RZECZPOSPOLITA POLSKA

Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **240192**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **414999**

(22) Data zgłoszenia: **30.11.2015**

(51) Int.Cl.
A61L 27/12 (2006.01)
A61L 27/18 (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

(54) **Kompozytowy materiał bioresorbowalny i jego zastosowanie w wytwarzaniu urządzeń medycznych**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
05.06.2017 BUP 12/17

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
28.02.2022 WUP 09/22

(73) Uprawniony z patentu:
MEDGAL SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ, Księżyno, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:
URSZULA BOROWSKA-SKARZYŃSKA, Białystok, PL
JAN CHŁOPEK, Kraków, PL
BARBARA SZARANIEC, Zagacie, PL
ANNA MORAWSKA-CHOCHÓŁ, Kraków, PL
KAROL GRYŃ, Kielce, PL

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Magdalena Tagowska

PL 240192 B1

Opis wynalazku

Niniejszy wynalazek dotyczy kompozytowego materiału bioresorbowalnego i jego zastosowania w wytwarzaniu urządzeń medycznych do leczenia złamań kostnych.

Materiały bioresorbowalne są powszechnie stosowane w medycynie, zwłaszcza do wytwarzania implantów i protez, które z czasem ulegają resorpcji w organizmie pacjenta, co powoduje, że po zakończeniu leczenia albo terapii nie ma potrzeby usunięcia implantu albo protezy, co niewątpliwie prowadzi do operacyjnej ingerencji w miejsce leczone albo poddane terapii. Do takich materiałów bioresorbowalnych należą między innymi polilaktydy. Niemniej jednak czyste polilaktydy mają właściwości mechaniczne i biologiczne niewystarczające, aby mogły być z powodzeniem stosowane jako materiał bioresorbowalny we wskazanych powyżej zastosowaniach. Dodatkowo resorpcja implantu z polilaktydu nie gwarantuje odtwarzania się pełnowartościowej tkanki kostnej i niejednokrotnie obserwuje się w miejscu po regeneracji tkankę włóknistą. Podjęto więc próby opracowania kompozytowego materiału bioresorbowalnego na bazie polilaktydu modyfikowanego dodatkami, takimi jak na przykład związki wapnia, takimi jak na przykład ortofosforan wapnia (TCP), który stanowi źródło jonów wapnia i fosforu niezbędnych do budowy tkanki kostnej. Okazało się jednak, że takie materiały modyfikowane związkami wapnia nadal nie spełniają pokładanych w nich nadziejach, ponieważ dodatek TCP nie poprawia właściwości mechanicznych.

Publikacja CN1381278 A ujawnia materiał bioresobowalny zawierający polilaktyd (poli(kwas mlekowy) – PLA) w ilości od 50% do 90% wag., fosforan wapnia (TCP) w ilości od 1% do 40% wag. oraz hydroksyapatyt w ilości od 1% do 40% wag. W publikacji tej wymieniono, co prawda, różne korzystne właściwości tego materiału kompozytowego, jednakże nie odniesiono się w niej do jego właściwości mechanicznych, takich jak wytrzymałość i plastyczność, które to właściwości są niezwykle istotne dla zastosowań materiałów kompozytowych w implantach i protezach. Ponadto nie przedstawiono tam wystarczających danych eksperymentalnych, które potwierdzałyby jakiekolwiek właściwości ujawnionego tam materiału kompozytowego lub stanowiły poparcie dla przedstawionych tam zakresów składników w nim zawartych.

Istnieje zatem zapotrzebowanie na kompozytowy materiał bioresorbowalny na bazie polilaktydu, który rozwiązuje problemy znanych ze stanu techniki materiałów na bazie polilaktydu.

Problemy te rozwiązano za pomocą niniejszego wynalazku, który dostarcza kompozytowy materiał bioresorbowalny na bazie polilaktydu, który charakteryzuje się tym, że zawiera od 4 do 10% wag. ortofosforanu wapnia (TCP), od 0,1 do 0,5% wag. hydroksyapatytu (HAp) oraz polilaktyd do 100%.

Korzystnie materiał zawiera 7% wag. ortofosforanu wapnia.

Korzystnie materiał zawiera 0,3% wag. hydroksyapatytu.

Korzystnie ortofosforan wapnia stanowi mikrometryczny ortofosforan wapnia, którego rozmiar cząstek mieści się w zakresie od 20 do 100 μm.

Korzystnie hydroksyapatyt stanowi nanometryczny hydroksyapatyt, którego rozmiar cząstek jest mniejszy niż 100 nm.

Korzystnie materiał zawiera ponadto co najmniej jeden dodatek modyfikujący wybrany z grupy obejmującej środki bakteriobójcze, takie jak nanosrebro, siarczan gentamycyny.

Wynalazek dotyczy ponadto kompozytowego materiału bioresorbowalnego według wynalazku do zastosowania w wytwarzaniu urządzeń medycznych do leczenia złamania kości, przy czym materiał zawiera od 4 do 10% wag. ortofosforanu wapnia (TCP), od 0,1 do 0,5% wag. hydroksyapatytu (HAp) oraz polilaktyd do 100%.

Korzystnie materiał do zastosowania według wynalazku zawiera 7% wag. ortofosforanu wapnia.

Korzystnie materiał do zastosowania według wynalazku zawiera 0,3% wag. hydroksy apatytu.

Korzystnie ortofosforan wapnia w materiale do zastosowania według wynalazku stanowi mikrometryczny ortofosforan wapnia, którego rozmiar cząstek mieści się w zakresie od 20 do 100 μm.

Korzystnie hydroksyapatyt w materiale do zastosowania według wynalazku stanowi nanometryczny hydroksyapatyt, którego rozmiar cząstek jest mniejszy niż 100 nm.

Korzystnie materiał do zastosowania według wynalazku zawiera ponadto co najmniej jeden dodatek modyfikujący wybrany z grupy obejmującej środki bakteriobójcze, takie jak nanosrebro, siarczan gentamycyny.

Według wynalazku kompozytowy materiał bioresorbowalny stosuje się korzystnie w wytwarzaniu urządzeń medycznych do leczenia złamania kości, przy czym urządzenie jest wybrane z grupy

obejmującej implant, bardziej korzystnie implant stanowiący co najmniej jeden spośród śruby do zespalania kości, płytki do zespalania kości.

Według wynalazku kompozytowy materiał bioresorbowalny stosuje się w wytwarzaniu urządzeń medycznych do leczenia złamania kości, w szczególności złamania kości nadgarstka, śródstopia, twarzo-czaszki, kości drobnych dłoni.

