2024, doi: 10.1016/j.mtbio.2023.100932.
- [312] R. G. Estrada, N. S. Fagali, M. Multigner, i M. Liebllich, „Past, Present, and Future of Fe-Mg Bioresorbable Alloys for Medical Applications”, *JOM*, t. 77, nr 6, s. 4445–4455, cze. 2025, doi: 10.1007/s11837-025-07216-2.
- [313] L. Wei i Z. Gao, „Recent research advances on corrosion mechanism and protection, and novel coating materials of magnesium alloys: a review”, *RSC Adv.*, t. 13, nr 12, s. 8427–8463, 2023, doi: 10.1039/D2RA07829E.
- [314] R. G. Estrada, M. Multigner, M. Liebllich, S. Fajardo, i J. Rams, „Effect of Magnesium Addition and High Energy Processing on the Degradation Behavior of Iron Powder in Modified Hanks’ Solution for Bioabsorbable Implant Applications”, *Metals*, t. 12, nr 1, s. 78, sty. 2022, doi: 10.3390/met12010078.
- [315] A. Alsakkaf *et al.*, „Development of Fe-Mg alloys with intermediate degradation kinetics as potential biodegradable bone implants”, *Mater. Today Commun.*, t. 41, s. 110609, grudz. 2024, doi: 10.1016/j.mtcomm.2024.110609.
- [316] R. Gorejová *et al.*, „Corrosion Behavior of Zn, Fe and Fe-Zn Powder Materials Prepared via Uniaxial Compression”, *Materials*, t. 14, nr 17, s. 4983, sie. 2021, doi: 10.3390/ma14174983.
- [317] S. Zhang, L. Sun, R. Song, i C. Cai, „Wetting characteristics of Zn on Fe surfaces and its influencing factors: Molecular dynamics simulation”, *Surf. Interfaces*, t. 38, s. 102815, cze. 2023, doi: 10.1016/j.surfin.2023.102815.
- [318] H. Helmholz *et al.*, „Regression models for the prediction of the influence of magnesium ions on primary endothelial cell (HUVEC) proliferation and migration”, *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, t. 27, s. 2711–2718, cze. 2025, doi: 10.1016/j.csbj.2025.06.023.

- [319] T. Zhang, W. Wang, J. Liu, L. Wang, Y. Tang, i K. Wang, „A review on magnesium alloys for biomedical applications”, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, t. 10, s. 953344, sie. 2022, doi: 10.3389/fbioe.2022.953344.
- [320] Z. Hou *et al.*, „The biological responses and mechanisms of endothelial cells to magnesium alloy”, *Regen. Biomater.*, t. 8, nr 3, s. rbab017, maj 2021, doi: 10.1093/rb/rbab017.
- [321] Z. Ma, M. Gao, D. Na, Y. Li, L. Tan, i K. Yang, „Study on a biodegradable antibacterial Fe-Mn-C-Cu alloy as urinary implant material”, *Mater. Sci. Eng. C*, t. 103, s. 109718, paź. 2019, doi: 10.1016/j.msec.2019.05.003.
- [322] S. Wei, Z. Ma, L. Tan, J. Chen, R. D. K. Misra, i K. Yang, „Effect of copper content on the biodegradation behavior of Fe-Mn-C alloy system”, *Mater. Technol.*, t. 37, nr 9, s. 1109–1119, lip. 2022, doi: 10.1080/10667857.2021.1922156.
- [323] B. Deng *et al.*, „Study on a Novel Biodegradable and Antibacterial Fe-Based Alloy Prepared by Microwave Sintering”, *Materials*, t. 14, nr 14, s. 3784, lip. 2021, doi: 10.3390/ma14143784.
- [324] B. Paul *et al.*, „Inherent Antibacterial Properties of Biodegradable FeMnC(Cu) Alloys for Implant Application”, *ACS Appl. Bio Mater.*, t. 7, nr 2, s. 839–852, luty 2024, doi: 10.1021/acsabm.3c00835.
- [325] C. Tonna, C. Wang, D. Mei, S. V. Lamaka, M. L. Zheludkevich, i J. Buhagiar, „Biodegradation behaviour of Fe-based alloys in Hanks’ Balanced Salt Solutions: Part I. material characterisation and corrosion testing”, *Bioact. Mater.*, t. 7, s. 426–440, cze. 2021, doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.05.048.
- [326] V. P. M. Rabeeh i T. Hanas, „Progress in manufacturing and processing of degradable Fe-based implants: a review”, *Prog. Biomater.*, t. 11, s. 163–191, maj 2022, doi: 10.1007/s40204-022-00189-4.
- [327] B. Wegener *et al.*, „Microstructure, cytotoxicity and corrosion of powder-metallurgical iron alloys for biodegradable bone replacement materials”, *Mater. Sci. Eng. B*, t. 176, nr 20, s. 1789–1796, grudz. 2011, doi: 10.1016/j.mseb.2011.04.017.
- [328] R. Oriňaková *et al.*, „Combined Effect of Phosphate and Polymer Coating on Cytotoxicity and Hemocompatibility of Iron Foams”, *Powder Metall. Prog.*, t. 21, nr 2, s. 39–49, grudz. 2021, doi: 10.2478/pmp-2021-0005.

- [329] M. A. Maruf, M. Noor-A-Alam, W. Haider, i I. Shabib, „Enhancing controlled and uniform degradation of Fe by incorporating Mg and Zn aimed for bio-degradable material applications”, *Mater. Chem. Phys.*, t. 285, s. 126171, cze. 2022, doi: 10.1016/j.matchemphys.2022.126171.
- [330] J. T. Krüger *et al.*, „FeMn with Phases of a Degradable Ag Alloy for Residue-Free and Adapted Bioresorbability”, *J. Funct. Biomater.*, t. 13, nr 4, s. 185, grudz. 2022, doi: 10.3390/jfb13040185.
- [331] S. Mandal, V. Kishore, M. Bose, S. K. Nandi, i M. Roy, „*In vitro* and *in vivo* degradability, biocompatibility and antimicrobial characteristics of Cu added iron-manganese alloy”, *J. Mater. Sci. Technol.*, t. 84, s. 159–172, wrz. 2021, doi: 10.1016/j.jmst.2020.12.029.
- [332] S. Lu *et al.*, „A novel biodegradable high nitrogen iron alloy with simultaneous enhancement of corrosion rate and local corrosion resistance”, *J. Mater. Sci. Technol.*, t. 152, s. 94–99, lip. 2023, doi: 10.1016/j.jmst.2023.01.009.
- [333] A. A. Oliver *et al.*, „Evaluation of FeMnN alloy bioresorbable flow diverting stents in the rabbit abdominal aorta”, *Bioact. Mater.*, t. 48, s. 18–28, cze. 2025, doi: 10.1016/j.bioactmat.2025.01.039.
- [334] S. Lu *et al.*, „Biodegradable high-nitrogen iron alloy anastomotic staples: *In vitro* and *in vivo* studies”, *Bioact. Mater.*, t. 40, s. 34–46, paź. 2024, doi: 10.1016/j.bioactmat.2024.06.005.
- [335] J.-S. Lee *et al.*, „Effect of carbon addition on the passivity of hypoeutectic high chromium cast irons”, *RSC Adv.*, t. 13, nr 1, s. 586–593, 2023, doi: 10.1039/D2RA06902D.
- [336] T. Yu, Y. Su, J. Li, H. Fu, Z. Si, i X. Liu, „Simulation and Microstructural Analysis of Twin-Induced Plasticity Steel Cylinder Deep Drawing”, *Materials*, t. 16, nr 18, s. 6264, wrz. 2023, doi: 10.3390/ma16186264.
- [337] G. Yang i J.-K. Kim, „An Overview of High Yield Strength Twinning-Induced Plasticity Steels”, *Metals*, t. 11, nr 1, s. 124, sty. 2021, doi: 10.3390/met11010124.
- [338] M. Schinhammer, C. M. Pecnik, F. Rechberger, A. C. Hänzi, J. F. Löffler, i P. J. Uggowitzer, „Recrystallization behavior, microstructure evolution and mechanical properties of biodegradable Fe–Mn–C(–Pd) TWIP alloys”, *Acta Mater.*, t. 60, nr 6–7, s. 2746–2756, kwi. 2012, doi: 10.1016/j.actamat.2012.01.041.

- [339] J. Čapek, K. Stehlíková, A. Michalcová, Š. Msallamová, i D. Vojtěch, „Microstructure, mechanical and corrosion properties of biodegradable powder metallurgical Fe-2 wt% X (X = Pd, Ag and C) alloys”, *Mater. Chem. Phys.*, t. 181, s. 501–511, wrz. 2016, doi: 10.1016/j.matchemphys.2016.06.087.
- [340] S. Karimi *et al.*, „Role of cementite morphology on corrosion layer formation of high-strength carbon steels in sweet and sour environments”, *Corros. Sci.*, t. 214, s. 111031, kwi. 2023, doi: 10.1016/j.corsci.2023.111031.
- [341] C. Shuai, S. Li, G. Wang, Y. Yang, S. Peng, i C. Gao, „Strong corrosion induced by carbon nanotubes to accelerate Fe biodegradation”, *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, t. 104, s. 109935, lis. 2019, doi: 10.1016/j.msec.2019.109935.
- [342] O. Rybalchenko *et al.*, „Relationship Between Structure and Functional Properties of Ultrafine-Grained Fe-Mn-Si Alloys for Temporary Implants”, *Crystals*, t. 15, nr 5, s. 424, kwi. 2025, doi: 10.3390/cryst15050424.
- [343] A. Abbas, K.-C. Chang, K.-M. Lin, i H.-C. Lin, „Investigating the Shape Memory Effect and Corrosion Resistance of the Fe-(17-2x) Mn-6Si-xNi-yCr-0.3C Alloys (x = 0, 1, 2, 3, 4; y = 0, 1, 3, 5)”, *Inorganics*, t. 12, nr 10, s. 262, paź. 2024, doi: 10.3390/inorganics12100262.
- [344] L. C. Trincă *et al.*, „Evaluation of *in vitro* corrosion resistance and *in vivo* osseointegration properties of a FeMnSiCa alloy as potential degradable implant biomaterial”, *Mater. Sci. Eng. C*, t. 118, s. 111436, sty. 2021, doi: 10.1016/j.msec.2020.111436.
- [345] P. Liu *et al.*, „Investigation of microstructure and corrosion behavior of weathering steel in aqueous solution containing different anions for simulating service environments”, *Corros. Sci.*, t. 170, s. 108686, lip. 2020, doi: 10.1016/j.corsci.2020.108686.
- [346] R. JUGDAOHSINGH, „SILICON AND BONE HEALTH”, *J. Nutr. Health Aging*, t. 11, nr 2, s. 99–110, 2007.
- [347] P. Uribe *et al.*, „Soluble silica stimulates osteogenic differentiation and gap junction communication in human dental follicle cells”, *Sci. Rep.*, t. 10, nr 1, s. 9923, cze. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-66939-1.
- [348] A. M. Roman *et al.*, „In-Vitro Analysis of FeMn-Si Smart Biodegradable Alloy”, *Materials*, t. 15, nr 2, s. 568, sty. 2022, doi: 10.3390/ma15020568.

- [349] I. Kirkovska, V. Homolová, I. Petryshynets, i T. Csanádi, „The Influence of the Third Element on Nano-Mechanical Properties of Iron Borides FeB and Fe<sub>2</sub>B Formed in Fe-B-X (X = C, Cr, Mn, V, W, Mn + V) Alloys”, *Materials*, t. 13, nr 18, s. 4155, sty. 2020, doi: 10.3390/ma13184155.
- [350] Z. Liu *et al.*, „Microstructure evolution and mechanical properties of Fe–Cr–B alloy during directional solidification”, *J. Mater. Res. Technol.*, t. 38, s. 5849–5855, wrz. 2025, doi: 10.1016/j.jmrt.2025.09.061.
- [351] M. Zabihi-Gargari, M. Emami, H. R. Shahverdi, i M. Askari-Paykani, „Influence of boron addition on microstructure and mechanical properties of medium-Mn advanced high-strength steel”, *J. Mater. Res. Technol.*, t. 29, s. 5317–5329, mar. 2024, doi: 10.1016/j.jmrt.2024.03.021.
- [352] M. A. L. Hernandez-Rodriguez, D. A. Laverde-Cataño, D. Lozano, G. Martinez-Cazares, i Y. Bedolla-Gil, „Influence of Boron Addition on the Microstructure and the Corrosion Resistance of CoCrMo Alloy”, *Metals*, t. 9, nr 3, s. 307, mar. 2019, doi: 10.3390/met9030307.
- [353] O. Yıldırım, M. Seçme, Y. Dodurga, G. A. Mete, i S. M. Fenkci, „*In vitro* Effects of Boric Acid on Cell Cycle, Apoptosis, and miRNAs in Medullary Thyroid Cancer Cells”, *Biol. Trace Elem. Res.*, t. 203, nr 2, s. 799–809, luty 2025, doi: 10.1007/s12011-024-04188-3.
- [354] B. Deng *et al.*, „Multi-scale strengthened Fe-1Se alloy with antibacterial and antitumor properties for orthopedic applications”, *Acta Biomater.*, lis. 2025, doi: 10.1016/j.actbio.2025.10.064.
- [355] S. A. Dabravolski, V. N. Sukhorukov, A. A. Melnichenko, V. A. Khotina, i A. N. Orekhov, „The Role of Selenium in Atherosclerosis Development, Progression, Prevention and Treatment”, *Biomedicines*, t. 11, nr 7, s. 2010, lip. 2023, doi: 10.3390/biomedicines11072010.
- [356] F. F. Rios-Pimentel, M. M. Méndez-González, i M. García-Rocha, „A short review: hydroxyapatite coatings for metallic implants”, *Heat Treat. Surf. Eng.*, t. 5, nr 1, s. 2202002, grudz. 2023, doi: 10.1080/25787616.2023.2202002.
- [357] G. S. Hikku, C. Arthi, R. B. Jeen Robert, K. Jeyasubramanian, i R. Murugesan, „Calcium phosphate conversion technique: A versatile route to develop corrosion resistant hydroxyapatite coating over Mg/Mg alloys based implants”, *J. Magnes. Alloys*, t. 10, nr 7, s. 1821–1845, lip. 2022, doi: 10.1016/j.jma.2022.06.005.

- [358] M. Montesissa, V. Tommasini, K. Rubini, M. Boi, N. Baldini, i E. Boanini, „State of Art and Perspective of Calcium Phosphate-Based Coatings Coupled with Bioactive Compounds for Orthopedic Applications”, *Nanomaterials*, t. 15, nr 15, s. 1199, sty. 2025, doi: 10.3390/nano15151199.
- [359] R. Drevet, J. Fauré, i H. Benhayoune, „Bioactive Calcium Phosphate Coatings for Bone Implant Applications: A Review”, *Coatings*, t. 13, nr 6, s. 1091, cze. 2023, doi: 10.3390/coatings13061091.
- [360] R. Oriňaková *et al.*, „Study of Electrochemical Deposition and Degradation of Hydroxyapatite Coated Iron Biomaterials”, *Int. J. Electrochem. Sci.*, t. 10, nr 1, s. 659–670, sty. 2015, doi: 10.1016/S1452-3981(23)05021-6.
- [361] S. Shadanbaz i G. J. Dias, „Calcium phosphate coatings on magnesium alloys for biomedical applications: A review”, *Acta Biomater.*, t. 8, nr 1, s. 20–30, sty. 2012, doi: 10.1016/j.actbio.2011.10.016.
- [362] M. AhadiParsa, H. Eivaz Mohammadloo, S. M. Mirabedini, i S. Roshan, „Bio-corrosion assessment and surface study of hydroxyapatite-coated AZ31 Mg alloy pre-treated with vinyl tri-ethoxy silane”, *Mater. Chem. Phys.*, t. 287, s. 126147, sie. 2022, doi: 10.1016/j.matchemphys.2022.126147.
- [363] A. A., R. K., i S. N. T. S. N., „Cathodic electrodeposition of zinc–zinc phosphate–calcium phosphate composite coatings on pure iron for biodegradable implant applications”, *New J. Chem.*, t. 44, nr 16, s. 6475–6489, 2020, doi: 10.1039/D0NJ00991A.
- [364] S. Nilawar, M. Uddin, i K. Chatterjee, „Surface engineering of biodegradable implants: emerging trends in bioactive ceramic coatings and mechanical treatments”, *Mater. Adv.*, t. 2, nr 24, s. 7820–7841, 2021, doi: 10.1039/D1MA00733E.
- [365] A. Esmailnejad i B. Yarmand, „Improving biocompatibility and corrosion behavior of biodegradable zinc implant using a calcium zinc phosphate layer sealed by hydroxyapatite/polylactic acid”, *Surf. Coat. Technol.*, t. 516, s. 132760, lis. 2025, doi: 10.1016/j.surfcoat.2025.132760.
- [366] *Nanostructured Anodic Metal Oxides*. Elsevier, 2020. doi: 10.1016/C2017-0-04824-3.
- [367] Y. L. Zhou, M. Niinomi, T. Akahori, H. Fukui, i H. Toda, „Corrosion resistance and biocompatibility of Ti–Ta alloys for biomedical applications”, *Mater. Sci. Eng. A*, t. 398, nr 1, s. 28–36, maj 2005, doi: 10.1016/j.msea.2005.03.032.

