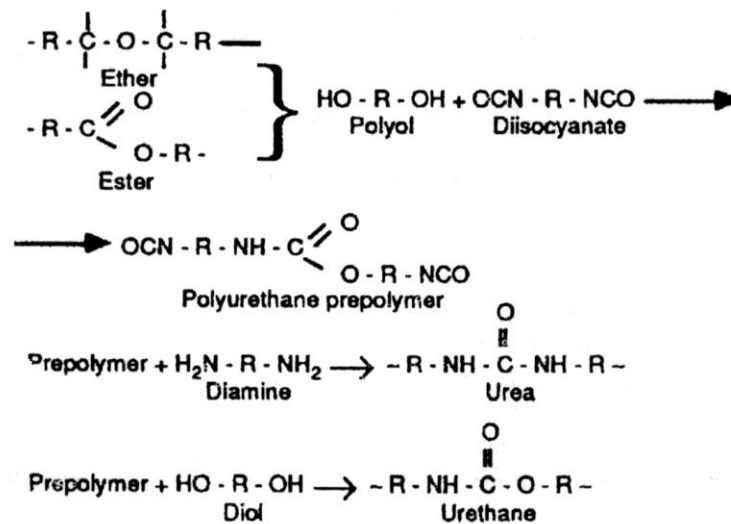


Εφαρμογές στην Καρδιολογία

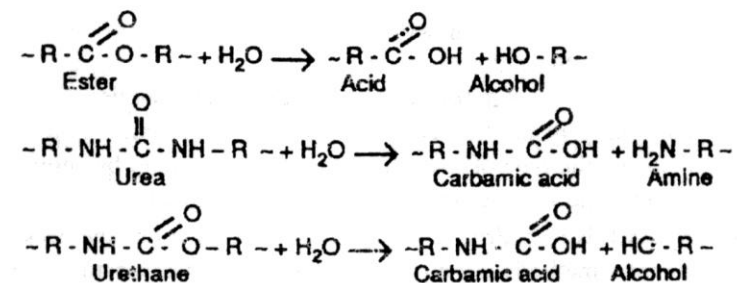
9



Διασπάζσιμη πολυουρεθάνη



Chemical reactions involved in polyurethane preparation.

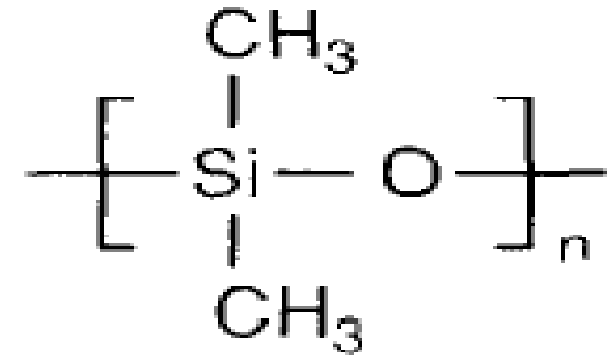


Bonds susceptible to hydrolytic attack.



Σιλικόνη

- ▶ Ενώσεις με δεσμούς Si-O-Si → σιλοξάνες
- ▶ πολυμερή τους → πολυσιλοξάνες.
- ▶ Ονομάστηκαν λανθασμένα σιλικόνες το 1920 και συνεχίζεται το όνομα μέχρι σήμερα...





Σιλικόνη

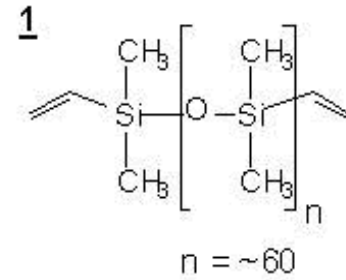
- ▶ Μια από τις λιγότερο χρήσιμες ιδιότητες των συμβατικών ελαστομερών υλικών στην υλοποίηση συσκευών είναι ότι τα συγκεκριμένα υλικά απαιτούν διασταυρούμενη σύνδεση για να αναπτύξουν χρήσιμες ιδιότητες.
- ▶ Ο πρόγονος της σιλικόνης είναι τα ομοπολυμερή – κολλώδη υλικά που σε θερμοκρασία δωματίου χρησιμοποιούνται σαν λιπαντικά.
 - polydimethylsiloxane (πιο γνωστός πρόγονος)
- ▶ Η υλοποίηση των τμημάτων μιας συσκευής πρέπει να συμπεριλαμβάνει ή να ακολουθείται από το σχηματισμό χημικών δεσμών μεταξύ γειτονικών αλυσίδων πολυμερών.
- ▶ Το τεράστιο δίκτυο που σχηματίζεται προσδίδει στο πολυμερές την ελαστικότητα και τις χαρακτηριστικές του φυσικές – μηχανικές ιδιότητες.



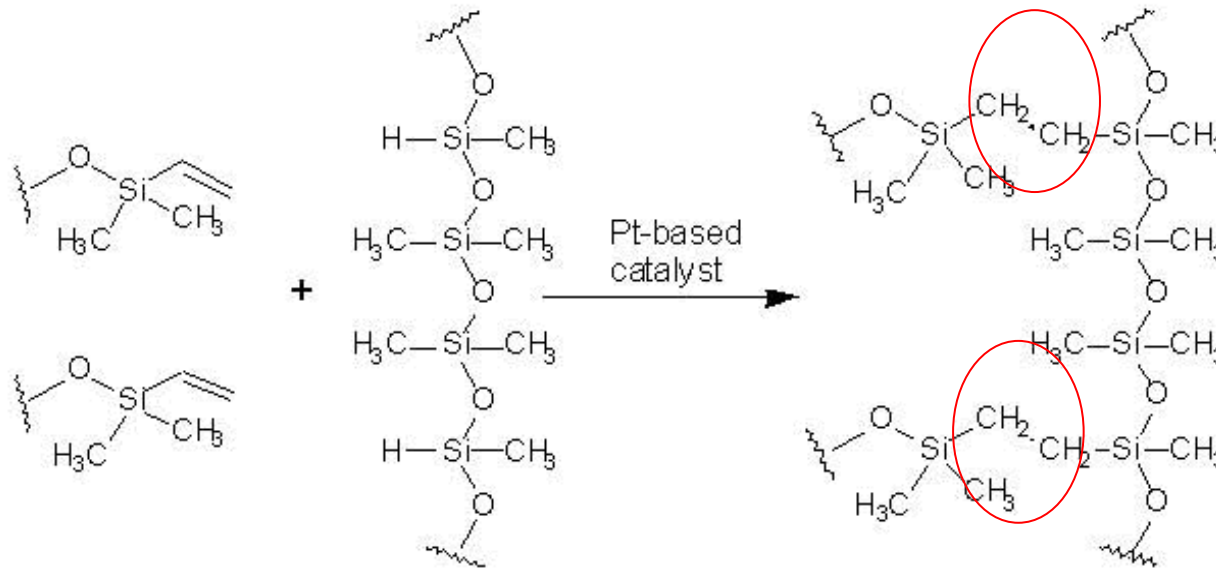
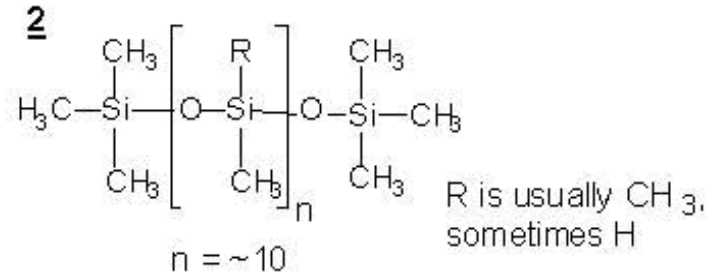
Σιλικόνη

- ▶ Το PDMS σχηματίζεται από μια οργανομεταλλική αντίδραση διασταυρούμενης σύνδεσης.
- ▶ Η σιλοξάνη η οποία βασίζεται σε ολιγομερή περιέχει ομάδες βινυλίου.
- ▶ Τα ολιγομερή τα οποία διασυνδέονται περιέχουν τουλάχιστον 3 δραστικές (λειτουργικές) ομάδες το καθένα.
- ▶ Ο παράγοντας σχηματισμού περιέχει έναν καταλύτη βασισμένο στην πλατίνα ο οποίος καταλύει την προσθήκη ενός δεσμού SiH στις ομάδες βινυλίου, σχηματίζοντας δεσμούς Si-CH₂-CH₂-Si.
- ▶ Οι τοποθεσίες πολλαπλών αντιδράσεων επιτρέπουν την τρισδιάστατη διασταυρούμενη σύνδεση τόσο για τη βάση όσο και για τα ολιγομερή.

siloxane oligomers



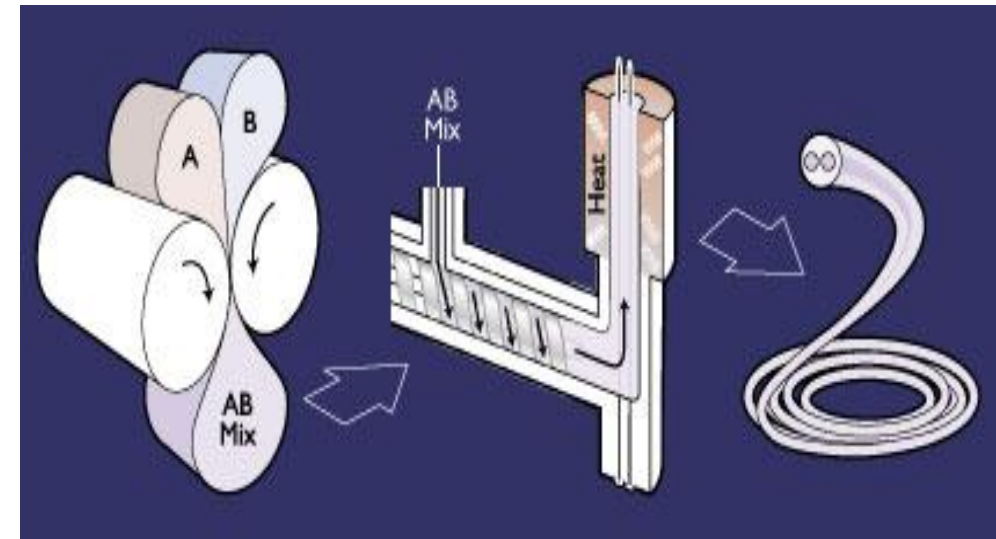
siloxane cross-linkers





Εξώθηση Σιλικόνης

- ▶ μίξη δύο υλικών (καταλύτης και διασυνδέτης) σε ένα μύλο 2 κυλίνδρων → ομογενές μείγμα το οποίο μορφοποιείται σε λωρίδες και τροφοδοτείται συνεχόμενα στον εξωθητήρα (extruder)
- ▶ Μία βίδα με μεταβλητή ταχύτητα χρησιμοποιείται για να διατηρήσει κατάλληλη πίεση στο άκρο.
- ▶ Κατά τη διαδικασία της εξώθησης η σωλήνωση περνάει μέσα από HAV (Hot Air Vulcanization), όπου θερμός αέρας δημιουργεί το τελικό προϊόν.





Βιοσυμβατότητα Σιλικόνης

- ▶ Η ανώτερη βιοσυμβατότητα με ιστούς ανθρώπων ή ζώων και με άλλα όργανα – δεν ερεθίζει το δέρμα ή άλλα όργανα.
- ▶ Είναι υπερβολικά μαλακή και εύπλαστη, με ευκολία συμμορφώνεται σε διαφορετικά σχήματα κοιλοτήτων.
- ▶ Βιολογικά αδρανής – δεν αναπτύσσονται βακτήρια πάνω της.
- ▶ Δεν παρουσιάζει μηχανική αστοχία - διατηρεί μηχανική σταθερότητα.
- ▶ Δεν διαβρώνει άλλα υλικά με τα οποία έρχεται σε επαφή.
- ▶ Αντοχή σε κοινές μεθόδους αποστείρωσης - πλύσιμο με αλκοόλη, ξηρή θέρμανση, οξείδωση με αιθυλένιο, ακτινοβολία γ και ακτίνες ηλεκτρονίων.
- ▶ Οι περισσότερες σιλικόνες υπάγονται στις επίσημες οδηγίες ιστοσυμβατότητας με ISO 10993.



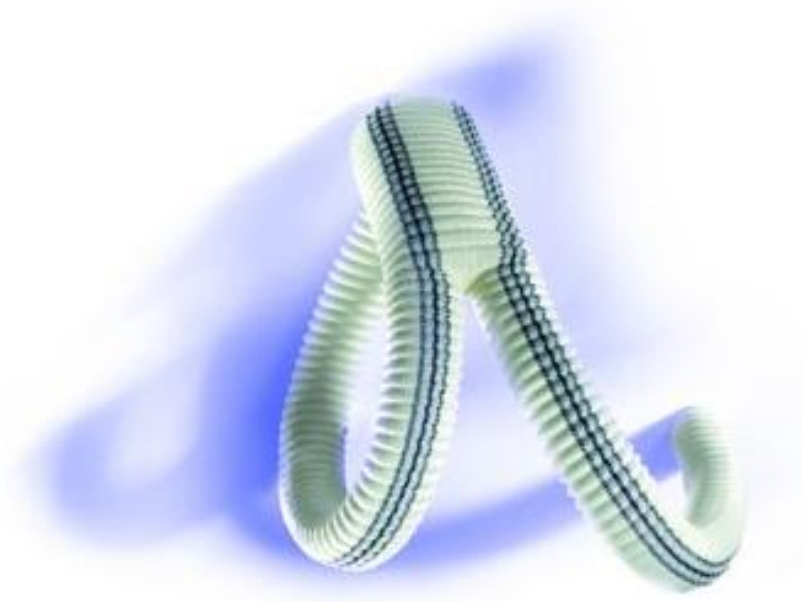
Χρήσεις Σιλικόνης

- ▶ Καθετήρες και σωλήνες
- ▶ Αντικατάσταση αρθρώσεων
- ▶ Θερμική/ηλεκτρική μόνωση
- ▶ Αισθητική χειρουργική
- ▶ Καρδιοαγγειακές εφαρμογές
- ▶ Λιπαντικά για ιατρικές συσκευές
- ▶ Προσκόλληση επιδέσμων και προσθετικών
- ▶ Καλούπια για τη δημιουργία ιατρικών συσκευών
- ▶ Αναισθησιολογία – σωληνώσεις, βαλβίδες, τσιμούχες.
- ▶ Απελευθέρωση φαρμάκων – σωληνώσεις για αντλίες ακριβείας, σωληνώσεις τροφοδοσίας.
- ▶ Οφθαλμική χειρουργική – σωληνώσεις, πειραματικοί θάλαμοι.
- ▶ Χειρουργικά προϊόντα – παροχетеύσεις τραυμάτων, σωληνώσεις, φλεβικοί σφικτήρες, μπαλονάκια, βοηθήματα αποστείρωσης.
- ▶ Καρδιοαγγειακό σύστημα – σωλήνες με πολλαπλή διατομή, καθετήρες.
- ▶ Ουρολογία – προϊόντα για ακράτεια, καθετήρες, σωλήνες.
- ▶ Γαστρεντερολογία – μπαλόνια, διάφορες σωληνώσεις.



Εφαρμογές Βιοϋλικών στην Καρδιολογία

- ▶ Συνθετικά αγγειακά μοσχεύματα
- ▶ Vascular Access Devices (VADS)
- ▶ Καρδιακή επισκευή
- ▶ Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος
 - βηματοδότες και
 - βοηθητικές συσκευές
- ▶ Βαλβίδες – μηχανικές και ιστών,
- ▶ Σύνδεσμοι παράκαμψης στεφανιαίων αρτηριών
- ▶ Υποβοηθητικές συσκευές.



Συνθετικά αγγειακά μοσχεύματα



Συνθετικά Αγγειακά Μοσχεύματα

- ▶ Όταν τα φυσικά αγγεία πάθουν κάποια βλάβη, υπάρχει περίπτωση να χρησιμοποιηθούν συνθετικά αγγειακά βοηθήματα για να συνεχιστεί η σημαντική λειτουργία.
- ▶ Η πρώτη επιλογή για αντικατάσταση είναι τυπικά ένα παρόμοιο αγγείο, συνήθως σαφηνής φλέβα.
- ▶ Όταν δεν είναι διαθέσιμο χρησιμοποιούνται συνθετικά αγγειακά μοσχεύματα.
- ▶ Πρόσφατες έρευνες εστιάζουν στην εύρεση κατάλληλων μεθόδων για επισκευή αγγείων μέτριας ή μικρής διαμέτρου.
- ▶ Τα συνθετικά αγγειακά μοσχεύματα συμπεριλαμβάνουν:
 - επεξεργασμένο φυσιολογικό ιστό,
 - εργαστηριακά σχηματισμένο ιστό
 - συνθετικά πολυμερή υφάσματα.
- ▶ συνήθως είναι τα Dacron και Teflon.



Συνθετικά Αγγειακά Μοσχεύματα

- ▶ Όταν δεν υπάρχει έμφυτο συρίγγιο χρησιμοποιούνται αγγειακά μοσχεύματα
- ▶ Ελαχιστοποιεί το μέγεθος της βελόνας, την αιμορραγία, επομένως διευκολύνει την αιμόσταση.