Niniejszym opisano również urządzenie medyczne zawierające kompozytowy materiał bioresorbowalny.

Kompozytowy materiał bioresorbowalny według wynalazku rozwiązuje problemy materiałów ze stanu techniki, ponieważ dodanie 0,1 do 0,5% wag. nanometrycznego hydroksyapatytu znacznie poprawia właściwości materiału, przede wszystkim mechaniczne i biologiczne.

Twórcy stwierdzili ponadto, że ziarnistość TCP oraz HAp jest szczególnie ważna dla poprawy właściwości materiału. Twórcy zauważyli, że gdy rozmiar cząstek TCP mieści się w przedziale od 20 do 100 μm, a rozmiar cząstek HAp jest mniejszy niż 100 nm, to jeszcze bardziej poprawiają się właściwości materiału według wynalazku, takie jak wytrzymałość mechaniczna, bioaktywność i zdolność pobudzania do mineralizacji. Użycie dodatków o różnej bioaktywności i różnym rozmiarze, w zaproponowanych powyżej ilościach/proporcjach, pozwala otrzymać materiał implantacyjny o korzystniejszej charakterystyce naprężeniowo-odkształceniowej, wyższej wytrzymałości i dopasowanym tempie degradacji implantu w stosunku do szybkości odbudowy kości. Zaproponowany kompozyt łączy w sobie cechy tradycyjnego kompozytu oraz nanokompozytu.

Wynalazek zostanie teraz opisany bardziej szczegółowo z odniesieniem do załączonych figur rysunku, na których fig. 1 przedstawia wiosło normowe do badań wytrzymałościowych materiałów, fig. 2 przedstawia prototypy implantów stanowiących płytki typu „I" odpowiednio u góry typu „N" oraz u dołu typu „R", fig. 3 przedstawia widok z przodu płytki do zespoleń nasady dalszej kości promieniowej, fig. 4 przedstawia wykres maksymalnego momentu dokręcającego, jaki można przyłożyć śrubą mocującą na gniazdo 1 i 2 płytki typu „I" o żebrowaniu typu „R" wykonanej z różnych materiałów bioresorbowalnych, fig. 5 przestawia wykres maksymalnego momentu dokręcającego, jaki można przyłożyć śrubą mocującą na gniazdo 1 i 2 płytki typu „I" o żebrowaniu typu „N" wykonanych z różnych materiałów, fig. 6 przedstawia przebiegi naprężeniowo-odkształceniowe uzyskane podczas testów wytrzymałości gniazda płytki typu „I-N" na wciskanie łba śruby w otwór nr 1 (a) oraz w otwór nr 2 (b), fig. 7 przedstawia przebiegi naprężeniowo-odkształceniowe uzyskane podczas testów wytrzymałości gniazda płytki typu „I-R" na wciskanie łba śruby w otwór nr 1 (a) oraz w otwór nr 2 (b), a fig. 8 przedstawia przebiegi rozciągania zespolenia od lewej dla PL38, PL3 8/TCP, PL38/TCP/HAp.

Wynalazek zilustrowano poniżej w przykładach wykonania.

P r z y k ł a d 1

Kompozytowy materiał bioresorbowalny na bazie poli(L-laktydu) z dopuszczeniem medycznym zawierający 7% wag. mikrometrycznego TCP oraz 0,3% wag. nanometrycznego HAp – materiał PL38/TPC/HAp

Wytwarzanie materiału bioresorbowalnego według niniejszego przykładu przeprowadzono zgodnie z poniższą procedurą. Przed przygotowaniem mieszanki składniki suszono w cieplarce laboratoryjnej w temperaturze 37°C przez 24 h. Do ważenia użyto wagi analitycznej RADWAG. PS 360/C/2 z dokładnością pomiaru (±0,001 g). Odważono i umieszczono razem w zakręcanym pojemniku z PCV odpowiednio 92,7 g granulatu polimeru polilaktydu z dopuszczeniem medycznym (PL38), 7 g ß-fosforanu (V) trój wapnia (TCP) o rozmiarze cząstek mieszczącym się w zakresie 20-100 pm oraz 0,3 g hydroksyapatytu (HAp) o rozmiarze cząstek poniżej 100 nm. Zawartość pojemnika mieszano przez wstrząsanie przez 3 do 5 minut. Po dokładnym wymieszaniu uzyskano naelektryzowane granule polimeru ściśle pokryte powierzchniowo proszkiem ceramicznym. Tak przygotowaną mieszankę przesypano zasypano do leja podawczego wtryskarki. W temperaturze 200°C ruchem obrotowym ślimaka dodatkowo homogenizowano z otrzymaniem 100 g uplastycznionego materiału gotowego do formowania.

P r z y k ł a d 2 (odniesienia)

Materiał bioresorbowalny stanowiący 100% (poli(L-DL-laktyd) techniczny – materiał PLA (poli (L-DL-laktyd))

Materiał z przykładu 2 wytworzono jak materiał z przykładu 1, z tym, że 100 g polilaktydu technicznego (PLA) zasypano bezpośrednio do leja podawczego wtryskarki z otrzymaniem 100 g uplastycznionego materiału gotowego do formowania.

P r z y k ł a d 3 (odniesienia)

Materiał bioresorbowalny stanowiący 100% polilaktyd z dopuszczeniem medycznym – materiał P38 *(poli-(L-laktyd))*

Materiał z przykładu 3 wytworzono jak materiał z przykładu 1, z tym, że 100 g polilaktydu z dopuszczeniem medycznym zasypano (P38) bezpośrednio do leja podawczego wtryskarki z otrzymaniem 100 g uplastycznionego materiału gotowego do formowania.

P r z y k ł a d 4 (odniesienia)

Kompozytowy materiał bioresorbowalny na bazie polilaktydu technicznego zawierający 7% wag. mikrometrycznego TCP – materiał PLA/TCP

Materiał z przykładu 4 wytworzono jak materiał z przykładu 1, z tym, że do pojemnika z PCV prowadzono 93 g polilaktydu technicznego oraz 7 g β-TCP o rozmiarze cząstek mieszczącym się w zakresie 20–100 μm. Otrzymano 100 g uplastycznionego materiału gotowego do formowania.

