



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost


INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

*Prohloubení odborné spolupráce a propojení ústavů lékařské
biofyziky na lékařských fakultách v České republice
CZ.1.07/2.4.00/17.0058*

**Co by mohl (budoucí) lékař vědět o
materiálech tkáňových výztuží či náhrad**

20. března 2012

Ústav lékařské biofyziky Lékařské fakulty UK v Hradci Králové



***Materiály používané ve
výrobě neaktivních
zdravotnických prostředků
z hlediska legislativy a
klinické praxe***

Doc. MUDr. Ivan Pohl, CSc.

ELLA-CS s.r.o.

Hradec Králové

Použití stentů

Nejčastější použití stentů je v:

- věnčitých tepnách;
- aortě, periferních tepnách a žilách;
- Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt
- žlučových cestách a ductus pancreaticus;
- GITu = jícnu, pyloroduodenu, tračníku včetně rekta;
- močových cestách = močovod a močová trubice;
- dýchacích cestách = průdušnice a velké průdušky (levý / pravý bronchus)
- slzné cesty atd.

Stent jako zdravotnický prostředek, např. biliární

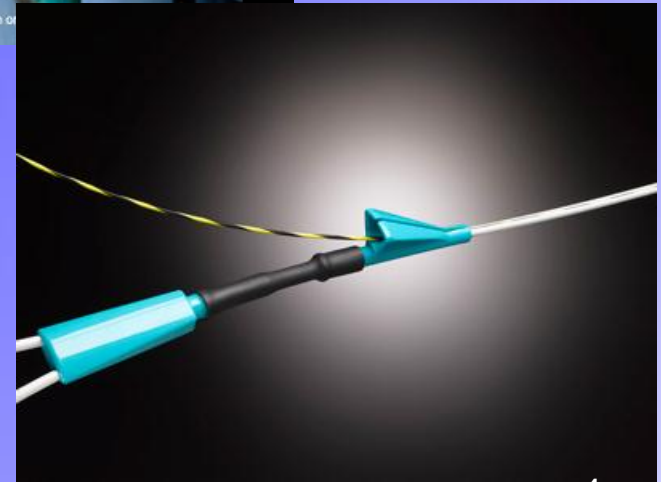


Stent



Zavaděč

Vodicí drát
GW



Materiál, forma surového materiálu, způsob výroby, geometrie stentu, další

Stoeckel D. et al. Min Invas Ther & Allied Technol 2002: 11(4) 137–147

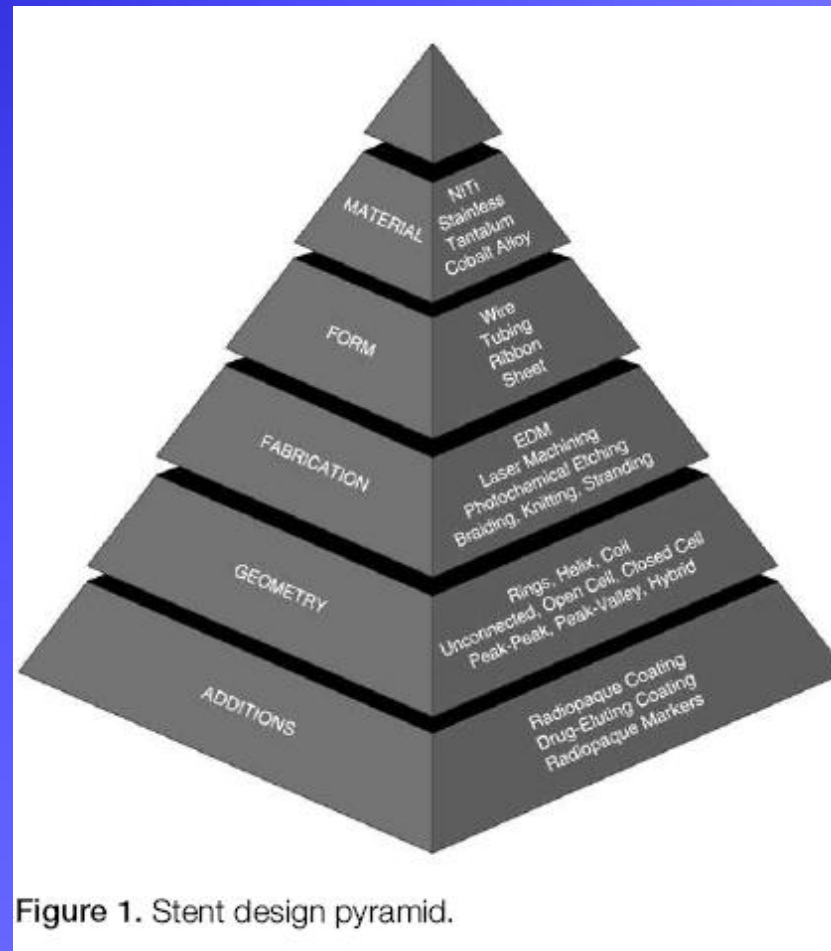


Figure 1. Stent design pyramid.



