

Załącznik nr 3.

dr inż. Witold Sujka
TRICOMED SA
ul. Świętojańska 5/9
93-493 Łódź
tel. +48 42 689-65-22
e-mail: witold.sujka@tricomed.com

OPRACOWANIE INNOWACYJNYCH MATERIAŁÓW I WYROBÓW WŁÓKIENNICZYCH DO ZASTOSOWAŃ MEDYCZNYCH

Autoreferat do wniosku habilitacyjnego

Łódź, dn. 11.04.2019

Witold Sujka

Spis treści

1. Dane personalne	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe	3
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu:	3
4. Wskazane osiągnięcia	3
a) Tytuł osiągnięcia naukowego	3
b) Cytowane w Autoreferacie oryginalne naukowe prace twórcze stanowiące podstawę wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego (tytuł, autorzy, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy).	3
c) Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania	6
I. Przedmowa	6
II. Wstęp	6
III. Charakterystyka surowców stosowanych w realizowanych pracach badawczo-rozwojowych, które mają zastosowanie w wytwarzaniu końcowych wyrobów medycznych	8
IV. Hipoteza badawcza	12
V. Implanty medyczne – od projektowania po produkty wdrożone na rynek	12
VI. Materiały opatrunkowe – od projektowania po produkty wdrożone na rynek	29
VII. Materiały do presoterapii	38
VIII. Wyroby inkontynentne	45
IX. Badania biologiczne i badania kliniczne	50
X. Przyszłość i perspektywy tekstylnych wyrobów medycznych	55
XI. Podsumowanie	56
XII. Literatura	57
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych	60
5.1. Wykaz innych (nie wchodzących w skład tematyki habilitacyjnej) opublikowanych prac naukowych	60
A) Publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR)	60
B) Monografie, publikacje naukowe w czasopismach międzynarodowych lub krajowych innych niż znajdujące się w bazie Journal Citation Reports (JCR)	60

1. Dane personalne:

IMIĘ I NAZWISKO: Witold Sujka

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe (z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej)

2008	Politechnika Łódzka, Wydział Inżynierii Procesowej i Ochrony Środowiska Uzyskany stopień: doktor nauk technicznych w zakresie inżynierii chemicznej Promotor: Prof. dr hab. inż. Roman Zarzycki Tytuł rozprawy doktorskiej: Adsorpcja jonów Cu^{2+} i Ag^+ w hydrożelowych granulach chitozanowych
2000	Politechnika Łódzka, Wydział Inżynierii Procesowej i Ochrony Środowiska Kierunek Inżynieria Środowiska Uzyskany stopień: magister inżynier Promotor: Prof. dr hab. inż. Roman Zarzycki Tytuł pracy dyplomowej: Usuwanie wybranych substancji chemicznych za pomocą kulek chitozanowych

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu:

Kariera zawodowa:

- 2006 – 2007 Tricomed SA, Specjalista ds. badawczo-rozwojowych;
- 2007 – 2008 Firma farmaceutyczna Nobilus Ent, Kierownik Pracowni Rozdziałów Chromatograficznych;
- 2008 – 2009 – Tricomed SA, Kierownik Działu Badawczo-Rozwojowego,
- 2009 – 2012 – Tricomed SA, Członek Zarządu ds. badawczo-rozwojowych,
- 2012 – obecnie – Prezes Zarządu Spółki Tricomed SA.

4. Wskazane osiągnięcia wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. W Dz. U. z 2016 r. poz. 1311):

a) Tytuł osiągnięcia naukowego:

OPRACOWANIE INNOWACYJNYCH MATERIAŁÓW I WYROBÓW WŁÓKIENNICZYCH DO ZASTOSOWAŃ MEDYCZYNYCH

b) Cytowane w Autoreferacie oryginalne naukowe prace twórcze stanowiące podstawę wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego (tytuł, autorzy, rok wydania, nazwa wydawnictwa, recenzenci wydawniczy).

Podstawę osiągnięcia stanowi cykl 17 oryginalnych publikacji w tym jednego artykułu przeglądowego, 6 patentów oraz 2 zgłoszeń patentowych. Kopie publikacji oraz oświadczenia współautorów zostały zamieszczone w załącznikach, odpowiednio 6 i 7.

* autor do korespondencji

- H1.** Treatment of very large cranial defects with individually shaped polypropylene polyester knitwear prostheses - series of 11 cases.
Kasprzak P., Tomaszewski G., **Sujka W.**, Kotwica Z., Stoma F., Kwinta B., Moskala M., Papierz T., Wójcik R., Zwoliński J., Trojanowski T., *J Neurosurgical Sci.*, **2015**, 1-10; IF₂₀₁₅ = 1.767
- H2.** PMCF evaluation of efficiency, safety and silver ion secretion from the *Journal of Neurosurgical Sciences*, **2015** TROMBOGUARD haemostatic first aid tactical dressing.
Witkowski W., Surowiecka-Pastewka A., **Sujka W.**, Matras-Michalska J., Bielarska A., Stępniać M., *Lekarz Wojskowy*, **2015**, 93(4), 301-314; IF = brak
- H3.** Issues Regarding the Design of Textile Compression Products for Small Body Circumferences.
Ilska A., Kowalski K., Kłonowska M., Kowalski T.M., **Sujka W.**, *FIBRES & TEXTILES in Eastern Europe*, **2016**, 6(120), 116-120; IF₂₀₁₆ = 0.566
- H4.** Sorption of copper by chitosan hydrogel: Kinetics and equilibrium.
Modrzejewska Z., Rogacki G., **Sujka W.**, Zarzycki R., *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, **2016**, 109, 104-113; IF₂₀₁₆ = 2.826
- H5.** Influence of a Compression Garment on Average and Local Changes in Unit Pressure.
Kowalski K., Karbowski K., Kłonowska M., Ilska A., **Sujka W.**, Tyczyńska M., Włodarczyk B., Kowalski T.M., *FIBRES & TEXTILES in Eastern Europe*, **2017**, 6(126), 68-74; IF₂₀₁₇ = 0.577
- H6.** Using a 3D Body Scanner in Designing Compression Products Supporting External Treatment.
Ilska A., Kowalski K., Kłonowska M., Kuzański W., Kowalski T.M., **Sujka W.**, *FIBRES & TEXTILES in Eastern Europe*, **2017**, 5(125), 107-112; IF₂₀₁₇ = 0.577
- H7.** Designing seamless compression products supporting the process of external treatment on numerically controlled flat knitting machines.
Kowalski K., Karbowski K., Kłonowska M., Prążyńska A., **Sujka W.**, Kowalski T.M., *FIBRES & TEXTILES in Eastern Europe*, **2018**, 4(130), 75-81; IF₂₀₁₈ = 0.577
- H8.** Methods of evaluating knitted fabrics with elastomeric threads in the design process of compression products.
Kowalski K., Kłonowska M., Ilska A., **Sujka W.**, Tyczyńska M., *FIBRES & TEXTILES in Eastern Europe*, **2018**, 3(129), 60-65; IF₂₀₁₈ = 0.577
- H9.** An industrial scale synthesis of biodegradable soluble in organic solvents butyric-acetic chitin copolyesters.
Draczyński Z., Boguń M., **Sujka W.**, Kolesińska B., *Advances in Polymer Technology*, **2018**, 1-12; IF₂₀₁₈ = 2.073
- H10.** Analysis of openwork knitwear used for the hernia mesh manufacturing.
Draczyński Z., Chmielewska M., Mikołajczyk Z., Modrzejewska Z., **Sujka W.**, *FIBRES & TEXTILES in Eastern Europe*, **2018**, 26, (6:132) 77; 86 - IF₂₀₁₈ = 0.577
- H11.** The analysis of structure and physicochemical properties of yarns used for manufacturing hernia meshes.
Draczyński Z., Chmielewska M., Boguń M., **Sujka W.**, *AUTEX Research Journal*, **2018**, DOI: 10.15/15aut-2018-0016; IF₂₀₁₈ = 0.957

- H12.** Analysis of structure and properties of antibacterial vascular patch used in abdominal aorta aneurysm surgeries.
Draczyński Z., Gąsiorowski T., Boguń M., Kolesińska B., **Sujka W.**, *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*, **2018**, JABFM-D-17-00162R1, DOI: 10.1177/22808000187938; IF₂₀₁₈ = 1.397
- H13.** Comparative safety testing (acute systemic toxicity in mice) of two materials prepared from polypropylene -polyester (Codubix S) or acrylate resin (Mendec Cranio) used for manufacturing of prosthesis of calvaria.
Sujka W.*, Latańska I., Stępnik M., Sitarek K., Kasprzak P., *FIBRES & TEXTILES in Eastern Europe*, **2019**, DOI: 10.5604/01.3001.0013.1427, IF₂₀₁₈ = 0.577
- H14.** Comparison of impact resistance of knitted prosthesis (Codubix) with acrylic cements.
Sujka W.*, Draczyński Z., Rutkowski J., Karbowski K., Gąsiorowski T., Kasprzak P., *FIBRES & TEXTILES in Eastern Europe*, **2019**, DOI: 10.5604/01.3001.0013.1569, IF₂₀₁₈ = 0.577
- H15.** Preparation Method of Porous Dressing Materials Based on Butyric-Acetic Chitin Co-Polyesters
Draczyński Z., Kolesińska B., Latańska I., **Sujka W.***, *Materials*, **2018**, 11, 2359; IF₂₀₁₈ = 2.467
- H16.** Chitosan and its derivatives - biomaterials with diverse biological activity for manifold applications.
Paul P., Kolesińska B., **Sujka W.**, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **2018**,
DOI: 10.2174/1389557519666190112142735; IF₂₀₁₈ = 2.645
- H17.** Influence of porous dressings on the basis of butyric-acetic chitin co-polymer on biological processes in vitro and in vivo
Sujka W.*, Draczyński Z., Kolesińska B., Latańska I., Jastrzębski Z., Rybak Z., Żywicka B., *Materials*, **2019**, 12(6), 970; DOI: 10.3390/ma12060970; IF₂₀₁₈ = 2.467
- HP1.** P. 426084 Dwuwarstwowa dzianina rządkowa przeznaczona na wyroby uciskowe., Kowalski K., Kłonowska M., **Sujka W.** – zgłoszenie patentowe z dnia 27.06.2018.
- HP2.** P.425438 Artykuł chłonny i sposób wytwarzania artykułu chłonnego. Włodarczyk B., **Sujka W.** – zgłoszenie patentowe z dnia 30.04.2018.
- HP3.** P. 422174 Dzianina do zastosowań chirurgicznych oraz sposób wytwarzania dzianiny do zastosowań chirurgicznych. **Sujka W.**, Chmielewska M., Matras-Michalska J., Gąsiorowski T., Mikołajczyk Z., Kopias K., Pieklak K., Golczyk A. z dnia 10.07.2017.
- HP4.** P.420802 Sposób wytwarzania karbików centrycznych protez naczyniowych. Dobrowolska A., **Sujka W.**, Gąsiorowski T. z dnia 10.03.2017,
- HP5.** P.416962 Proteza ubytku kości oczodołu i sposób wytwarzania protezy ubytku kości oczodołu. Karbowski K., **Sujka W.**, Matras-Michalska J., Gąsiorowski T. z dnia 25.04.2016
- HP6.** P.404249 Opatrunek z estrów chityny i sposób wytwarzania opatrunku z estrów chityny. Draczyński Z., Szosland L., Janowska G., **Sujka W.**, Rogaczewska A. z dnia 07.06.2013.
- HP7.** P.391310 Opatrunek przyspieszający ziarninowanie, sposób wytwarzania opatrunku przyspieszającego ziarninowanie. Rogaczewska A., Pluta A., Gąsiorowski T., **Sujka W.**, Szymczyk P. z dnia 24.05.2010.
- HP8.** P.412786 Sposób wytwarzania opatrunku przyspieszającego ziarninowanie w postaci aerozolu. Rogaczewska A., Pluta A., Gąsiorowski T., **Sujka W.**, Szymczyk P. z dnia 24.05.2010.

c) Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

I. Przedmowa

Zaprezentowany cykl siedemnastu oryginalnych publikacji (H1-H17), w tym jednej pracy przeglądowej (H16) oraz 6 patentów krajowych i 2 zgłoszeń patentowych (HP1-HP8) z zakresu wytwarzania materiałów i struktur włókienniczych, użytecznych w medycynie, dotyczy kompleksowego podejścia do projektowania obejmującego wytwarzanie produktów w skali laboratoryjnej oraz proces powiększania skali, aż po wprowadzanie na rynek nowych wyrobów medycznych. Przedstawione prace powstały dzięki realizacji badań przemysłowych i prac rozwojowych zleconych przez TZMO SA, czy też na potrzeby firmy Tricomed SA. Wyniki przedmiotowych prac zostały wykorzystane w praktyce i znajdują swoje odzwierciedlenie w postaci użytecznych produktów dostępnych na rynku.

II. Wstęp

Wprowadzenie na rynek nowych wyrobów medycznych, do których należą biomateriały i opatrunki, przed dopuszczeniem do obrotu podlegają bardzo wysokiemu reżimowi, zarówno produkcyjnemu jak i badawczemu, który związany jest ze spełnieniem wielu wymagań normatywnych. Głównym i ciągle obowiązującym dokumentem dotyczącym wyrobów medycznych jest dyrektywa 93/42/EWG, z dnia 14 czerwca 1993, która ma zostać zastąpiona nowym Rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/745 z dnia 5 kwietnia 2017r. Implementacja wymagań zawartych w tych dokumentach, w trakcie opracowywania wyrobu medycznego powoduje, że procedura jest długotrwała i kosztowna. Średni czas wprowadzenia wyrobu medycznego na rynek wynosi 5 lat, zaś koszty sięgają 1.5 miliona PLN. Związane jest to z faktem, że cały proces obejmuje badania podstawowe, badania przemysłowe oraz prace rozwojowe. Równoległe z procesem badawczym, dotyczącym wytwarzania i badania właściwości potencjalnych wyrobów medycznych, konieczne jest prowadzenie analizy ryzyka produktów (wg PN-EN ISO 14971:2012), które mają trafić na rynek komercyjny.

Dodatkowo, w przypadku wykorzystania w procesie produkcyjnym materiałów pochodzenia odzwierzęcego konieczne jest uwzględnienie wymagań normy PN-EN ISO 22442-1:2016. Projektując badania biologiczne, niezbędne do wprowadzenia wyrobu medycznego na rynek, wymagane jest postępowanie zgodnie z normą PN-EN ISO 10993-1:2010, która dotyczy wyboru właściwych badań obejmujących cytotoksyczność, drażnienie, uczulenie, toksyczność subchroniczną, toksyczność systemową, genotoksyczność, efekt po-implantacyjny, hemokompatybilność, mutagenność, i inne, zaś wybór obowiązujących badań uzależniony jest od miejsca implantacji i czasu kontaktu z organizmem ludzkim. Kolejnym bardzo ważnym zagadnieniem dotyczącym wyrobu medycznego jest jego jałowość. Wybór rodzaju metody sterylizacji uzależniony jest od postaci materiałów i surowców, z których wykonany jest wyrób. Stwarza to oczywiście wiele problemów dla projektujących takie wyroby, a czasami nawet jest przyczyną zaniechania prac nad wprowadzaniem nowych rozwiązań. Istotnym elementem w pracach rozwojowych jest również system opakowaniowy, determinowany rodzajem wyrobu i stosowanej sterylizacji (PN-EN ISO 11137-1:2015, PN-EN ISO 11135:2014, PN-EN ISO 11138-3:2017). Określenie właściwego czasu przydatności do użycia projektowanego wyrobu jest również kluczowym parametrem. Oprócz naturalnego starzenia się wyrobu w czasie rzeczywistym, wykonuje się badania przyspieszonego starzenia wg normy ASTM F 1980-16. Ostatnim etapem procesu wprowadzania wyrobu medycznego na rynek są oczywiście badania kliniczne,

wykonane zgodnie z Dobrą Praktyką Klinikzną i normą PN-EN ISO 14155:2012. Całość prac projektowych i produkcyjnych musi odbywać się zgodnie ze standardami ISO 13 485:2016. Z uwagi na wzrastające koszty procesu projektowania wyrobów medycznych, producenci poszukują na rynku wyrobów ekwiwalentnych takich produktów, które posiadają znak bezpieczeństwa CE, z dostępnymi wynikami badań klinicznych, na bazie których można dokonać oceny klinicznej. W takim przypadku, poprzez przeprowadzenie wielu badań porównawczych, należy udowodnić ekwiwalencję właściwości wyrobu projektowanego do produktu istniejącego na rynku.

Techniki włókiennicze już od lat mają szerokie zastosowanie w medycynie i z powodzeniem stosowane są w leczeniu wielu schorzeń i dysfunkcji u ludzi i zwierząt. Wspomnieć należy o kilku wyrobach dzianych stosowanych w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu w ginekologii, w leczeniu przepuklin, czy też w neurochirurgii i wielu innych specjalizacjach. Polimery, które są doskonałym materiałem do produkcji włókien oraz nitek monofilamentowych, czy też multifilamentowych oraz przędz odcinkowych, znalazły szerokie zastosowanie w przemyśle włókienniczym.

Mianem materiałów polimerowych określa się substancje naturalne lub syntetyczne, których cechami charakterystycznymi są niska gęstość, odporność na korozję, a także, w znacznej części przypadków – brak zdolności do przewodzenia prądu elektrycznego. Ze względu na budowę chemiczną, polimery klasyfikuje się jako związki wielkocząsteczkowe, zbudowane z makrocząsteczek organicznych lub nieorganicznych, które łączą się w formę łańcucha polimerowego za pomocą oddziaływań kowalencyjnych, koordynacyjnych, wodorowych i jonowych. Od charakteru wiązania występującego pomiędzy merami zależą ich właściwości mechaniczne, fizykochemiczne, przetwórcze i użytkowe polimerów. Wyróżnia się grupę polimerów pochodzenia naturalnego oraz grupę polimerów pochodzenia syntetycznego. Polimery pochodzenia naturalnego dzielą się na trzy klasy: polisacharydy, białka i poliestry. Wśród polisacharydów najbardziej znanymi substancjami są: kwas hialuronowy, chityna i chitozan, celuloza, natomiast wśród białek kolagen i elastyna.

Polimery syntetyczne otrzymuje się w wyniku kontrolowanych reakcji chemicznych, takich jak poliaddycja, polikondensacja, polimeryzacja addycyjna, kontrolowana polimeryzacja rodnikowa z przeniesieniem atomu.

Ze względu na kontakt materiałów polimerowych z ciałem pacjenta muszą one spełniać kilka wymogów: powinny zachować swoje właściwości fizykochemiczne pomimo oddziaływania na nie temperatury w trakcie sterylizacji, detergentów, promieniowania rentgenowskiego czy środków aseptycznych i innych. Polimery, jak większość materiałów, po pewnym czasie eksploatacji mogą ulegać degradacji, dlatego istotne jest też, aby produkty ich rozkładu nie wywoływały u pacjentów stanów zapalnych, reakcji alergicznych, immunologicznych, czy jakichkolwiek innych interakcji z organizmem.

W przypadku stosowania biopolimerów w medycynie, konieczne jest prowadzenie badań dotyczących ich właściwości powierzchniowych oraz biologicznych otrzymywanych z nich materiałów, jak również odpowiednia, czyli „celowana” adhezja komórek. Najnowsze prace naukowe dotyczą oceny zachowania się komórek na powierzchni materiałów, co pomaga w ustaleniu odpowiedzi komórki i umożliwia kształtowanie powierzchni materiału w kierunku stymulacji zachowania tkanek, a zatem otrzymywania implantów o ściśle określonych właściwościach (inteligentne materiały). Inżynieria tkankowa proponuje nowe alternatywne rozwiązania zmieniające sposób podejścia do leczenia przy pomocy przeszczepów oraz ubytków narządów czy tkanek. Kluczową rolę odgrywają tu materiały polimerowe, służące do mechanicznego wsparcia dla tkanek i narządów, a głównym zastosowaniem jest uzyskiwanie funkcjonalnego materiału biologicznego, który będzie w stanie zastąpić lub zregenerować uszkodzoną tkankę w organizmie i przywrócić jej pierwotną funkcję. Materiały te powinny charakteryzować się zatem architekturą przypominającą tkankę naturalną wraz z jej właściwościami mechanicznymi.

III. Charakterystyka surowców stosowanych w realizowanych pracach badawczo-rozwojowych, które mają zastosowanie w wytwarzaniu końcowych wyrobów medycznych

W opracowaniu zawarto wstęp teoretyczny dotyczący właściwości stosowanych w badaniach surowców i materiałów. Wynika to z faktu, że w większości przypadków substraty poddawane były licznym procesom fizycznym i chemicznym, co było konieczne do opracowania metod wytwarzania finalnych produktów. Tak więc, zasadne wydawało mi się wprowadzenie tego rozdziału, gdyż opisane poniżej związki są substratami w procesie wytwarzania, a właściwości fizyko-chemiczne, czy to na etapie przygotowań wstępnych, czy już w procesie technologicznym, podlegały modyfikacjom poprzez stosowanie różnorodnych obróbek celem uzyskania produktu o pożądanym cechach.

III.1. Materiały naturalne

III.1.1. Celuloza

Celuloza jest naturalnym polisacharydem. Tworzy długie, nierozgałęzione łańcuchy, składające się z reszt β -D-glukopiranozowych połączonych wiązaniem β -1,4-glikozydowym, utworzonym między atomami węgla C1 i C4 sąsiadujących merów. Krystaliczna budowa celulozy i jej stopień krystaliczności determinuje właściwości fizykochemiczne materiałów celulozowych. Im większy stopień krystaliczności, tym większa wytrzymałość na rozerwanie, sprężystość, twardość, natomiast maleje giętkość, rozciągliwość i zdolność pęcznienia. Najczęściej spotykaną odmianą jest celuloza I (rodzima), która charakteryzuje się równoległym ułożeniem łańcuchów. Celuloza II jest najbardziej stabilną termodynamicznie odmianą o przeciw-równoległym ułożeniu łańcuchów. Średni stopień polimeryzacji, określający liczbę reszt β -D-glukopiranozowych w łańcuchu celulozowym, waha się w szerokich granicach: 2000 do 10000, przy czym, najczęściej jego wartość wynosi 4000-6000. Stopień polimeryzacji celulozy wywiera duży wpływ na właściwości mechaniczne. Gdy jest on niski, celuloza nie ma właściwości włóknotwórczych i materiał posiada bardzo niską wytrzymałość mechaniczną. Wytrzymałość mechaniczna wzrasta wraz ze wzrostem stopnia polimeryzacji i może dochodzić do 980 MPa. Właściwości chemiczne celulozy związane są z jej strukturą. Obecność trzech grup hydroksylowych determinuje reaktywność chemiczną celulozy. Ulega ona reakcjom estryfikacji [1], eteryfikacji [2], hydrolizie i innym reakcjom, co pozwala na tworzenie nowych pochodnych celulozy. Podatność na hydrolizę jest odwrotnie proporcjonalna do stopnia polimeryzacji i stopnia krystaliczności, prowadząc do degradacji celulozy i otrzymywania polisacharydów o mniejszym stopniu polimeryzacji, oligosacharydów, i w końcu do glukozy. Celuloza rodzima jest materiałem włóknistym, będącym zbiorem elementarnych fibryl o średnicy 1.5-3.0 nm, i długości 100 nm, oraz ich agregatów mikro- i makrofibrylarnych, tworzących zorientowaną strukturę. Najważniejszym zastosowaniem celulozy jest produkcja włókien i folii celulozowych dla przemysłu opakowaniowego, papierniczego, spożywczego czy medycznego. Włókna celulozowe są również ważnym surowcem dla przemysłu włókienniczego.

Omówienie właściwości celulozy wynika z faktu, że jest to surowiec do zmodyfikowanych przeze mnie wyrobów inkontynentnych, będących przedmiotem zgłoszenia patentowego [HP2].

III.1.2. Kwas alginowy i jego pochodne

Alginiiny (sole kwasu alginowego) są składnikiem budulcowym alg oraz egzopolisacharydem bakterii. Naturalne pochodzenie alginianów sprawia, że skład kopolimeru, sekwencja i masy cząsteczkowe zmieniają się w zależności od źródła i gatunku producenta. Alginiiny są nierozgałęzionymi polisacharydami połączonymi wiązaniami 1 $\rightarrow$ 4 glikozydowymi, złożonymi z kwasu β -D-mannuronowego (M) oraz jego C-5 epimeru kwasu α -L-gulonowego (G). Cechą charakterystyczną alginianów jest zdolność chelatowania dwuwartościowych kationów, prowadząca do tworzenia hydrożeli. Tworzenie żelu jest powodowane przez

interakcje między blokami G, które wiążą się, tworząc ściśle oddziaływujące węzły (sieciowanie jonowe, crosslinking) w obecności dwuwartościowych kationów [3]. Oprócz bloków G, w sieciowaniu jonowym biorą udział również bloki MG, tworząc relatywnie słabsze struktury supramolekularne [4]. Tak więc, alginiany o wyższej zawartości G tworzą trwalsze hydrożele. Alginiany zawierające w przewodzie blok M tworzą żele elastyczne i miękkie, natomiast w przypadku, gdy dominującym blokiem jest kwas α -L-guluronowego, tworzone są żele twarde. W reakcji grupy karboksylowej kwasu α -L-guluronowego z dwuwartościowym jonem metalu, możliwe jest zamknięcie jonu w przestrzeni między dwoma sąsiednimi jednostkami merycznymi, co finalnie prowadzi do tworzenia struktury „egg-box” („jajko w wytłaczance”), która utrudnia wymianę jonów wapnia na jony sodu. Dlatego też, jeżeli w żelu przeważają bloki G, to określane są jako twarde, natomiast żele z przewagą bloków M nazywane są żelami miękkimi [5]. Alginian wapnia jest popularnym materiałem do wytwarzania matryc stosowanych w unieruchamianiu substancji aktywnych (kapsułkowanie) [6]. Metoda ta jest wykorzystywana w medycynie, przemyśle farmaceutycznym, kosmetycznym i chemicznym [7], w systemach kontrolowanego uwalniania substancji czynnych (np. enzymów, leków) i konstruowaniu sztucznych organów. Sztandarowym przykładem może być wykorzystanie żeli alginianowych w enkapsulacji wysepek Langerhansa w leczeniu cukrzycy [8].

Omówienie właściwości alginianów wynika z faktu, że są one surowcem wykorzystanym w projektowanych przeze mnie opatrunkach [H2].

III.1.3. Chityna i jej pochodne

Chityna jest polisacharydem zbudowanym z resztek glukozaminy połączonych wiązaniami β -1,4-glikozydowymi. Do prac laboratoryjnych i celów przemysłowych pozyskuje się ją głównie z morskich bezkręgowców takich jak: kraby, krewetki, homary oraz kryl. Metody izolowania chityny ze źródeł naturalnych są ściśle zależne od wyboru organizmu, z którego izolowana jest chityna. Polisacharyd ten ma podobną strukturę do celulozy. Różni się obecnością grupy acetyloamidowej ($-\text{NHCOCH}_3$) w miejscu jednej z grup hydroksylowych. Przekłada się to na tworzenie silniejszych, międzycząsteczkowych wiązań wodorowych, co skutkuje większą wytrzymałością mechaniczną chityny w stosunku do celulozy [9].

Chityna, w zależności od źródła pochodzenia, może występować w trzech odmianach amorficznych: α , β i γ . Najbardziej rozpowszechniona jest α chityna. Uporządkowana struktura krystaliczna chityny ogranicza jej rozpuszczalność w powszechnie stosowanych rozpuszczalnikach, a tym samym zmniejsza jej wykorzystanie. α -Chityna jest umiarkowanie rozpuszczalna w: wodnym roztworze tiomocznika i mocznika, roztworze 5% LiCl/DMAC, niektórych cieczach jonowych, heksafluoroacetonie, heksafluoro-2-propanolu, kwasie metanosulfonowym [10]. Chityna nie wykazuje efektu cytotoksycznego *in vitro*, jest fizjologicznie obojętna, biodegradowalna, posiada właściwości antybakteryjne oraz wysokie powinowactwo do białek. Najczęściej modelowana jest do formy żelu, membran, włókien, filmów polimerowych lub jest składnikiem blend polimerowych. Chityna, poddana deacetylacji metodami chemicznymi lub enzymatycznymi, tworzy chitozan (konieczne jest osiągnięcie 50% stopnia deacetylacji), który charakteryzuje się znacznie lepszą rozpuszczalnością w wodnych roztworach kwasów, zwłaszcza organicznych. Właściwości fizykochemiczne chitozanu zależą od pochodzenia chityny, będącej substratem do tworzenia chitozanu oraz warunków deacetylacji, co bezpośrednio przekłada się na stopień deacetylacji, ciężar cząsteczkowy oraz podatność na biodegradację. Modyfikacje chemiczne chitozanu (alkilowanie, hydroksyalkilowanie, acylowanie, fosforylacja, siarczanowanie i wiele innych) pozwalają na modulowanie właściwości użytkowych polimerów [11].

W swoich badaniach wykorzystałem zdolność chitozanu do kompleksowania jonów metali. W przeprowadzonych pracach badawczych [H4] wykazałem, że możliwe jest modelowanie procesu sorpcji i desorpcji z wykorzystaniem właściwych algorytmów. Praktycznym wykorzystaniem tych badań

jest możliwość sterowania procesem unieruchomienia jonów metali o działaniu antybakteryjnym i kontrolowane ich uwalnianie [H1 i H4]. Uzupełnieniem oryginalnych prac badawczych dotyczących właściwości użytkowych chitozanu jest również zaakceptowana praca przeglądowa [H16] dotycząca wykorzystania modyfikowanych pochodnych chitozanu.

Inne podejście, do zwiększenia potencjału użytkowego chityny, polega na estryfikacji grup hydroksylowych polisacharydu, celem wbudowania różnorodnych podstawników, a tym samym wpływania na właściwości fizyczne, chemiczne oraz biologiczne estrów chityny. Jedną z metod pozwalającą na modulowanie właściwości chityny jest jej estryfikacja, prowadząca do pochodnych karboksymetylochityny lub *N,N*-dikarboksymetylochitozanu, przy użyciu kwasu monochlorooctowego lub monochloropropionowego i następczej reakcji podstawienia chlorowca grupą hydroksylową. Modyfikacja prowadzi do utraty supramolekularnej struktury chityny i tworzenia pochodnych rozpuszczalnych w wodzie [12]. Znane są również acetylowane pochodne chityny, które otrzymywane były w reakcji z bezwodnikiem octowym w obecności kwasowego katalizatora, jednak właściwości fizykochemiczne finalnych pochodnych nie były zadowalające [13]. Podejmowano także próby uzyskania difunkcjonalizowanych pochodnych chityny (dwa rodzaje grup przyłączonych do biopolimeru). Znana jest też metoda otrzymywania zarówno mono- oraz diestrów chityny pod działaniem bezwodników: kwasu octowego i masłowego w obecności katalizatora kwasowego. Finalnym produktem reakcji była mieszanina octanu chityny, maślanu chityny oraz octano-maślanu chityny [14]. Dibutyrylochityna to nowoczesny biodegradowalny biomateriał, najślawniejsza pochodna chityny, która otrzymywana jest w reakcji estryfikacji. Pochodna DBC otrzymywana jest w wyniku estryfikacji chityny za pomocą bezwodnika kwasu masłowego w obecności HClO_4 , i/lub kwasu metanosulfonowego jako katalizatora procesu w warunkach heterogenicznych. DBC charakteryzuje się znaczącą odpornością na degradację pod wpływem różnorodnych czynników: jest odporna na działanie promieniowania γ , a degradacja enzymatyczna pod działaniem lizozymu lub ekonazy CE zachodzi wolno. Aktywność biologiczna DBC związana jest z: wydłużeniem czasu krzepnięcia krwi, odpornością na działanie promieniowania gamma, co jest istotne z punktu widzenia sterylizacji radiacyjnej. Włókna z regenerowanej chityny i dibutyrylochityny nie wywołują działania cytotoksycznego, hemolitycznego, drażniącego i wywołują minimalną reakcję miejscową tkanek po implantacji [15].

W ramach przeprowadzonych badań stwierdziłem, że podobne właściwości do dibutyrylochityny posiada kopoliester butyrylowo-acetylowy chityny (ester kwasu masłowego i octowego o zróżnicowanym udziale masowym poszczególnych frakcji), a przy okazji daje to możliwość zmieniania parametrów surowca, jak i finalnego wyrobu medycznego. Wytwarzanie oraz wykorzystanie tego surowca jest przedmiotem oryginalnych prac badawczych [H9, H15].

