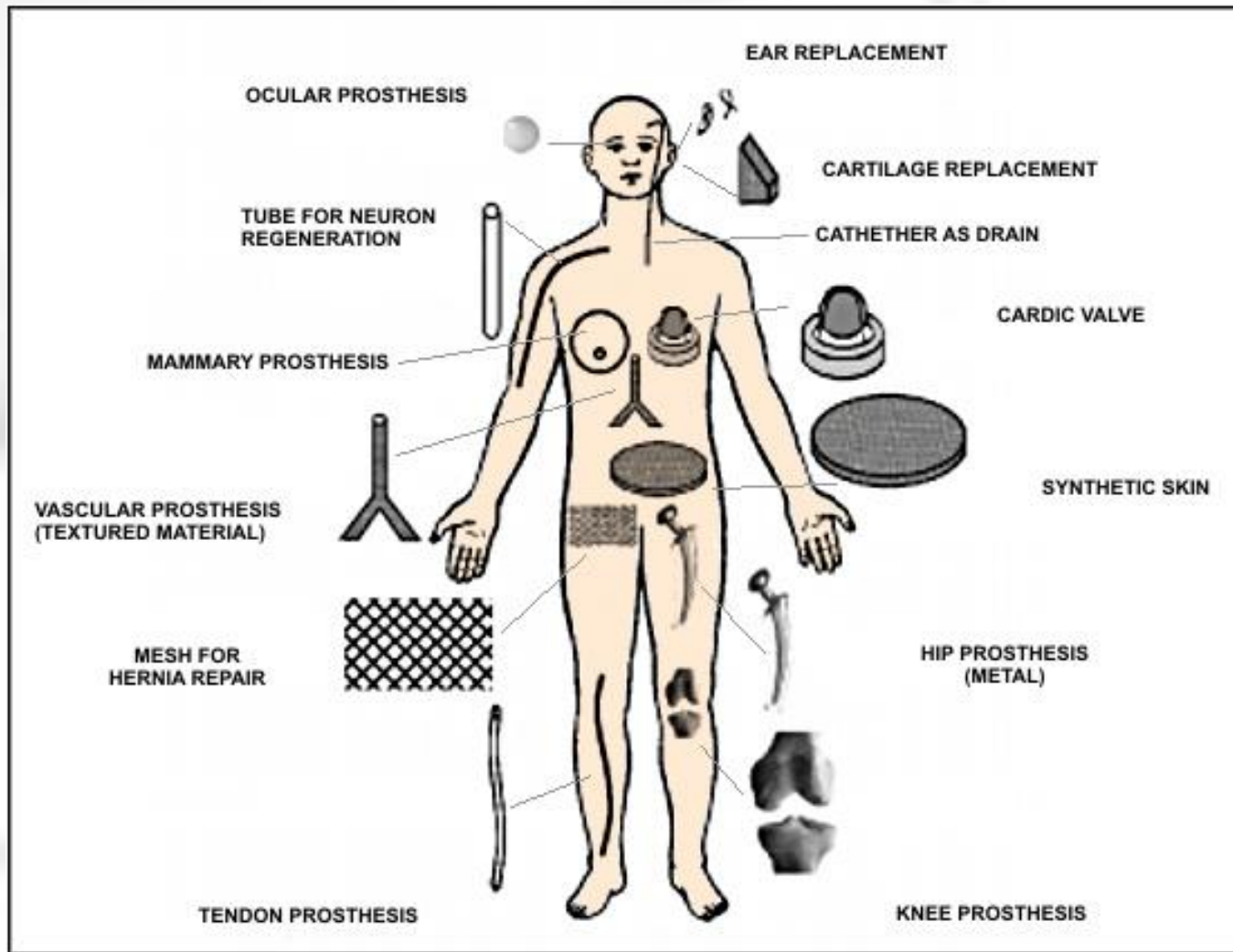


Μάθημα 1^ο

Εισαγωγή στα Βιοϋλικά

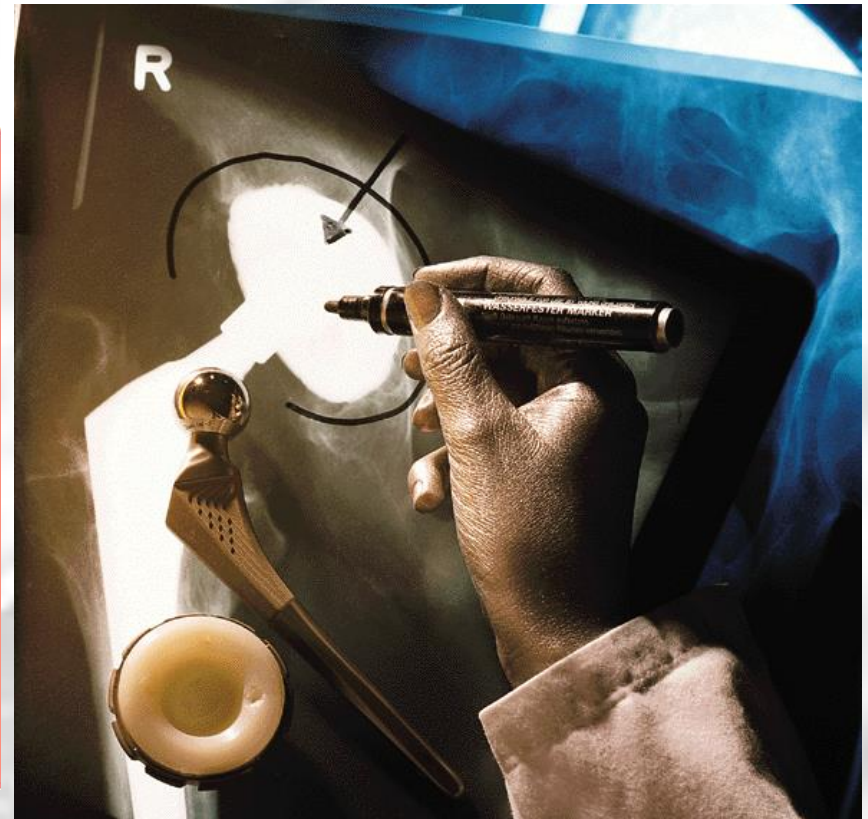
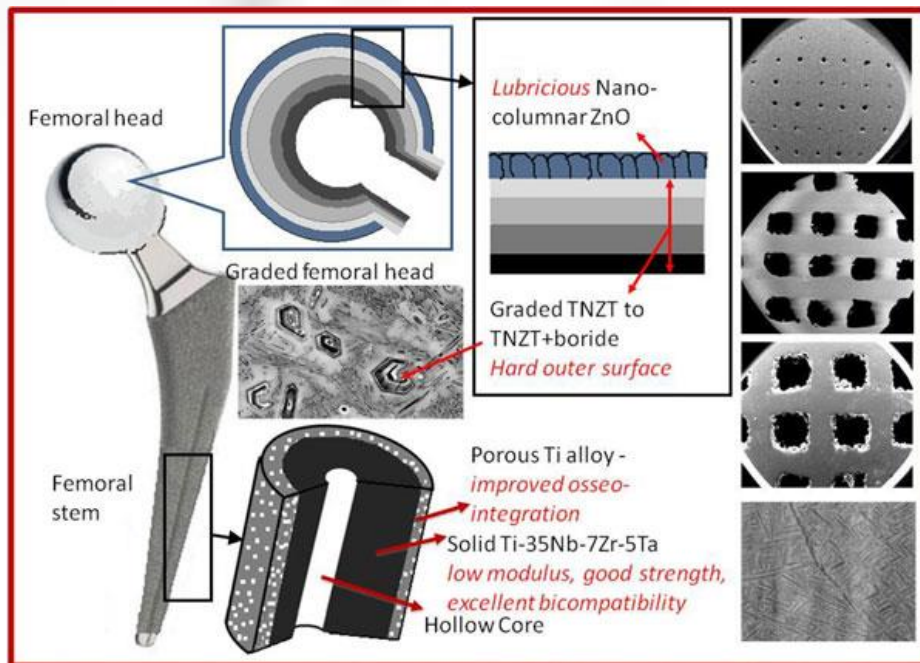
Τι είναι τα βιοϋλικά;



