



(54) **Sposób wytwarzania warstwowych implantów chirurgicznych**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

31.07.2000 BUP 16/00

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

28.02.2006 WUP 02/06

(73) Uprawniony z patentu:

**Akademia Górniczo-Hutnicza
im. St. Staszica, Kraków, PL
Uniwersytet Jagielloński, Kraków, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**Marta Błażewicz, Kraków, PL
Elżbieta Pamuła, Kraków, PL
Maria Chomyszyn-Gajewska, Kraków, PL**

(74) Pełnomocnik:

**Kopta Barbara, Akademia
Górniczo-Hutnicza, im. St. Staszica**

(57) Sposób wytwarzania warstwowych implantów chirurgicznych/polegający na sporządzeniu włókniyny polimerowej, poddaniu jej wstępnemu utlenianiu i karbonizacji w atmosferze argonu, **znamienny tym**, że włókna organiczne celulozowe lub z kopolimeru poliakrylonitrylu i akrylanu metylu lub czystego poliakrylonitrylu przygotowane w postaci włókniyny lub krótkiego, ciętego włókna o długości nie przekraczającej 10 mm poddaje się wstępnemu utlenianiu w atmosferze powietrza w temperaturze 200 - 280°C w czasie 0,5 - 4 godzin, do uzyskania koncentracji tlenu w strukturze włókna elementarnego od 10 - 50% wagowych, po czym poddaje się je procesowi karbonizacji w atmosferze beztlenowej w temperaturze 900 - 1200°C, a następnie otrzymaną włókniinę lub krótkie cięte włókna chłodzi się i poddaje aktywacji w atmosferze czystego tlenu przez 5-60 minut w temperaturze 300 - 350°C i nasyca roztworem polimeru, korzystnie polikwasu mlekowego w chlorku metylenu o stężeniu 5 - 40% wagowych po czym materiał prasuje się przy nacisku od 0,5 MPa do 1 MPa w suszarce próżniowej, w czasie od 10 minut do 15 godzin, przy podciśnieniu od 0,01 do 0,08 MPa, a następnie nakłada się drugą warstwę w postaci błonki o grubości do 0,7 mm, wytworzonej z polimeru resorbowalnego, z grupy poliestrów alifatycznych, korzystnie polikwasu mlekowego o stężeniu w rozpuszczalniku 5-40% wagowych i łączy się ją z laminatem w warunkach podciśnienia 0,01 do 0,08 MPa w temperaturze 40 - 50°C w czasie od 10 minut do 2 godzin.

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania warstwowych implantów chirurgicznych, stymulujących wzrost tkanki kostnej, znajdujących zastosowanie szczególnie w stomatologii w chirurgicznych technikach regeneracji tkanek ozębnej.

W ostatnich latach leczenie skierowane jest na wykonywanie zabiegów chirurgicznych z zastosowaniem różnego rodzaju membran, które służą do oddzielania tkanek miękkich, a szczególnie nabłonka dziąsła od ubytku kostnego i cementu korzenia zęba, umożliwiając w ten sposób regenerację zniszczonych tkanek.

Obecnie wyróżnia się dwie grupy membran: nieresorbowalne np. błona wykonana z politetrafluoroetyleny, oraz ulegające biodegradacji np. membrany wykonane na bazie kolagenu - materiału naturalnego, ulegającego rozpadowi na drodze enzymatycznej lub błony wykonane z syntetycznych polimerów, rozpuszczające się hydrolitycznie, np. membrany wykonane z kopolimerów glikolowo-laktydowych, polimerów kwasu mlekowego z estrami kwasu cytrynowego.

Z polskiego opisu patentowego nr 168 669 znany jest sposób wytwarzania kolagenowych materiałów medycznych w postaci cienkościennych błon o cechach spełniających wymagania stawiane biomateriałom przeznaczonym do kontaktu z tkankami, który polega na tym, że półprodukt kolagenowy o zawartości wody nie większej niż 40% poddaje się jedno- lub wielokrotnej ekstrakcji w znanym rozpuszczalniku organicznym, korzystnie hydrofilnym o zawartości wody nie mniejszej niż 10%, przy czym stosunek masy półproduktu do rozpuszczalnika nie może być niższy niż 1 : 3, a następnie materiał kolagenowy wytrawia się w wodnym roztworze zasadowego związku chemicznego, płucze w wodzie i umieszcza w kąpeli wodnego roztworu związku chelatującego, następnie po poddaniu materiału sieciowaniu znanym sposobem, usuwa się pozostałości środka sieciującego, po czym przeprowadza się końcowe oczyszczanie w zakwaszonym środowisku wodnym oraz w wodzie i/lub rozcieńczonym roztworze znanego kwasu nieorganicznego, przy czym towarzyszy temu dokładne wypłukiwanie związku sieciującego oraz ostateczna korekta kwasowości produktu w granicach pH 6 : 7 i ewentualnie poddaje się procesowi perforacji.