III.2. Materiały syntetyczne

III.2.1. Poliestry

Poliestry są grupą polimerów zawierających wiązania estrowe w łańcuchu głównym. Charakteryzują się wyższą sztywnością i polarnością, w porównaniu do polimerów winylowych [16]. Najbardziej znanymi poliestrami są estry hydroksykwasów (kwas mlekowy, kwas glikolowy) oraz estry dioli z kwasami dikarboksylowymi (politereftaln etylenu) [17]. Włókna poliestrowe znalazły szerokie zastosowanie w chirurgii rekonstrukcyjnej powłok brzusznych, kardiochirurgii, chirurgii dziecięcej oraz chirurgii naczyniowej [18], co wynika z ich wysokiej trwałości, wytrzymałości mechanicznej oraz biologicznej obojętności i gładkości wewnętrznej powierzchni. Włókna poliestrowe, wskutek rozciągania i kurczenia się, nie tracą swoich właściwości, są odporne na ścieranie, działanie większość chemikaliów, posiadają właściwości hydrofobowe, tym samym charakteryzują się niską chłonnością wody, co w praktyce zapewnia szybkie schnięcie, dobrze sprawdzają się w trudnych warunkach klimatycznych (z zachowaniem kształtu).

W swoich badaniach poliestry stosowałem jako surowce do wytwarzania łąty naczyniowej, a także implantów kości czaszki [HP4, H12].

III.2.2. Poliuretany

Należą do grupy syntetycznych elastomerów. Poliuretany (w skrócie PUR lub PU) otrzymuje się w wyniku poliaddycji diizocyjanów aromatycznych lub alifatycznych ze związkami zawierającymi co najmniej 2 grupy hydroksylowe (np. diolami, polieterami, poliestrami) [19]. Właściwości poliuretanów są wypadkową różnych właściwości odpowiadających cechom izocyjanianów i polioli. Modyfikując skład PU można w sposób bardzo precyzyjny regulować właściwości fizykochemiczne powstającego poliuretanu. Ma to na celu uzyskanie materiału o różnej sztywności, elastyczności, czy wytrzymałości. Jednocześnie materiał ten nadaje się do założonych, często indywidualnych i specyficznych zastosowań. Sztywne pianki poliuretanowe (SPU) charakteryzują się wysokim stopniem usieciowania, niską gęstością pozorną oraz porowatą strukturą. Materiały te zalicza się do grupy najlepszych materiałów termoizolacyjnych, co wynika z niewielkiego przewodnictwa cieplnego gazu spieniającego oraz odpowiedniej struktury komórkowej [20]. Znane są również poliuretany charakteryzujące się nie tylko dobrymi właściwościami mechanicznymi, ale również wysoką biogodnością [21]. Stosowane są one w implantologii, głównie do wytwarzania implantów naczyń krwionośnych. Poliuretany takie stosuje się powszechnie w technologii protez lewej komory serca, bądź sztucznego serca, elementów sztucznych zastawek serca, jako dreny, a także protez naczyń krwionośnych, przełyku, tchawicy i piersi [22]. Znane są również biomedyczne nanokompozyty na bazie pochodnych PU: poli(uretanomocznik) i organofilowy montmorylonit (Cloisite 15A z Southern Clay Products Inc) tworzące układy interkalowane [23].

W swoich badaniach poliuretany stosowałem w postaci pianki stanowiącej bazę opatrunków chłonnych, a także do produkcji dzianin kompresyjnych [HP7, H2]. Poliuretany są także składnikiem przedz elastomerowych użytych do produkcji dzianin na ubranka kompresyjne [H3, H5, H6, H7, H8].

III.2.4. Polipropylen

Polipropylen (PP) to drugi z polimerów poliolefinowych, stosowany w medycynie w formie monofilamentu, wytworzonego metodą stopu lub w formie włókniny otrzymanej metodą melt blown (spod filiiery). PP jest wykorzystywany w medycynie regeneracyjnej głównie do leczenia rozległych przepuklin pachwinowych [24]. Jest polimerem termoplastycznym, o strukturze częściowo krystalicznej, ale o zwiększonej wytrzymałości, sztywności i wyższej temperaturze topnienia krystalitów przy niewielkiej gęstości. W zależności od budowy przestrzennej łańcucha makrocząsteczki PP wyróżnia się następujące odmiany polipropylenu: izotaktyczny, syndiotaktyczny i ataktyczny. W technologii otrzymywania polipropylenu o wysokiej wytrzymałości mechanicznej wykorzystuje się polimeryzację jonową, prowadzącą do tworzenia PP izotaktycznego. W procesie wytwarzania PP izotaktycznego stosowane są katalizatory SSC (ang. Single-Site Catalysts), charakteryzujące się obecnością aktywnych stereospecyficznych centrów, wskutek czego uzyskiwane są stereoregularne produkty o małym rozrzucie masy cząsteczkowej. W zależności od warunków wytwarzania, włókno polipropylenowe posiada stopień krystaliczności w zakresie od 50-65%. Stopień orientacji włókna wpływa na jego właściwości mechaniczne. Im większy stopień rozciągnięcia włókien, tym większa ich wytrzymałość na rozciąganie i wydłużenie względne przy zerwaniu. Włókna z polipropylenu charakteryzują się dobrą odpornością chemiczną, dużą wytrzymałością na zerwanie, elastycznością oraz małą gęstością [25].

Włókno to jest traktowane jako materiał wspomagający w konstrukcji kompozytów o balistycznych właściwościach ochronnych z uwagi na niską gęstość włókien. Promieniowanie jonizujące w PP inicjuje

powstawanie makrorodników, które są następnie odtwarzane w procesie oksydegradacji [26]. W wyniku procesu utleniania następuje degradacja materiału. Proces ten ma charakter łańcuchowy [27].

W swoich badaniach polipropylen stosowałem jako surowiec do wytwarzania implantów siatkowych a także kości oczodołu [HP3, HP5, H10, H11].

III.3. Inne dodatki

III.3.1. Srebro

Srebro posiada właściwości antybakteryjne, co sprawia, że jest powszechnym dodatkiem w wielu wyrobach. Istotnym faktem jest to, że drobnoustroje nie są w stanie uodpornić się na jego działanie, w przeciwieństwie do antybiotyków. Srebro może występować w różnych postaciach, nie mniej jednak uważa się, że tylko postać jonowa srebra działa bakteriobójczo. Każda inna postać srebra musi być „przetworzona” do postaci jonowej. Im ta droga jest krótsza, tym działanie antybakteryjne związków srebra jest wyższe. Stąd, srebro metaliczne o małych rozmiarach cząstek po utlenieniu i hydrolizie charakteryzuje się najwyższą aktywnością przeciwbakteryjną. Nanocząstki srebra oddziałują z błonowymi białkami, przez co aktywują ścieżki sygnałowe, prowadząc do zahamowania proliferacji komórek.

W swoich badaniach srebro jako dodatek bakteriostatyczny/bakteriobójczy stosowałem w formie surowca do wytwarzania opatrunków, a także w technologii „odour control” w wyrobach inkontynentnych oraz w łacie naczyniowej [HP2, HP6, HP7, H2, H12, H15].

IV. Hipoteza badawcza

Postawiona hipoteza badawcza zakładała, iż zastosowanie innowacyjnych, tekstylnych wyrobów medycznych wspomagających proces leczenia oraz wspierania go na różnych płaszczyznach systemowych, pozwoli przywrócić prawidłowe funkcjonowanie organizmu. Ponadto, modyfikacja parametrów użytkowych wytworzonych wyrobów powinna pozwolić na dostosowanie ich do obecnych trendów i wymagań stawianym nowym rodzajom innowacyjnych wyrobów medycznych. Potencjalnymi obszarami, w których znalazłyby one zastosowanie są: neurochirurgia (kranioplastyka), chirurgia ogólna (herniologia, leczenie ran), chirurgia naczyniowa, urologia, ginekologia, chirurgia twarzowo-szczękowa, rehabilitacja (blizn i bliznowców).

Opracowane rozwiązania powinny spełniać nie tylko wymagania w zakresie ich funkcjonalności, ale z uwagi na aspekty prawne, niezbędne jest przeprowadzenie szeroko zakrojonych badań biologicznych (*in vivo*, *in vitro*) a także klinicznych, by wprowadzić je na rynek, po wcześniejszym uzyskaniu znaku bezpieczeństwa CE.

Założyłem, że wszystkie działania prowadzone będą w taki sposób, aby na wszystkich etapach, od doboru surowców, aż po wprowadzenie produktu na rynek, spełniały wymagania stawiane wyrobom medycznym oraz wymagania systemowe zgodne z normą PN-EN ISO 13485:2016.

V. Implanty medyczne – od projektowania po produkty wdrożone na rynek

Oryginalne prace naukowe oraz patenty dotyczą projektowania, wytwarzania, charakterystyki fizykochemicznej oraz badań biologicznych nad materiałami stosowanymi jako implanty i protezy. Wymieniony powyżej zakres obejmuje prace H10, H11, H12, H13, H14 oraz HP3, HP4 i HP5. Opisane wcześniej surowce podlegają przetwarzaniu do różnej postaci i stanowią punkt wyjścia do wytworzenia półproduktu, który po kolejnych etapach obróbki staje się wyrobem medycznym o pożądanych właściwościach.

Jednym z ważniejszych surowców stosowanych w produkcji implantów medycznych jest polipropylen. W przypadku implantów stosowanych w leczeniu przepuklin kluczowym jest dobór materiałów, które swoimi właściwościami fizykomechanicznymi będą w jak najlepszym stopniu odzwierciedlać wielokierunkową zmienność tkanek miękkich jamy brzusznej przy zachowaniu biogodności. W praktyce klinicznej najszerze zastosowanie znalazły materiały polipropylenowe w postaci nitek monofilamentowych oraz wykonane z nich dzianiny makroporowate. Użyty surowiec – polipropylen – charakteryzował się gęstością $0.90 - 0.92 \text{ g/cm}^3$ i wysoką odpornością chemiczną. Zmienność parametrów stosowanych dzianin jest kluczowa dla wariantowości wyrobów siatkowych, które obejmują zarówno siatki przepuklinowe, taśmy urologiczne oraz implanty ginekologiczne [28]. Kolejnym aspektem charakteryzującym dziane implanty siatkowe jest ich masa powierzchniowa $[\text{g/m}^2]$. Dążenie do osiągnięcia ultralekkości siatki związane jest z ich wyższą biokompatybilnością. Dotychczasowa klasyfikacja implantów siatkowych, do zastosowań w chirurgii przepuklinowej, opiera się na następującym podziale według masy powierzchniowej: ultralekkie do 35 g/m^2 , lekkie $35 \div 70 \text{ g/m}^2$, standardowe $70 \div 140 \text{ g/m}^2$ oraz ciężkie powyżej 140 g/m^2 [29]. Obserwuje się również kierunek badań nad modyfikacją powierzchni implantów siatkowych w celu modulowania adhezyjności lub antyadhezyjności wyrobu, zwiększenie jego biogodności poprzez pokrycie np. tlenkiem tytanu. Powszechnie znana jest modyfikacja niskotemperaturowa z wykorzystaniem plazmy, pozwalająca na zwiększenie gładkości implantów (antyadhezyjna powierzchnia), która w przypadku implantacji dootrzewnowej zapewnia brak przywierania trzewi do powierzchni siatki [30].

Implanty siatkowe – siatki przepuklinowe [H10, H11, HP3]

Przystępując do badań w zakresie projektowania, wytwarzania i wdrożenia implantów siatkowych do leczenia przepuklin założyłem, że kluczowe będzie otrzymanie siatek ultralekkich, zawierających dodatkowo niebieskie linie orientujące, które ułatwiają identyfikację oraz zwiększają widoczność w kierunku wzdłużnym i poprzecznym podczas operacji. Celem przeprowadzonych badań było opracowanie siatek o splocie dzianiny, która charakteryzowałaby się dużą wielkością ażuru, przy jednoczesnym uwzględnieniu parametrów fizyko-mechanicznych. Aby sprostać temu zadaniu, z wcześniej przebadanych nitek, wybrano dwie o masie liniowej 46 dtex oraz 72 dtex. Przyjęto, że minimalna średnica porów powinna wynosić powyżej 1 mm, zaś masa przypadająca na jednostkę powierzchni powinna być mniejsza niż 35 g/m^2 , oczekując jednocześnie, że zastosowanie wybranych nitek umożliwi wytworzenie dzianiny o pożądanych cechach. Uznałem, że konieczne jest określenie wpływu parametrów wytwarzania dzianiny, warunków obróbki wykańczalniczej opracowanych dzianin oraz dobór dzianiny o wymaganych właściwościach fizyko-mechanicznych predysponujących je do zastosowań jako siatki przepuklinowe, tj. określenie właściwości wytrzymałościowych, odkształceniowych, masy powierzchniowej oraz powierzchni porów. Użyte nitki wytworzone były z polipropylenu, który należy do materiałów trudno ulegających degradacji. Jego struktura chemiczna sprawia, że jest on mniej odporny na utlenianie w podwyższonej temperaturze, a pod wpływem tlenu ulega tylko częściowemu rozkładowi. Działanie promieni UV na polipropylen powoduje, że polimer po kilku dniach oddziaływania promieniowania staje się kruchy. Pogorszenie właściwości wytrzymałościowych jest efektem tworzenia się grup nadtlenkowych i wolnych rodników, w wyniku czego następuje rozrywanie wiązań i pękanie łańcuchów. Równocześnie tworzą się grupy hydroksylowe i karbonylowe. Polipropylen nie ulega sieciowaniu, a tworzone makrorodniki wchodzą w reakcję następcze z tlenem.

Na etapie prac laboratoryjnych nad optymalizacją dzianiny zostało wykonanych 6 wariantów splotów z zastosowaniem różnych parametrów wytwarzania dotyczących ścisłości dzianiny przy użyciu nitek o masie 46 dtex. Sploty wykonano łącząc trykot i rzuty atlasu. Działanie promieni UV na polipropylen powoduje, że polimer po kilku dniach oddziaływania promieniowania staje się kruchy. Pogorszenie właściwości wytrzymałościowych jest efektem tworzenia się grup nadtlenkowych i wolnych rodników, w wyniku czego następuje rozrywanie wiązań i pękanie łańcuchów. Równocześnie tworzą się grupy hydroksylowe i karbonylowe. Polipropylen nie ulega sieciowaniu, a tworzone makrorodniki wchodzą w reakcję następcze z tlenem.

resztkowych naprężeń wewnętrznych wynikających z procesu dziania. Następny etap polegał na poddaniu dzianin właściwej obróbce termicznej. Testowane były temperatury 158°C, 165°C, 168°C oraz 170°C. Stwierdziłem, że w temperaturze wyższej niż 165°C zachodzi obniżenie parametrów wytrzymałościowych dzianin. W związku z tym do kolejnych etapów badań rozszerzyłem testowane temperatury o 162°C, stanowiącą nieznacznie wyższą temperaturę niż optymalna, w celu dokładniejszej oceny wpływu temperatury na parametry mechaniczne. Po obróbce termicznej dzianiny poddano ocenie po względem ich parametrów mechanicznych, tj. siły zrywającej F [N] oraz odkształcenia przy zerwaniu L [%]. Z wyjściowych 6 wariantów splotów z zastosowaniem różnych parametrów wytwarzania dotyczących ścisłości, założone kryteria spełniały dwie dzianiny M i P.

M/23/4	M/19/4	I/23/4	P/22/4	P/18/4
M/22/4	M/18/4	I/15/4	P/21/4	P/17/4
M/21/4	M/17/4	I/10/4	P/20/4	P/16/4
M/20/4	M/16/4		P/19/4	P/15/4
46 dtex		72 dtex	46 dtex	
I: 101/233/102/453/322/453// II: 454/323/453/101/232/102//			I: 101/233/453/321// II: 454/322/101/233//	
				
				

Rysunek 1. Zdjęcie przedstawiające sploty dzianin M i P wyselekcjonowanych do dalszych badań. Źródło: Opracowanie własne, na podstawie [H10].

Najbardziej optymalnym okazał się splot M, dlatego też dzianinę tą poddano następnie poszerzonej obróbce stabilizującej, tzn. zastosowano temperaturę oraz wstępne naprężenie rozciągające wywołujące wzrost wydłużenia kierunkowego do 4%. Wybrany splot został odtworzony z zastosowaniem nitki o większej masie liniowej (72 dtex). Uzyskane dzianiny poddałem analizie, z zastosowaniem parametrycznych testów statystycznych, które wykazały uzyskanie odpowiedniego stosunku masy powierzchniowej do wytrzymałości mechanicznej na zerwanie. Określiłem również optymalną wielkość porów i stwierdziłem, że uzyskanie właściwej dla danego wyrobu porowatości wymaga stosowania splotów o niskiej ścisłości oraz wykorzystania nitki o niższej masie liniowej. Przeprowadzone badania wykazały, że możliwe jest modelowanie parametrów wytrzymałościowych za pomocą ścisłości i/lub temperatury stabilizacji (temperatura obróbki = 158°C jest warunkiem kluczowym do uzyskania optymalnych parametrów). Zastosowanie obróbki mechanicznej podczas stabilizacji termicznej istotnie wpływa na odkształcenie dzianiny bez znaczącego wpływu na jej zmianę wytrzymałości [H10]. Ponadto, na podstawie przeprowadzonych badań nad poszerzoną stabilizacją wykazano, że na odkształcenie dzianiny istotny statystycznie wpływ ma wprowadzony rozciąg, który nie wpływa znacząco na zmianę właściwości mechanicznych. Wykazano także, że zastosowanie wstępnego rozciągu wpływa korzystanie na masę powierzchniową oraz zwiększenie powierzchni ażurów, podnosząc tym samym biokompatybilność dzianin. Przeprowadzone badania połączonego wpływu ścisłości, temperatury obróbki termicznej oraz splotu pozwoliły wskazać, że na parametry wytrzymałościowe można wpływać poprzez zastosowanie czynników różnicujących w kierunku wzdłużnym i poprzecznym, natomiast w przypadku modelowania parametru odkształceniowego nie wykazano tak istotnej zależności. [H10].

Wszelkiego rodzaju włókna, wytworzona z nich nitka i finalne dzianiny traktowane są jako wyrób techniczny w początkowych procesach produkcji. Przed etapem produkcji, surowiec musi zostać oczyszczony aby spełniał wymagania dotyczące czystości finalnych wyrobów medycznych. Następnie, z surowca (nitki) wytwarzane są dzianiny, które w kolejnych etapach są stabilizowane termicznie, konfekcjonowane i w końcu

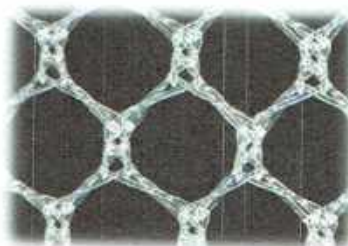
sterylizowane. Kolejnym etapem obróbki jest konfekcjonowanie na urządzeniu tnącym. Tak przygotowany półfabrykat poddawany jest oczyszczaniu w autoklawie przelotowym w temperaturze 121°C, a następnie suszony w czasie kilku godzin.

Wszystkie produkty siatkowe są poddawane procesowi sterylizacji przy użyciu tlenku etylenu. Tlenek etylenu (EO) jest najbardziej popularnym medium sterylizacyjnym dla wyrobów medycznych. EO w temperaturze pokojowej i pod normalnym ciśnieniem atmosferycznym jest gazem o bardzo dobrych właściwościach penetrujących przede wszystkim tworzywa sztuczne, z których wykonana jest większość wyrobów jednorazowego użycia i coraz liczniejsza grupa wyrobów wielokrotnie stosowanych [HP3]. Proces sterylizacji finalizuje produkcję wyrobu medycznego. Z uwagi na to, iż pożądane cechy użytkowe wyrobu medycznego, w tym również bezpieczeństwo jego stosowania, można osiągnąć poprzez właściwy dobór parametrów procesu produkcyjnego, w pracy zamieściłem opisy poszczególnych etapów wytwarzania finalnego produktu medycznego.

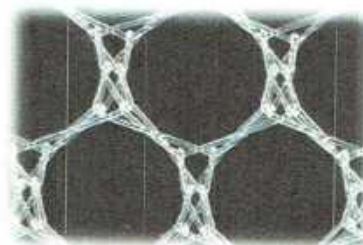
Przeprowadzone badania pozwoliły na otrzymanie siatek przepuklinowych, które znajdują zastosowanie zarówno podczas operacji otwartych, jak i podczas operacji laparoskopowych. Implanty te charakteryzują się brakiem cytotoksyczności, nie drażnią, nie uczulają, nie zawierają czynników gorączkotwórczych oraz nie są kancerogenne. Implanty dzielone różnią się wielkością oczek, przez które może przerastać tkanka. Na podstawie wielkości oczek w zaproponowanych splotach określono ich rodzaje i nazwano L, M, S - Pore - odpowiednio siatki o dużych, średnich i małych oczkach.



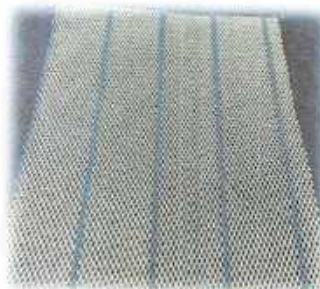
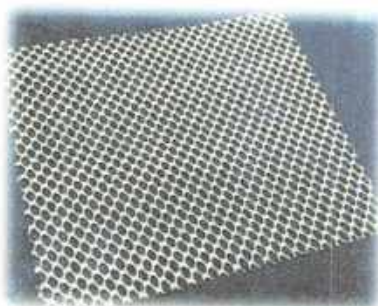
Siatka Optomesh Ultralight S-Pore



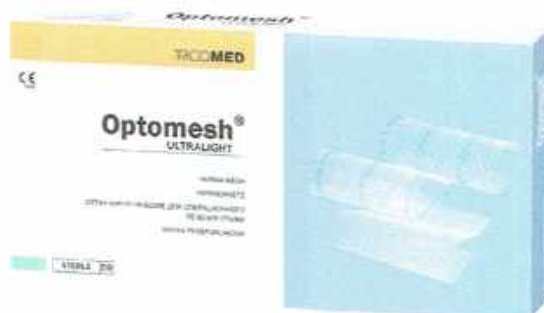
Siatka Optomesh Ultralight M-Pore



Siatka Optomesh Ultralight L-Pore

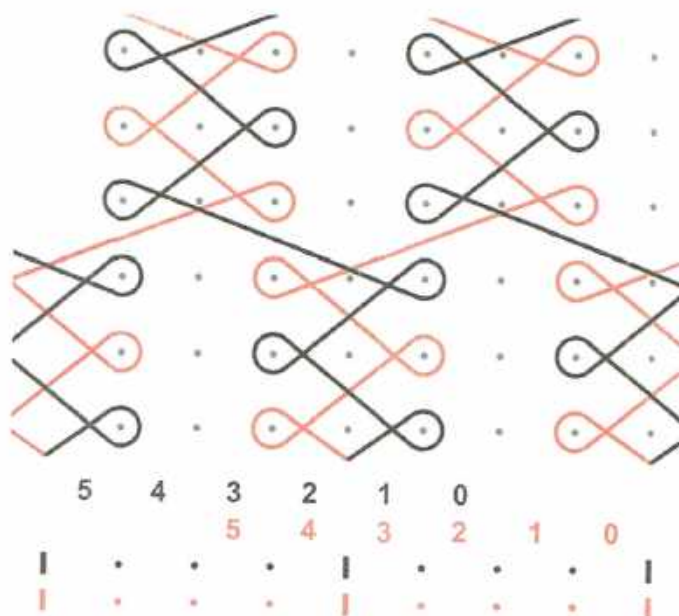


Siatka Optomesh Ultralight S-Pore Siatka Optomesh Ultralight M-Pore Siatka Optomesh Ultralight L-Pore



Rysunek 2. Zdjęcie wdrożonych na rynek nieresorbowalnych ultralekkich siatek chirurgicznych Optomesh® Ultralight, cecha S, M, L-Pore do operacyjnego leczenia przepuklin. Siatki wytworzone techniką dziewiarską z monofilamentowej przędzy polipropylenowej. Źródło: Opracowanie własne, dane TZMO SA.

Siatki przepuklinowe ultralekkie – są wyrobami wytwarzanymi z dzianiny produkowanej na osnowarce płaskiej i pozytywnym systemie podawania osnów, jako wzór ażurowy tworzony na skutek przeciwstawnych rzutów maszynek. Opracowałem trzy warianty siatek lekkich, różniących się wielkością porów (S-Pore, M-Pore oraz L-Pore). Poszczególne cechy siatek związane z wielkością porów, a także porowatością, wynikają głównie z zastosowanych schematów nawleczenia poszczególnych osnów, ścisłości dziania oraz udziału nitek barwionych [H10, HP3].



Rysunek 3. Splot dla siatki ultralekkiej o cesze M-Pore. Źródło: Opracowanie własne, dane TZMO SA.

Zastosowanym surowcem do produkcji siatek ultralekkich jest nitka polipropylenowa monofilamentowa o średnicy 0.08 mm (46 dtex), 0.1 mm (72 dtex) oraz nitka o tej samej gramaturze, ale w kolorze niebieskim, stanowiąca linię orientującą w wyrobie. Siła zrywająca nitki transparentnej o średnicy 0.08 mm wynosi ok. 350 cN, natomiast niebieskiej ok. 330 cN, wytrzymałość właściwa mieści się w zakresie 65–85 cN/tex, a wydłużenie przy zerwaniu 15–30%. Siła zrywająca nitki transparentnej o średnicy 0.1 mm wynosi ok. 470 cN, natomiast niebieskiej ok. 500 cN, a ich wytrzymałość właściwa mieści się w zakresie 60–80 cN/tex. Wydłużenie przy zerwaniu nitki transparentnej to 30–40%. W przypadku nitki niebieskiej parametr ten wynosi 15–30%.

Oczywiście, przed zastosowaniem nitki z niebieskim pigmentem do uzyskania linii orientujących konieczne było sprawdzenie, czy nitka ta spełnia wymagania stawiane surowcom do tworzenia implantów. Prowadziłem prace porównawcze nitek wykorzystywanych do produkcji siatek przepuklinowych. Do analizy wykorzystałem dwie nitki o wspomnianych wcześniej masach liniowych, dla których wykonałem standardowe badania fizyko-chemiczne oraz badania DSC, które pozwoliły na wykazanie wpływu obróbki cieplnej na zmianę właściwości termicznych przędz, przy jednoczesnej zmianie ich stopnia krystaliczności [H11]. Na podstawie przeprowadzonych badań FTIR wynika jednoznacznie, iż wszystkie rodzaje nitek zostały wytworzone z tego samego surowca – polipropylenu. Budowa chemiczna określona za pomocą badania FTIR dla wszystkich badanych nitek jest taka sama, niezależnie czy badano nitkę transparentną lub niebieską. Wyniki badań DSC wykazały wpływ obróbki termicznej na zmiany w procesie topnienia obszarów krystalicznych w nitkach. Widoczne jest to przy obróbce termicznej w temperaturze 140 i 150°C, gdzie obserwowałem podwójny pik podczas procesu topnienia, zarówno dla nitek transparentnych, jak i barwionych. Trudny do wyjaśnienia jest fakt, że dla wyższych temperatur obróbki termicznej nie zaobserwowano już tego zjawiska. Analizując wyniki uzyskanego stopnia krystaliczności dla wszystkich

stosowanych nitek należy stwierdzić wpływ obróbki termicznej na jego zmiany. W tabeli poniżej zestawilem otrzymane wartości stopnia krystaliczności, zarówno dla nitki surowej (nie poddanej procesowi obróbki termicznej), jak także nitek poddanych procesom termicznym.

Tabela 1. Stopień krystaliczności nitek o różnej masie liniowej poddanych obróbce termicznej w tych samych temperaturach.

Masa liniowa	46 dtex		72 dtex	
kolor nitki	transparentna	niebieska	transparentna	niebieska
surowa	42,4	60,4	49,5	50,6
140	47,7	51,6	52,3	50,1
150	49,5	53,0	47,3	50,6
155	51,9	51,5	51,1	51,3
160	52,4	55,3	48,3	53,8

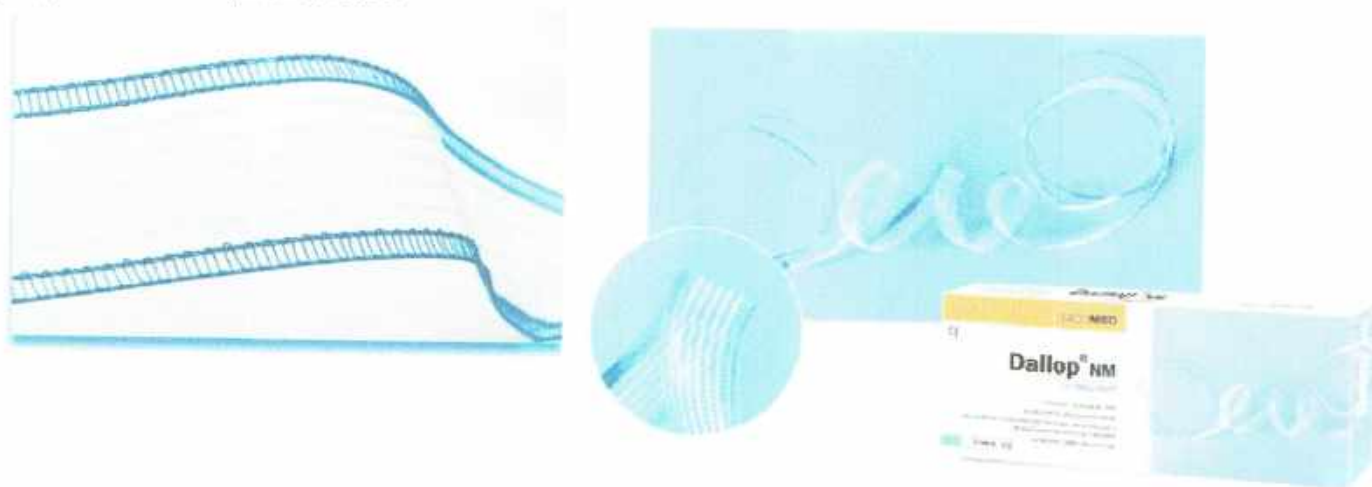
Dla nitki transparentnej 46 dtex wzrost temperatury obróbki powoduje systematyczny wzrost stopnia krystaliczności i największy jej udział stwierdziłem w temperaturze 160°C. Dla niebieskiej nitki 46 dtex dla obróbki termicznej 155°C uzyskałem najwyższe wartości stopnia krystaliczności, który wynosi 55%. Nitka transparentna 72 dtex charakteryzuje się najwyższym udziałem fazy krystalicznej przy obróbce w temperaturze 140°C (52%). Dalsza obróbka obniża udział tej fazy. Dodatek pigmentu do nitki 72 dtex powoduje wzrost udziału fazy krystalicznej i największy jej udział obserwuje się podczas obróbki w temp. 160°C (54%). Dla nitki z dodatkiem barwnika (barwienie w masie), stopień krystaliczności może być wyższy, ze względu na uprzywilejowane zarodkowanie heterogeniczne. Natomiast mniejsza średnica nitki transparentnej 46 dtex, powodować będzie szybszą wymianę ciepłą podczas formowania włókna z filiiery, co odpowiadać będzie powstawaniu większego udziału fazy amorficznej lub mezomorficznej, co może tłumaczyć obniżenie stopnia krystaliczności.

Obróbka termiczna transparentnej nitki 46 dtex powoduje systematyczne obniżanie średnich wartości siły zrywającej oraz podwyższenie zakresu błędu. Najwyższe parametry wytrzymałościowe posiada nitka surowa oraz poddana obróbce w 140°C. Z kolei najniższą siłą zrywającą charakteryzuje się nitka poddana obróbce termicznej w temp. 160°C. W przypadku nitki z dodatkiem pigmentu najniższą siłą zrywającą uzyskuje się jako wynik obróbki w temp. 155°C. Obróbka termiczna w sposób istotny wpływa na zmianę parametrów siły zrywającej dla nitki 72 dtex transparentnej, powodując jej systematyczny spadek. Najniższą średnią siłą zrywającą posiada nitka poddana obróbce w temp. 155°C. Dodatek pigmentu powoduje, że wyznaczone średnie siły zrywające systematycznie ulegają obniżeniu wraz ze wzrostem temperatury obróbki. Dla nitek barwionych przeprowadzony test możliwości wydzielania się pigmentu do roztworów wodnych wykazał, iż dla analizowanych przędz nie zachodzi to zjawisko. Świadczy to, iż nitki te są bezpieczne do produkcji siatek przepuklinowych [H11].

