

ΒΙΟΪΛΙΚΑ ΚΑΙ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ

ΕΑΡΙΝΟ ΕΞΑΜΗΝΟ 2020-2021

Φροντιστηριακό μάθημα

1η Σειρά Ασκήσεων



1η Σειρά Ασκήσεων

1. *Θέλετε να σχεδιάσετε μία εμφυτεύσιμη ιατρική συσκευή η οποία διαθέτει ηλεκτρονικό μέρος, μπαταρία και ηλεκτρόδια (π.χ. βηματοδότης). Να περιγράψετε:*
 - A. *Τη διαδικασία για την επιλογή των επιμέρους υλικών.*
 - B. *Τα tests που πρέπει να κάνετε για να γίνει αποδεκτή για εμφύτευση η συσκευή.*

1Α: Να περιγράψετε τη διαδικασία για την επιλογή των επιμέρους υλικών.

Οι βηματοδότες εμφυτεύονται για να βοηθήσουν στον έλεγχο του καρδιακού παλμού.

Μπορούν να εμφυτευτούν προσωρινά ή και μόνιμα για να διορθώσουν έναν αργό ή ακανόνιστο καρδιακό παλμό ή, σε μερικούς ανθρώπους, να βοηθήσουν στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας.

Πρέπει να είναι βιοσυμβατό, αποστειρωμένο, μη αλλεργιογόνο, μη καρκινογόνο ή τοξικό, μη θρομβογενές (εφόσον έρχεται σε επαφή με το αίμα), επεξεργάσιμο και μηχανικά και χημικά σταθερό.

1Α: Να περιγράψετε τη διαδικασία για την επιλογή των επιμέρους υλικών.

Ο βηματοδότης αποτελείται από τον **pulse generator**, τα **pacing leads** (οι οδηγοί του βηματοδότη) και τα ηλεκτρόδια.

Ο **pulse generator** αποτελείται από το περίβλημα, την μπαταρία, το κύκλωμα και από το μπλοκ σύνδεσης.

Για το **περίβλημα** χρησιμοποιούμε συνήθως τιτάνιο διότι έχει υψηλό μέτρο ελαστικότητας, υψηλή αντοχή στη διάβρωση, υψηλή ανθεκτικότητα και σκληρότητα.

Η **μπαταρία** είναι η πηγή ενέργειας του βηματοδότη και κατασκευάζεται από λίθιο διότι έχει υψηλή αντοχή στη διάβρωση και υψηλή σκληρότητα.

Το **κύκλωμα** το οποίο μετατρέπει την ηλεκτρική ενέργεια σε ηλεκτρικά σήματα.

Το **μπλοκ σύνδεσης**: εξυπηρετεί για τη σύνδεση του βηματοδότη στο καλώδιο του. Το μπλοκ αυτό στις περισσότερες περιπτώσεις κατασκευάζεται από πολυουρεθάνη.

1Α: Να περιγράψετε τη διαδικασία για την επιλογή των επιμέρους υλικών.

Pacing Leads: Μεταδίδουν ηλεκτρικό σήμα από τον βηματοδότη στην καρδιά, μεταδίδουν πληροφορίες σχετικά με την καρδιακή δραστηριότητα πίσω στον βηματοδότη.

Αποτελούνται από: α) **Σώμα μόλυβδου** (είναι μονωμένο με καουτσούκ σιλικόνης ή πολυουρεθάνη αποκτώντας με αυτόν τον τρόπο υψηλή αντοχή, χαμηλό συντελεστή τριβής, ικανό να αντέχει την κάμψη που προκαλείται από την καρδιακή προσβολή)

β) **Καρφίτσα σύνδεσης** (ποσοστό μόλυβδου που εισάγεται στο μπλοκ σύνδεσης χρησιμοποιώντας πολυτετραμεθυλενο-αιθέρα, γλυκόλη και 1, 4-βουτανολιόλη)

γ) **Μηχανισμός στερέωσης** (Κυρίαρχος ρόλος του μηχανισμού στερέωσης είναι να κρατά το άκρο του μόλυβδου σταθερά στην καρδιά, χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο κράμα νικελίου-κοβαλτίου)

1Α: Να περιγράψετε τη διαδικασία για την επιλογή των επιμέρους υλικών.