Ze zgłoszenia patentowego nr P-306106 znany jest sposób wytwarzania biokompaktybilnej membrany hydrożelowej przeznaczonej do konstruowania hybrydowych sztucznych organów, który polega na tym, że sporządza się 2 - 9% roztwór polialkoholu winylowego, korzystnie polialkoholu winylowego o stopniu polimeryzacji 1500-8000 i zawartości grup octanowych 0,1-3% molowych, w wodzie destylowanej, roztwór ten miesza się następnie ze środkiem sieciującym, korzystnie w postaci aldehydu glutarowego, stosowanym w ilości 0,007-0,037 mola/mol merów polimeru oraz z kwaśnym katalizatorem stosowanym w ilości 40 - 80 μ l/g roztworu polimeru. Powstałą mieszaninę odpowietrza się i nanosi na siatkę poliamidową lub poliestrową o grubości monofilamentu 40-115 μ m i powierzchni otwartej równej 25 - 57%, uprzednio poddaną odtłuszczaniu alkoholem metylowym, wysuszoną oraz poddaną obróbce plazmą powietrza lub plazmą argonową po czym siatkę z naniesionym polimerem pozostawia się nad lustrem parującej wody w zamkniętym naczyniu, w temperaturze pokojowej lub podwyższonej, w czasie od kilkunastu do 24 godzin, oczyszcza z resztek nie przereagowanego aldehydu oraz poddaje sterylizacji termicznej lub radiacyjnej.

Wadą membran kolagenowych jest możliwość wystąpienia reakcji alergicznych, a także ich porowata mikrostruktura, ułatwiająca wrastanie tkanki łącznej i nabłonkowej tam, gdzie są one niepożądane.

Część tych membran ma niekorzystne właściwości mechaniczne, co utrudnia właściwe umocowanie błony w polu operacyjnym oraz jej utrzymanie w tej samej pozycji w okresie pooperacyjnym.

Celem wynalazku jest opracowanie sposobu wytwarzania implantów chirurgicznych, aktywnych biologicznie o ustalonym czasie biodegradacji i odpowiednich właściwościach mechanicznych pozwalających na swobodne wszczepianie.

Sposób według wynalazku polega na tym, że włókna organiczne celulozowe lub z kopolimeru poliakrylonitrylu i akrylanu metylu lub czystego poliakrylonitrylu przygotowane w postaci włókniny lub krótkiego, ciętego włókna o długości nie przekraczającej 10 mm poddaje się wstępnemu utlenianiu w atmosferze powietrza w temperaturze 200 - 280°C w czasie 0,5 - 4 godzin w zależności od rodzaju użytego surowca organicznego. Proces ten prowadzi się do uzyskania koncentracji tlenu w strukturze włókna elementarnego od 10 - 50% wagowych. Następnie włókninę karbonizuje się w atmosferze beztlenowej, korzystnie czystego argonu w temperaturze 900 - 1200°C, otrzymując węglową włókninę, której włókno elementarne zawiera na swojej powierzchni określoną koncentrację grup funkcyjnych,

złożonych z węgla, tlenu i wodoru. Po procesie karbonizacji, otrzymaną włókninę węglową chłodzi się i poddaje aktywacji w atmosferze czystego tlenu przez 5-60 minut w temperaturze 300 - 350°C. Tak przygotowaną włókninę nasycy się roztworem polimeru, korzystnie polikwasu mlekowego w chlorku metylenu o stężeniu 5 - 40% wagowych i prasuje się pod naciskiem, do uzyskania formy laminatu o izotropowym ułożeniu włókienek węglowych w płaszczyźnie formowania. Następnie powstały laminat kompozytowy suszy się, celem usunięcia rozpuszczalnika i utrwalenia kształtu, w warunkach podciśnienia od 0,01 do 0,08 MPa w temperaturze do 50°C w czasie od 10 minut do 15 godzin, po czym nakłada się warstwę w postaci błonki wytworzonej z polimeru resorbowalnego z grupy poliestrów alifatycznych, korzystnie polikwasu mlekowego o stężeniu w rozpuszczalniku 5 - 40% wagowych, o grubości do 0,7 mm, łącząc ją następnie z laminatem w warunkach podciśnienia 0,01 - 0,08 MPa w temperaturze 40 - 50°C przez 10 minut do 2 godzin.

Uzyskany sposobem według wynalazku implant posiada szereg zalet: jest biogodny, można go łatwo formować poprzez wycinanie nożyczkami, dostosowując do kształtu i powierzchni pola operacyjnego. Ponadto ma on właściwości mechaniczne pozwalające na swobodne wszczepianie, dzięki uzyskanej izotropowej orientacji włókienek węglowych wykazuje wybiórczość dla dostępu komórek, stanowiąc biologiczną, aktywną barierę, zapobiegającą wrastaniu tkanki łącznej i nabłonka do obszaru, w którym ma dojść do regeneracji tkanek, a ponadto zapewnia odpowiednią kinetykę resorpcji w środowisku biologicznym.