Συνθετικά Αγγειακά Μοσχεύματα

Ιδιότητες

- ▶ Επιτυγχάνουν και διατηρούν την αιμόσταση.
- ▶ Πορώδη.
- ▶ Καλή συνοχή ραφών.
- ▶ Ικανοποιητική αντοχή.
- ▶ Υψηλή αντίσταση στην κόπωση.
- ▶ Χαμηλή θρομβογεννητικότητα.
- ▶ Καλός χειρισμός.
- ▶ Βιοσταθερά.

Κοινά προβλήματα

- ▶ Έμφραξη.
- ▶ Μόλυνση.
- ▶ Ανευρύσματα στο σημείο αναστόμωσης .
- ▶ Εμβολισμός.



Vascular Access Devices (VADS)

Είσοδος σε περιφερειακές φλέβες

- ▶ Μικρός καθετήρας, περίπου $\frac{3}{4}$ της ίντσας, εισέρχεται σε μια μικρή περιφερειακή φλέβα.
- ▶ Πρέπει να αλλάζεται κάθε τρεις μέρες.
- ▶ Ένας πλαστικός επίδεσμος πρέπει να μείνει πάνω από τον καθετήρα ο οποίος πρέπει να διατηρείται καθαρός όλη την ώρα.
- ▶ Λειτουργεί καλά στο νοσοκομείο, όπου υπάρχουν νοσοκόμες και αλλάζουν τακτικά τον καθετήρα αλλά δεν είναι πρακτικό για οικιακή χρήση επειδή υπάρχει η πιθανότητα να εκτοπιστεί ο μικρός καθετήρας από τις φλέβες.
- ▶ Δεν συνιστάται να πάρουμε αίμα από έναν περιφερειακό καθετήρα για εργαστηριακές εξετάσεις



Vascular Access Devices (VADS)

Περιφερειακοί καθετήρες μεσαίας γραμμής

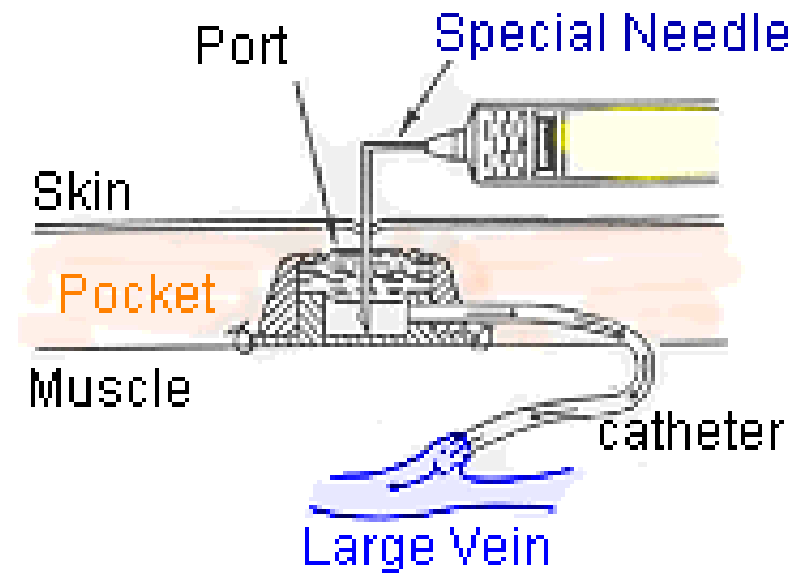
- ▶ Εισέρχονται στο χέρι κοντά στην έσω περιοχή του αγκώνα και εισέρχονται στο εσωτερικό της φλέβας (6 περίπου ίντσες).
- ▶ Τυπικά διαρκεί περίπου 6 εβδομάδες (ένας τέλειος καθετήρας για αντιβιοτικά με μικρό κύκλο). Δεν είναι όμως πρακτικός για ενδοφλέβια θεραπεία μεγάλης διάρκειας.
- ▶ Επειδή ο καθετήρας είναι πολύ μαλακός και το άκρο του βρίσκεται καλά μέσα στις φλέβα, οι πιθανότητες για μετατόπιση είναι μικρές σε σχέση με έναν περιφερειακό καθετήρα.
- ▶ Πρέπει να πλένεται με σιαλίνη και ηπαρίνη μετά από κάθε χρήση ή τουλάχιστον μια φορά την ημέρα αν δε χρησιμοποιείται.
- ▶ Δεν μπορούμε να πάρουμε αίμα για εργαστηριακές εξετάσεις.



Vascular Access Devices (VADS)

Κεντρικοί καθετήρες και σημεία εισόδου που εμφυτεύονται

Subcutaneous Vascular Access Device (SVAD)





Καθετήρες

Διάρκεια κατά προσέγγιση της τοποθέτησης του καθετήρα χωρίς επιπλοκές:

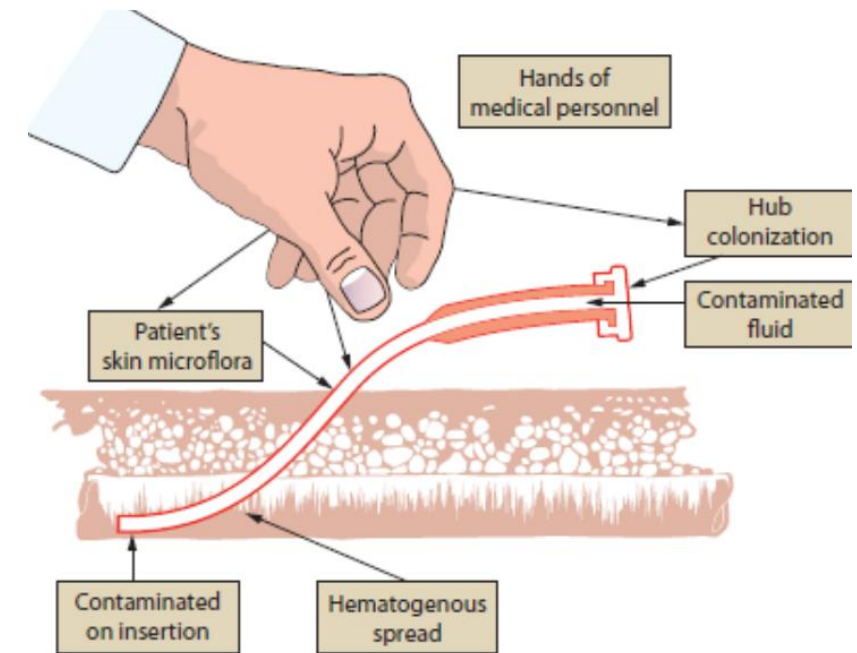
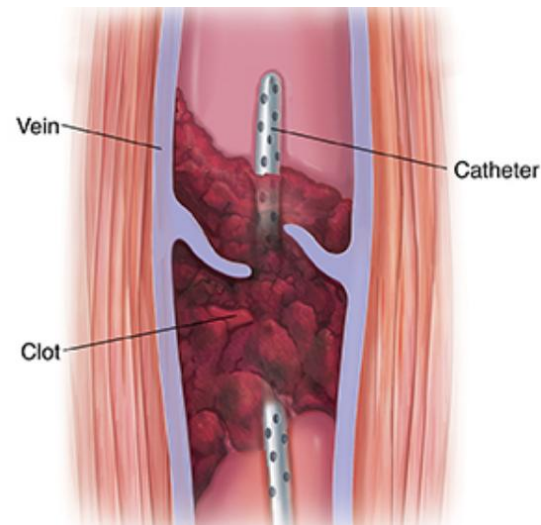
- ▶ CVC - 30 μέρες,
- ▶ SICC - 180 μέρες,
- ▶ PICC - 360 μέρες,
- ▶ SVAD – απροσδιόριστη,

(Αυτές οι διάρκειες θεωρούνται ως οδηγίες, που βασίζονται στην κλινική χρήση και τη λειτουργία των καθετήρων).



Καθετήρες

- ▶ Τα πιο διαδεδομένα υλικά είναι η σιλικόνη και η πολυουρεθάνη.
- ▶ Οι πιο κοινές επιπλοκές είναι οι μολύνσεις και οι θρομβώσεις





Vascular Access Devices (VADS)

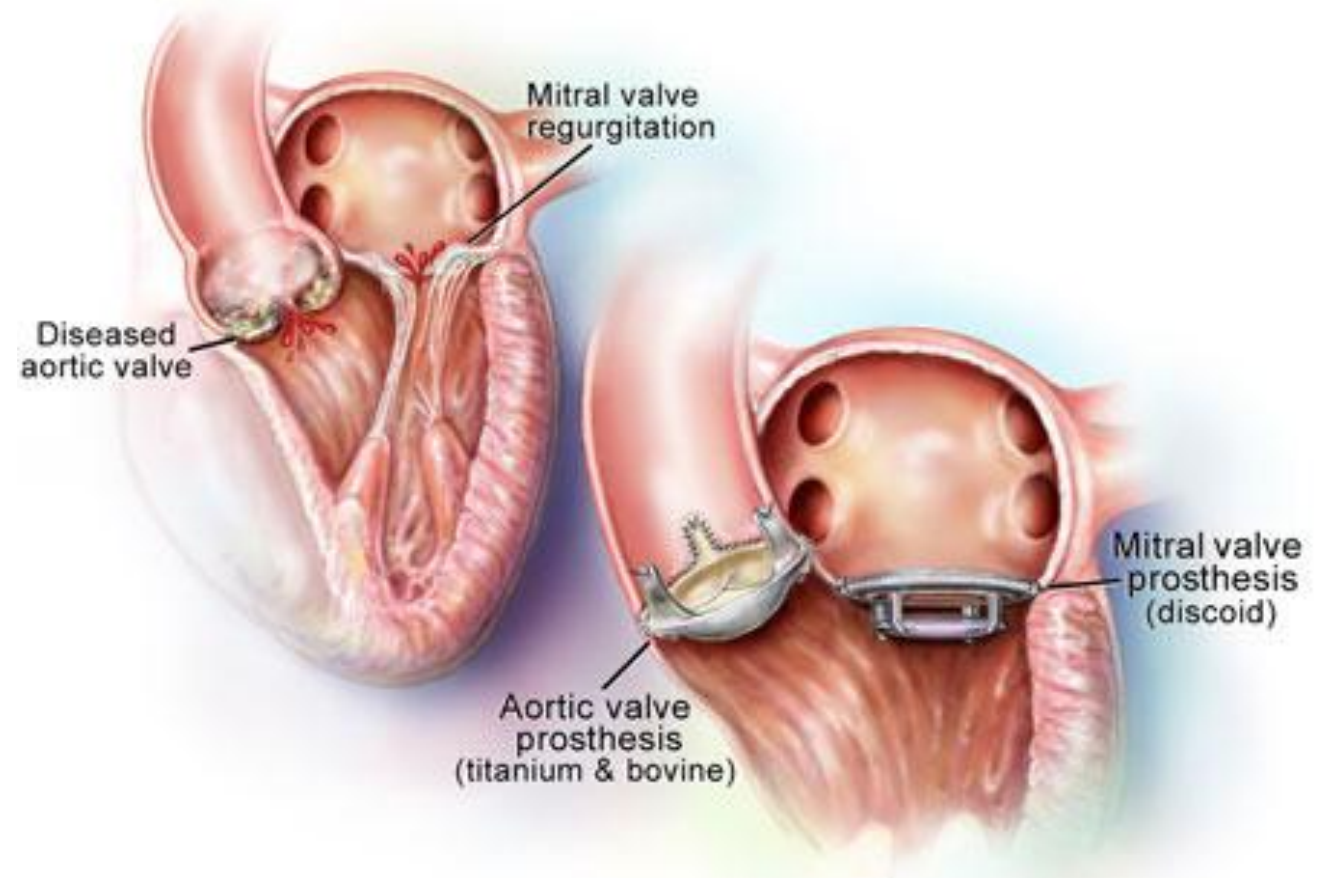
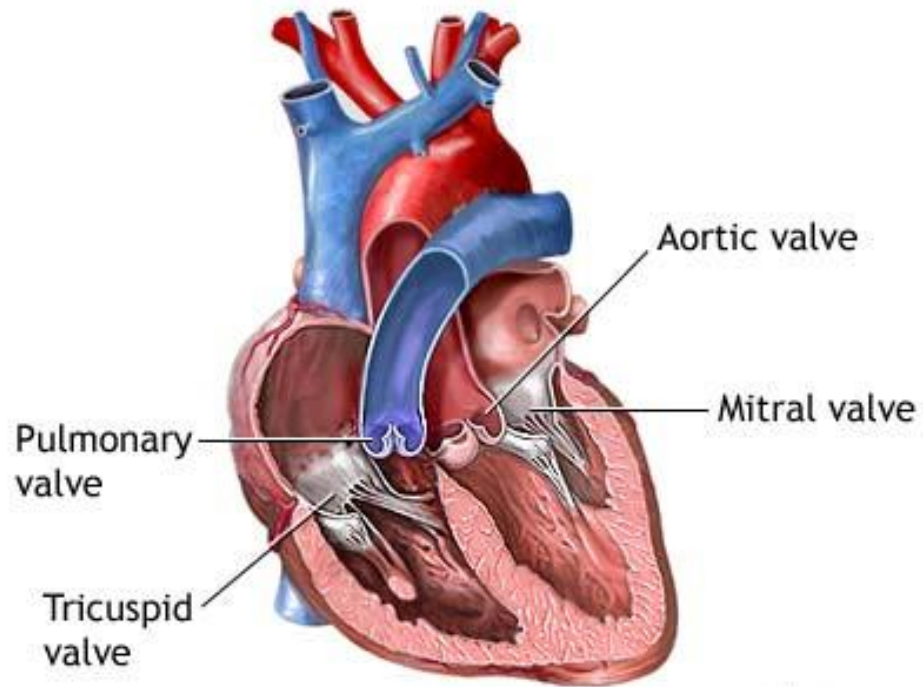
Περιφερειακά εισερχόμενοι κεντρικοί καθετήρες (PICCs)

- ▶ Κεντρικά τοποθετούμενοι, πράγμα το οποίο σημαίνει ότι το άκρο του καθετήρα τελειώνει στην Superior Vena Cava.
- ▶ «Περιφερειακά Εισερχόμενοι» σημαίνει ότι εισέρχεται στο σώμα από τον αγκώνα και το άκρο τοποθετείται στη φλέβα.
- ▶ Έχει μια βαλβίδα στο άκρο, η οποία αποτρέπει το αίμα από το να πάθει παλινδρόμηση μέσα στον καθετήρα, επομένως δεν είναι απαραίτητη η ηπαρίνη.
- ▶ Αφού εισέλθει ο καθετήρας, χρειαζόμαστε μια ακτινογραφία θώρακα για να σιγουρευτούμε ότι το άκρο βρίσκεται στην ακριβή τοποθεσία πάνω από την καρδιά.
- ▶ Με αυτού του τύπου τον καθετήρα, μπορούμε να κάνουμε τις περισσότερες δραστηριότητες εκτός από κολύμπι ή ακραίες κινήσεις του χεριού.



Καρδιακές Βαλβίδες

Προσθετικές βαλβίδες καρδιάς





Καρδιακές Βαλβίδες

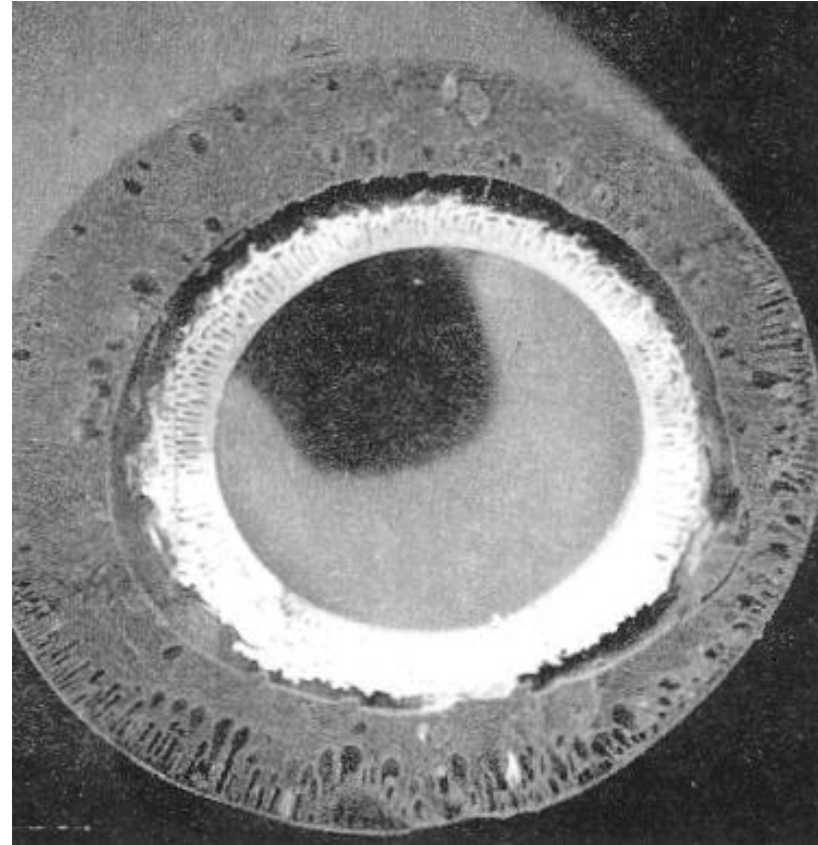
Πως αποτυγχάνουν οι καρδιακές βαλβίδες;

- ▶ Στένωση.
- ▶ Πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας.
- ▶ Αναστροφή αίματος.
- ▶ Εκ γενετής ελαττώματα.