EU legislativa řídící ZP

- Směrnice Rady 93/42/EHS o zdravotnických prostředcích
- Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2007/ 47/ES o aktivních implantabilních zdravotnických prostředcích
- Směrnice 98/79/ES Evropského parlamentu a Rady o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro

ČR legislativa řídicí ZP

- Zákon 123/2000 Sb. o zdravotnických prostředcích, poslední úprava – zákon č. 196/2010
- Nařízení vlády ČR č. 336/2004 Sb., kterým se stanoví technické požadavky na zdravotnické prostředky
- Nařízení vlády č. 453/2004 Sb. v platném znění, kterým se stanoví technické požadavky na diagnostické zdravotnické prostředky in vitro.
- 154/2004 Sb. Nařízení vlády, kterým se stanoví technické požadavky na aktivní implantabilní zdravotnické prostředky

Summary list of titles and references harmonised standards under Directive 93/42/EEC for Medical devices

http://ec.europa.eu/enterprise/policies/european-standards/harmonised-standards/medical-devices/index_en.htm

ESO (1)	Reference and title of the harmonised standard (and reference document)	First publication OJ	Reference of superseded standard	Date of cessation of presumption of conformity of superseded standard Note 1
CEN	EN 285:2006+A2:2009 Sterilization - Steam sterilizers - Large sterilizers	02/12/2009	EN 285:2006+A1:2008 Note 2.1	Date expired (21/03/2010)
CEN	EN 455-1:2000 Medical gloves for single use - Part 1: Requirements and testing for freedom from holes	30/09/2005	EN 455-1:1993 Note 2.1	Date expired (30/04/2001)
CEN	EN 455-2:2009 Medical gloves for single use - Part 2: Requirements and testing for physical properties	07/07/2010	EN 455-2:2000 Note 2.1	Date expired (31/05/2010)



Norma úrovně 1

- EN ISO 14630:2009
Non-active surgical implants - General requirements (ISO 14630:2008)



Normy úrovně 2

- ISO 14602 Non-active surgical implants — implants for osteosynthesis — Particular requirements
- ISO 21534 Non-active surgical implants — Joint replacement implants — Particular requirements
- ISO 5840 Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses
- EN 12006-2 Non-active surgical implants — Particular requirements for cardiac and vascular implants — Part 2: Vascular prostheses including cardiac valve conduits
- [9] EN 12006-3 Non-active surgical implants — Particular requirements for cardiac and vascular implants — Part 3: Endovascular devices



Normy úrovně 3

- ISO 7197 Neurosurgical implants — Sterile, single-use hydrocephalus shunts and components
- ISO 14607 Non-active surgical implants - Mammary implants — Particular requirements
- ISO 21535 Non-active surgical implants — Joint replacement implants — Specific requirements for hip-joint replacement implants
- ISO 21536 Non-active surgical implants — Joint replacement implants — Specific requirements for knee-joint replacement implants

EN ISO 14630:2009

kap.6 – Materiály implantátů

Výběr s ohledem na:

- vlastnosti požadované pro určený účel;
- vlivy výroby, manipulace, sterilizace a skladování;
- veškeré ošetření (chemické, elektrochemické, tepelné, mechanické atd.) aplikovanému na povrch nebo část povrchu materiálu implantátu za účelem modifikace jeho vlastností
- možné reakce implantátu s lidskými tkáněmi a tělními tekutinami, jinými materiály, jinými implantáty, látkami a plyny;
- možné vlivy záření, magnetických a elektromagnetických polí na materiál.



EN ISO 14630:2009

kap.6 – Materiály implantátů

Jestliže je integrální součástí implantátu léčivý přípravek, musí být posouzen v souladu s farmaceutickými zásadami.

Účinky léčivého přípravku, použitého v kombinaci s implantátem, nesmí být implantátem ovlivněny a/nebo naopak.



Určený
účel
reakce
tkání

- anatomie
- diagnóza (striktura, podpora apod.)

Vlivy
výroby

- ošetření chemické tepelné, mechanické
- manipulace, skladování, sterilizace

Vlivy
vnějšího
prostředí

- záření
- magnetické, elektromagnetické pole



Důkaz přijatelnost reakce organismu

- a) dokumentovaným hodnocením podle ISO 10993-1, nebo
- b) volbou materiálů, které byly posouzeny jako vhodné prokázaným klinickým použitím v podobných aplikacích.



Bezpečnost materiálů živočišného původu (živých i neživých)

ISO 22442 Medical devices utilizing animal tissues
and their derivatives

- Part 1: Application of risk management
- Part 2: Controls on sourcing, collection and handling
- Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents
- Part 4: Principles for elimination and/or inactivation of transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents and validation assays for those processes



EN ISO 14630:2009

kap.7 – Hodnocení návrhu

- Bezpečnost a určená funkce
- 7.2 Předklinické hodnocení
 - a) relevantní vědecká literatura, týkající se bezpečnosti, funkce, charakteristik návrhu a určeného použití implantátu,
 - b) analýza dostupných údajů o předpokladech a výstupech ze zdrojů – registry
 - c) analýza údajů získaných ze zkoušek, včetně zkoušek v simulovaném neživém prostředí.
- 7.3 Klinické hodnocení, 7.4 Dozor po uvedení na trh

Materiál stentů

- Nerezová ušlechtilá ocel (316 L= 60% Fe, 17% Cr, 12% Ni), balónkem expandabilní stenty
- Nitinol (slitina 55% Ni, 45% Ti) – teplotní tvarová paměť a pseudoelastická, samoexpanzní stenty
- Různé slitiny kovů, např. Elgiloy – Co slitina (35% Ni, 34 % Co, 20% Cr, 10% Mo)
- Tantal – drátek s obsahem 99,9% Ta
- Degradabilní kovové slitiny – hořčíkaté
- Polymery – polyetylén, PTFE, polyester, PEEK
- Degradabilní polymery (PLA, PGA, PDO)