- [368] X. Gai *et al.*, „Electrochemical behaviour of passive film formed on the surface of Ti-6Al-4V alloys fabricated by electron beam melting”, *Corros. Sci.*, t. 145, s. 80–89, grudz. 2018, doi: 10.1016/j.corsci.2018.09.010.
- [369] P. Khajavi *et al.*, „Tetragonal phase stability maps of ceria-yttria co-doped zirconia: From powders to sintered ceramics”, *Ceram. Int.*, t. 46, nr 7, s. 9396–9405, maj 2020, doi: 10.1016/j.ceramint.2019.12.199.
- [370] G. S. Kaliaraj, V. Vishwakarma, K. Kirubaharan, T. Dharini, D. Ramachandran, i B. Muthaiah, „Corrosion and biocompatibility behaviour of zirconia coating by EBPVD for biomedical applications”, *Surf. Coat. Technol.*, t. 334, s. 336–343, sty. 2018, doi: 10.1016/j.surfcoat.2017.11.047.
- [371] S. Jena i B. P. Swain, „Surface Passivation and Surface Treatment of Coating Materials”, w *Advances in Mechanical Coating*, B. P. Swain, Red., w *Materials Horizons: From Nature to Nanomaterials.*, Singapore: Springer Nature Singapore, 2025, s. 337–365. doi: 10.1007/978-981-96-7484-8\_11.
- [372] J. Zong, Q. He, Y. Liu, M. Qiu, J. Wu, i B. Hu, „Advances in the development of biodegradable coronary stents: A translational perspective”, *Mater. Today Bio*, t. 16, s. 100368, grudz. 2022, doi: 10.1016/j.mtbio.2022.100368.
- [373] Y. Song, B. Li, H. Chen, i Z. Yu, „Research progress of absorbable stents”, *Int. J. Med. Sci.*, t. 21, nr 2, s. 404–412, 2024, doi: 10.7150/ijms.90012.
- [374] L. Sun *et al.*, „Biodegradable Metal-Based Stents: Advances, Challenges, and Prospects”, *J. Funct. Biomater.*, t. 16, nr 9, s. 315, wrz. 2025, doi: 10.3390/jfb16090315.
- [375] Y. Qi *et al.*, „Strategy of Metal–Polymer Composite Stent To Accelerate Biodegradation of Iron-Based Biomaterials”, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, t. 10, nr 1, s. 182–192, sty. 2018, doi: 10.1021/acsami.7b15206.
- [376] H. Zhang *et al.*, „A Biodegradable Metal-Polymer Composite Stent Safe and Effective on Physiological and Serum-Containing Biomimetic Conditions”, *Adv. Healthc. Mater.*, t. 11, nr 22, s. 2201740, 2022, doi: 10.1002/adhm.202201740.
- [377] A. S. Udriște, A. C. Burdușel, A.-G. Niculescu, M. Rădulescu, i A. M. Grumezescu, „Coatings for Cardiovascular Stents—An Up-to-Date Review”, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 25, nr 2, s. 1078, sty. 2024, doi: 10.3390/ijms25021078.

- [378] T. Koppara, E. Wittchow, R. A. Byrne, G. Bayer, T. Diener, i M. Joner, „Permanent and biodegradable polymer coatings in the absence of antiproliferative drugs in a porcine model of coronary artery stenting”. Dostęp: 13 listopada 2025. [Online]. Dostępne na: <https://eurointervention.pcronline.com/article/permanent-and-biodegradable-polymer-coatings-in-the-absence-of-antiproliferative-drugs-in-a-porcine-model-of-coronary-artery-stenting?>
- [379] J. Rao, H. P. Bei, Y. Yang, Y. Liu, H. Lin, i X. Zhao, „Nitric Oxide-Producing Cardiovascular Stent Coatings for Prevention of Thrombosis and Restenosis”, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, t. 8, s. 578, cze. 2020, doi: 10.3389/fbioe.2020.00578.
- [380] A. W. Bridges i A. J. García, „Anti-Inflammatory Polymeric Coatings for Implantable Biomaterials and Devices”, *J. Diabetes Sci. Technol. Online*, t. 2, nr 6, s. 984–994, lis. 2008, doi: 10.1177/193229680800200628.
- [381] R. Donate, R. Paz, Á. Quintana, P. Bordón, i M. Monzón, „Calcium Carbonate Coating of 3D-Printed PLA Scaffolds Intended for Biomedical Applications”, *Polymers*, t. 15, nr 11, s. 2506, sty. 2023, doi: 10.3390/polym15112506.
- [382] I. Rykowska, I. Nowak, i R. Nowak, „Drug-Eluting Stents and Balloons—Materials, Structure Designs, and Coating Techniques: A Review”, *Molecules*, t. 25, nr 20, s. 4624, sty. 2020, doi: 10.3390/molecules25204624.
- [383] N. G. Khouri, J. O. Bahú, C. Blanco-Llamero, P. Severino, V. O. C. Concha, i E. B. Souto, „Polylactic acid (PLA): Properties, synthesis, and biomedical applications – A review of the literature”, *J. Mol. Struct.*, t. 1309, s. 138243, sie. 2024, doi: 10.1016/j.molstruc.2024.138243.
- [384] S. Knigge, M. Mueller, L. Fricke, T. Schilling, i B. Glasmacher, „*In vitro* Investigation of Corrosion Control of Magnesium with Degradable Polycaprolactone Coatings for Cardiovascular Grafts”, *Coatings*, t. 13, nr 1, s. 94, sty. 2023, doi: 10.3390/coatings13010094.
- [385] J. Wang *et al.*, „A surface-eroding poly(1,3-trimethylene carbonate) coating for fully biodegradable magnesium-based stent applications: toward better biofunction, biodegradation and biocompatibility”, *Acta Biomater.*, t. 9, nr 10, s. 8678–8689, lis. 2013, doi: 10.1016/j.actbio.2013.02.041.
- [386] G. Zhu i S. P. Schwendeman, „Stabilization of proteins encapsulated in cylindrical poly(lactide-co-glycolide) implants: mechanism of stabilization by basic additives”, *Pharm. Res.*, t. 17, nr 3, s. 351–357, mar. 2000, doi: 10.1023/a:1007513425337.

- [387] C. Valverde, G. Lligadas, J. C. Ronda, M. Galià, i V. Cádiz, „Hydrolytic and enzymatic degradation studies of aliphatic 10-undecenoic acid-based polyesters”, *Polym. Degrad. Stab.*, t. 155, s. 84–94, wrz. 2018, doi: 10.1016/j.polymdegradstab.2018.07.012.
- [388] H. Mndlovu, P. Kumar, L. C. du Toit, i Y. E. Choonara, „A review of biomaterial degradation assessment approaches employed in the biomedical field”, *Npj Mater. Degrad.*, t. 8, nr 1, s. 66, lip. 2024, doi: 10.1038/s41529-024-00487-1.
- [389] B. Phillips, S. Vadiraja, R. LaDouceur, i B. Berrington, „The preparation of PLGA coating on nitinol wire for vascular stent applications”, *J. Coat. Technol. Res.*, t. 22, nr 4, s. 1451–1459, lip. 2025, doi: 10.1007/s11998-024-01051-x.
- [390] S. Hassan, M. N. Ali, i B. Ghafoor, „Evolutionary perspective of drug eluting stents: from thick polymer to polymer free approach”, *J. Cardiothorac. Surg.*, t. 17, s. 65, kwi. 2022, doi: 10.1186/s13019-022-01812-y.
- [391] H. Dong, F. Lin, A. R. Boccaccini, i S. Virtanen, „Corrosion behavior of biodegradable metals in two different simulated physiological solutions: Comparison of Mg, Zn and Fe”, *Corros. Sci.*, t. 182, s. 109278, kwi. 2021, doi: 10.1016/j.corsci.2021.109278.
- [392] H. Tamura, „The role of rusts in corrosion and corrosion protection of iron and steel”, *Corros. Sci.*, t. 50, nr 7, s. 1872–1883, lip. 2008, doi: 10.1016/j.corsci.2008.03.008.
- [393] R. de C. R. Rangel *et al.*, „Characterization of Iron Oxide Nanotubes Obtained by Anodic Oxidation for Biomedical Applications—*In vitro* Studies”, *Materials*, t. 17, nr 15, s. 3627, sty. 2024, doi: 10.3390/ma17153627.
- [394] A. S. Lozhkomoiev *et al.*, „Preparation and Properties of Iron Nanoparticle-Based Macroporous Scaffolds for Biodegradable Implants”, *Materials*, t. 15, nr 14, s. 4900, sty. 2022, doi: 10.3390/ma15144900.
- [395] A. H. M. Yusop, N. M. Daud, H. Nur, M. R. A. Kadir, i H. Hermawan, „Controlling the degradation kinetics of porous iron by poly(lactic-co-glycolic acid) infiltration for use as temporary medical implants”, *Sci. Rep.*, t. 5, nr 1, s. 11194, wrz. 2015, doi: 10.1038/srep11194.
- [396] M. Heiden, E. Nauman, i L. Stanciu, „Bioresorbable Fe-Mn and Fe-Mn-HA Materials for Orthopedic Implantation: Enhancing Degradation through Porosity Control”, *Adv. Healthc. Mater.*, t. 6, nr 13, s. 1700120, lip. 2017, doi: 10.1002/adhm.201700120.
- [397] Č. Donik, A. Kocijan, I. Paulin, M. Hočevar, P. Gregorčič, i M. Godec, „Improved biodegradability of Fe–Mn alloy after modification of surface chemistry and topography by a laser ablation”, *Appl. Surf. Sci.*, t. 453, s. 383–393, wrz. 2018, doi: 10.1016/j.apsusc.2018.05.066.

- [398] J. Čapek, J. Kubasek, i D. Vojtěch, „Microstructural, mechanical, corrosion and cytotoxicity characterization of the hot forged FeMn30(wt.%) alloy”, *Mater. Sci. Eng. C*, t. 58, s. 900–908, 2016, doi: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.09.049>.
- [399] E. Xiang *et al.*, „Surface Modification of Pure Zinc by Acid Etching: Accelerating the Corrosion Rate and Enhancing Biocompatibility and Antibacterial Characteristics”, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, t. 14, nr 19, s. 22554–22569, maj 2022, doi: 10.1021/acsa mi.2c00918.
- [400] L. Zhang *et al.*, „Surface modification on Zn-based biodegradable metals: recent advances and future perspectives”, *Surf. Sci. Technol.*, t. 3, nr 1, s. 35, paź. 2025, doi: 10.1007/s44251-025-00101-9.
- [401] L. M. de Andrade, C. Paternoster, P. Chevallier, S. Gambaro, P. Mengucci, i D. Mantovani, „Surface processing for iron-based degradable alloys: A preliminary study on the importance of acid pickling”, *Bioact. Mater.*, t. 11, s. 166–180, maj 2022, doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.09.026.
- [402] J. Cheng, T. Huang, i Y. F. Zheng, „Relatively uniform and accelerated degradation of pure iron coated with micro-patterned Au disc arrays”, *Mater. Sci. Eng. C*, t. 48, s. 679–687, mar. 2015, doi: 10.1016/j.msec.2014.12.053.
- [403] A. Francis, Y. Yang, S. Virtanen, i A. R. Boccaccini, „Iron and iron-based alloys for temporary cardiovascular applications”, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, t. 26, nr 3, s. 138, luty 2015, doi: 10.1007/s10856-015-5473-8.
- [404] P. Shah i S. Chandra, „Review on emergence of nanomaterial coatings in bio-engineered cardiovascular stents”, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, t. 70, s. 103224, kwi. 2022, doi: 10.1016/j.jddst.2022.103224.
- [405] V. P. M. Rabeeh *et al.*, „Fostering biomineralization and biodegradation: nano-hydroxyapatite reinforced iron composites for biodegradable implant application”, *Discov. Mater.*, t. 4, nr 1, s. 39, sie. 2024, doi: 10.1007/s43939-024-00113-6.
- [406] D. Hong *et al.*, „Binder-jetting 3D printing and alloy development of new biodegradable Fe-Mn-Ca/Mg alloys”, *Acta Biomater.*, t. 45, s. 375–386, lis. 2016, doi: 10.1016/j.actbio.2016.08.032.
- [407] S. Park *et al.*, „Efficacy and Safety of Sirolimus-Eluting Stent With Biodegradable Polymer Ultimaster™ in Unselected Korean Population: A Multicenter, Prospective, Observational Study From Korean Multicenter Ultimaster Registry”, *Korean Circ. J.*, t. 54, nr 6, s. 339–350, cze. 2024, doi: 10.4070/kcj.2024.0023.

- [408] Y. Liu, D. Tao, M. Li, i Z. Luo, „Biomaterial-Mediated Metabolic Regulation of Ferroptosis for Cancer Immunotherapy”, *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, t. 16, nr 6, s. e2010, 2024, doi: 10.1002/wnan.2010.
- [409] S. Wu, R. Dong, Y. Xie, W. Chen, W. Liu, i Y. Weng, „CO-loaded hemoglobin/EGCG nanoparticles functional coatings for inflammation modulation of vascular implants”, *Regen. Biomater.*, t. 12, s. rbae148, sty. 2025, doi: 10.1093/rb/rbae148.
- [410] A. Lewińska *et al.*, „Carbon-Coated Iron Oxide Nanoparticles Promote Reductive Stress-Mediated Cytotoxic Autophagy in Drug-Induced Senescent Breast Cancer Cells”, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, t. 16, nr 12, s. 15457–15478, mar. 2024, doi: 10.1021/acsami.3c17418.
- [411] R. C. Jin i J. Loscalzo, „Vascular Nitric Oxide: Formation and Function”, *J. Blood Med.*, t. 2010, nr 1, s. 147–162, sie. 2010, doi: 10.2147/JBM.S7000.
- [412] G. Szczęsny, M. Kopec, i Z. L. Kowalewski, „Toxicity, Irritation, and Allergy of Metal Implants: Historical Perspective and Modern Solutions”, *Coatings*, t. 15, nr 3, mar. 2025, doi: 10.3390/coatings15030361.
- [413] J. F. da Silva *et al.*, „Synthesis of a Bioactive Nitric Oxide-Releasing Polymer from S-Nitrosated Starch”, *ACS Omega*, t. 9, nr 40, s. 41268–41278, paź. 2024, doi: 10.1021/acsomega.4c03255.
- [414] Y. Wu *et al.*, „Improving Blood Compatibility of Intravascular Oxygen Sensors Via Catalytic Decomposition of S-Nitrosothiols to Generate Nitric Oxide In Situ”, *Sens. Actuators B Chem.*, t. 121, nr 1, s. 36–46, sty. 2007, doi: 10.1016/j.snb.2006.09.02.
- [415] S. Yang, W. Wang, Y. Xu, Y. Yuan, i S. Hao, „Fe–Zn alloy, a new biodegradable material capable of reducing ROS and inhibiting oxidative stress”, *Regen. Biomater.*, t. 11, s. rbae002, sty. 2024, doi: 10.1093/rb/rbae002.
- [416] Y. Du *et al.*, „Metal-polyphenol network coating for cardiovascular implants to prevent thrombosis and promote endothelialization”, *Mater. Today Commun.*, t. 49, s. 113974, grudz. 2025, doi: 10.1016/j.mtcomm.2025.113974.
- [417] L. Yang *et al.*, „A tailored extracellular matrix (ECM) - Mimetic coating for cardiovascular stents by stepwise assembly of hyaluronic acid and recombinant human type III collagen”, *Biomaterials*, t. 276, s. 121055, wrz. 2021, doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.121055.
- [418] S. Diaz-Rodriguez *et al.*, „Coronary stent CD31-mimetic coating favours endothelialization and reduces local inflammation and neointimal development *in vivo*”, *Eur. Heart J.*, t. 42, nr 18, s. 1760–1769, maj 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab027.

- [419] I. Čepelak, S. Dodig, i D. Č. Dodig, „Ferroptosis: regulated cell death”, *Arh. Hig. Rada Toksikol.*, t. 71, nr 2, s. 99–109, cze. 2020, doi: 10.2478/aiht-2020-71-3366.
- [420] B. N. SharathBabu, S. Shivangi, A. Valiyaveetil, B. Annaraj, i G. Muges, „Small molecule selenium-based glutathione peroxidase 4 mimetic inhibits lipid peroxidation and protects cultured neurons from ferroptosis”, *Free Radic. Biol. Med.*, t. 238, s. 275–292, paź. 2025, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2025.06.047.
- [421] Y. Zhang, X. Cheng, J. A. Jansen, F. Yang, i J. J. J. P. van den Beucken, „Titanium surfaces characteristics modulate macrophage polarization”, *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, t. 95, s. 143–151, luty 2019, doi: 10.1016/j.msec.2018.10.065.
- [422] R. Gorejová *et al.*, „*In vitro* Corrosion Behavior of Biodegradable Iron Foams with Polymeric Coating”, *Materials*, t. 13, nr 1, s. 184, sty. 2020, doi: 10.3390/ma13010184.
- [423] P. Islam *et al.*, „Nanotechnology in development of next generation of stent and related medical devices: Current and future aspects”, *WIREs Nanomedicine Nanobiotechnology*, t. 16, nr 2, s. e1941, mar. 2024, doi: 10.1002/wnan.1941.
- [424] A. Abdelkawi, A. Slim, Z. Zinoune, i Y. Pathak, „Surface Modification of Metallic Nanoparticles for Targeting Drugs”, *Coatings*, t. 13, nr 9, s. 1660, wrz. 2023, doi: 10.3390/coatings13091660.
- [425] D. Raymond, I. N. Weerathna, J. K. Jallah, i P. Kumar, „Nanoparticles in biomedical implants: Pioneering progress in healthcare”, *AIMS Bioeng.*, t. 11, nr 3, s. 391–438, 2024, doi: 10.3934/bioeng.2024019.
- [426] A. R. Mohamed Sikkander, H. Yadav, M. Meena, i V. V. Lakshmi, „A Review of Advances in the Development of Bioresorbable Nano Stents: Part (II)”, *J. Chem. Rev.*, t. 6, nr 3, s. 304–330, lip. 2024, doi: 10.48309/jcr.2024.432944.1286.
- [427] H. Chen *et al.*, „Surface Engineering of Biodegradable Magnesium Alloys as Orthopedic Implant Materials: Recent Developments and Future Prospects”, *Coatings*, t. 15, nr 2, luty 2025, doi: 10.3390/coatings15020191.
- [428] N. Singh, U. Batra, K. Kumar, N. Ahuja, i A. Mahapatro, „Progress in bioactive surface coatings on biodegradable Mg alloys: A critical review towards clinical translation”, *Bioact. Mater.*, t. 19, s. 717–757, maj 2022, doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.05.009.
- [429] P. K. Verma, S. Singh, M. Kapoor, i S. Singh, „A review on the surface topography and corrosion behavior of Mg-alloy coatings for biomedical implants”, *Results Surf. Interfaces*, t. 15, s. 100227, maj 2024, doi: 10.1016/j.rsurfi.2024.100227.