Ηλεκτρόδια: στην άκρη του μολύβδου με σκοπό να αισθάνονται τα σήματα της καρδιάς, τιτανίου προσδίδοντας τους υψηλή ελαστικότητα συντελεστή, αντοχή στη διάβρωση καθώς και γενικότερα υψηλή αντοχή.

Η χρήση τιτανίου έχει ως αποτέλεσμα να σχηματίζεται ένα μη αγωγίμο στρώμα οξειδίου στην επιφάνεια. Με αυτόν τον τρόπο αποτρέπεται η ανταλλαγή μεταφορέων φορτίου πέρα από το όριο.

Πέρα από το τιτάνιο στη σύσταση του ηλεκτροδίου συνεισφέρουν άλλα δύο χημικά στοιχεία, η πλατίνα ή λευκόχρυσος (Pt) και το ιρίδιο (Ir).

1 Β. Τα tests που πρέπει να κάνετε για να γίνει αποδεκτή για εμφύτευση η συσκευή

Τα tests που χρειάζεται να πραγματοποιηθούν για να γίνει αποδεκτή για εμφύτευση η συσκευή ομαδοποιούνται σε έξι κατηγορίες.

1. Δοκιμές συστατικών in vitro
2. Δοκιμές συσκευών in vitro
3. Δοκιμές in vivo σε ζώα
4. Δοκιμές βιοσυμβατότητας
5. Κλινική έρευνα
6. Κατά τη διαδικασία κατασκευής.

1η Σειρά Ασκήσεων

2. Έχουμε δύο δείγματα βιοϋλικών σε σχήμα κυλίνδρου διαμέτρου 10 mm και μήκους 4000 mm. Το πρώτο είναι κράμα τιτανίου ($E=100$ GPa) και το άλλο ανοξείδωτος χάλυβας ($E=200$ GPa). Και τα δύο υφίστανται εφελκυσμό με δύναμη 800N.
- A. Ποιο από τα δύο δείγματα θα εμφανίσει υψηλότερη τάση;
- B. Ποιο από τα δύο θα εμφανίσει υψηλότερη καταπόνηση;

Λύση

Για να ορίσουμε την τάση χρησιμοποιούμε τον τύπο

$$\sigma = F/A,$$

όπου σ η τάση που υφίσταται το υλικό, F η δύναμη που ασκείται στο υλικό και A η διατομή του υλικού.

Επομένως στα δύο υλικά, αφού είναι ίδιας διαμέτρου και μήκους, θα εμφανιστεί ίδια τάση.

Για την καταπόνηση θα χρησιμοποιήσουμε το νόμο του Hooke

$$\sigma = \epsilon E,$$

ο οποίος ισχύει για την ελαστική περιοχή και θα βρούμε ποιο δείγμα έχει εμφανίσει τη μεγαλύτερη παραμόρφωση- επιμήκυνση.

Το κράμα τιτανίου έχει υποστεί μεγαλύτερη επιμήκυνση, από αυτήν του ανοξείδωτου χάλυβα (διπλάσια), άρα την υψηλότερη καταπόνηση την εμφανίζει το κράμα τιτανίου.

1η Σειρά Ασκήσεων

3.

- A. Ποιες είναι οι ιδιότητες της επιφάνειας μίας εμφυτεύσιμης ιατρικής συσκευής που επηρεάζουν σημαντικά την αλληλεπίδραση με βακτήρια;
- B. Ποια είναι τα χαρακτηριστικά της επιφάνειας που επηρεάζουν τη διαδικασία σχηματισμού βιοφίλμ;
- C. Μπορούμε να τα μετρήσουμε;

Ιδανική επιφάνεια βιοϋλικού πρέπει να είναι ταυτόχρονα

- ανθεκτική στα βακτήρια και
- φιλική προς τα κύτταρα

Μία ευρεία ποικιλία τεχνολογιών τροποποίησης χρησιμοποιείται προκειμένου να παρασκευαστούν επιφάνειες βιοϋλικών με φυσικοχημικές ιδιότητες που ευνοούν