Προβλήματα

- ▶ Μόλυνση.
- ▶ Θρόμβωση.

Κοίλες Ίνες



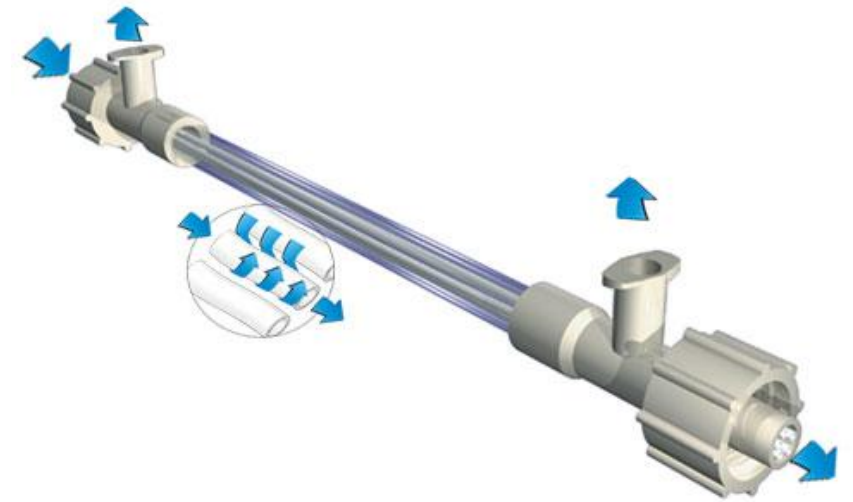
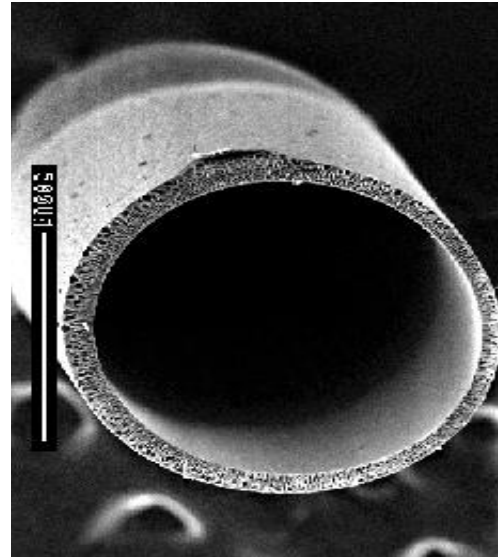


Φιλτράρισμα

- ▶ Hollow Fiber Μεμβράνες (HFM).
- ▶ Επιλεκτικός διαχωρισμός.

Υλικά:

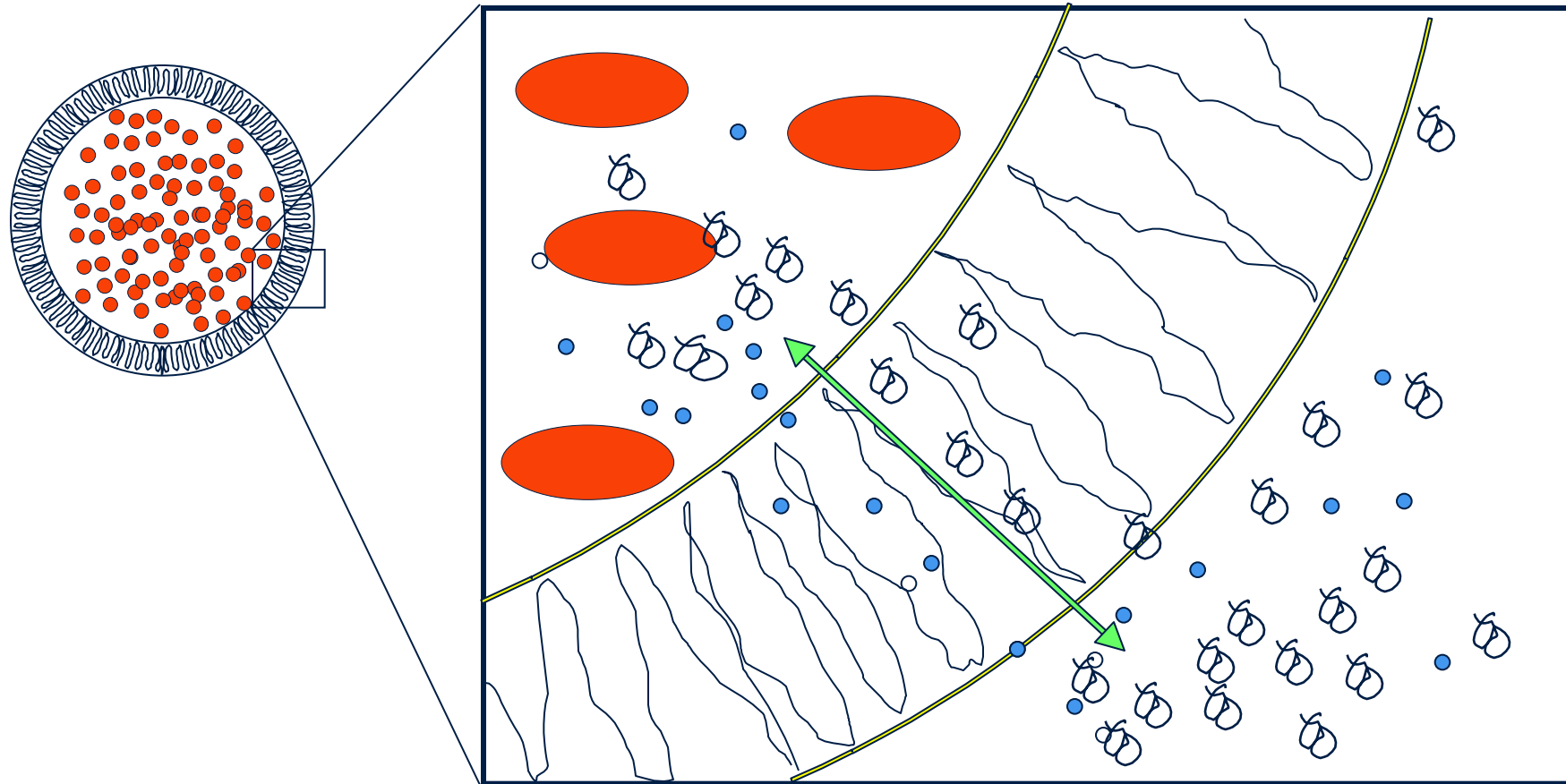
- ▶ Θερμοπλαστικά-PS, PAN, PAN-PVC, CA, CN.
- ▶ Πολυουρεθάνη.



Συσκευές Hollow Fiber



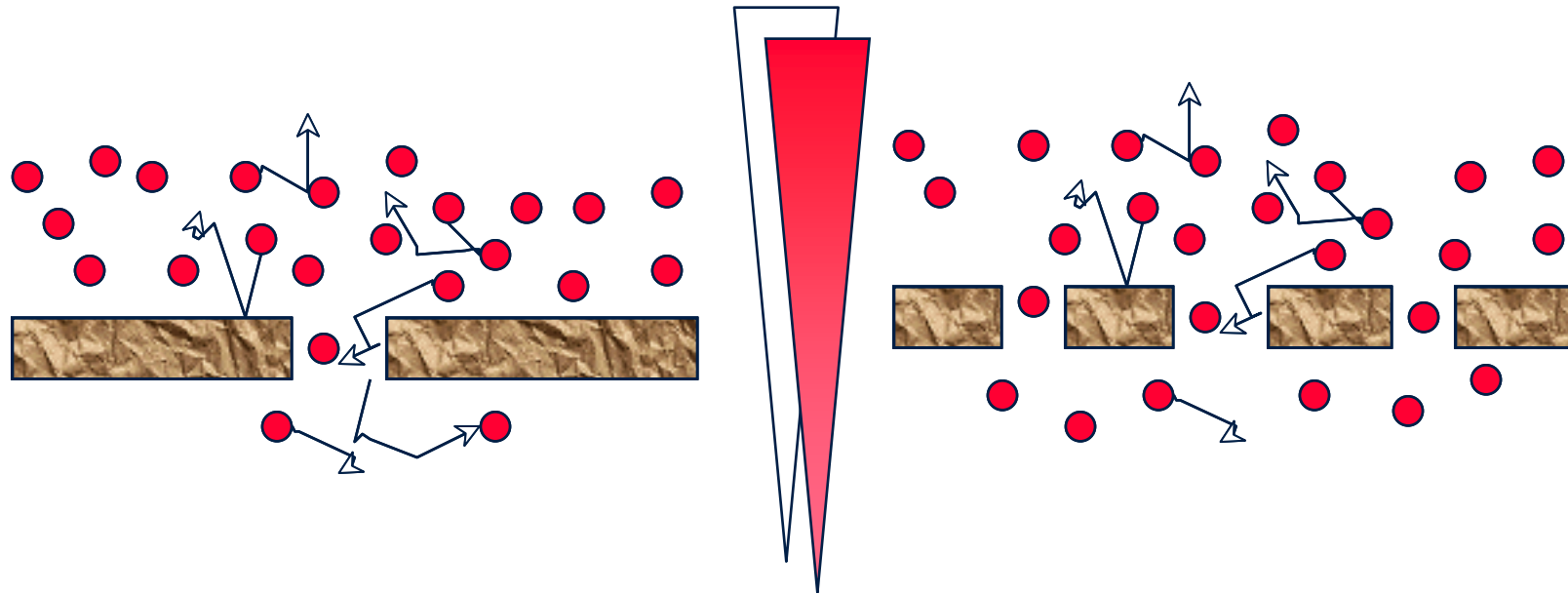
Διαχωρισμός βασισμένος στο μέγεθος





Αυξημένος αριθμός πόρων

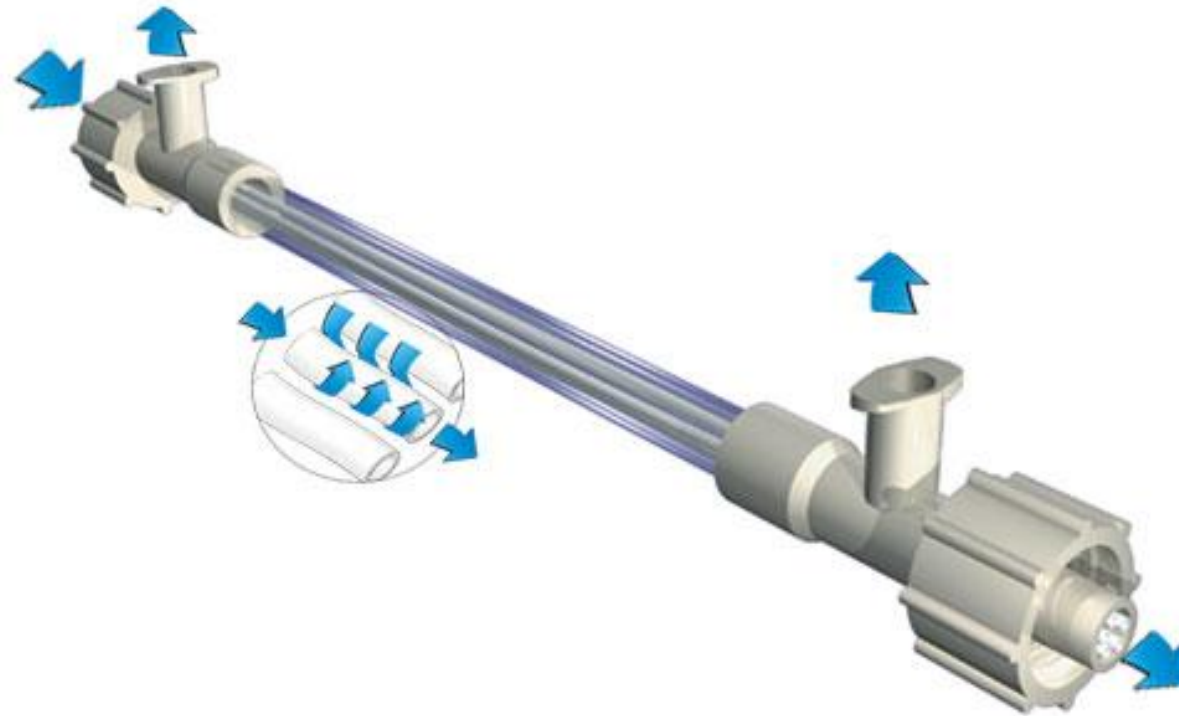
Βαθμιαία
Συγκέντρωση



Fick's Law $J_s = D \left(\frac{\Delta c}{x} \right) = P(\Delta c)$



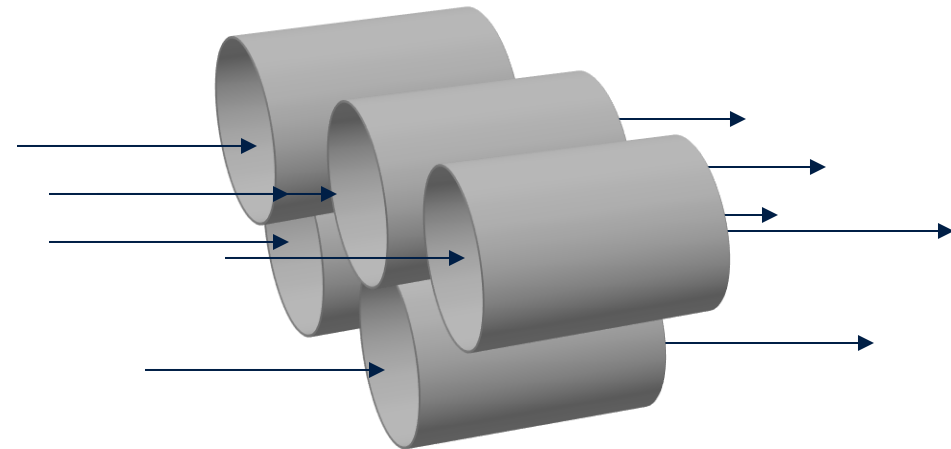
Συσκευές Hollow Fiber





Εφαρμογές

- Οξυγονωτές αερίων αίματος.
- Αφαίρεση πλάσματος.
- Αιμοκάθαρση.
- Αποστείρωση υγρών.
- Βιοτεχνητό ήπαρ.
- Βιοτεχνητοί νεφροί.
- Χορήγηση φαρμάκων – κυτταρικό περίβλημα.
- Βιοτεχνολογία – βιοαντιδραστήρες.
- Αρτηριακά μοσχεύματα.
- Επισκευή νευρώνων.

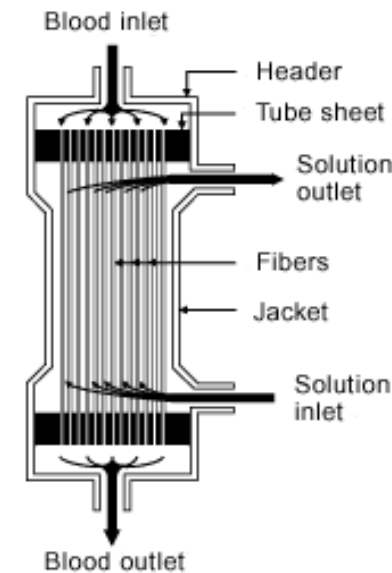
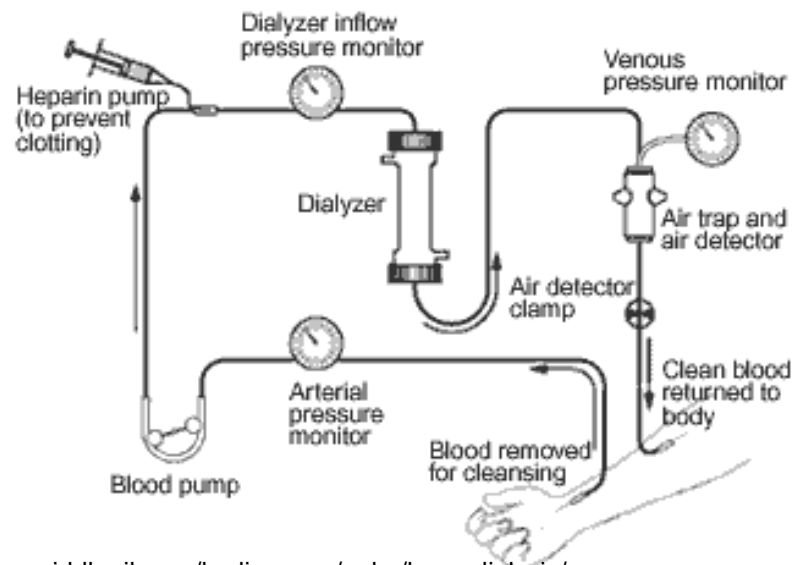




Αιμοδιάλυση

Εξωτερική διαδικασία

- ▶ 3 sessions 4 ωρών ανά εβδομάδα,
- ▶ Αποκλειστική διαδικασία φιλτραρίσματος.