P r z y k ł a d 5 (odniesienia)

Kompozytowy materiał bioresorbowalny na bazie polilaktydu z dopuszczeniem medycznym zawierający 7% wag. mikrometrycznego TCP – materiał PL38/TCP

Materiał z przykładu 5 wytworzono jak materiał z przykładu 1, z tym, że do pojemnika z PCV prowadzono 93 g polilaktydu z dopuszczeniem medycznym oraz 7 g β-TCP o rozmiarze cząstek mieszczącym się w zakresie 20–100 μm. Otrzymano 100 g uplastycznionego materiału gotowego do formowania.

P r z y k ł a d 6

Kompozytowy materiał bioresorbowalny na bazie polilaktydu technicznego zawierający 7% wag. mikrometrycznego TCP oraz 0,3% wag. nanometrycznego HAp – materiał PLA/TCP/HAp

Materiał z przykładu 6 wytworzono jak materiał z przykładu 1, z tym, że do pojemnika z PCV prowadzono 92,7 g polilaktydu technicznego (PLA), 7 g β-TCP o rozmiarze cząstek mieszczącym się w zakresie 20–100 μm oraz 0,3 g HAp o rozmiarze cząstek poniżej 100 nm. Otrzymano 100 g uplastycznionego materiału gotowego do formowania.

P r z y k ł a d 7

Formowanie wyprasek

Materiał otrzymany w przykładzie 1 w postaci uplastycznionego wsadu wtryskiwano do formy w warunkach podanych w tabeli 1. Przed otwarciem formy stosowano 10 sekundowy okres chłodzenia tworzywa w celu jego konsolidacji. Po otwarciu formy i wyjęciu wyprasek (2 szt.) proces wtrysku powtarzano. Metodą tą przygotowano wiosła normowe do badań wytrzymałości na rozciąganie pokazane na fig. 1, dwa rodzaje prototypów gotowych implantów stanowiących płytki typu „I", jak pokazano na fig. 2, o dwóch wariantach geometrii, tj. lokalizacji żeberka wzmacniającego oraz płytki do zespoleń nasady dalszej kości promieniowej, jak pokazano na fig. 3. Wytworzono wiosła normowe do badań o następujących wymiarach: A = 10 mm, B = 5 mm, C = 40 mm, D = 57 mm, E = 75 mm.

T a b e l a 1

Parametry wtrysku stosowane przy otrzymywaniu prototypów czterootworowych minipłytek typu „I" oraz płytki do zespoleń nasady dalszej kości promieniowej.

Materiał	Temperatura [°C]			Ciśnienie* [kg/cm2]	Przepływ [%]	Czas wtrysku [s]	Czas chłodzenia [s]
	Strefa 1	Strefa 2	Strefa 3				
PL38/TCP/HAp	200	185	185	80	60	5	10

* Ciśnienie

Analogicznie formowano wypraski z materiałów z przykładów 2 do 6.

P r z y k ł a d 8

Badania wytrzymałościowe

Do wykonania modelu zespolenia przygotowano elementy imitujące dwa odłamy kostne stanowiące bloczki z polimetakrylanu metylu) (PMMA), do których za pomocą śrub lub wkrętów mocowano minipłytkę.

Tak zmontowane układy poddawano badaniom mechanicznym. Wyznaczano charakterystyki naprężeniowo-odkształceniowe w różnych warunkach pracy.

Testy mechaniczne zakładały wyznaczenie modułu Younga, maksymalnego odkształcenia, wytrzymałości na rozciąganie, wytrzymałości na zginanie w dwóch płaszczyznach, wytrzymałości zmęczeniowej w obecności sztucznych płynów fizjologicznych, wpływu degradacji na parametry wytrzymałościowe. Oceniano także stabilność zespolenia w różnych warunkach.

Badania przeprowadzono na modelach fizycznych, w których minipłytki stabilizujące zamontowano na dwóch identycznych prostopadło ściennych elementach z PMMA o wymiarach: 50 x 25 x 8 mm (długość x wysokość x szerokość), modelujących odłamy kostne. Badane minipłytki stabilizujące mocowano do tych elementów za pośrednictwem metalowych śrub z nakrętkami. Przeprowadzono także testy weryfikacyjne z użyciem śrub wykonanych z badanych polimerów i kompozytów. W celu zamodelowania szczeliny złamania prostopadłościenne elementy, na których montowano minipłytki, oddalono od siebie o ok. 1,5 mm.

Modele fizyczne badano na maszynie wytrzymałościowej Zwick 1435 wyposażonej w głowicę pomiarową o maksymalnym zakresie obciążenia do ±5000 N.

Wyznaczenie maksymalnego momentu dokręcającego

Przeprowadzone testy miały na celu określenie maksymalnej wartości momentu dokręcającego, jaki można przyłożyć do gniazda minipłytki przez śrubę/wkręt podczas jej mocowania, aby implant nie uległ zniszczeniu. Badano minipłytki wykonane z materiałów według przykładów 1 do 6, o różnym kształcie i geometrii, przy czym w przypadku minipłytek „I" o różnym umiejscowieniu żebrowania. Mając takie dane możliwe będzie zastosowanie w dalszych testach odpowiedniego współczynnika bezpieczeństwa na poziomie 50–70% Mmax.

Otrzymane wyniki przedstawiono w tabeli 2. Zamieszczone w nich wartości momentów dokręcających stanowią średnią z pięciu prób, które przeprowadzono dla każdego rodzaju minipłytki.

T a b e l a 2

Zestawienie wyników badań maksymalnego momentu dokręcającego, jak można przyłożyć śrubą mocującą na 1 i 2 gniazdo minipłytki dla próbek typu „I", z żebrowaniem typu „N" oraz „R".

Materiał	Minipłytka typu „I"		
	Typ	Nr gniazda	Mmax [N*m]
PLA/TCP/HAp	R	1	0,460
		2	0,410
	N	1	0,508
		2	0,585

Na fig. 4 pokazano porównanie otrzymanych wyników maksymalnego momentu dokręcającego dla minipłytki typu „I" mającej żebrowanie typu „R", wykonanej z polilaktydu technicznego PLA (materiał z przykładu 2) i kompozytów PLA/TCP (materiał z przykładu 4), PLA/TCP/HAp (materiała z przykładu 6) oraz polilaktydu medycznego PL38 (materiał z przykładu 3) i jego kompozytów PL38/TCP (materiał z przykładu 5), PL38/TCP/HAp (materiał z przykładu 1).

Podobne analizy przeprowadzono dla płytek „I" z żebrowaniem na stronie spodniej płytki. Na fig. 4 pokazano zestawienie wyników dla płytek typu „I" mającej żebrowanie typu „N".