- την κυτταρική προσκόλληση,
- ενώ απωθούν τα βακτήρια

3 Α. Ποιες είναι οι ιδιότητες της επιφάνειας μίας εμφυτεύσιμης ιατρικής συσκευής που επηρεάζουν σημαντικά την αλληλεπίδραση με βακτήρια;

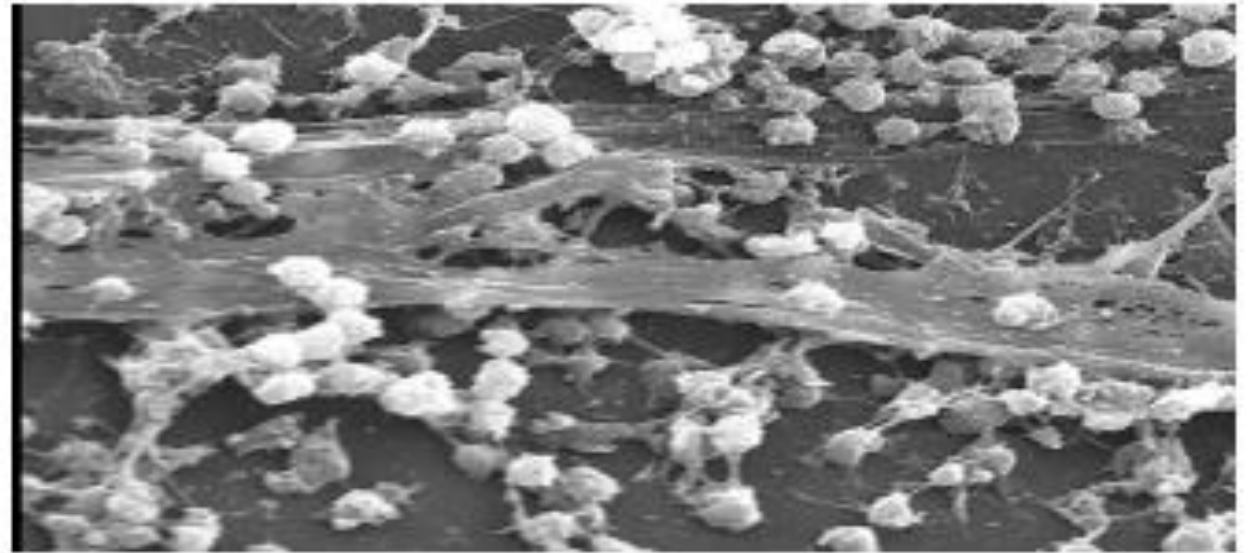
Κάθε επιφάνεια έχει μοναδικές ιδιότητες που περιγράφονται από:

- 1. Πλεόνασμα ελεύθερης ενέργειας**, όπου για μεγάλες τιμές της επιφανειακής τάσης (γ) έχουμε πιο βιοδραστική (μεγαλύτερη δηλαδή βιοπροσρόφηση) επιφάνεια.
- 2. Ατομική/ Μοριακή σύσταση**, όπου εξαρτάται από το αν αυτή η επιφάνεια θα προσεγγίσει θετικά ή αρνητικά ιόντα.
- 3. Χημική σύσταση** με την οποία θα καταλάβουμε κατά πόσο η επιφάνεια της ιατρικής συσκευής θα αντιδράσει.
- 4. Τοπογραφία**, ή και Ετερογένεια στην οποία για παράδειγμα εάν είναι ανώμαλη η επιφάνεια αντίδρασης θα αντιδράσει περισσότερο συγκριτικά με μια πιο ομοιόμορφη επιφάνεια (αυλακώσεις ή κοιλότητες).
- 5. Υδροφοβικότητα** (οι υδρόφοβες επιφάνειες τείνουν να δεσμεύσουν περρισσότερη πρωτεΐνη).

3 Β. Ποια είναι τα χαρακτηριστικά της επιφάνειας που επηρεάζουν τη διαδικασία σχηματισμού βιοφίλμ;

Ορισμός

Το βιοφίλμ είναι μία συσσωρευμένη μάζα βακτηρίων και εξωκυτταρικού υλικού που είναι σφιχτά προσκολλημένο σε μία επιφάνεια. Δημιουργείται από οργανισμούς πάνω στην επιφάνεια του βιολογικού.