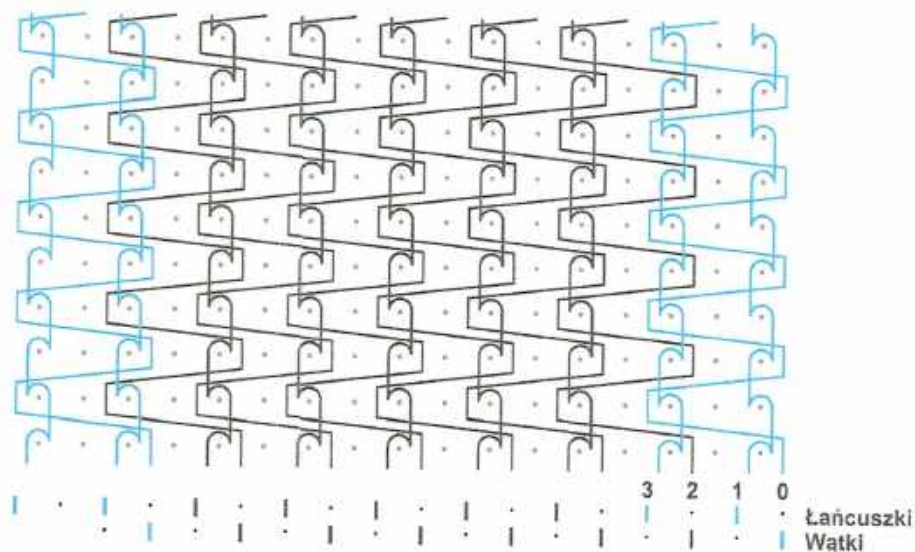
Oprócz implantów siatkowych do zaopatrywania przepuklin, polipropylen stosowany jest także do produkcji protezy kości czaszki, oczodołu czy żeber.

Taśma urologiczna jest wyrobem wytwarzanym z nitki polipropylenowej monofilamentowej o grubości 0,08 mm (46 dtex). Zaprojektowany przeze mnie wyrób wykonany jest z nitki transparentnej jak i nitki barwionej – niebieskiej, zapewniającej lepszą widoczność w polu operacyjnym. Taśma, w miejscach łączenia z uchwytami, (nitka niebieska monofilamentowa o masie liniowej 640 dtex) jest zabezpieczona termokurczliwą rurką jakości medycznej mającą za zadanie obniżyć traumatyczność wyrobu w czasie aplikacji, a także podnieść wartość parametrów wytrzymałościowych – fizykomechanicznych. Wyrób ten cechuje niska masa powierzchniowa wynosząca 26g/m². Duża powierzchnia porowata pozwala na szybki przerost tkanki przez materiał. Odpowiedni dobór stosunku porów dużych i małych zapewnia właściwą elastyczność wyrobu, dzięki czemu taśma ulega lepszemu dopasowaniu w miejscu aplikacji.

Proces produkcji taśm urologicznych rozpoczyna się w taki sam sposób jak wszystkie procesy dziewiarskie. Nitka monofilamentowa zostaje poddana procesowi snucia, zgodnie z odpowiednim schematem nawleczenia iglic. Do procesu snucia musi być zastosowane odpowiednie snowadło do przędz jednonitkowych, podające odpowiednie naprężenie wstępne, a jednocześnie zabezpieczające kops przed zrzućaniem nitki w niekontrolowany sposób. Po przygotowaniu osnów, na maszyny dziewiarskie zakłada się osnowy i dokonuje nawleczenia zgodnie ze schematem procesu dziania. Po nawleczeniu rozpoczyna się proces zarabiania maszyny. Kluczowe jest przy tym, aby wszystkie nitki miały odpowiednie naprężenie, które pozwala na bezpieczną pracę maszyny oraz uzyskanie odpowiednich parametrów dzianiny surowej. Jest to niezwykle ważny moment mający olbrzymi wpływ na końcowe parametry wytrzymałościowe finalnego produktu. Po zarobieniu dokonuje się poboru próbek w celu zbadania ścisłości dzianiny surowej. Otrzymanie prawidłowych parametrów pozwala na rozpoczęcie produkcji seryjnej taśm urologicznych. Po rozpoczęciu produkcji, odrabia się odpowiednią ilość nitek, a następnie otrzymane nawoje dzianiny zdejmują z wałka odbiorczego i pakują w opakowania polietylenowe. Otrzymywanie taśm urologicznych rozpoczyna się od oczyszczenia dzianiny w autoklawie. Następnie, dzianinę tną się na odpowiednie kawałki. Kolejnym etapem jest proces stabilizacji w ok. 140°C. Po uformowaniu dzianiny, odcina się jej końcówki i mocuje uchwyty zabezpieczone dodatkowo rurką termokurczliwą. Kolejnym etapem jest oczyszczanie w autoklawie w temp. 105°C. Przygotowany wyrób medyczny zostaje poddany procesowi kontroli jakości, w którym dokonywany jest przegląd wyrobów, mający na celu odrzucenie sztuk wadliwych lub zanieczyszczonych. Ostatecznie, wyrób jest umieszczany w opakowaniu medycznym (papierowo – foliowym) oraz etykietowany. Końcowym etapem procesu produkcji jest sterylizacja z użyciem tlenu etylenu. Opracowana technologia jest przedmiotem patentu HP3.

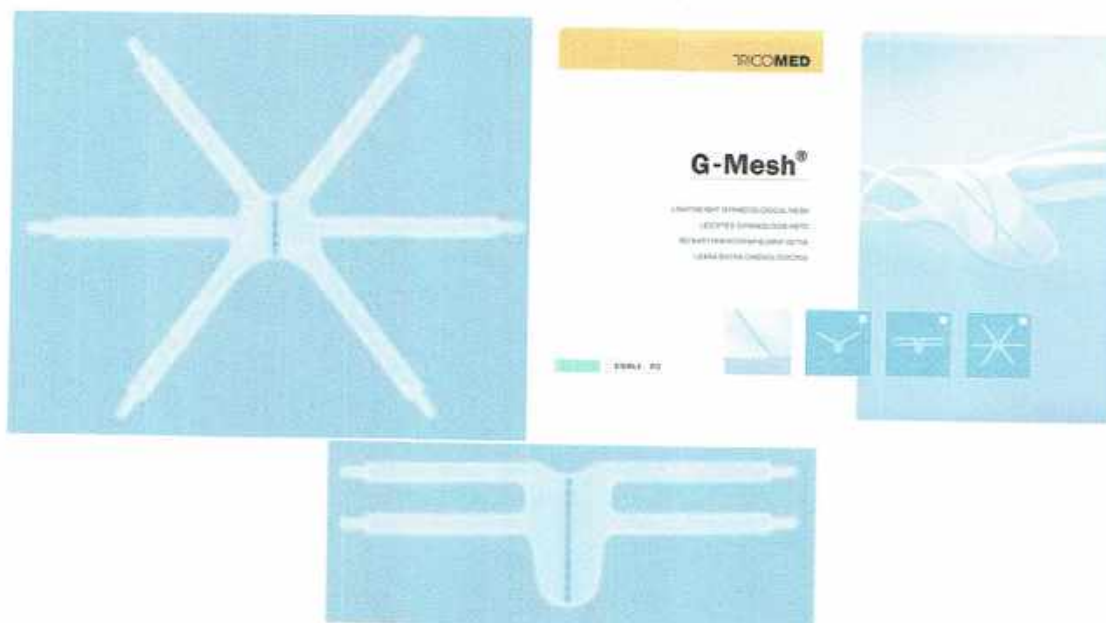


Rysunek 4. Zaprojektowane i opracowane w CBR Tricomed SA ultralekkie taśmy urologiczne. Źródło: Opracowanie własne, dane Tricomed SA.



Rysunek 5. Splot dla ultralekkiej taśmy urologicznej Dallop NM Ultraligh. Źródło: Opracowanie własne, dane Tricomed SA.

Siatki ginekologiczne należą również do grupy materiałów siatkowych zaprojektowanych i opracowanych w Centrum Badawczo-Rozwojowym Tricomed SA. Opracowana metoda wytwarzania jest analogiczna do produkcji siatek przepuklinowych. Różnica dotyczy jedynie kształtów (wycinanie na urządzeniu tnącym) i linii orientujących ułatwiających symetryczną implantację wyrobu.



Rysunek 6. Siatka ginekologiczna sześcioramienna- Posterior 6 oraz siatka ginekologiczna czteroramienna Anterior 4. Źródło: Opracowanie własne, dane TZMO SA.



Rysunek 7. Siatka ginekologiczna dwuramienna - Posterior 2. Struktura dzianiny. Źródło: Opracowanie własne, dane TZMO SA.

W wyniku przeprowadzonych prac, zaprojektowałem siatkę ginekologiczną G-Mesh™ [HP3] wykonaną z nitki polipropylenowej, monofilamentowej (jednowłókienkowej) o grubości włókna 0,10 mm (72 dtex) w kolorze transparentnym i niebieskim. Gramatura wytworzonej dzianiny zawarta jest w przedziale 35÷45 g/m². Zastosowany surowiec charakteryzuje się wytrzymałością na zerwanie w zakresie 430÷540 cN, co zapewnia otrzymanie wyrobu medycznego o założonych parametrach wytrzymałościowych. Surowiec otrzymywany jest w 100% z homopolimeru polipropylenowego i pokryty jest preparacją (natłustki, woski) w ilości do 0,9%. Każdy typ siatki G-Mesh™ występuje w jednym rozmiarze, przy czym dopuszcza się niewielkie modyfikowanie wymiarów przez lekarza podczas implantacji, w celu dopasowania kształtów do indywidualnej anatomii pacjentki. Na końcach każdego ramienia znajdują się wypustki, pozwalające na bezpieczne zamocowanie taśmy w uchu aplikatora służącym do przeprowadzenia implantu przez struktury anatomiczne i umiejscowienia w ciele pacjentki. Siatka ginekologiczna G-Mesh™ używana jest w chirurgicznych zabiegach leczenia obniżenia narządu rodowego u kobiet. Jest wyrobem medycznym przeznaczonym do technik rekonstrukcyjnych, tzn. odtworzenia normalnej anatomii miednicy mniejszej.

Różnicowane typy siatek przeznaczone są odpowiednio:

- **Posterior 2** → implantacja do tylnej ściany pochwy w celu wspierania tylnych uchyłków, tj. rectocele, enterocele
- **Anterior 4** → implantacja do przedniej ściany pochwy w celu wspierania przednich uchyłków, tj. cystocele
- **Posterior 6** → implantacja do tylnej ściany pochwy w celu wspierania uchyłków tylnych, tj. rectocele i enterocele, oraz uchyłków centralnych, tj. obniżenie macicy lub sklepienia pochwy po histerektomii

Zaprojektowane powyżej wyroby siatkowe zostały opracowane w wyniku współpracy z Wydziałem Technologii Materiałowych i Wzornictwa Tekstyliów Politechniki Łódzkiej – Katedrą Technologii Dziewiarskich i Maszyn Włókienniczych.

Implanty kości czaszki [H13, H14]

Zrealizowane przeze mnie prace badawcze w laboratorium Tricomed SA skupiały się na wykazaniu zalet dzianej polipropylenowo - poliestrowej protezy kości czaszki w porównaniu do najpopularniejszego na świecie materiału kranioplastycznego – żywicy poliakrylowej (PMMA). Implanty kości czaszki Codubix wykonane są one z dwóch przędz polimerowych multifilamentowych: polipropylenowej oraz poliestrowej. Największy udział w wyrobie posiada przędza polipropylenowa, natomiast przędza poliestrowa stanowi mniejszościowy składnik. W procesie dziania, który jest prowadzony na szydełkarce płaskiej, do wodzika trafia 12 nitek przędzy polipropylenowej oraz 3 nitki przędzy poliestrowej. W wyniku przeprowadzonej obróbki dziewiarskiej otrzymuje się dzianinę o splocie lewo – prawym, w formie rękawa, którą wykorzystuje się w procesie produkcji.

W pierwszej fazie otrzymywania protez kości czaszki, konieczne jest oczyszczenie polimeru z zanieczyszczeń chemicznych tworzonych w procesie obróbki włókien takich, jak: wyciąganie polimeru we włókna, formowanie nawojów, snucie, dzianie. We wszystkich tych operacjach włókno jest poddawane szeregom naprężeń, które mają kluczowy wpływ na ostateczne parametry wytwarzanego finalnie wyrobu. Na tym etapie polimer nie posiada jeszcze uformowanej struktury. Proces oczyszczania prowadzony jest w wodnych kąpielach z użyciem środków dyspergujących i powierzchniowo-czynnych, które mają za zadanie usunąć: tłuszcze, oleje, smary, natłustki, woski. Oczyszczanie prowadzi się kilku etapowo, metodą ekstrakcji, która jest najbardziej skuteczną do tego celu. Proces oczyszczania kończy się suszeniem półproduktu w suszarce. Najważniejszym etapem, wpływającym na ostateczny kształt wyrobu, jest proces termicznego formowania.

Podczas obróbki termicznej polimer zostaje poddany działaniu wysokiej temperatury, która powoduje jego ostateczne ułożenie, efektem którego jest utrzymywanie nadanego kształtu, brak tendencji do zwijania się dzianiny. W przypadku protez kości czaszki jest to najistotniejszy etap produkcji, ponieważ dzięki temu protezy uzyskują właściwą twardość i wytrzymałość. Ze względu na możliwość, w trakcie procesu formowania, powstawania różnych produktów rozpadu polimeru, którym dodatkowo towarzyszą cząstki stałe, tworzone podczas formowania mechanicznego, zachodzi konieczność poddania półproduktu kolejnemu procesowi oczyszczania. Odpowiednią czystość uzyskuje się dzięki wielokrotnej kąpieli wodnej.



Rysunek 8. Protezy kości czaszki 3D opracowana na podstawie CT. Źródło: Dane Tricomed SA.

Polipropylenowo-poliestrowe implanty serii Codubix, z uwagi na swoje parametry zbliżone do naturalnej kości, są użytecznymi biomateriałami, które od lat z powodzeniem sprzedawane są na rynku Polskim. Produkty charakteryzują się wysoką zgodnością biologiczną, posiadają doskonałą charakterystykę immunologiczną, wysoką odporność na siły zginające, niską masę własną, podobne do kości przewodnictwo cieplne oraz zerową absorpcję cieczy (wody, krwi, itp.). Są chemicznie nieaktywne, odporne na działanie niskiej oraz wysokiej temperatury. Mimo porowatości są odporne na infekcje, relatywnie łatwo poddają się modelowaniu w czasie wszczepiania. Zastosowane surowce – przędza polipropylenowa, charakteryzująca się niską masą właściwą oraz niską temperaturą topnienia (średnio 145°C), umożliwia nadanie protezie sztywności i twardości. Przędza poliestrowa natomiast daje odpowiednią elastyczność oraz porowatość, umożliwiającą stosunkowo dużą jednostkową powierzchnię kontaktu z tkanką, co przyczynia się do szybkiego przerastania protezy.

Jednakże, ciągle najbardziej popularnym na świecie materiałem kranoplastycznym jest żywica poliakrylowa (polimetakrylan metylu, PMMA), co w dużej mierze może wynikać z przyzwyczajenia do danego produktu. Podjąłem próby sprawdzenia, czy PMMA przewyższa jakością i bezpieczeństwem stosowania produkt opracowany w laboratorium Tricomed SA [H14]. W przeprowadzonych badaniach porównawczych sprawdziłem *parametry chemiczne implantów utworzonych z PMMA oraz dzianiny polipropylenowo poliestrowej stosowanej do wytworzenia produktu Codubix®*, które obejmowały: badania wykonane zgodnie z następującymi normami: pH próby (PN-EN ISO 3071); utlenialność nadmanganianowa (PN-P 04896); absorbancja w nadfiolecie przy długości fali 230 oraz 245 nm (PN-P 04990); zawartość jonów Cl^- (PN-P 04781-03); zawartość jonów SO_4^{2-} (PN-P 04781-04); zawartość jonów NH_4^+ (PN-P 04992); zawartość substancji rozpuszczalnych w 2-propanolu (PN-P 04607). Ponadto, przetestowałem parametry fizyczne implantów: średnia masa liniowa; współczynnik zmienności masy liniowej; poziom wilgotności (ASTM D 885-03); wytrzymałość właściwa; wydłużenie przy zerwaniu; siła zrywająca (PN – EN ISO 2062). Badania strukturalne implantów obejmowały oznaczenia metodą FTIR oraz analizy z użyciem skaningowego mikroskopu elektronowego (SEM). Dodatkowo przyjąłem, że porównam oba implanty pod kątem *udarności metodą „drop tower” zgodnie z normami: EN 1621-1, EN 1621-2, EN 13594, EN 14021.*

Wyniki badań czystości chemicznej wykazały, że zarówno implant PMMA, jak i plecionka polipropylenowo-poliestrowa spełniają wskaźniki dopuszczenia ich jako materiałów implantacyjnych (uzyskane dane mieszczą się w zakresie norm).

Stwierdziłem, że przędza polipropylenowa stosowana w produkcji implantu Codubix, spełnia wymagania stawiane przędzom z przeznaczeniem do wytwarzania protez kości czaszki (Tabela 2).

Tabela 2. Parametry przędzy polipropylenowej użytej do formowania wyrobu Codubix.

Lp.	Badany parametr	Jednostka	Metoda badania	Wymagania	Wynik badania
1.	Masa liniowa nitki	dtex	PN-EN ISO 2060:1997 Sposób 1	215.6 – 237.6	229±2
	Współczynnik zmienności masy linowej	%			1,16
2.	Wytrzymałość właściwa w stanie aklimatyzowanym	cN/dtex	PN-EN ISO 2062:2010 Metoda A	min. 3.1	3.9
3.	Wydłużenie zrywające w stanie aklimatyzowanym	%		30 – 100	40±2

Zmierzona wytrzymałość właściwa w stanie aklimatyzowanym wynosi 3.9 cN/dtex przy wartości minimalnej 3.1 cN/dtex. Wydłużenie zrywające mieści się w przedziale dopuszczalnym i wynosi 40%. Wydłużenie zrywające 40% wskazuje, że przędza posiada odpowiednią elastyczność predysponującą ją do przetwarzania techniką dziewiarską. Również protezy kości Codubix wskazują, iż w czasie ich wytwarzania w warunkach przemysłowych, wszystkie kluczowe parametry fizyczne protez, mieszczą się w granicach dopuszczalnej

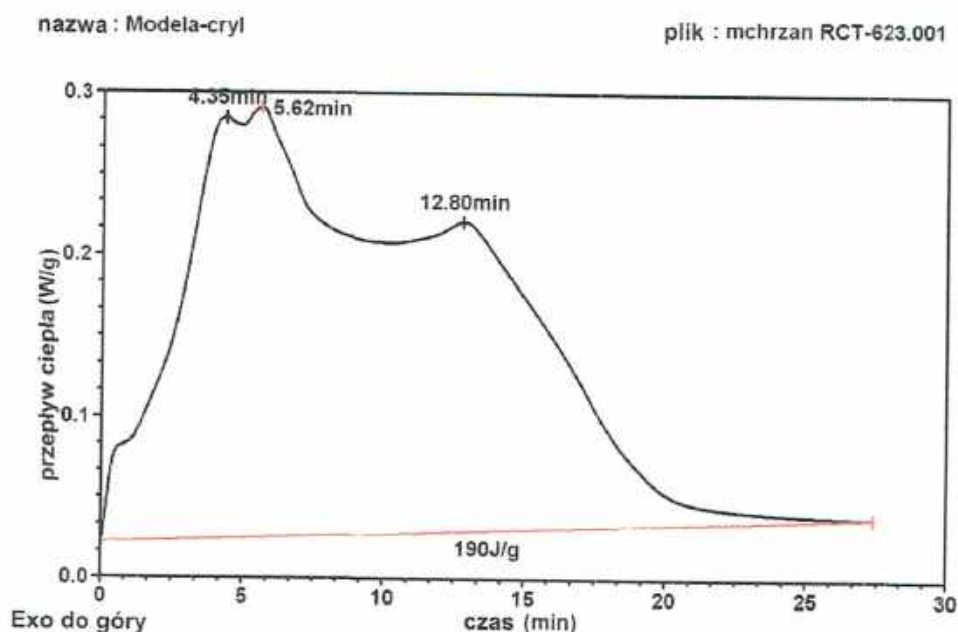
Tabela 3. Wyniki badań właściwości fizycznych polipropylenowych protez CODUBIX.

Lp.	Badany parametr	Jedn.	Rozmiar					Dopuszcz. tolerancja	Metoda badania	Wyniki pomiarów
			R1	R2	R3	R4	R5			Rozmiar R3
1.	Wymiary	mm	130/ 125	134/ 110	105/ 60	75/ 75	75/ 57	±10%	SOP-KJF.08/PN-P-04890-00	103/63
2.	Wysokość krzywizny	mm	22.0	24.0	11.5	10.3	8.6	±10%	Instrukcja badawcza nr 49/ PN-P-04890-00	-
3.	Siła ugięcia	daN	10.0	10.0	6.0	6.0	6.0	Min.	Instrukcja badawcza nr 50/PN-P-04890-03 :1983	23.5

W przypadku żywicy PMMA naprężenie zginające implantu oscyluje w zakresie wartości 53 MPa. Z badań udarności wynika, że struktury dziane (Codubix) w postaci okrągłych kształtek rozpraszają średnio 17.5% energii uderu natomiast w postaci eliptycznej 19.2% energii uderu. W celu przeanalizowania różnicy parametrów protezy Codubix i żywicy polimetakrylowej do badań zastosowano żywicę Modela-cryl, oczekując, że będzie ona ekwiwalentem różnorodnych żywic opartych na PMMA dostępnych na rynku.

W przypadku żywicy Modela-cryl ilość energii rozproszonej wynosiła 12.9% w dla próbek odwzorowujących kształt próbki Codubix i tylko 3% w przypadku próbki żywicy w postaci kwadratowych profili o wymiarach 5mm x 5mm. Struktura dziana (Codubix) posiada właściwości sprężyste wyższe od żywicy akrylowej Modela-cryl, dla której dla sfery wynosi 33% a dla profili kwadratowych 16%. Ciepło polimeryzacji PMMA wyznaczono używając kalorymetru adiabatycznego oraz potwierdzono dodatkowo wyznaczoną wartość przy pomocy

techniki DSC. Wyznaczone ciepło polimeryzacji PMMA wynosi 190 J/g. Jest to wartość 2.5 krotnie mniejsza od ciepła polimeryzacji metakrylanu metylu (głównego składnika komponentu PMMA). Wartość ta może wynikać z udziału grup metakrylowych w mieszaninie reakcyjnej, która wynosi 1 część prepolimeru metakrylowego (składnik A) i 1 część wypełnienia - składnik B. Przebieg procesu polimeryzacji ma charakter trójmodalny z trzema maksimumami, gdzie ostatnie maksimum egzotermiczne jest widoczne przy 12.8 min po rozpoczęciu reakcji polimeryzacji.

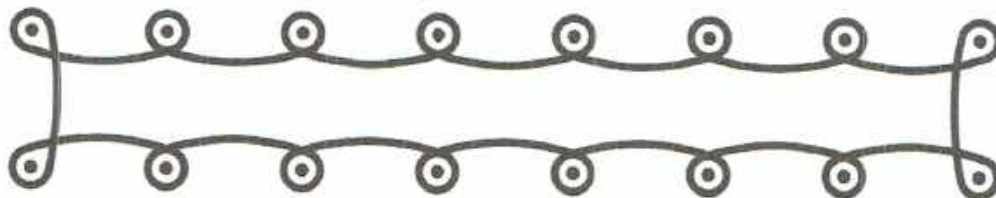


Rysunek 9. Termogram polimeryzacji żywicy PMMA. Źródło: Opracowanie własne, na podstawie [H14].

Taki przebieg wydzielania się ciepła polimeryzacji może być korzystny ze względu na rozpraszanie wydzielającego się ciepła w czasie do otaczających struktur kostnych. Na podstawie badań DSC próbki wyrobu Codubix stwierdziłem, że włókna polipropylenowe użyte do formowania charakteryzują się temperaturą topnienia fazy krystalicznej z maksimum w 171°C oraz nie obserwowałem przemiany zeszkleniowej. Wysoka wartość temperatury topnienia oraz brak temperatury zeszklenia może świadczyć, iż użyty polipropylen jest typu wysoko krystalicznego. Dla żywicy PMMA zaobserwowałem w zakresie do 300°C, topienie się obszarów krystalicznych, co może świadczyć o usieciowanym charakterze tworzywa. Natomiast występowanie dwóch charakterystycznych temperatur zeszklenia przy 76°C oraz 110°C wskazuje na występowanie dwóch rodzajów polimerów użytych do wytworzenia tego tworzywa. Można przypuszczać, iż składnik charakteryzujący się temperaturą zeszklenia 110°C i wartością entalpii przemiany na poziomie 0.051 J/(g*°C) stanowi komponent sieciujący. Dominującym tworzywem jest metakrylan metylu (zgodnie z informacją producenta) charakteryzujący się $T_g = 76.6^\circ\text{C}$ i entalpią przemiany na poziomie 0.24 J/(g*°C). Przeprowadzone badania porównawcze właściwości fizykochemicznych produktów stosowanych do wytwarzania implantów kości czaszki w postaci trójwymiarowej struktury dzianej – Codubix wykonanej z przędzy polipropylenowej z dodatkiem poliestru (PE) oraz żywicy akrylowej, wykazały możliwość wspólnego uzupełniającego ich stosowania użycia [H14]. Powyższe materiały, z uwagi na szeroki zakres aplikacyjny w przypadku uzupełniania skomplikowanych i bardzo rozległych ubytków kości czaszki, mogą okazać się jedynym skutecznym sposobem ich leczenia. Głównym składnikiem uzupełnienia defektu czaszki może być proteza Codubix, zaś żywica poliakrylowa może z powodzeniem uzupełniać tą część ubytku do której dostęp dzianej protezy jest utrudniony lub niemożliwy. Zaproponowane rozwiązanie wynika z faktu, że proteza Codubix charakteryzuje się lepszą wytrzymałością na działanie sił zewnętrznych.

Protezy kości oczodołu [HP5]

Do grupy protez zaprojektowanych i wytworzonych w wyniku prac badawczych należą też protezy kości oczodołu 3D. Są to wyroby, które należą do rodziny produktów wytwarzanych według opracowanej technologii otrzymywania implantów kości czaszki. Protezy te są wykonane wyłącznie z polipropylenu. Proces dziania prowadzi się na szydełkarce płaskiej z zastosowaniem przędzy polipropylenowej. Efektem ostatecznym procesu jest dzianina w postaci rękawa.



Rysunek 10. Wzór splotu dla dzianiny Codubix oczodołu. Źródło: Opracowanie własne, dane Tricomed SA.

Etapy procesu technologicznego są zbliżone jak dla polipropylenowo-poliestrowych protez kości czaszki. Różnica w opracowanej technologii dotyczy procesu stabilizacji, który zachodzi na formach 3D (specjalnie wyprofilowanych anatomicznych matrycach w kilku różnych rozmiarach) nadających właściwy kształt i rozmiar. Po procesie stabilizacji, krawędzie protez są przycinane do odpowiednich rozmiarów i pakowane. Protezy kości oczodołu sterylizowane są ciepłem wilgotnym.



Rysunek 11. Codubix Oczodoł 3D Lewy i Prawy. Źródło: Opracowanie własne, dane Tricomed SA.

Stwierdziłem, że wykorzystanie przędzy polipropylenowej, która charakteryzuje się niskim ciężarem właściwym, łatwością kształtowania i formowania sprawia, że uzyskany implant posiada wymaganą sztywność oraz twardość jak również charakteryzuje się niską sorpcją wody oraz płynów fizjologicznych, wynikającą z charakteru polimeru. Natomiast nietoksyczność, brak aktywności chemicznej, powodują,

że opracowana proteza Codubix® Oczodoł 3D może być substytutem naturalnych kości czaszki pod względem właściwości fizycznych. Wytrzymałość mechaniczna kości czaszki rzadko bywa przedmiotem badań naukowych, choć odporność tkanki kostnej w próbach dynamicznych i statycznych niejednokrotnie przesądza o następstwach urazu. Z badań Latkowskiego wynika, że w próbie uderzenia najmniej odporna jest kość ciemieniowa i ściany zatoki szczękowej (0.03 kG/mm^2), w próbie zginania kość czołowa (0.2 kG/mm^2), w próbie rozciągania kość jarzmowa (0.36 kG/mm^2), a w próbie zgniatania najmniej odporne są ściany zatoki szczękowej (10 kG/mm^2) (Tabela 4).

Tabela 4. Wyniki prób mechanicznych wytrzymałości niektórych kości czaszki [31].

Rodzaj kości	Próba wytrzymałości na uderzenie		Próba wytrzymałości na zginanie		Próba wytrzymałości na rozciąganie		Próba wytrzymałości na zginanie	
	od – do w kG/mm^2	średnio w kG/mm^2	od – do w kG/mm^2	średnio w kG/mm^2	od – do w kG/mm^2	średnio w kG/mm^2	od – do w kG/mm^2	średnio w kG/mm^2
Kość czołowa	0.05-0.1	0.06	0.10-0.38	0.2	0.14-0.64	0.9	12.4-17.8	15.6
Kość ciemieniowa	0.028-0.8	0.03	0.32-0.45	0.3	0.29-0.44	0.3	12.4-16.8	15.2
Kość potyliczna	0.03-0.1	0.04	0.34-0.62	0.4	0.42-0.59	0.5	17.1-19.3	18.1
Kość skroniowa	0.04-0.09	0.06	0.21-0.38	0.2	0.4-1.3	0.7	12.1-18.1	15.6
Kość jarzmowa	0.02-0.07	0.04	0.26-0.48	0.3	0.19-0.66	0.3	11.4-12.5	12.1
Kość klinowa	0.03-0.12	0.07	0.12-0.31	0.2	0.37-0.48	0.4	10.8-11.2	11
Ściana oczodołu	0.02-0.1	0.04	0.05-0.7	0.2	0.21-0.54	0.3	-	-
Przednia ściana zatoki szczękowej	0.02-0.05	0.03	0.38-0.39	0.3	0.47-0.75	0.6	9.8-10.2	10

Znajomość ogólnej charakterystyki mechanicznej wytrzymałości kości czaszki po uwzględnieniu rozkładu sił, pozwala teoretycznie przewidzieć, w którym miejscu należy się spodziewać zniszczenia kości.

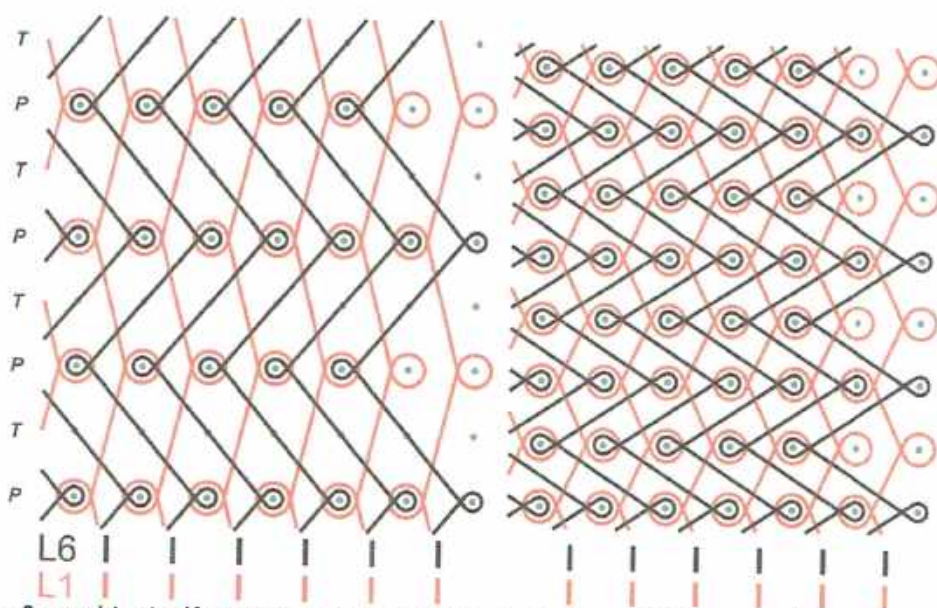
Zaprojektowany produkt ma wyjątkowe walory praktyczne. Nie wymaga mocowania, doskonale przylega do tkanek twardych oraz miękkich, anatomicznie dostosowując się do ubytku powstałego w skutek choroby bądź urazu mechanicznego. Duża ażurowość dzianiny umożliwia doskonałe przerastanie tkanką, co znacząco odróżnia protezy anatomiczne od protez standardowych. Protezy anatomiczne produkowane są zarówno w formie lewo i prawostronnej, tak by można było z łatwością dopasować odpowiedni rozmiar do wielkości ubytku [HP5].