Statyczne testy wytrzymałości gniazda minipłytki

W celu weryfikacji i uzupełnienia prowadzonych badań wykonano testy statycznego jednoosiowego „wciskania" śruby w gniazdo minipłytki. Miały one na celu określenie maksymalnej siły „dociskającej", jaką można przyłożyć na płytkę za pomocą śruby mocującej, bez wpływu zwiększającego się tarcia obwodowego na stożkowej powierzchni gniazda płytki, jak ma to miejsce podczas dokręcania śruby/wkręta. Pomiary wykonano dla jednego typu mini płytek typu „I" wykonanych z czystego PLA (materiał z przykładu 2), z czystego PL38 (materiał z przykładu 3), z kompozytu PLA/TCP (materiał z przykładu 4), PLA/TCP/HAp (materiał z przykładu 6), PL38/TCP/HAp (materiał z przykładu 1). Implanty zamocowano na podstawie z otworem, wykonanej z polimetakrylanu metylu. Do badań zastosowano również śrubę ze stali nierdzewnej, której łeb odpowiadał geometrycznie gniazdu w płytce, jednak w tym przypadku nie stosowano nakrętki.

Proces realizowano na maszynie wytrzymałościowej ZWICK 1435 z prędkością 2 mm/min. Mierzono wartość siły, przy której gniazdo płytki ulegało zniszczeniu lub trwałemu odkształceniu uniemożliwiającemu dalsze prowadzenie testu.

Fig. 6 i 7 przedstawiają zależności siły od odkształcenia podczas testu jednoosiowego „wciskania" śruby w gniazdo minipłytki. Implant z żebrowaniem typy „R" wykazuje lepsze właściwości wytrzymałościowe, niż w przypadku implantu z żebrowaniem typu „N". Minipłytka z czystego polilaktydu PLA wykazuje wyższą wytrzymałość przy otworze drugim, ponieważ pole powierzchni przekroju poprzecznego jest dwukrotnie większe. Średnie odkształcenie w przypadku mocowania za pomocą otworu pierwszego wynosi $\varepsilon_1 \approx 0{,}63$ mm, natomiast gdy jest montowane przez otwór drugi, odkształcenie to wynosi $\varepsilon_2 \approx 0{,}83$ mm, przez co gniazdo to może przenosić siły o większej wartości.

Dodatek fazy modyfikującej w postaci ortofosforanu(V) wapnia (TCP) powoduje polepszenie właściwości mechanicznych płytki, jednak najwyższe wartości maksymalnej siły „dociskającej" otrzymano dla kompozytu PLA/TCP/HAp, dla której wyniki są o ok. 500 N większe w porównaniu z czystym polilaktydem.

Najlepszymi parametrami mechanicznymi charakteryzuje się minipłytka wykonana z PLA/TCP/HAp o żebrowaniu typu „R" montowana przez gniazdo nr 2. Maksymalna siła dociskająca, jaką można przyłożyć do tego implantu wynosi 1760,30 N, a maksymalne odkształcenie $\varepsilon \approx 1{,}62$ mm.

W przypadku implantów kompozytowych PLA/TCP i PLA/TCP/HAp ujawniono plastyczne zachowanie się materiału. Do zniszczenia dochodziło pod wpływem deformacji plastycznej, a nie – jak w przypadku czystego PLA – kruchego pękania.

Dodatek TCP i HAp znacząco obniżył wytrzymałość gniazd, zarówno otworu 1 jak i 2. Wartości jakie otrzymano były porównywalne z wynikami uzyskanymi podczas badania czystego PLA. W przypadku kompozytu PL38/TCP/HAp również stwierdzono kruchą charakterystykę pękania spowodowaną obwodowymi naprężeniami rozciągającymi.

Statyczne jednoosiowe rozciąganie

Badania przeprowadzono na maszynie wytrzymałościowej Zwick 1435 sprzężonej z programem TextExpert v8.1, przy prędkości przesuwu trawersy mocującej 2 mm/min. W próbie tej wyznaczono następujące parametry: odkształcenie przy sile maksymalnej (εFmax), wytrzymałość na rozciąganie (Rm), oraz sztywność układu stanowiącego modelowe zespolenie płytką „I" (Eu). Głównym celem tego badania była ocena stabilności połączenia kostnego w zależności od zastosowanego momentu dokręcenia śruby. Ma to służyć w przyszłości do skonstruowania wkrętaka dynamometrycznego o ustalonej wartości momentu dokręcenia. Zastosowano dwie wartości momentu dokręcającego równe odpowiednio: 60% i 80% wartości maksymalnej. Wyniki przedstawiono na fig. 8 i w tabeli 3.

T a b e l a 3

Zestawienie wyników próby statycznego rozciągania

Materiał (przykład)	Moment dokręcenia	Parametr		
		Rm [MPa]	εFmax [mm]	Eu [GPa]
PL38/TCP/HAp (Przykład 1)	60% Mmax	63,1	0,93	10,21
	80% Mmax	53,73	0,642	10,28

Dla kompozytu PL38/TCP/HAp różnica jest widoczna znów na korzyść połączenia minipłytki przy użyciu mniejszej wartości momentu dokręcenia (60% Mmax). Zespolenie ma większy zakres odkształcenia, oraz charakteryzuje się większą wytrzymałością. Płytki z PL38 z dodatkiem TCP i HAp wykazują się niewielkim wydłużeniem przy sile maksymalnej, jednak ich wytrzymałość jest wyraźnie większą od płytek z dodatkiem tylko samego TCP.

P r z y k ł a d 9

Biodegradacja

Badania wykonano według norm: EN ISO 10993-13:2010 „Biological evaluation of medical devices. Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices" oraz ISO 13781 „Poly(L-lactide) resins and fabricated forms for surgical implants – In vitro degradation testing". Według zaleceń stosowanych norm degradację prowadzono w 37°C w wodzie destylowanej i w buforze fosforanowym (PBS), którego skład chemiczny odpowiada składowi fazy nieorganicznej

osocza. W oparciu o zalecenia norm okresy obserwacji wynosiły: 1; 1,5; 3; 6; 9; 12 miesięcy. Sterylizację materiałów prowadzono metodą plazmową w Pregips SA za pomocą sterylizatora Sterrad® 100S z zastosowaniem par nadtlenku wodoru i niskotemperaturowej plazmy. Temperatura procesu wynosiła 45–55°C, czas 52 minuty. Przed procesem sterylizacji materiały przepłukano w etanolu w celu oczyszczenia ich powierzchni, a następnie zapakowano w rękawy przeznaczone do sterylizacji plazmowej typu TYVEK – Esterivec®. Polimery bioresorbowalne są niezwykle wrażliwe na temperaturę, wilgoć i promieniowanie, dlatego powszechne metody sterylizacji takie jak sterylizacja parowa lub radiacyjna są wykluczone. Jak wykazały wcześniejsze badania, sterylizacja plazmowa ze względu na zastosowanie niskotemperaturowej plazmy jest metodą najmniej inwazyjną w przypadku polilaktydów. Ponadto, z uwagi na wysoką wrażliwość tych materiałów i powszechnie stosowaną procedurę do polimerowych implantów resorbowalnych, nie zaleca się ich wielokrotnej sterylizacji.