Σχηματισμός βιοφίλμ

- 1ο στάδιο: ελεύθερα βακτήρια προσκολλώνται στην επιφάνεια του βιολογικού λόγω των αδύναμων δυνάμεων Van der Waals και των υδρόφοβων επιδράσεων.
- 2ο στάδιο: τα συσσωματώματα των κυττάρων σχηματίζουν μικροκαλλιέργειες και εκκρίνουν εξωκυτταρικές πολυμερικές ουσίες (μη αναστρέψιμη).
- 3ο στάδιο: ωρίμανση I: δημιουργείται ένα βιοφίλμ το οποίο ωριμάζει και τα κύτταρα σχηματίζουν πολυστρωματικές συστάδες.
- 4ο στάδιο: ωρίμανση II: έχουμε τρισδιάστατη ανάπτυξη και περαιτέρω ωρίμανση του βιοφίλμ και έτσι παρέχεται προστασία έναντι αμυντικών μηχανισμών και αντιβιοτικών.
- 5ο στάδιο: το βιοφίλμ φτάνει σε μία κρίσιμη μάζα και διασκορπίζει τα βακτήρια τα οποία είναι έτοιμα να αποικίσουν σε άλλες επιφάνειες (διασπορά).

3 C. Μπορούμε να τα μετρήσουμε;

Υδροφοβικότητα:

- **Ποσοτικοποίηση της γωνίας επαφής** μπορεί να μετρηθεί δύσκολα και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του υπό δοκιμή υγρού, δηλαδή του νερού, και των βακτηρίων μπορούν να αλλάξουν με τον χρόνο, εξαιτίας της εκρόφησης των μορίων της επιφάνειας των βακτηρίων στο νερό.
- Μικροβιακή προσκόλληση σε υδρογονάνθρακες ή αλλιώς **MATH**.
- Χρωματογραφία υδροφοβικών αλληλεπιδράσεων, **HIC**.

Επιφανειακό φορτίο:

- δοκιμασία ηλεκτροφορητικής κινητικότητας
- χρωματογραφίας ηλεκτροστατικής αλληλεπίδρασης (προσδιορισμός βαθμού και φύσης του επιφανειακού φορτίου)

1η Σειρά Ασκήσεων

4. Πρόκειται να επιλέξετε ένα τύπο πολυμερούς για την κατασκευή ενός *drug eluting* στεντ (DES). Το βασικότερο μέλημά σας θα πρέπει να είναι το υλικό να μείνει χωρίς να απορροφηθεί για κάποιο διάστημα και να μπορέσει αν υπάρχει και φάρμακο στο πολυμερές να διαχυθεί στο τοίχωμα της αρτηρίας.

4.Α Ποιος τύπος πολυμερούς είναι ο καταλληλότερος για αυτή την εφαρμογή;

- Bare metal stent: ανοξείδωτο χάλυβα
- νεότερα DES (Drug-Eluting-Stent): χρώμιο κοβαλτίου ή χρώμιο πλατίνας και είναι λεπτότερα
- Πρόληψη του φαινομένου της επαναστένωσης: χρησιμοποιούνται τα DES, τα οποία εκτός από το μέταλλο φέρουν και (αντιθρομβωτικό ή αντιφλεγμονώδες) φάρμακο και επικαλύπτονται από πολυμερές.
- Το πολυμερές συμβάλλει στην απελευθέρωση του φαρμάκου και στην διάχυσή του στα τοιχώματα των αγγείων.
- συμπολυμερές βινυλιδενίουφθοριούχου εξαφθοροπροπυλενίου και το C10-C19-polyvinylpyrrolidone. Γιατι?

4.Α Ποιος τύπος πολυμερούς είναι ο καταλληλότερος για αυτή την εφαρμογή;

Τα πολυμερή δρουν σαν αμφίφιλα μόρια, δηλαδή το υδρόφιλο τμήμα τους έρχεται σε επαφή με την επιφάνεια του στεντ, έτσι δεν προσκολλώνται τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και οι πρωτεΐνες.