Normy pro kovy a slitiny kovů

- ISO 5832-1:2007 Wrought stainless steel
- Part 2: Unalloyed titanium,
- Part 3: Wrought titanium 6-aluminium 4-vanadium alloy,
- Part 4: Cobalt-chromium-molybdenum casting alloy
- Part 5: Wrought cobalt-chromium-tungsten-nickel alloy
- ...
- Part 14: Wrought titanium 15-molybdenum 5-zirconium 3-aluminium alloy



Nitinol

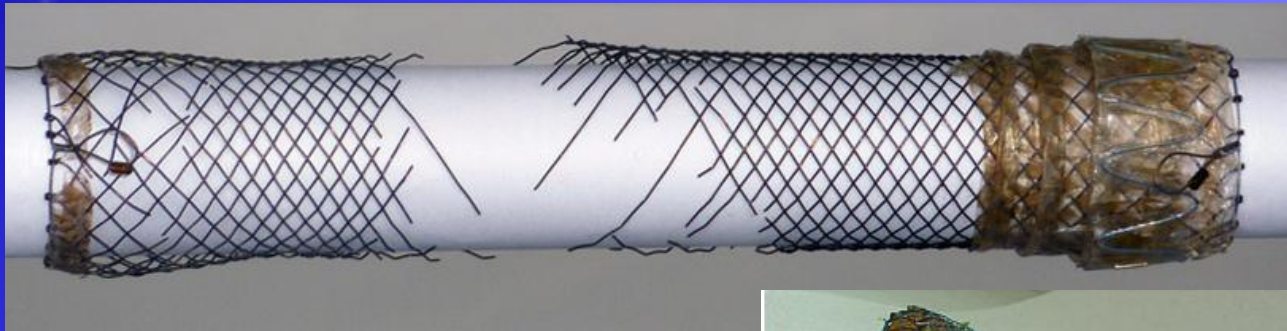
Nickel Titanium Naval Ordinance Laboratory

- Tvarová paměť závislá na teplotě / superelastická
- Austenit – Martensit
- Biokompatibilita

Rozdíly mezi nitinolem a nerezovou ocelí

<i>Property</i>	<i>Nitinol</i>	<i>Stainless Steel</i>
<i>Recovered Elongation</i>	8%	0.8%
<i>Biocompatibility</i>	<i>Excellent</i>	<i>Fair</i>
<i>Effective Modulus</i>	~ 48 GPa	193 GPa
<i>Torqueability</i>	<i>Excellent</i>	<i>Poor</i>
<i>Density</i>	6.45 g/cm ³	8.03 g/cm ³
<i>Magnetic</i>	No	Yes
<i>Ultimate Tensile Strength (UTS)</i>	~ 1,240 MPa	~ 760 MPa