- [430] H. Nguyen Chi *et al.*, „Experimental and DFT-based computational study on corrosion behavior of micro-alloyed steel in 3.5% NaCl solution”, *Npj Mater. Degrad.*, t. 9, nr 1, s. 133, lis. 2025, doi: 10.1038/s41529-025-00680-w.
- [431] L. Huang, Q. Luo, i Y. He, „Assessment of Corrosion Protection Performance of FeOOH/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/C Composite Coatings Formed In Situ on the Surface of Fe Metal in Air-Saturated 3.5 wt.% NaCl Solution”, *Materials*, t. 16, nr 1, s. 224, grudz. 2022, doi: 10.3390/ma16010224.
- [432] M. Talha, Y. Ma, P. Kumar, Y. Lin, i A. Singh, „Role of protein adsorption in the bio corrosion of metallic implants – A review”, *Colloids Surf. B Biointerfaces*, t. 176, s. 494–506, kwi. 2019, doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.01.038.
- [433] A. A. Agrawal i V. B. Patravale, „Drug-Eluting Bioresorbable Materials for Cardiovascular Stents”, w *Engineered Biomaterials: Progress and Prospects*, WORLD SCIENTIFIC, 2023, s. 337–368. doi: 10.1142/9789811272011\_0009.
- [434] L. M. De Andrade *et al.*, „Electropolishing Fe-based biodegradable metals for vascular applications: impact on surface properties, corrosion and cell viability”, *RSC Appl. Interfaces*, t. 2, nr 2, s. 420–438, 2025, doi: 10.1039/D4LF00113C.
- [435] R. I. M. Astri *et al.*, „Corrosion and surface modification on biocompatible metals: A review”, *Mater. Sci. Eng. C*, t. 77, s. 1261–1274, sie. 2017, doi: 10.1016/j.msec.2017.04.102.
- [436] B09 Committee, *Test Methods for Density of Compacted or Sintered Powder Metallurgy (PM) Products Using Archimedes Principle*. doi: 10.1520/B0962-23.
- [437] *Geometrical product specifications (GPS) — Surface texture: Profile method — Terms, definitions and surface texture parameters*, Geneva., 1999.
- [438] „ISO 10993-5, Biological evaluation of medical devices — Part 5: Tests for *in vitro* cytotoxicity”.
- [439] „ISO 10993-12, Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference materials.”
- [440] A. Thomas *et al.*, „Graphitic carbon nitride materials: variation of structure and morphology and their use as metal-free catalysts”, *J. Mater. Chem.*, t. 18, nr 41, s. 4893–4908, paź. 2008, doi: 10.1039/B800274F.
- [441] S. Reinerte, V. Jurkjane, U. Cabulis, i A. Viksna, „Identification and Evaluation of Hazardous Pyrolysates in Bio-Based Rigid Polyurethane-Polyisocyanurate Foam Smoke”, *Polymers*, t. 13, nr 19, s. 3205, wrz. 2021, doi: 10.3390/polym13193205.

- [442] M. A. Garrido i R. Font, „Pyrolysis and combustion study of flexible polyurethane foam”, *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, t. 113, s. 202–215, maj 2015, doi: 10.1016/j.jaap.2014.12.017.
- [443] H. May, „Pyrolysis of melamine”, *J. Appl. Chem.*, t. 9, nr 6, s. 340–344, 1959, doi: 10.1002/jctb.5010090608.
- [444] M. Leidl i C. Schwarzinger, „Pyrolysis and THM reactions of melamine and its resins”, *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, t. 74, nr 1, s. 200–203, sie. 2005, doi: 10.1016/j.jaap.2004.11.001.
- [445] K. Zerdzicki, A. Znaczkó, A. Kondrusik, i W. Korbut, „Compressive and tensile properties of polyurethane foam mimicking trabecular tissue in artificial femoral head bones”, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, t. 12, sty. 2025, doi: 10.3389/fbioe.2024.1482165.
- [446] S. He *et al.*, „Effect of 3D-Printed Porous Titanium Alloy Pore Structure on Bone Regeneration: A Review”, *Coatings*, t. 14, nr 3, luty 2024, doi: 10.3390/coatings14030253.
- [447] N. Taniguchi *et al.*, „Effect of pore size on bone ingrowth into porous titanium implants fabricated by additive manufacturing: An *in vivo* experiment”, *Mater. Sci. Eng. C*, t. 59, s. 690–701, luty 2016, doi: 10.1016/j.msec.2015.10.069.
- [448] M. Thommes *et al.*, „Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report)”, *Pure Appl. Chem.*, t. 87, nr 9–10, s. 1051–1069, paź. 2015, doi: 10.1515/pac-2014-1117.
- [449] R. W. Bradshaw i S. H. Goods, „Corrosion Resistance of Stainless Steels During Thermal Cycling in Alkali Nitrate Molten Salts”.
- [450] T. Q. Ansari, J.-L. Luo, i S.-Q. Shi, „Modeling the effect of insoluble corrosion products on pitting corrosion kinetics of metals”, *Npj Mater. Degrad.*, t. 3, nr 1, s. 28, lip. 2019, doi: 10.1038/s41529-019-0090-5.
- [451] M. Grodzicka, G. Gąsior, i Jędrzejewski, „Porous iron scaffolds with the addition of manganese and copper – physicochemical characteristics and biocompatibility analysis.”, *Cells & Materials*.
- [452] Y. Sun *et al.*, „Effects of iron corrosion products on the degradation of bentonite structure and properties”, *Npj Mater. Degrad.*, t. 7, nr 1, s. 66, sie. 2023, doi: 10.1038/s41529-023-00380-3.
- [453] „Iron oxide and oxyhydroxide phases formed on steel surfaces and their dissolution in acidic media. Review”, *Int. J. Corros. Scale Inhib.*, t. 11, nr 2, cze. 2023, doi: 10.17675/2305-6894-2023-12-2-1.

- [454] P. Sharma i P. M. Pandey, „Corrosion behaviour of the porous iron scaffold in simulated body fluid for biodegradable implant application”, *Mater. Sci. Eng. C*, t. 99, s. 838–852, cze. 2019, doi: 10.1016/j.msec.2019.01.114.
- [455] A. Cherqaoui *et al.*, „Degradation Behavior and Mechanical Properties of Porous Biodegradable FeMnC Alloys Produced by Powder Metallurgy for Biomedical Applications”, *Adv. Eng. Mater.*, t. 27, nr 4, s. 2402143, luty 2025, doi: 10.1002/adem.202402143.
- [456] D. Xia *et al.*, „Additively manufactured pure zinc porous scaffolds for critical-sized bone defects of rabbit femur”, *Bioact. Mater.*, t. 19, s. 12–23, sty. 2023, doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.03.010.
- [457] C. Kádár, R. Gorejová, P. Kubelka, R. Oriňáková, i I. N. Orbulov, „Mechanical and Degradation Behavior of Zinc-Based Biodegradable Metal Foams”, *Adv. Eng. Mater.*, t. 26, nr 15, s. 2301496, sie. 2024, doi: 10.1002/adem.202301496.
- [458] L. Melly, G. Torregrossa, T. Lee, J.-L. Jansens, i J. D. Puskas, „Fifty years of coronary artery bypass grafting”, *J. Thorac. Dis.*, t. 10, nr 3, s. 1960–1967, mar. 2018, doi: 10.21037/jtd.2018.02.43.
- [459] J. Thomas, „The Vineberg legacy: internal mammary artery implantation from inception to obsolescence”, *Tex Heart Inst J.*, t. 26, nr 2, s. 107–113, 1999.
- [460] V. Rozsival, „Outcome of Vineberg’s operation after 31 years”, *Heart*, t. 92, nr 8, s. 1070–1070, sie. 2006, doi: 10.1136/hrt.2005.077594.
- [461] Coronary Center, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Heart, Vascular & Thoracic Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA, E. C. Ghandakly, G. M. Iacona, i F. G. Bakaeen, „Coronary Artery Surgery: Past, Present, and Future”, *Rambam Maimonides Med. J.*, t. 15, nr 1, s. e0001, sty. 2024, doi: 10.5041/RMMJ.10515.
- [462] M.-C. Marti, B. Bouchardy, i J. N. Cox, „Aorto-coronary by-pass with autogenous saphenous vein grafts: Histopathological aspects”, *Virchows Arch. Abt. Pathol. Anat.*, t. 352, nr 3, s. 255–266, 1971, doi: 10.1007/BF00600675.
- [463] R. G. Favaloro, „Saphenous Vein Autograft Replacement of Severe Segmental Coronary Artery Occlusion”, *Ann. Thorac. Surg.*, t. 5, nr 4, s. 334–339, kwi. 1968, doi: 10.1016/S0003-4975(10)66351-5.

- [464] S. Yusuf *et al.*, „Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration”, *The Lancet*, t. 344, nr 8922, s. 563–570, sie. 1994, doi: 10.1016/S0140-6736(94)91963-1.
- [465] C. Acar *et al.*, „Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting”, *Ann. Thorac. Surg.*, t. 54, nr 4, s. 652–660, paź. 1992, doi: 10.1016/0003-4975(92)91007-V.
- [466] I. E. Konstantinov, „Vasilii I Kolesov: a surgeon to remember.”, *Tex Heart Inst J.*, t. 31, nr 4, s. 349–358, 2004.
- [467] C. T. Dotter i M. P. Judkins, „Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction: Description of a New Technic and a Preliminary Report of Its Application”, *Circulation*, t. 30, nr 5, s. 654–670, lis. 1964, doi: 10.1161/01.CIR.30.5.654.
- [468] M. Barton, J. Grüntzig, M. Husmann, i J. Räscher, „Balloon Angioplasty – The Legacy of Andreas Grüntzig, M.D. (1939–1985)”, *Front. Cardiovasc. Med.*, t. 1, grudz. 2014, doi: 10.3389/fcvm.2014.00015.
- [469] R. A. Byrne, G. W. Stone, J. Ormiston, i A. Kastrati, „Coronary balloon angioplasty, stents, and scaffolds”, *The Lancet*, t. 390, nr 10096, s. 781–792, sie. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31927-X.
- [470] A. R. Grüntzig, Å. Senning, i W. E. Siegenthaler, „Nonoperative Dilatation of Coronary-Artery Stenosis: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty”, *N. Engl. J. Med.*, t. 301, nr 2, s. 61–68, lip. 1979, doi: 10.1056/NEJM197907123010201.
- [471] A. Abizaid, „Sirolimus-eluting coronary stents: a review”, *Vasc. Health Risk Manag.*, t. 3, nr 2, s. 191–201, kwi. 2007, doi: 10.2147/vhrm.2007.3.2.191.
- [472] D. P. Taggart, „PCI or CABG in coronary artery disease?”, *The Lancet*, t. 373, nr 9670, s. 1150–1152, kwi. 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60574-2.
- [473] M. Gaudino *et al.*, „Coronary artery bypass grafting versus medical therapy in patients with stable coronary artery disease: An individual patient data pooled meta-analysis of randomized trials”, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, t. 167, nr 3, s. 1022-1032.e14, mar. 2024, doi: 10.1016/j.jtcvs.2022.06.003.
- [474] U. Sigwart, J. Puel, V. Mirkovitch, F. Joffre, i L. Kappenberg, „Intravascular Stents to Prevent Occlusion and Re-Stenosis after Transluminal Angioplasty”, *N. Engl. J. Med.*, t. 316, nr 12, s. 701–706, mar. 1987, doi: 10.1056/NEJM198703193161201.
- [475] R. A. Schatz *et al.*, „Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent. Initial results of a multicenter study.”, *Circulation*, t. 83, nr 1, s. 148–161, sty. 1991, doi: 10.1161/01.CIR.83.1.148.

- [476] D. L. Fischman *et al.*, „A Randomized Comparison of Coronary-Stent Placement and Balloon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease”, *N. Engl. J. Med.*, t. 331, nr 8, s. 496–501, sie. 1994, doi: 10.1056/NEJM199408253310802.
- [477] P. W. Serruys *et al.*, „A Comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with Balloon Angioplasty in Patients with Coronary Artery Disease”, *N. Engl. J. Med.*, t. 331, nr 8, s. 489–495, sie. 1994, doi: 10.1056/NEJM199408253310801.
- [478] J. Dola, „Porównanie wyników leczenia przezskórnej angioplastyki wieńcowej z implantacją stentów DES 1. i 2. generacji w zależności od średnicy naczynia”, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, 2020. doi: 10.48745/PPM.K7Y6-M172.
- [479] E. Camenzind, P. G. Steg, i W. Wijns, „A Cause for Concern”, *Circulation*, t. 115, nr 11, s. 1440–1455, mar. 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666800.
- [480] A. Halkin i G. W. Stone, „Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stents in Percutaneous Coronary Intervention: A Review of the TAXUS Trials”, *J. Intervent. Cardiol.*, t. 17, nr 5, s. 271–282, paź. 2004, doi: 10.1111/j.1540-8183.2004.04040.x.
- [481] „Sirolimus-Eluting Coronary Stents”, *N. Engl. J. Med.*, t. 347, nr 16, s. 1285–1285, paź. 2002, doi: 10.1056/NEJM200210173471619.
- [482] D. R. Holmes *et al.*, „Analysis of 1-Year Clinical Outcomes in the SIRIUS Trial: A Randomized Trial of a Sirolimus-Eluting Stent Versus a Standard Stent in Patients at High Risk for Coronary Restenosis”, *Circulation*, t. 109, nr 5, s. 634–640, luty 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000112572.57794.22.
- [483] A. J. Nordmann, M. Briel, i H. C. Bucher, „Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis”, *Eur. Heart J.*, t. 27, nr 23, s. 2784–2814, lis. 2006, doi: 10.1093/eurheartj/ehl282.
- [484] D. S. Baim *et al.*, „Postmarket Surveillance for Drug-Eluting Coronary Stents: A Comprehensive Approach”, *Circulation*, t. 113, nr 6, s. 891–897, luty 2006, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.569657.
- [485] L. Mauri, W. Hsieh, J. M. Massaro, K. K. L. Ho, R. D’Agostino, i D. E. Cutlip, „Stent Thrombosis in Randomized Clinical Trials of Drug-Eluting Stents”, *N. Engl. J. Med.*, t. 356, nr 10, s. 1020–1029, mar. 2007, doi: 10.1056/NEJMoa067731.
- [486] C. Stettler *et al.*, „Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis”, *The Lancet*, t. 370, nr 9591, s. 937–948, wrz. 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)61444-5.

- [487] B. Lagerqvist, S. K. James, U. Stenestrand, J. Lindbäck, T. Nilsson, i L. Wallentin, „Long-Term Outcomes with Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents in Sweden”, *N. Engl. J. Med.*, t. 356, nr 10, s. 1009–1019, mar. 2007, doi: 10.1056/NEJMoa067722.
- [488] J. Kotani *et al.*, „Incomplete Neointimal Coverage of Sirolimus-Eluting Stents”, *J. Am. Coll. Cardiol.*, t. 47, nr 10, s. 2108–2111, maj 2006, doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.092.
- [489] H. Gada *et al.*, „5-Year Results of a Randomized Comparison of XIENCE V Everolimus-Eluting and TAXUS Paclitaxel-Eluting Stents”, *JACC Cardiovasc. Interv.*, t. 6, nr 12, s. 1263–1266, grudz. 2013, doi: 10.1016/j.jcin.2013.07.009.
- [490] A. Kalra *et al.*, „New-Generation Coronary Stents: Current Data and Future Directions”, *Curr. Atheroscler. Rep.*, t. 19, nr 3, s. 14, mar. 2017, doi: 10.1007/s11883-017-0654-1.
- [491] W. Wanha *et al.*, „Gender differences and bleeding complications after PCI on first and second generation DES”, *Scand. Cardiovasc. J.*, t. 51, nr 1, s. 53–60, sty. 2017, doi: 10.1080/14017431.2016.1219044.
- [492] G. J. Dehmer *et al.*, „2023 AHA/ACC Clinical Performance and Quality Measures for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Performance Measures”, *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, t. 16, nr 9, wrz. 2023, doi: 10.1161/HCQ.00000000000000121.
- [493] M. Peyracchia *et al.*, „Beta-blocker therapy reduces mortality in patients with coronary artery disease treated with percutaneous revascularization: a meta-analysis of adjusted results”, *J. Cardiovasc. Med.*, t. 19, nr 7, s. 337–343, lip. 2018, doi: 10.2459/JCM.00000000000000662.
- [494] „William Murrell (1853-1912) Clinical Pharmacologist and Toxicologist”, *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, t. 209, nr 9, s. 1361, wrz. 1969, doi: 10.1001/jama.1969.03160220051017.
- [495] Kośmicki, Marek i Szwed, Hanna, „Farmakoterapia stabilnej choroby wieńcowej”, *Postępy Nauk Med. Kwart. Poświęcony Doksztalcaniu Udostępnianiu Aktual. Stanu Wiedzy Med.*, nr 1, s. 15–37, 2002.
- [496] E. Esc, „Wytyczne ESC dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej w 2013 roku”, *Kardiol. Pol.*, t. 71, nr X, s. 243–318, lis. 2013, doi: 10.5603/KP.2013.0280.
- [497] A. V. Srinivasan, „Propranolol: A 50-Year Historical Perspective”, *Ann. Indian Acad. Neurol.*, t. 22, nr 1, s. 21–26, 2019, doi: 10.4103/aian.AIAN\_201\_18.