Τα συμπολυμερή πολυγαλακτικών (PLLA, PDLLA), πολυγλυκολικών (PGA) και το συμπολυμερές τους PLGA χρησιμοποιούνται περισσότερο, λόγω της αποικοδόμησής τους και για τον ρυθμό, με τον οποίο επιτρέπουν στο φάρμακο να διαχυθεί. Συνήθως η 8 βιοδιάσπαση ενός συμπολυμερούς κυμαίνεται από 3 έως 15 μήνες. Το πολυμερές που θα χρησιμοποιήσουμε για επικάλυψη σχετίζεται με το φάρμακο που θα ενσωματώσουμε.

4.Α Ποιος τύπος πολυμερούς είναι ο καταλληλότερος για αυτή την εφαρμογή;

Τα ιδανικά πολυμερή θα πρέπει να είναι:

- Βιοσυμβατά και αδρανή. Να μην προκαλούν φλεγμονώδεις αντιδράσεις ή να αυξάνουν τον κίνδυνο για θρόμβωση.
- Η απελευθέρωση του φαρμάκου δεν θα πρέπει να επηρεάζει τη φυσιολογική διαδικασία της αρτηριακής ενδοθηλίωσης.
 - Να είναι ελαστικό, ώστε τα σωματίδια του πολυμερούς να μην σπάσουν κατά την ανάπτυξη του στεντ.
- Να μην μεταβάλλει την δραστικότητα του φαρμάκου ούτε να τροποποιεί τα μηχανικά και δομικά χαρακτηριστικά του στεντ

4.Β Σχεδιάστε ένα in vitro πείραμα για να εξετάσετε τη συμπεριφορά του υλικού. Θα πρέπει να περιγράψετε μία μέθοδο που προσομοιώνει τόσο τη μηχανική τάση, όσο και τις φυσιολογικές συνθήκες που θα υπάρχουν κατά τη χρήση του υλικού. Ποιες είναι οι σημαντικές παράμετροι που λαμβάνετε υπόψη;

- ροή του αίματος (οι εξισώσεις ροής του αίματος καθώς και το ιξώδες του αίματος),
- την ποσότητα του φαρμάκου,
- την διαμετρο της αρτηρίας ,
- την διάμετρο του stent αλλά και
- την σύσταση του πολυμερούς
- χρόνος αλλά και ο τρόπος όπου το υλικό παραμένει στην αρτηρία,
- η τραχύτητα και ο χαρακτήρας (υδρόφιλος ή υδροφοβος) της επιφάνειας του στεντ.

4.C Για την ίδια εφαρμογή κάνετε χρήση πολυμερούς το οποίο ενσωματώνει και φάρμακο. Ποιες είναι οι εξισώσεις που διέπουν την διάχυση του φαρμάκου στο τοίχωμα;

Εξίσωση του νόμου Fick:

$$J = -D \frac{\partial C}{\partial x}$$

Όπου J η ποσότητα της ύλης που διέρχεται ανά μονάδα επιφάνειας, η μεταβολή της συγκέντρωσης ανά μονάδα απόστασης και D η σταθερά διάχυσης.

Η εξίσωση που χρησιμοποιείται για την διάχυση του φαρμάκου στην αρτηρία είναι η ακόλουθη:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \nabla(D\nabla C) - \nabla(Vc) + R$$

C : μεταβλητή ενδιαφέροντος, D : διάχυση, V : ταχύτητα με την οποία κινείται η ποσότητα, R = περιγράφει πηγές της ποσότητας C

4. Δείξτε σχηματικά πως θα είναι η αρτηρία στο σημείο τοποθέτησης του στεντ πριν και μετά την απορρόφησή του.