Urychlená koroze nitinolu



Flexella,
ELLA-CS



Wallflex
BSci

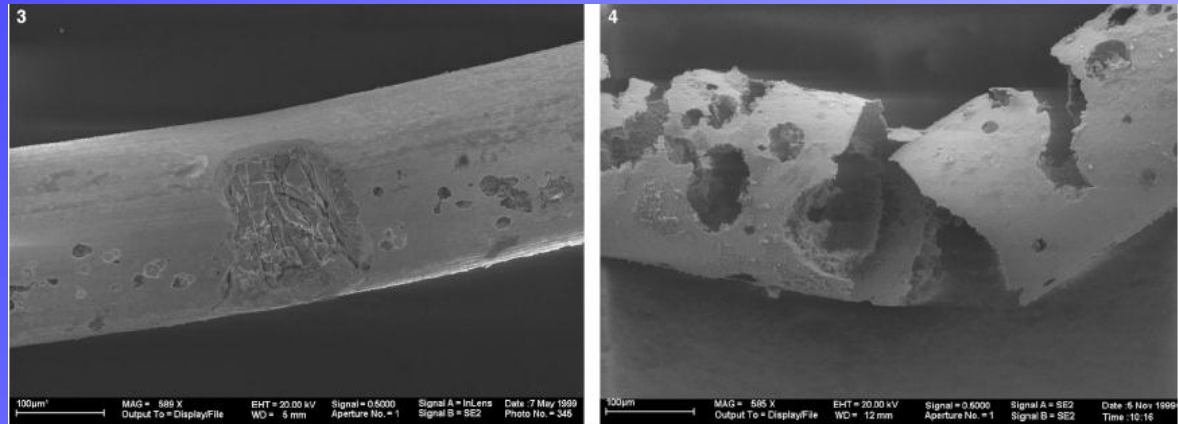


Hanarostent
MITech

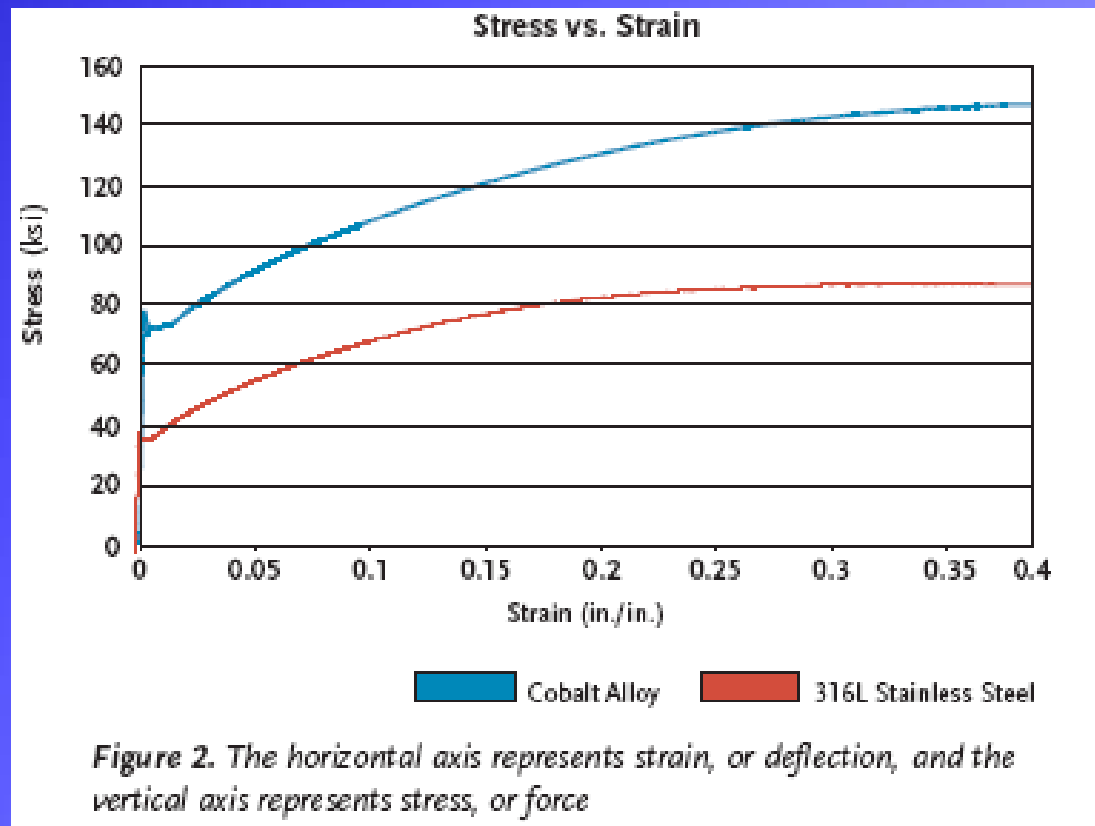
Urychlená koroze nitinolu

(Vyjádření Dr. Šittnera – FÚ ČAV, Praha)

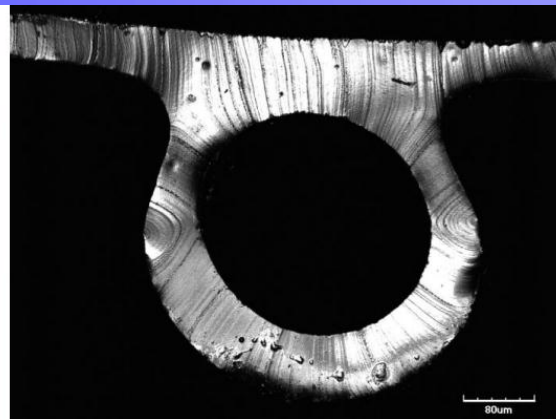
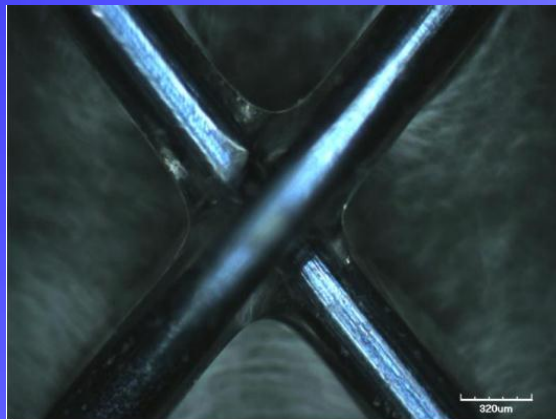
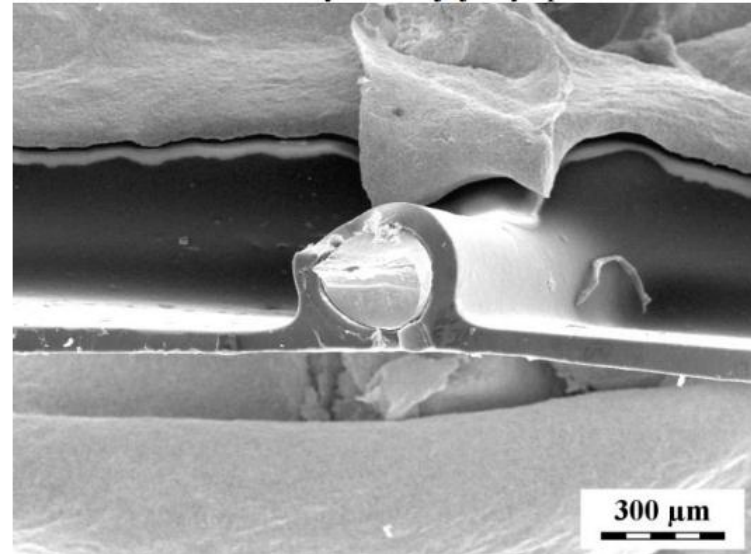
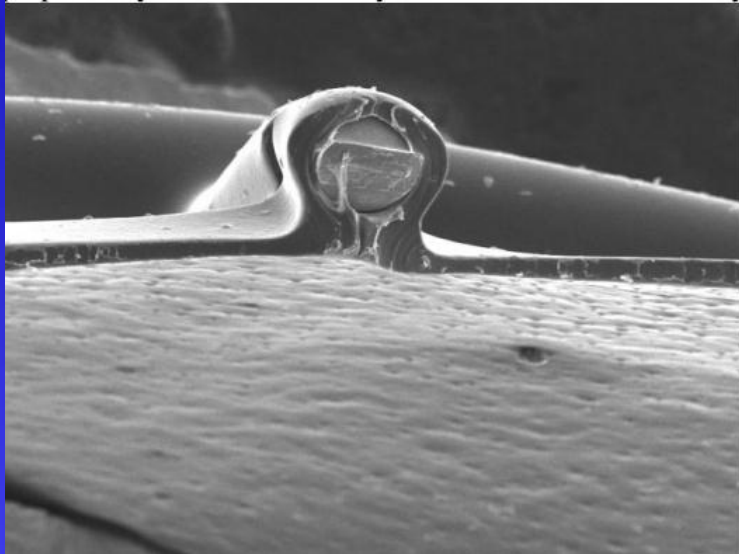
Our opinion is that NiTi wire is embrittled by atomic or molecular hydrogen penetrating into NiTi through openings made on its surface layer via kind of fretting corrosion in places of wire crossings, diffuses along grain boundaries deep into the material (up to 0.1mm easily if sufficient time is allowed)