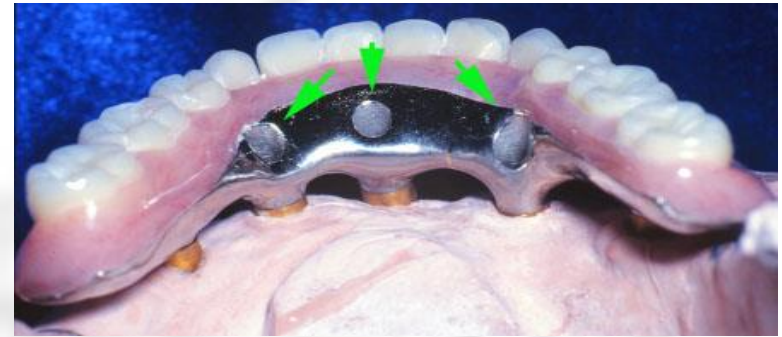
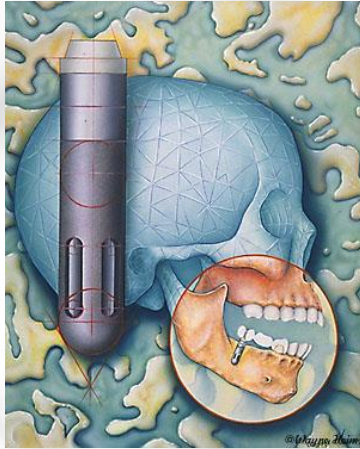
Ορισμός

Με τον όρο «βιοϋλικά» αναφερόμαστε σε υλικά φυσικής ή συνθετικής προέλευσης που έρχονται σε επαφή με ιστό, αίμα ή βιολογικά υγρά και χρησιμοποιούνται σε προσθετικές, διαγνωστικές, θεραπευτικές ή αποθηκευτικές εφαρμογές χωρίς να επηρεάζουν εχθρικά τον ζωντανό οργανισμό και τα μέρη από τα οποία αποτελούνται.

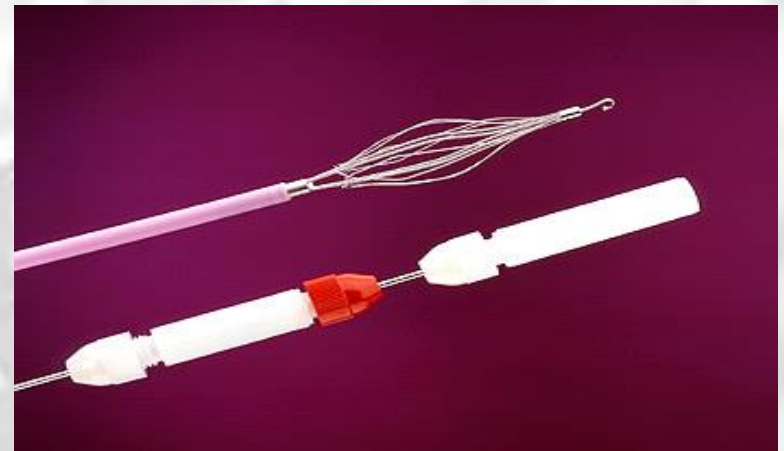
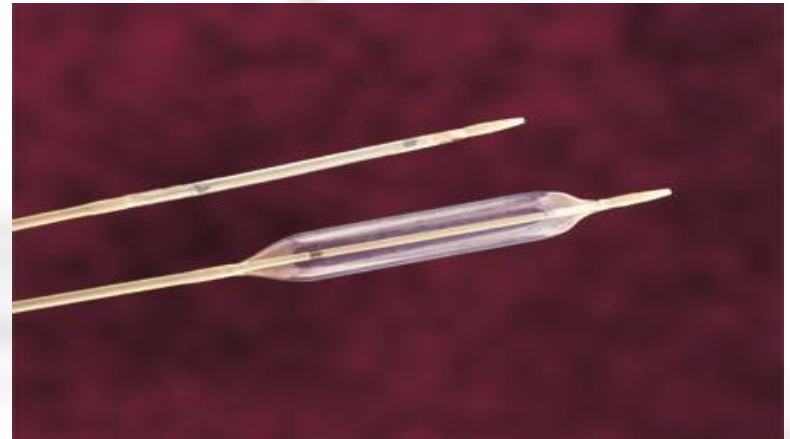
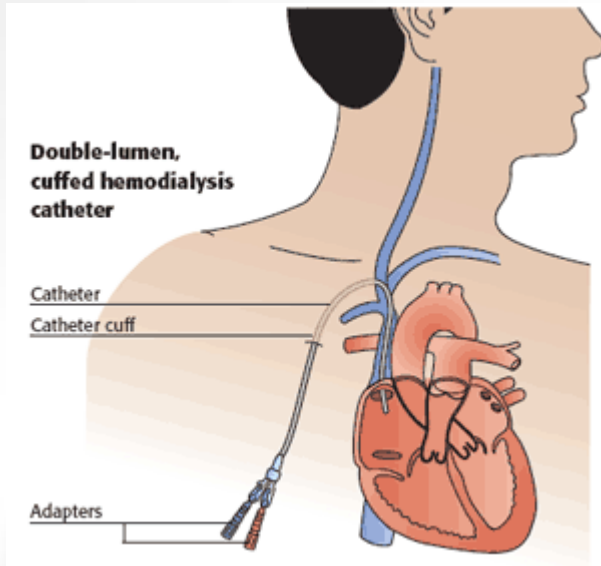
Θεραπευτικές συσκευές στην Ορθοπεδική