5. Τι βιοϋλικά θα χρησιμοποιήσετε για την κατασκευή των κάτωθι ιατρικών συσκευών (εξηγείστε)

- Ράμματα: απορροφήσιμα ή μη απορροφήσιμα απορροφήσιμα κατασκευάζονται από πολυγλυκολικό οξύ και από το συμπολυμερές πολυγαλακτικό-γλυκολικό οξύ, μη απορροφήσιμα ράμματα κατασκευάζονται από PET (πολυτερεφθαλικός-αιθυλενεστέρας), πολυπροπυλένιο, πολύ τεραφθορο-αιθυλένιο και πολυαμίδιο
- Φακοί Επαφής: ι PMMA, HEMA, RGP, Silicon Hydrogels (υδρογέλη σιλικόνης), πολυμεθυλοσιλοξάνη (PDMS)
- Εξωτερική οστεοσύνθεση: Κράματα χρωμίου-κοβαλτίου, ανοξείδωτος χάλυβας, τιτάνιο, βιοαπορροφήσιμα υλικά
- Βίδες Οροπεδικής: κράματα χρωμίου(χρώμιο-νικέλιο, χρώμιο-κοβάλτιο), λόγω χημικής αδράνειας, ανοξείδωτος χάλυβας (λόγω εύκολης μηχανουργικής επεξεργασίας και μεγάλης ελαστικότητας), καθώς και κράματα τιτανίου.
- Λάμες Ορθοπεδικής: από κράματα τιτανίου, έτσι έχουμε υψηλή αντοχή, άριστες μηχανικές ιδιότητες. Το μειονέκτημα είναι το μεγάλο κόστος κατασκευής.
- Καρδιακή Βαλβίδα : μέταλλο (τιτάνιο και pyrolytic carbon, από κράματα κοβαλτίου-χρωμίου) ή από κεραμικό
- Bioabsorbable Stent: είτε πολυμερική βάση είτε μεταλλική. μεταλλική βάση αποτελείται από σίδηρο, μαγνήσιο, ψευδάργυρο και τα κράματά τους, πολυμερική βάση αποτελούνται από πολυγαλακτικό οξύ (PLLA), σαλικυλικό οξύ και με πολυμερή με πολυανθρακική τυροσίνη.

1η Σειρά Ασκήσεων

6. Δώστε παραδείγματα (2-3) επιφανειών εμφυτεύσιμων ιατρικών συσκευών σε δύο περιπτώσεις:

A) Όταν απαιτείται υδροφοβικότητα

B) Όταν απαιτείται υδροφιλικότητα.

Υλικά όταν απαιτείται υδροφοβικότητα

- **ράμματα** που κατασκευάζονται από πολυμερή θα πρέπει να είναι από υδρόφοβα υλικά, έτσι ώστε να μη δραστηριοποιηθούν διάφορα βακτήρια κατά την επούλωση ενός τραύματος.
- **καθετήρες, οι βελόνες** που χρησιμοποιούνται στους ασθενείς, τα οποία θα πρέπει τα πολυμερή ή τα μεταλλικά σώματα να είναι υδρόφοβα ώστε να μην απορροφώνται τα βακτήρια πάνω στα υλικά και δημιουργηθούν διάφορες μολύνσεις, βλάβες ή επιπλοκές στον ασθενή.

Υλικά όταν απαιτείται υδροφιλικότητα

- Επιφάνειες **φακών επαφής** π.χ. από Hydrogels ή αραμίδια οι οποίες επιτρέπουν την ομαλή προσάρτηση του φακού στο μάτι και απομακρύνουν φυσαλίδες αέρα οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν ερεθισμό.
- **Εξωτερική επιφάνεια βηματοδότη** από βακτηριακή κυτταρίνη (BC), όπου η ισχυρή υδροφιλία των νανοϊνών κυτταρίνης παρέχει αντιρρυπαντικές ιδιότητες στην επιφάνεια και αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μην αναπτύσσεται μόλυνση στη περιοχή.
- Επιφάνειες από **βίδες ή λάμες** οι οποίες χρησιμοποιούνται στην ορθοπεδική (υδρόφιλες ώστε να υπάρχει καλή διαβροχή και αφαίρεση στρώματος αέρα, βελτιωμένη επαφή συσκευής - οστού έχει ως αποτέλεσμα να ελαχιστοποιούνται οι τριβές και επομένως να μην υπάρχει κίνδυνος φλεγμονής, πρηξίματος ή πόνου)