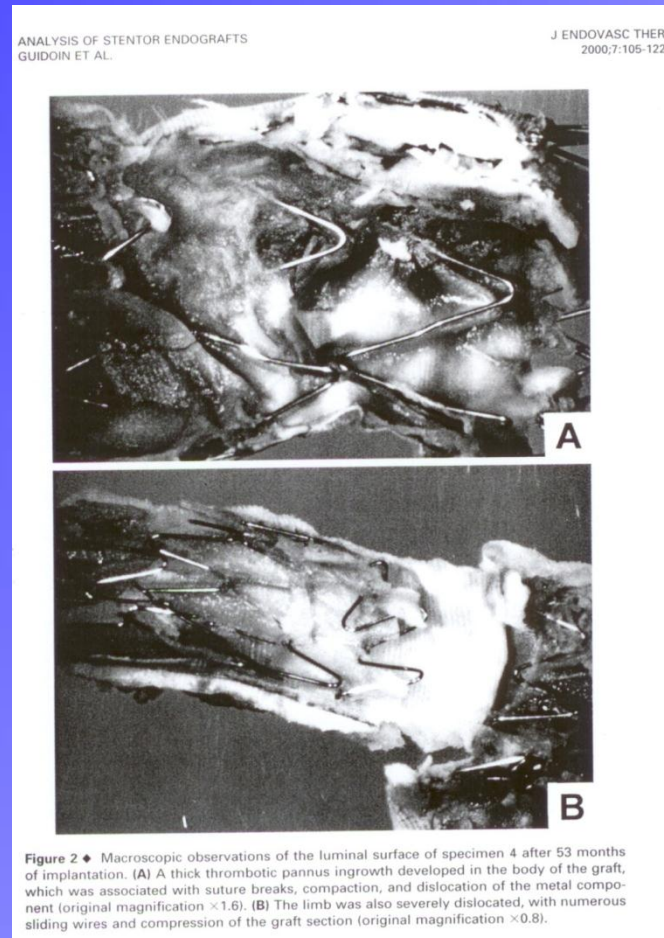
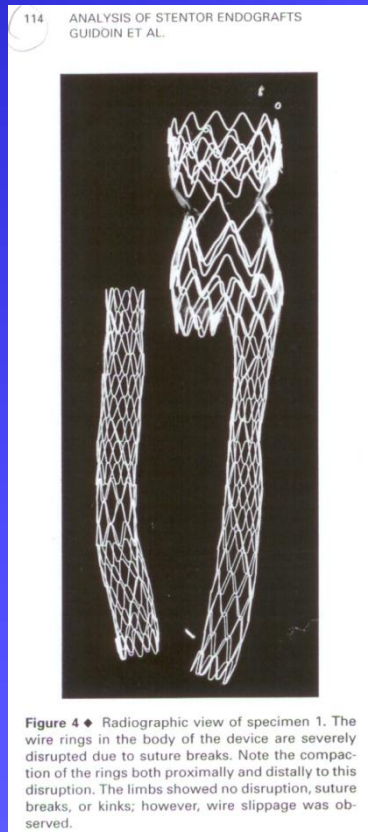
Rozdíly mezi Elgiloy a nerezovou ocelí => o 20 % tenčí raménka stentu



Perfektní krytí niti stentů Ella silikonovým potahem



Jak vypadaly první stentgrafty po explantaci po 3 – 5ti letech (konec 90.let – první generace stentgraftů)