Διαλύτης Hollow Fiber

Το αίμα εισέρχεται και καθαρίζεται χρησιμοποιώντας τη διαδικασία της διήθησης και του υπερφιλτραρίσματος.

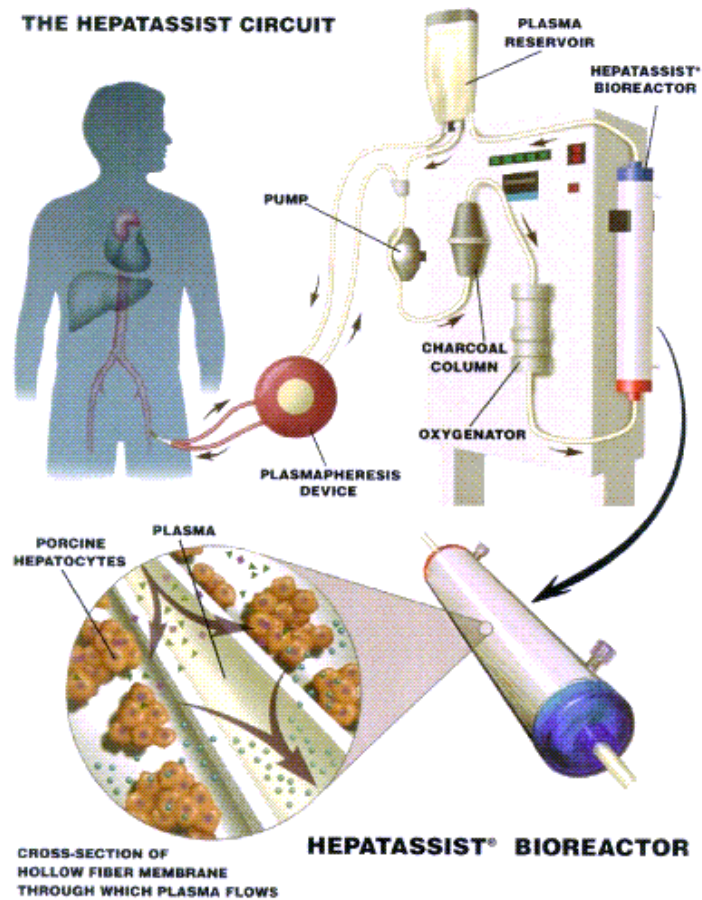


Εφαρμογές

- ▶ Οξυγονωτές αερίων αίματος.
- ▶ Αφαίρεση πλάσματος.
- ▶ Διάλυση.
- ▶ Αποστείρωση υγρών.
- ▶ Βιοτεχνητό ήπαρ.
- ▶ Βιοτεχνητοί νεφροί.
- ▶ Χορήγηση φαρμάκων – κυτταρικό περίβλημα.
- ▶ Βιοτεχνολογία – βιοαντιδραστήρες.
- ▶ Αρτηριακά μοσχεύματα.
- ▶ Επισκευή νευρώνων.



Βιοτεχνητό Ήπαρ

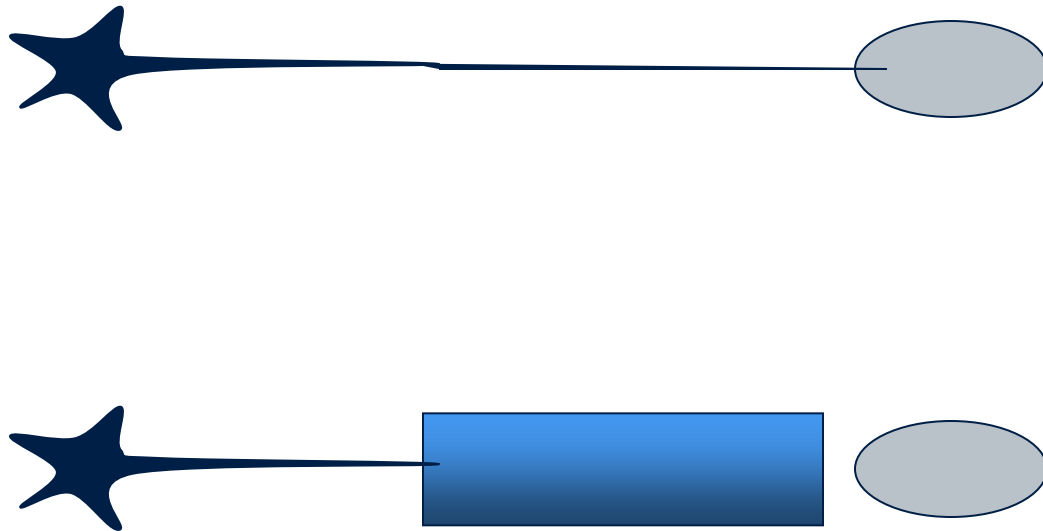


- ▶ Βασισμένο στα ηπατοκύτταρα γουρουνιού κολλημένα σε μικροκύτταρα κολλαγόνου.

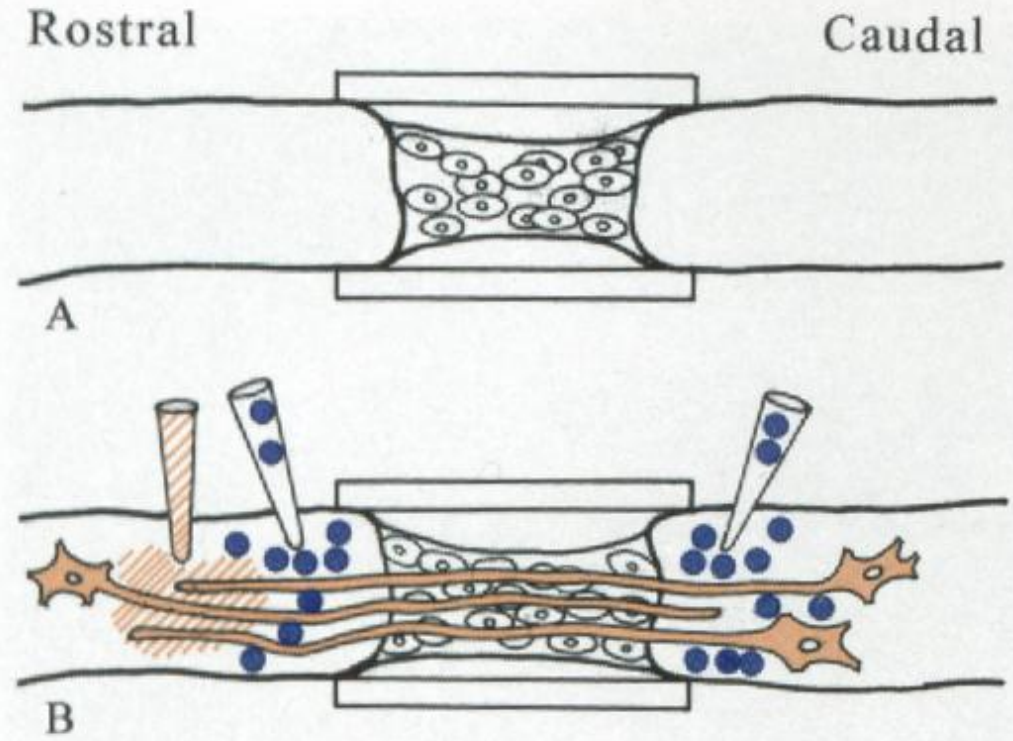


Επισκευή Νευρικής Οδού

Υποκατάσταση



Σωλήνωση

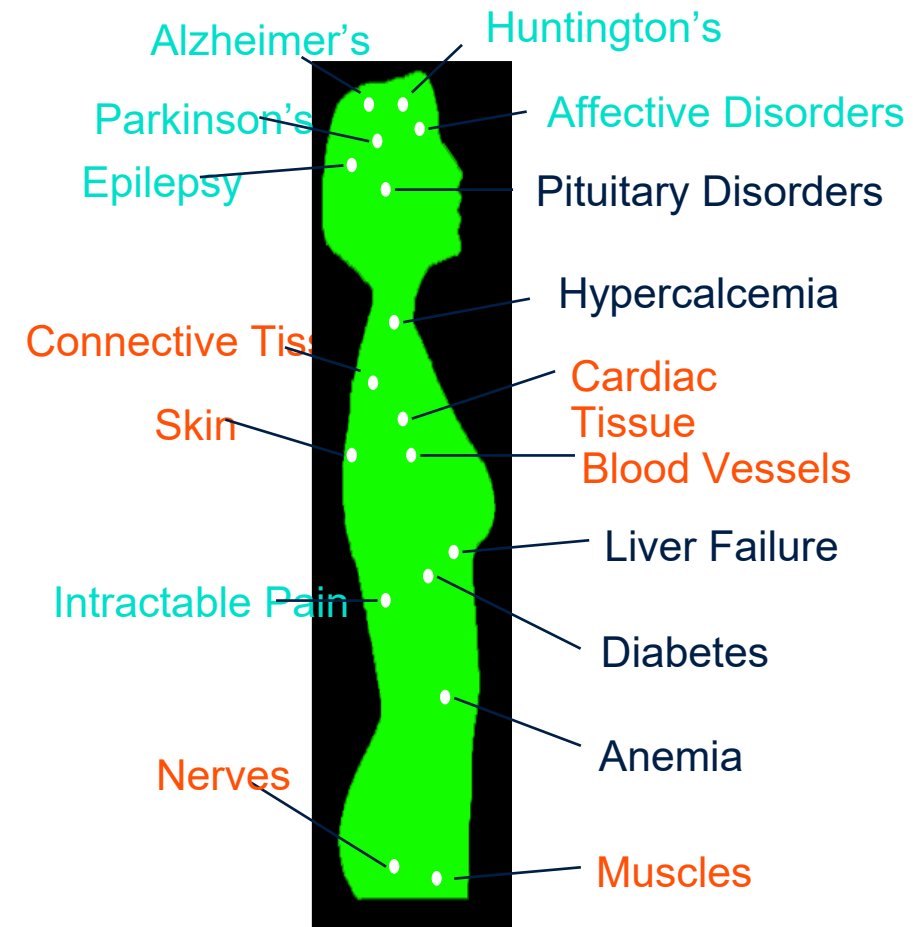




Κυτταρική Αντικατάσταση

Θεραπευτικοί στόχοι

- ▶ Διαταραχές κεντρικού νευρικού συστήματος
- ▶ Ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές
- ▶ Επισκευή και αποκατάσταση ιστών



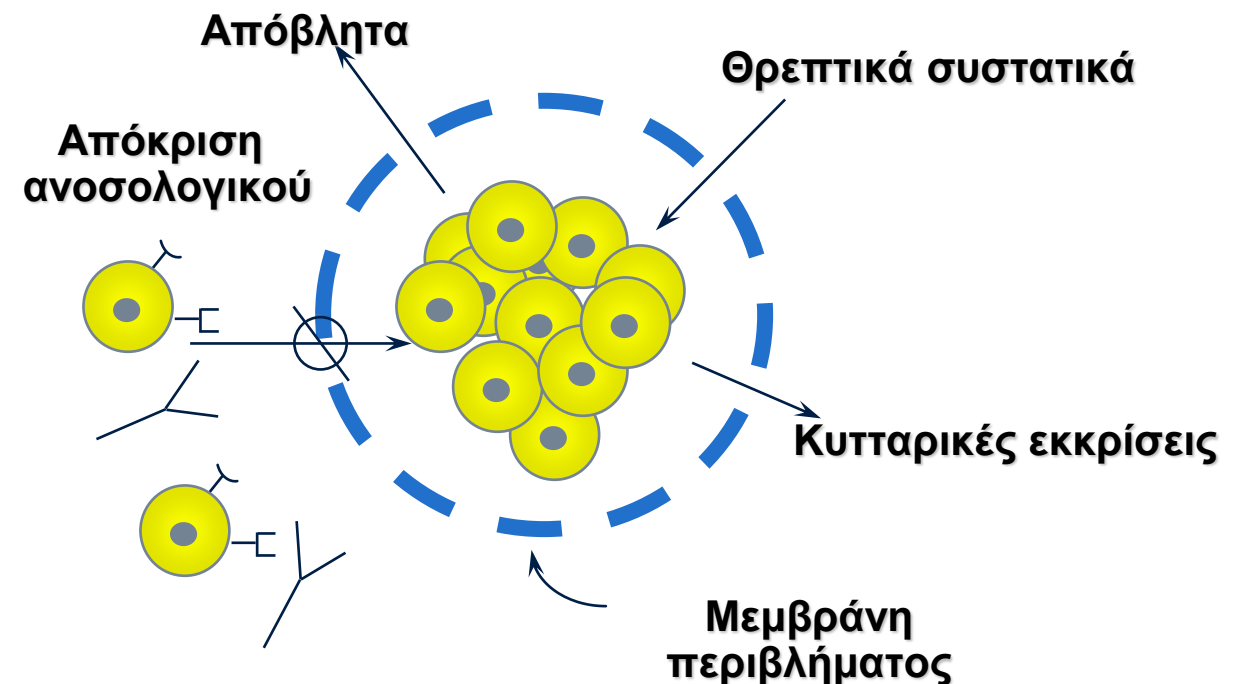


Κυτταρική Αντικατάσταση

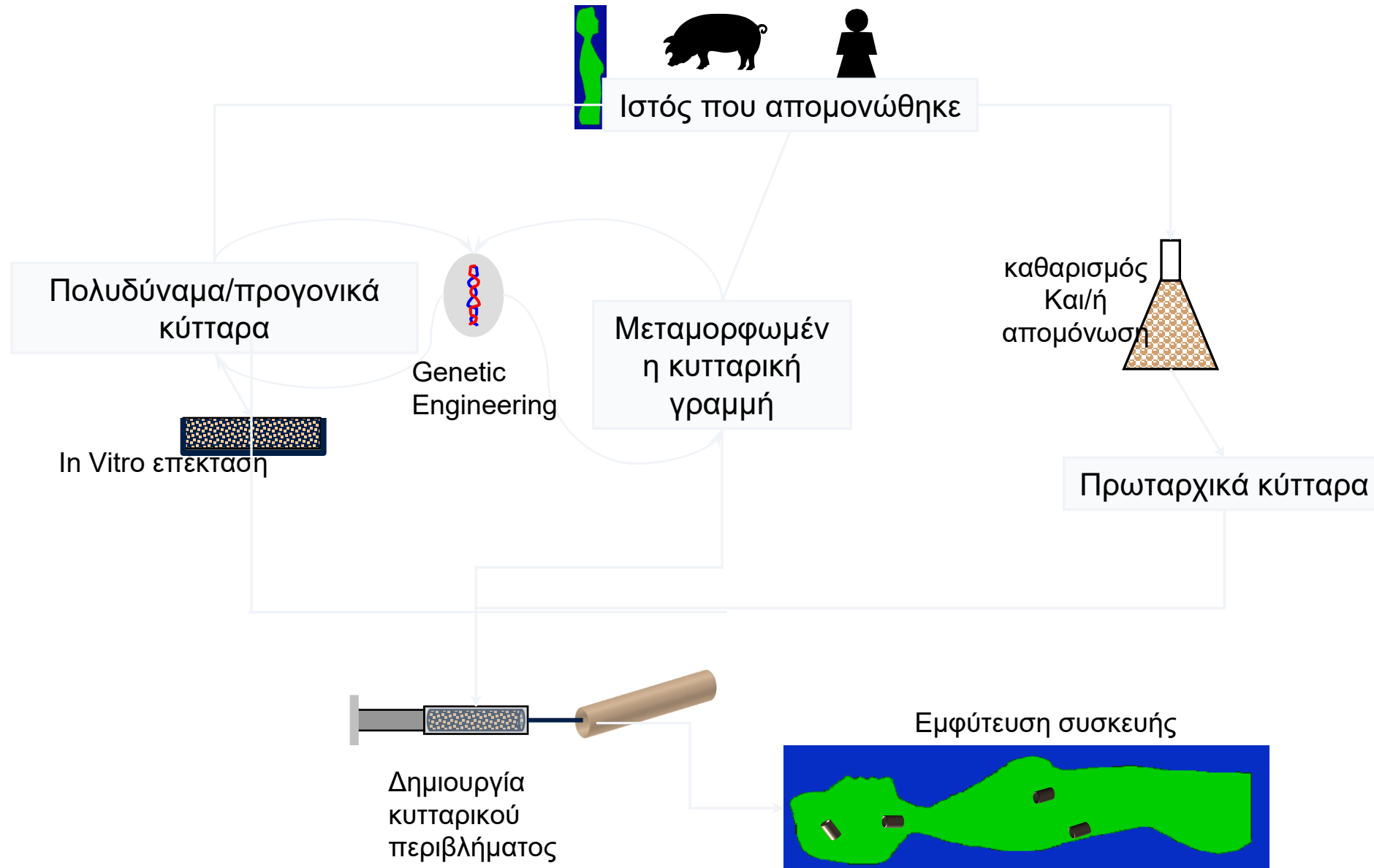
Προβλήματα

- ▶ Απόρριψη μέσω ανοσολογικού.
- ▶ Έλλειψη κυττάρων – δοτών.
- ▶ Παθογένεια.
- ▶ Σχηματισμός όγκου.
- ▶ Μη – αντιστρέψιμη θεραπεία.