Na podstawie uzyskanych wyników wytypowano optymalny materiał o składzie PL38/TCP/HAP. Kluczowym okazał się dodatek niewielkiej ilości hydroksyapatytu. Poprawiał on wyraźnie parametry mechaniczne kompozytu z TCP, a degradacja kompozytu PL38/TCP/HAP przebiegała stopniowo.

Zastrzeżenia patentowe

1. Kompozytowy materiał bioresorbowalny obejmujący polilaktyd, ortofosforan wapnia (TCP) i hydroksyapatyt (HAp), **znamienny tym**, że zawiera od 4 do 10% wag. ortofosforanu wapnia, od 0,1 do 0,5% wag. hydroksyapatytu oraz polilaktyd do 100%.
2. Materiał według zastrz. 1, **znamienny tym**, że zawiera 7% wag. ortofosforanu wapnia.
3. Materiał według zastrz. 1, **znamienny tym**, że zawiera 0,3% wag. hydroksyapatytu.
4. Materiał według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ortofosforan wapnia stanowi mikrometryczny ortofosforan wapnia, którego rozmiar cząstek mieści się w zakresie od 20 do 100 μm.
5. Materiał według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydroksyapatyt stanowi nanometryczny hydroksyapatyt, którego rozmiar cząstek jest poniżej 100 nm.
6. Materiał według zastrz 1, **znamienny tym**, że zawiera ponadto co najmniej jeden dodatek modyfikujący wybrany z grupy obejmującej środki bakteriobójcze, takie jak nanosrebro, siarczan gentamycyny.
7. Kompozytowy materiał bioresorbowalny do zastosowania w wytwarzaniu urządzeń medycznych do leczenia złamania kości, **znamienny tym**, że zawiera od 4 do 10% wag. ortofosforanu wapnia (TCP), od 0,1 do 0,5% wag. hydroksyapatytu (HAp) oraz polilaktyd do 100%.
8. Materiał do zastosowania w wytwarzaniu urządzeń medycznych do leczenia złamania kości według zastrz 7, **znamienny tym**, że zawiera 7% wag. ortofosforanu wapnia.
9. Materiał do zastosowania w wytwarzaniu urządzeń medycznych do leczenia złamania kości według zastrz 7, **znamienny tym**, że zawiera 0,3% wag. hydroksyapatytu.
10. Materiał do zastosowania w wytwarzaniu urządzeń medycznych do leczenia złamania kości według zastrz 7, **znamienny tym**, że ortofosforan wapnia w nim zawarty stanowi mikrometryczny ortofosforan wapnia, którego rozmiar cząstek mieści się w zakresie od 20 do 100 μm.
11. Materiał do zastosowania w wytwarzaniu urządzeń medycznych do leczenia złamania kości według zastrz 7, **znamienny tym**, że hydroksyapatyt w nim zawarty stanowi nanometryczny hydroksyapatyt, którego rozmiar cząstek jest poniżej 100 nm.
12. Materiał do zastosowania w wytwarzaniu urządzeń medycznych do leczenia złamania kości według zastrz 7, **znamienny tym**, że zawiera ponadto co najmniej jeden dodatek modyfikujący wybrany z grupy obejmującej środki bakteriobójcze, takie jak nanosrebro, siarczan gentamycyny.
13. Materiał do zastosowania w wytwarzaniu urządzeń medycznych do leczenia złamania kości według zastrz 7, **znamienny tym**, że urządzenie stanowi urządzenie wybrane z grupy obejmującej implant, bardziej korzystnie implant stanowiący co najmniej jeden spośród śruby do zespalania kości, płytki do zespalania kości.
14. Materiał do zastosowania w wytwarzaniu urządzeń medycznych do leczenia złamania kości według zastrz 7, **znamienny tym**, że złamanie kości jest wybrane z grupy składającej się ze złamania kości nadgarstka, śródstopia, twarzo-czaszki, kości drobnych dłoni.