Biodegradabilní polymery

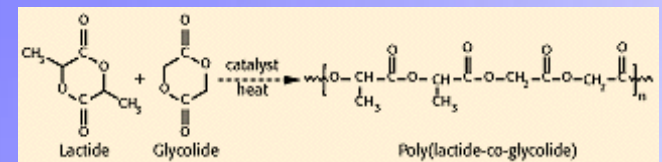
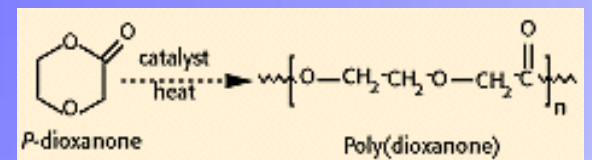
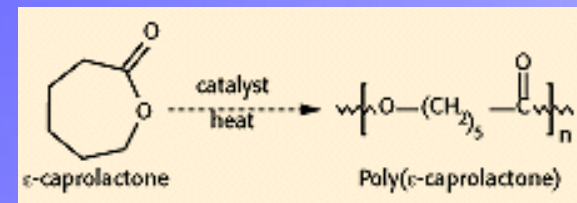
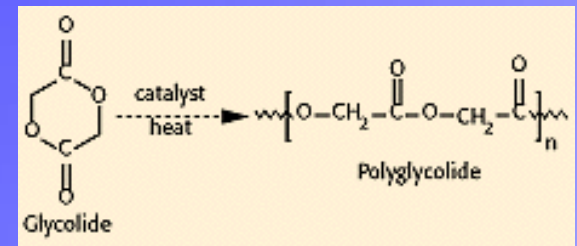
Polyglycolide (PGA)

Poly(ϵ -caprolactone)

Poly(dioxanone)(a polyether-
ester)

Poly(lactide-co-glycolide)

Vytvářejí hydrolyticky
nestabilní vazby ve struktuře
molekuly



Biokompatibilita a její testování

Struktura normy ČSN EN ISO 10093

- Část 1: Hodnocení a zkoušení
- Část 2: Požadavky na ochranu zvířat
- Část 3: Zkoušky na genotoxicitu, karcinogenitu a reprodukční toxicitu
- Část 4: Výběr zkoušek na interakce s krví
- Část 5: Zkoušky cytotoxicity in vitro
- Část 6: Zkoušky lokálních účinků po implantaci
- Část 7: Rezidua při sterilizaci ethylenoxidem
- Část 8: Výběr a způsobilost referenčních materiálů pro biologické zkoušky
- Část 9: Obecné zásady pro kvalitativní a kvantitativní stanovení potenciálních degradačních produktů

Biokompatibilita a její testování

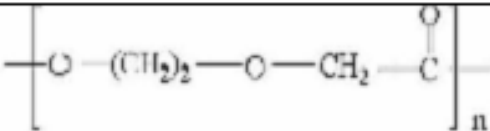
Struktura normy ČSN EN ISO 10093 pokračování

- Část 10: Zkoušky na dráždivost a přecitlivělost oddáleného typu
- Část 11: Zkoušky systémové toxicity
- Část 12: Příprava vzorků a referenční materiály
- Část 13: Kvalitativní a kvantitativní stanovení degradačních produktů z prostředků zdravotnické techniky vyrobených z polymerních materiálů
- Část 14: Kvalitativní a kvantitativní stanovení degradačních produktů z keramických materiálů
- Část 15: Kvalitativní a kvantitativní stanovení degradačních produktů z kovů a slitin
- Část 16: Plán toxikokinetické studie degradačních produktů a vyluhovatelných látek
- Část 17: Stanovení přípustných limitů pro vyluhovatelné látky
- Část 18: Chemická charakterizace materiálů

Biokompatibilita a její testování

EN ISO 10993-18

Material characterization involves (i) chemical, (ii) thermal and (iii) mechanical characterization

Generic material name****	Poly(dioxanone)	
CAS No. (p-dioxanone) Source: Chemical Abstract Service	3041-16-5	
Trade name of generic material*	Not applicable. Trade name of the suture is Monosorb.	
Manufacturer*	Samyang Corp., Pharmaceuticals & Medical Devices Plant, Taejon, South Korea	

Quantitative analysis	
Monomer residue*	≤ 1 weight percent
Catalyst residue – tin (Sn)*	≤ 100 p.p.m.
Stabilizing agents*	none
Antioxidizing agents*	none
Heavy metals (USP <231>****)	≤ 10 p.p.m. (10 mg per 1 kilogram)
Water content (USP <921>****)	≤ 500 p.p.m. (500 mg per 1 kilogram)

Reakce organismu na biomateriály – zánět, biokompatibilita a její testování

EN ISO 10993-18

Material characterization - pokračování

Thermal properties	
Melting temperature (T_m)**	106°C
Glass temperature (T_g)**	Max. 20°C
Decomposition temperature**	190°C
Mechanical properties	
Tensile Strength, Ultimate**	490 MPa
Elongation at break**	35 %
Modulus of elasticity**	2.1 GPa

Materiálové databáze – vyhledávání vhodných biomateriálů

- **Materials for Medical Devices Database**

<http://products.asminternational.org/meddev/index.aspx>

Jde o společný produkt AMS International a dalších dvou společností v USA. Tato materiálová databáze prezentuje rozsáhlou a validní databázi údajů o mechanických, fyzikálních a biologických odpovědích na kontakt tkání s příslušnými materiály, včetně kompatibility s léčivy a koatingem.