- [498] E. Oliver, F. Mayor, i P. D'Ocon, „Beta-blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action”, *Rev. Esp. Cardiol.*, t. 72, nr 10, s. 853–862, paź. 2019, doi: 10.1016/j.rec.2019.04.006.
- [499] J. B. Cruz Rodriguez i H. Alkhateeb, „Beta-Blockers, Calcium Channel Blockers, and Mortality in Stable Coronary Artery Disease”, *Curr. Cardiol. Rep.*, t. 22, nr 3, s. 12, sty. 2020, doi: 10.1007/s11886-020-1262-1.
- [500] A. Fleckenstein, „History of calcium antagonists”, *Circ. Res.*, t. 52, nr 2 Pt 2, s. I3-16, luty 1983.
- [501] N. N. Hegde i N. Mathew, „Aspirin Strategy for Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: A Narrative Review”, *J. Pract. Cardiovasc. Sci.*, t. 9, nr 2, s. 99, sie. 2023, doi: 10.4103/jpcs.jpcs\_46\_22.
- [502] C. Patrono i B. Rocca, „Aspirin, 110 years later”, *J. Thromb. Haemost. JTH*, t. 7 Suppl 1, s. 258–261, lip. 2009, doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03391.x.
- [503] C. Bode i K. Huber, „Antiplatelet therapy in percutaneous coronary intervention”, *Eur. Heart J. Suppl.*, t. 10, nr suppl\_A, s. A13–A20, sty. 2008, doi: 10.1093/eurheartj/sum079.
- [504] D. Capodanno i A. Greco, „Dual antiplatelet therapy in patients at high bleeding risk: less is more—more or less”, *Eur. Heart J.*, t. 44, nr 11, s. 969–971, mar. 2023, doi: 10.1093/eurheartj/ehac713.
- [505] A. S. Hall i S. G. Ball, „Clinical Background to the Use of ACE Inhibitor Therapy after Myocardial Infarction”, *J. Cardiovasc. Risk*, t. 2, nr 5, s. 396–405, paź. 1995, doi: 10.1177/174182679500200503.
- [506] F. Fyhrquist, „Clinical pharmacology of the ACE inhibitors”, *Drugs*, t. 32 Suppl 5, s. 33–39, 1986, doi: 10.2165/00003495-198600325-00005.
- [507] M. Pflieger, B. T. Winslow, K. Mills, i I. M. Dauber, „Medical Management of Stable Coronary Artery Disease”, *Am. Fam. Physician*, t. 83, nr 7, s. 819–826, kwi. 2011.
- [508] S. C. Reed, N. Dhir, i R. J. Widmer, „Optimal cardiovascular medical therapy: current guidelines and new developments”, *Proc. Bayl. Univ. Med. Cent.*, t. 35, nr 5, s. 636–642, doi: 10.1080/08998280.2022.2083903.
- [509] C. M. Fredericks, J. K. I. Kunihiro, H. Zheng, N. R. Waghu, i M. Kamkar, „Chemical enhancements and advanced manufacturing methods of Poly(Lactic acid) for tissue engineering applications”, *Polymer*, t. 313, s. 127691, lis. 2024, doi: 10.1016/j.polymer.2024.127691.

- [510] A. M. Sousa, A. M. Amaro, i A. P. Piedade, „3D Printing of Polymeric Bioresorbable Stents: A Strategy to Improve Both Cellular Compatibility and Mechanical Properties”, *Polymers*, t. 14, nr 6, s. 1099, mar. 2022, doi: 10.3390/polym14061099.
- [511] M. Logar, T. Prebeg, E.-N. Fiala, D. Vrsaljko, i G. Matijašić, „Production and evaluation of polymer filaments for potential use in 3D printing of bioresorbable drug-eluting stents”, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, t. 104, s. 106544, luty 2025, doi: 10.1016/j.jddst.2024.106544.
- [512] Y. Wang, H. Wu, S. Fan, J. Wu, i S. Yang, „Structure design and mechanical performance analysis of three kinds of bioresorbable poly-lactic acid (PLA) stents”, *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.*, t. 26, nr 1, s. 25–37, sty. 2023, doi: 10.1080/10255842.2022.2045485.
- [513] A. P. Bernabeu *et al.*, „The role of absorption mechanism on the optimization of processing commercial polymers under high repetition rate femtosecond laser irradiation”, *J. Eur. Opt. Soc.-Rapid Publ.*, t. 20, nr 1, s. 27, 2024, doi: 10.1051/jeos/2024021.
- [514] P. D. Haasbroek, A. Stumpp, R. Holtz, i P. M. Kristiansen, „A Fundamental Approach to High-Precision 3D Microstructuring of High-Performance Polymers with Femtosecond Lasers”, *Lasers Manuf. Mater. Process.*, t. 12, nr 3, s. 704–735, wrz. 2025, doi: 10.1007/s40516-025-00305-9.
- [515] B. Stępak, M. Gazińska, M. Nejbauer, Y. Stepanenko, i A. Antończak, „Diverse nature of femtosecond laser ablation of poly(L-lactide) and the influence of filamentation on the polymer crystallization behaviour”, *Sci. Rep.*, t. 9, nr 1, s. 3069, luty 2019, doi: 10.1038/s41598-019-39640-1.
- [516] W. Jiang, W. Zhao, T. Zhou, L. Wang, i T. Qiu, „A Review on Manufacturing and Post-Processing Technology of Vascular Stents”, *Micromachines*, t. 13, nr 1, s. 140, sty. 2022, doi: 10.3390/mi13010140.
- [517] A. Xie, J. Hao, F. Duan, K. Mitchell, Y. Jin, i D. Zhao, „Mechanical analysis of radial performance in biodegradable polymeric vascular stents manufactured using micro-injection molding”, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, t. 150, s. 106362, luty 2024, doi: 10.1016/j.jmbbm.2023.106362.
- [518] D. K. Tyagi i D. K. Mahajan, „Novel net-shape manufacturing of bioresorbable coronary stents using micro-injection molding process”, *CIRP J. Manuf. Sci. Technol.*, t. 60, s. 25–37, wrz. 2025, doi: 10.1016/j.cirpj.2025.04.002.

- [519] „Five Common Mistakes to Avoid When Designing with Bioresorbable Materi”, Medical Device and Diagnostic Industry. Dostęp: 19 lutego 2026. [Online]. Dostępne na: <https://www.mddionline.com/materials/five-common-mistakes-to-avoid-when-designing-with-bioresorbable-materials>
- [520] R. N. Oosterbeek, X. C. Zhang, S. M. Best, i R. E. Cameron, „A technique for improving dispersion within polymer-glass composites using polymer precipitation”, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, t. 123, s. 104767, lis. 2021, doi: 10.1016/j.jmbbm.2021.104767.
- [521] M. L. Dreher, S. Nagaraja, i B. Batchelor, „Effects of fatigue on the chemical and mechanical degradation of model stent sub-units”, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, t. 59, s. 139–145, cze. 2016, doi: 10.1016/j.jmbbm.2015.12.020.
- [522] B. Wang *et al.*, „Failure signal of high orientation Poly(L-lactic acid) monofilament for self-expanding stent during lifetime: Disappeared amorphous connections”, *Polym. Degrad. Stab.*, t. 230, s. 111044, grudz. 2024, doi: 10.1016/j.polymdegradstab.2024.111044.
- [523] B. Wang *et al.*, „Key Factors of Mechanical Strength and Toughness in Oriented Poly(l-lactic acid) Monofilaments for a Bioresorbable Self-Expanding Stent”, *Langmuir*, t. 38, nr 44, s. 13477–13487, lis. 2022, doi: 10.1021/acs.langmuir.2c01972.
- [524] H. Y. Ang, Y. Y. Huang, S. T. Lim, P. Wong, M. Joner, i N. Foin, „Mechanical behavior of polymer-based vs. metallic-based bioresorbable stents”, *J. Thorac. Dis.*, t. 9, nr S9, s. S923–S934, sie. 2017, doi: 10.21037/jtd.2017.06.30.
- [525] A. Pernigotti, E. Moscarella, G. Spitaleri, C. Scardino, K. Ishida, i S. Brugaletta, „Methods to assess bioresorbable vascular scaffold devices behaviour after implantation”, *J. Thorac. Dis.*, t. 9, nr Suppl 9, s. S959–S968, sie. 2017, doi: 10.21037/jtd.2017.06.110.
- [526] L. Zhang, M. Hanif, J. Li, A. H. Shah, W. Hussain, i G. Zhang, „Fused Deposition Modeling and Characterization of Heat Shape Memory Poly(lactic) Acid-Based Porous Vascular Scaffold”, *Polymers*, t. 15, nr 2, s. 390, sty. 2023, doi: 10.3390/polym15020390.
- [527] K. Y. Ng *et al.*, „Effects of fused deposition modeling (FDM) printing parameters on quality aspects of polycaprolactone (PCL) for coronary stent applications: A review”, *J. Biomater. Appl.*, t. 40, nr 3, s. 327–344, wrz. 2025, doi: 10.1177/08853282251334880.

- [528] W. Liu *et al.*, „A novel paclitaxel eluting bioresorbable vascular stent with a super flexible stent structure and round cross section struts fabricated using 3D printing technology with a rotating platform”, *Regen. Biomater.*, t. 12, s. rbaf073, sty. 2025, doi: 10.1093/rb/rbaf073.
- [529] C. Decker, „The use of UV irradiation in polymerization”, *Polym. Int.*, t. 45, nr 2, s. 133–141, luty 1998, doi: 10.1002/(SICI)1097-0126(199802)45:2%3C133::AID-PI969%3E3.0.CO;2-F.
- [530] J. R. Tumbleston *et al.*, „Additive manufacturing. Continuous liquid interface production of 3D objects”, *Science*, t. 347, nr 6228, s. 1349–1352, mar. 2015, doi: 10.1126/science.aaa2397.
- [531] L.-B. Zhang, Y. Wang, i X.-J. Yang, „Bioresorbable biliary stents: A step forward”, *World J. Clin. Cases*, t. 13, nr 27, s. 108391, wrz. 2025, doi: 10.12998/wjcc.v13.i27.108391.
- [532] C. Greant *et al.*, „Combining photocrosslinkable polyester-based scaffolds with a cell-encapsulated shear-thinning gelatin hydrogel as a hybrid strategy for adipose tissue reconstruction”, *Mater. Today Chem.*, t. 40, s. 102192, wrz. 2024, doi: 10.1016/j.mtchem.2024.102192.
- [533] Y.-Y. Liu i M. Echeverry-Rendón, „3D-printed biodegradable polymer scaffolds for tissue engineering: An overview, current stage and future perspectives”, *Mater.*, t. 8, s. 100647, lip. 2025, doi: 10.1016/j.nxmater.2025.100647.
- [534] R. Abdulhussain, A. Adebisi, B. R. Conway, i K. Asare-Addo, „Electrospun nanofibers: Exploring process parameters, polymer selection, and recent applications in pharmaceuticals and drug delivery”, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, t. 90, s. 105156, grudz. 2023, doi: 10.1016/j.jddst.2023.105156.
- [535] R. Jiffrin *et al.*, „Electrospun Nanofiber Composites for Drug Delivery: A Review on Current Progresses”, *Polymers*, t. 14, nr 18, s. 3725, wrz. 2022, doi: 10.3390/polym14183725.
- [536] M. Macías-Naranjo *et al.*, „Modulated Degradation of Polylactic Acid Electrospun Coating on WE43 Stents”, *Polymers*, t. 17, nr 11, maj 2025, doi: 10.3390/polym17111510.
- [537] M. Macías-Naranjo *et al.*, „A Study of PLA Thin Film on SS 316L Coronary Stents Using a Dip Coating Technique”, *Polymers*, t. 16, nr 2, s. 284, sty. 2024, doi: 10.3390/polym16020284.

- [538] L. E. Scriven, „Physics and Applications of DIP Coating and Spin Coating”, *MRS Proc.*, t. 121, s. 717, 1988, doi: 10.1557/PROC-121-717.
- [539] K. Jelonek *et al.*, „Evaluation of Ultrasonic Spray Method for Application of Sirolimus-Eluting Coating on Bioresorbable Vascular Scaffolds”, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 26, nr 15, sie. 2025, doi: 10.3390/ijms26157649.
- [540] M. Livingston i A. Tan, „Coating Techniques and Release Kinetics of Drug-Eluting Stents”, *J. Med. Devices*, t. 10, nr 1, s. 10.1115/1.4031718, maj 2019, doi: 10.1115/1.4031718.

## 26. Spis tabel i ilustracji

### 26.1. Spis ilustracji

|  |     |
|--|-----|
| Rys. 4.1 Schemat przedstawiający kolejne etapy rozwoju miażdżycy w ścianie tętnicy. ....   | 26  |
| Rys. 8.1 Diagram Pourbaix (E–pH) dla układu Fe–H <sub>2</sub> O w 25 °C, przedstawiający stabilne obszary termodynamiczne Fe(0), jonów Fe <sup>2+</sup> /Fe <sup>3+</sup> oraz produktów utlenienia (Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> , Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , Fe(OH) <sub>3</sub> ). ....   | 73  |
| Rys. 13.1 Hierarchiczny model kontroli degradacji żelaza i jego stopów. ....   | 160 |
| Rys. 15.1 Zestawienie programów temperaturowych do procesu replikacji. ....  | 170 |
| Rys. 16.1 (a) Szablony polimerowe stosowane do wytwarzania pian żelaznych.(b) Próbki o dwóch porowatościach powstałe na szablonach widocznych na zdjęciu a. ....   | 179 |
| Rys. 16.2 Próbką piany żelaznej przed suszeniem (a) oraz po procesie spiekania (b). ....   | 180 |
| Rys. 16.3 Przebieg rozkładu termicznego poliuretanu podczas ogrzewania: (a) profil emisji lotnych produktów pirolizy w funkcji temperatury przedstawiony w ujęciu Gram–Schmidt (EGA), (b) krzywa termogravimetryczna obrazująca utratę masy próbki w funkcji temperatury. ....   | 182 |
| Rys. 16.4 Schemat procesowy układu aparatury wykorzystanego do spiekania próbek. .   | 184 |
| Rys. 16.5 Porównanie mikroarchitektury próbek żelaznych wykonanych z proszku o dużej (210 μm) i drobnej (<10 μm) wielkości ziarna. (a,c) próbki z proszku 210 μm; (b,d) próbki z proszku <10 μm. ....  | 189 |
| Rys. 17.1 Zestawienie obrazów SEM prezentujących mikrostrukturę szkieletu z czystego żelaza wykonaną na szablonie poliuretanowym. ....   | 194 |
| Rys. 17.2 Zestawienie SEM o różnej rozdzielczości przedstawiające piany żelazne na szkielecie melaminowym. ....  | 196 |
| Rys. 17.3 Obrazy SEM oraz analiza EDX przekroju pian z czystego żelaza przygotowanych metodą replikacji na szablonach poliuretanowym i melaminowym. (a) Obraz SEM (detektor SE) przedstawiający mikrostrukturę szkieletu metalicznego po przygotowaniu metalograficznym. (b) Mapa dystrybucji żelaza (Fe). (c) Mapa dystrybucji pozostałości węgla. (d) Widmo EDX potwierdzające dominujący udział Fe oraz obecność C i niewielkich ilości tlenu. .... | 198 |
| Rys. 17.4 Zestawienie obrazów o różnej rozdzielczości SEM próbek FeMn (a – b) oraz FeCu (c – d). ....  | 200 |