Kształt protezy został opracowany we współpracy z Wydziałem Mechanicznym Politechniki Krakowskiej – Instytutem Technologii Maszyn i Automatyzacji Produkcji.

Materiały użyteczne w chirurgii naczyniowej [H12, HP4]

W ramach przeprowadzonych badań zaadaptowałem i zoptymalizowałem dotychczas wykorzystywany w produkcji protez naczyniowych proces do wytworzenia łatek naczyniowych, które są używane do chirurgicznego leczenia upośledzonego naczynia krwionośnego. Materiałem z którego głównie wytwarzane są dziane protezy naczyniowe są głównie poliestry. Hamują one wzrost drobnoustrojów takich, jak: *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa* oraz grzybiczego patogenu *Scopulariopsis sp.*

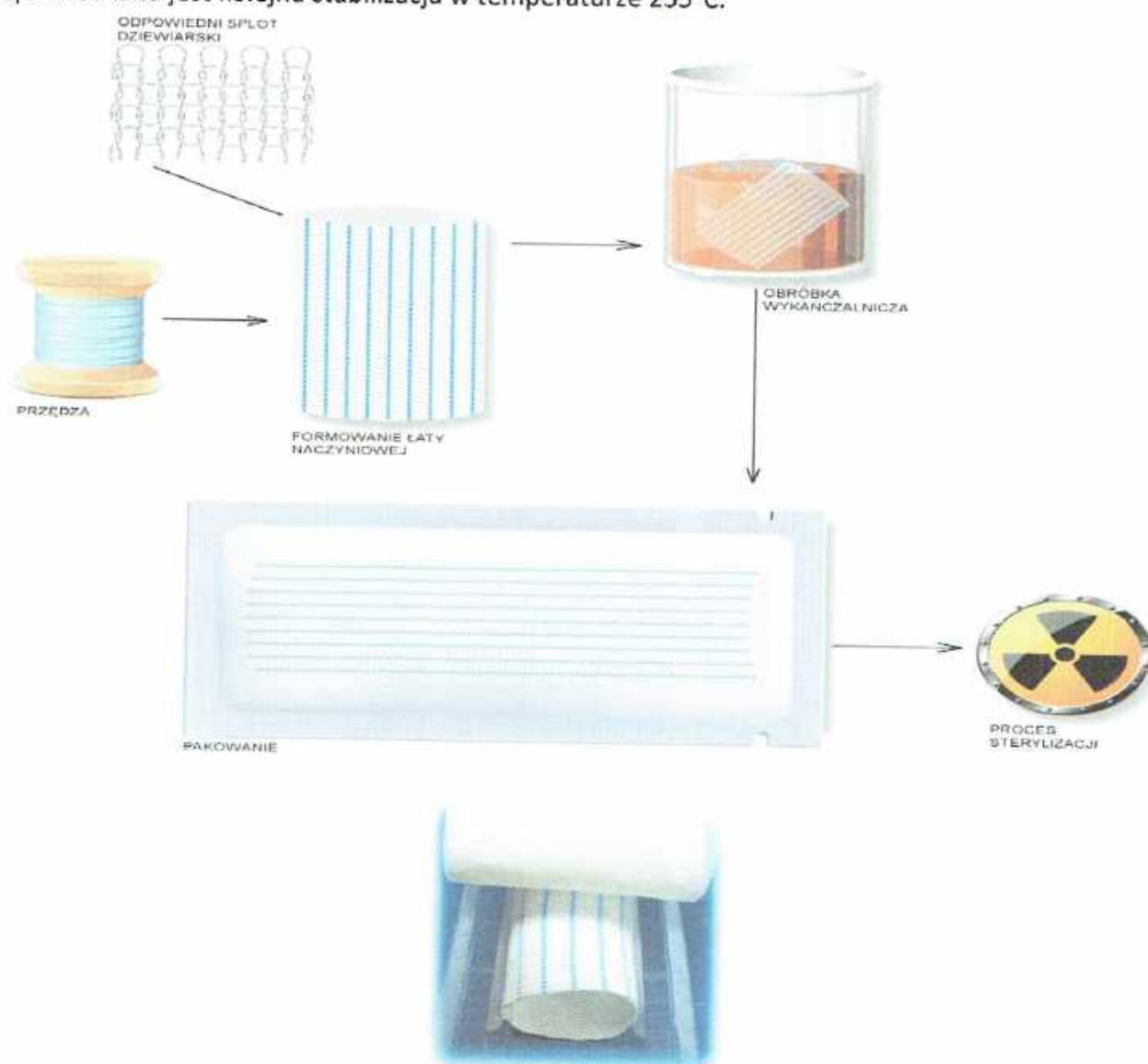
Głównym syntetycznym materiałem do zastosowań biomedycznych jest PET (politereftalan etylenu)). Właściwości implantów wykonanych z PET pozostają niezmienione przez długi czas. Protezy poliestrowe stosowane w kardiochirurgii służą do uzupełnienia ubytków naczyń krwionośnych [32]. Znanе są dwa rodzaje naczyniowych protez poliestrowych. Pierwsze z nich, tzw. poliestrowe protezy tkane są szczelne po implantacji, jednak wywołują duży odczyn tkankowy. Protezy poliestrowe dziane powodują mniejszą reakcję tkanek, ale wymagają uszczelnienia podczas operacji. Materiały poliestrowe stosowane są również do rekonstrukcji więzadła krzyżowego przedniego, uzupełniania ubytków chrząstki stawowej, uszczelnienia szwu torebki śledziony, operacyjnego leczenia odwarstwionej siatkówki, wzmocnienia i rekonstrukcji gałki ocznej oraz do produkcji siatek poliestrowych przy pooperacyjnym leczeniu przepuklin pachwinowych [33]. Mikrowłókienkowa łata naczyniowa wytwarzana jest z nitki poliestrowej 72 dtex f128 białej oraz niebieskiej. Stosowana przędza niebieska tworzy podłużne linie orientujące, ułatwiające docięcie protezy do pożądanej średnicy naczynia. Działina jest wykonana na maszynie raszlowej, umożliwiającej produkcję wyrobu w formie rękawa. Proces wytwarzania rozpoczyna się od przygotowania przędzy według zaprojektowanego wzoru nawleczenia i rozpoczęcia procesu snucia na snowadle, które pozwala uzyskać naprężenia nitek w zakresie od 0.10 do 0.15 cN/dtex.



Rysunek 12. Łata - 2 grzebienie (fragment wzoru rozpisany na przedni i tylny grzebień igłowy). Łata - 1 grzebień (fragment wzoru rozpisany na jednym grzebieniu igłowym). Źródło: Opracowanie własne, dane Tricomed SA.

Usnute tarczówki zakłada się na maszynę dziewiarską, nawlekając grzebień iglicowy zgodnie ze wzorem. Po nawleczeniu odbywa się proces zarobienia maszyny, podczas którego ustala się odpowiednie naciągi nitek oraz ich wrobienie. Po wytworzeniu, działina trafia do procesu obróbki mokrej, który ma za zadanie usunąć substancje znajdujące się na przędzy, ułatwiające proces jej przerobu, tzn. snucia oraz dziania. Dlatego też kolejnym etapem jest oczyszczanie poprzez pranie, a następnie stabilizacja termiczna i suszenie w suszarce komorowej. Celem tych działań jest usunięcie substancji oleistych, natłustek, preparatów ułatwiających przerabianie przędzy oraz oligomerów, powstałych w procesie polimeryzacji. Jest to szczególnie ważne w przypadku wyrobów medycznych. Badania dowodzą, że oligomery oraz monomery powstające po procesach polimeryzacji, przędzenia oraz innych procesach formowania włókna, posiadają działanie toksyczne i dlatego konieczne jest ich efektywne usuwanie. Po wyeliminowaniu wspomnianych apretur działina suszona jest w suszarkach. Następnie, rozpoczyna się proces przygotowania do formowania termicznego protez. Proces stabilizacji odbywa się na formach okrągłych w postaci rury o średnicy 50 mm. Działina ta jest właściwie ustawiana, prostowane są linie orientujące, kolumnienki, dokonuje się oplatania działiny z użyciem nici poliestrowej celem wykonania karbików centrycznych. Właściwości protez

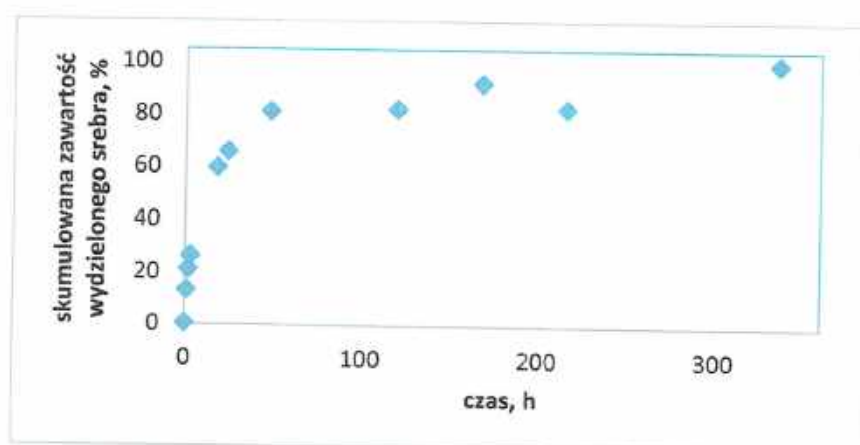
karbikowanych wykonanych w układzie centrycznym charakteryzują się zdolnością do kompensacji wolnych przestrzeni pomiędzy pierścieniami na skutek działania sił występujących na obwodzie protezy w trakcie zginania, tych właściwości nie posiadają protezy wykonane w układzie karbików spiralnych. Karbik wykonany w układzie centrycznym jest bardzo istotny dla łąty naczyniowej, zwłaszcza o dużej średnicy, z uwagi na występowanie dużego ryzyka załamania protezy w trakcie użytkowania. Ponadto, łąta naczyniowa, posiadająca na swoim obwodzie karbik centryczny (układ pierścieniowy), lepiej przenosi obciążenia związane z tętnieniem krwi. Karbikowana łąta posiada lepsze walory hemodynamiczne, lepiej przerasta, jest bardziej trombogenna, co sprzyja procesowi wykrzepiania się krwi pacjenta, a następnie resorpcji i przerastaniu dzianiny. Po wykonaniu karbika, formy wraz z dzianiną wstawia się do komory stabilizacyjnej i poddaje formowaniu termicznemu. W nowej generacji protez, w porównaniu do powszechnie stosowanego systemu karbików spiralnych, zastosowałem karbiki centryczne [HP4]. Pierwsza stabilizacja protezy o karbikach zsuniętych przebiega w temperaturze 200°C, następnie próbka jest rozciągana do odpowiedniej długości i przeprowadzana jest kolejna stabilizacja w temperaturze 235°C.



Rysunek 13. Uproszczony schemat procesu produkcyjnego materiałów stosowanych jako łąty naczyniowe.
Źródło: Opracowanie własne, dane Tricomed SA.

Po wykonaniu stabilizacji, protezy zdejmuje się z form rurowych, docina na żądaną długość i poddaje procesowi oczyszczania w autoklawie. Następnie, przeprowadza się proces pakowania. łąty naczyniowe

są pakowanie w blistry poliestrowe oraz woreczek polietylenowy. Ostatecznym procesem jest etykietowanie oraz pakowanie w opakowania jednostkowe, a następnie zbiorcze. Proces produkcji kończy się sterylizacją radiacyjną. Optymalizacja procesu produkcyjnego była możliwa po przeprowadzeniu badań mających na celu dobranie właściwych warunków wytwarzania materiałów implantacyjnych, użytecznych do tworzenia finalnych łat naczyniowych. W przypadku tego produktu kluczowym jest odpowiednie zaprojektowanie elementów konstrukcyjnych materiału, które muszą być zgodne ze stosowanymi procedurami medycznymi zaopatrywania tętniaków. Materiał na łatę naczyniową musi mieć strukturę mikrofibrylarną odpowiednią do przerostu tkanek oraz optymalne wymiary, które będą zachowane w stanie niezmienionym podczas procesu wgajania. W badaniach jako surowiec zastosowano przędzę poliestrową modyfikowaną mikrosrebrem, zapewniającą właściwości antybakteryjne. Stwierdziłem, że proces wprowadzania karbików oraz końcowej obróbki wpływają na dwa parametry: przepuszczalność wody (dla produktu pośredniego wynosiła ona 2000 ml/min/cm² zaś dla finalnej łaty naczyniowej 1500 ml/min/cm²) oraz na gęstość dzianiny (dla produktu pośredniego wynosiła 295.7 meshes/cm² zaś dla produktu końcowego 1552.6 meshes/cm²). Obserwowane zmiany mogą być spowodowane zmianami mikro- i makrostruktury związanej z obróbką mechaniczną i termiczną półproduktu, powodując zmniejszenie odległości między przędzami w pętlach materiałów dziewiarskich, co wpływa na zwiększenie gęstości i spadek przepuszczalności wody. Obserwacje te są zgodne ze zróżnicowaniem wartości kąta zwilżania. Wartość kąta zwilżania dla łaty naczyniowej wynosił 144°, co wskazuje na jej hydrofobową powierzchnię. Uzyskane parametry są zadawalającymi z punktu widzenia zastosowania łaty naczyniowej jako materiału mającego za zadanie wzmocnienie ściany naczynia i przywrócenie pierwotnego przekroju naczynia krwionośnego. Szczelność protezy z punktu widzenia jej zastosowania nie jest tak istotna, jak w przypadku pełnych protez naczyniowych. Zastosowanie łaty karbikowanej łaty naczyniowej nie tylko spowodowało zmniejszenie przepuszczalności wody, ale również umożliwiło cięcie materiału pod różnymi kątami bez strzępienia się brzegów. Ponadto, stwierdziłem, że uwalnianie srebra zachodzi stopniowo w czasie pierwszych 48 godzin, a później obserwowana jest faza plateau, co zabezpiecza miejsce operacji przed infekcjami, w trakcie zabiegu i po jego zakończeniu. Przeprowadzone badania uwalniania mikrosrebra ze struktury dzianej przez 300 godzin w medium fosforanowym, wykazały systematyczny wzrost jego zawartości w medium inkubacyjnym (PBS) (Rysunek 14). Z poniższego wykresu widać, iż prawie 80% mikrosrebra zostało uwolnione w pierwszych 50 godzinach, natomiast pozostała ilość wydzielana jest dość wolno w badanym czasie. Taki sposób uwalniania mikrosrebra może wpływać korzystnie na proces właściwej interakcji implantu z naturalnymi tkankami.



Rysunek 14. Wykres zależności procentowego wydzielania srebra funkcji czasu inkubacji. Źródło: Opracowanie własne.

Przeprowadzone jakościowe badania antybakteryjności nie wykazały strefy zahamowania wzrostu bakterii *Staphylococcus aureus* i *Klebsiela pneumoniae*. Dodatkowo zauważyłem, że w badaniach ilościowych redukcji uległy kolonie bakterii o 93,64% w przypadku *Staphylococcus aureus* oraz 97,31% kolonie bakterii *Klebsiela pneumoniae* [H12].

VI. Materiały opatrunkowe – od projektowania po produkty wdrożone na rynek

Materiały opatrunkowe wywodzące się z kopoliestru butyrylowo-acetylowego chityny (BAC 90/10) [H9, H15, H17, HP6, HP7, HP8]

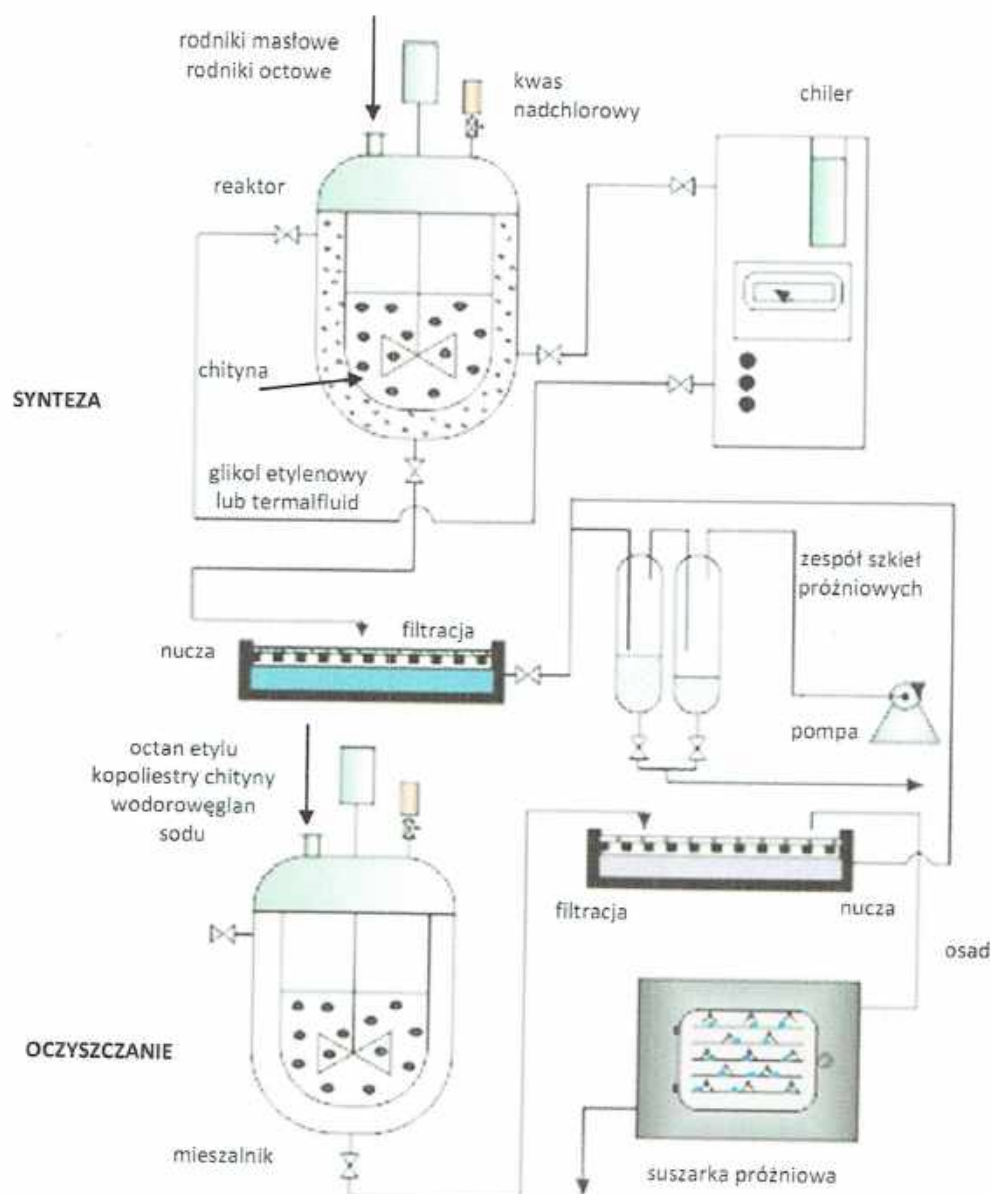
Oryginalne naukowe prace oraz patenty dotyczą projektowania, syntezy, charakterystyki fizykochemicznej oraz badań biologicznych nad materiałami opatrunkowymi wywodzącymi się z kopoliestru butyrylowo-acetylowego chityny (BAC 90/10) obejmują następujące artykuły: [H9, H15, H17] oraz [HP6, HP7, HP8].

W ramach prowadzonych prac badawczych i rozwojowych podjąłem, wraz z zespołami badawczymi Tricomedu i partnerów z Jednostek Badawczych, próbę zaprojektowania, otrzymania oraz finalnie wprowadzenia na rynek nowych materiałów opatrunkowych w formie gotowych wyrobów medycznych.

Opatrunki tworzone z chityny lub jej pochodnych są obecnie jednymi z bardziej skutecznych wyrobów medycznych, użytecznych w procesie gojenia ran trudnogojących się, a także w przypadku ran silnie krwawiących – do tamowania krwawienia. Największą uwagę skupia się na zastosowaniu chityny w naukach biomedycznych, w szczególności: w materiałach opatrunkowych (opatrunki aktywne), nośnikach substancji czynnych (leków oraz czynników wzrostu), w inżynierii tkankowej (rusztowania komórkowe) oraz w medycynie regeneracyjnej (różnicowanie komórek macierzystych). W trakcie jej biodegradacji w środowisku rany uwalniane są jej oligomery i mery. Chityna aktywuje makrofagi, stymuluje proliferację fibroblastów oraz wpływa na waskularyzację [34]. Praktyczne wykorzystanie chityny dotyczy jej estrów i aminowych pochodnych. Natomiast wykorzystanie jej pochodnych wynika z faktu ich korzystnego wpływu na gojenie się ran poprzez stymulowanie takich procesów jak: angiogeneza, ziarninowanie, naskórkowanie, bliznowacenie. Pochodną chityny, która skupiałaby jej zalety, a jednocześnie pozbawiona byłaby jej wad, (takich jak niska rozpuszczalność chityny, a wręcz jej brak, zarówno w medium wodnym jak i rozpuszczalnikach organicznych), jest opisana w rozdziale III.1.3 dibutyrylochityna. Charakteryzuje się ona zadawalającymi właściwościami biologicznymi i jednocześnie jest pochodną rozpuszczalną w rozpuszczalnikach organicznych, co pozwala na jej dalsze przetwarzanie.

Przyjąłem, że podejmę próby zastosowania kopoliestru butyrylowo-acetylowego chityny, oczekując, że zachowa ona najlepsze właściwości zarówno dibutyrylochityny jak i octanu chityny, powinno to rozwiązać problem hydrofobowości. W literaturze opisana jest procedura otrzymywania mieszanych estrów butyrylowo-acetylowych chityny [35] polegająca na homogenicznej estryfikacji chityny z zastosowaniem bezwodników kwasu masłowego i octowego przy użyciu kwasu metanosulfonowego jako katalizatora. Myśląc jednak o przemysłowej syntezie butyrylowo-acetylowej pochodnej chityny, konieczne było znalezienie warunków reakcji pozwalających na wyeliminowanie konieczności stosowania kwasu metanosulfonowego. Stałem więc przed problemem opracowywania metody wytwarzania kopoliestru butyrylowo-acetylowego chityny na skalę przemysłową. Przyjąłem za bezpieczniejszy wariant opracowanie w pierwszym etapie warunków syntezy w skali laboratoryjnej, które później mogłyby być przeniesione na skalę przemysłową. Przyjąłem również, że opracowywana zostanie heterogeniczna metoda syntezy. Stosowałem zawiesinę stałej chityny w mieszaninie bezwodników kwasu octowego i masłowego. Stwierdziłem, że najbardziej optymalny skład mieszaniny obydwu bezwodników wynosi 90/10 (molekularny stosunek) bezwodnika masłowego do octowego. Jako katalizator zastosowano kwas nadchlorowy. W celu wyeliminowania możliwości tworzenia wybuchowej mieszaniny tworzonej w bezpośrednim kontakcie bezwodnika octowego z kwasem nadchlorowym, kluczowe było zastosowanie systemu wydajnego chłodzenia, tak aby temperatura procesu nie przekroczyła 20°C. W warunkach laboratoryjnych wystarczające było zastosowanie łaźni woda-lód z NaCl (łaźnia solankowa) i intensywne mieszanie zawiesiny. W celu usunięcia nadmiaru obydwu bezwodników oraz odpowiednich kwasów karboksylowych do zawiesiny dodawany jest eter dietylowy, a surowy produkt jest odsączany. Surowy produkt acetylowania przemycany był wodą i rozcieńczonym roztworem wody amoniakalnej, suszony i finalnie rozpuszczany w etanolu. Jego

struktura została potwierdzona za pomocą badań NMR i FTIR. Przeniesienie warunków laboratoryjnych syntezy ze skali laboratoryjnej do skali makro nie dotyczyło wyłącznie zwiększenia ilości reagentów oraz rozmiaru syntezy. Zastosowano reaktor o pojemności 60 dm³ z systemem do efektywnego chłodzenia. W opracowanej metodzie możliwe jest stosowanie 3 kg wsadu chityny.



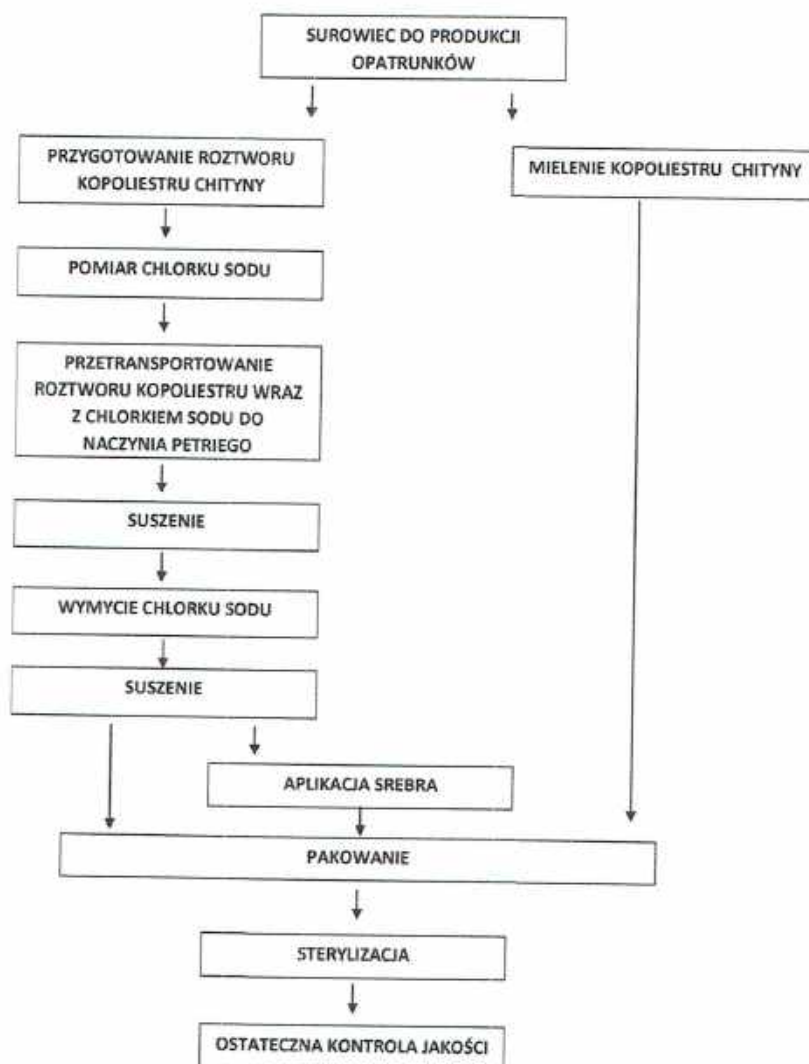
Rysunek 15. Schemat opracowanego zestawu do syntezy w skali przemysłowej kopoliestru butyrylowo-acetylowego chityny (BAC 90/10). Źródło: Opracowanie własne, na podstawie [H9].

Pozostałe reagenty (2 dm³ kwasu nadchlorowego, 15 dm³ bezwodnika masłowego oraz 1 dm³ bezwodnika octowego) dodawane były w porcjach. Czas niezbędny do wprowadzenia wszystkich reagentów i całkowitego przereagowania wynosił około 24 godz. W miejsce eteru dietylowego w warunkach przemysłowych zastosowano octan etylu celem usunięcia nadmiaru nieprzereagowanych bezwodników kwasu masłowego i octowego. W warunkach przemysłowych konieczne było również zastąpienie wody amoniakalnej do neutralizacji pozostałości kwasów octowego i masłowego. Okazało się, że możliwe do tego celu jest użycie węglanu sodu. Również etap odsączania surowego produktu wymagał zmian w procesie przemysłowym. W syntezie w warunkach laboratoryjnych do sączenia stosowano lejki G4 Schott. Jednak, wykorzystanie tej metody w dużej skali było mało efektywne. Zastosowano więc sączenie na nuczach,

którego wydajność wynosiła 100 dm³ na godzinę. Wydajność procesu w skali przemysłowej była porównywalna z syntezą w skali laboratoryjnej. Również właściwości fizyko-chemiczne finalnych produktów były porównywalne. Przeprowadzone badania gwarantowały otrzymywanie w sposób powtarzalny surowca o wymaganych parametrach, do wytwarzania nowych materiałów medycznych [H9].

Jedno z zastosowań otrzymanego w skali przemysłowej kopoliestru butyrylowo-acetylowego chityny (BAC 90/10) polegało na jego wykorzystaniu do wytworzenia wysoce porowatych materiałów w postaci filmu.

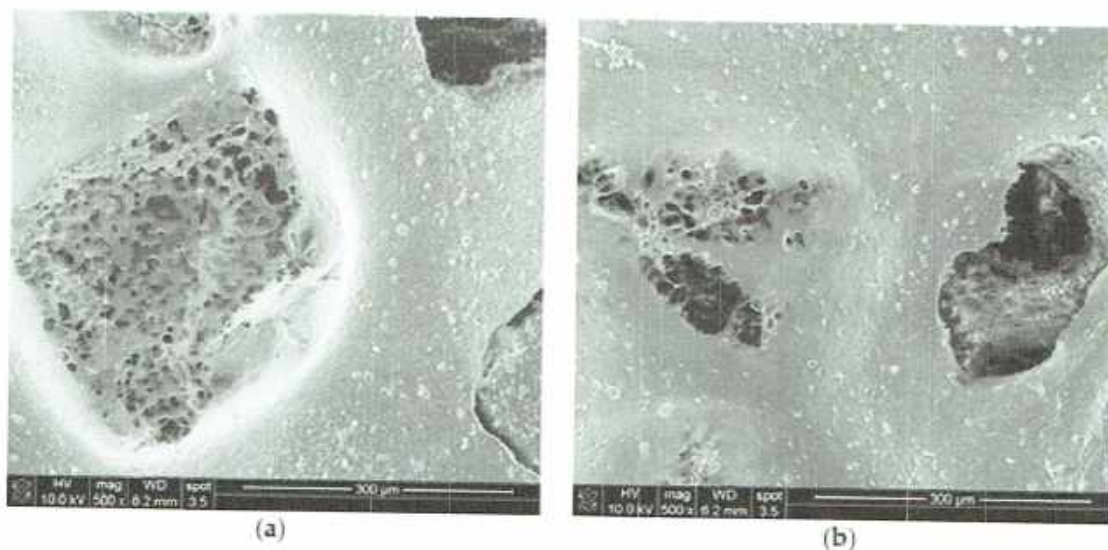
Prace badawcze rozpocząłem ponownie od badań laboratoryjnych. Przetestowano dwie metody tworzenia porowatych materiałów: (a) wylewanie etanolowego 5% roztworu BAC 90/10 na warstwę stałej soli nieorganicznej (porofor), który po zestaleniu poddawany był działaniu wody celem wymycia poroforu oraz (b) zastosowanie zawiesin poroforu w roztworze BAC 90/10, który był mieszaniną rozpuszczalników o gęstości zbliżonej do gęstości nasypowej poroforu.



Rysunek 16. Schemat technologiczny otrzymywania porowatych materiałów opatrunkowych serii Medisorb opartych na kopoliestrze butyrylowo-acetylowym chityny (BAC 90/10). Źródło: Opracowanie własne, na podstawie [H15].

W badaniach laboratoryjnych przetestowano różnorodne sole, zarówno organiczne, jak i nieorganiczne (K₂CO₃, KHCO₃, KHSO₄, KNO₂, (NH₄)₂CO₃, (NH₄)HCO₃, (NH₄)₂HPO₄, (NH₄)₂SO₄, Na₂CO₃, NaHCO₃, Na₂HPO₄, Na₂S₂O₃·5H₂O, NaCl, wodorocyrynian diamonowy, szczawian diamonu). Stwierdziłem, że wszystkie badane sole mogą być stosowane jako porofory. Jednak najbardziej optymalnym z punktu widzenia porowatości (95-99%) oraz wytrzymałości na rozciąganie rzędu 5 cN okazał się materiał, dla którego poroforem był NaCl. W oparciu o wyniki prac laboratoryjnych, mogłem rozpocząć prace nad optymalizacją produkcji porowatych

materiałów opatrunkowych (seria Medisorb) w skali przemysłowej. Stwierdziłem, że najbardziej optymalne dla metody przemysłowej jest zastosowanie NaCl w stałej postaci jako poroforu oraz 3% roztworu BAC 90/10 w etanolu. Materiały opatrunkowe uzyskane metodą wymywania soli z kopoliestru butyrylowo-acetylowego chityny (BAC 90/10) oraz chlorku sodu o średnicy 0.16–0.40 nm i/lub mikrosrebra charakteryzowały się wysokim stopniem porowatości, wielkością porów w zakresie 275–305 nm oraz stopniem krystaliczności w zakresie 27.2–27.4%. Badania SEM potwierdziły porowatą strukturę porów, które są negatywnie krystalizowane zastosowanego nieorganicznego poroforu. Ponadto, stwierdziłem, że w uzyskanym materiale pory mają charakter otwarty, co powinno zwiększać efektywność adsorpcji wody.