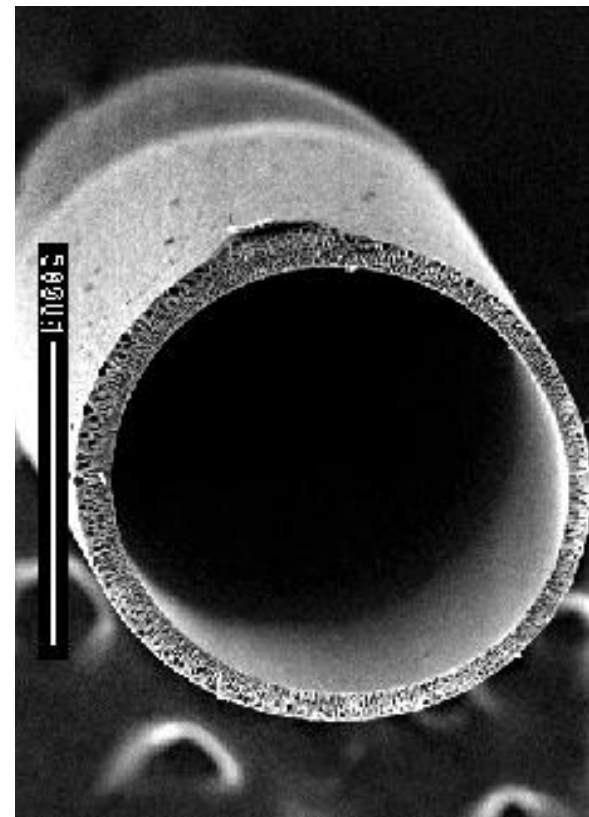
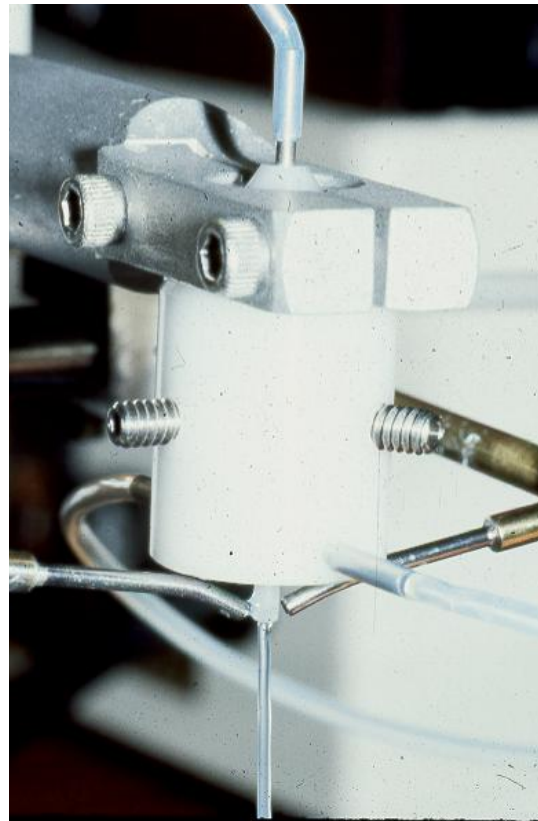
Τεχνολογία δημιουργίας κυτταρικού περιβλήματος “ανοσοαπομόνωση”



Θεραπεία κυτταρικού περιβλήματος



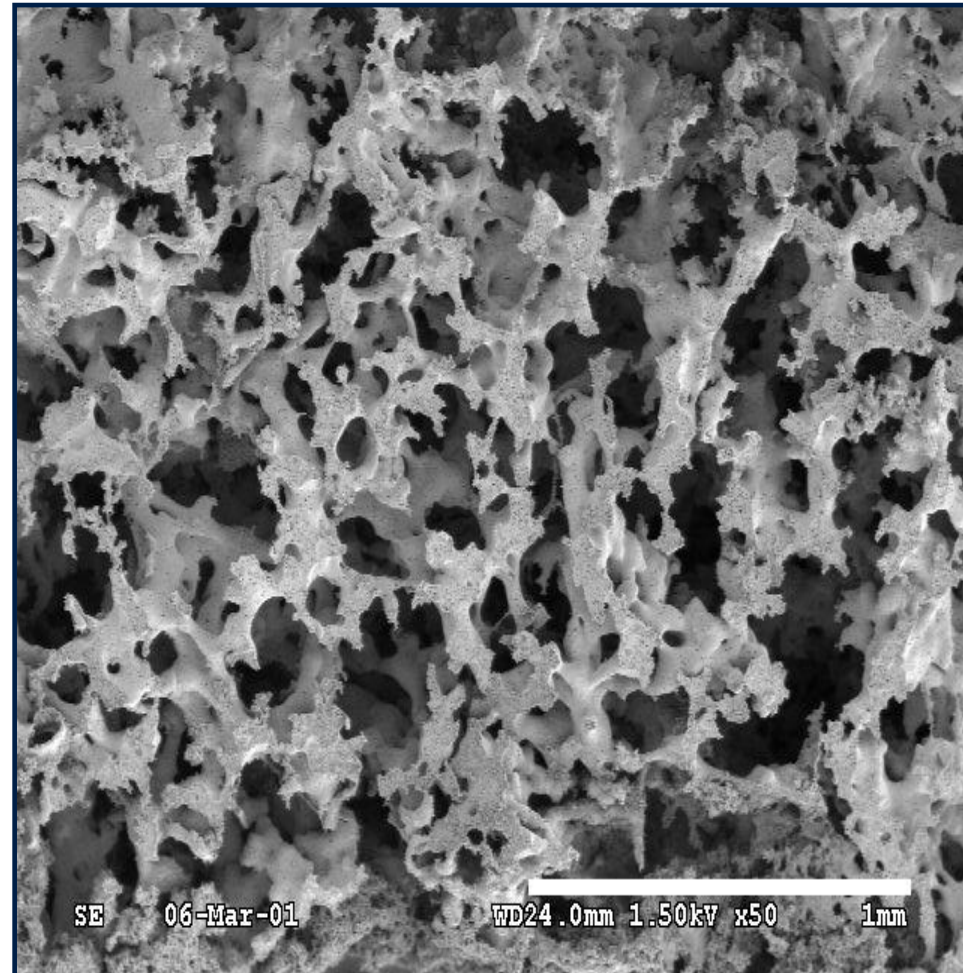
HFM κατασκευή Fiber Spinning





Αναστροφή φάσης

- Ελεγχόμενη ιζηματοποίηση.
- Λύση --> πορώδες στερεό το οποίο διασυνδέεται και διέρχεται από έναν πόρο που διεισδύει και παρέχει κανάλια κατά μήκος του τοίχου.





Απαραίτητα στοιχεία

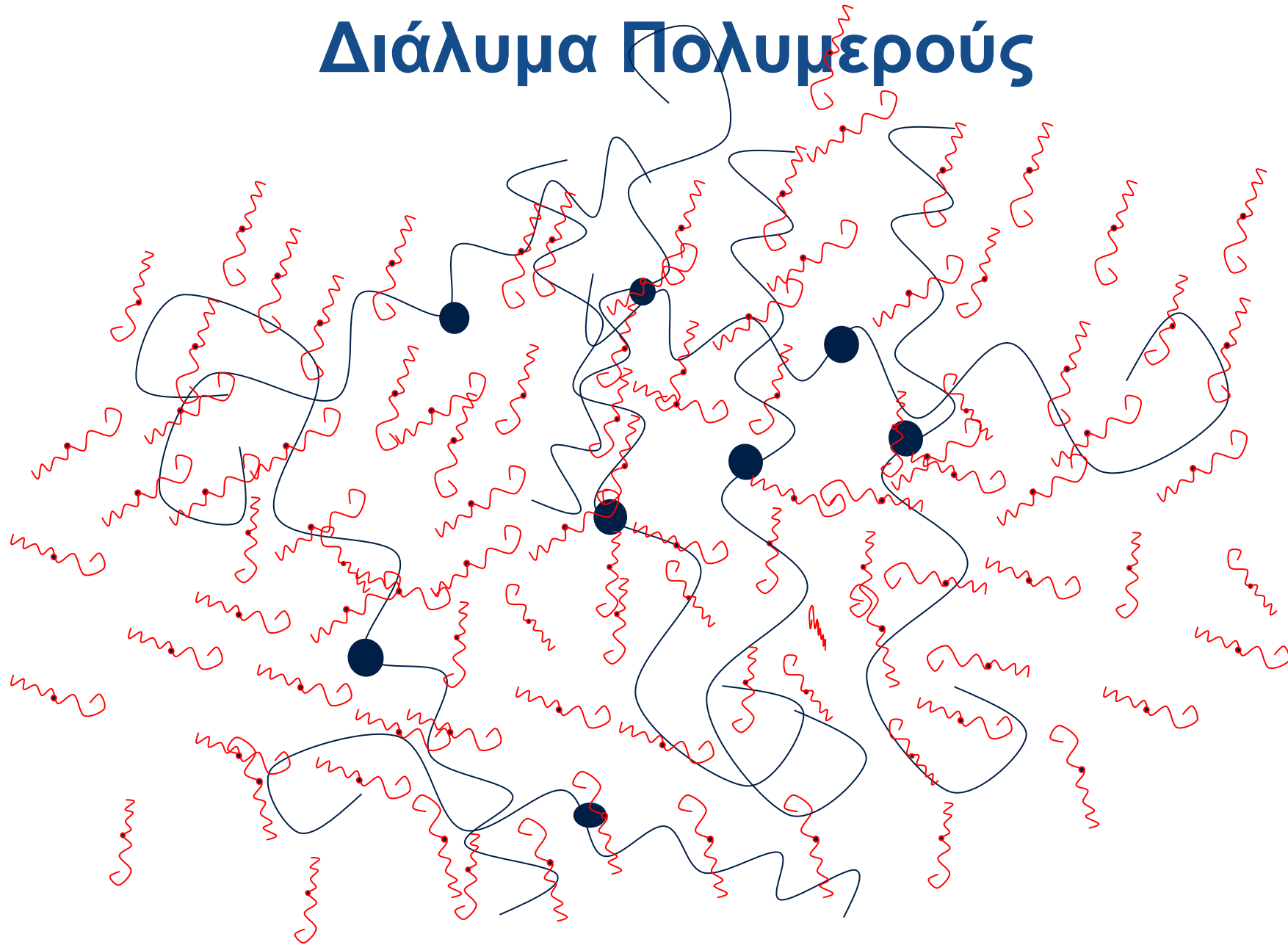
- Πολυμερές κατάλληλου μοριακού βάρους το οποίο, έχει αρκετό μήκος αλυσίδας ώστε να μπορεί να υπάρξει:

α) μπέρδεμα της αλυσίδας μετά την ιζηματοποίηση,
β) αρκετή δύναμη συγκόλλησης που παρέχει τις κατάλληλες μηχανικές ιδιότητες για μια συγκεκριμένη εφαρμογή.