|   |     |
|---|-----|
| Rys. 17.5 Mapy EDX piany Fe–10Mn uzyskanej metodą replikacji: obrazy SEM w trybie BSE oraz mapy pierwiastkowe przedstawiające rozkład Fe i Mn. a) Obraz BSE próbki PU b) mapa EDX rozmieszczenia żelaza w próbce c) mapa EDX rozmieszczenia manganu w próbce....                              | 202 |
| Rys. 17.6 Obraz BSE (b) oraz mapa EDX (a) przedstawiające rozkład żelaza i miedzi w pianie Fe–5%Cu..  | 203 |
| Rys. 17.7 Mapy EDX piany Fe–Ag – próbka porównawcza. Obraz SEM w trybie BSE oraz mapy dystrybucji żelaza i srebra w próbce Fe–Ag. a) dystrybucja żelaza, b) dystrybucja dystrybucja tlenu c) dystrybucja srebra.  | 204 |
| Rys. 17.8 Zestawienie EDX dla próbek z żelaza stopowanych (a) manganem, (b) miedzią i (c) srebrem.  | 205 |
| Rys. 17.9. Porowatość makro szablonu poliuretanowego (PU) – analiza obrazu i binaryzacja..  | 210 |
| Rys. 17.10 Porowatość makro szablonu melaminowego – analiza obrazu i binaryzacja.....   | 211 |
| Rys. 17.11 Izotermy adsorpcji–desorpcji azotu (77 K) dla pian wykonanych na szablonie poliuretanowym (krzywa zielona) oraz melaminowym (krzywa niebieska).....  | 214 |
| Rys. 17.12 Widma Ramana zarejestrowane dla pian żelaznych wykonanych na bazie szablonów PU (a) oraz melaminowych (b).....   | 219 |
| Rys. 18.1 Charakterystyka przebiegu korozji czystego żelaza w środowisku Hanksa w temperaturze 37°C dla struktur otrzymanych na szablonech (PU) i (Mel): (a) zmiana bezwzględnej masy próbek w czasie, (b) procentowy ubytek masy umożliwiające bezpośrednie porównanie tempa degradacji..... | 224 |
| Rys. 18.2 Kinetyka degradacji próbek żelaza (a) na szablonie PU, (b) Mel przedstawiona jako procentowy ubytek masy w funkcji czasu.   | 225 |
| Rys. 18.3 Procentowy ubytek masy próbek w funkcji czasu immersji w roztworze Hanksa (37°C). (a) próbki na szablonie PU, (b) próbki na szablonie Mel.  | 229 |
| Rys. 18.4 Krzywe polaryzacji potencjodynamicznej dla pian żelaznych w roztworze Hanksa (37 °C) wykonanych na szablonech: poliuretanowym (PU, linia niebieska) oraz melaminowym (Mel, linia czarna).....   | 237 |
| Rys. 18.5 Krzywe polaryzacji potencjodynamicznej dla pian żelaznych stopowanych dodatkami metalicznymi wykonanych na szablonech: (a) poliuretanowym (PU) oraz (b) melaminowym (Mel); FeMn (zielony), FeMnCu (czarny), FeCu (niebieski). Dane opublikowane w artykule [451].                   | 239 |
| Rys. 18.6 Zmiana pH roztworu Hanksa w funkcji czasu dla próbek pian żelaznych wykonanych na szablonie PU: Fe, FeMn, FeCu, FeMnCu, Fe–PCL oraz Fe–PCL–ASA.   | 243 |

|  |     |
|--|-----|
| Rys. 18.7 Porównanie dyfraktogramów XRD porowatego żelaza wytworzonego z szablonów PU (a) oraz Mel (b) przed ekspozycją korozyjną oraz po 1 i 2 miesiącach inkubacji w płynie Hanksa (37°C).....   | 246 |
| Rys. 18.8 Zestawienie dyfraktogramów XRD stopu FeMnCu przed ekspozycją korozyjną oraz po 1 i 2 miesiącach inkubacji w płynie Hanksa w temperaturze 37°C.....   | 249 |
| Rys. 18.9 Model przepływowy zastosowany do badań degradacji pian żelaznych w warunkach dynamicznych: (a) komora przepływowa przed rozpoczęciem eksperymentu, (b–c) widok próbek w trakcie badania po 2 i 4 tygodniach ekspozycji, (d) schemat ideowy układu z wymuszonym przepływem roztworu Hanksa w temperaturze 37°C..... | 253 |
| Rys. 19.1 Wpływ ekstraktów z porowatych pian żelaznych otrzymanych na szablonach poliuretanowym (PU) i melaminowym (Mel) na żywotność komórek HASMC (a, d), HUVEC (b, e) oraz fibroblastów L929 (c, f).....  | 259 |
| Rys. 19.2. Żywotność komórek HASMC po ekspozycji na ekstrakty z pian Fe oraz Fe–Mn, Fe–Cu i Fe–Mn–Cu (PU i Mel), z uwzględnieniem próbek niepowlekanych oraz powlekanych PCL–ASA.....  | 263 |
| Rys. 19.3 Żywotność fibroblastów L929 po inkubacji z ekstraktami z modyfikowanych pian żelaznych.....  | 264 |
| Rys. 19.4 Żywotność komórek śródbłonna HUVEC po ekspozycji na ekstrakty z pian Fe oraz ich wariantów stopowych i powlekanych.....  | 266 |
| Rys. 19.5 Żywotność makrofagów RAW 264.7 po ekspozycji 24h na ekstrakty z pian żelaznych i ich modyfikacji.....  | 267 |
| Rys. 19.6 Poziomy IL-6, TNF- $\alpha$ i MCP-1 wydzielane przez komórki HUVEC po 24 h inkubacji z ekstraktami z pian żelaznych (bezpośrednia stymulacja oraz kostymulacja z LPS). .....   | 268 |
| Rys. 19.7 Odpowiedź zapalna makrofagów RAW 264.7 oceniona na podstawie poziomów IL-6, TNF- $\alpha$ i MCP-1 po inkubacji z ekstraktami z pian żelaznych.....   | 270 |
| Rys. 20.1 Przykład struktury o geometrii stentowej otrzymanej metodą replikacji przestrzennej z wykorzystaniem szablonu PLA i proszku żelaznego.....   | 275 |
| Rys. 20.2 Obraz SEM fragmentu struktury stentowej otrzymanej metodą replikacji przestrzennej, ukazujący zróżnicowanie grubości żeber, obecność mikropęknięć oraz obszary zwiększonej chropowatości powierzchni.....  | 276 |
| Rys. 20.3 Fragment struktury po manualnym odkształceniu .....  | 277 |
| Rys. 21.1 Schemat interpretacyjny przebiegu degradacji porowatych pian żelaznych w architekturach PU i Mel w warunkach statycznych (roztwór Hanksa, 37°C). Schemat ilustruje zależności pomiędzy architekturą porów, transportem masy, stabilnością warstwy produktów  |     |

|   |     |
|---|-----|
| korozji, reżimami kinetycznymi degradacji oraz ich potencjalnymi konsekwencjami biologicznymi. .... | 282 |
| Rys. 27.1 Etapy przezskórnej angioplastyki wieńcowej z implantacją stentu .....                     | 364 |

## 26.2. Spis tabel

|   |     |
|---|-----|
| Tabela 4.1 Determinanty ryzyka choroby wieńcowej – przegląd danych ilościowych. ....  | 27  |
| Tabela 5.1 Właściwości mechaniczne i fizyczne metali nieresorbowalnych. ....  | 37  |
| Tabela 5.2 Właściwości chemiczne i biologiczne metali nieresorbowalnych.....  | 38  |
| Tabela 5.3 Aspekty technologiczne i wady materiałowe metali nieresorbowalnych. ....   | 38  |
| Tabela 6.1 Porównanie najważniejszych polimerów bioresorbowalnych.....  | 52  |
| Tabela 7.1 Zestawienie najczęściej stosowanych dodatków stopowych do cynku oraz ich wpływ na właściwości mechaniczne. ....  | 63  |
| Tabela 8.1 Właściwości mechaniczne żelaza na tle wybranych metali stosowanych w stentach naczyniowych.. ....  | 88  |
| Tabela 8.2 Aktualny stan badań klinicznych stentów z żelaza.....  | 91  |
| Tabela 10.1 Porównanie porowatości otwartej i zamkniętej. ....  | 103 |
| Tabela 16.1 Porównanie zachowania melaminy i poliuretanu podczas pirolizy oraz ich konsekwencji technologicznych dla procesu replikacji przestrzennej. ....       | 183 |
| Tabela 16.2 Zestawienie głównych problemów technologicznych, ich przyczyn oraz wdrożonych rozwiązań podczas optymalizacji procesu wytwarzania pian żelaznych..... | 191 |
| Tabela 18.1 Zestawienie modeli kinetycznych oraz ich dopasowanie. ....  | 227 |
| Tabela 18.2 Zmiany wizualne próbek pian żelaznych oraz wygląd roztworu podczas immersji w roztworze Hanksa (37°C).....  | 228 |
| Tabela 18.3 Parametry potencjodynamiczne próbek czystego żelaza wykonanych na szablonaх PU i Mel w roztworze Hanksa (37 °C). ....                                 | 238 |
| Tabela 18.4 Parametry potencjodynamiczne pian żelaznych stopowanych manganem i miedzią wykonanych na szablonaх Mel i PU.....                                      | 239 |
| Tabela 18.5 Zmiany pH roztworu Hanksa w czasie dla badanych próbek .....  | 243 |
| Tabela 18.6 Zestawienie orientacyjnych przypisań fazowych charakterystycznych sygnałów XRD czystego żelaza. ....  | 246 |
| Tabela 18.7 Porównanie faz dominujących w próbkach z czystego Fe na szablonie poliuretanowym i melaminowym. ....  | 248 |

|  |     |
|--|-----|
| Tabela 18.8 Ubytek masy czystego żelaza po 30 dniach ekspozycji w warunkach przepływowych w roztworze Hanksa (37°C). ..... | 253 |
| Tabela 28.1 Porównanie technologii wytwarzania bioresorbowalnych stentów polimerowych. ....                                | 379 |
| Tabela 28.2. Porównanie technologii modyfikacji właściwości bioresorbowalnych stentów polimerowych. ....                   | 380 |



## **27. ANEKS 1 – Historia rozwoju leczenia chorób serca**

Aby naprawdę zrozumieć, dlaczego współczesne biomateriały stały się fundamentem leczenia choroby niedokrwiennej serca, warto przyrzeć się historii odkryć, wyzwań i przełomów, które do tego doprowadziły. Niniejszy aneks pozwala czytelnikowi zajrzeć za kulisy dzisiejszych technologii medycznych i odkryć źródła ich powstania. Przedstawia szeroki kontekst ewolucji leczenia tej choroby: od pierwszych, często eksperymentalnych prób z początku XX wieku, po nowoczesne techniki chirurgiczne i interwencyjne. Choć ten historyczny przegląd nie jest niezbędny do pełnego zrozumienia zagadnień materiałowo-chemicznych omawianych w dalszej części pracy, pozwala uchwycić, jak zmieniało się podejście kliniczne, jakie problemy napotykała medycyna i dlaczego rozwój biomateriałów stał się w pewnym momencie kluczowym elementem terapii.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono uporządkowany chronologicznie przegląd najważniejszych koncepcji i przełomów — od wczesnych operacji Carrela i Becka, przez procedurę Vineberga i rozwój pomostowania aortalno-wieńcowego, aż po narodziny angioplastyki, pierwsze stenty metalowe i konstrukcje powlekane lekami. Ten historyczny ciąg zdarzeń stanowi fundament dla współczesnego rozumienia roli implantów wieńcowych i tłumaczy, dlaczego ich właściwości fizyczne, chemiczne i biologiczne są dziś przedmiotem intensywnych badań.

W moim odczuciu zrozumienie współczesnych technologii rewaskularyzacyjnych wymaga choćby krótkiego spojrzenia wstecz. Geneza wielu obecnych rozwiązań — także materiałowych — tkwi w ograniczeniach, z którymi mierzyli się pierwsi operatorzy. Znajomość tego kontekstu nie jest jedynie ciekawostką historyczną, ale pomaga lepiej docenić logikę dalszego rozwoju.

### **27.1. Chirurgiczne pomostowanie aortalno–wieńcowe (CABG) – rozwój i znaczenie kliniczne**

Wcześniejsze dane dotyczące zapadalności na CAD oraz jej powikłań podkreślają znaczenie opracowania skutecznych metod leczenia schorzeń sercowo-naczyniowych, zwłaszcza choroby wieńcowej. Zagadnienie to od dawna stanowi przedmiot zainteresowania środowiska medycznego i naukowego. Początki leczenia choroby niedokrwiennej serca sięgają początku XX wieku, kiedy chirurg Alexis Carrel rozważał operacyjne zaopatrywanie tętnic wieńcowych oraz prowadził eksperymenty naczyniowe na zwierzętach. Za opracowanie metody zszywania naczyń krwionośnych, stanowiącej podstawę późniejszych badań

nad przeszczepami, otrzymał Nagrodę Nobla w 1912 roku. Carrel przeprowadził również skuteczne zespolenia aorty piersiowej i naczyń wieńcowych u psów [458].

W latach 30. i 40. XX wieku podejmowano próby poprawy ukrwienia serca metodami pośrednimi. Przykładowo, w 1935 roku Claude Beck zaproponował koncepcję pośredniej rewaskularyzacji mięśnia sercowego z wykorzystaniem struktur przylegających do serca, które stały się jednym z historycznych punktów wyjścia dla późniejszych technik wykorzystujących lewą tętnicę piersiową wewnętrzną (LIMA, ang. *left internal thoracic artery*) [33]. W 1946 roku kanadyjski chirurg Arthur Vineberg [35] implantował odcinek lewej tętnicy piersiowej wewnętrznej w mięsień serca, bez bezpośredniego zespolenia z tętnicą wieńcową, w celu wywołania rozwoju krążenia obocznego (ang. *collateral circulation*) w obszarze unaczynienia gałęzi przedniej zstępującej (*left anterior descending artery*, LAD). Obecnie procedura ta znana jest jako „procedura Vineberga”. Procedura Vineberga przynosiła częściową ulgę w dławicy [459], [460], a angiografia potwierdziła wrastanie gałązek tętnicy piersiowej do mięśnia sercowego. Jednak pełne rozwiązanie problemu niedokrwienia pojawiło się dopiero wraz z opracowaniem techniki omijania zwężeń za pomocą graftów naczyniowych.

Kolejnym krokiem w kierunku bezpośredniej rewaskularyzacji było wykonanie w 1956 roku przez Charlesa Baileya endarterektomii tętnic wieńcowych (zabieg polegający na usunięciu blaszki miażdżycowej z wewnętrznej wyściółki tętnicy [78]) u siedmiu pacjentów [79]. W tamtym czasie główną barierą dla rozwoju chirurgii wieńcowej był brak możliwości zobrazowania tętnic wieńcowych. Przełom nastąpił przypadkowo 30 października 1958 roku, gdy Mason Sones omyłkowo podał środek kontrastowy bezpośrednio do prawej tętnicy wieńcowej pacjenta z chorobą reumatyczną serca [80]. To wydarzenie zapoczątkowało rozwój selektywnej angiografii wieńcowej, która stała się kamieniem milowym w diagnostyce chorób serca.

Jeszcze przed rutynowym stosowaniem przeszczepów naczyniowych w chirurgii wieńcowej, w 1961 roku szwedzki chirurg Åke Senning poszerzył światło lewej głównej tętnicy wieńcowej przy użyciu łąty z osierdzia. Niedługo później, w Cleveland Clinic, Donald Effler zastosował podobną technikę zarówno do lewej, jak i prawej tętnicy wieńcowej [81].

Rozwój chirurgii wieńcowej przyspieszył w latach 50. i 60. XX wieku dzięki wprowadzeniu krążenia pozaustrojowego (płucoserca), które umożliwiło operacje na otwartym sercu. W tym okresie kilka zespołów rozpoczęło próby bezpośredniego pomostowania wieńcowego. Pomostowanie wieńcowe, znane także jako by-passy aortalno-wieńcowe (ang. *coronary artery bypass grafting*, CABG), to zabieg chirurgiczny stosowany w leczeniu choroby niedokrwiennej serca, szczególnie przy zwężeniu lub zamknięciu tętnic wieńcowych

przez miażdżycę. Zabieg polega na ominięciu zwężonych odcinków naczyń wieńcowych poprzez utworzenie nowych dróg dopływu krwi do mięśnia sercowego. Wykonuje się to przez przeszczepienie fragmentów innych naczyń krwionośnych, które są przyszywane z jednej strony do aorty, a z drugiej poniżej zwężenia w tętnicy wieńcowej. Takie obejście umożliwia swobodny przepływ natlenionej krwi do obszarów serca zagrożonych niedokrwieniem. Za pioniera tej metody uznaje się dra Wasilija Kolesowa z Leningradu [461], który 25 lutego 1964 roku przeprowadził pierwszą udaną operację wszczepienia prawej tętnicy piersiowej wewnętrznej do prawej tętnicy wieńcowej na bijącym sercu (tzw. off-pump CABG [458]). Kluczowym momentem było osiągnięcie dr. René Favaloro z Cleveland Clinic, który w maju 1967 roku wykonał udaną operację pomostowania przy użyciu żyły odpiszczelowej u 51-letniego pacjenta z zatkana prawą tętnicą wieńcową [458].

Liczba wykonywanych zabiegów szybko rosła, a CABG zaczęło zmieniać codzienną praktykę w salach operacyjnych na świecie. Jednak wraz z rosnącą skalą pojawiały się nowe pytania: jak długo przeszczepione naczynia będą zachowywać drożność, jaka jest optymalna technika chirurgiczna oraz które typy graftów zapewnią lepsze długoterminowe rezultaty? Chirurdzy musieli zmierzyć się także z problemami ryzyka operacji na sercu i powikłań pooperacyjnych, zarówno w krótkim, jak i długim okresie. Dylematy te napędzały dalsze poszukiwania udoskonaleń metody i analizę wyników leczenia w coraz większych grupach chorych.