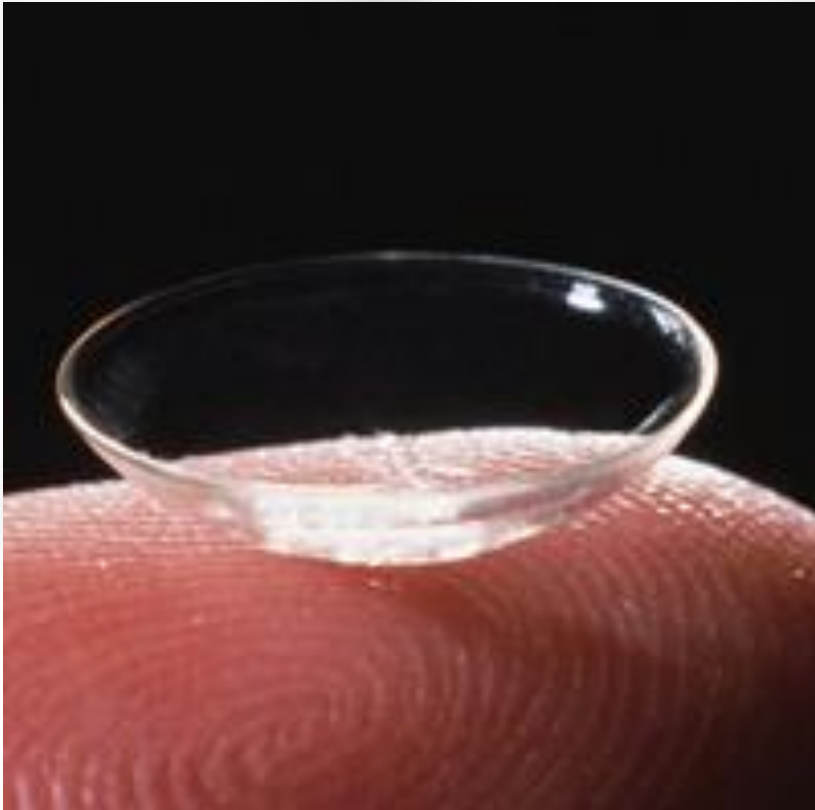
Εφαρμογές στην οδοντιατρική



Καθετήρες



Εφαρμογές στην οφθαλμολογία



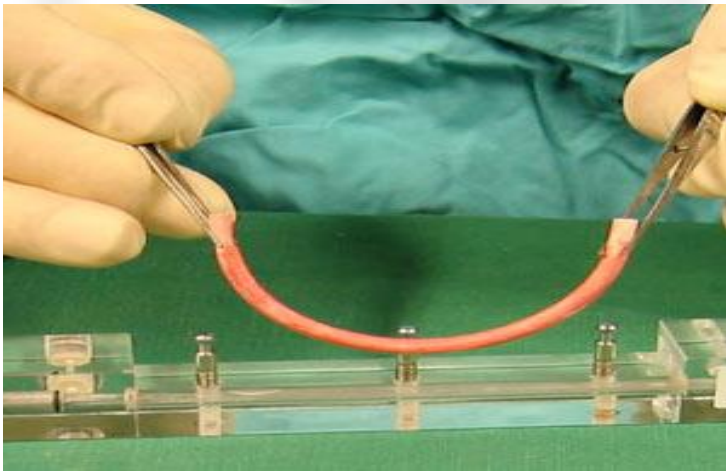
Εφαρμογές στη Νεφρολογία



Εφαρμογές στην Φαρμακολογία



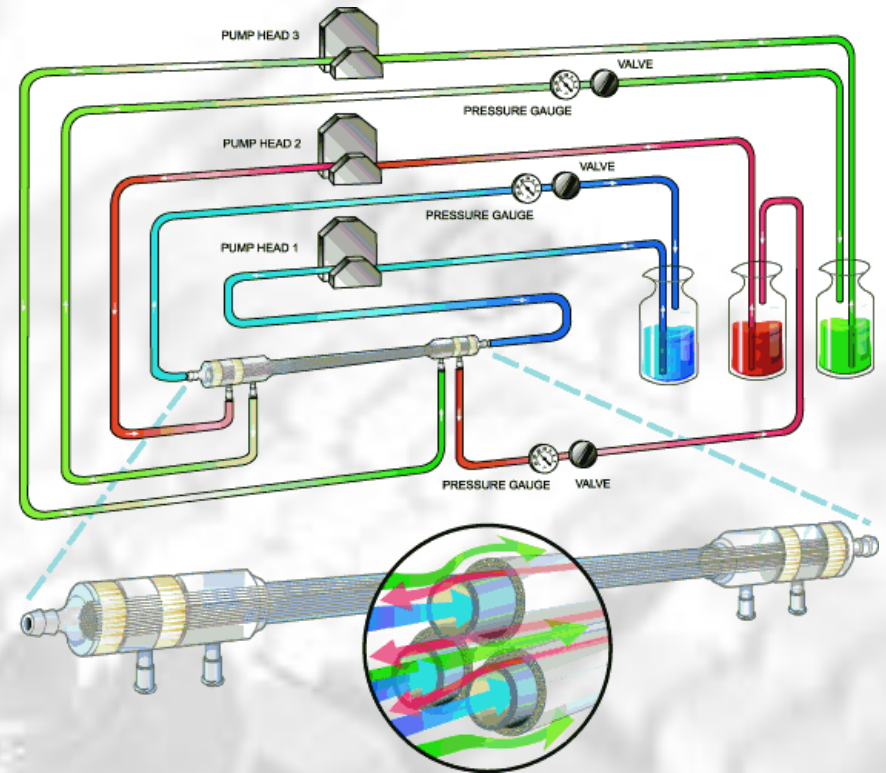
Μελλοντικές εφαρμογές – αντικατάσταση ιστών



