

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 245264 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **441909**

(22) Data zgłoszenia: **2022.08.02**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2024.02.05 BUP 06/2024**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.06.10 WUP 24/2024**

(51) MKP:

C08L 67/04 (2006.01)

B33Y 70/00 (2020.01)

C08J 5/18 (2006.01)

A61F 2/82 (2013.01)

B33Y 80/00 (2015.01)

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA ŁÓDZKA, Łódź, PL

(72) Twórca(-y) wynalazku:

ANNA SOBCZYK-GUZENDA, Łódź, PL

DOROTA BOCIĄGA, Łódź, PL

KAROLINA ROSIŃSKA, Dłutów, PL

MATEUSZ BARTNIAK, Łódź, PL

MARIAN CŁAPA, Łódź, PL

ADRIANNA WIERZBICKA, Łódź, PL

PIOTR NIEDZIELSKI, Dobra-Nowiny, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Ewa Kaczur-Kaczyńska, Łódź, PL

(54) Tytuł:

Sposób wytwarzania biodegradowalnego materiału polimerowego, w postaci folii lub filamentu nadającego się do druku 3D metodą FDM lub FFF, do zastosowań w chirurgii urologicznej

PL 245264 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania biodegradowalnego materiału polimerowego, w postaci folii lub filamentu nadającego się do druku 3D metodą FDM (ang. *Fused Deposition Modeling*) lub lub FFF (ang. *Fused Filament Fabrication*), do zastosowań w chirurgii urologicznej, głównie jako stent urologiczny lub rusztowanie do odbudowania/budowania/nadbudowania fragmentów cewki moczowej.

Idea inżynierii tkankowej związana jest bezpośrednio z problemami, z którymi od wielu lat boryka się współczesna implantologia oraz transplantologia. Jej głównym zadaniem jest wytwarzanie przestrzennych struktur, które zapewnią odpowiednie środowisko do regeneracji uszkodzonych lub niewykształconych tkanek. Niezmiernie ważnym zagadnieniem jest dostosowanie właściwości takiego materiału do właściwości regenerowanej tkanki. Dąży się do tego, aby syntetyczna macierz zewnątrzkomórkowa naśladowała pewne korzystne cechy oraz spełniała niektóre funkcje naturalnej macierzy zewnątrzkomórkowej. Rusztowania w inżynierii tkankowej odgrywają kluczową rolę podporową, pozwalając ponadto zapewnić odpowiednie środowisko do odbudowy funkcjonalnej tkanki. Coraz częściej dąży się do tego, aby te układy degradowały się w z góry założonym czasie do nieszkodliwych produktów ubocznych. Każda, nawet najmniejsza ingerencja ciał obcych, wprowadzonych w celach leczniczych do organizmu człowieka, związana jest z reakcją układu immunologicznego.

Z tego powodu dąży się do ograniczenia stosowania trwałych materiałów metalowych na rzecz materiałów zdolnych do degradacji po określonym czasie – polimerów biodegradowalnych. Dzięki temu nie ma konieczności usuwania po okresie rekonwalescencji zbędnego implantu dodatkowo obciążającego organizm pacjenta.

W tym zakresie znajdują szerokie zastosowanie biodegradowalne polimery. Termoplastyczne polimery biodegradowalne można przetwarzać takimi samymi metodami jak polimery syntetyczne. W zależności od budowy chemicznej i masy cząsteczkowej cechują się one różnymi właściwościami fizykomechanicznymi oraz fizykochemicznymi. Do najważniejszych w grupie polimerów biodegradowalnych cechujących się odpowiednią sztywnością, a zarazem wysoką wytrzymałością na uwagę zasługują alifatyczne α -poliestry, a w szczególności polilaktyd (PLA), poliglikolid (PGA), polikaprolakton (PCL) oraz kopolimer glikolidu i laktydu (PLGA). Szybkość degradacji alifatycznych poliestrów kształtuje się w następującej kolejności: najszybciej degraduje PGA, następnie PLA, a najdłużej – PCL, nawet do 4 lat. Czynniki wpływającymi na kinetykę degradacji są między innymi: skład chemiczny, konfiguracja struktury, sposób przetwarzania materiału, masa molowa, czynniki środowiskowe, naprężenia, odkształcenia oraz krystaliczność.

Obecnie wymienione powyżej biodegradowalne materiały polimerowe znajdują głównie szerokie zastosowanie w produkcji nici chirurgicznych, stentów lub graftów naczyniowych, płytek do zespożeń w obrębie twarzoczaszki oraz w osteosyntezie.