Rysunek 17. Zdjęcia z mikroskopu SEM porowatych struktur otrzymanych metodą wymywania poroforu w skali przemysłowej. Zastosowano 5% roztwór polimeru w etanolu, stosunek masowy polimeru do soli nieorganicznej 10/6, chlorek sodu jako porofor o średnicy ziarna 0.16–0.40 mm. (a) zdjęcie przedstawiające por będący negatywnie krystalizowany poroforu; (b) otwarty charakter porów. Źródło: Opracowanie własne, na podstawie [H15].

Opatrunki porowate w postaci membrany po procesie pakowania poddawane są procesowi sterylizacji radiacyjnej (w przypadku wariantu bez dodatku substancji antybakteryjnej). W celu otrzymania membrany pokrytej powłoką zawierającą srebro membrana jest spryskiwana zawiesiną srebra metalicznego rozproszonego w wodzie za pomocą dyszy rozpylającej. Cząsteczki srebra są równomiernie rozprowadzone w zawiesinie przy użyciu myjki ultradźwiękowej. Po wysuszeniu, a następnie zapakowaniu wyrobu, poddawany jest on sterylizacji radiacyjnej. Opatrunek w postaci proszku uzyskuje się poprzez rozdrobnienie kopoliestru butyrylo-acetylowego, który jest w dalszej kolejności sterylizowany radiacyjnie [H15, HP6]. Obecność porów oraz mikrokapilarów w strukturze opatrunków membranowych pozwala na odprowadzanie wysięku z rany. Są to wyroby degradowalne, nie ma więc konieczności ich wymiany – nie narusza się nowopowstającej ziarniny. Opatrunki wykonane na bazie kopoliestrów chityny cechuje wysoka biogodność. Badania biologiczne potwierdziły brak działania cytotoksycznego, drażniącego i uczulającego. Opatrunki te ulegają w tkance podskórnej degradacji i stopniowemu pomniejszaniu. Opatrunek wpływa na skrócenie i osłabienie fazy wysiękowej, na osuszenie rany oraz przyspieszenie fazy wytwórczej. Proces epitelizacji pod opatrunkiem z kopoliestru butyrylo-acetylowego chityny był zakończony szybciej w porównaniu do próby kontrolnej [H17].

Zaprojektowane opatrunki zostały opracowane w wyniku realizacji projektu celowego finansowanego przez NCBiR we współpracy z Wydziałem Technologii Materiałowych i Wzornictwa Tekstyliów Politechniki Łódzkiej – Katedrą Materiałoznawstwa, Towaroznawstwa i Metrologii Włókienniczej.

Opatrunki chłonne [H2, HP7, HP8]

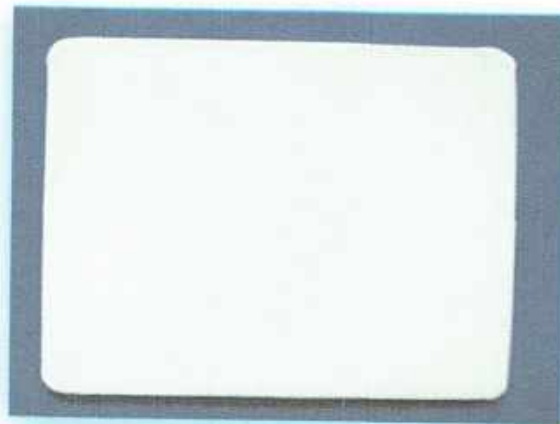
W wyniku przeprowadzonych prac badawczo-rozwojowych [HP7 i HP8], na rynek został wprowadzony opatrunek Medisorb P PLUS, który skutecznie optymalizuje proces gojenia rany. Zaprojektowany przez mnie wyrób składa się z dwóch warstw: hydrofilowej pianki poliuretanowej o strukturze „pore in pore”, która sprawia, że wyrób jest bardzo chłonny – w ciągu jednej minuty opatrunek jest w stanie pochłonąć około 16 razy więcej wydzieliny niż sam waży. Dodatkowo, pianka minimalizuje skutki przypadkowego urazu rany oraz zapewnia utrzymanie odpowiedniej jej wilgotności. Obecnie prowadzonych jest wiele prac nad wykorzystaniem zarówno włókien, jak i kompozytów na bazie poliuretanów w inżynierii regeneracyjnej gdyż posiadają wysoki moduł sprężystości, dobrą elastyczność (nawet przy dużej twardości), wyjątkową odporność na rozdzieranie i ścieranie, odporność na oleje, smary i promieniowanie nadfioletowe. Ponadto, stosunkowo łatwo i wydajnie ulegają przetwórstwu, co jest kolejną zaletą tych polimerów. PU są odporne na starzenie i na hydrolizę w kontakcie z wodą. PU należą do grupy najmniej trombogennych (zwiększających krzepliwość krwi) polimerów biomedycznych. Nie powodują one odczynu biologicznego organizmu, są doskonale tolerowane przez tkanki, charakteryzują się dużą odpornością na działanie płynów ustrojowych i mikroorganizmów oraz ulegają stosunkowo powolnej degradacji i resorpcji w organizmie. Ponadto, ich segmentowa budowa umożliwia wytwarzanie materiałów o bardzo szerokim zakresie właściwości mechanicznych bez konieczności stosowania środków pomocniczych [36]. Drugim elementem opatrunku Medisorb P PLUS jest półprzepuszczalna folia poliuretanowa będąca warstwą zewnętrzną chroniącą ranę przed czynnikami zewnętrznymi. Konstrukcja opatrunku Medisorb P PLUS umożliwia jego długie przebywanie na ranie – nawet do 5 dni.



Opatrunek Medisorb P Plus



Opatrunki Medisorb P Border



Opatrunki Medisorb P Adhesive

Rysunek 18. Zdjęcie opracowanego opatrunku Medisorb P. Na rynku dostępne są również produkty Border i Adhesive z serii Medisorb. Źródło: Opracowanie własne, dane TZMO SA.

Zaprojektowany i wytworzony opatrunek charakteryzuje się: wysoką zdolnością wchłaniania, wysoką elastycznością i miękkością, brakiem przylepności do rany, możliwością stosowania w terapii uciskowej – jako element chłonny opatrunku uciskowego wielowarstwowego oraz cechuje się brakiem toksyczności. W oparciu o wyniki oceny klinicznej opatrunek Medisorb P PLUS może być stosowany w: leczeniu ran wysiękowych, w tym ran pooparzeniowych i pooperacyjnych, leczeniu owrzodzeń goleni na tle niewydolności żylniej, leczeniu pourazowych rozległych obrażeń, opatrywaniu odleżyn, oczyszczaniu wszelkiego rodzaju ran z tkanki martwiczej i wydzielin ropnych. W zaprojektowanym przez mnie produkcie „Medisorb P Plus Adhesive” dodatkowo stosowana jest taśma transferowa, która chroni opatrunek przed zabrudzeniem, natomiast w produkcie „Medisorb P Plus Border” folia poliuretanowa wchodzi w skład taśmy transferowej, która finalnie złożona jest z trzech warstw: folii polietylenowej; folii poliuretanowej; papieru zabezpieczającego [HP7].

Kolejnym materiałem opatrunkowym, który został zaprojektowany, wytworzony, przetestowany pod kątem jego bezpieczeństwa i wdrożony na rynek jest opatrunek hemostatyczny, użyteczny w udzielaniu pierwszej pomocy i opatrywaniu ran urazowych. W pracach badawczo-rozwojowych oraz badaniach przemysłowych brały udział zespoły badawcze z Tricomedu oraz wybranych jednostek badawczych: Instytutu Biopolimerów i Włókien Chemicznych oraz Instytutu Bezpieczeństwa Moratex.

Przy projektowaniu wyrobu przyjęto, że powinien on spełniać następujące parametry:

- szybkie działanie hemostatyczne – czas hamowania krwawienia - 3 minuty,
- działanie przeciwbakteryjne, zabezpieczające przed rozwojem mikroorganizmów,
- skuteczne pochłanianie krwi nawet w warunkach ucisku.

Stosowane obecnie opatrunki hemostatyczne dzielone są na dwie grupy, w zależności od stosowanych do ich wytworzenia materiałów: biologiczne i syntetyczne. Przy produkcji opatrunków biologicznych najczęściej stosowanym surowcem jest chitozan, będący produktem deacetylacji chityny pozyskiwanej z pancerzy skorupiaków. Jest on polimerem biodegradowalnym, biogodnym, biokompatybilnym, bioresorbowalnym, jednak charakteryzuje się niższą wytrzymałością mechaniczną w porównaniu do chityny. Wykazuje dobrą adhezję do komórek, ma właściwości sorpcyjne oraz antybakteryjne, aktywuje makrofagi, stymuluje proliferację fibroblastów, pobudza produkcję cytokinin, stymuluje syntezę kolagenu typu IV, sprzyja procesom angiogenezy, posiada właściwości hemostatyczne [37]. Unikalną cechą chitozanu jest jego kationowy charakter. Cząsteczki chitozanu o dodatnim ładunku oddziałują z ujemnie naładowanymi

erytrocytami i trombocytami aktywując zewnętrzny tor krzepnięcia, efektywnie tamując krwawienie. Ponadto, pozytywnie wpływa na ziarninowanie i naskórkowanie oraz ogranicza tworzenie się blizn. Wpływ chitozanu na proliferację fibroblastów zależy od stopnia deacetylacji i masy cząsteczkowej. Formy o wyższym stopniu deacetylacji i niższej masie cząsteczkowej w większym stopniu stymulują proliferację fibroblastów [38, 39]. Chitozan stosowany jest jako składnik opatrunków przyspieszających gojenie się ran, natomiast w przypadku rusztowań (scaffolds) stosowany jest zazwyczaj wraz z innymi polimerami naturalnymi (kwasem hialuronowym, kwasem alginowym, kwasem poli-L-laktydowym, elastyną, kolagenem, żelatyną) lub dodatkami (hydroksyapatytem, fosforanem wapniowym, składnikami ceramiki). Chitozan szeroko badany jest pod kątem wykorzystania w rekonstrukcji kości i tkanki chrzęstnej. Posiada zdolność tworzenia struktur porowatych, co sprawia, że jest stosowany w inżynierii tkankowej, ortopedii i regeneracji kości. Znalazł także zastosowanie w matrycach do transportu leków lub substancji terapeutycznych (drug delivery system), do wyrobu nici chirurgicznych, materiałów opatrunkowych ułatwiających gojenie się ran oraz sztucznych organów wewnętrznych [40, 41].

Materiały na bazie chitozanu znajdują zastosowanie przy silnie krwawiących ranach oraz ranach przewlekłych, gdyż sacharyd ten wykazuje działanie antybakteryjne, utrzymuje właściwą wilgotność rany i posiada dobre właściwości wchłaniania wydzieliny z rany [42]. Opatrunkami na bazie chitozanu są HemCon®, Chito Gauze® [43], Celox Rapid Gauze® [44], Kerlix® [45]. Chitozan sprzyja powstawaniu skrzepu poprzez wpływanie na zdolność tworzenia wiązań krzyżowych pomiędzy erytrocytami [46]. W kwaśnym środowisku wykazuje właściwości adhezyjne do tkanek. Dodatni ładunek wynikający z protonowania grupy aminowej sprzyja przyciąganiu ujemnie naładowanych elementów morfotycznych krwi [47]. Chcąc uzyskać zwiększoną zdolność wiązania wody (wydzieliny) i jednocześnie tworzenie warstwy o strukturze żelu, korzystne jest zastosowanie również alginianów. Alginiany stosuje się w opatrunkach medycznych w postaci włóknin, tkanin lub tzw. nietkanych materiałów chłonnych w postaci sprasowanych włókien (płytki włókniste). Luźna struktura włókien dopasowuje się do różnych typów ran, a także skutecznie tamponuje wysięki, a nawet krwawienia.

Alginiany są resorbowalne, nietoksyczne, niekancerogenne, nie powodują odczynu alergicznego oraz wykazują właściwości hemostatyczne [48]. Znalazły zastosowanie w konstrukcji i wytwarzaniu materiałów opatrunkowych (bandaży, różnego rodzaju gaz czy sączków będących alternatywą dla opatrunków bawełnianych i wiskozowych), regeneracji skóry, chrząstki, tkanki kostnej, wątroby, a nawet mięśnia sercowego. W przypadku wykorzystania ich jako materiałów opatrunkowych istotne jest to, że podczas kontaktu z raną część opatrunku alginianowego przechodzi w postaci żelu, co zapobiega wysuszeniu powierzchni rany, a tym samym stwarza możliwość wytworzenia korzystnego, wilgotnego, środowiska w obrębie uszkodzenia skóry [49]. Materiały takie przeznaczone są do zaopatrywania ran średnio i silnie sączących się. Jednocześnie właściwości hemostatyczne skutkują szybszym procesem leczenia ran oraz pozwalają na efektywniejsze ich zabliznienie. Dla pacjentów, zaletą stosowania tych opatrunków jest również zmniejszenie bólu podczas ich wymiany. Istotną korzyścią wynikającą ze stosowania opatrunków opartych na alginianach – sodowym bądź wapniowym – jest wyeliminowanie przywierania opatrunku do rany oraz duża chłonność. Zmodyfikowanie powierzchni polimeru przy użyciu włókien alginianowych prowadzi do uzyskania materiału stymulującego komórki kostne do produkcji kolagenu oraz który oddziałuje na fibroblasty. Właściwość ta pozwala uzyskiwać implanty, które w warunkach *in vivo*, zastosowane do leczenia tkanki kostnej nie są otaczane torebką łącznotkankową, za to przyspieszają odbudowę kości. Opatrunek potrafi wchłonać wysięk nawet 18-krotnie większy od jego masy. Żelowanie i pęcznienie jest wynikiem wymiany jonów wapniowych z powierzchni włókien opatrunku na jony sodu znajdujące się w wydzielinie. Na powierzchni rany powstaje hydrofilowa wilgotna powłoka utrzymująca ciepło, sprzyjające gojeniu środowisko, blokując niekorzystne efekty z środowiska zewnętrznego. Zaprojektowany sterylny

opatrunek wielowarstwowy zbudowany jest z trzech warstw: półprzepuszczalnej folii poliuretanowej, hydrofilowej pianki poliuretanowej oraz warstwy zawierającej wspomniane polisacharydy. Warstwa folii ma za zadanie chronić opatrunek przed działaniem czynników zewnętrznych. Pianka poliuretanowa jest wysoko chłonnym, porowatym materiałem o nowoczesnej strukturze „pore in pore”, którego zadaniem jest pochłanianie wysięku z rany, bez możliwości powrotu do rany. Warstwę aktywną stanowi unikalna kompozycja chitozanu, alginianów oraz substancja bakteriobójcza w postaci octanu srebra, która również aktywuje proces krzepnięcia krwi. Pianka PU tworzy warstwę nośną oraz posiada silne właściwości chłonne. Odpowiada ona za magazynowanie wysięku i utrzymanie go poza powierzchnią rany, zapewniając odpowiednią wilgotność rany. Dodatkowo, stanowi także warstwę zabezpieczającą ranę przed urazem mechanicznym. Warstwa zewnętrzna, wykonana z folii poliuretanowej (PU) zabezpiecza opatrunek przed przesiąkaniem, umożliwiając zachowanie odpowiedniej wilgotności środowiska rany, zapewnia optymalną przepuszczalność powietrza do jej wnętrza i tworzy barierę chroniącą przed czynnikami zewnętrznymi. Proces produkcyjny opatrunku hemostatycznego rozpoczyna się od wytworzenia apretury (stanowiącej warstwę aktywną). Uzyskanym homogenicznym roztworem powleka się piankę poliuretanową, która jest następnie suszona. Po wysuszeniu, na stronę nieaktywną nakładana jest folia poliuretanowa i następuje konfekcjonowanie opatrunków. Po zapakowaniu w odpowiednie opakowanie medyczne wyroby poddawane są sterylizacji radiacyjnej.

Badania parametrów użytkowych: wytrzymałości na rozciąganie, zdolności do dopasowania się do miejsca urazu czy transmisji par wilgoci wykazały, że uzyskany opatrunek charakteryzuje się wytrzymałością na rozciąganie (dla materiałów porowatych) wynoszącą min. 75 kPa (wg PN-EN ISO 1798), która odpowiada wartości rekomendowanej dla materiałów opatrunkowych, oraz paroprzepuszczalnością (transmisja par wilgoci) wynoszącą min. 400g/m³/24h.

Wyniki badań klinicznych PMCF stanowiły dokumentację właściwości hemostatycznych zaprojektowanych i otrzymanych innowacyjnych opatrunków hemostatycznych. Wysoką skuteczność i trwałość działania przeciwkrwotocznego potwierdziliśmy 24 godziny po aplikacji. W badaniach tych potwierdziliśmy również bezpieczeństwo stosowania opatrunku. Badanie antybakteryjności wykazało, iż opatrunek działa bakteriobójczo. Tromboguard®, którego innowacyjność wynika z budowy wyrobu złożony jest z trzech warstw:

- kontaktowej – stanowiącej unikalną kombinację składników aktywnych, które znacznie skracają czas krwawienia. Warstwa ta zawiera chitozan i alginiany. Chitozan poprzez reakcję na powierzchni rany z erytro- i trombocytami znacznie zmniejsza czas krwawienia. Alginian wapnia przyspiesza naturalny proces tworzenia skrzepu, a alginian sodu – chłonec wydzielinę z rany – tworzy na powierzchni opatrunku warstwę żelu, który zapobiega jego przywieraniu do rany.
- chłonnej – wykonanej z wysokochłonnej pianki poliuretanowej, która trwale pochłania i magazynuje w swoich strukturach krew, nawet w warunkach ucisku.
- zabezpieczającej – wykonanej z wodoodpornej membrany poliuretanowej, która zabezpiecza zewnętrzną stronę opatrunku przed czynnikami zewnętrznymi, a jednocześnie chroni personel medyczny przed kontaktem z krwią.



Rysunek 19. Zdjęcie opracowanego opatrunku Tromboguard®. Źródło: Opracowanie własne, dane Tricomed SA.

Opatrunek Tromboguard służy do tamowania krwawienia w przypadku: ran urazowych, ran pooperacyjnych, miejsca pobrania przeszczepów skóry w chirurgii i chirurgii rekonstrukcyjnej – w tym także kombustologii, ran wymagających udzielenia pomocy doraźnej, ran postrzałowych i przestrzałowych, ran powstałych w wyniku wypadków komunikacyjnych.

Opatrunkiem podobnym do wyżej opisanego jest zaprojektowany i wytworzony chłonny opatrunek piankowy o właściwościach antybakteryjnych z dodatkiem substancji przyspieszającej ziarninowanie. Jest to opatrunek składający się z ochronnej paroprzepuszczalnej folii poliuretanowej, pianki poliuretanowej, służącej jako warstwa chłonna oraz nośnik pozostałych komponentów; oraz warstwy aktywnej, której głównymi składnikami są chitozan i mikrosrebro. Wyrób ten przeznaczony jest do zaopatrywania ran z dużym lub średnim wysiękiem i/lub z współwystępującą infekcją bakteryjną (pierwotną lub wtórną) [HP7].

Stwierdziłem, że sumaryczne oddziaływanie komponentów zapewnia uzyskanie odpowiednich warunków leczenia trudno gojących się ran. Zaprojektowany wyrób jest skonstruowany tak, aby możliwe było utworzenie optymalnego środowiska regeneracyjnego, zapewnienie ochrony przed urazami mechanicznymi oraz zahamowanie rozwoju infekcji bakteryjnych. W celu spełnienia stawianych wymagań zastosowano materiały powszechnie uznawane za bioinertne (poliuretan) i/lub bioaktywne (mikrosrebro).

Warstwa aktywna, która ma bezpośredni kontakt z raną, zawiera srebro, którego rolą jest neutralizacja mikroorganizmów chorobotwórczych obecnych w ranie i w opatrunku oraz zminimalizowanie ryzyka wystąpienia infekcji pierwotnej oraz wtórnej. W wyniku kontaktu opatrunku ze środowiskiem rany, następuje zwilżenie powierzchni warstwy aktywnej, przenikanie płynów w jej głąb, rozluźnienie struktur apretury, co w konsekwencji prowadzi do uwolnienia cząstek srebra. Uwolnione z mikrocząstek jony srebra działają w obrębie opatrunku oraz środowiska rany, zapewniając działanie antybakteryjne potwierdzone badaniem aktywności antybakteryjnej [H2]. Innym opracowanym przeze mnie wariantem jest opatrunek w aerozolu, który ma podobny skład do apretury, stosowanej w powyżej opisanym opatrunku, z dodatkiem włókien bawełny [HP8]. Wprowadzenie na rynek opatrunku chłonnego piankowego [HP7] oraz trójwarstwowego opatrunku hemostatycznego [H2] w dużej mierze możliwe było dzięki badaniom nad sorpcją-desorpcją soli metali na żelu z chitozanu [H4]. W badaniach, w miejsce soli srebra ulegającego łatwo rozkładowi, zastosowałem trwałe sole miedzi, które również wykazują aktywność przeciwbakteryjną. W badaniach nad kinetyką procesu sorpcji oraz równowagowania zastosowałem roztwory Cu^{2+} o stężeniach: 0.157, 0.7, 1.57, 3.14, 4.72, 6.29, 7.87, 11.8 oraz 15.7 mmol/dm³, co gwarantowało objęcie całego zakresu rozpuszczalności soli. Proces równowagowania (sorpcja vs desorpcja) badany był po 24 i 96 godz., zaś badania nad kinetyką procesu sorpcji wykonywane były co 15 min w czasie pierwszej godziny, a w późniejszym czasie co godzinę. W badaniach przetestowałem również wpływ pH na proces sorpcji (pH 5 i 3.5). Uzyskane dane odniosłem do równań Freundlicha, Langmuira, Langmuira-Freundlicha, Redlicha-

Petersona, Totha, Dubinina-Raduszkiewicza. Najlepsze dopasowanie danych eksperymentalnych (najmniejszy błąd) obserwowałem w przypadku zastosowania zależności Langmuira-Freundicha. Jednak wysoką korelację znalazłem również względem równań Dubinina-Raduszkiewicza i Redlicha-Petersona, co może wskazywać, że proces dyfuzji oraz wpływ struktury powierzchni hydrożeli chitozanowych mają różny wpływ na końcowy efekt procesu. Uwzględniając szeroki zakres stężeniowy soli miedzi oraz homogeniczny rozkład porów w hydrożelu chitozanowym zaproponowany został nowy opis procesu dyfuzji z współczynnikiem dyfuzji $D_{AB} = 0.623 \times 10^{-9} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ i $k_v = 16.9 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, który to jest niezależny od zależności stężenia – procesy powierzchniowe [H4].

VII. Materiały do presoterapii

Przeprowadzone badania pozwoliły mi na opracowanie oryginalnych prac naukowych i patentu dotyczących projektowania, wytwarzania i charakterystyki fizykochemicznej wyrobów do presoterapii. Powyższe prace zostały ujęte w następujących opracowaniach: **H3, H5, H6, H7 i H8 oraz HP1.**

Wyroby uciskowe stosowane są w leczeniu blizn pooparzeniowych i pooperacyjnych w celu zapobieżenia powstawaniu bliznowców lub redukcji już istniejących keloidów. Ich działanie opiera się na jednoczesnej redukcji liczby fibroblastów oraz nasilaniu aktywności kolagenazy. Wykorzystywane w kompresoterapii (leczeniu blizn oparzeniowych i pooperacyjnych za pomocą stałego nacisku), wyroby uciskowe powodują zmniejszenie dopływu tlenu (co zwalnia metabolizm i wraz z nim redukuje liczbę fibroblastów), a także nasilanie aktywności kolagenazy (co redukuje narastanie blizny z powodu zmniejszenia produkcji kolagenu w bliznie). Są one jak dotychczas jednym ze skuteczniejszych sposobów rehabilitacji blizn. Dostępne są wyroby gotowe w różnych rozmiarach, zunifikowane w oparciu o standaryzowane dane antropometryczne budowy ciała człowieka. Jednak bardziej przydatne z punktu widzenia skuteczności i efektywności leczenia są wyroby wykonane na „miarę”, tzw. spersonalizowane, gdyż w większym stopniu zapewniają zamierzoną wartość nacisku jednostkowego – zgodną z wymaganiami medycznymi.

Przyjąłem, że najbardziej optymalnym rozwiązaniem będzie uwzględnienie przy projektowaniu wyrobów uciskowych prawa Laplace’a, które opisuje relację pomiędzy jednostkowym ciśnieniem wywieranym na cylindryczny model ciała i siłą obwodową paska dzianiny o znanej szerokości.

$$P = \frac{2\pi F}{G_1 s}$$

gdzie: F (cN) jest siłą obwodową w pasku dzianiny o szerokości s , G_1 , (cm) to obwód części ciała, s , (cm) odpowiada szerokości paska dzianiny, P (hPa) to nacisk jednostkowy.

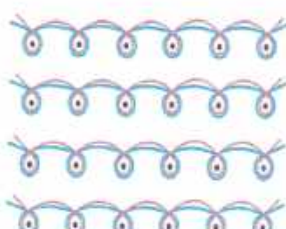
Zgodnie z prawem Laplace’a, istotny wpływ na wartość nacisku jednostkowego ma wartość długości obwodu G_1 i siły obwodowej F . Tym samym długość obwodu ciała oraz siła obwodowa dzianiny mają znaczący wpływ na wywierane ciśnienie jednostkowe. W celu skonstruowania wyrobów wywierających określone ciśnienie jednostkowe, niezbędne jest znalezienie zależności pomiędzy siłą i wydłużeniem dzianiny. Aby zaprojektować wyrób uciskowy szyty na miarę należy dobrać obwód wyrobu uciskowego w stanie swobodnym G_0 przy założonej wartości ciśnienia jednostkowego P . W tym celu należy dokładnie poznać charakterystykę mechaniczną dzianiny przeznaczonej do wytworzenia finalnego wyrobu, która wyznaczana jest eksperymentalnie, na podstawie zależności siły i wydłużenia względnego $F=f(\epsilon)$ [H3].

Przed przystąpieniem do prac projektowych dokonałem wyboru surowców. Zaprojektowane ubranka uciskowe to wyroby wykonywane z dzianiny osnowowej, ze znaczącym udziałem przędzy poliuretanowych (nawet do 44%) gwarantujących wysoką elastyczność wyrobów, przez co spełniona jest funkcja odpowiedniego ucisku. Drugim najważniejszym składnikiem są przędzie poliamidowe. Obydwie zastosowane przędzie mają niewielkie masy liniowe, są materiałami o wysokiej przepuszczalności powietrza oraz wysokiej

odporności na ścieranie. Na etapie preselekcji dzianin przeprowadzonej z Zespołem Katedry Technologii Dzwierskich i Maszyn Włókienniczych Wydziału Technologii Materiałowych i Wzornictwa Tekstyliów Politechniki Łódzkiej wykonane zostały badania polegające na wyznaczeniu charakterystyki dzianin w 5 cyklach rozciągania i odprężania w kierunku ułożenia nitek elastomerowych. Badania dzianin przeprowadzono dla zakresu wydłużeń względnych od $\Delta X = 0$ do 100% w oddzielnych cyklach (zakresach) rozciągania wydłużenia względnego. Dla uogólnionej charakterystyki dzianiny przyjęto wartości średnie siły nacisku z 5 próbek dla każdego podzakresu rozciągania odczytane w szóstym cyklu pętli histerezy. W procedurze projektowania wyrobów uciskowych istotnym jest uwzględnienie zależności siły nacisku i odpowiadającego wydłużenia względnego dzianiny, dlatego przeprowadzono badania z dwoma wariantami dzianiny: rzdkowej i kolumnkowej. Na podstawie wyznaczonych zależności pomiędzy siłą a wydłużeniem względnym oraz przy uwzględnieniu prawa Laplace'a, zaprojektowałem i wytworzyłem opaski uciskowe o zamierzonych wartościach nacisku jednostkowego, które potwierdziłem wykonując pomiar siły nacisku na powierzchnię czujnika mierzącego nacisk miejscowy umieszczonego pod wyrobem uciskowym. Dodatkowo przyjąłem, że do łączenia ze sobą elementów stosowane będą elastyczne szwy umieszczone po zewnętrznej stronie. Oczekiwałem, że pozwoli to na wyeliminowanie drażnienia skóry, a z drugiej strony zapewni właściwy nacisk na całej powierzchni poddawanej presoterapii.



a) Widok prawej strony dzianiny rzdkowej platerowanej nitkami elastomerowymi.



b) Zapis schematyczny splotu rzdkowej dzianiny platerowanej nitkami elastomerowymi.



a) Widok prawej strony dzianiny kolumnkowej z udziałem nitek elastomerowych w postaci wątku.



b) Zapis schematyczny splotu kolumnkowej dzianiny z udziałem nitek elastomerowych w postaci wątku.

Parametry dzianiny:

Ścisłość kolumnkowa $P_k=190/10\text{cm}$

Ścisłość rzdkowa $P_r=340/10\text{cm}$

Masa powierzchniowa $M=260\text{ g/m}^2$

Parametry dzianiny:

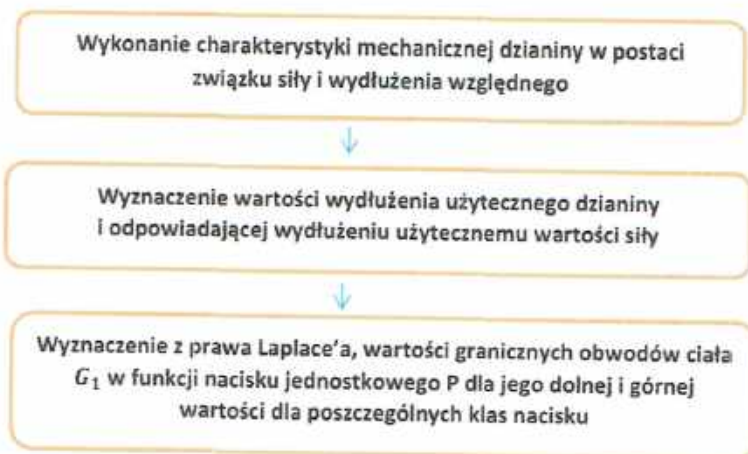
Ścisłość kolumnkowa $P_k=120/10\text{cm}$

Ścisłość rzdkowa $P_r=740/10\text{ cm}$

Masa powierzchniowa $M=234\text{ g/m}^2$

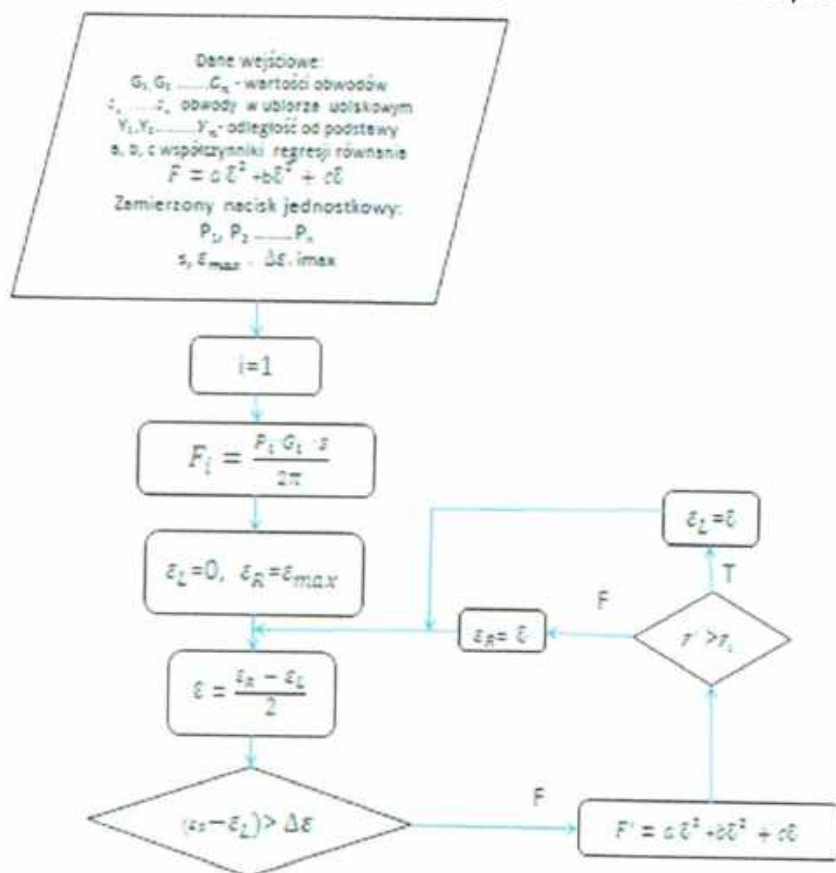
Rysunek 20. Wyselekcjonowane do wytwarzania produktów do presoterapii surowce wraz z charakterystyką. Źródło: Opracowanie własne, na podstawie [H8].