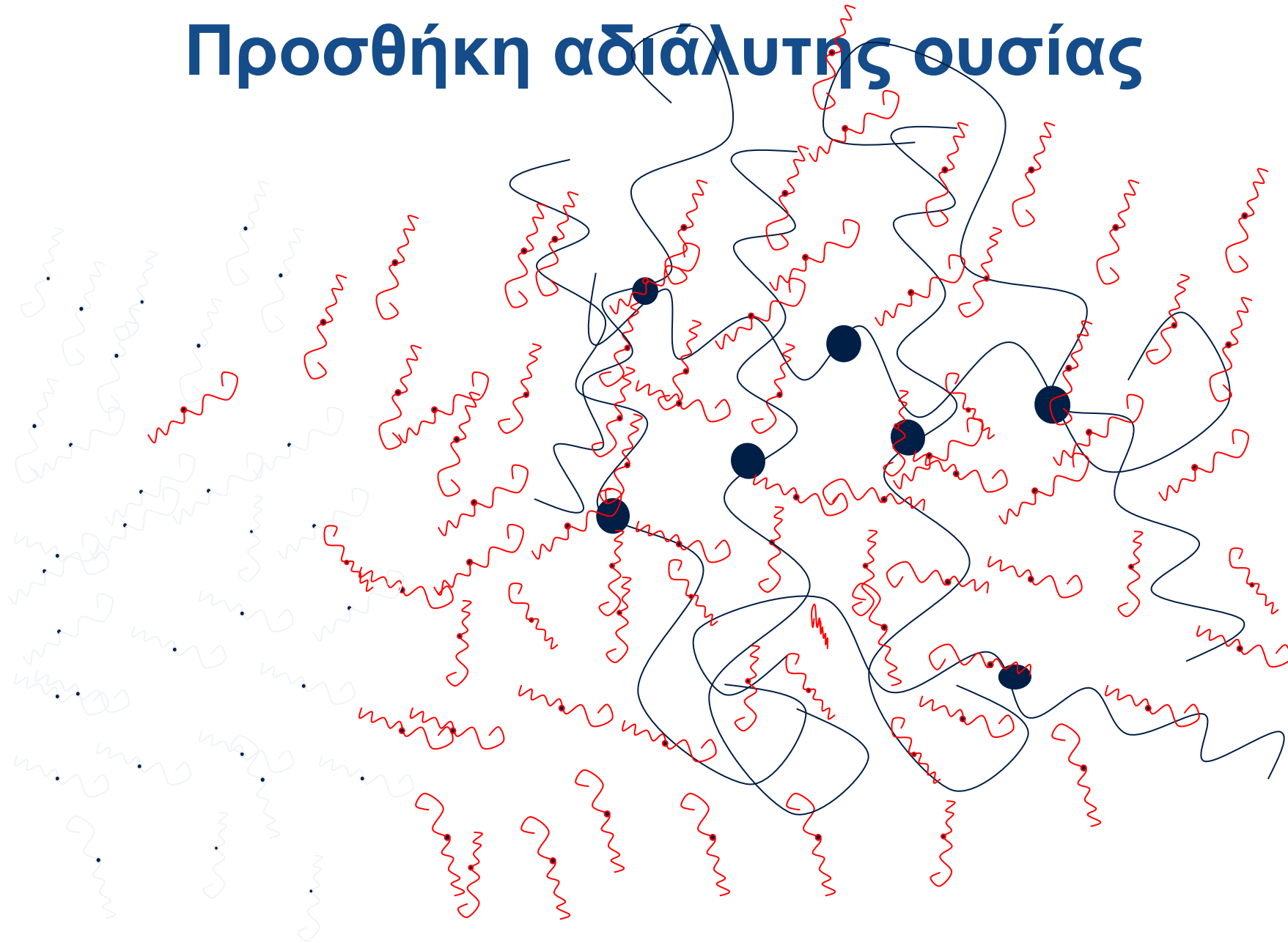


- Πολυμερές & διάλυμα
 - Ικανό για ανάμειξη μη - διαλυτό1
- ←→

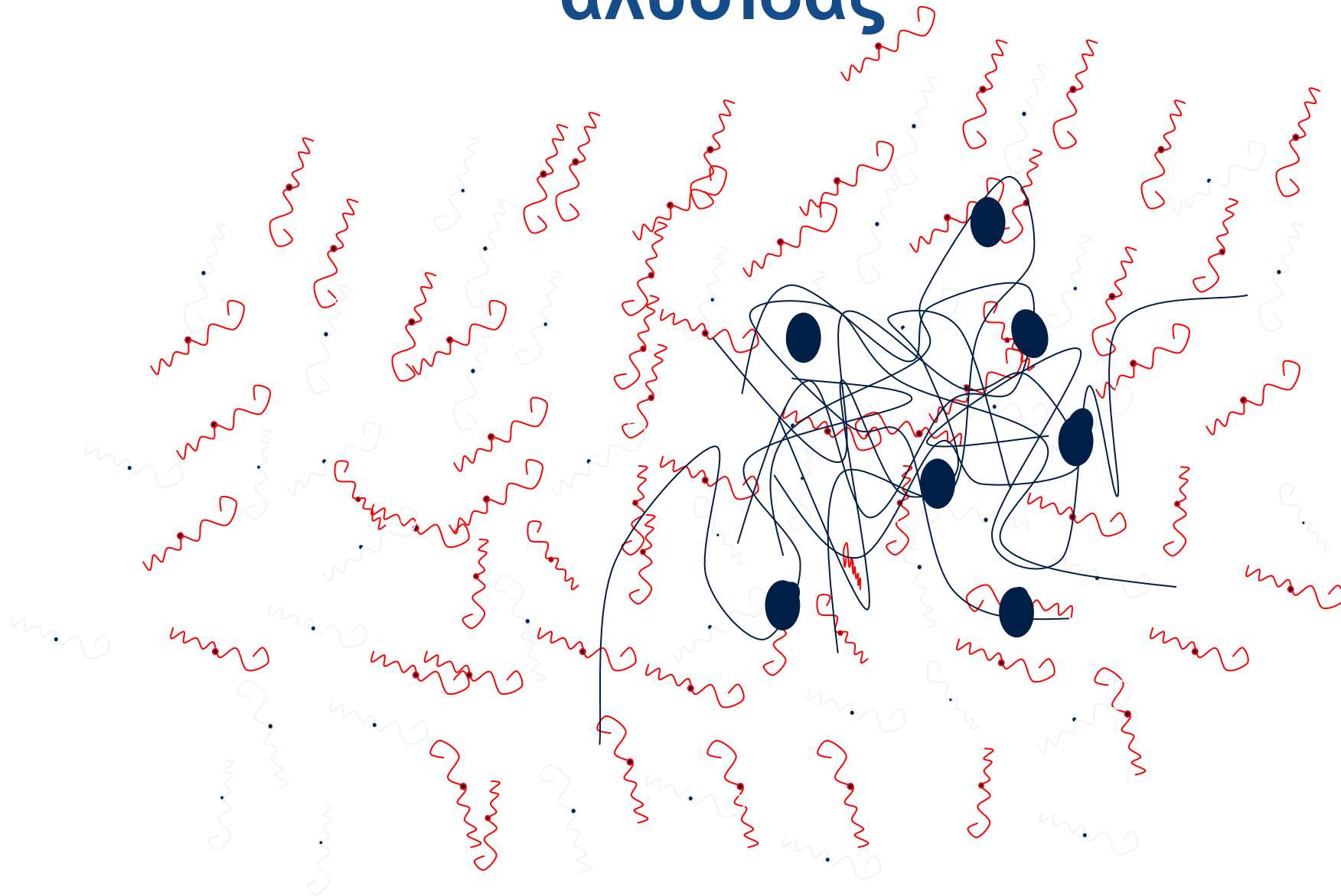
Διάλυμα Πολυμερούς



Προσθήκη αδιάλυτης ουσίας



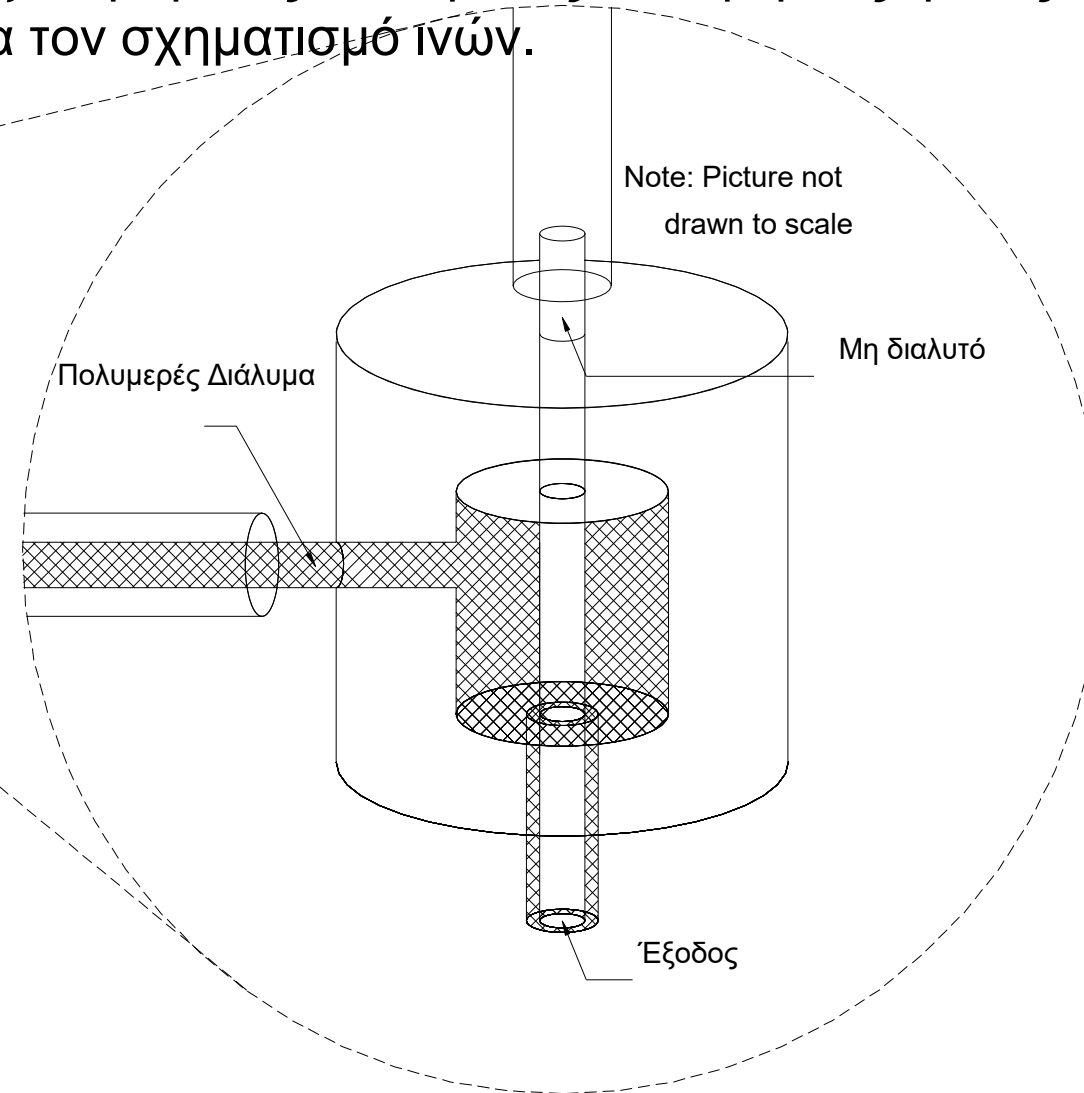
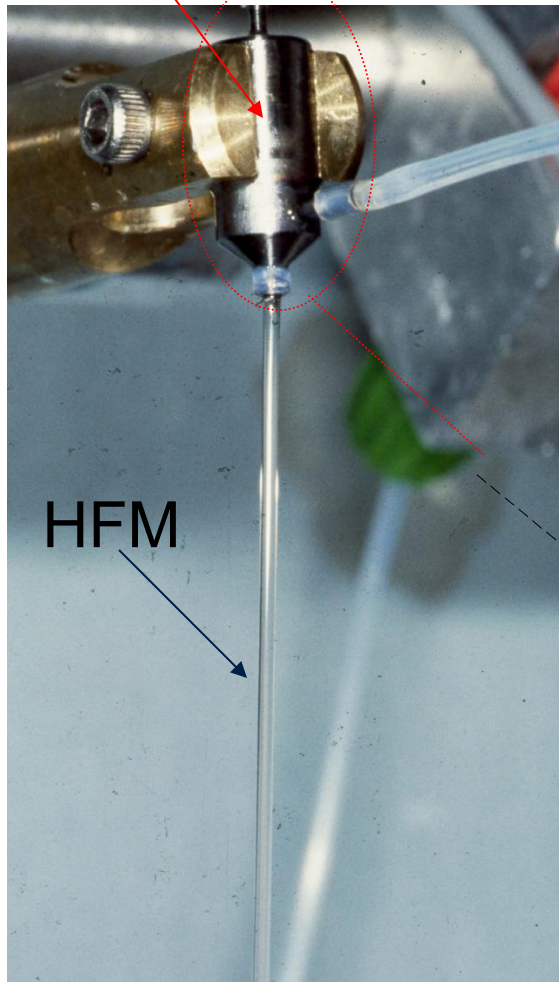
Ιζηματοποίηση με μπέρδεμα αλυσίδας

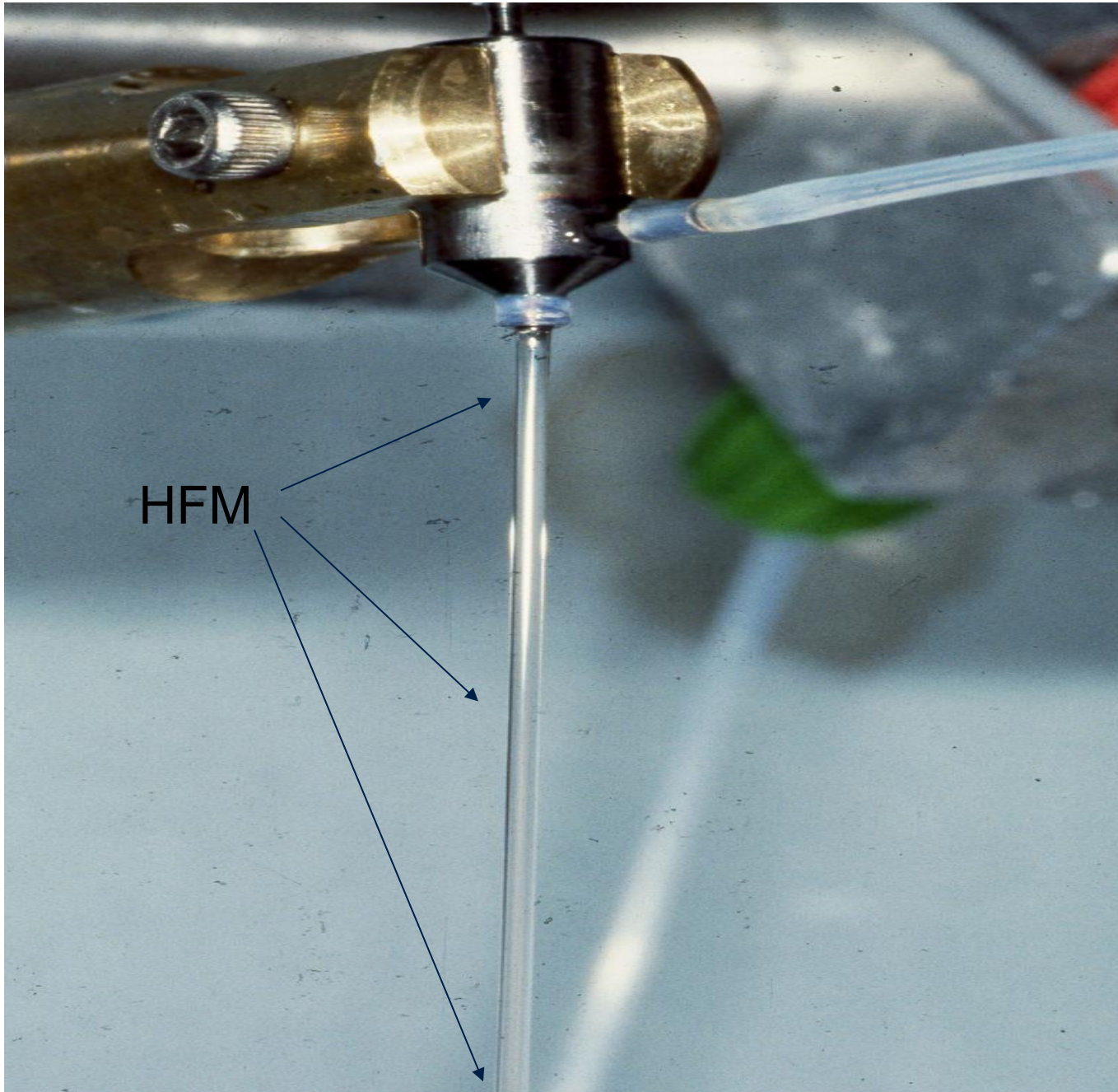


Ανατομία ενός Spinneret

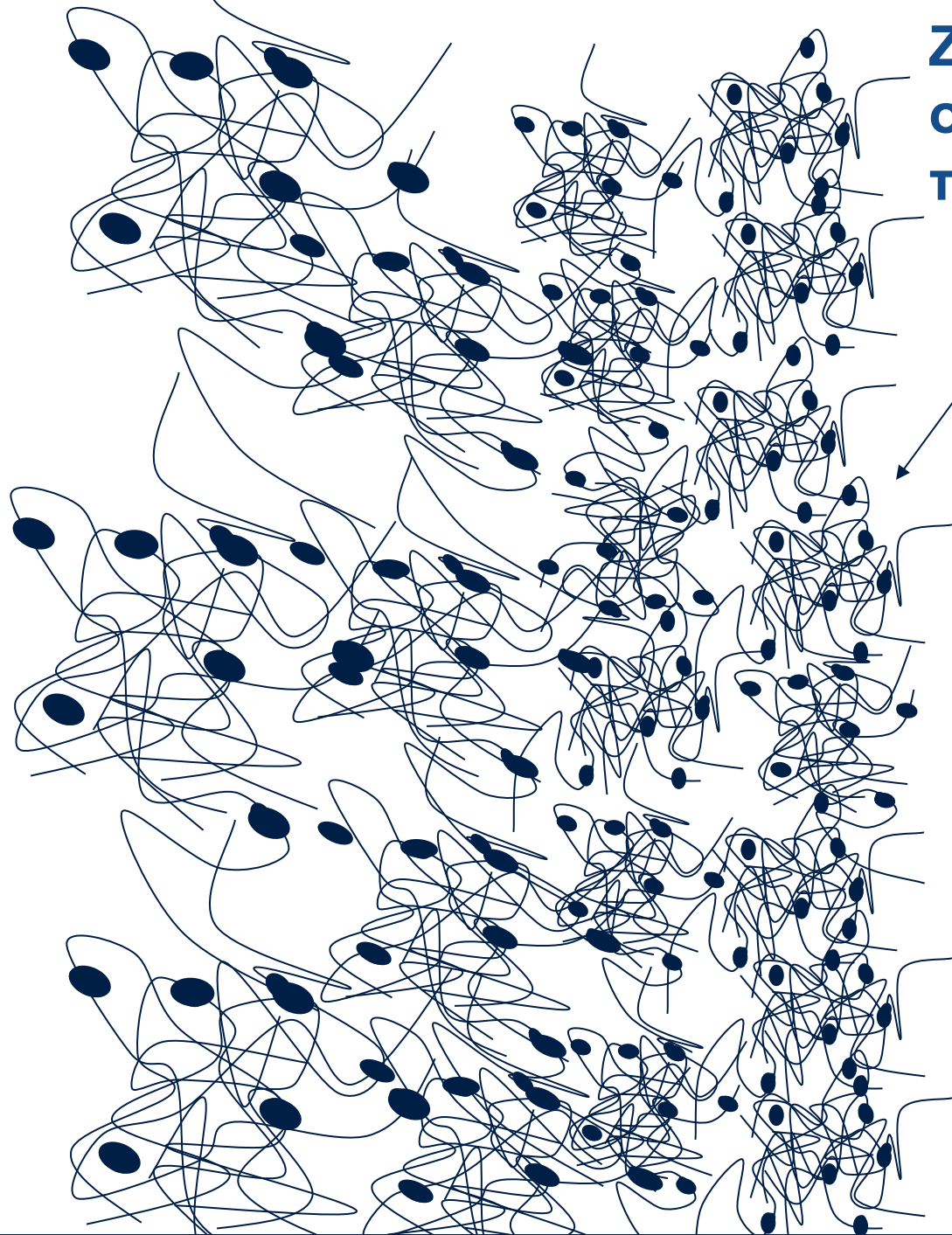
- Ένα μηχάνημα νηματοποίησης (spinneret) είναι μια συσκευή που χρησιμοποιείται για την εξώθηση ενός διαλύματος πολυμερούς ή ενός τήγματος πολυμερούς για τον σχηματισμό ινών.