W opisie zgłoszenia patentowego US20130150943A1 ujawniono sposób wytwarzania biodegradowalnego stentu, z biodegradowalnego materiału polimerowego amorficznego, semikrystalicznego lub krystalicznego, poddawanego dodatkowej obróbce w celu kontroli stopnia krystaliczności (od 0 do 45%) oraz temperatury zeszklenia (poniżej 50°C). Materiałem polimerowym stosowanym w tym sposobie jest polimer kwasu mlekowego, kwasu poliglikolowego, kwasu polimlekowego glikolowego, kopolimer laktydu i glikolidu, laktydu i kaprolaktonu, laktydu, glikolidu i kaprolaktonu, mieszanina laktydu i glikolidu, laktydu i kaprolaktonu, laktydu, glikolidu i kaprolaktonu, kopolimer glikolidu i kaprolaktonu lub mieszanina glikolidu i kaprolaktonu. Szczególnie preferowanym polimerem jest kopolimer L-laktydu i glikolidu.

W opisie zgłoszenia patentowego WO2015023077A1 ujawniono sposób trójwymiarowego drukowania stentu do naczyń krwionośnych, na obrotowym wałku ze stałą lub zmienną prędkością. Sten wykonuje się z polikaprolaktonu, kwasu poliglikolowego, mlekowego, mlekowo-glikolowego lub ich mieszaniny. Sposób polega na stopieniu materiału polimerowego, który następnie poddawany jest w postaci płynnej przez dyszę na odpowiednie sekcje obracającego się wałka, na którym materiał zestala się w wyniku studzenia i następnie jest usuwany z wałka.

W opisie patentowym US9855371B2 ujawniono sposób wytwarzania bioresorbowalnego stentu stosowanego jako stent tchawicy, moczowodu, stent do cewki moczowej, stent moczowy, stent naczyniowy o dużej wytrzymałości, poprzez odlewanie rozpuszczalnikowe. Biodegradowalny materiał polimerowy o masie cząsteczkowej od ponad 500 000 do 2 682 000 g/mol lub mieszaninę materiałów, w którym co najmniej jeden ma masę cząsteczkową 500 000–2 682 000 g/mol rozpuszcza się w rozpuszczalnikach organicznych, w których tworzone są filmy, nawijane następnie na urządzenie o kołowym przekroju

w celu wytworzenia stentu. Materiałem do przygotowania stentu jest jeden polimer lub mieszanka wielu polimerów z grupy obejmującej: polimery amorficzne, spolimeryzowany kwas mlekowy, polimery i/lub kopolimery ulegające hydrolizie, poliestry i/lub ich kopolimery ulegające hydrolizie, polimery półkryształiczne, homopolimery L-laktydu, poli(L-laktyd), poli(glikolid), poli(kaprolakton), poli(D-laktyd), poli(DL-laktyd), kopolimery L-laktydu i glikolidu, L-laktydu i D-laktydu, L-laktydu i kaprolaktonu, poli(dioksanon), poli(hydroksyalkanian), poli(ortoester), poli(4-hydroksymaślan), poli(bezwodnik), poli(węglan trimetyleny), poli(bursztynian butylenu), polimery z zakończeniem estrowym, polimery z grupą końcową zawierającą wolny kwas karboksylowy, ester alkilowy, ester decylowy, ester docetylowy, polimery lub kopolimery krystaliczne, polimer zawierający grupę kwasową lub tworzywa termoplastyczne. Ponadto stosowana jest dodatkowa druga folia zawierająca co najmniej jeden składnik aktywny i poli(DL-laktyd) lub kopolimer DL-laktydu i glikolidu.

Z opisu zgłoszenia patentowego PL424990A1 jest znany sposób wytwarzania biodegradowalnego stentu naczyniowego poprzez formowanie za pomocą wtrysku z wykorzystaniem mieszaniny biodegradowalnych i biokompatybilnych termoplastycznych homopolimerów i polimerów, charakteryzujących się średnią liczbowo masą cząsteczkową 15000–150000 g/mol. Mieszanina materiałów składa się do 99,9% wagowych z kopoliestrów alifatycznych (laktyd, glikolid, ϵ -kaprolakton) i/lub do 99,9% wagowych kopoliestrowęglań alifatycznych, otrzymywanych w wyniku reakcji kopolimeryzacji węglanu trimetyleny z monomerami z grupy obejmującej : laktyd, glikolid, i ϵ -kaprolakton i/lub do 40% wagowych poliwęglanu trimetyleny. Ponadto mieszanka materiałów zawiera również 0,1–4% wagowych monomerów laktydu, glikolidu, ϵ -kaprolaktonu i poliwęglanu trimetyleny nieprzereagowanych w procesie syntezy i ewentualnie od 0,5% do 25% wagowych biokompatybilnych i biodegradowalnych oligomerów z grupy: oligo(laktyd), oligo(ϵ -kaprolakton), oligo(węglan trimetyleny), oligo-(bursztynian butylenu) lub ich mieszanin. Stent wytwarzany jest w następujący sposób: tworzywo poddaje się granulacji, a otrzymany granulaty poddaje się następnie uplastycznieniu w temperaturze 90–200°C i wtryskuje się uplastyczniony granulaty w temperaturze 150–210°C do ogrzanej do temperatury 40–70°C formy, przy ciśnieniu 2700–3000 bar. Tak uzyskany stent jest chłodzony, usuwany z formy i poddawany obróbce końcowej.