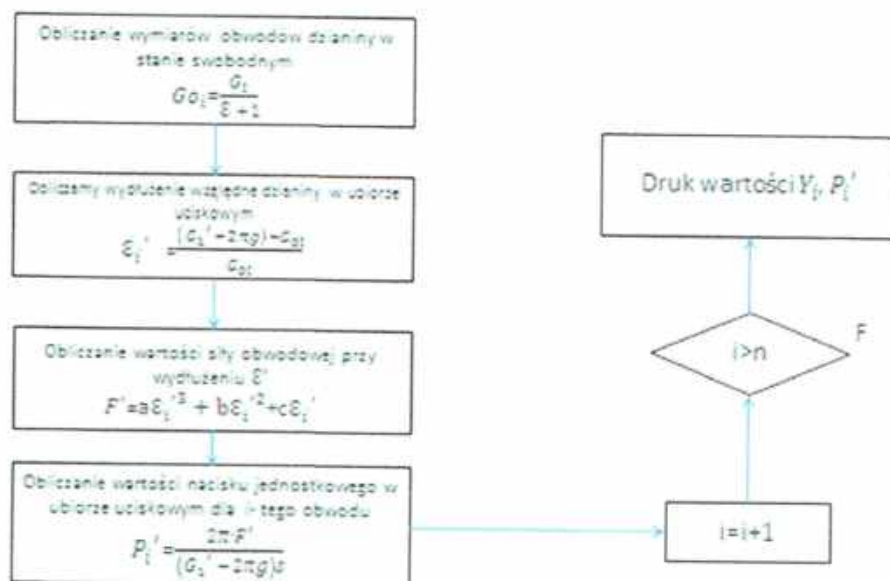
W procedurze wyznaczania przydatności dzianiny do określonej klasy nacisku można wyodrębnić trzy następujące etapy:



Rysunek 21. Etapy procedury wyznaczania przydatności dzianiny do określonej klasy nacisku. Źródło: Opracowanie własne, na podstawie [H8].

Pierwsze dwa etapy wyznaczane są doświadczalnie, konieczne było jednak wyznaczenie odpowiedniego algorytmu uwzględniającego graniczne wartości obwodów ciała w funkcji nacisku jednostkowego. Algorytm ten został opracowany we współpracy z Zespołem Katedry Technologii Dziewiarskich i Maszyn Włókienniczych Wydziału Technologii Materiałowych i Wzornictwa Tekstyliów Politechniki Łódzkiej.



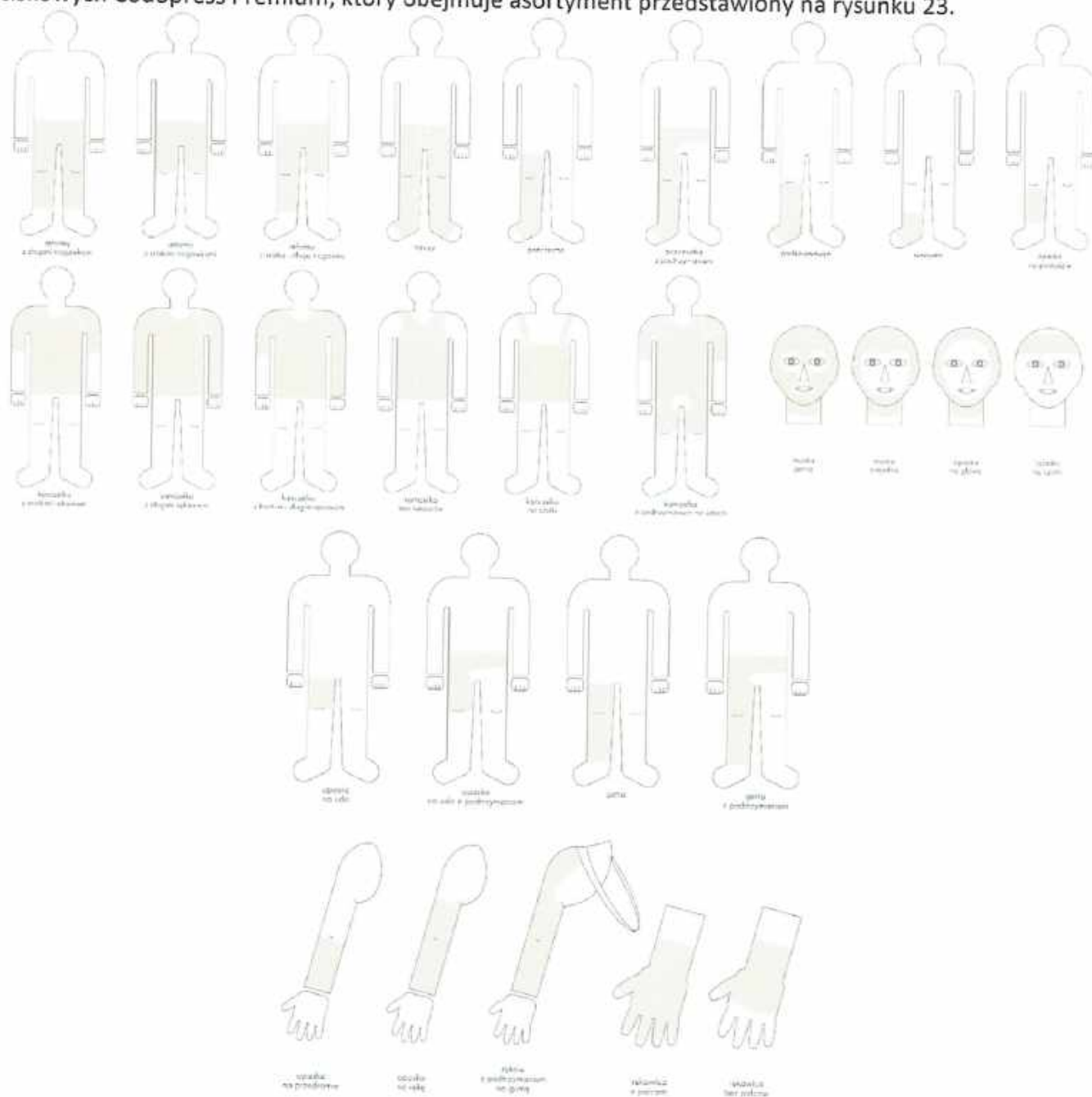


Rysunek 22. Algorytm obliczeń skorygowanej wartości nacisku jednostkowego dla kolejnych obwodów ciała. Źródło: Opracowanie własne, na podstawie [H5].

Przy projektowaniu finalnych produktów brałem pod uwagę również wpływ szwu i założonych tolerancji wytworzenia wyrobu na wartość nacisku jednostkowego w zależności od sztywności rozciągania dzianiny uciskowej dla małych obwodów ciała. Z uwagi na duży wpływ dokładności pomiaru mierzonego obwodu, a także dokładność wykonania wyrobu, analizie poddano tworzone przejściowo dzianiny, co pozwoliło na wybór tych, których charakterystyka minimalizuje wpływ powyższych czynników na uzyskaną kompresję. Opracowana metoda umożliwiła przedstawienie algorytmu postępowania dla skutecznego projektowania wyrobów uciskowych dla małych wartości obwodów ciała. Zaproponowałem zastosowanie dzianin o różnych charakterystykach dla małych i dużych obwodów, odpowiednio „miękką” i „twardą” [H3]. Do zabezpieczenia wyrobu przed ześlizgiwaniem się z ciała stosuje się dziane gumy gładkie bądź z kropkami silikonowymi oraz taśmy elastyczne pokryte silikonem. Każde łączenie materiału z taśmami czy gumami jest skonstruowane w sposób warunkujący brak dodatkowego ucisku. Przeprowadzone badania pozwoliły wprowadzić na rynek pierwsze wyroby uciskowe Codopress Premium. Niestety, nigdy model matematyczny nie będzie odzwierciedlał organizmu żywego, tym samym „zachowanie” ciała pod zastosowanym wyrobem uciskowym będzie odbiegało od założonej w modelu wartości. Z tych też względów dokonałem porównania zaprojektowanego nacisku jednostkowego w stosunku do rzeczywistego – zmierzonego, co pozwoliło na dokonanie korekt w procesie projektowania. Stwierdzono, iż nacisk powierzchniowy wywierany przez ubiór uciskowy prowadzi do zmian geometrii obwodów ciała i zmian ich wartości, co przekłada się na uzyskiwany nacisk. Oszacowanie tych zmian odpowiednio dla kobiet i mężczyzn pozwoliło na wytworzenie wyrobu o pożądanej kompresji w miejscu występowania blizny [H5].

W opracowanych wyrobach uciskowych zastosowałem również oryginalne rozwiązanie polegające na tym, że stosowana jest dwuwarstwowa dzianina, w której w warstwie wewnętrznej - przylegającej do ciała zastosowano przędzę o właściwościach antybakteryjnych i konduktywno-dyfuzyjnych. Zadaniem tej warstwy jest odprowadzenie i transport wilgoci od ciała, zarówno w postaci fazy ciekłej, jak i parowej. Warstwa zewnętrzna wykonana jest z mikrowłókien i jej zadaniem jest utrzymanie wilgoci z dala od ciała i jej odparowanie do otoczenia. Warstwa wewnętrzna wykonana jest z przędzy poliamidowej z jonami srebra Meryl Skinlife (Włókno Q-skin, Meryl actisystem) o właściwościach antybakteryjnych [HP1]. Aby ulepszyć właściwości antybakteryjne dzianiny została ona poddana kąpeli w środku RUCO-BAC AGP firmy Rudolf GmbH. Okazało się, że opracowane wyroby nawet po 20-krotnym cyklu prania zachowały swoje parametry bakteriobójcze względem *Staphylococcus aureus* na poziomie powyżej 99%.

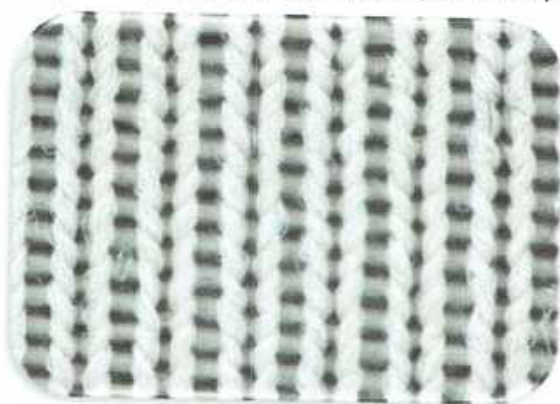
Typowy proces przygotowania ubranka uciskowego zaczyna się od zebrania informacji o urazie pacjenta oraz o wymiarze tej części ciała, która zaopatrywana będzie wyrobem uciskowym. Przed wycięciem produktu konieczne jest przeliczenie wymiaru rzeczywistego na obwód wyrobu w momencie kompresji zgodnie z wytycznymi dla danego ubranka. Następnie ubranko jest wycinane i zszywane. Istotną innowacją poprawiającą dokładność pomiaru a także komfort pacjenta jest bezdotykowe obmierowanie. Przeprowadzone badania przemysłowo-rozwojowe pozwoliły wprowadzić na rynek polski zestaw wyrobów uciskowych Codopress Premium, który obejmuje asortyment przedstawiony na rysunku 23.



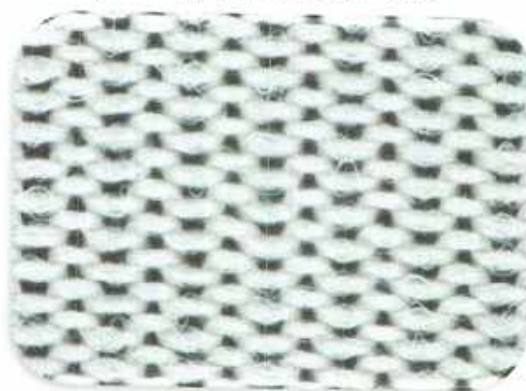
Rysunek 23. Komponenty zestawu wyrobów uciskowych Codopress® PREMIUM. Źródło: Opracowanie własne, dane Tricomed SA.



Dzianina przeznaczona na rękawiczki wykonana z przędz: poliuretanowej – 35%, poliamidowej – 65%



Widok prawej strony dzianiny



Widok lewej strony dzianiny

Rysunek 24. Splot dzianiny Codopress® PREMIUM – na rękawiczki. Źródło: Opracowanie własne, na podstawie [H7 i H8].

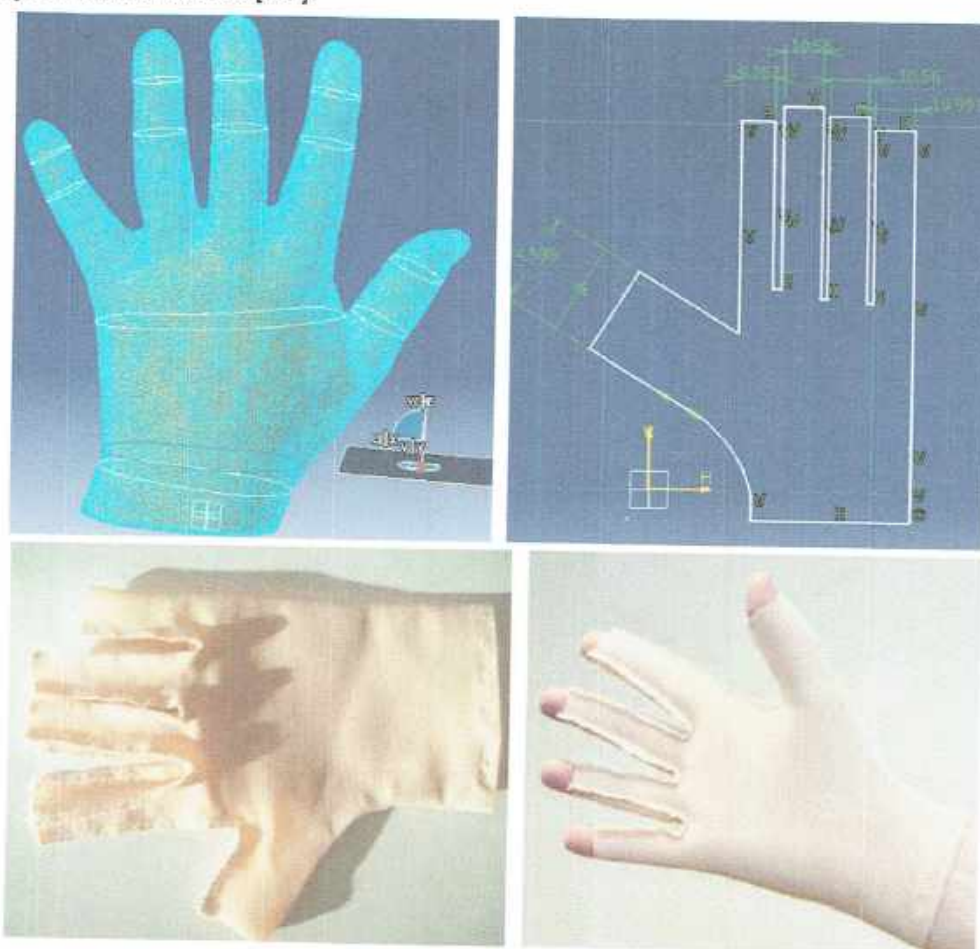
Wyroby uciskowe **Codopress® PREMIUM** stosowane są do rehabilitacji blizn pooperacyjnych i pooperacyjnych (presoterapii). Stwierdziłem, że wykonanie ubrań z wysokoplastycznej, paropszepuszczalnej dzianiny, łączonej metodami szwalniczymi za pomocą płaskich szwów, minimalizuje ryzyko podrażnienia. Wszystkie materiały stosowane w produkcji wyrobów uciskowych posiadają certyfikaty Öko-Tex Standard 100, który potwierdza ich wysoką jakość oraz zapewnia bezpieczeństwo stosowania. Zaprojektowane, otrzymane i wdrożone na rynek wyroby uciskowe:

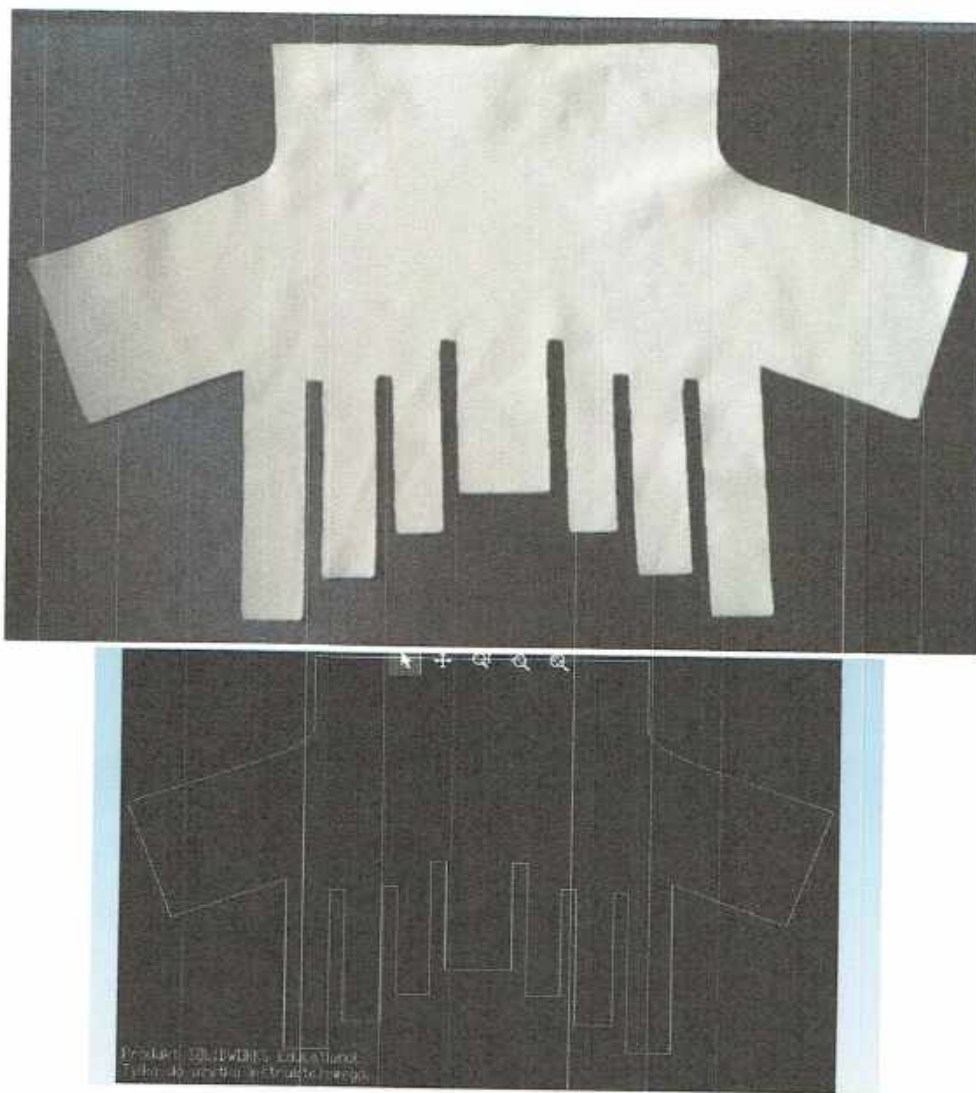
- zapewniają odpowiedni ucisk na bliznę – charakteryzują się I stopniem kompresji, który gwarantuje najlepsze efekty w rehabilitacji blizn pooperacyjnych i pooperacyjnych,
- można stosować je w połączeniu z innymi rodzajami terapii oraz z wyrobami przeznaczonymi do kompresoterapii, np. z opatrunkami silikonowymi,
- nie uczulają i nie podrażniają skóry,
- zmniejszają uczucie swędzenia,
- zapobiegają powstawaniu przykurczów stawów.

Produkty uciskowe do rehabilitacji

W chwili obecnej rozpocząłem już badania nad jeszcze bardziej innowacyjnym podejściem do wytwarzania wyrobów uciskowych bezszwowych. Podjęte zostały próby wytworzenia ubiorów uciskowych bezszwowych spersonalizowanych. Przygotowana została procedura projektowania bezszwowych wyrobów uciskowych o zamierzonej wartości nacisku jednostkowego z wykorzystaniem szydełkarek numerycznych. Proces projektowania oparto na skanowaniu 3D, uzyskane dane poddano obróbce dobierając przede wszystkim gwarantując uzyskanie dzianiny o odpowiedniej wartości rozciągania oraz zapewniając właściwą tolerancję wyrobu [H6, H7].

W przypadku opasek uciskowych używanych podczas rehabilitacji ran pooparzeniowych, zastosowanie skanera 3D umożliwiło otrzymanie wysokiej dokładności przy pozyskiwaniu pomiarów obwodów ciała. Stwierdziłem, że pozwala to na eliminację błędów. Otrzymany wyrób nie musi być w późniejszych etapach kilkakrotnie dopasowywany dla każdego pacjenta, gdyż od razu otrzymuje on odpowiednio wyprofilowaną formę. Jest on indywidualny dla każdego pacjenta, a rozłożenie sił uciskających pożądaną powierzchnię ciała w takiej opasce jest równomierne [H7].





Plik w formacie DXF

Rysunek 25. Model 3D dłoni oraz szablon rozkroju tkaniny (górny panel). Opatrunek uciskowy o zdefiniowanej kompresji do leczenia blizn pooparzeniowych dłoni (dolny panel). *Źródło: Opracowanie własne, na podstawie [H6 i H7].*

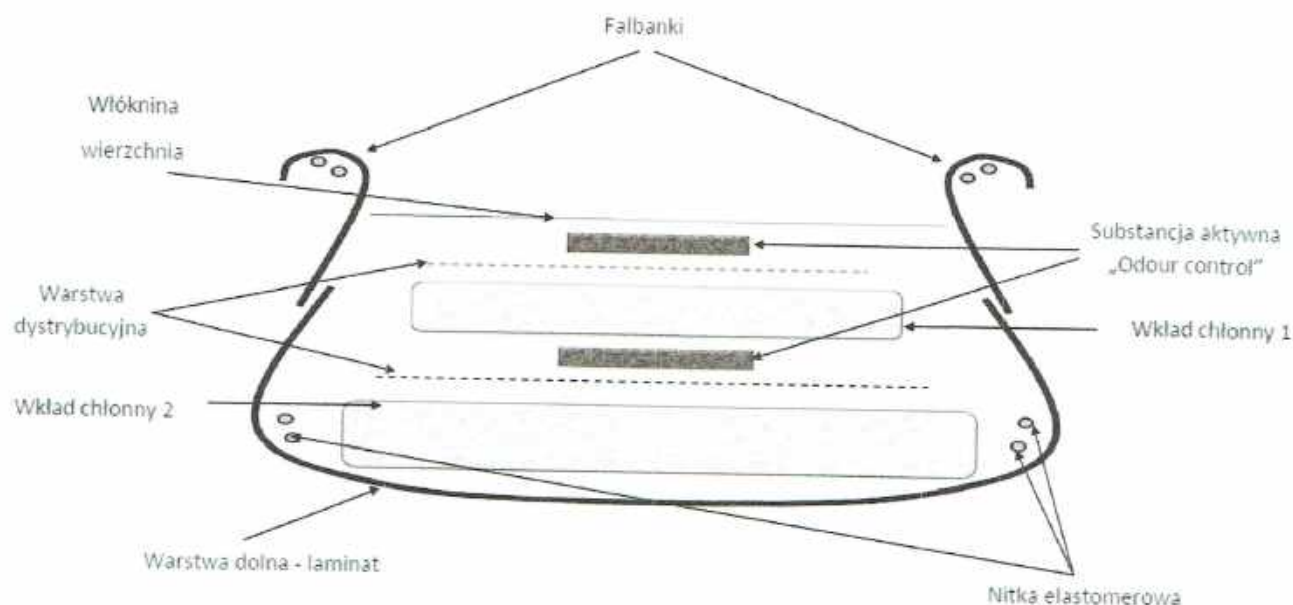
Stwierdziłem, że model szkieletu obwodów opaski można dowolnie modyfikować, co pozwala na przygotowanie produktów dla wszystkich pacjentów. W przypadku gdy na ciele znajduje się miejsce, które nie powinno być specjalnie uciskane, można manualnie powiększyć odpowiadający temu miejscu obwód (wykorzystując oprogramowanie) i takie wymiary przenieść na szablon wykroju. Skanowanie 3D oprócz wysoce pożądaných korzyści, takich jak szybkie zbieranie niezbędnych danych nawet w przypadku bardzo skomplikowanych wyrobów, niesie ze sobą także problemy. Jednym z nich jest sposób ustawienia skanowanej osoby tak, aby mierzona część była w pozycji ustabilizowanej, a trudnodostępne miejsca były widoczne dla skanera.

VIII. WYROBY INKONTYNETNE

Przeprowadzone badania pozwoliły mi na opracowanie oryginalnego rozwiązania, które dotyczy projektowania, wytwarzania, charakterystyki fizykochemicznej wyrobu inkontynentnego z funkcją odour control [HP2].

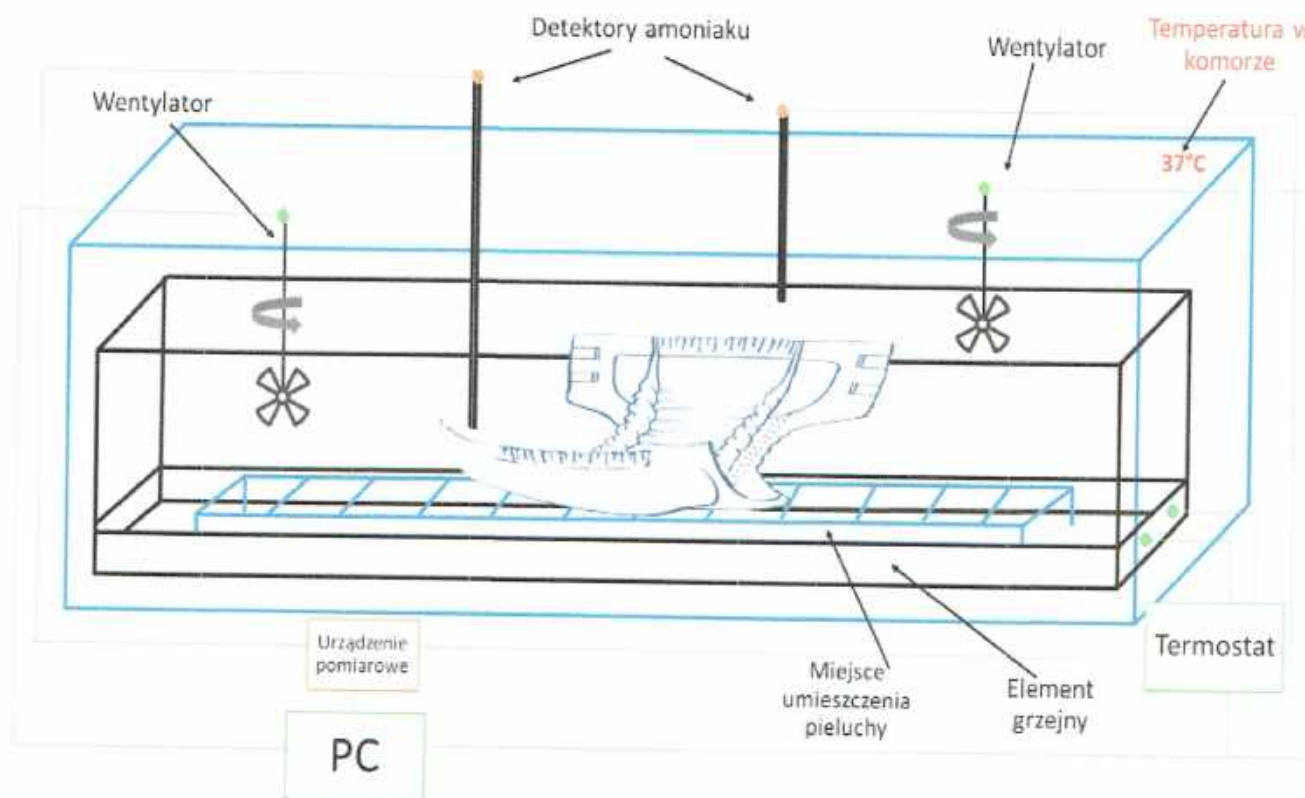
Wyroby inkontynentne są typowym przykładem niestandardowych wyrobów włókienniczych. Klasyfikowane są również jako niesterylne wyroby medyczne (I klasy). Budowa większości obecnych na rynku pieluchomajtek jest bardzo zbliżona. Wkład stanowią włókna celulozowe z superabsorbentem (SAP).

Warstwa wchodząca w kontakt z ciałem to włóknina hydrofilowo-hydrofobowa. Pod nią bezpośrednio umieszczona jest włóknina dystrybucyjna, która kieruje płyny bezpośrednio na powierzchnię wkładu chłonnego. Dolną część stanowi laminat, który zabezpiecza wyrób przed przeciekaniem. Obecnie wiele prac rozwojowych ukierunkowanych jest na nadanie dodatkowych funkcji takim wyrobom. Do jednej z nich zalicza się funkcję „odour control”. Główną przyczyną nieprzyjemnego zapachu wydzielającego się z wyrobu inkontynentnego jest amoniak, powstający w wyniku rozkładu enzymatycznego pod działaniem ureaz mocznika zawartego w moczu. Zaproponowane przeze mnie rozwiązanie tego problemu polega na wykorzystaniu właściwości nanosrebra osadzonego na krzemionce. Zastosowanie krzemionki warunkuje adsorpcję amoniaku oraz amin, co skutkuje usuwaniem związków odpowiedzialnych za nieprzyjemny zapach. W opracowanym rozwiązaniu zastosowałem 1% dodatek nanosrebra osadzonego na krzemionce hydrofilowej o gęstości zasypowej $19.54\text{g}/100\text{ cm}^3$. Badania mikroskopowe pozwoliły stwierdzić, że finalnie tworzone są aglomeraty o rozmiarach około 200 nm. Dodatkową zaletą tego rozwiązania jest fakt, że nanosrebro osadzone na krzemionce działa bakteriobójczo na drobnoustroje wytwarzające ureazę. Nanocząstki srebra mogą również wnikać do wnętrza komórki bakteryjnej na drodze dyfuzji bądź endocytozy, wynikiem czego jest dysfunkcja mitochondrialna prowadząca tym samym do niszczenia białek i kwasów nukleinowych wewnątrz komórki i, w konsekwencji, do obniżenia proliferacji. Cząsteczki srebra odkładając się na zewnętrznej błonie mitochondrium powodują ich bezpośrednie uszkodzenie, co skutkuje zaburzeniami w łańcuchu oddechowym, co z kolei sprzyja takim procesom, jak: stres oksydacyjny, przerwanie syntezy ATP, niszczenie DNA. Adsorpcja nanosrebra na powierzchni bakterii zależy od pH i stężenia NaCl, przy czym uważa się, że ładunek powierzchniowy jest najważniejszym czynnikiem wpływającym na oddziaływanie nanosrebra na mikroorganizmy. Srebro w postaci jonowej ma również zdolność oddziaływania z białkami. Stwierdzono, że postać jonowa srebra ma większą zdolność wiązania z białkami w porównaniu z nanocząstkami [50]. Nanosrebro wiąże się również z ureazami bakteryjnymi powodując ich inaktywację, tym samym wywołując efekt inhibitorowy procesu przekształcania mocznika w amoniak. Stwierdziłem, że skuteczność zaproponowanego rozwiązania zależy od ilości zastosowanego koniugatu krzemionki z nanosrebrem oraz miejsca jego usytuowania w wyrobie inkontynentnym.