Przykład 1:

Włókninę poliakrylonitrylową stanowiącą kopolimer 94% wagowych akrylonitrylu i 6% akrylanu metylu, poddaje się procesowi utleniania w temperaturze 220°C w czasie 4 godzin w atmosferze powietrza. Następnie włókninę karbonizuje się, ogrzewając ją do temperatury 900°C z szybkością 300°C/godzinę w atmosferze czystego argonu. Otrzymaną włókninę węglową poddaje się z kolei procesowi aktywacji powierzchniowej celem przygotowania powierzchni węglowej do wytworzenia więzi chemicznej z matrycą polimerową. W tym celu włókninę ogrzewa się w atmosferze czystego tlenu w temperaturze 350°C w czasie 15 minut. Po zakończeniu tego procesu włókninę układa się na płaskiej powierzchni szklanej umieszczonej w suszarce próżniowej i nasycy się ją przygotowanym 5% roztworem polikwasu mlekowego w chlorku metylenu, a następnie poddaje formowaniu, stosując nacisk powierzchniowy około 1 MPa, w warunkach podciśnienia rzędu 0,01 MPa w czasie 10 minut. Otrzymany laminat suszy się w suszarce próżniowej w temperaturze 40°C w czasie 1 godziny, przy podciśnieniu 0,01 MPa. Z kolei na płaskiej powierzchni wytwarza się błonkę o grubości 0,3 mm z 5% roztworu polikwasu mlekowego, obie warstewki kompozytową i polimerową łączy się następnie w warunkach podciśnienia 0,05 MPa, w temperaturze 50°C w czasie 10 minut, po uprzednim zwilżeniu jednej powierzchni laminatu chlorkiem metylenu.

Przykład 2:

Krótkie włókna celulozowe o długości około 1 cm i gramaturze 10 g/m² poddaje się obróbce termicznej w atmosferze powietrza, w temperaturze około 200°C w czasie 4 godzin. Następnie poddaje się je procesowi karbonizacji w atmosferze czystego argonu, ogrzewając od temperatury pokojowej do temperatury 1000°C z szybkością 300°C/godz. Po schłodzeniu otrzymanej włókniny węglowej poddaje się ją procesowi aktywacji w atmosferze czystego tlenu w temperaturze 300°C, w czasie 1 godziny. Włókninę po okresie aktywacji powierzchniowej umieszcza się w suszarce próżniowej i przesyca się roztworem polikwasu mlekowego w chlorku metylenu o stężeniu 20% i formuje się w warunkach podciśnienia o wartości 0,05 MPa w czasie 120 minut, w temperaturze 50°C. Wytworzoną z kopolimeru kwasu mlekowego i glikolowego błonkę łączy się z powstałym laminatem według warunków opisanych w przykładzie 1.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania warstwowych implantów chirurgicznych, polegający na sporządzeniu włókniny polimerowej, poddaniu jej wstępnemu utlenianiu i karbonizacji w atmosferze argonu, **znamienny tym**, że włókna organiczne celulozowe lub z kopolimeru poliakrylonitrylu i akrylanu metylu lub czystego poliakrylonitrylu przygotowane w postaci włókniny lub krótkiego, ciętego włókna o długości nie przekraczającej 10 mm poddaje się wstępnemu utlenianiu w atmosferze powietrza w temperaturze 200 - 280°C w czasie 0,5 - 4 godzin, do uzyskania koncentracji tlenu w strukturze włókna elementarnego od 10 - 50% wagowych, po czym poddaje się je procesowi karbonizacji w atmosferze beztlenowej

w temperaturze 900 - 1200°C, a następnie otrzymaną włókninę lub krótkie cięte włókna chłodzi się i poddaje aktywacji w atmosferze czystego tlenu przez 5-60 minut w temperaturze 300 - 350°C i nasycza roztworem polimeru, korzystnie polikwasu mlekowego w chlorku metylenu o stężeniu 5 - 40% wagowych po czym materiał prasuje się przy nacisku od 0,5 MPa do 1 MPa w suszarce próżniowej, w czasie od 10 minut do 15 godzin, przy podciśnieniu od 0,01 do 0,08 MPa, a następnie nakłada się drugą warstwę w postaci błonki o grubości do 0,7 mm, wytworzonej z polimeru resorbowalnego, z grupy poliestrów alifatycznych, korzystnie polikwasu mlekowego o stężeniu w rozpuszczalniku 5-40% wagowych i łączy się ją z laminatem w warunkach podciśnienia 0,01 do 0,08 MPa w temperaturze 40 - 50°C w czasie od 10 minut do 2 godzin.