- **MatWeb – Material Property Data**

<http://www.matweb.com/index.aspx>

Jde o materiálovou databázi, která není zaměřena specificky na materiály vhodné pro výrobu zdravotnických prostředků.

Biokompatibilita a její testování

Degradace biomateriálů v biologickém prostředí

- Materiály stabilní / biodurable
- Materiály degradabilní / biodegradabilní /resorbovatelné

Problém nechtěné degradace kovových materiálů řeší norma ČSN EN ISO 10993-15 Biologické hodnocení zdravotnických prostředků Část 15: Kvalitativní a kvantitativní stanovení degračních produktů z kovů a slitin.

Prostředí lidského těla:

60 % voda, Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cl⁻, HCO₃⁻, PO₄³⁻, anionty organických kyselin, obecně v koncentracích mezi 2 x 1,0 mol až 150 x 1,0 mol. Rovněž tak je přítomna řada organických molekul jako jsou proteiny, enzymy a lipoproteiny, jejichž koncentrace se však mohou značně lišit.

Interakce kovů s proteiny, různé pH prostředí, většinou slabě zásadité



Biokompatibilita a její testování

Nechtěná degradace materiálů

- **Problém nechtěné degradace kovových materiálů řeší norma ČSN EN ISO 10993-15**
- **Kombinace potenciodynamické zkoušky a potenciostatické zkoušky.** Druhý popsaný postup je **imerzní zkouška**. Elektrochemické chování posuzovaného materiálu a pro stanovení určitých specifických bodů (E_a a E) na křivce závislosti potenciál/proudová hustota
- **Problém nechtěné degradace polymerických biomateriálů řeší norma ČSN EN ISO 10993-13**
- Produkce degradačních produktů – zrychlený degradační test jako skřínink a degradace v reálném čase. Po uplynutí doby degradace se provádí oddělení pevné a tekuté fáze vzorku pomocí filtrace nebo centrifugace. Pak se posuzují hmotnostní změny vzorku a změny v molekulové váze.

Biokompatibilita a její testování

Nechtěná degradace materiálů

- **ČSN EN ISO 10993-13**
- **Analýza vzorku: viskozimetrie** roztoku, **nasákavost** – **swellability**, **rheologie** (rozpětí bodu tavení, viskozita taveniny, teplotní stabilita, distribuce molekulové hmotnosti), **chromatografie** (např. plynová a/nebo kapalinová pro zjištění residuálních monomerů, aditiv a vyluhovaných látek; gelová chromatografie pro zjištění průměrné molekulové hmotnosti a změn v distribuci molekulové hmotnosti), **spektroskopické metody** (např. UV spektroskopie, IR spektroskopie, NMR, hmotnostní spektroskopie, atomová absorpční spektroskopie pro zjištění obsahu katalyzátoru, těžkých kovů), **teplotní analýza** (např. DSC pro zjištění skelného přechodu, rozpětí tavení nebo měknutí)



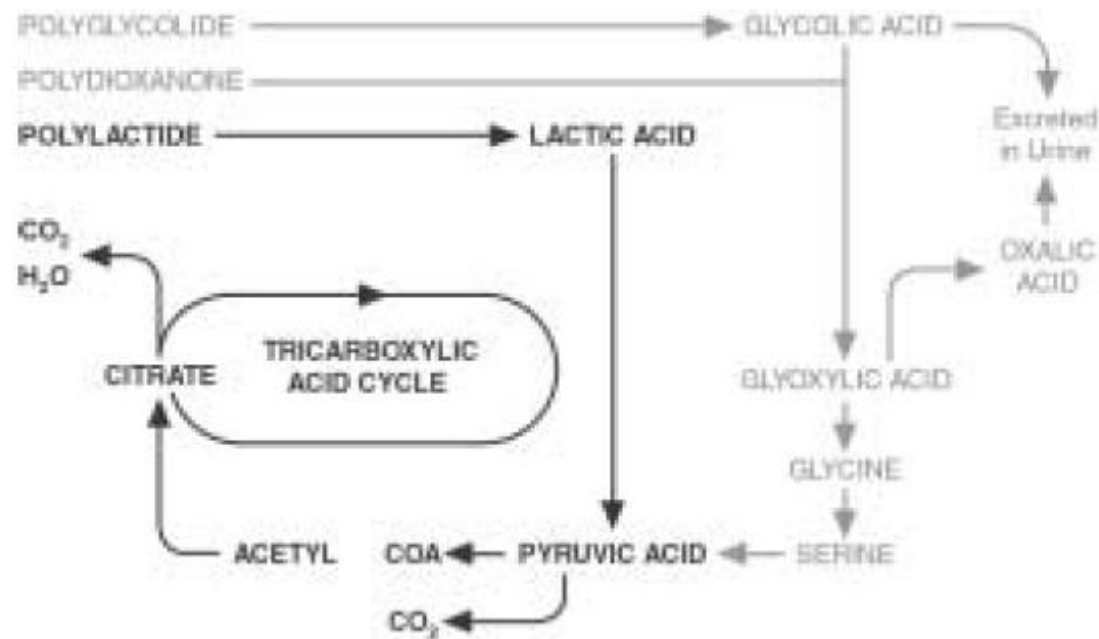
Biokompatibilita a její testování

Nechtěná degradace materiálů

- **Problém nechtěné degradace keramických biomateriálů řeší norma ČSN EN ISO 10993-14**