Rysunek 26. Schemat budowy pieluchomajtek z wprowadzonym systemem odour control. Źródło: Opracowanie własne, dane TZMO SA.

Opracowanie to opisane zostało w zgłoszeniu patentowym nr P.4254338 (30.04.2018), które dotyczy produktów higienicznych posiadających funkcję „odour control”. Zaproponowane rozwiązanie pozwala na zapobieganie powstawania nieprzyjemnych zapachów – nadanie wyrobom tzw. cechy „odour stop” oraz na utrzymanie kwasowego pH, które hamuje rozwój bakterii odpowiedzialnych za powstawanie nieprzyjemnych zapachów. Zaprojektowałem również urządzenia do pomiaru stężenia amoniaku uwalnianego na skutek rozkładu mocznika, odpowiedzialnego za powstawanie przykrego zapachu.



Rysunek 27. Urządzenie do pomiaru stężenia amoniaku uwalnianego na skutek rozkładu mocznika. Źródło: Opracowanie własne, dane TZMO SA.

System obejmuje termostatowaną płytę oraz detektory amoniaku (Rysunek 27) [HP2]. W ramach optymalizacji miejsca implementacji substancji aktywnej SiO_2/Ag (1% Ag) oraz jej ilości w wyrobie chłonnym zostały przeprowadzone próby technologiczne wariantowego wytworzenia produktów z dodatkiem składnika odour control. Dozowanie substancji wykonywano z użyciem prototypowego dozownika firmy DEC. Wytypowałem cztery miejsca dodawania substancji: pomiędzy wkłady chłonne, na bibułę dystrybucyjną; na górny wkład chłonny; do superabsorbentu (SAP) dodawanego do dolnego wkładu chłonnego; pomiędzy wkłady chłonne, pod bibułę dystrybucyjną (Rysunek 25). W każdym z wytypowanych miejsc dozowano dwie różne naważki substancji odour control: 0.045 g na wyrób, co stanowi ~5 ppm Ag na całkowitą masę wyrobu; 0.095 g na wyrób, co stanowi ~10 ppm Ag na całkowitą masę wyrobu. W warunkach laboratoryjnych dla pojedynczych wyrobów chłonnych określiłem doświadczalnie optymalne stężenie substancji aktywnej (odour control), które wyniosło 5 ppm. Stężenie 10 ppm Ag na całkowitą masę wyrobu jest założonym maksymalnym udziałem substancji odour control uwzględniającym możliwość przemieszczania się inhibitora w warunkach rzeczywistego użycia.

Po przeprowadzonych próbach wykonałem badania uwalniania amoniaku dla wytworzonych wariantów wyrobów. Dla każdego z wytworzonych wariantów przeprowadzono trzykrotny pomiar na stanowisku

pomiarowym przedstawionym na rysunku 26. W badaniach stosowano: pieluchomajtki oraz sztuczny roztwór moczu złożony z ureazy (CAS:9002-13-5) firmy Sigma Aldrich, Curea.= 4%, mocznika (CAS:57-13-6) firmy Avantor; Cmoc.= 1,5 U/ml w wodzie demineralizowanej oraz substancję odour control w postaci 1% proszek nanosrebra na krzemionce hydrofilowej ITP-10KAg-SiO₂ HI (CAS: 7440-22-4) firmy ITP-System. Pomiary przeprowadzono w inkubatorze wyposażonym w panel grzewczy oraz 2 detektory amoniaku Alpha Sigma firmy ProGas. Dla pieluchomajek bez dodatku substancji odour control stężenie amoniaku z trzech serii wyrobów standardowych po 8 h wyniosły odpowiednio 545ppm, 475 ppm oraz 555 ppm. Badania wykonałem też dla pieluchomajtek wykonanych na linii technologicznej z dodatkiem substancji odour control. Otrzymane zostały następujące warianty wyrobów wyprodukowanych na linii technologicznej z dodatkiem odour control:

1. Pomiędzy wkłady chłonne, na bibułę dystrybucyjną.
 - A. 5 ppm srebra na całkowitą masę wyrobu'
 - B. 10 ppm srebra na całkowitą masę wyrobu.
2. Na górny wkład chłonny:
 - A. 5 ppm srebra na całkowitą masę wyrobu,
 - B. b)10 ppm srebra na całkowitą masę wyrobu.
3. Do superabsorbentu (SAP) dodawanego do dolnego wkładu chłonnego:
 - A. 5 ppm srebra na całkowitą masę wyrobu,
 - B. 10 ppm srebra na całkowitą masę wyrobu.
4. Pomiędzy wkłady chłonne, pod bibułę dystrybucyjną:
 - A. 5 ppm srebra na całkowitą masę wyrobu,
 - B. 10 ppm srebra na całkowitą masę wyrobu.

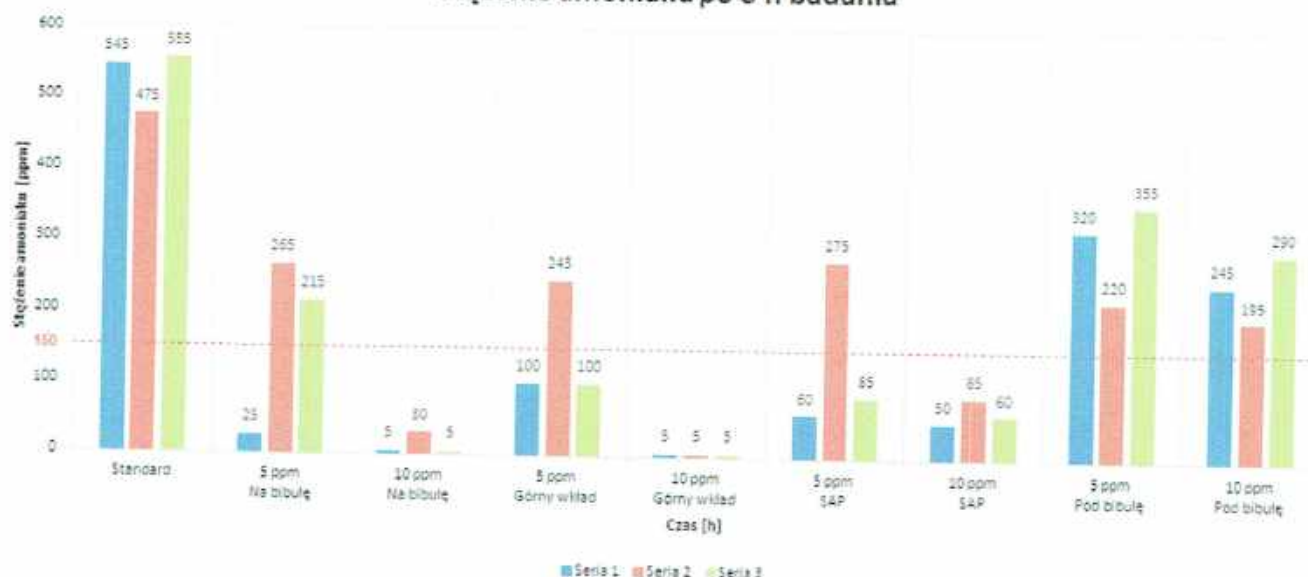
Tabela 5. Zestawienie stężeń uwalnianego amoniaku w zależności od stosowanego wariantu wyrobu.

Wariant [-]	Miejsce dozowania [-]	m_{Ag}/m_{wyrobu} [ppm]	Seria [-]	C _{amoniaku} [ppm]
0	Wyrób standardowy	0	1	545
			2	475
			3	555
1	Na bibułę	5	1	25
			2	265
			3	245
		10	1	5
			2	30
			3	5
2	Górny wkład	5	1	100
			2	245
			3	100
		10	1	5
			2	5
			3	5
3	SAP	5	1	60
			2	275
			3	85
		10	1	50
			2	85
			3	60
4	Pod bibułę	5	1	320
			2	220
			3	355

10	1	245
	2	195
	3	290

W przypadku pieluchomajtek z dodatkiem mieszaniny Ag/SiO₂ w ilości 5 ppm Ag (warianty A) na całkowitą masę wyrobu, pomimo, że w części z badanych wyrobów osiągnięto stężenie uwolnionego amoniaku poniżej założonego maksymalnego poziomu równego 150 ppm, wyniki z trzech serii różnią się między sobą. Wskazuje to na brak jednakowego poziomu inhibicji. Z wyników uzyskanych dla wariantów 1A, 2A i 4A, w których to substancja aktywna była umieszczona punktowo w wyrobach, wynika, że im głębiej w wyrobie znajduje się mieszanina Ag/SiO₂, tym działanie dodawanej substancji pogarsza się. W przypadku wariantu 3A (5 ppm, SAP w dolnym wkładzie), w którym substancja była rozproszona w dolnym wkładzie chłonnym, uzyskane wyniki były lepsze niż w przypadku wariantu 4A (punktowo, między wkłady pod bibułę dystrybucyjną). W wariantach, w których do pieluchomajtek dodano podwójną ilość Ag (10 ppm) rozróżnienie pomiędzy uzyskanymi wynikami w seriach nie różniło się między sobą znacząco. Dodatkowo w wariantach 1B, 2B, 3B uzyskałem wartości uwolnionego amoniaku znacznie poniżej założonego poziomu 150 ppm. Dwa najlepsze warianty miejsca i stężenia Ag/SiO₂ pod kątem uzyskanych wyników to: 10 ppm – dodawane na górny wkład chłonny i 10 ppm – dodawane pomiędzy wkłady chłonne na bibułę dystrybucyjną. Jednak ze względu na zabarwienie substancji widoczne w przypadku dodawania jej na górny wkład chłonny, lepszym rozwiązaniem jest dodawanie mieszaniny Ag/SiO₂ pomiędzy wkłady chłonne pod bibułę dystrybucyjną, gdzie jest ona niewidoczna.

Stężenie amoniaku po 8 h badania



Rysunek 28. Wykres zbiorczy ilości amoniaku uwolnionego z pieluchomajtek po 8 godz. godzinach inkubacji. T=37°C, V_{mocz.}=1000 ml, C_{mocznika}=4%, C_{ureazy}=1.5 U/ml. Źródło: Opracowanie własne, dane TZMO SA.

Wnioski z przeprowadzonych badań są następujące:

- Wariant dodawania substancji odour control pomiędzy wkłady chłonne pod bibułę dystrybucyjną, nie spełnia przyjętych założeń, niezależnie od zastosowanego stężenia.
- Stężenie 5 ppm Ag na całkowitą masę wyrobu, ze względu na znaczną pylistość krzemionki i utratę części dawki w trakcie dozowania, jest niewystarczające do uzyskania jednorodnej inhibicji w poszczególnych wyrobach.

- Stężenie 10 ppm Ag na całkowitą masę wyrobu, zapewnia wysoki poziom inhibicji uwalniania amoniaku z wyrobu. Gwarantuje również powtarzalność wyrobów w zakresie właściwości odour control.
- Dwa najkorzystniejsze warianty dodawania substancji do wyrobów to:
 - 10 ppm, dodawane na górny wkład chłonny;
 - 10 ppm, dodawane pomiędzy wkłady chłonne na bibułę dystrybucyjną.
- Ze względu na barwę dodawanego proszku do wyrobów rekomendowanym wariantem dodawania substancji do wyrobów jest
 - 10 ppm, dodawane pomiędzy wkłady chłonne na bibułę dystrybucyjną.

IX. Badania biologiczne i badania kliniczne

Przeprowadzone badania biologiczne i kliniczne stanowiły element prac przemysłowo-rozwojowych, które pozwoliły na wdrożenie finalnych produktów na rynek. Oryginalne prace badawcze, które stanowią podstawę wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego w tym obszarze to: **H1, H2, H13 oraz H17**. Wszystkie zaprojektowane i wytworzone wyroby poddawane są badaniom biologicznym zgodnie z metodyką opisaną w normach: PN-EN ISO 10993-1:2010 oraz badaniom klinicznym wg PN-EN ISO 14155:2012. W oparciu o normę PN-EN ISO 10993-1, w zależności od natury kontaktu wyrobu z ciałem pacjenta oraz od czasu tego kontaktu, typowane są badania jakie powinny być wykonane dla danego wyrobu. Podstawowymi badaniami, które wykonywane są dla każdej grupy wyrobów są: cytotoksyczność, działanie drażniące oraz działanie uczulające. Badania biologiczne są testem dla nowo opracowanego materiału i odzwierciedlają potencjalną możliwość jego aplikacji. W celu wykazania przewagi lub, w najgorszym przypadku, identycznego efektu, w testach biologicznych stosowane są znane materiały odniesienia, którymi najczęściej są wiodące wyroby obecne na rynku. Z tych też względów przeprowadziłem badania porównawcze ostrej toksyczności układowej obecnie stosowanych w kranioplastyce materiałów syntetycznych (żywica poliakrylowa PMMA (Mendec Cranio)) z polipropylenowo–poliestrową dzianą, sterylną protezą (Codubix® S). Analizie poddano próbki materiałów zgodnie z normą PN-EN ISO 10993-11:2009 oraz PN-EN ISO 10993-12:2012. W badaniach zastosowano myszy Balb/c, którym dożylnie oraz dootrzewnowo podano ekstrakty z obydwu testowanych materiałów. W iniekcjach dożylnych zastosowane zostały polarne ekstrakty w 0.9% NaCl, zaś w iniekcji dootrzewnowej ekstrakty hydrofobowe w oleju sezamowym. Zarówno w grupach kontrolnych jak i grupach badawczych nie stwierdzono zgonów zwierząt. Zachowanie oraz wygląd zwierząt były prawidłowe. Pomiędzy zwierzętami stanowiącymi grupę kontrolną a badanymi nie odnotowano istotnych różnic zarówno w masie ciała (Tabela 6 i 7), jak i średnim dobowym spożyciu paszy i wody (Tabela 8 i 9).

Tabela 6. Przyrost masy ciała mysz w badaniu ostrej toksyczności układowej wyrobu Codubix® S.

Materiał iniekcyjny	Przyrost masy ciała [g]		Odchylenie standardowe	
	samica	samiec	samica	samiec
0.9% NaCl (kontrola)	+ 0.08	+ 1.00	1.26	1.19
ekstrakt z Codubix® S w 0,9% NaCl	- 0.20	+ 1.82	1.04	0.41
olej sezamowy (kontrola)	+ 1.3	+ 0.9	1.25	1.24
ekstrakt z Codubix® S w oleju sezamowym	+ 1.0	+1.6	0.94	1.19

Tabela 7. Przyrost masy ciała mysz w badaniu ostrej toksyczności układowej żywicy akrylowej Mendec Cranio.

Materiał iniekcyjny	Przyrost masy ciała [g]		Odchylenie standardowe	
	samica	samiec	samica	samiec
0.9% NaCl (kontrola)	+ 0.08	+ 0.6	1.26	1.15
ekstrakt z Mendec Cranio w 0,9% NaCl	+ 0.34	+ 0.46	1.17	1.07
olej sezamowy (kontrola)	+ 1.3	+ 0.9	1.25	1.24
ekstrakt z Mendec Cranio w oleju sezamowym	+ 1.34	+ 1.5	1.04	1.32

Tabela 8. Średnie dobowe spożycie paszy i wody przez myszy w badaniu ostrej toksyczności układowej Codubix® S.

płeć	Średnie dobowe spożycie	
	paszy [g/mysz]	wody [ml/mysz]
samica	2.5 – 5.5	8 – 12
samiec	3.0 – 6.0	10 – 15

Tabela 9. Średnie dobowe spożycie paszy i wody przez myszy w badaniu ostrej toksyczności układowej żywicy akrylowej Mendec Cranio.

płeć	Średnie dobowe spożycie	
	paszy [g/mysz]	wody [ml/mysz]
samica	2.5 – 5.5	7 – 12
samiec	3.3 – 6.3	8 – 16

Myszy zostały uśmiercone, a narządy pobrane z klatki piersiowej oraz jamy brzusznej poddane zostały badaniom makroskopowym. W narządach nie zaobserwowano zmian, które mogłyby wskazywać na toksyczne działanie Codubix® S (Rysunek 29) lub żywicy akrylowej.

Płuca i serce



Wątroba



Nerki



Rysunek 29. Zdjęcia organów myszy poddanych dożylnemu działaniu ekstraktu z Codubix® S w 0,9 % NaCl. Źródło: Opracowanie własne, na podstawie [H13].

Podczas trwania badania (7 dni) u myszy nie stwierdzono toksycznego działania wywołanego jednorazowym dożylnym lub dootrzewnowym podaniem 0,9 % NaCl, oleju sezamowego, oraz ekstraktów z obydwu testowanych protez w dawce 50 ml/kg. Tak więc ryzyko wystąpienia ostrego układowego działania toksycznego wywołanego stosowaniem obu badanych substancji jest znikome. Przeprowadziłem również badania czystości obydwu testowanych protez. W oparciu o badania wykonane zgodnie z wytycznymi dla wyrobów medycznych stwierdziłem, że dziana proteza polipropylenowo-poliestrowa (Codubix® S) charakteryzuje się nieznacznie wyższym stopniem czystości chemicznej w porównaniu do żywicy akrylowej. Materiał ten wykazuje niższą zawartość zanieczyszczeń, głównie organicznych (badania utlenialności

nadmanganianowej oraz absorbancja w UV). Obie badane protezy nie zawierają jonów chlorkowych, siarczanowych oraz metali ciężkich, natomiast w składzie żywicy akrylowej obecne są jony amonowe, co może sugerować nieco większą kompatybilność biologiczną protezy polipropylenowo-poliestrowej (Codubix® S). Nowoczesne implanty stosowane w kranioplastyce muszą spełniać cały szereg wymagań, m.in. muszą być biozgodne, plastyczne, zdolne do wgajania się w przylegającą tkankę kostną bez powstawania blizn w tkance łącznej, wytrzymałe mechanicznie, posiadać niski poziom przewodzenia ciepła oraz powinny cechować się wysoką czystością chemiczną. Jednym z wykorzystywanych obecnie materiałów, który spełnia wyżej wymienione wymagania, jest wyrób Codubix® S. Implant dostępny jest w wersji sterylnej oraz niesterylnej. Wchodząca w skład wyrobu przędza polipropylenowa charakteryzuje się niską masą właściwą oraz niską temperaturą topnienia, co umożliwia nadanie protezie odpowiedniej sztywności i twardości, drugi składnik protezy - przędza poliestrowa - daje odpowiednią elastyczność oraz porowatość, umożliwiającą stosunkowo dużą jednostkową powierzchnię kontaktu z tkanką, co przyczynia się do szybkiego przerastania protezy. Protezę Codubix® S wyróżnia doskonała charakterystyka immunologiczna, odpornością na infekcje - mimo porowatości, oraz relatywnie łatwe modelowanie w czasie wszczepiania. W przypadkach, które uniemożliwiają dopasowanie standardowych protez Codubix® do istniejącego ubytku kości, np. ze względu na skomplikowany uraz czaszki, istnieje możliwość uzyskania modelu do wytworzenia indywidualnie przygotowanej protezy. Do tego celu wykorzystuje się zazwyczaj tomografię komputerową. Wykonanie indywidualnej protezy polipropylenowo poliestrowej pozwala na odtwarzanie pierwotnego kształtu brakującego fragmentu kości. Przeprowadzone badania porównawcze dwóch materiałów stosowanych do wytwarzania implantów medycznych: PMMA i materiału polipropylenowo-poliestrowego wskazują, że obydwie protezy nie wywołują toksyczności ostrej u zwierząt doświadczalnych. Oznacza to, iż jednoznaczne wskazanie przewagi pomiędzy stosowaniem protez opartych o PMMA lub materiał polipropylenowo-poliestrowy w praktyce klinicznej wymaga dalszych badań w zakresie innych cech fizykochemicznych lub medycznych [H13]. Przeprowadzone analizy wykazały bezpieczeństwo obu materiałów, zarówno w grupie kontrolnej jak i badanej nie zaobserwowano zgonów zwierząt, a ich stan zdrowia oraz zachowanie nie odbiegały od stanu prawidłowego.

W przypadku wyrobów opatrunkowych szczególnie pożądane są takie, które nie tylko stymulują procesy reperacyjne i regeneracyjne, ale także skutecznie działają w środowisku ran zakażonych i trudnogojących się. Do grupy tej można też zaliczyć zaprojektowane przeze mnie porowate materiały opatrunkowe będące pochodną kopolimeru butyrylowo-acetylowego chityny. Dwa rodzaje opatrunków otrzymane zostały metodą salt leaching w postaci porowatej gąbki – Medisorb R oraz z dodatkiem przeciwbakteryjnym – Medisorb R Ag. Biologiczna ocena oddziaływania nowo wytworzonych opatrunków wykonana została zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*. Obejmowała ona badania *in vitro*: biodegradacji opatrunków w płynach fizjologicznych (osocze ludzkie, surowica ludzka) działania przeciwbakteryjnego (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352). W puli badań *in vivo* na zwierzętach laboratoryjnych znalazły się badania: działania drażniącego, uczulającego, ocena lokalnego efektu po kontakcie z tkanką podskórną i ranami skórnymi. Badania aktywności przeciwbakteryjnej opatrunku Medisorb R Ag oceniono na poziomie $A = 2.83$ dla *S. aureus*, co wskazuje na znaczną aktywność antybakteryjną, zaś dla *K. pneumoniae* wartość $A = 4.63$, co także wskazuje na silną aktywność antybakteryjną produktu. W badaniach *in vivo* nie stwierdzono działania drażniącego i uczulającego opatrunków (badania wykonane zgodnie z PN-EN ISO 10993-10:2011). Badania bioaktywności opatrunku Medisorb R wykonano po implantacji w tkankę podskórną szczurów na okres do 28 tygodni. W badaniach sekcyjnych we wszystkich terminach badawczych, opatrunek pokryty był cienką, a w odległych terminach nieco grubsza torebką i pozostawał widoczny w makroskopowo niezmienionej tkance podskórnej. W badaniach histologicznych proces wgajania się opatrunku wywoływał słabo nasilony, ograniczony proces zapalny związany z degradacją materiału i prowadził do wypełnienia wszczepu unaczynioną bogatokomórkową tkanką łączną o cechach ziarniny zapalnej. W bezpośrednim sąsiedztwie materiału

widoczne były wielojądrzaste makrofagi. Stwierdzono stopniową biodegradację implantów i zmniejszanie się szerokości wszczepu do 1 do 28 tygodnia eksperymentu. W okresie wczesnym, do 4 tygodnia po implantacji, szerokość opatrunku wraz z wypełniającą go tkanką ziarninową była największa i wynosiła 2598.27 μm (± 553.34). Od 8 tygodnia średnia szerokość opatrunku się zmniejszała się i w 28 tygodniu wynosiła 453.39 μm (± 88.25). Stwierdzone różnice były znamienne statystycznie. Uzyskane wyniki wskazują jednocześnie, że do 4 tygodnia miał miejsce najsilniejszy przyrost ECM w obrębie implantu, następnie między 4 i 8 tygodniem nastąpił spadek średnich szerokości implantów skorelowany z nasileniem ilości wielojądrzastych makrofagów widocznych w obrazie histologicznym. Po tym czasie średnia szerokość implantów spadała wraz z pomniejszaniem ilości materiału. Proces degradacji i wgajania implantu nie został zakończony po 28 tygodniach i w jego bezpośrednim sąsiedztwie widoczna była luźna bogatokomórkowa tkanka łączna z wielojądrzastymi makrofagami. W testach zaopatrywania ubytków skórnych pełnej grubości stwierdzono, że opatrunek Medisorb R ma korzystniejszy wpływ na procesy reperacyjne ubytków skórnych w porównaniu do materiału kontrolnego z gazy. We wczesnym okresie sprzyjał przyspieszeniu procesu epitelizacji, wywoływał słabiej nasilony proces zapalny ze słabszą indukcją granulocytów kwasochłonnych (eozynofilów związanych z reakcją drażniącą i uczuleniową), skracał fazę wysiękową i przyspieszał fazę twórczą [H17]. Potwierdzenie osiągnięcia porównywalnych parametrów biologicznych stanowi podstawę do skierowania nowo opracowanego rozwiązania do dalszych badań klinicznych. Badania kliniczne można zdefiniować jako walidację projektu. Dają one odpowiedź czy zaproponowane rozwiązanie będzie dawało pożądany efekt i niwelowało dysfunkcję. Podczas badań klinicznych można też zweryfikować opracowaną procedurę postępowania z wyrobem medycznym. Po uzyskaniu pozytywnej opinii właściwej Komisji Bioetycznej oraz zgody Prezesa Urzędu Rejestracji Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych rozpoczynane są właściwe badania kliniczne. Badania kliniczne prowadzone są zgodnie z wymogami GCP (Good Clinical Practice). Są one najczęściej wieloośrodkowe, zaś nadzór nad nimi prowadzą wykwalifikowani Monitorzy badań klinicznych. Parametry użytkowe opatrunków poddawane są ocenie w badaniu klinicznym. Jeśli testom poddajemy wyrób posiadający znak bezpieczeństwa CE, mówimy wtedy o badaniach klinicznych PMCF (Post Market Clinical Follow-up). W badaniu klinicznym koncentrujemy się na funkcji wyrobu, do spełnienia której został zaprojektowany. Działanie hemostatyczne opatrunku oceniane jest w wielu aspektach: czy uzyskiwana hemostaza jest zgodna z kaskadą krzepnięcia krwi, czy efekt wykrzepiania jest utrzymywany w okresie długofalowym i jak szybko uzyskujemy efekt hemostatyczny. Analizując parametry płynów ustrojowych pacjenta poddanego badaniu sprawdzamy, czy do jego organizmu przedostały się składniki wchodzące w skład wyrobu medycznego. W przypadku zawartości jonów srebra Ag^+ w wyrobie medycznym, producent chcąc ominąć skomplikowane procedury certyfikacyjne musi wykazać brak jego przenikania do organizmu. W innym wypadku, musi dostarczyć Jednostce Notyfikowanej i Urzędowi Rejestracji dokumentację dla srebra jaka wymagana jest dla farmaceutyków. Z uwagi na powyższe fakty, przeprowadzono badanie kliniczne PMCF którego celem było określenie bezpieczeństwa stosowanego hemostatycznego opatrunku Tromboguard przeznaczonego do udzielania pierwszej pomocy oraz zaopatrywania ran urazowych. Badanie obejmowało analizę ryzyka występowania powikłań po zastosowaniu opatrunku a także ocenę jego skuteczności oraz czasu uzyskania hemostazy. Przeprowadzono również analizę warstwy aktywnej pod kątem stabilności związania w niej srebra. Grupę badaną stanowiło 5 osób dla których mediana wieku wynosiła 29-74 lat. Do badania zaangażowano pacjentów spełniających kryteria włączenia i którzy wymagali chirurgicznego opracowania ran lub ich zamknięcia przeszczepem skórnym. Okres obserwacji wynosił 24 godziny. Istotą badania było wykazanie, iż srebro zawarte w opatrunku nie ulega uwalnianiu do organizmu pacjenta. Potwierdzenie tego faktu umożliwiłoby klasyfikację wyrobu jako III klasy zgodnie z regułą 17. W przypadku przenikania srebra do organizmu wyrób musiałby być certyfikowany zgodnie z regułą 13 jako III klasy z substancją farmaceutyczną. Dla srebra musiałby być dostarczony do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych dokument ASMF (Active Substance Master File), który jest trudny do uzyskania. W badaniu analizowano próbki krwi pacjentów przed aplikacją

opatrunku i 24 godz. po jego zastosowaniu, próbki moczu przed zastosowaniem i po 24 godz. po użyciu oraz pseudoskrzep pobrany po 24 godz. od aplikacji. Oznaczanie zawartości srebra wykonywane było techniką ICP-MS (plazma indukcyjnie sprzężona ze spektrometrią mas) na aparacie NEXION 320D firmy Perkin Elmer (SCIEX, USA).

Tabela 10. Wyniki stężenia srebra w badanym materiale.

Nr Pacjenta	Zawartość Ag w krwi [$\mu\text{g Ag/l}$] wizyta screeningowa	Zawartość Ag w krwi [$\mu\text{g Ag/l}$] po 24h od aplikacji	Zawartość Ag w moczu [$\mu\text{g Ag/l}$] wizyta screeningowa	Zawartość Ag w moczu [$\mu\text{g Ag/l}$] po 24h od aplikacji	Zawartość Ag w pseudoskrzepie [$\mu\text{g Ag/l}$] po 24h od aplikacji
1.	0.3	0.31	0.02	0.03	5.95
2.	0.57	0.81	0.01	0.08	31.22
3.	0.35	0.67	0.03	0.03	1.59
4.	0.28	0.38	0.03	0.02	2.0
5.	0.36	1.67	0.03	0.05	2.72

Wykazałem, że założenie natychmiastowej hemostazy na powierzchni warstwy aktywnej opatrunku w bezpośrednim kontakcie krwią jak również powstający pseudoskrzep stanowi barierę dla uwalniających się jonów srebra jest błędne. Mechanizm procesu wykrzepiania przebiega nieco inaczej od przyjętych wcześniej założeń. W pierwszym etapie dochodzi do zwilżenia powierzchni opatrunku (w wyniku działania podciśnienia w kapilarach w warstwie chłonnej) a także w wyniku bezpośredniego kontaktu z krwią. W kolejnym kroku dochodzi do rozluźnienia warstwy aktywnej i uwolnienia do krwi substancji zawartych w opatrunku odpowiedzialnych za hemostazę. Definiowany czas pełnego zatrzymania krwawienia to 3 minuty. Jest on na tyle długi, że jony Ag uwalniają się do organizmu i są obecne w krwioobiegu, pseudoskrzepie i moczu. Niemniej jednak, badanie wykazało wysoką skuteczność i bezpieczeństwo opatrunku hemostatycznego Tromboguard [H2].

W ocenie przypadków klinicznych dla spersonalizowanych implantów wykonywanych na indywidualne zamówienie na podstawie tomografii komputerowej CT analizuje się nie tylko parametry życiowe pacjenta ale także walory estetyczne wszczepionego wyrobu medycznego. Zdrowie pacjenta związane z komfortem psychicznym niejednokrotnie jest równie istotne, jak funkcje organizmu. Podwójne zadanie, jakim sprostać muszą dzisiaj wyroby medyczne, jest możliwe do osiągnięcia nie tylko dzięki umiejętnościom chirurga, ale także poprzez stosowanie zaawansowanej technologii 3D. Osiągnięcie tak wysokiego poziomu techniki zostało udokumentowane wieloma przypadkami klinicznymi, które zostały opublikowane. Analizy rynkowe związane z cyklem życia wyrobu medycznego są obecnie obowiązkiem narzucanym na producentów przez Jednostki Notyfikowane i muszą się one znaleźć w stosownym dokumencie – PMS (Post Marketing Surveillance). W pracy H1 zaproponowano model postępowania w przypadku bardzo rozległych powierzchniowo ubytków kości czaszki, który został zastosowany u 11 pacjentów zaopatrzonych protezami Codubix® 3D uzyskanymi na podstawie danych z CT. Wyniki badań zostały porównane z 156 innymi przypadkami ubytków kości czaszki zaopatrywanych protezą Codubix® o mniejszej powierzchni. Średni czas obserwacji obejmował 33 miesiące od momentu implantacji. Zdefiniowano także wielkość olbrzymich ubytków kości czaszki określając jako ubytki większe od ¼ powierzchni całej czaszki.

Tabela 11. Zestawienie danych wyboru pacjentów do zastosowania protezy Codubix® 3D.

Numer pacjenta	Płeć	Wiek	Powierzchnia sklepienia czaszki [m ²]	¼ powierzchni sklepienia czaszki [cm ²]	Powierzchnia protezy [m ²]	Miejsce wystąpienia ubytku	Przyczyna ubytku
1.	kobieta	56	507	127	138	wierchołkowo - szczytowe	uraz
2.	kobieta	37	512	128	178	Przednio - wierchołkowa	oponiak
3.	mężczyzna	36	498	126	127	czołowo - skroniowo - ciemieniowy	uraz
4.	mężczyzna	39	540	135	159	czołowo - skroniowo - ciemieniowy	uraz
5.	mężczyzna	41	549	137	158	czołowo - skroniowo - ciemieniowo - potyliczny	uraz
6.	mężczyzna	41	502	126	135	czołowo - skroniowo - ciemieniowy	uraz
7.	mężczyzna	19	552	138	163	obustronna czołowa	uraz
8.	kobieta	17	486	122	127	dysplazja włóknista	uraz
9.	kobieta	42	476	119	121	czołowo - skroniowo - ciemieniowy	oponiak
10.	mężczyzna	35	561	140	143	czołowo - skroniowo - ciemieniowy	uraz
11	kobieta	44	483	121	129	czołowo - skroniowo - ciemieniowy	uraz

Badania wykazały przezierność protezy Codubix® dla promieniowania rentgenowskiego, łatwość implantacji oraz możliwość skutecznego zaopatrywania rozległych ubytków powyżej 120 cm². Zabiegi przebiegały bez komplikacji. Stwierdzono, że proteza wykazuje także niski współczynnik przewodzenia termicznego. Wykazano także, że proteza może być łączona z tytanowymi płytkami lub przy użyciu nieresorbowalnych nici chirurgicznych [H1].