Równolegle rozwijano technikę pomostów tętnicznych. W 1968 roku George Green w Nowym Jorku wykonał pierwszy zespół lewej tętnicy piersiowej wewnętrznej (LIMA) do gałęzi przedniej zstępującej (LAD) [462]. Bezpośrednie połączenie LIMA–LAD stało się z czasem złotym standardem CABG ze względu na wysoką drożność tego graftu. Do końca lat 60. chirurdzy, w tym Favaloro, stosowali liczne pomosty, wykorzystując zarówno żyły odpiszczelowe, jak i tętnice piersiowe. Operacje pomostowania szybko rozpowszechniły się na świecie; do 1970 roku Favaloro wykonał ponad 1000 takich zabiegów [458], [463].

Lata 70. przyniosły potwierdzenie skuteczności CABG w badaniach naukowych. Przeprowadzono kilka randomizowanych badań porównujących leczenie operacyjne z terapią zachowawczą u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Wykazano, że CABG u pacjentów wysokiego ryzyka, na przykład z zajęciem pnia lewej tętnicy lub chorobą wielonaczyniową, poprawia przeżycie w porównaniu z leczeniem farmakologicznym. Metaanaliza siedmiu badań z lat 1972–1984, obejmująca ponad 2600 pacjentów, wykazała istotną redukcję śmiertelności 5-letniej (10,2% vs 15,8%) i 10-letniej (26,4% vs 30,5%) u chorych skierowanych pierwotnie na CABG w porównaniu z leczeniem zachowawczym [464]. W rezultacie już w latach 70.

CABG stało się powszechnym zabiegiem kardiochirurgicznym, a liczba operacji szybko rosła na całym świecie. Na początku lat 80. w Stanach Zjednoczonych wykonywano około 120 tysięcy bypassów rocznie, a pod koniec tej dekady ponad 240 tysięcy. Chociaż żyła odpiszczelowa była najczęściej stosowanym grafem w pierwszych dekadach CABG, obserwowano, że po kilku latach ulega ona zmianom prowadzącym do restenozy i niedrożności graftu [85, s. 2].

Od tego czasu standardem stało się wszczepianie przynajmniej jednej (a u młodszych chorych nawet dwóch) tętnic wewnętrznych jako pomostów o długotrwałej drożności.

W latach 90. powrócono do stosowania tętnicy promieniowej. Po nieudanych próbach z lat 70., technikę tę udoskonalili w 1992 roku Christophe Acar, umożliwiając jej rutynowe wykorzystanie jako kolejnego pomostu tętniczego [465]. W kolejnych dekadach kardiochirurdzy wprowadzali nowe techniki, aby poprawić wyniki i zmniejszyć inwazyjność CABG. Powrócono do operacji na bijącym sercu (off-pump CABG), zapoczątkowanej przez Kolesowa w latach 60. Wprowadzenie stabilizatorów umożliwiło wykonywanie pomostów bez krążenia pozaustrojowego u części pacjentów, co może ograniczać powikłania związane z ominięciem serca, choć badania wykazały porównywalne wyniki off-pump i on-pump [466]. Rozwinięto także techniki małoinwazyjne, takie jak MIDCAB (minimalnie inwazyjne pomostowanie bez sternotomii, przez minitorakotomię), stosowane głównie do graftu LIMA–LAD i często łączone z PCI w innych tętnicach w ramach podejścia hybrydowego. Pod koniec pierwszej dekady XXI wieku rozpoczęto próby całkowicie endoskopowego pomostowania z użyciem robotów chirurgicznych. Chociaż większość CABG nadal wykonuje się klasycznie przez sternotomię, powyższe innowacje potwierdzają stały rozwój tej metody [461].

## **27.2. Przekórne interwencje wieńcowe (PCI) – od balonoplastyki do stentów BMS**

Kardiochirurgia zrewolucjonizowała leczenie choroby wieńcowej, jednak jej wysoka inwazyjność wiąże się z istotnym ryzykiem dla pacjentów. Od lat celem kardiologów było opracowanie małoinwazyjnej metody udrożnienia tętnicy wieńcowej bez otwierania klatki piersiowej. W 1964 roku radiolog Charles Dotter po raz pierwszy poszerzył zwężoną tętnicę obwodową (udową) za pomocą cewnika, skutecznie lecząc niedokrwienie nogi [467]. Dotter opisał tę technikę jako przekórną angioplastykę i przewidywał jej zastosowanie w leczeniu zwężeń tętnic wieńcowych. Proponował użycie „ręcznie wprowadzanego dilatatora”

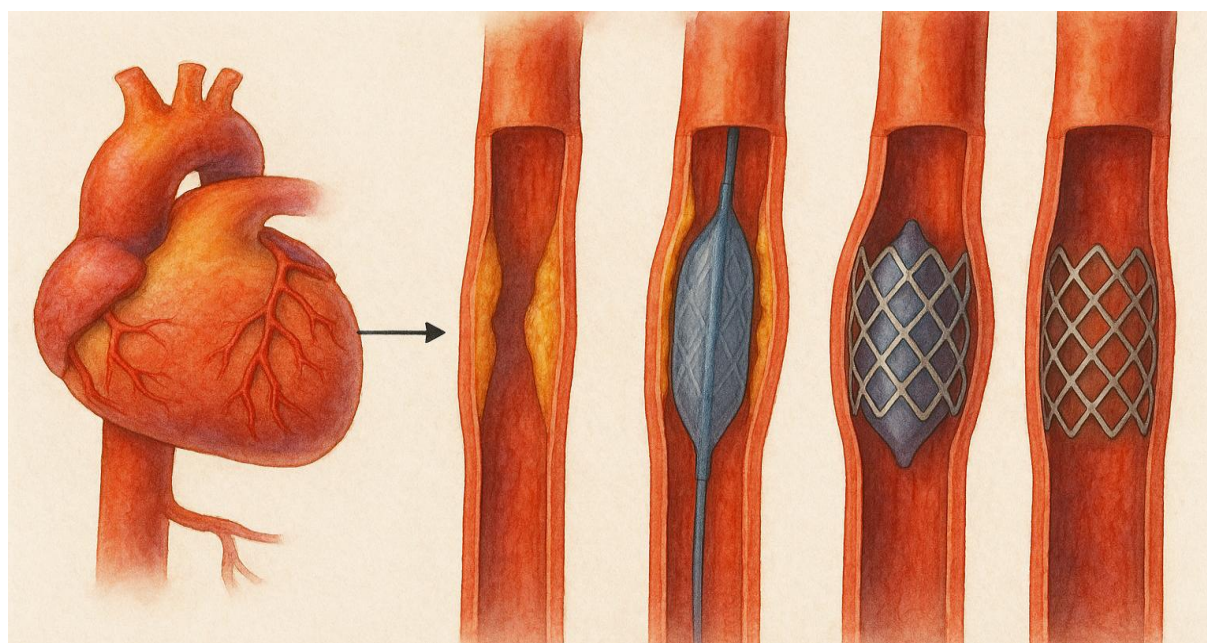
lub cewnika z balonikiem, a także rozważał wykorzystanie wewnątrznaczyniowych sprężynek do podtrzymania drożności naczynia [468]. Te koncepcje wyprzedzały jednak możliwości techniczne tamtych czasów. Potrzeba było ponad dekady, by urzeczywistnić koncepcję Dottera w krążeniu wieńcowym – dokonał tego niemiecki kardiolog Andreas Grüntzig w Zurychu. 16 września 1977 roku przeprowadził pierwszą w historii przezskórną angioplastykę tętnicy wieńcowej (ang. *percutaneous coronary angioplasty* – PTCA) u 38-letniego pacjenta z izolowanym zwężeniem gałęzi przedniej zstępującej [469]. Zabieg wykonano na bijącym sercu, w znieczuleniu miejscowym, przez nakłucie tętnicy udowej. Zakończył się pełnym sukcesem, a pacjent przeżył kolejne 37 lat [470]. Wydarzenie to uznaje się za początek nowej ery kardiologii inwazyjnej, ponieważ po raz pierwszy niechirurgicznie udrożniono zatkana tętnicę wieńcową, przywracając ukrwienie serca. Grüntzig szybko przeszkolił innych lekarzy i już w 1978 roku przedstawił wyniki pierwszych 50 angioplastyk u ludzi, potwierdzając skuteczność i korzyści tej metody [470].

W latach 80. zabiegi PTCA cechowały się wysoką skutecznością natychmiastową, z udanym poszerzeniem około 90% zwężeń. Jednak długoterminowe wyniki były mniej korzystne. U 30–40% pacjentów występowała restenoza. Dodatkowo, podczas angioplastyki zdarzały się ostre zamknięcia naczynia, na przykład z powodu rozwarstwienia ściany, co wymagało pilnej operacji [471]. W odpowiedzi na te wyzwania udoskonalano technikę, poprawiając konstrukcję cewników i balonów, wprowadzając angioplastykę wielu zmian podczas jednej procedury oraz stosując urządzenia wspomagające, takie jak atherektomia czy laserowa angioplastyka. Początkowo przezskórną angioplastykę i chirurgiczne by-passy konkurowały ze sobą. Przykładowo, randomizowane badanie z 1987 roku (RITA) wykazało podobną poprawę wydolności u pacjentów z pojedynczym zwężeniem leczonych PTCA i CABG, jednak angioplastyka wiązała się z wyższym odsetkiem ponownych zabiegów [472], [473].

Przełom nastąpił w 1986 roku, kiedy po raz pierwszy wszczepiono stent wewnątrznaczyniowy w tętnicy wieńcowej. Pomysł zastosowania metalowej siatki do podparcia naczynia od środka niezależnie zrealizowali dr Jacques Puel (Tuluza, 26 marca 1986) oraz dr Ulrich Sigwart (Lozana, czerwiec 1986) [468]. Pierwsze stenty, wykonane ze stali, miały zapobiegać nagłemu zamknięciu naczynia po angioplastyce i ograniczać restenozę poprzez podtrzymywanie ściany tętnicy. Wyniki pionierskich wszczepień opublikowano w *New England Journal of Medicine* w 1987 roku, potwierdzając skuteczność utrzymania drożności tętnicy wieńcowej za pomocą stentu [474]. Wkrótce udoskonalono konstrukcje stentów. Kluczowy wkład wniósł Julio Palmaz, który wraz z Richardem Schatzem

opracował balonowo rozszerzany stent Palmaz–Schatz (testowany od 1987 roku, zatwierdzony przez FDA w 1994 roku) [475]. Początkowo stosowanie stentów budziło obawy ze względu na wysokie ryzyko zakrzepicy wymagającej intensywnej terapii przeciwkrzepliwej. Jednak randomizowane badania z połowy lat 90. (BENESTENT [476], STRESS [477]) jednoznacznie wykazały przewagę stentów nad samą angioplastyką balonową – implantacja stentu istotnie zmniejszyła częstość restenozy i konieczność ponownych interwencji.

Od końca lat 90. stenty metalowe stały się standardowym elementem angioplastyki i były rutynowo implantowane w miejscu zwężenia, co ograniczyło częstość restenozy do około 20% pacjentów. Zwiększyło to także bezpieczeństwo zabiegów – ryzyko ostrego zamknięcia naczyń spadło poniżej 5%. Kluczowe było wprowadzenie skutecznej terapii przeciwplatekowej (początkowo aspiryna i tiklopidyna), która zmniejszyła ryzyko zakrzepicy w stencie z kilkunastu do około 1–2% [468]. W rezultacie pod koniec XX wieku PCI stała się bezpieczną i skuteczną metodą leczenia wielu postaci choroby wieńcowej. Schematyczne etapy przeszłokórnej angioplastyki wieńcowej z implantacją stentu przedstawiono na rys. 26.1.



Rys. 27.1 Etapy przeszłokórnej angioplastyki wieńcowej z implantacją stentu. Widoczne jest zwężenie tętnicy wieńcowej przez blaszkę miażdżycową, wprowadzenie balonu i jego inflacja w miejscu zwężenia, następnie rozprężenie stentu oraz utrzymanie drożności naczyń po zakończeniu zabiegu. Obrazek wygenerowany przy użyciu narzędzi AI, koncepcja autorska.

### **27.3. Stenty powlekane lekami (DES) – rozwój technologiczny i ograniczenia**

Pomimo postępów, u części pacjentów nadal obserwowano nawrót restenozy w stencie (około 15–30% po BMS). Głównym mechanizmem restenozy była reakcja gojenia ściany

naczynia uszkodzonej podczas angioplastyki i stentowania, obejmująca migrację i proliferację komórek mięśni gładkich do światła stentu, stymulowaną przez miejscowy stan zapalny i czynniki wzrostu [477]. W celu ograniczenia częstości restenozy opracowano stenty uwalniające leki. Pierwszy stent eluujący sirolimus (rapamycynę) uzyskał aprobatę w Europie w 2002 r., a w USA w 2003 roku [471]. Były to konstrukcje oparte na platformie stalowej 316L, wykorzystujące sprawdzone stenty metalowe (o grubych przęsłach około 130  $\mu\text{m}$ ) powleczone trwałym polimerem, z którego stopniowo uwalniał się lek hamujący proliferację komórek [478]. Lek ten hamował migrację komórek mięśni gładkich w kierunku śródbłonna oraz zaburzał cykl komórkowy, co opóźniało proces gojenia naczynia po implantacji stentu i w konsekwencji ograniczało restenozę. Przykładowo, w badaniu TAXUS-IV po 9 miesiącach restenoza wystąpiła u 26,6% pacjentów z BMS, natomiast w grupie z DES odsetek ten wyniósł jedynie 7,9% [479], [480]. Również badania RAVEL [481] i SIRIUS [482] wykazały bardzo niskie odsetki restenozy (<5%) po zastosowaniu DES w porównaniu z BMS. W rezultacie, w ciągu kilku lat stenty powlekane całkowicie zdominowały praktykę kliniczną – tzw. pierwsza generacja (sirolimus – Cypher®; paklitaksel – Taxus®) znacząco ograniczyła konieczność ponownych angioplastyk [479]. Kolejnym przełomem w rozwoju technologii stentów było wystąpienie prof. E. Camenzinda podczas Kongresu ESC w Barcelonie w 2006 roku. Przedstawił on dane wskazujące na wyższy odsetek zawałów serca i zgonów po angioplastyce w grupie pacjentów ze stentami powlekanymi (SES – 6,3%) w porównaniu do stentów metalicznych (BMS – 3,9%). Wyniki badania BASKET-LATE również wykazały wzrost MACE w okresie 7–18 miesięcy po wszczepieniu DES w porównaniu do BMS [483].

Kolejne analizy i metaanalizy potwierdziły ten trend, choć wnioski dotyczące istotności statystycznej w zakresie śmiertelności i zawałów niezakończonych zgonem były niejednoznaczne [484], [485], [486], [487]. W grudniu 2006 roku panel ekspertów powołany przez FDA ocenił bezpieczeństwo DES na podstawie nowych danych i definicji zakrzepicy w stencie według ARC. Zalecono wówczas wydłużenie podwójnej terapii przeciwplatekowej do 12 miesięcy u pacjentów z niskim ryzykiem krwawienia (wcześniej stosowano 6 miesięcy) [488].

Ostatecznie wykazano, że ryzyko zakrzepicy jest związane z opóźnioną endotelizacją przęsła stentu, spowodowaną działaniem leków antyproliferacyjnych oraz prozapalnym wpływem polimeru [489]. Odkrycia te doprowadziły do rozwoju nowoczesnych stentów DES o cieńszej konstrukcji. Stal 316L została w wielu przypadkach zastąpiona mocniejszymi stopami kobaltu–chromu (CoCr) lub platyny–chromu (PtCr), co umożliwiło znaczące zmniejszenie grubości elementów stentu przy zachowaniu wymaganej wytrzymałości

strukturalnej [37]. Wprowadzono także bardziej biokompatybilne lub biodegradowalne powłoki polimerowe, aby ograniczyć przewlekłe reakcje zapalne. Obecnie stosuje się niemal wyłącznie stenty powlekane lekiem nowej generacji, co pozwoliło rozszerzyć wskazania PCI na bardziej złożone zmiany anatomiczne, takie jak długie zwężenia, drobne naczynia czy zmiany rozgałęzione [490], [491].

Obecnie przeszłokrotna interwencja wieńcowa stanowi podstawę leczenia choroby wieńcowej, zwłaszcza ostrych zespołów wieńcowych. Na świecie wykonuje się miliony zabiegów PCI rocznie. Według raportu American Heart Association w 2022 roku w samych tylko Stanach Zjednoczonych przeprowadzono szacunkowo ponad 600 tysięcy takich procedur [492].

Rozwój kardiologii interwencyjnej w ciągu ostatnich 45 lat, od pierwszej angioplastyki Grüntziga, stanowi doskonały przykład medycyny translacyjnej w praktyce. Zmienił on całkowicie przebieg choroby wieńcowej, umożliwiając skuteczne leczenie wielu pacjentów, którzy wcześniej wymagali skomplikowanej operacji kardiochirurgicznej lub musieli pogodzić się z obniżoną jakością życia, za pomocą małoinwazyjnego zabiegu PCI.

#### **27.4. Farmakoterapia choroby wieńcowej – uzupełnienie i wsparcie leczenia mechanicznego**

Chociaż farmakoterapia choroby wieńcowej nie jest bezpośrednio związana z częścią praktyczną pracy, jej omówienie pozwala na pełniejsze przedstawienie tematu. Równoległe z rozwojem metod mechanicznej rewaskularyzacji nastąpił znaczący postęp w farmakoterapii. Nowe leki nie tylko łagodziły objawy niedokrwienia, ale co istotne, poprawiały rokowanie, zmniejszając ryzyko zawału serca i zgonu [493]. Poniżej przedstawiono najważniejsze klasy leków w kolejności ich wprowadzenia oraz kluczowe dowody naukowe.