Spinneret





**Διάφορα
Στάδια
στην αρχή
ενός HFM**



**Ζώνη με μεγάλη
συγκέντρωση
πολυμερούς**

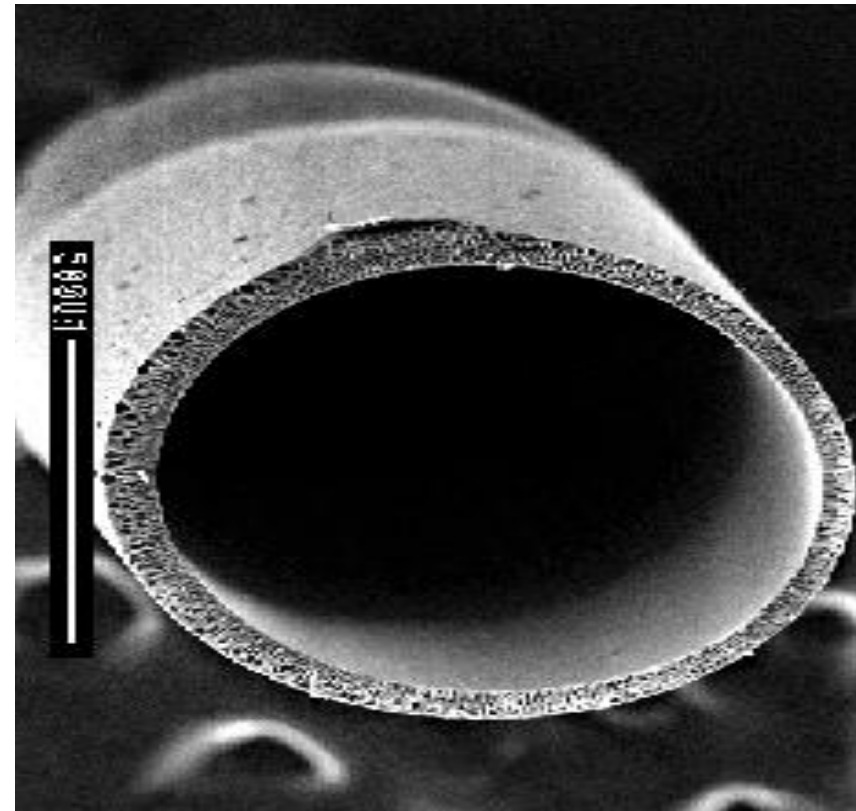
Πυκνό Δέρμα

Lumen of Hollow Fiber Αυλός
κοίλης ίνας

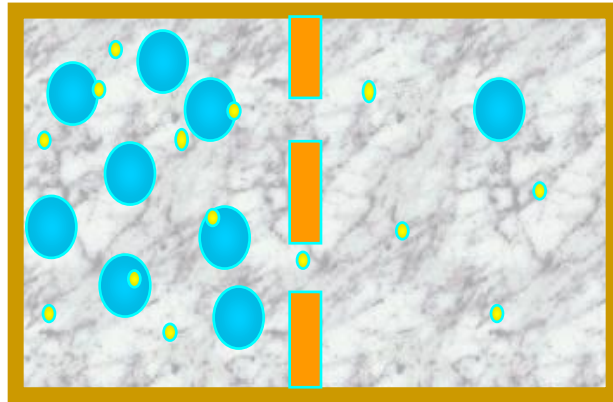


Μοριακός διαχωρισμός

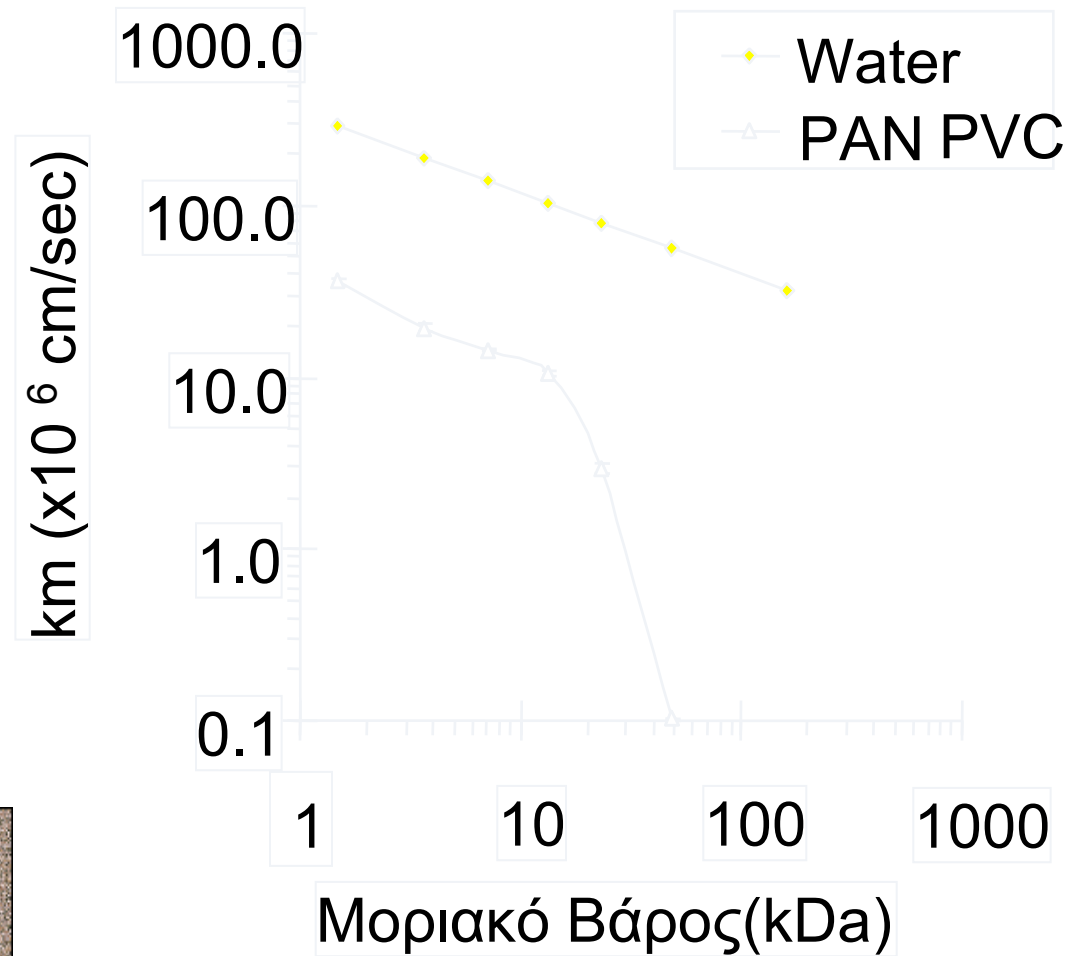
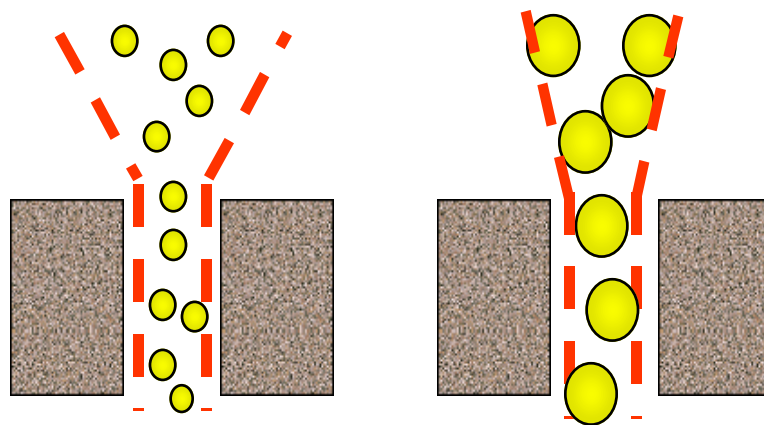
- Αντίστροφη όσμωση – ιοντικά επιλεκτική.
- Υπερδιήθηση – απόρριψη μορίων $>100\text{kD}$.
- Μικροπόροι – απόρριψη κυττάρων.
- Μακροπόροι – διαπερατοί από τα κύτταρα.



Χαρακτηριστικά μεταφοράς διάχυσης



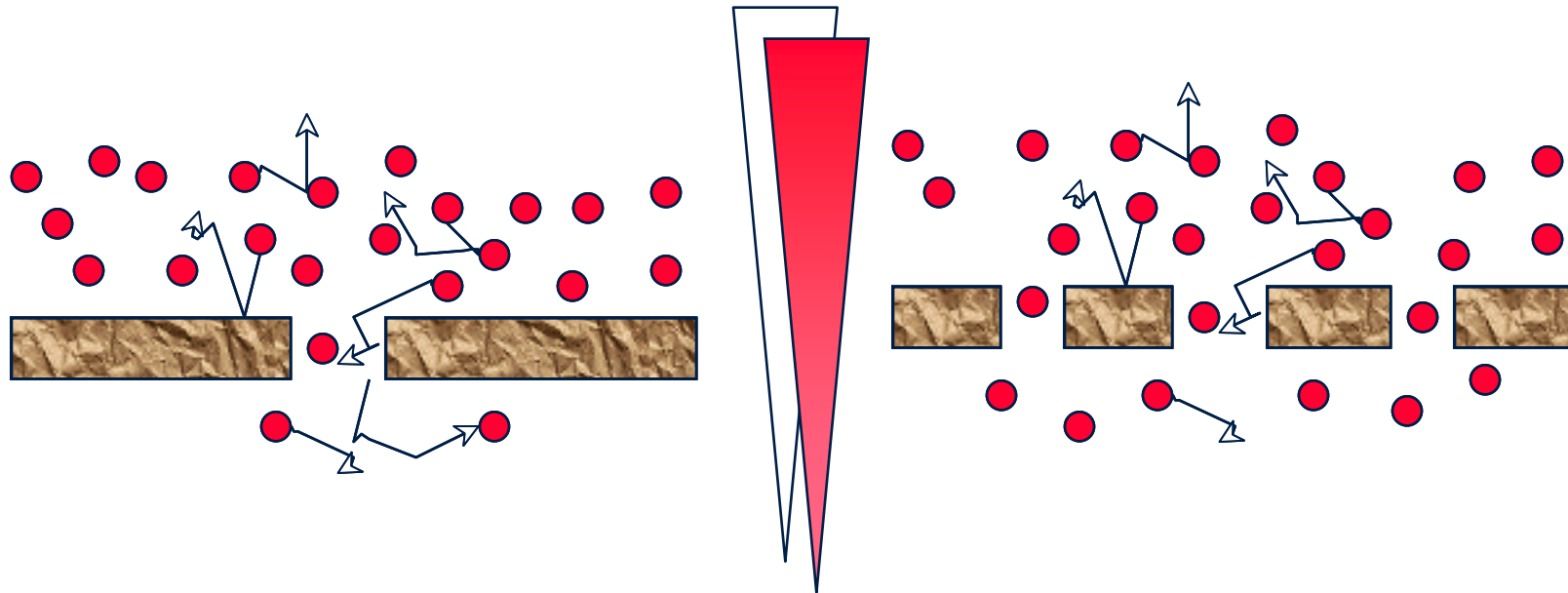
Hindered Transport Model





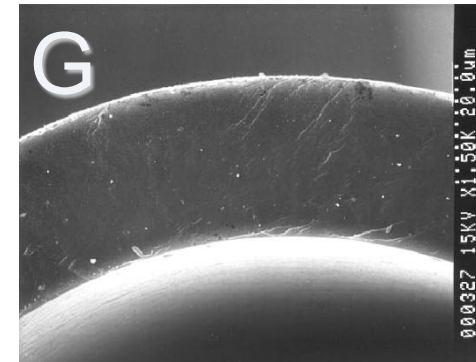
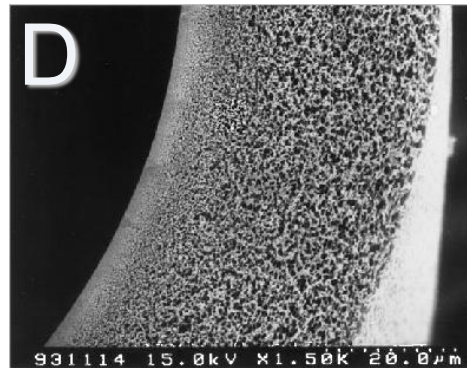
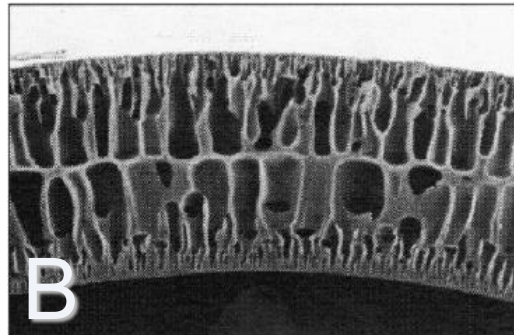
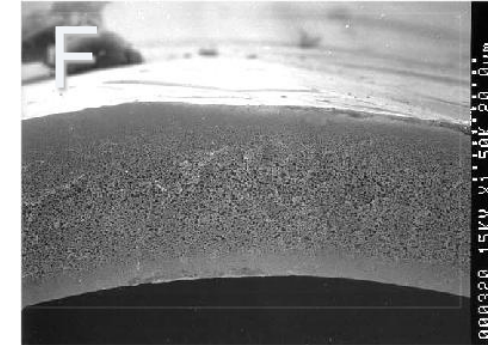
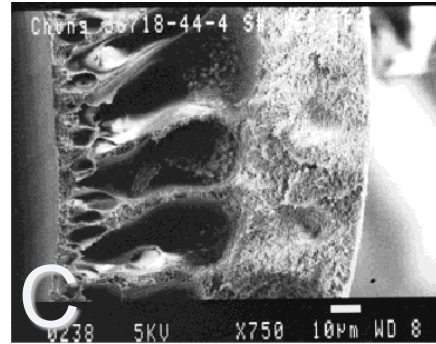
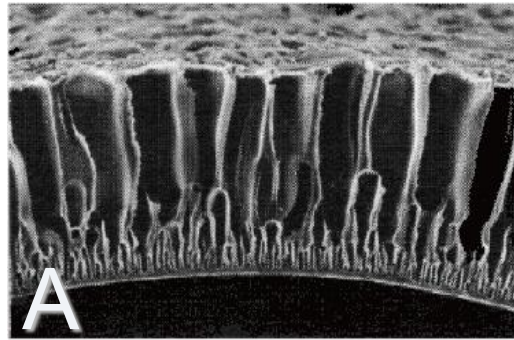
Αυξημένος αριθμός πόρων

Βαθμιαία
Συγκέντρωση



Fick's Law $J_s = D \left(\frac{\Delta c}{x} \right) = P(\Delta c)$

Σε μεγαλύτερη κλίμακα διάφορες κατασκευές είναι εμφανείς και μπορούν να ρυθμιστούν αλλάζοντας τις συνθήκες κατασκευής