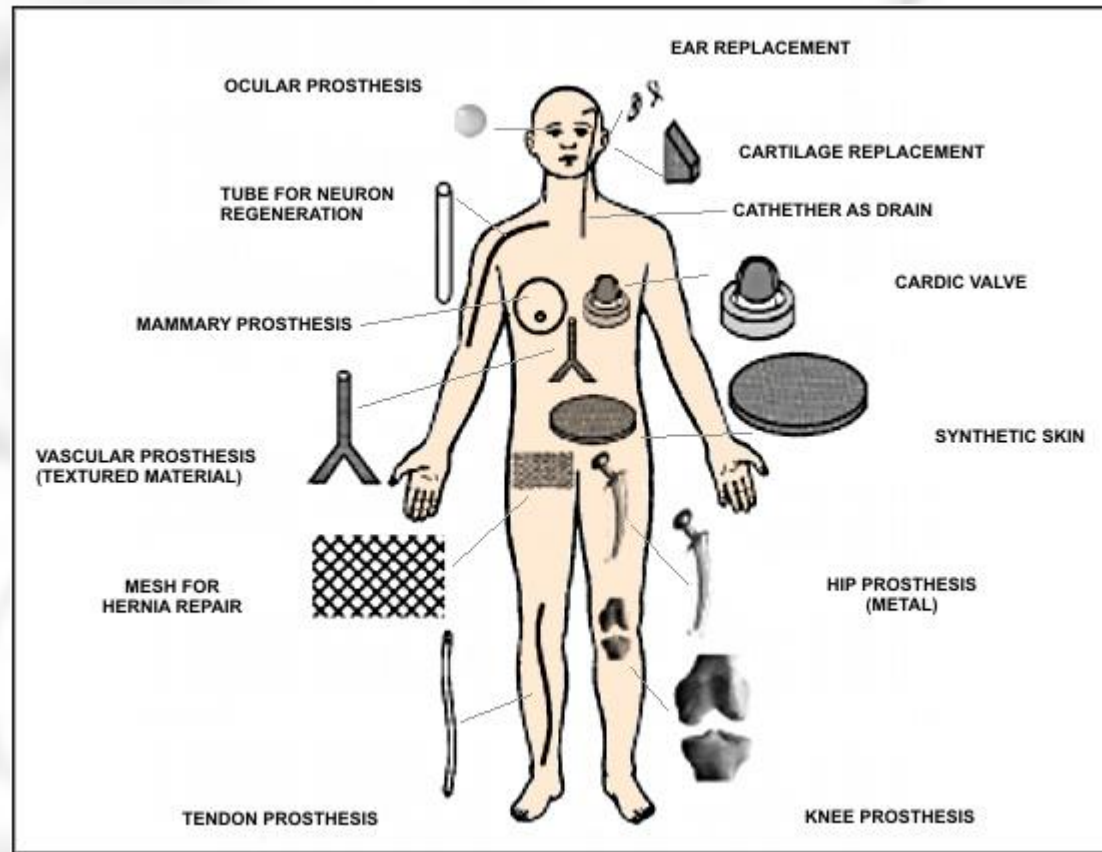
Που βρίσκονται τα βιοϋλικά;



Θα θεωρούσατε αυτά τα αντικείμενα βιοϋλικά;



Τα βιοϋλικά αντιπροσωπεύουν ένα μεγάλο εύρος προϊόντων



http://www.mitr.p.lodz.pl/biomat/raport/1_radiation_hydrogels.html

Γενικές αρχές-εφαρμογές βιοϋλικών

- Αποθήκευση υγρών, ιστών και άλλων βιολογικών προϊόντων.
- Διάγνωση.
- Παρακολούθηση.
- Θεραπεία.

Ορισμός βιοϋλικών (FDA)

Ένα όργανο, συσκευή, μηχανήμα, επινόημα, εμφύτευμα ή οποιοδήποτε παρόμοιο αντικείμενο, συμπεριλαμβανομένου οποιουδήποτε μέρους ή εξαρτήματος που αναγνωρίζεται στο εθνικό συνταγολόγιο ή κάθε συμπλήρωμα αυτών που σκοπεύει να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση ασθένειας ή άλλης κατάστασης ή στη θεραπεία, ανακούφιση ή παρεμπόδιση ασθένειας στον άνθρωπο ή σε ζώα.

Food and Drug Administration

Συντονίζει:

- Τροφή (διατροφικά συμπληρώματα, διαιτητικά συμπληρώματα).
- Φάρμακα με συνταγή ή χωρίς συνταγή.
- Ιατρικές συσκευές, βηματοδότες, φακούς επαφής, ακουστικά βοηθήματα.
- Ζωοτροφές και φάρμακα για κατοικίδια.
- Καλλυντικά.
- Προϊόντα που εκπέμπουν ακτινοβολία όπως κινητά τηλέφωνα, lasers, φούρνοι μικροκυμάτων.

CDRH- Center for Devices and Radiologic Health

- Ρύθμιση εταιρειών που κατασκευάζουν, ανασυνσκευάζουν και/ή εισάγουν ιατρικές συσκευές που πωλούνται στο εμπόριο.
- Ρύθμιση ηλεκτρονικών συσκευών που εκπέμπουν ραδιενέργεια (ιατρικές και μη ιατρικές) όπως lasers, βηματοδότες, συστήματα ακτινών Χ, υπερηχητικό εξοπλισμό, φούρνος μικροκυμάτων, τηλεοράσεις.

Κατηγορίες ιατρικών συσκευών

Βασιζόμενοι στην διάρκεια χρήσης και το ποσοστό επικινδυνότητας για τον χρήστη, οι συσκευές ταξινομούνται στις ακόλουθες κλάσεις:

- **Κλάση I:** συσκευές που έρχονται σε άμεση επαφή με τον οργανισμό του χρήστη (π.χ. βοηθήματα βάδισης, αυτοκόλλητοι επίδεσμοι).
- **Κλάση II:** συσκευές που απαιτούν μεγαλύτερη επεμβατικότητα στον χρήστη, μικρός χρόνος χρήσης (ακουστικά βοηθήματα, αντλίες αίματος, καθετήρες, φακοί επαφής, ηλεκτρόδια).
- **Κλάση III:** επεμβατικά μέσα υψηλού κινδύνου με μεγάλο βαθμό αστοχίας (καρδιακοί βηματοδότες, εσωουρηθρικές συσκευές, καρδιακές βαλβίδες, ορθοπεδικά εμφυτεύματα).