- **Azotany (nitraty)** były pierwszą skuteczną grupą leków stosowaną w terapii dławicy piersiowej. W 1879 roku William Murrell, publikując na łamach „The Lancet”, opisał działanie nitrogliceryny (gliceryl triazotanu), która poprzez rozszerzenie naczyń żylnych zmniejszała obciążenie wstępne serca i łagodziła ból [494]. Nitrogliceryna szybko stała się lekiem doraźnym, stosowanym podjęzykowo w celu przerwania napadu dławicy piersiowej [495]. Z czasem wprowadzono także azotany o przedłużonym działaniu (np. mono- i diazotan izosorbidu), wykorzystywane profilaktycznie do redukcji częstości epizodów bólu wieńcowego. Choć nie wykazano ich wpływu na długość życia, od ponad 140 lat pozostają

ważnym elementem leczenia objawowego, poprawiając jakość życia pacjentów z chorobą wieńcową [496].

- **Beta-adrenolityki (beta-blokery)** zapoczątkowały nową erę w leczeniu chorób serca w latach 60. XX wieku. James Black, opracowując propranolol, pierwszy skuteczny antagonist receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, zrewolucjonizował terapię dławicy piersiowej. Beta-blokery, obniżając częstość akcji serca i ciśnienie tętnicze, skutecznie zmniejszają zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen. W badaniu BHAT (1982) wykazano, że propranolol obniża śmiertelność po zawale o około 25%. Kolejne badania, w tym CAPRICORN (2001), potwierdziły skuteczność nowszych leków tej grupy. Obecnie beta-blokery są standardem w terapii pozawałowej oraz w leczeniu przewlekłej niewydolności serca, łącząc efekt objawowy z udowodnioną poprawą rokowania [497], [498].
- **Antagoniści kanałów wapniowych**, tacy jak werapamil, diltiazem i nifedypina, zostali wprowadzeni do terapii w latach 60. i 70. XX wieku. Ich działanie polega na rozkurczu naczyń tętniczych, w tym wieńcowych, oraz obniżaniu ciśnienia tętniczego. Werapamil i diltiazem dodatkowo spowalniają rytm serca. Choć nie wykazano wpływu antagonistów wapnia na długość życia pacjentów z chorobą wieńcową, stanowią one cenne uzupełnienie leczenia, szczególnie u osób nietolerujących beta-blokerów [499], [500].
- **Kwas acetylosalicylowy (ASA)**, choć znany od końca XIX wieku, zyskał znaczenie w kardiologii w latach 70., gdy potwierdzono jego właściwości antyagregacyjne. W badaniu ISIS-2 (1988) wykazano, że ASA podawana w ostrej fazie zawału serca zmniejsza śmiertelność o około 23%. W połączeniu ze streptokinazą uzyskiwano jeszcze większą redukcję ryzyka. Obecnie mała dawka aspiryny (75–150 mg/d) jest podstawowym elementem prewencji wtórnej choroby wieńcowej [501], [502].
- **Tienopirydyny**, takie jak kłopidogrel, zrewolucjonizowały terapię przeciwplateletową, szczególnie w zabiegach PCI. Kłopidogrel, blokując receptor  $P2Y_{12}$ , wzmacnia działanie ASA, co w połączeniu stanowi obecnie standardową strategię DAPT (dual antiplatelet therapy). Badanie CURE (2001) wykazało wyraźne korzyści z terapii skojarzonej w ostrych zespołach wieńcowych [503], [504].
- **Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI)**, początkowo opracowane jako leki przeciwnadciśnieniowe, znalazły zastosowanie w kardiologii po udowodnieniu ich

korzystnego wpływu na przeżycie po zawale serca. Kaptopryl, pierwszy ACEI, został wprowadzony do praktyki klinicznej w 1981 roku. Badania SAVE (1992) i HOPE (2000) jednoznacznie potwierdziły, że ACEI redukują ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelność. Zaleca się je pacjentom po zawale, zwłaszcza z obniżoną frakcją wyrzutową oraz współistniejącą cukrzycą lub nadciśnieniem. W przypadku nietolerancji można zastosować sartany (ARB), które mają podobny profil działania [505], [506].

- **Statyny**, będące podstawą prewencji miażdżycy, zostały wprowadzone do terapii klinicznej w latach 80. XX wieku. Lowastatyna, jako pierwsza, została zarejestrowana w 1987 roku, jednak przełom nastąpił dzięki badaniu 4S (1994), w którym simwastatyna obniżyła śmiertelność całkowitą o 30%. Kolejne badania (CARE, LIPID, HPS) potwierdziły rolę statyn w pierwotnej i wtórnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Obecnie dąży się do utrzymania bardzo niskiego poziomu LDL (<55 mg/dl) u pacjentów wysokiego ryzyka. W ostatnich latach do terapii włączono także przeciwciała monoklonalne przeciw PCSK9 (np. ewolokumab), które w badaniu FOURIER (2017) wykazały dodatkowe korzyści kliniczne, zwłaszcza u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowym [507], [508].

Farmakoterapia, mimo że nie eliminuje anatomicznej przyczyny niedokrwienia, jest kluczowym uzupełnieniem leczenia inwazyjnego i znacząco wpływa na długoterminowe rokowanie pacjentów.

## **28. ANEKS 2 – Technologie formowania i projektowania polimerowych stentów bioresorbowalnych**

Aneks porównuje wybrane technologie formowania i projektowania polimerowych stentów bioresorbowalnych. Jego celem jest przedstawienie alternatywnych rozwiązań technologicznych względem stentów metalicznych omówionych w rozprawie, bez szczegółowej oceny skuteczności klinicznej. Dokument nie zawiera nowych wyników ani wniosków i stanowi uzupełnienie głównej pracy.

### **28.1. Mikro-wytłaczanie jako etap wstępny formowania**

Mikro-wytłaczanie jest w praktyce jednym z pierwszych etapów, z którymi styka się projektant stentu polimerowego, ponieważ determinuje ono jakość półproduktu dla dalszych operacji technologicznych. Technika ta wywodzi się z klasycznego wytłaczania termoplastów i została zaadaptowana do zastosowań biomedycznych wraz z rozwojem bioresorbowalnych polimerów, na przykład PLA/PLLA. W tym procesie uplastyczniony polimer (najczęściej PLA/PLLA, PLGA, PCL lub ich mieszanki), jest przepychany przez głowicę z matrycą o pierścieniowym przekroju. Powstała rurka jest chłodzona, stabilizowana i odbierana z kontrolowaną prędkością, co pozwala uzyskać wymagane parametry geometryczne. Kluczowe parametry procesu to wydajność i ciśnienie w układzie, prędkość odbioru (wpływająca na rozciągnięcie, średnicę i grubość ścianki), profil temperatury w strefach wytłaczarki i głowicy oraz warunki stabilizacji kształtu, takie jak kalibracja i chłodzenie. Precyzja wykonania i montażu matrycy jest istotna, ponieważ nawet niewielkie odchylenia współosiowości lub nierównomierność szczeliny mogą prowadzić do owalności lub niejednorodności ścianki [509].

W praktyce mikrorurki medyczne wytwarza się z tolerancją rzędu dziesiątek mikrometrów zarówno dla średnicy, jak i grubości ścianki. Nawet niewielka owalność lub zmienność grubości ścianki może prowadzić do nierównomiernego rozkładu naprężeń po implantacji, co wpływa na sztywność, zachowanie podczas ekspansji oraz bezpieczeństwo stentu [510], [511].

Polimery stosowane w BRS, takie jak PLA/PLLA, PLGA i PCL, wykazują właściwości nienewtonowskie, najczęściej pseudoplastyczne, co oznacza, że ich lepkość maleje wraz ze wzrostem szybkości ścinania. Dobierając temperatury i prędkości procesu, należy uwzględnić reologię stopu, aby ograniczyć ryzyko przegrzewania, degradacji termicznej oraz defektów geometrycznych, takich jak owalność czy niestabilność wymiarowa [512].

Dobór materiałów pozwala kształtować właściwości mechaniczne i tempo resorpcji. PCL charakteryzuje się większą elastycznością i wolniejszą degradacją, natomiast PLGA umożliwia regulację czasu degradacji poprzez zmianę stosunku monomerów. Na strukturę wpływa nie tylko skład, ale także historia przetwarzania. Orientacja łańcuchów, poziom naprężeń resztkowych i stopień krystaliczności zależą od warunków uplastyczniania, rozciągania i chłodzenia. Orientacja wzdłuż osi wytłaczania może porządkować strukturę, jednak ostateczny poziom krystaliczności zależy również od warunków termicznych, takich jak czas i temperatura chłodzenia oraz wygrzewanie. Większa ilość fazy krystalicznej zwykle ogranicza dostęp wody i spowalnia hydrolizę wiązań estrowych, co może wydłużać czas resorpcji [511].

Mikro-wytłaczanie odgrywa kluczową rolę w zapewnieniu jakości końcowego implantu. Defekty geometryczne i niejednorodności powstałe na tym etapie są trudne do usunięcia.

## 28.2. Cięcie laserowe geometrii stentu

Cięcie laserowe stanowi kluczowy etap nadawania złożonej, siatkowej geometrii stentu poprzez selektywne usuwanie materiału z mikrorurki polimerowej. Proces jest sterowany numerycznie (ang. Computerized numerical control, CNC) i pozwala uzyskać struktury o wysokiej złożoności i małych wymiarach charakterystycznych.

### 28.2.1. Parametry procesu

- **Czas impulsu i długość fali:** Wysoką jakość cięcia zapewniają lasery o krótkich i ultrakrótkich impulsach pikosekundowych (ps) lub femtosekundowych (fs), które sprzyjają ablacji z ograniczonym oddziaływaniem cieplnym. W praktyce „zimna ablacja” oznacza bardzo małą strefę wpływu ciepła (ang. *heat-affected zone*, HAZ), jednak w polimerach mogą wystąpić lokalne efekty termiczne lub defekty zależne od absorpcji, repetycji impulsów i strategii skanowania [513].
- **Energia/średnia moc i prędkość posuwu:** Dobór mocy, energii impulsu i prędkości cięcia to kompromis między wydajnością a jakością krawędzi. Parametry zależą od grubości ścianki, barwy lub absorpcji materiału, ogniskowania oraz sposobu odprowadzania produktów ablacji [514].
- **Powtarzalność:** Stabilność optyki, pozycjonowania i stałe warunki procesu, takie jak czystość i skuteczne odsysanie produktów cięcia, determinują powtarzalność wymiarową i jakość krawędzi w skali mikrometrowej [515].

Cięcie może być prowadzone w trybie ablacyjnym, dominującym dla polimerów przy impulsach ps/fs, lub z udziałem wspomaganie gazem, na przykład obojętnym, aby odprowadzać produkty cięcia i ograniczać osadzanie zanieczyszczeń w szczelinie. W systemach przemysłowych stosuje się także rozwiązania poprawiające stabilność termiczną głowicy i optyki, takie jak chłodzenie i kontrola czystości toru optycznego, co przekłada się na powtarzalność procesu [514], [515].

### 28.2.2. Obróbka po cięciu

Aby zredukować mikropęknięcia, zadziory, lokalne nadtopienia lub chropowatość po cięciu, stosuje się między innymi:

- strategię wielokrotnych przejść przy niższej energii zamiast pojedynczego, agresywnego cięcia,
- obróbkę mechaniczną, na przykład delikatne mikro-polerowanie, procesy wibracyjne lub ultradźwiękowe,
- wygładzanie chemiczne odpowiednio dobranymi rozpuszczalnikami, co wymaga szczególnej kontroli, ponieważ rozpuszczalniki mogą zmieniać morfologię powierzchni i właściwości mechaniczne cienkich elementów [516].

### 28.3. Mikrowtrysk i mikroformowanie w precyzyjnym kształtowaniu

Formowanie wtryskowe, w tym mikrowtryskiwanie, jest stosowane do produkcji dużych serii elementów o powtarzalnej geometrii. Proces polega na uplastycznieniu granulatu polimerowego, wtrysku stopu pod ciśnieniem do formy, a następnie chłodzeniu i demontażu wyrobu.

Zaletami metody są wysoka wydajność, dobra jakość powierzchni i niski koszt jednostkowy przy dużej skali. W przypadku stentów naczyniowych występują jednak istotne ograniczenia konstrukcyjno-technologiczne: trudność w wypełnianiu ekstremalnie cienkich i długich gniazd, ryzyko deformacji i naprężeń resztkowych podczas chłodzenia, a także ryzyko uszkodzenia delikatnego wyrobu przy wyjmowaniu z formy (demolding). Ponadto wtrysk jest relatywnie mało elastyczny projektowo: koszt i czas wykonania precyzyjnej formy ograniczają opłacalność do długich serii o stabilnym projekcie [517].

Alternatywą dla klasycznego wtrysku jest mikro-formowanie z dociskiem (ang. *micro-injection compression molding*,  $\mu$ ICM) znane też jako mikro-formowanie przez kompresję. Metoda ta polega na częściowym wypełnieniu gniazda, a następnie dociśnięciu stopu przez domknięcie formy. W wielu zastosowaniach poprawia to odwzorowanie detali, ogranicza

naprężenia resztkowe i zapewnia lepszą jednorodność wymiarową cienkościennych struktur, co jest szczególnie korzystne dla precyzyjnych implantów [518].

Ważnym aspektem jest możliwość łączenia formowania z inżynierią materiałową, na przykład poprzez układy wielomateriałowe lub struktury gradientowe. W przypadku implantów naczyniowych koncepcje warstwowe muszą jednak uwzględniać zgodność adhezji międzywarstwowej, wpływ interfejsów na zmęczenie oraz konsekwencje degradacji, ponieważ interfejsy mogą być miejscem inicjacji pęknięć lub przyspieszonej hydrolizy.

Ograniczenie degradacji materiału podczas uplastyczniania jest kluczowe. Polimery bioresorbowalne (PLA/PLLA, PLGA) są wrażliwe na temperaturę, czas przebywania w cylindrze i wilgoć. Zbyt długi czas przebywania stopu lub zbyt wysoka temperatura mogą obniżać masę cząsteczkową, co pogarsza właściwości mechaniczne i może przyspieszać degradację *in vivo*. Dlatego optymalizacja parametrów, takich jak profil temperatur, prędkości, czas cyklu i minimalizacja martwych stref, jest niezbędna dla zachowania integralności materiału [516].

Mimo ograniczeń, mikroformowanie ma potencjał w produkcji powtarzalnych elementów, szczególnie tam, gdzie geometria i proces demontażu są dobrze opracowane, a skala produkcji uzasadnia koszty narzędzi.

## **28.4. Aspekty reologiczne i degradacyjne przetwórstwa polimerów bioresorbowalnych**

Formowanie biodegradowalnych polimerów, takich jak mikrowytłaczanie, mikrowtrysk i rozdmuch, wymaga precyzyjnej kontroli warunków termomechanicznych. Te parametry bezpośrednio wpływają na strukturę nadcząsteczkową, masę cząsteczkową oraz właściwości użytkowe implantów. W porównaniu z klasycznymi termoplastami technicznymi, polimery bioresorbowalne mają węższe okno przetwórcze. Nawet niewielkie odchylenia temperatury, czasu przebywania stopu lub zawartości wilgoci mogą powodować niepożądane procesy degradacyjne [519].

Z punktu widzenia chemii polimerów istotne są dwa mechanizmy degradacji podczas przetwórstwa:

- **hydroliza wiązań estrowych** w obecności śladowej wilgoci (dlatego krytyczne jest suszenie surowca i ograniczanie kontaktu z wilgotnym powietrzem),
- **degradacja termiczna i termooksydacyjna**, której intensywność rośnie wraz z temperaturą, czasem i ekspozycją na tlen (istotne są: czas przebywania stopu, „martwe strefy” w układzie uplastyczniającym, warunki odpowietrzania).

Oba mechanizmy prowadzą do obniżenia Mn/Mw, co zwykle skutkuje spadkiem wytrzymałości, odporności zmęczeniowej oraz zmianą przebiegu degradacji *in vivo*. W implantach cienkościennych nawet umiarkowane obniżenie masy cząsteczkowej może znacząco pogorszyć parametry mechaniczne, takie jak siła promieniowa i zwiększyć kruchość. Dlatego kontrola degradacji procesowej jest kluczowym celem technologicznym [520].

Reologia stopu odgrywa istotną rolę w procesie. Materiały takie jak PLA/PLLA, PLGA i PCL wykazują właściwości cieczy pseudoplastycznych, w których lepkość maleje wraz ze wzrostem szybkości ścinania. Modelowanie tej zależności ułatwia dobór warunków przetwórstwa, ograniczając lokalne przegrzewanie, nadmierne naprężenia i degradację. W praktyce przemysłowej parametry te koryguje się poprzez odpowiedni profil temperatur, prędkość obrotową ślimaka, warunki odpowietrzania oraz możliwie krótki i powtarzalny czas cyklu [516].

Równie ważny jest przebieg chłodzenia. Zbyt gwałtowne chłodzenie może utrzymywać stan amorficzny z wysokim poziomem naprężeń wewnętrznych, natomiast chłodzenie zbyt powolne może sprzyjać zwiększonej krystaliczności, co bywa korzystne dla sztywności, ale może pogarszać ciągliwość i odporność zmęczeniową. Sterowanie historią termiczną pozwala uzyskać kontrolowany poziom krystaliczności, istotny z punktu widzenia kinetyki degradacji: faza krystaliczna jest zwykle mniej dostępna dla wody niż faza amorficzna, co spowalnia hydrolizę [521].