A PAN-PVC

Li et al. 1998

B PAN-PVC

Li et al. 1998

C Polyimide

Chung et al. 1992

D Polysulfone

Valette et al. 1999

E Cellulose acetate

Hao et al. 1996

F PAN copolymer

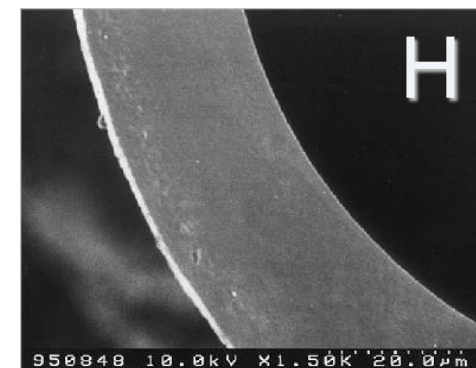
Valette et al. 1999

G AN69

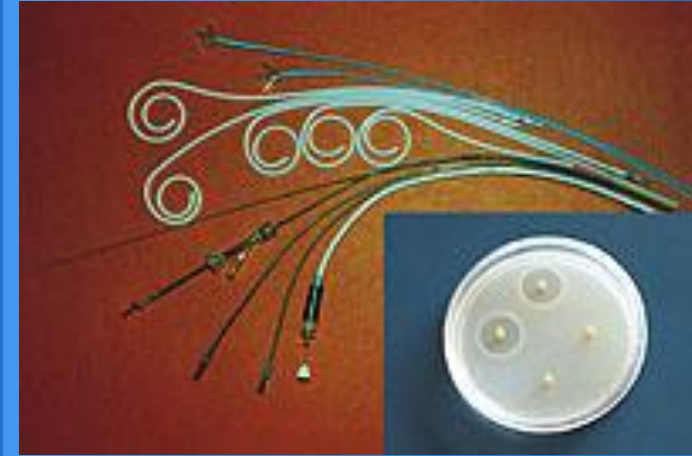
Valette et al. 1999

H PMMA

Valette et al. 1999

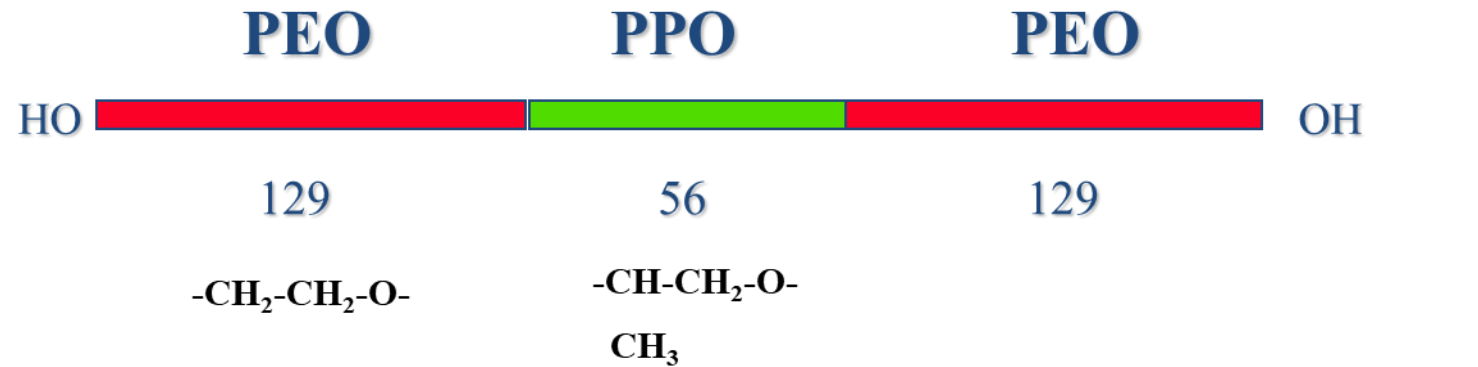


Επικάλυψη Επιφανειών



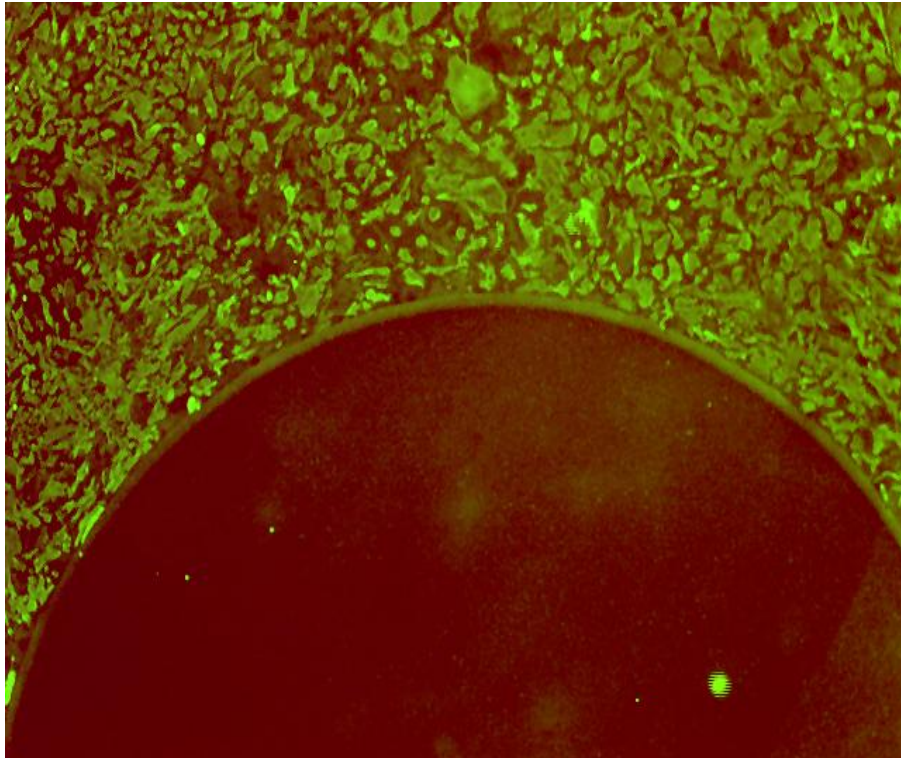


Επικάλυση βιοϋλικών βασισμένη σε απορρυπαντικό

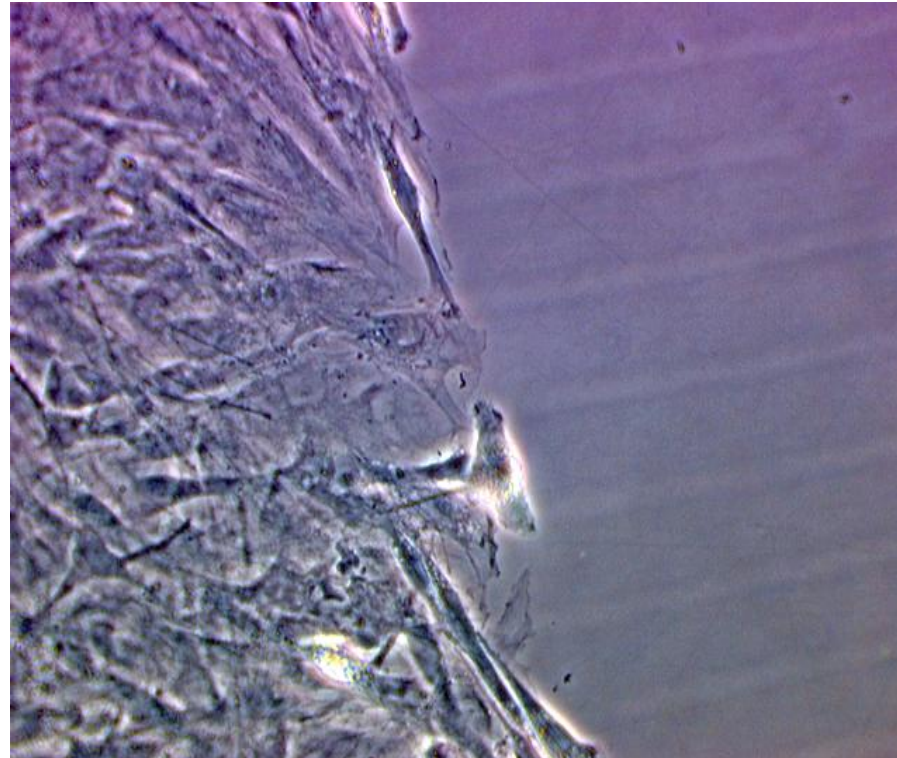




Αναστολή κυτταρικής προσκόλλησης



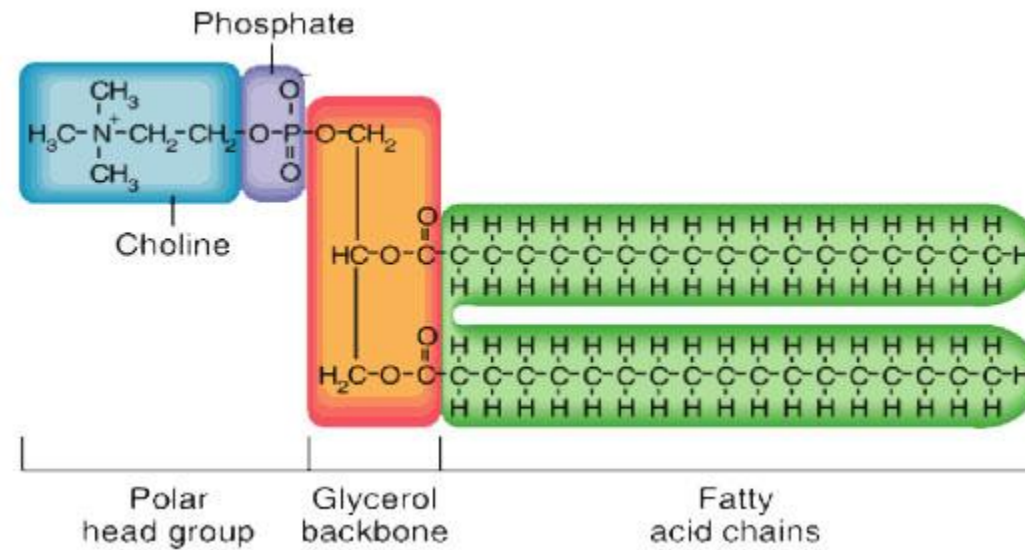
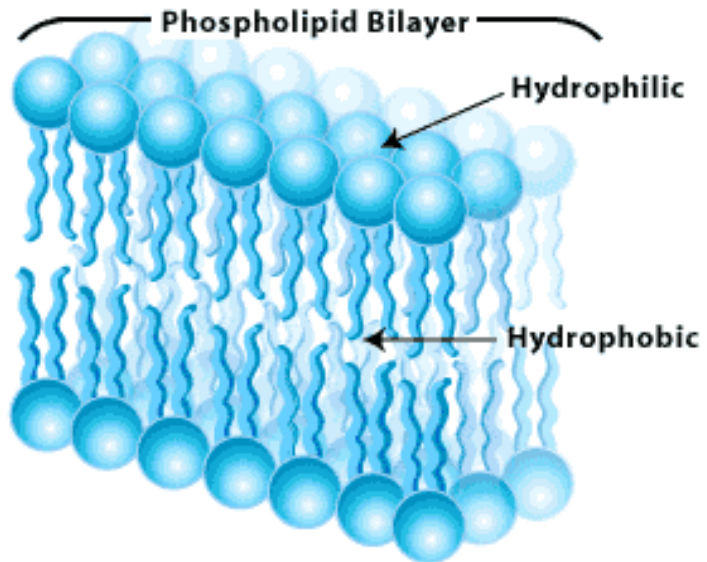
GFAP: Green



Light Micrograph

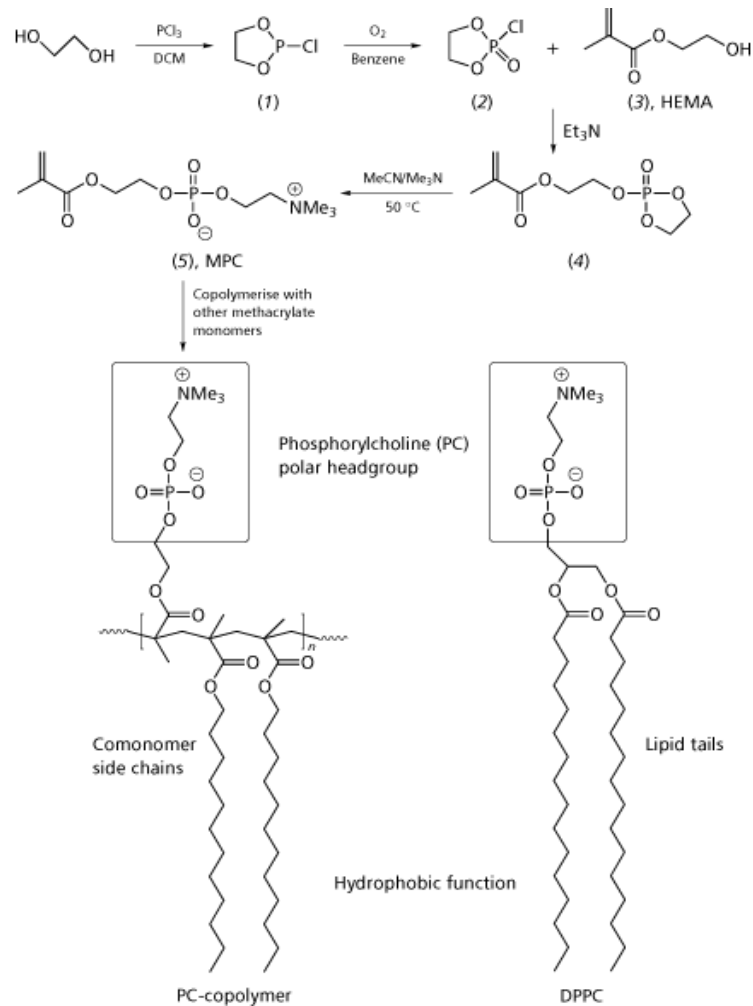


Φωσφολιπίδια





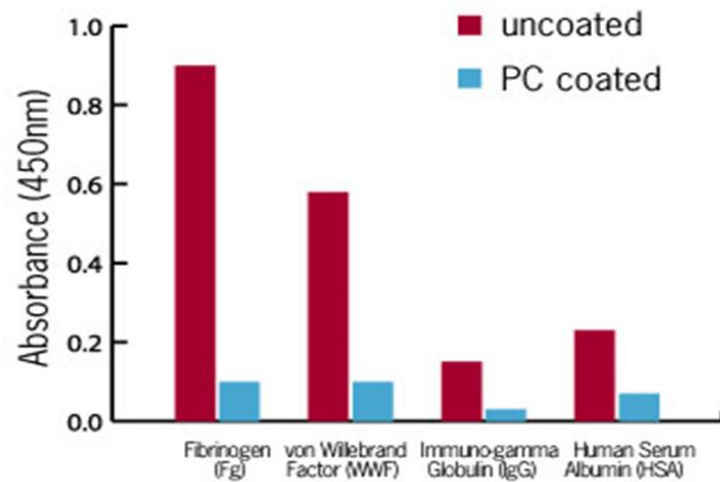
Φωσφοροχλωρινικά παράγωγα





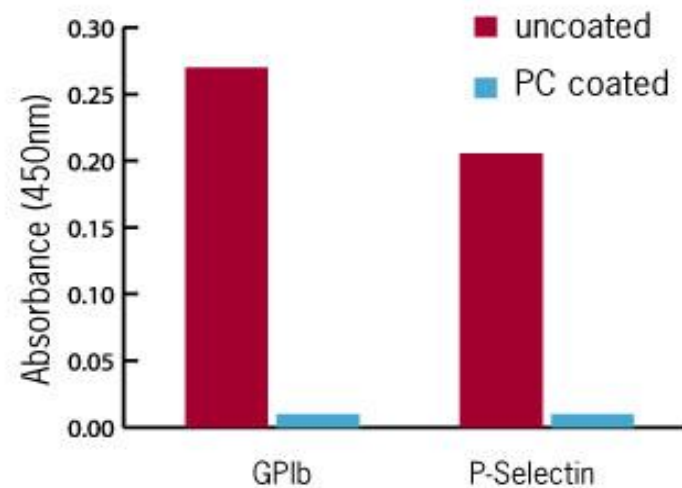
Protein Adhesion

Protein Adhesion *In Vitro*



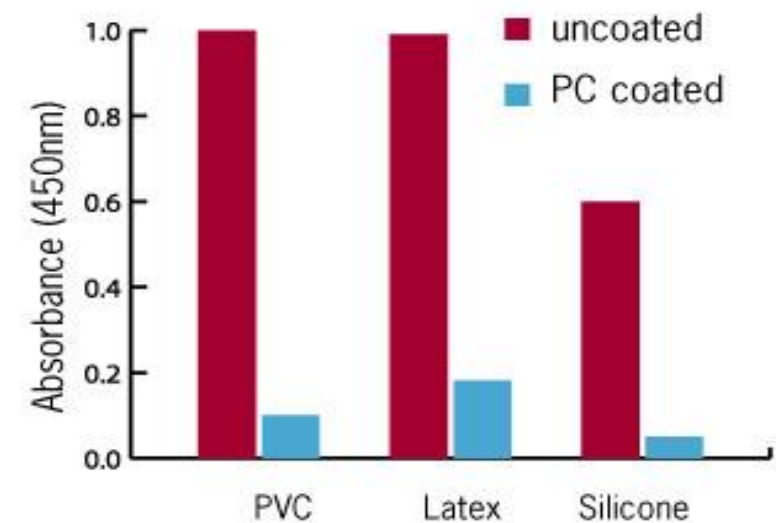
J Chem Edu 79, 321, 2002

Platelet Adhesion and Activation *In Vitro*



ASAIO 40, M853, 1994

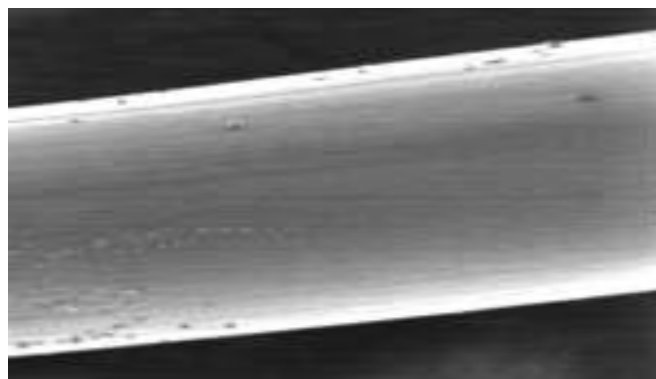
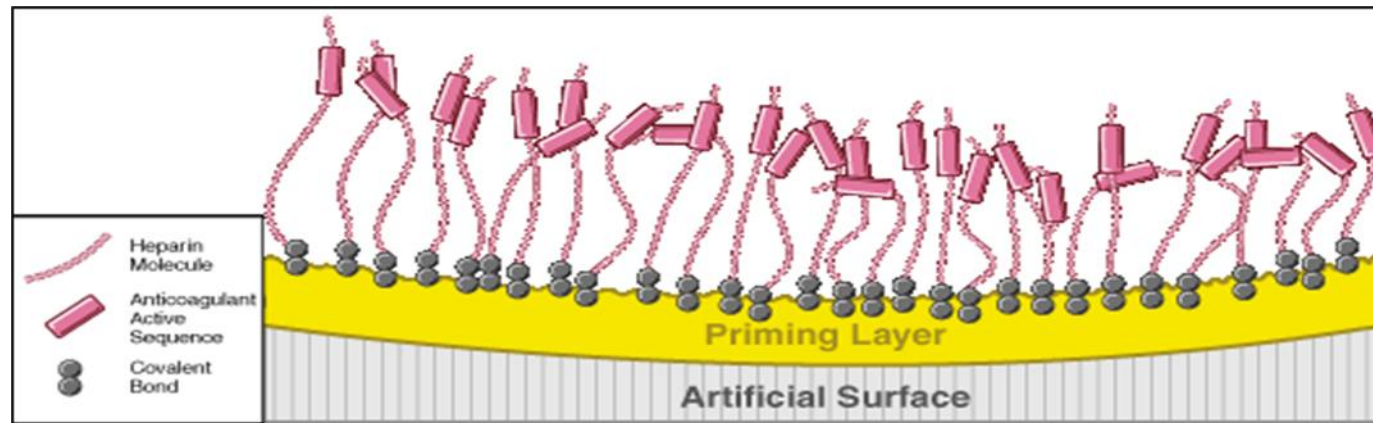
Bacterial Adhesion *In Vitro*



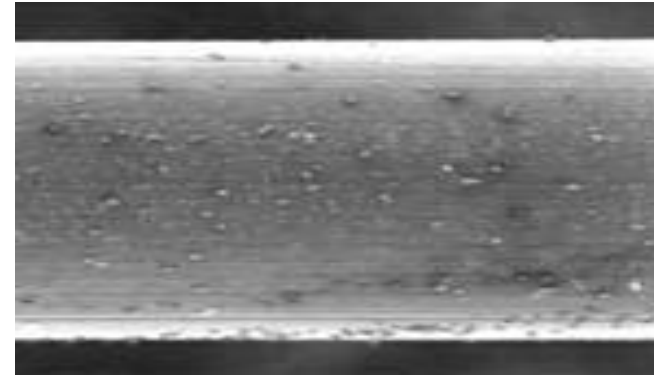
Biomaterials 22, 99, 2001



Ακίνητοποίηση με ομοιοπολικούς δεσμούς



Επικάλυψη ηπαρίνης μετά από έκθεση αίματος



Απαλοιφή της επικάλυψης μετά από έκθεση αίματος με μικροθρόμβους στην επιφάνεια



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.
- www.bioscience.org
- www.mpkb.org
- www.healthtype.org
- http://www.oofool.com/Microbial_Dimension.htm
- www.pasteur.fr
- www.corbisimages.com
- www.valisafe.com
- en.citizendium.org
- uic.edu
- J Chem Edu 79 121, 2002