Z opisie zgłoszenia patentowego WO2021076716A1 jest znany sposób wytwarzania spersonalizowanych bioresorbowalnych polimerowych stentów, wykonywanych z polimeru składającego się z jednego lub więcej składników, takich jak kwas glikolowy, mlekowy, 1,4-dioksanon, węglan trimetyleny, kwas 3-hydroksymaślowy, ϵ -kaprolakton poliglikolowy, kwas polimlekowy, polidioksanon, polikaprolakton, poli(laktyd-koka-prolakton), poli(ortoester); poli(bezwodnik), poli(fosfazen), polihydroksyalkaniany, poliester, poliwęglan, poliwęglan tyrozynowy, poliamid, polipeptyd, poli(aminokwas); poliester, poliamid, poli(alkilan alkilenu), poliester, glikol polietylenowy, poliwinylpirolidon, poliuretan, polieterester, poliacetal, poliakrylan, kopolimer poli(oksyetylen)/polipropylen, poliacetal, poliketal, polifosforan, polifosfoester, szczawian polialkilenu, bursztynian polialkilenu, poli(kwas maleinowy), jedwab, chityna, chitozan, polisacharyd oraz poli-4-hydroksymaślan. Stent można wydrukować w technologii 3D.

Znany jest także, z opisu zgłoszenia patentowego WO2019132463A1 sposób wytwarzania biodegradowalnego stentu zawierającego biodegradowalny polimer i środek kontrastowy, który może być wizualizowany w czasie rzeczywistym w celu śledzenia stentu in vivo. Biodegradowalny polimer może być wybrany z grupy składającej się z: kwasu polimlekowego (PLA), poliglikolidu (PGA), polimlekowego-co-glikolidu (PLGA), polikaprolaktonu (PCL) i ich pochodnych. Średnia masa cząsteczkowa polimeru biodegradowalnego mieści się w zakresie 5000–300 000. Stent wytwarzany jest w wieloetapowym procesie, który polega na stopieniu biodegradowalnego polimeru w temperaturze wyższej o 5–20°C od temperatury topnienia, mieszanii stopionego polimeru z środkiem kontrastowym w postaci proszku w temperaturze o 5 do 20°C wyższej od temperatury topnienia, ale nie jest to ograniczone, w 10–30 minut.

Z opisu zgłoszenia patentowego KR20180001191A jest znany filament o średnicy 0,5–3,0 mm do drukowania 3D o temperaturze topnienia w zakresie 80–190°C, o twardości Shore A 30–90. Filament składa się z części degradowalnej i niedegradowalnej. Preferowanym biodegradowalnym polimerem, zawartym w ilości 30–70% wagowych w stosunku do całkowitej masy kompozycji, jest : kwas polimlekowy (PLA), poli(kwas glikolowy) (PGA), polilaktyd-co-glikolid (PLGA), polikaprolakton (PCL) i co najmniej jeden polimer ulegający biodegradacji wybrany z grupy składającej się z: alkoholu poliwinylowego (PVA), poliwalerolaktonu (PVL), polihydroksymaślanu (PHB) i polihydroksywalerianu (PHV). Niedegradowalnym polimerem, zawartym w ilości 30–70% wagowych w stosunku do całkowitej masy kompozycji, jest polimer wybrany, z grupy: kopolimer blokowy poliuretan-węglan, kopolimer blokowy poliamid-eter, poliamid-ester, poliamid-węglan i ich mieszaniny.

W opisie zgłoszenia patentowego CN107234806A ujawniono sposób drukowania 3D z prętów wykonanych z biomateriałów polimerowych. Pręty formowane są z proszków następujących polimerów: kwas poliglikolowy (PGA), polikaprolakton (PCL), PLA, PLGA, PPDO i podobne. W celu wytworzenia pręta materiał polimerowy jest mielony i następnie przesiewany, sproszkowaną próbkę dodaje się do specjalnej formy proszkowej i pod ciśnieniem formuje w pręty, które poddawane są następnie sterylizacji. Proces druku z takich prętów przebiega w następujący sposób: wytworzone pręty montuje się w dedykowanej głowicy drukującej, następnie materiał doprowadza się do temperatury topnienia i kolejno wytłacza zgodnie z przygotowanym modelem.