Βιοϋλικό ή ιατρική συσκευή

- Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι ο FDA δεν είναι αρμόδιος για την έγκριση υλικών και δεν παρέχει λίστα με εγκεκριμένα υλικά.
- Ο FDA αναγνωρίζει ότι πολλά από τα υπάρχοντα βιοϋλικά έχουν μεγάλο μέρος στην κατασκευή ιατρικών υλικών. Ωστόσο, οι ιδιότητες και η ασφάλεια αυτών θα πρέπει να αποτιμάται προσεκτικά σε σχέση με τη συγκεκριμένη εφαρμογή και την επαφή με το χρήστη.
- Μία βασική αρχή για την ασφάλεια των ιατρικών συσκευών είναι ότι ένα υλικό το οποίο έχει κριθεί ασφαλές για μια συγκεκριμένη χρήση μπορεί να μην είναι ασφαλές για μια άλλη χρήση.
- Ο ακριβής χαρακτηρισμός είναι ένα σημαντικό βήμα στην επιλογή ενός υλικού για μια ιατρική συσκευή, αλλά η τελική επιλογή πρέπει να γίνεται στο ολοκληρωμένο προϊόν, κάτω από πραγματικές συνθήκες χρήσης.

Έρευνα βιοϋλικών στη βιομηχανία

- Προκειμένου να παραχθεί ένα βιοϋλικό-προϊόν ακολουθείται μία σειρά ενεργειών που οδηγεί στην έγκριση και την τυποποίηση.
- Βασίζεται σε καθορισμένες δοκιμές και αναλύσεις, σχετικά με τις φυσικές, βιολογικές και μηχανικές ιδιότητες των υλικών κατασκευών.

Βιολογική απόκριση κατά την επαφή με τα υλικά

- Ο ανθρώπινος οργανισμός όταν έρθει σε επαφή με ένα υλικό «ξένο» ως προς το σώμα του, συμπεριφέρεται αμυντικά τείνοντας να το αποβάλλει.
- Έτσι, είναι απαραίτητη μία εκτενής διερεύνηση των μοριακών και κυτταρικών γεγονότων που λαμβάνουν χώρα κατά την επαφή των ανθρώπινων ιστών με τα βιοϋλικά.
- Αυτή η διερεύνηση πραγματοποιείται *in vitro* ή *in vivo* από την αρχική επαφή μέχρι την ενδεχόμενη απόκριση σε βάθος χρόνου.

Βιοσυμβατότητα

Είναι η ιδιότητα που χαρακτηρίζει ένα βιοϋλικό, μια συσκευή ή ένα κατασκεύασμα κατά την οποία η επαφή με ένα ζωντανό ιστό πραγματοποιείται χωρίς:

- να προκαλεί βλαβερή ιστολογική αντίδραση (πόνος, ερεθισμό ή νέκρωση),
- να προκαλεί τοξική αντίδραση στο σύστημα,
- να είναι δυνητικά εφικτή η καρκινογένεση.

Σχεδιασμός-κατασκευή μιας ιατρικής συσκευής

- Το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει την επιλογή **κατάλληλων βιοσυμβατών υλικών**.
- Με τον όρο κατάλληλο, χαρακτηρίζεται το υλικό που έχει τη δυνατότητα να ανταποκριθεί σε **φυσικές, βιολογικές και μηχανικές δοκιμές**.
- Ένα συγκεκριμένο υλικό μπορεί να είναι κατάλληλο με βάση τις φυσικές του ιδιότητες, το κόστος και τη διαθεσιμότητα, αλλά θα πρέπει να εξετάζονται όλες οι παράμετροι (αν περιέχει για παράδειγμα τοξικά στοιχεία).

Η μελέτη της καταλληλότητας των βιοϋλικών διαφέρει από αυτή των συμβατικών υλικών, καθώς λαμβάνεται υπόψη η **τοξικότητα** και η **βιοσυμβατότητα** για την προτεινόμενη χρήση.

Τα χημικά συστατικά και η εν δυνάμει ποσότητα μάζας που απορρίπτεται (π.χ. προϊόντα διάβρωσης) θα πρέπει να προεκτιμούνται και να μετρούνται ποσοτικά για τη γενικότερη ασφάλεια της συσκευής.

Εξέταση βιοσυμβατότητας

- Πραγματοποιείται για να προσδιοριστεί η ενδεχόμενη τοξικότητα η οποία πηγάζει από την επαφή της συσκευής με το δέρμα.
- Τα υλικά της συσκευής δεν θα πρέπει: **α)** να προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες τοπικά ή σε όλο το σύστημα, **β)** να είναι καρκινογόνα, **γ)** να προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες στην αναπαραγωγή και ανάπτυξη.
- Επομένως, η αποτίμηση κάθε νέας συσκευής που προορίζεται για ανθρώπινη χρήση χρειάζεται δεδομένα από συστηματικούς ελέγχους για να διασφαλιστεί ότι τα οφέλη τα οποία εξασφαλίζει υπερτερούν κάθε πιθανού ρίσκου που προέρχεται από τα υλικά της συσκευής.

Δοκιμές βιοσυμβατότητας

Οι δοκιμές βιοσυμβατότητας συμπεριλαμβάνουν διαδικασίες με στόχο να ελέγξουν τους παρακάτω παράγοντες:

- Κυτταροτοξικότητα,
- Οξεία, χρόνια τοξικότητα,
- Ερεθισμός σε δέρμα, μάτια και βλεννογόνους,
- Ευαισθητοποίηση,
- Συμβατότητα στο αίμα,
- Επιπλοκές λόγω εμφύτευσης,
- Καρκινογένεση, επίδραση στην αναπαραγωγή, επίδραση στην ανάπτυξη.

Η επιστήμη των βιοϋλικών έχει διεπιστημονικό χαρακτήρα

Επιστήμονες των βιοϋλικών: φυσικοί, μηχανικοί,
οδοντίατροι, βιολόγοι, χειρουργοί, κτηνίατροι,
ακαδημαϊκοί, χημικοί, κ.α.