Rysunki

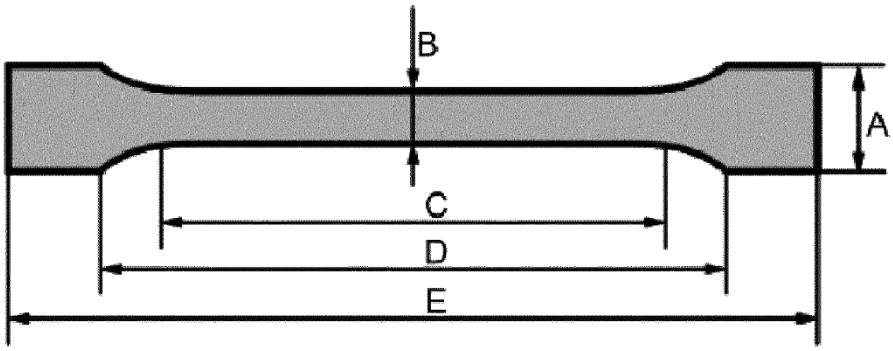


Fig. 1

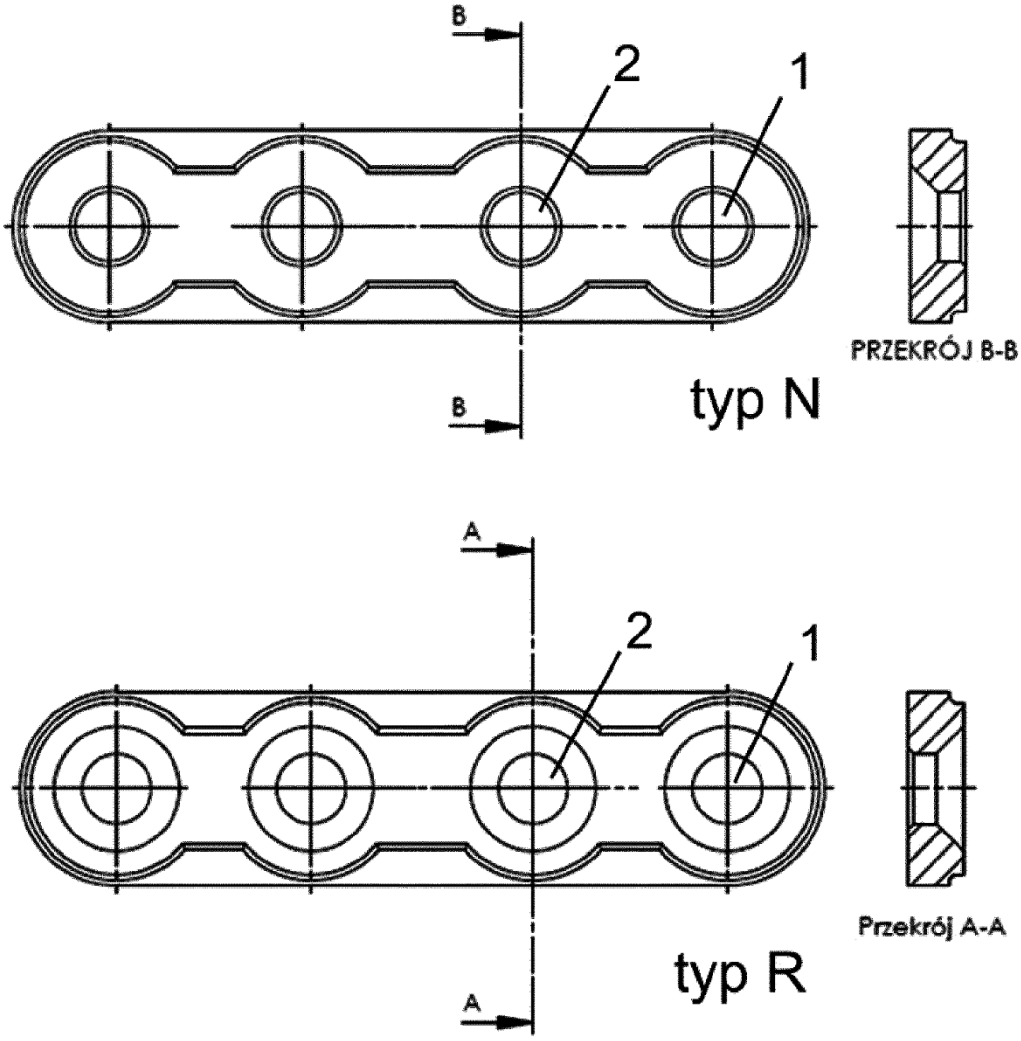


Fig. 2

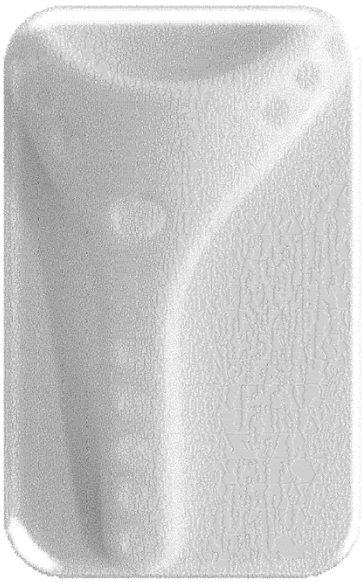


Fig. 3

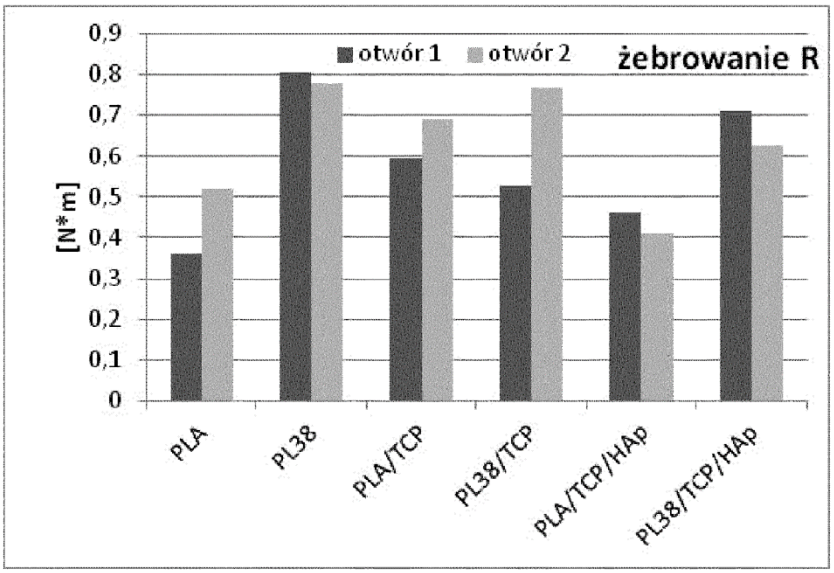

otwór 1
otwór 2
żebrowanie R
[N*m]
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
PLA
PL38
PLA/TCP
PL38/TCP
PLA/TCP/HAp
PL38/TCP/HAp

Fig 4

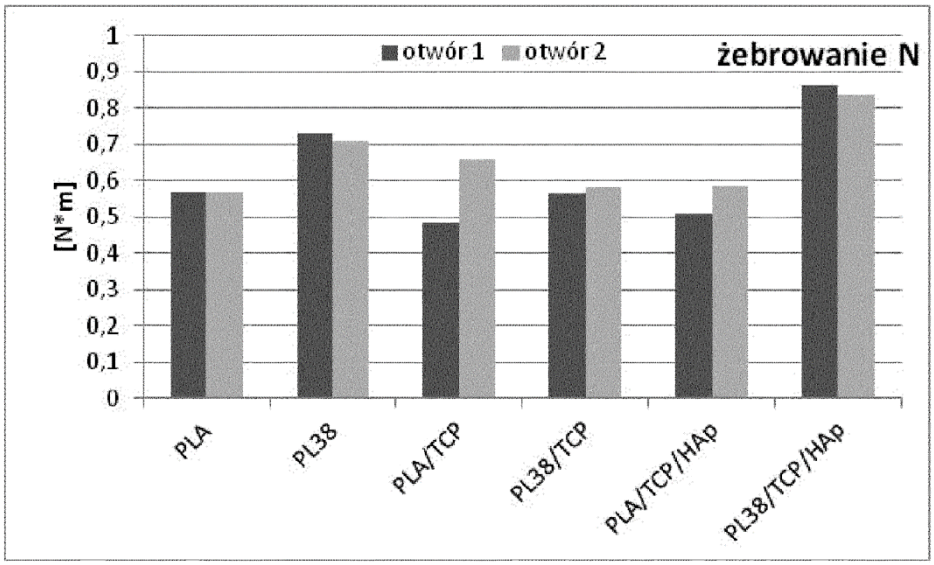

otwór 1
otwór 2
żebrowanie N
[N*m]
1
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
PLA
PL38
PLA/TCP
PL38/TCP
PLA/TCP/HAp
PL38/TCP/HAp