Z praktycznego punktu widzenia przetwarzanie polimerów bioresorbowalnych powinno być poprzedzone suszeniem granulatu. Parametry suszenia zależą od surowca i zaleceń producenta, zwykle obejmują umiarkowane temperatury i dłuższy czas, często w próżni lub w atmosferze suchego gazu. Należy także minimalizować czas przebywania materiału w stanie uplastycznionym. Zmiany masy cząsteczkowej kontroluje się metodą chromatografii wykluczania (ang. *Gel Permeation Chromatography / Size Exclusion Chromatography*, GPC/SEC), a właściwości reologiczne analizuje się reometrami kapilarnymi lub rotacyjnymi, określając parametry krzywej płynięcia [521].

Z inżynierskiego punktu widzenia kluczowe jest powiązanie parametrów procesu, mikrostruktury i właściwości użytkowych. Orientacja molekularna uzyskana podczas rozdmuchiwania mikrorurek z PLLA może zwiększać moduł i wytrzymałość promieniową, ale jednocześnie wprowadza anizotropię właściwości mechanicznych i potencjalnie degradacyjnych. Dlatego projektowanie technologii powinno uwzględniać relaksację łańcuchów, naprężenia resztkowe oraz weryfikację struktury za pomocą analiz DSC i DMTA [522], [523].

## 28.5. Technika rozdmuchu w produkcji cienkościennych geometrii

Formowanie z rozdmuchiwaniami to technika wtórnego przetwarzania mikrorurek polimerowych, stosowana w celu modyfikacji geometrii i poprawy właściwości mechanicznych, zwłaszcza wytrzymałości promieniowej. Proces polega na umieszczeniu rurki w formie, podgrzaniu jej do temperatury zbliżonej lub wyższej od  $T_g$  oraz rozprężeniu, często z jednoczesnym rozciąganiem osiowym. Efektem jest uzyskanie docelowego kształtu oraz dwuosiowej orientacji łańcuchów polimerowych [524].

Podczas rozdmuchiwania orientacja w kierunku obwodowym znacząco zwiększa sztywność i odporność na ściskanie. Odpowiednio dobrana historia termiczna utrwała strukturę i zapewnia stabilność wymiarową. Efektywność procesu zależy od temperatury, szybkości deformacji, ciśnienia oraz czasu utrwalania w formie. W przypadku PLA/PLLA należy rozróżnić fazę rozdmuchu i rozciągania (zwykle krótką) oraz fazę utrwalania w formie, która wpływa na relaksację naprężeń i rozwój krystaliczności. Prawidłowe zbilansowanie tych etapów ogranicza niepożądane zmiany wymiarowe, takie jak krystalizacja na zimno podczas przechowywania [521].

Technika ta jest szczególnie ważna dla implantów wymagających wysokiej stabilności średnicy i odporności na siły promieniowe. Rozdmuchiwanie ogranicza zjawisko recoil, co poprawia dopasowanie implantu do ściany naczynia.

W literaturze opisano przykładowe parametry technologiczne formowania stentów z PLLA, obejmujące temperatury zbliżone do  $T_g$  oraz ciśnienia rzędu kilku barów. Czas procesu zależy od konstrukcji narzędzia i strategii utrwalania. Parametry te dobiera się aplikacyjnie, ponieważ rozkład temperatury, stopień rozciągania i geometria półproduktu wpływają na równomierność ścianki i poziom orientacji [516], [523], [525].

Mimo wielu zalet, proces ten ma również ograniczenia. Zbyt intensywne rozprężenie, szczególnie przy niedostatecznie jednorodnym nagrzewaniu półproduktu, w praktyce prowadzi do lokalnych koncentracji naprężeń, które ujawniają się dopiero na etapie testów zmęczeniowych. Ograniczenie tych efektów wymaga precyzyjnej kontroli temperatury formy, szybkości nagrzewania, ciśnienia, czasu utrwalania oraz odpowiedniej konstrukcji narzędzia zapewniającej równomierny rozkład deformacji.

## 28.6. Druk 3D metodą FDM w prototypowaniu BRS

W technologii osadzania topionego materiału (ang. *Fused Deposition Modeling*, FDM) materiałem wyjściowym jest włókno termoplastyczne (często PLA), które po podgrzaniu jest deponowane warstwowo. Metoda jest prosta i ekonomiczna, jednak w kontekście stentów naczyniowych jej ograniczeniami są rozdzielczość geometryczna, anizotropia wynikająca z budowy warstwowej oraz chropowatość i mikroporowatość powierzchni. Z tego względu FDM znajduje zastosowanie głównie w prototypowaniu, badaniach koncepcyjnych oraz weryfikacji geometrii, a nie jako dojrzała technologia wytwarzania implantów naczyniowych o wymaganiach klinicznych [516].

Warstwowa natura FDM sprzyja powstawaniu mikroprzeźreń na granicach ścieżek materiału, co może zwiększać retencję zanieczyszczeń i modyfikować odpowiedź biologiczną. W implantach naczyniowych jest to szczególnie niepożądane, ponieważ może utrudniać proces endothelializacji i zwiększać ryzyko niekorzystnych interakcji z krwią. Z tego względu w badaniach prototypowych stosuje się post-processing, np. kontrolowane wygładzanie chemiczne lub termiczne, a także delikatne metody mechaniczne, przy czym każdorazowo należy ocenić wpływ obróbki na wymiary krytyczne oraz własności mechaniczne cienkich elementów [106], [511].

Mimo że FDM oferuje dużą swobodę projektową i szybkie iteracje, obecnie zazwyczaj nie spełnia wymagań dotyczących dokładności, jednorodności i jakości powierzchni dla zastosowań wewnątrznaczyniowych. Dalszy rozwój głowic, strategii druku oraz integracja z dodatkowymi metodami wykończenia mogą jednak utrzymać FDM jako przydatne narzędzie badawczo-prototypowe [526], [527].

## 28.7. Fotopolimeryzacja SLA, DLP i microCLIP – wysokoprecyzyjne formowanie rusztowań

Technologie fotopolimeryzacyjne, takie jak stereolitografia (SLA), cyfrowe przetwarzanie światłem (ang. *Direct Light Processing*, DLP) oraz procesy ciągłe klasy CLIP/microCLIP (ang. *Continuous Liquid Interface Production*), umożliwiają wytwarzanie cienkościennych struktur o wysokiej rozdzielczości poprzez utwardzanie ciekłych żywic światłoczułych. Fotopolimeryzacja zachodzi najczęściej mechanizmem rodnikowym lub kationowym, inicjowanym przez fotoinicjator pod wpływem promieniowania UV lub światła widzialnego. W obecności tlenu może występować inhibicja polimeryzacji

(warstwa inhibicji tlenowej), co wpływa na stopień konwersji i własności warstwy powierzchniowej [528], [529].

SLA bazuje na punktowym utwardzaniu wiązką lasera, natomiast DLP wykorzystuje projekcję obrazu do ekspozycji całych warstw. Procesy typu CLIP prowadzą fotopolimeryzację w sposób bardziej ciągły, ograniczając efekt „schodkowania” i zwiększając szybkość wytwarzania. Technologie te mogą oferować rozdzielczości rzędu dziesiątek mikrometrów oraz gładsze powierzchnie w porównaniu z FDM [530].

Zastosowanie tych metod w implantach naczyniowych ogranicza jednak przede wszystkim kwestia materiałowa: większość komercyjnych żywic jest projektowana do zastosowań tymczasowych, a ich długoterminowa biogodność i bezpieczeństwo w środowisku krwi nie są domyślnie potwierdzone. Ryzyko może wynikać z obecności fotoinicjatorów, produktów ubocznych, a także z niepełnej konwersji wiązań reaktywnych i migracji resztkowych monomerów/oligomerów. Z tego względu ich zastosowanie w trwałych implantach wymaga rygorystycznego doboru żywic, skutecznego procesu doczyszczania i doświetlania (post-cure) oraz badań toksykologicznych i degradacyjnych [531].

Jednocześnie trwają badania nad tuszami fotoczułymi (ang. *photoink*) na bazie modyfikowanych biodegradowalnych polimerów (np. funkcjonalizowanych pochodnych PLA/PCL), które mają łączyć możliwość druku z bioresorbowalnością. Dotychczasowe zastosowania klinicznie relewantne pojawiają się częściej w innych obszarach (np. stenty dróg oddechowych, stenty żółciowe) niż bezpośrednio w stentach wieńcowych, ale stanowią ważny dowód koncepcji dla technologii [532], [533].

## **28.8. Elektroprzędzenie powłok bioaktywnych na rusztowania**

Elektroprzędzenie pozwala wytwarzać nanowłókna o średnicy od setek nanometrów do kilku mikrometrów poprzez zastosowanie pola elektrycznego na roztwór lub stop polimeru. Otrzymane włókniny cechują się dużą powierzchnią właściwą i porowatością, co czyni je odpowiednimi jako powłoki funkcjonalne i nośniki substancji czynnych. W przypadku stentów elektroprzędzenie najczęściej służy do tworzenia warstw wspierających endotelializację lub kontrolowane uwalnianie leku [534], [535].

Uwalnianie substancji czynnych z mat nanowłókninowych zależy od dyfuzji przez porowatą strukturę oraz degradacji matrycy polimerowej. Na udział tych mechanizmów wpływają hydrofobowość, krystaliczność, masa cząsteczkowa oraz architektura włókniny, w tym średnica włókien, stopień upakowania i grubość warstwy [536].

Zaletą metody jest możliwość kształtowania struktury powłoki przez zmianę parametrów procesu (napięcie, odległość, natężenie przepływu, stężenie i lepkość roztworu, warunki otoczenia). Jednym z głównych wyzwań technologicznych jest uzyskanie jednorodnej warstwy o kontrolowanej grubości i dobrej adhezji do podłoża stentu, zwłaszcza przy złożonej geometrii. Stabilność i powtarzalność poprawiają się m.in. przez zastosowanie rotacyjnych kolektorów i kontrolę warunków środowiskowych (wilgotność, temperatura) [536]. Elektroprzędzenie można łączyć z innymi metodami wytwarzania struktur nośnych, takimi jak mikro-wytlaczanie, cięcie laserowe czy wybrane techniki addytywne, tworząc konstrukcje hybrydowe. Rdzeń zapewnia wytrzymałość mechaniczną, natomiast warstwa elektroprzędzona nadaje właściwości biologiczne i terapeutyczne.

## **28.9. Powlekanie zanurzeniowe i alternatywne metody nanoszenia warstw**

Powlekanie zanurzeniowe (ang. *dip-coating*) polega na zanurzeniu stentu w roztworze polimerowym i jego wyciąganiu z kontrolowaną prędkością, co pozwala wytworzyć cienką warstwę na całej powierzchni. Metoda jest atrakcyjna ze względu na prostotę, niski koszt oraz możliwość pokrywania skomplikowanych geometrii, w tym obszarów trudniej dostępnych dla natrysku.

Grubość powłoki zależy od prędkości wyciągania (szybsze wyciąganie zwykle daje grubszą warstwę), stężenia i lepkości roztworu oraz liczby cykli. Powlekanie zanurzeniowe umożliwia tworzenie warstw wielokrotnych co bywa użyteczne w systemach uwalniania leku, jednak zwiększanie liczby cykli podnosi ryzyko defektów (nierówności, lokalnych nadlewów, makroporów) w miejscach trudnych geometrycznie. Z tego względu parametry procesu dobiera się aplikacyjnie, a kontrolę jakości prowadzi się poprzez pomiary grubości, jednorodności i adhezji [537], [538].

Alternatywą lub uzupełnieniem *dip-coatingu* jest *spray-coating* (powlekanie natryskowe), pozwalające lepiej sterować depozycją lokalną i ograniczać nadlew w zagłębieniach. W przypadku podłoży metalowych stosuje się także elektroforetyczne osadzanie (EPD), które może dawać bardzo jednorodne warstwy na złożonych powierzchniach, zależnie od składu zawiesiny i parametrów pola elektrycznego. Dobór metody nanoszenia zależy od geometrii stentu, rodzaju podłoża, wymaganej grubości oraz funkcji powłoki [539], [540].

## **28.10. Porównanie technologii formowania BRS**

W rozdziale omówiono technologie produkcji bioresorbowalnych stentów polimerowych, w tym metody kształtowania półproduktu (mikrowytłaczanie), nadawania geometrii (cięcie laserowe, mikroformowanie), modyfikacji struktury i właściwości mechanicznych (rozdmuch) oraz technologie addytywne (druk 3D). Dodatkowe procesy, takie jak elektroprzędzenie i powlekanie (dip-coating, spray-coating, EPD), nadają implantom funkcje biologiczne i terapeutyczne. Wybór technologii powinien uwzględniać wymagania kliniczne, możliwości kontroli jakości i powtarzalności, a także skalę produkcji i elastyczność projektową. Skrócone porównanie omówionych technik przedstawiono w tabelach 28.1 i 28.2.

Tabela 28.1 Porównanie technologii wytwarzania bioresorbowalnych stentów polimerowych.

| Technika  | Zasada działania   | Rozdzielczość wytwarzania. ( $\mu\text{m}$ ) | Skalow. / Szybkość     | Koszt (jedn. / start) | Projektow. / Personal. | Typ materiałów                                     | Główne zalety  | Główne wady  |
|---|--|--|------------------------|-----------------------|------------------------|--|--|--|
| <b>Mikro-wytłaczanie + laser</b>                              | Ekstruzja mikrorurki + wycinanie geometrii wiązką laserową (CNC) | ~10–30 (cecha/krawędź)                       | Średnia / Średnia      | Średni / Wysoki       | Wysoka / Niska         | PLLA/PLA, PLGA, PLCL, PCL (rurka)                  | Dojrzały łańcuch technologiczny; wysoka precyzja; dobra powtarzalność    | Wieloetapowość; wymagająca obróbka po procesowa; możliwe lokalne efekty termiczne                                      |
| <b>Mikroformowanie wtryskowe / <math>\mu\text{ICM}</math></b> | Wtrysk do formy (opcjonalnie z kompresją dla detali)             | ~10–50 (detal w formie)                      | Bardzo wysoka / Wysoka | Niski / Bardzo wysoki | Niska / Niska          | PLA/PLLA, PLGA, PCL, PLCL                          | Najlepsze dla dużych serii; dobra powtarzalność; niski koszt jednostkowy | Wysoki koszt i czas wykonania formy; naprężenia resztkowe; trudny demolding (rozformowywanie) cienkościennych struktur |
| <b>Druk 3D (FDM/FFF)</b>                                      | Warstwowe osadzanie stopionego filamentu                         | ~150–300; warstwa ~50–200                    | Niska / Niska          | Bardzo niski / Niski  | Bardzo wysoka / Wysoka | PLA, PCL; mieszanki/ kompozyty (badawczo)          | Szybkie prototypowanie; niski próg wejścia; duża swoboda projektu        | Niska rozdzielczość; chropowatość; anizotropia międzywarstwowa; ograniczona przydatność kliniczna                      |
| <b>Druk 3D (SLA/DLP/CLIP)</b>                                 | Fotopolimeryzacja żywicy (warstwowa lub quasi-ciągła)            | ~25–50; warstwa ~10–50                       | Wysoka / Średnia       | Wysoki / Średni       | Bardzo wysoka / Wysoka | Fotopolimery; badawczo bioresorbowalne „photoinks” | Najlepsza jakość powierzchni; cienkie ścianki; złożone geometrie         | Ograniczona dostępność biozgodnych żywic; resztki monomerów/fotoinicjatorów;   |

Tabela 28.2. Porównanie technologii modyfikacji właściwości bioresorbowalnych stentów polimerowych.

| Technika                          | Zasada działania   | „Rozdz.” (µm)*           | Skalow. / Szybkość | Koszt (jedn. / start) | Projektow. / Personal. | Typ materiałów                              | Główne zalety  | Główne wady  |
|-----------------------------------|--|--------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|---|--|--|
| <b>Rozdmuchiwanie</b>             | Rozprężanie (często z rozciąganiem osiowym) w formie w pobliżu/powyżej $T_g$ | —                        | Średnia / Średnia  | Średni / Średni       | Niska / Niska          | PLLA/PLA, PLCL                              | Wzrost orientacji i wytrzymałości promieniowej; poprawa stabilności wymiarowej           | Ryzyko niejednorodności ścianki i mikrouszkodzeń; wymaga precyzyjnej historii termicznej |
| <b>Elektroprzędzenie</b>          | Wytwarzanie nanowłókien z pola elektrycznego (z roztworu/stopu)              | ~0,1–5 (średnica włókna) | Średnia / Średnia  | Niski / Niski         | Niska / Niska          | PCL, PLGA, PLA/PLCL (+ leki/dodatki)        | Powłoki bioaktywne; nośniki leków; wsparcie endotelializacji; duża powierzchnia właściwa | Nie tworzy struktury nośnej stentu; trudniejsza kontrola jednorodności i adhezji         |
| <b>Powlekanie (dip/spray/EPD)</b> | Zanurzenie lub natrysk roztworu (EPD głównie dla podłoży przewodzących)      | ~1–50 (grubość powłoki)  | Średnia / Wysoka   | Niski / Niski         | Średnia / Średnia      | PLA/PLGA/ PCL; kopolimery; układy lekonośne | Funkcjonalizacja powierzchni; kontrolowane uwalnianie leku; łatwa integracja z linią     | Ryzyko nierównomierności i defektów; słabsza adhezja w „martwych strefach” geometrii     |