Επιστήμονες βιοϋλικών

- Μελέτη των αλληλεπιδράσεων των φυσικών και συνθετικών ουσιών και των εμφυτευμένων συσκευών με ζωντανά κύτταρα, τα συστατικά των κυττάρων και σύνθετες κατασκευές όπως ιστοί και όργανα.

Μηχανικοί βιοϋλικών

- Αναπτύσσουν και χαρακτηρίζουν τα υλικά που χρησιμοποιούνται στην Βιοϊατρική Τεχνολογία.
- Επιδιώκουν να ανακτήσουν και να βελτιώσουν τη φυσιολογική λειτουργία και να ενισχύσουν την βιωσιμότητα και την ποιότητα ζωής.

Η επιστημονική κοινότητα των βιοϋλικών

Μια επιστημονική κοινότητα από ειδικούς που προάγει εξελίξεις σε όλες τις φάσεις της έρευνας και ανάπτυξης των βιοϋλικών ενθαρρύνοντας συνεργατικά επιμορφωτικά προγράμματα και κλινικές εφαρμογές.

Επιστημονικά περιοδικά σχετικά με τα βιοϋλικά

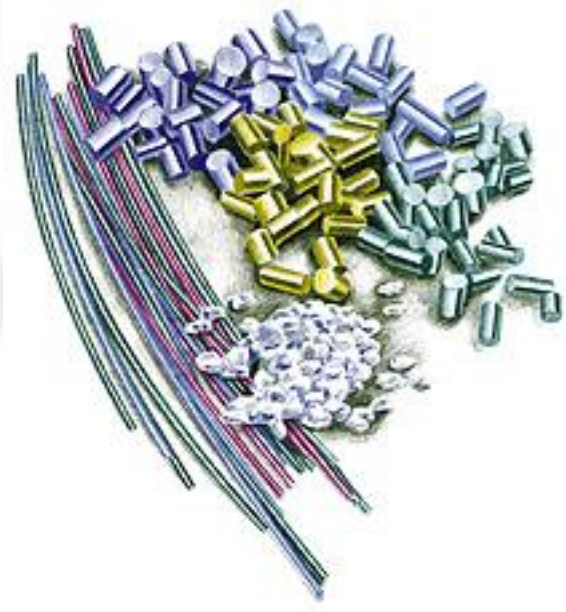
- Journal of Biomedical Materials Research.
- Biomaterials.
- Journal of Biomaterials Science. Polymer Edition.
- Journal of Biomaterials Applications.
- Journal of Materials Science: Materials in Medicine.

Σχετικές Ιστοσελίδες

- Biomaterials Network (www.biomat.net).
- Medical Device Information (www.devicelink.com).
- Medical Materials Engineering reference (www.engineeringreference.com).
- United States Patents and Trademarks Office (www.uspto.gov).
- General search-Google (www.google.com).
- MEDLINE-(www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi).

Τύποι υλικών που χρησιμοποιούνται στην ιατρική

Πόσοι διαφορετικοί τύποι βιοϋλικών χρησιμοποιούνται σήμερα



Το FDA ρυθμίζει 100.000 διαφορετικά προϊόντα που αντιπροσωπεύουν τουλάχιστον 1700 διαφορετικούς τύπους Βιοϊατρικών Συσκευών

Γενική κατηγοριοποίηση – Τύποι βιοϋλικών

- Κεραμικά
- Μέταλλα
- Πολυμερή
- Συνθετικά και υβριδικά υλικά

Κεραμικά Υλικά

- Ανόργανα μείγματα τα οποία περιέχουν μεταλλικά και μη μεταλλικά στοιχεία, των οποίων ο δεσμός μεταξύ των ατόμων τους είναι ιοντικός ή ομοιοπολικός, και τα οποία γενικά δημιουργούνται σε υψηλές θερμοκρασίες.
- Ορισμός: από την ελληνική λέξη «κέραμος» που σημαίνει η τέχνη και η επιστήμη της κατασκευής στέρεων αντικειμένων με την εφαρμογή θερμότητας.
- Τα περισσότερα βρίσκονται στη φύση σαν ορυκτά:
 $O = 50\%$ $Fe = 5\%$ $K = 2.5\%$
 $Si = 26\%$ $Ca = 3\%$ $Mg = 2\%$
 $Al = 8\%$ $Na = 2.5\%$ $H = 1\%$

Σύσταση του φλοιού της γης: $[84\% = O + Si + Al]$

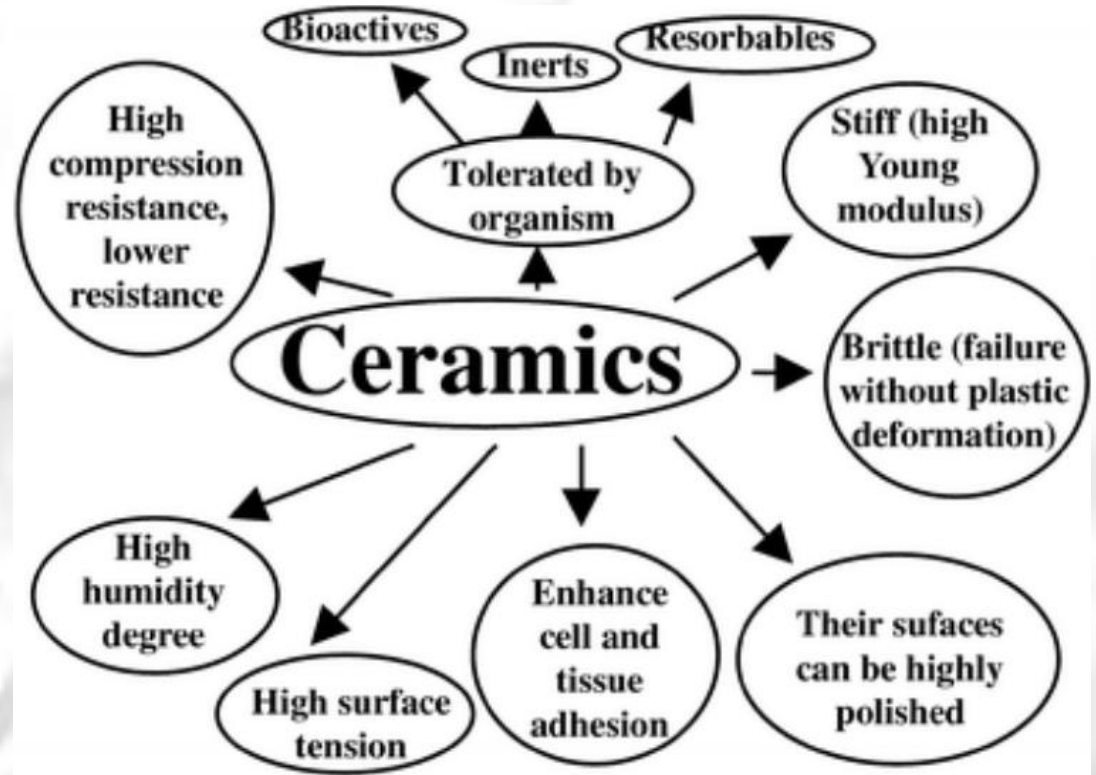
Κεραμικά Υλικά

■ Πλεονεκτήματα:

- Αδρανή στο σώμα (ή βιοενεργά στο σώμα).
- Υψηλή αντίσταση στη φθορά.
- Υψηλή δυσκαμψία.
- Υψηλή αισθητική για οδοντιατρικές εφαρμογές.