Fig. 5

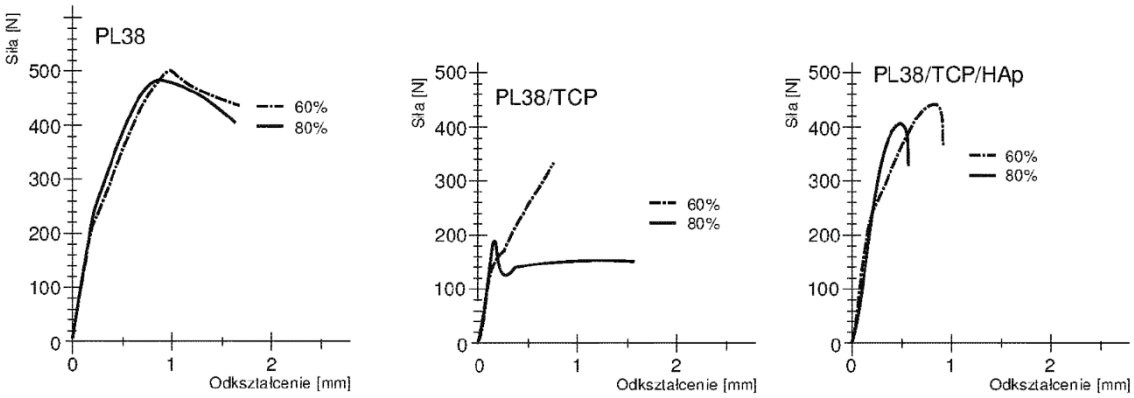
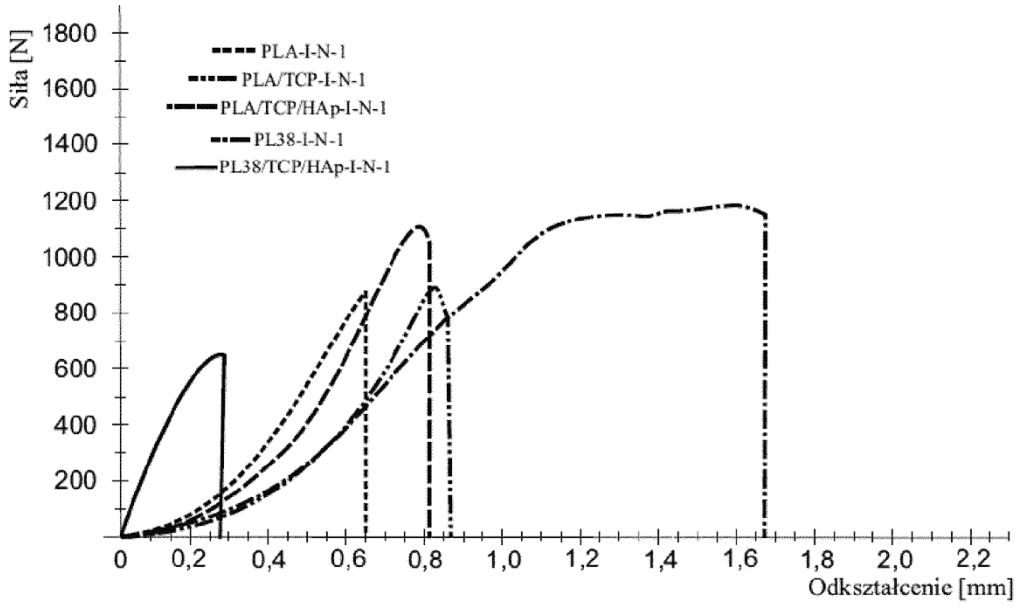
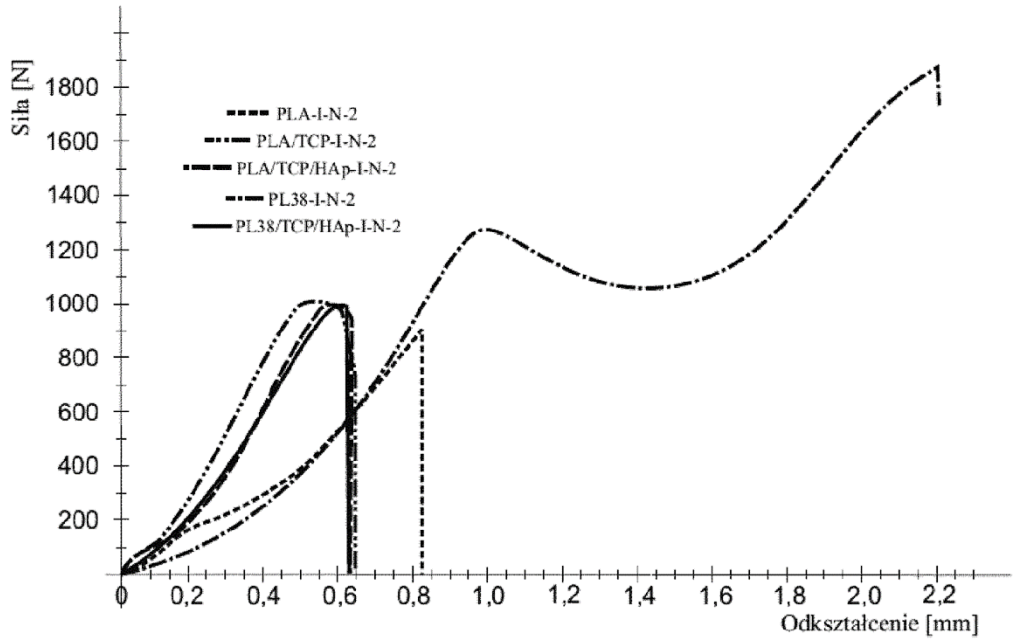