X. Przyszłość i perspektywy tekstylnych wyrobów medycznych

Rozwój badań nad nowymi wyrobami tekstylnymi do zastosowań medycznych oraz obecne trendy wskazują, że dzianiny przestrzenne (trójwymiarowe, 3D) będą w najbliższej przyszłości najczęściej wykorzystywanymi strukturami. Drugą gałąź stanowić będą struktury anizotropowe o zmiennych i możliwych do modulowania parametrach mechanicznych. Jednak niezależnie od tego, jaki rodzaj materiału ma być wykorzystany w medycynie, wszystkie działania zmierzają w kierunku jak najbardziej spersonalizowanych wyrobów, również w obszarze wyrobów medycznych - a w szczególności implantów. Działania w tym kierunku już są widoczne, chociażby poprzez wykorzystanie skanowania 3D czy też tomografii komputerowej. Tym niemniej, że działania te nie gwarantują uzyskania materiałów o indywidualnych cechach z punktu widzenia materiałowego. Wydaje się, że najprostszym rozwiązaniem, które zagwarantuje indywidualność implantów z punktu widzenia kształtu (dopasowanie) ale również zgodności z cechami osobniczymi jest pokrywanie implantów związkami, które są biogodne i/lub biokompatybilne z organizmem człowieka. Do związków tych

zalicza się głównie naturalne biopolimery: białka/peptydy oraz polisacharydy. Należy jednak mieć na uwadze fakt, że zarówno białka jak i polisacharydy są związkami immunogennymi, które mogą aktywować układ immunologiczny. Idealnym rozwiązaniem byłoby stosowanie swoistych dla danego osobnika białek, co niestety na chwilę obecną stanowi ciągle duże wyzwanie. Dlatego też bezpieczniejsze jest stosowanie biologicznie aktywnych fragmentów białek, które zachowują funkcję białka, a jednocześnie są znacznie mniej silnymi antygenami. W przypadku peptydów możliwe jest również proste modulowanie ich parametrów farmako-kinetycznych. Z drugiej strony, znane są naturalne peptydy, które wykazują aktywność przeciwbakteryjną (przeciwdrobnoustrojową), co z powodzeniem może być wykorzystane do tworzenia nowych materiałów wzbogaconych o naturalny dla organizmu człowieka czynnik przeciwdrobnoustrojowy. Opracowanie metod izolowania mezenchymalnych komórek macierzystych, sposobu ich immobilizowania na powierzchni biomateriałów czy też opatrunków dają nadzieję na stworzenie nowej generacji materiałów użytecznych w medycynie regeneracyjnej. Biorąc pod uwagę powyższe fakty, wydaje się, że kierunek rozwoju badań nad nowymi wyrobami medycznymi będzie zmierzał do łączenia w sobie najlepszych cech z różnorodnych obszarów nauki.

XI. Podsumowanie

Głównymi osiągnięciami naukowymi będącymi podstawą do przewodu habilitacyjnego są:

- Wykazanie, że stosowanie barwionych surowców (polipropylen) pozwalających na wprowadzanie znaczników separujących do implantów jest bezpieczne (brak wymywania barwnika) oraz nie wpływa na właściwości użytkowe surowców i finalnych wyrobów medycznych.
- Określenie wpływu temperatury i warunków obróbki na zmianę parametrów fizyko-mechanicznych monofilamentowych przędz polipropylenowych i możliwość ich zastosowania do produkcji wyselekcjonowanych splotów dzianin, które pozwalają na uzyskanie pożądanych cech ultralekkich implantów siatkowych.
- Opracowanie nowoczesnych struktur, spełniających oczekiwania stawiane implantom siatkowym stosowanym w herniologii, urologii i ginekologii wraz z technologią ich wytwarzania.
- Opracowanie łaty naczyniowej opartej na nowej generacji włóknach multifilamentowych pokrytych srebrem służącej do „wrappingu” wraz z optymalizacją technologii jej wytwarzania.
- Opracowanie technologii otrzymywania karbików centrycznych na protezach naczyniowych.
- Opracowanie metody wytwarzania kopoliestru butyrylowo-acetylowego chityny (BAC 90/10) w skali przemysłowej.
- Opracowanie metody wytwarzania porowatych materiałów wywodzących się z BAC 90/10 w skali przemysłowej. W ramach tego osiągnięcia wyselekcjonowano najlepszą z punktu widzenia warunków przemysłowych metodę wytwarzania materiałów porowatych, którą jest metoda wymywania soli (salt leaching) oraz wyselekcjonowanie spośród puli przetestowanych soli najbardziej optymalnego poroforu. Wyselekcjonowanym poroforem był NaCl o średnicy 0.16–0.40 nm.
- Zastosowanie opracowanych metod wytwarzania pochodnej chityny oraz materiałów porowatych do wprowadzenia na rynek nowych opatrunków.
- Opracowanie metody wytwarzania materiałów opatrunkowych opartych na strukturze pore-in-pore w piankach poliuretanowych stanowiących bazę wyrobu medycznego.
- Zbadanie procesu sorpcji i desorpcji jonów metali o właściwościach antibakteryjnych na złożu chitozanowym – opracowanie modelu matematycznego.
- Dobór dzianiny o właściwej charakterystyce do rehabilitacji blizn odpowiednio dla małych i dużych obwodów, użytecznej w wytwarzaniu wyrobów do presoterapii.
- Opracowanie konstrukcji dwuwarstwowej dzianiny złożonej w mikrowłókien odprowadzających wilgoć z powierzchni skóry a także paroprzepuszczalnej warstwy działającej antibakteryjnie.
- Zaprojektowanie metody wytwarzania wyrobów do presoterapii z wykorzystaniem skanera 3D pozwalającego na bezdotykowe zbieranie obmiarów.
- Zaprojektowanie metody wytwarzania wyrobów bezszwowych z użyciem szydełek numerycznych.

- Opracowanie innowacyjnego rozwiązania dotyczącego udoskonalenia wyrobów inkontynentnych celem wprowadzenia czynnika odour control. Opracowane rozwiązanie zastosowania krzemionki z osadzonym nanosrebrem z optymalnym umiejscowieniem dodatku w pielucho-majtkach, pozwalające na inhibicję ureazy oraz dezaktywację bakterii wytwarzających enzym. W ramach udoskonalenia wyrobów inkontynentnych zaprojektowałem stację doświadczalną pozwalającą na badania finalnych produktów w warunkach imitujących naturalne stosowanie wyrobów chłonnych.

Sumaryczny impact factor 17 publikacji: 21,204

XII. Literatura

- [1] a) Heinze T., Liebert T. *Prog. Pol. Sci.*, **26**, 1689-1762 (2001); b) McCormick C.L., Dawsey T.R. *Macromolecules*, **23**, 3606-3610 (1990); c) Franko A., Seaveg K.C., Gumaer J., Glasser W.G. *Cellulose*, **8**, 171-179 (2001); d) Edgar K.J., Arnold K.M., Blount W.W., Lawniczak J.E., Lowman D.W. *Macromolecules*, **26**, 4122-4128 (1995); e) Samaranayake G., Glasser W.G. *Carbohydr. Polym.*, **22**, 1-7 (1993); f) Samaranayake G., Glasser W.G. *Carbohydr. Polym.*, **22**, 79-86 (1993); g) Glasser W.G., Samaranayake G., Dumay M., Dave V. *J. Pol. Sci., Part B: Polymer Physics*, **33**, 2045-2054 (1995); h) Heinze T., Dicke R., Koschella A., Kull A.H., Klotz E.-A., Koch W. *Macromol. Chem. Phys.*, **201**, 627-631 (2000); i) Liebert T., Schnabelrauch M., Klemm D., Erler U. *Cellulose*, **1**, 249-258 (1994); j) Liebert T., Klemm D., Heinze T. *JMS-Pure Appl. Chem.*, **A33**, 613-626 (1996); k) Mormann W., Demeter J. *Macromolecules*, **32**, 1706-1710 (1999); l) Edgar K.J., Buchanan M., Debenham J.S., Rundquist P.A., Seiler B.D., Shelton M.C., Tindall D. *Prog. Polym. Sci.*, **26**, 1605-1688 (2001); m) Siegmund G., Klemm D. *Polym. News*, **27**, 84-89 (2002); n) Heinze T., Rahn K., Jaspers M., Berghmans H. *J. App. Pol. Sci.*, **60**, 1891-1900 (1996); o) Heinze T., Camacho Gomez J.A., Haucke G. *Polym. Bull.*, **37**, 743-749 (1996); p) Heinze T., Rahn K. *Macromol. Rapid Commun.*, **17**, 675-681 (1996).
- [2] a) Mann G., Kunze J., Loth F., Fink H.-P. *Polymer*, **39**, 3155-3165 (1998); b) Heinz T., Pfeiffer K. *Angew. Makromol. Chem.*, **266**, 37-45 (1999); c) Olaru N., Olaru L., Stoleriu A., Timpu D. *J. App. Pol. Sci.*, **67**, 481-486 (1998); d) deNooy A.E.J., Besemer A.C., van Bekkum H. *Reclueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas.*, **113**, 165-166 (1994); e) Schaub M., Fakirov C., Schmidt A., Lieser G., Wenz G., Wegner G., Albouy P.-A., Wu H., Foster M.D., Majrzkak C., Satija S. *Macromolecules*, **28**, 1221-1228 (1995); f) Petrus L., Gray D.G., BeMiller J.N. *Carbohydr. Res.*, **268**, 319-323 (1995).
- [3] Sikorski P., Mo F., Skjåk-Bræk G., Stokke B.T. *Biomacromolecules*, **8**, 2098-2103 (2007).
- [4] Donati I., Holtan S., Mørch Y.A., Borgogna M., Dentini M., Skjåk-Bræk G. *Biomacromolecules*, **6**, 1031-40 (2005).
- [5] Boguń M. "Nanokompozytowe włókna alginianowe i kompozyty z ich udziałem do zastosowań w inżynierii biomateriałowej." Zeszyty Naukowe. Rozprawy Naukowe, Politechnika Łódzka, 389, 3-210 (2010).
- [6] Zimmermann H., Shirley S., Zimmermann U. *Curr. Diab. Rep.*, **7**, 314-320 (2007).
- [7] a) Nishikawa T., Yokose T., Yamamoto Y., Yamaguchi K., Oda T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **72**, 2184-2190 (2008); b) Yamasaki Y., Yokose T., Nishikawa T., Kim D., Jiang Z., Yamaguchi K., Oda T. *J. Biosci. Bioengineer.*, **113**, 112-116 (2012).
- [8] Soonshiong P., Feldman E., Nelson R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 5843-5847 (1993).
- [9] a) Du Y., Zhao Y., Dai S., Yang B. *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.*, **10**, 103-107 (2009); b) Pillai C.K.S., Paul W., Sharma C.P. *Prog. Polym. Sci.*, **34**, 641-678 (2009).
- [10] a) No H.K., Meyers S.P., Lee K.S. *Agric. Food Chem.*, **37**, 575-579 (1989); b) Struszczyk H. *Polimery*, **47**, 316-325 (2002).
- [11] a) Dutta P.K., Tripathi V.S. *J. Sci. Ind. Res.*, **63**, 20-31 (2004); b) Prashanth K.V., Tharanathan R.N. *Trends Food Sci. Technol.*, **18**, 117-131 (2007).
- [12] Tokura S., Nishi N., Tsutsumi A., Somorin O. *Polym. J.*, **15**, 485-489 (1983).
- [13] Sugimoto M., Kawahara M., Teramoto Y., Nishio Y. *Carbohydr. Polym.*, **79**, 948-954 (2010).
- [14] a) Van Luyen D., Rossbach V. *J. Appl. Polym. Sci.*, **55**, 679-685 (1995).
- [15] a) Szosland L., Krucinska I., Cisło R., Paluch D., Staniszevska-Kus J., Solski L., Szymonowicz M. *Fibres Text. East. Eur.*, **9**, 54-57 (2001); b) Paluch D., Pielka S., Szosland L., Staniszevska-Kus J., Szymonowicz M., Solski L., Zywicka B. *Eng. Biomater.*, **12**, 17-22 (2000); c) Chilarski A., Szosland L., Krucinska I., Klekens P., Blasinska A., Schoukens G., Cisło R., Szumilewicz J. *Fibres Text. East. Eur.*, **15**, 77-81 (2007).
- [16] a) Di Lorenzo M.L., Silvestre C., *Prog. Polym. Sci.*, **24**, 917-950 (1999); b) Liu D.H., et al. *Adv. Mat. Res.*, **47-50**, 833-836 (2008).
- [17] a) Mosab. K. *EXPRESS Polym. Lett.*, **9**, 435-455 (2015); b) Nagarajan V., Mohanty A.K., Misra M. *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **4**, 2899-2916 (2016); c) Garlotta D.A. *J. Polym. Environ.*, **9**, 63-84 (2001); d) Danhier F., Ansorena E., Silva J.M., Coco R., Le Breton A., Pr  at V. *J. Control. Release*, **161**, 505-522 (2012).
- [18] a) Klinge U., Park J., K., Klosterhalfen B. *Br. Med. Bull.*, **94**, 165-188 (2010); b) Kannan R.Y., Salacinski H.J., Butler P.E., Hamilton G., Seifalian A.M. *J. Biomed. Mater. Res.*, **74B**, 570-581 (2005).
- [19] a) Desroches M., Escouvois M., Auvergne R., Caillol S., Boutevin B. *Polym. Rev.*, **52**, 1, 38-79 (2012); b) Pinchuk L., *J. Biomat. Sci.*, **6**, 225-267 (1995).
- [20] a) Zia K.M., Bhatti H.N., Bhatti I.A. *React. Funct. Polym.*, **67**, 675-692 (2007); b) Versteegen R.M., Sijbesma R.P., Meijer E.W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 2917-2919 (1999).

- [21] a) Howard G.T., *Int. Biodeterior. Biodegradation*, **49**, 245-252, 2002; b) Guelcher S.A. *Tissue Eng. Part B Rev.*, **14**, 3-17 (2008).
- [22] a) Kütting M., Roggenkamp J., Urban U., Schmitz-Rode T., Steinseifer U., *Expert. Rev. Med. Devices*, **8**, 227-233 (2011); b) Suleman S., Khan S.M., Gull N., Aleem W., Shafiq M., Jamil T. *Int. J. Innov. Sci. Res.*, **12**, 165-169 (2014); c) Laschke M.W., Schank T.E., Scheuer C., Kleer S., Schuler S., Metzger W., Menger M.D. *Acta Biomaterialia*, **9**, 6876-6884 (2013); d) Yekrang J., Semnani D., Karbasi S. *e-Polymers*, **16**, 359-371 (2016).
- [23] a) Janik H., Marzec M. *Mater. Sci. Eng. C*, **48**, 586-591 (2015); b) Krishnamachari P., Zhang J., Lou J., Yan J., Uitenham L. *Int. J. Polym. Anal. Ch.*, **14**, 336-350 (2009).
- [24] a) Klinge U., Park J.K., Klosterhalfen B. *Pathobiol.*, **80**, 169-175 (2013); b) Klinge U., Klosterhalfen B. *Hernia*, **16**, 251-258 (2012).
- [25] Capperauld I. *Clinical Mat.*, **4**, 3-12 (1989).
- [26] a) Maramu N., Rao B.S. *Res. Rev. J. Phys.*, **6**, 18-20 (2018); b) Tipnis N.P., Burgess D.J. *Int. Pharm.*, **544**, 455-460 (2018); c) Shamshad A., Basfar A.A. *Radiat. Phys. Chem.*, **57**, 447-450 (2000); d) Przybytniak G., Mirkowski K., Rafalski A., Nowicki A., Legocka I., Zimek Z. *Nukleonika*, **50**, 153-159 (2005).
- [27] a) Hegazy E.S.A., Seguchi T., Arakawa K., Machi S. *J. Appl. Polym. Sci.*, **26**, 1361-1372 (1981); b) Shintani H. *Biocontrol Sci.*, **7**, 1-8 (2002).
- [28] Struszczyk M.H., Gutowska A., Kowalski K., Kopias K., B Pałys., Komisarczyk A., Krucińska I. *Fibers Text. East. Eur.*, **19**, 92-98 (2011).
- [29] a) Muhammad S.S., Lorain K., Umesh P., Parv S.S., Mirza B.K. *Am. J. Surg.*, **205**, 726-736 (2013); b) Weyhe D., Belyaev O., Müller C., et. al. *World J. Surg.*, **31**, 234-244 (2007).
- [30] a) Struszczyk M.H., Gutowska A., Pałys B., Cichecka M., Kostanek K., Wilbik-Hałas B., Kowalski K., Kopias K., Krucińska I. *Fibers Text. East. Eur.*, **20**, 121-127 (2012); b) Jóźwicka J., Gzyra-Jagiela K., Gutowska A., Struszczyk M.H., Kostanek K., Cichecka M., Hałas B., Kowalski K., Kopias K., Ciechańska D., Krucińska I. *Fibers Text. East. Eur.*, **22**, 133-139 (2014).
- [31] Piotr Arkuszewski Badania nad zastosowaniem dzianiny polipropylenowej z jednostronną powłoką poliuretanową w leczeniu złamań twarzowej części czaszki – Rozprawa Doktorska Łódź 2002 Klinika Chirurgii Szcękowo-Twarzowej Instytutu Chirurgii Akademii Medycznej w Łodzi
- [32] Van Damme H., Deprez M., Creemers E., Limet R. *Acta Chir. Belg.*, **105**, 249-255 (2005).
- [33] a) Legnani C., Ventura A., Terzaghi C., et al. *Int. Orthop. (SICOT)*, **34**, 465-471 (2010); b) Mehta P., Patel P., Olver J.M. *Br. J. Ophthalmol.*, **88**, 361-364 (2004); c) Zhang C., Li F., Zhang H., Zhong W., Shi D., Zhao Y. *J. Surg. Res.*, **185**, 653-660 (2013).
- [34] a) Aranaz I., Mengibar M., Harris R., Paños I., Miralles B., Acosta N., Galed G., Heras Á. *Curr. Chem. Biol.*, **3**, 203-230 (2009); b) Park B.K., Kim M.-M. *Int. J. Mol. Sci.*, **11**, 5152-5164 (2010); c) Kumirska J., Weinhold M.X., Thöming J., Stepnowski P. *Polymers*, **3**, 1875-1901 (2011); d) Yadav R.P., Chauhan M.K. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, **2**, 6-11 (2017); e) Tripathi K., Singh A. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, **9**, 2626-2635 (2018); f) Zargar V., Asghari M. *Chem. Bio. Eng. Rev.*, **2**, 1-24 (2015).
- [35] Van Luyen D., Rossbach V. *J. App. Pol. Sci.*, **55**, 679 (1995).
- [36] a) Chen Q., Liang S., Thouas G.A., *Prog. Polym. Sci.*, **38**, 584-671 (2013); b) Pham Q.P., Sharma U., Mikos A.G. *Tissue Eng.*, **12**, 1197-1211 (2006).
- [37] a) Kozen B.J., Kircher S.J. *J. Emerg. Med.*, **15**, 74-81 (2005); b) Gegel B.T., Austin P.N., Johnson A.D. *AANA J.*, **81**, 453-458 (2013); c) Boateng J., Catanzano O. *J. Pharm. Sci.*, **104**, 3653-3680 (2015).
- [38] a) Domard A., Domard M. *Biomater.*, **9**, 187-212 (2002); b) Younes I., Rinaudo M. *Mar. Drugs*, **13**, 1133-1174 (2015); c) D'Ayala G.G., Malinconico M., Laurienzo P. *Molecules*, **13**, 2069-2106 (2008); d) Chandran V.S., Amritha T.S., Rajalekshmi G., Pandimadevi M. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.*, **6**, 1365-1389 (2015); e) Baldrick P. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **56**, 290-299 (2009); f) Dai T., Tanaka M Huang Y., Hamblin M.R. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.*, **9**, 857-879 (2011); g) Bhattarai N., Gunn J., Zhang M. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **62**, 83-99 (2010); h) Kang H.K. Seo C.H. *Int. J. Mol. Sci.*, **16**, 6018-6056 (2015); i) Ong S.Y., Wu J., Moomchala S.M., Tan M.H., Lu J. *Biomaterials*, **29**, 4323-4332 (2008); j) Davydova V.N., Kalitnik A. *Appl. Biochem. Microbiol.*, **52**, 476-482 (2016); k) Adam J. *J. Invest. Dermatol.*, **133**, 1231-1239 (2013); l) Jeon Y.J., Kim S.K. *J. Microbiol. Biotechnol.*, **12**, 503-507 (2002).
- [39] a) Papineau A., Hoover M., Knorr D.G., Farkas D.F. *Food Biotechnol.*, **5**, 45-55 (1991); b) Sudarshan N.R., Hoover D.G., Knorr D. *Food Biotechnol.*, **6**, 257-272 (1992); c) Raafat D., Haas K.A., Sahl H.G. *Appl. Environ. Microbiol.*, **74**, 3764-3773 (2008); d) Devlieghere F., Vermeulen A., Debevere J. *Food Microbiol.*, **21**, 703-714 (2004); e) Fang S., Li W., Shih C.F. *Food Prot.*, **57**, 136-140 (1994); f) Chung Y.C., Chen C.Y. *Bioresource Technol.*, **99**, 2806-2814 (2008); g) Helander I.M., Lassila N.E.L., Ahvenainen R., Rhoades J., Roller S. *Int. J. Food Microbiol.*, **30**, 235-44 (2001); h) Måsson M., Holappa J., Hjälmarsdóttir M., Rúnarsson Ö., Nevalainen V.T., Järvinen T. *Polym.*, **74**, 566-571 (2008); i) Yalpani M., Johnson F., Robinson L.E. *Appl. Sci.*, 543-548 (2001); j) Sebtli I., Carnet A., Pantiez A., Grelier S., Coma V.J. *Food Sci.*, **70**, 100-104 (2005); k) Agrawal K. *IJPLS*, **1**, 369-372 (2010); l) Majekodunmi S.O. *Am. J. Polym. Sci.*, **6**, 86-91 (2016); n) Selvaraj S. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **4**, 125-132 (1996); o) Kong M., Chen X.G., Xing K., Park H.J. *Int. J. Food Microbiol.*, **144**, 51-63 (2010).
- [40] a) Li Y., Ju D. Academic Press, 285-329 (2017); b) Zhang W., Zhang J., Jiang Q., Xia W. *Carbohydr. Polym.*, **95**, 487-491 (2013); c) Chen D., Hu B., Huang C. *J. Talanta*, **78**, 491-497 (2009); d) Gomaa Y.A., El-Khordagui L.K., Boraei N.A., Darwish I.A. *Carbohydr. Polym.*, **81**, 234-242 (2010); e) Muramatsu K., Masuda S., Yoshihara Y., Fujisawa A. *Polym. Degrad. Stab.*, **81**, 327-332 (2003); f) Madhumathi K., Kumar S., Kavya K., Furuike T., Tamura H., Nair S., Jayakumar R. *Int. J. Biol. Macromol.*, **45**, 289-292 (2009); g) Agnihotri S.A., Mallikarjuna N.N., Aminabhavi T.M. *J. Control Release*, **100**, 5-28 (2004); h) Dai M., Zheng X., Xu X., Kong X., Li X., Guo G., Qian Z. *Bio. Med. Res. Int.*, 1-8 (2009); i) Momin M., Kurhade S., Khanekar P., Mhatre S. *J. Wound Care*, **25**, 364-372 (2016); j) Vinová J., Vavíková E. *Curr. Pharm. Desig.*, **17**, 3596-3607 (2011); k) Rajasree R., Rahate K.P. *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, **4**, 36-42 (2011).

- 4175-4193 (2013); l) Tan Y.L., Liu C.G. *Colloids Surf B. Biointerfaces*, **69**, 178-182 (2009); m) Ahmed E.M. *J. Adv. Res.*, **6**, 105-121 (2015); n) Huo M., Zhang Y., Zhou J. *Int. J. Pharm.*, **394**, 162-173 (2010).
- [41] a) Fang L., Jianing L. *Mat. Sci. Eng. C*, **29**, 2392-2397 (2009); b) Vongchan P. *Carbohydr. Res.*, **337**, 1239-1242 (2002); c) Olivier B., Jean Y.R. *Drugs Aging*, **24**, 573-580 (2007); d) Prasad R.S. *Research J. Pharma. Dosage Forms Tech.*, **5**, 161-167 (2013); e) Zhang J.L. *Chin. Food Sci.*, **29**, 45-49 (2008); f) Liu J.N., Zhang J.L., Maezaki Y., Tsuji K., Nakagawa Y., Kawai Y., Akimoto M., Tsugita T. *Food Chem.*, **107**, 419-425 (2008); g) Huimin Q. *Mar. Drugs*, **13**, 407-3421 (2015); h) Pan H., Yang Q. *Food Nutrit. Res.*, **60**, 31137 (2016); i) Kerch G. *Drugs*, **13**, 2158-2182 (2015); j) Patil M., Debasrita D. *J. Sci. Eng. Res.*, **4**, 1-16 (2013); k) Davydova V.N., Nagorskaia V.P., Gorbach V.I., Kalitnik A.A., Reunov A.V., Solov'eva T.F., Ermak I.M. *Prikl. Biokhim. Mikrobiol.*, **47**, 113-118 (2011); l) George P., Nikolaos B. *Int. J. Pharm.*, **3231**, 34-4 (2006); m) Je J.Y., Kim S.K. *J. Agric. Food Chem.*, **51**, 4930-4934 (2003).
- [42] Boonkong W., Petsom W., Thongchul N., *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **24**, 1581-1593 (2013).
- [43] Behrens A.M., Sikorski M.J., Kofinas P., *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, **00A**, 4182-4194 (2013).
- [44] Kunio N., Riha G, Watson K, et al. *Am. J. Surg.*, **205**, 505-510 (2013).
- [45] Jayakumar, R., Prabakaran P., Kumar S., et al. *Biotechnol. Adv.*, **29**, 322-337 (2011).
- [46] Watters J., Van P, Hamilton G., et al. *Injury Infect. Crit. Care*, **70**, 1413-1419 (2011).
- [47] Gordy S., Rhee P., Schreiber M. *Expert Rev. Med. Devices*, **8**, 41-47 (2011).
- [48] Augst A.D., Kong H.J., Mooney D.J. *Macromol. Biosci.*, **6**, 623-633 (2006).
- [49] Lee K.Y., Mooney D.J. *Prog. Polym. Sci.*, **37**, 106-126 (2012).
- [50] a) Beer C., Foldbjerg R., Hayashi Y., Sutherland D.S., Autrup H., *Toxicol. Lett.* **208**, 286-292 (2012); b) McShan D., Ray P.C., Yu H. *J. Food Drug Anal.*, **22**, 116-127 (2014); c) Choi Y., Kim H.A., Kim K.W., Lee B.T. *J. Environ. Sci.*, **66**, 50-60 (2018).

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych

5.1. Wykaz innych (nie wchodzących w skład tematyki habilitacyjnej) opublikowanych prac naukowych

A) Publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR)

A1. Adsorption of Cr (VI) on cross-linked chitosan beads

Modrzejewska Z., **Sujka W.**, Dorabialska M., Zarzycki R. *Separation Science and Technology*, **2006**, 41(1), 111-122, IF = 1.2

A2. Adsorption of Cr(VI) on chitosan beads

Zarzycki R., **Sujka W.**, Dorabialska M., Modrzejewska Z., *Ecological Chemistry and Engineering*, **2002**, 9 (12), 1561-1570, IF = 0.815

B) Monografie, publikacje naukowe w czasopismach międzynarodowych lub krajowych innych niż znajdujące się w bazie Journal Citation Reports (JCR)

B1. Adsorpcja Zn (II) w hydrożelowej strukturze chitozanu

Zarzycki R., Dorabialska M., **Sujka W.**, Modrzejewska Z., *Inżynieria Środowiska Stan Obecny i perspektywy Rozwoju*, Monografie Komitetu Inżynierii Środowiska PAN, **2002**.

B2. Adsorptive separation of p- nitrotoluensulfonic acid on chitosan beads

Zarzycki R., Dorabialska M., **Sujka W.**, Modrzejewska Z., *Archives of Environmental Protection*, nr 1, **2002**.

B3. The effect of chitosan form on copper adsorption

Zarzycki R., **Sujka W.**, Dorabialska M., Modrzejewska Z., *Environmental Engineering Studies in Poland "Environmental Science Research"*, Kluwer **2003**.

B4. Granulki chitozanowe w inżynierii środowiska, cz. II. Własności adsorpcyjne granulek formowanych metodą inwersji faz

Zarzycki R., Modrzejewska Z., **Sujka W.**, Dorabialska M., *Inżynieria i Aparatura Chemiczna*, **2003**.

B5. Adsorpcja jonów srebra w hydrożelowych granulach chitozanowych

Zarzycki R., **Sujka W.**, Dorabialska M., Modrzejewska Z., *Monografie Komitetu Inżynierii Środowiska Polskiej Akademii Nauk, Inżynieria Środowiska Stan Obecny i Perspektywy Rozwoju*, **2005**, 813-820.

B6. Sorpcja jonów metali w hydrożelu chitozanowym

Zarzycki R., Modrzejewska Z., **Sujka W.**, *Monografia* ISBN 978-83-86492-55-8, **2008**.

B7. The mechanism of metal ion sorption in chitosan hydrogel – calorimetric studies

Zarzycki R., Modrzejewska Z., Kierzkowska-Pawlak H., **Sujka W.**, *Proceedings of ECOpole*, nr 1, **2009**.

B8. Tromboguard – nowoczesny opatrunek pierwszej pomocy

Kucharska M., Niekraszewicz A., Ciechańska D., Witczak E., Struszczyk M.H., Gulbas-Diaz A., **Sujka W.**, *Wojskowa Farmacja i Medycyna*, **2010**, 3(2), 29-33.

B9. Leczenie blizn pooparzeniowych

Sujka W., *MEDI* 2012.

Witold Sujka

B10. Operacyjne leczenie wysiłkowego nietrzymania moczu u kobiet z wykorzystaniem taśmy urologicznej Dallop NM

Szymański M., **Sujka W.**, *Acta Clinica et Morphologica*, **2012**, 1(15), 3-11.

B11. Zastosowanie tomografii komputerowej do opracowania protezy Codubix® na indywidualne zamówienie pacjenta

Karbowski K., Moskała M., Polak J., **Sujka W.**, Urbanik A. *Acta Clinica et Morphologica*, **2012**, 2(15), 10-16.

B12. Reverse engineering in cranioplasty

Karbowski K., Chrzan R., Moskała M., Polak J., Urbanik A., **Sujka W.** I Międzynarodowa Konferencja Innovative Technologies in Biomedicine. Kraków 15-16.10.2013. Materiały pokonferencyjne, s. 26-27.

B13. Reverse engineering in computer-aided engineering of medical products

Karbowski K., Banach M., Czepko R., Maślowski P., **Sujka W.**, *Mechanik*, **2014**, 5-6, 472-473

B14. Reverse engineering in medicine.

Sujka W., Karbowski K., *Mechanik*, **2015**, 12, 111-113.

B15. Reverse engineering in cranioplasty

Karbowski K., Chrzan R., Moskała M., Polak J., Urbanik A., **Sujka W.**, *Innovative Technologies in Biomedicine*, **2015**, 101-108.

B16. Anatomical knitted polypropylene orbital wall prostheses Codubix® orbital wall 3D and 3D CT.

Sujka W., Karbowski K., Gąsiorowski T., Matras-Michalska J., *Innovative Technical Textiles*, Science Editor Józef Masajtis, **2016**, 71-79.

B17. 3D scanner for medical applications.

Karbowski K., Szczybura M., **Sujka W.**, *Mechanik*, **2016**, 12, 1904-1905.

B18. Komputerowo wspomagane wytwarzanie wyrobów uciskowych stosowanych do rehabilitacji blizn

pooperacyjnych i pooperacyjnych. Karpiuk M., Malik M., Przytocka M., Czajkowska-Sabat K., **Sujka W.**, *Mechanik*, **2019**, 01, 111-113.