■ Μειονεκτήματα:

- Εύθραυστα (μικρή αντίσταση στην θραύση).
- Χαμηλή ελατότητα (εξαίρεση οι ίνες).
- Χαμηλή αντίσταση στην καταπόνηση.



Εφαρμογές κεραμικών υλικών

- Μηριαίες κεφαλές και προσθετικά.
- Επίστρωση στην άρθρωση γόνατος.
- Συσκευές ένωσης σπονδύλων.
- Προσθετικά δοντιών.
- Εμφυτεύματα για το έσω τμήμα του αυτιού (εμφυτεύματα κοχλία).
- Συσκευές για χορήγηση φαρμάκων.



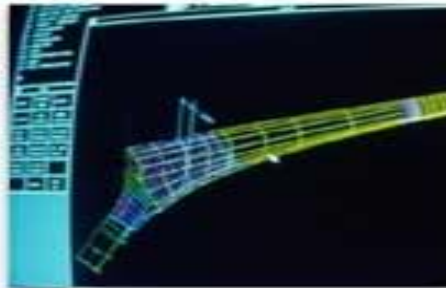
Κεραμικά υλικά

Αλουμίνα (ή οξείδιο του αργιλίου), ζirkόνιο, φωσφορικό ασβέστιο, διοξείδιο του πυριτίου, πυρολυτικός άνθρακας, υδροξυαπατίτης.

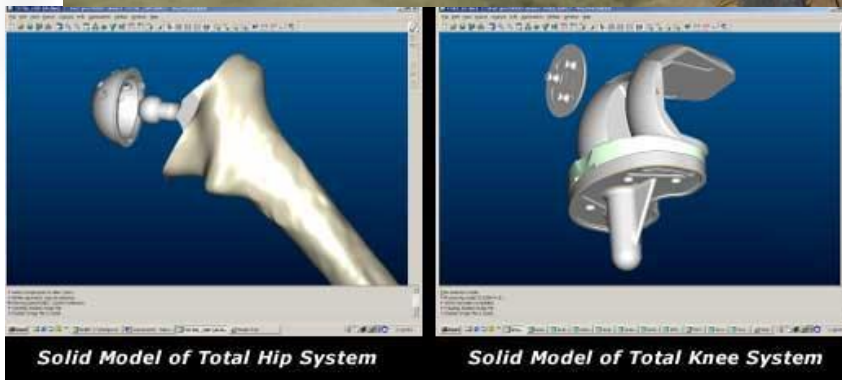
- Τα πορώδη κεραμικά υλικά προσφέρουν πολύ χαμηλότερη ανθεκτικότητα αλλά έχει βρεθεί ότι είναι πολύ χρήσιμα σαν επικάλυψη για μεταλλικά εμφυτεύματα.
- Η επικάλυψη βοηθάει στην επούλωση των ιστών προσφέροντας μία πορώδη επιφάνεια για να εξαπλωθεί ο περιβάλλοντας ιστός και να αλληλοσυνδεθεί με τον υπάρχοντα.
- Ορισμένα κεραμικά υλικά θεωρούνται βιοενεργά κεραμικά υλικά αν δημιουργήσουν δεσμούς με οστίτη ιστό.

Μέταλλα

- Ο τύπος του δεσμού στα μέταλλα και στα μεταλλικά κράματα τα καθιστά χρήσιμα σαν υλικά πλήρωσης εμφυτευμάτων (ορθοπεδικές εφαρμογές, οδοντικά εμφυτεύματα).
- Η κατάλληλη επεξεργασία τους συνεισφέρει στην ελαστικότητα, σκληρότητα και ολκιμότητα.
- Χαρακτηρίζονται από χαμηλή αντίδραση και υψηλή πλαστικότητα ως στελέχη εμφυτευμάτων ισχίου.
- Οι ιδιότητες τους εξαρτώνται από την διαδικασία επεξεργασίας και την καθαρότητα του μετάλλου, όπως επίσης και από την επιλογή του υλικού ανάλογα με τη προβλεπόμενη χρήση.

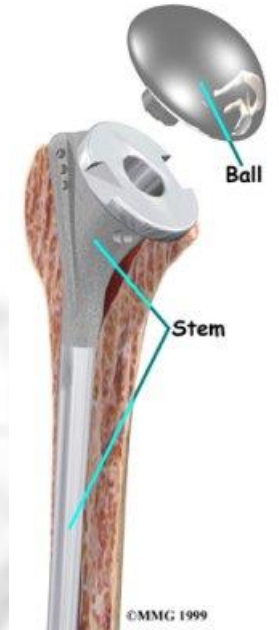


Κατασκευή Μεταλλικών Εμφυτευμάτων



Επιπλοκές από Μεταλλικά Εμφυτεύματα

- Μία επιπλοκή που μπορεί να συμβεί από τη χρήση μετάλλων σε ορθοπεδικές εφαρμογές είναι το φαινόμενο της **έλλειψης φόρτισης του οστού (stress shielding)**.
- Σε ορισμένες περιπτώσεις όπως η εμφύτευση στο ισχίο, η ύπαρξη του μετάλλου στο εμφύτευμα επιφέρει μεγάλη φόρτιση στο συγκεκριμένο σημείο.
- Αυτό προκαλεί μείωση της φόρτισης στον παρακείμενο ιστό (shield from stress).
- Η έλλειψη φόρτισης προκαλεί τη μείωση της πυκνότητας του οστού καθώς ο οστίτης ιστός απορροφάται εκ νέου, προκαλώντας τελικά επιπλοκές στην αλληλεπίδραση εμφυτεύματος/ιστού.