PL38
PL38/TCP
PL38/TCP/HAp
Siła [N]
Odkształcenie [mm]
60%
80%

Fig. 8

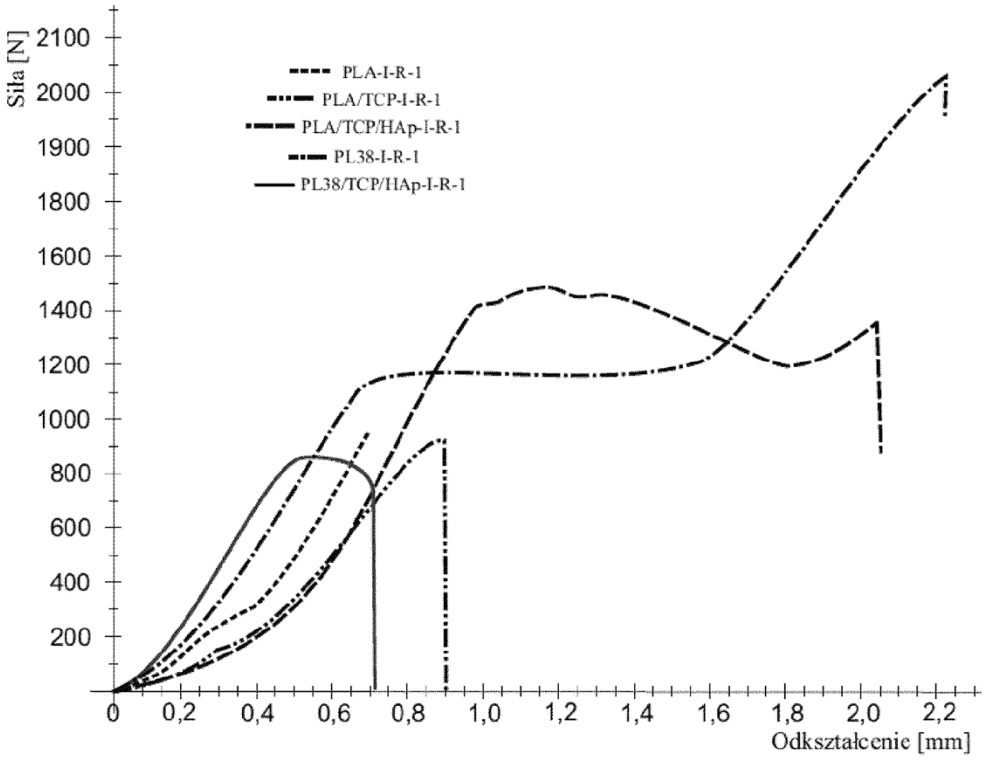

Siła [N]
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
PLA-I-N-1
PLA/TCP-I-N-1
PLA/TCP/HAp-I-N-1
PL38-I-N-1
PL38/TCP/HAp-I-N-1
0
0,2
0,4
0,6
0,8
1,0
1,2
1,4
1,6
1,8
2,0
2,2
Odkształcenie [mm]

(a)

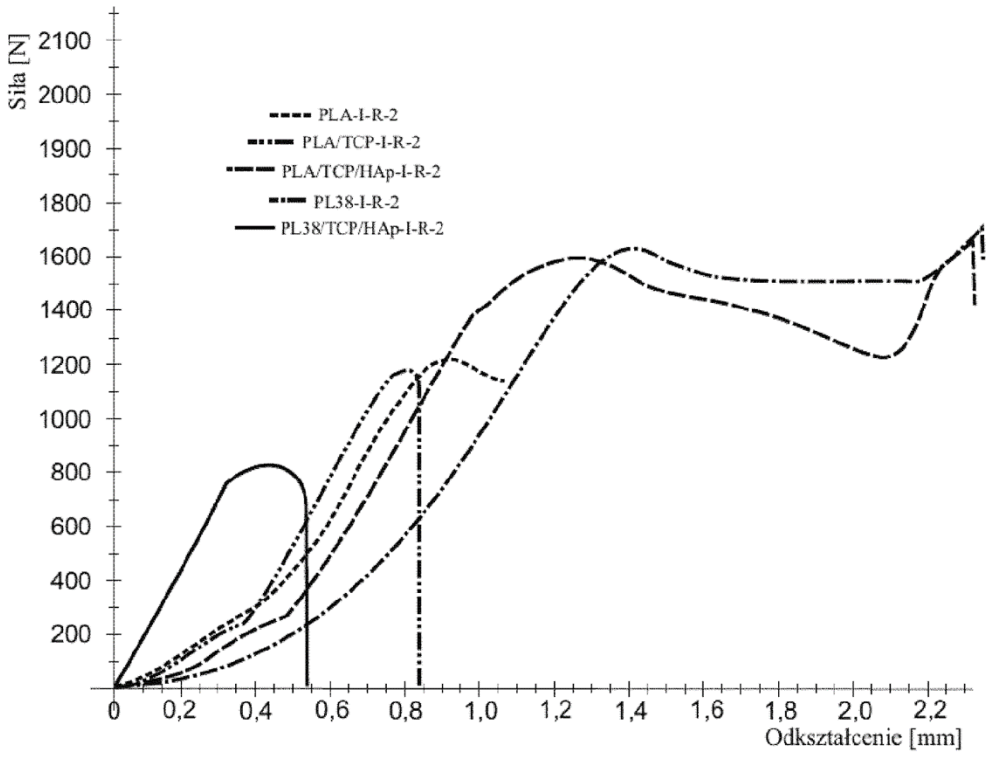

Siła [N]
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
PLA-I-N-2
PLA/TCP-I-N-2
PLA/TCP/HAp-I-N-2
PL38-I-N-2
PL38/TCP/HAp-I-N-2
0
0,2
0,4
0,6
0,8
1,0
1,2
1,4
1,6
1,8
2,0
2,2
Odkształcenie [mm]

(b)

Fig. 6


Siła [N]
2100
2000
1900
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
PLA-I-R-1
PLA/TCP-I-R-1
PLA/TCP/HAp-I-R-1
PL38-I-R-1
PL38/TCP/HAp-I-R-1
0
0,2
0,4
0,6
0,8
1,0
1,2
1,4
1,6
1,8
2,0
2,2
Odkształcenie [mm]

(a)


Siła [N]
2100
2000
1900
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
PLA-I-R-2
PLA/TCP-I-R-2
PLA/TCP/HAp-I-R-2
PL38-I-R-2
PL38/TCP/HAp-I-R-2
0
0,2
0,4
0,6
0,8
1,0
1,2
1,4
1,6
1,8
2,0
2,2
Odkształcenie [mm]

(b)

Fig. 7