Biokompatibilita a její testování

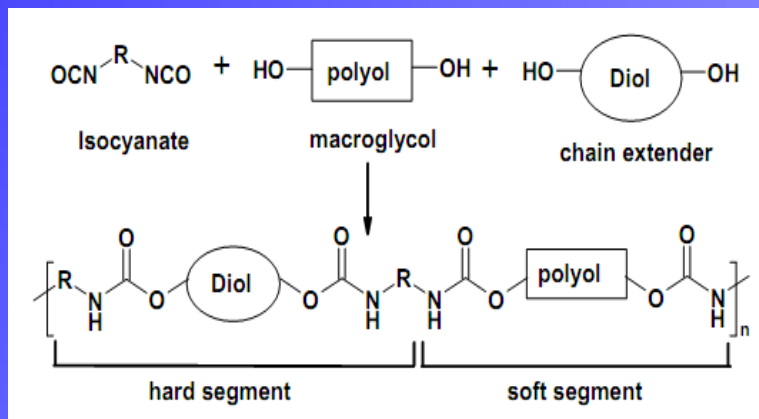
Chtěná degradace materiálů - polydioxanonu



Biokompatibilita a její testování

Chtěná degradace materiálů – alifatického polyuretanu

- Termoplastický degradovatelný polyuretan složený z:
 - fragmentovatelného L,D-lactide / ϵ -caprolactone 5-block polyuretanu tvořícího soft segmenty + chain extender;
 - uniformního uretanového segmentu složeného z 1,4-butanediolu (BDO) and 1,4-butandiisocyanatu (BDI) tvořícího hard segmenty.

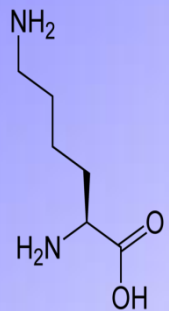


Biokompatibilita a její testování

Chtěná degradace materiálů – alifatického polyuretanu

- Asplund B. 2007. Biodegradable Thermoplastic Elastomers. Acta Universitatis Upsaliensis.
- 1,4-butanediisocyanate degraduje hydrolyticky na dva diaminy – lysin a putrescin. Lysin je aminokyselina a putrescine je přirozeně se vyskytující látka považovaná za důležitou pro buněčný růst.

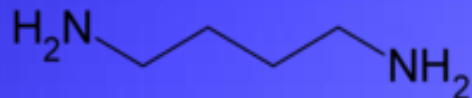
Lysin je esenciální AK. Hraje roli v produkci karnitinu, což je látka odpovídající za metabolizaci mastných kyselin.



Biokompatibilita a její testování

Chtěná degradace materiálů – alifatického polyuretanu

- Asplund B. 2007. Biodegradable Thermoplastic Elastomers. Acta Universitatis Upsaliensis.
- Putrescin (diaminobutan)



Putrescin je syntetizován v malých kvantech živými buňkami. Reakce je katalyzována ornitin dekarboxylázou. Je jednoduchým zástupcem polyaminů a je považován za buněčný růstový faktor.



Reakce organismu na biomateriály – zánět, biokompatibilita a její testování

Nechtěná degradace materiálů – systémové účinky

- **Systémové efekty**, zejména u korozních produktů lze rozdělit na:
 - **karcinogenní** (ionty Ni^{2+} , Co^{2+} , Cr^{6+} , vinylchlorid;
 - **metabolické** (biologické efekty nízkých dávek iontů kovů – fyziologických/Na,K,Ca; esenciálních/Co,Cu; toxických/Pb, Cd; neutral/Ti,Nb/Ta;)
 - **imunologické** (evokace B- i T-lymfocytární odpovědi – Ab+Ag komplex, hypersenzitivita jako astma nebo kopřivka;
 - **bakteriologické** (potenciální zcitlivění vůči bakteriálním infekcím v důsledku uvolňování Fe a Cr. Cr se váže na transferrin a ještě zvyšuje hladinu Fe okolo implantátu = vhodné prostředí pro množení bakterií; korozní produkty celkově suprimují chemotaxi a tudíž nespecifickou imunitu).

Praktické aspekty biomateriálů

Sterilizace implantátů vyrobených z biomateriálů

(Med.Devices and Diagnostic Industry, March 2006)

Sterilizing Plastic	Sterilizing Response	Sterilizing Response	Sterilizing Response	Sterilizing Response
Acetal	Good	No	Good	Good
Acrylic	Poor	Good	Good	—
Acrylonitrile-butadiene styrene	Varies ^a	Good	Varies	—
High-density polyethylene	Good	Good	Good	—
Nylon	Varies ^a	Good	Good	No
Polycarbonate	Varies	Good	Good	Good
Polyester	Poor	Good	Good	—
Polyethylene	Poor ^a	Good	Good	—
Polyglycolic acid	No	No	Good	—
Polymethyl pentene	Good	Poor	Good	OK, no load
Polypropylene	Good	Varies	Good	OK, no load
Polypropylene and polyethylene copolymer	Good	Good	Good	OK, no load
Polystyrene	Poor	Good	Good	—
Polysulfone	Good	Good	Good	Yes
Polyurethane	Poor	Good	Good	—
Polyvinyl chloride	Varies ^a	Varies	Good	—
Polyvinylidene fluoride	Good	Good	Good	—
Silicone	Good	Good	Good	Low temp.
Teflon	Varies	No	Good	OK

Děkuji vám za pozornost