Άλλες χρήσεις μεταλλικών εμφυτευμάτων



Πολυμερή

- Αποτελούνται από μικρές επαναλαμβανόμενες μονάδες ενωμένες μεταξύ τους σχηματίζοντας μεγάλες αλυσίδες.
- Οι εύκαμπτες κατασκευές από πολυμερή έχουν επιτρέψει τη χρήση αυτής της ομάδας των υλικών σε διάφορες εφαρμογές, από πλαστικές σακούλες μέχρι λάστιχα.
- Μέχρι και το DNA αξιοποιεί αυτό το χαρακτηριστικό αποθηκεύοντας γενετικές πληροφορίες σε χιλιάδες χιλιάδων επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών πολυμερών!
- Ανάλογα με τις συνθήκες επεξεργασίας οι αλυσίδες πολυμερών μπορούν να παράγουν μια μεγάλη γκάμα από μηχανικές ιδιότητες.
- Αυτές οι παράμετροι αλλάζουν εύκολα ώστε να ικανοποιήσουν τις τρέχουσες βιοϊατρικές εφαρμογές.

Πολυμερή

- Υδρόφιλα
- Υδρόφοβα
- Βιοσταθερά
- Βιοδιασπώμενα
- Φυσικά
- Συνθετικά
- Υψηλής επεξεργασίας

Σύνθετα

- Τα μειονεκτήματα των πολυμερών, κεραμικών και μετάλλων στις ιατρικές εφαρμογές οδηγούν στον συνδυασμό τους.
- Για παράδειγμα, η παρουσία πόρων και η σκληρότητα των κεραμικών υλικών υποστηρίζει την ενσωμάτωση ιστών στην αλληλεπίδραση ιστού/εμφυτεύματος. Ωστόσο, αυτές οι ιδιότητες δεν είναι επιθυμητές για ένα υποκατάστατο συνδέσμου.
- Ένα σύνθετο υλικό ενσωματώνει τα επιθυμητά χαρακτηριστικά διαφορετικών υλικών ώστε να ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις του ζωντανού ιστού.
- Τα περισσότερα σύνθετα υλικά συνδυάζουν αντοχή και ελαστικότητα ενώ σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να είναι διασπάσιμα ώστε να ενθαρρύνουν την ενσωμάτωση στον ιστό.

Βιοσυμβατότητα-Βιοδραστικότητα

- Με τον όρο «βιοδραστικά» αναφερόμαστε σε υλικά τα οποία παίζουν έναν πιο ενεργό ρόλο στο σώμα.
- Ενώ τα βιοσυμβατά υλικά μπορούν να επηρεάσουν την ισορροπία του σώματος σε περιορισμένο βαθμό, τα βιοδραστικά υλικά προκαλούν συγκεκριμένες αντιδράσεις μεταξύ υλικού και περιβάλλοντα ιστού.

Βιοδραστικά/Βιοενεργά υλικά

- Προωθούν την ενσωμάτωση ιστών ώστε να μην απορριφθεί ένα εμφύτευμα από το σώμα. Πολλές επεμβάσεις ολικών εμφυτευμάτων ισχίου βασίζονται εν μέρει σε ένα πορώδες στρώμα επικάλυψης υδροξυαπατίτη, που είναι κανονικό συστατικό του οστού, και συμβάλλει στη μόνιμη σταθεροποίηση του τμήματος του εμφυτεύματος που έρχεται σε επαφή με το οστό.
- Η επικάλυψη προωθεί την εσωτερική αύξηση του γύρω ιστού η οποία αλληλοσυνδέεται με τους πόρους όπως τα κομμάτια ενός πάζλ μεταξύ τους. Αν και πολλές σημερινές ιατρικές επεμβάσεις απαιτούν αδρανή βιοσυμβατά υλικά, η αυξανόμενη κατανόηση της αλληλεπίδρασης των ιστών προωθεί την υλοποίηση εφαρμογών που βασίζονται σε δραστήρια-βιοενεργά υλικά.

Βιοϋλικά με συχνή χρήση

Υλικό	Εφαρμογή
Σιλικόνη	Καθετήρες, σωλήνες
Dacron	Αγγειακά μοσχεύματα
Poly(methyl methacrylate)	Φακοί επαφής, κόλα οστού
Πολυουρεθάνη	Καθετήρες, βηματοδότες
Ανοξείδωτος χάλυβας	Ορθοπεδικές συσκευές
Τεχνητό κολλαγόνο	Πλαστική χειρουργική, επίδεσμοι τραυμάτων

Προδιαγραφές βιοϋλικών

Συμπερασματικά, κάθε βιοϋλικό πρέπει να είναι:

- Αδρανές ή να αλληλεπιδρά ανάλογα με τις απαιτήσεις της εφαρμογής του,
- Βιοσυμβατό,
- Μηχανικά και χημικά σταθερό,
- Βιοαποικοδομήσιμο,
- Επεξεργάσιμο,
- Μη θρομβογενές (αν έρχεται σε επαφή με το αίμα),
- Αποστειρωμένο.

Εξέλιξη σε εφαρμογές Ιατρικής Τεχνολογίας

- Βιοανενεργά και βιοσυμβατά υλικά με περιορισμένη χρήση.
- «δεύτερης γενιάς» προηγμένα υλικά.
- Συσκευές που μπορούν να αντικαταστήσουν μέλη και λειτουργίες του ανθρώπινου σώματος.
- Μηχανική ιστών, νανοτεχνολογία και μικροηλεκτρονική.

Βιβλιογραφικές αναφορές

- J. Park and R.S. Lakes, Biomaterials an Introduction, 3rd Edition, Springer, New York, 2007.
- B.D. Ratner, A.S. Hoffman, Biomaterials Science, 2nd Edition: An Introduction to Materials in Medicine, Elsevier Academic Press, San Diego, 2004.
- Biomaterials, Edited by J.Y. Wang and J.D. Bronzino, CRC Press, Boca Raton, 2007.
- Patric Tresco, Biomaterials course, University of Utah
- Materials Science and Engineering - An Introduction, 4th Ed, WD Callister, Jr.
- http://www.mitr.p.lodz.pl/biomat/raport/1_radiation_hydrogels.html
- <http://mtse.unt.edu>.
- <http://www.uib.no/rg/biomaterial/en/research/clinical-studies-of-oral-restorations>.
- <http://biomaterials.org>