Z opisu zgłoszenia patentowego CN111450317A jest znany sposób wytwarzania biodegradowalnego stentu cewki moczowej do inżynierii tkankowej z mieszaniny PLGA (z kwasem mlekowym i kwasem glikolowym w stosunku wagowym 1–9:1), PCL i solubilizatora (cytrynian trietylu) w stosunku wagowym 70:30:2. W celu przygotowania materiału wszystkie jego składniki oraz katalizator (kwas p-toluenosulfenowy) rozpuszcza się w rozpuszczalniku organicznym (1,2-dichloroetan) w temperaturze 50–70°C, następnie podnosi się temperaturę roztworu do 100–120°C, po czym roztwór schładza się do temperatury pokojowej przez 4,5 h i prowadzi się strącanie alkoholem z energicznym mieszaniem, a wytworzony biały kłaczkowaty osad odsącza się, przefiltrowuje i przepłukuje. W kolejnym etapie na podstawie obrazowania medycznego przygotowuje się szablon ubytku cewki, który wytwarza się z wykorzystaniem druku 3D z materiału rozpuszczalnego w wodzie (PVA). Szablon ten następnie poleruje się do gładkiej powierzchni, płucze i suszy. Tak przygotowany szablon/wzór zanurza się w roztworze PLGA/PCL/solubilizator przygotowanym z wykorzystaniem rozpuszczalników organicznych (chlorek metylenu) przez 5–15 s, a następnie wyciąga ze stałą prędkością. Po całkowitym odparowaniu rozpuszczalnika organicznego wykonuje się kolejne zanurzenie przez 5–15 s i całkowite odparowanie. Proces ten powtarza się do uzyskania stentu o grubości ścianki 180–220 µm. Następnie wytworzony stent wraz z szablonem umieszcza się w łaźni wodnej o temperaturze 35–55°C z ciągłym mieszaniem i wymianą wody w celu rozpuszczenia szablonu.

Celem wynalazku jest opracowanie sposobu wytwarzania materiału w postaci mieszaniny dwóch termoplastycznych, biodegradowalnych, biokompatybilnych poliestrów o ściśle określonej strukturze chemicznej, stopniu krystaliczności, czasie degradacji, nie wywołujących reakcji toksycznych, ani nadaktywności układu odpornościowego, w postaci folii lub filamentu nadającego się do druku 3D metodą FDM, do zastosowań w chirurgii urologicznej.

Sposób wytwarzania biodegradowalnego materiału polimerowego, w postaci folii lub filamentu nadającego się do druku 3D metodą FDM lub FFF, do zastosowań w chirurgii urologicznej, z kopolimeru laktydu z glikolidem (PLGA) oraz polimeru w postaci polikaprolaktonu (PCL), użytych w postaci pelletu lub granulatu o średnicy ziaren 1–5 mm, **według wynalazku** charakteryzuje się tym, że stosuje się kopolimer PLGA, w którym laktyd stanowi mieszaninę form racemicznych L i D o udziale procentowym obu form 50/50, o udziale procentowym komonomerów laktydu i glikolidu od 50/50 do 75/25, masie cząsteczkowej 90000–170000 g/mol i lepkości właściwej 0,6–1,4 dl/g, oraz polimer PCL o masie cząsteczkowej nie większej niż 50000 g/mol i lepkości właściwej 0,2–1,0 dl/g, zachowując stosunek ilości polimeru PCL do ilości kopolimeru PLGA od 10:90 do 50:50% wagowych, przy czym najpierw suszy się granulaty lub pellet kopolimeru PLGA i polimeru PCL aż do uzyskania różnicy między wynikami kolejnych ważeń nie większej niż $\pm 0,0003$ g, po czym sporządza się roztwór kopolimeru PLGA w dichlorometanie, o stężeniu 10–20% oraz roztwór polimeru PCL w dichlorometanie, o stężeniu 10–20%, miesza się oba roztwory w temperaturze 20°C w czasie 12 godzin i po ich połączeniu miesza się przez kolejne 6 godzin w temperaturze 20°C, odparowuje z mieszaniny rozpuszczalnik dwuetapowo, 24 godziny pod ciśnieniem atmosferycznym i następnie 24 godziny pod próżnią. Uzyskany w ten sposób materiał, po pocięciu na pellet, stapia się w temperaturze 150–190°C i po zhomogenizowaniu poddaje walcowaniu w temperaturze 150–190°C do otrzymania folii o grubości 0,1–1,0 mm, którą następnie chłodzi się w powietrzu w temperaturze 20–25°C, lub materiał pocięty na pellet poddaje wytłaczaniu w jednoślimakowej wytłaczarni w temperaturze 140–190°C przy szybkości obrotów ślimaka 10–100 m/s do uzyskania filamentu o średnicy 1,75 lub 2,85 mm, który następnie chłodzi się w powietrzu w temperaturze 2–25°C.

Sposób wytwarzania biodegradowalnego materiału polimerowego w postaci filamentu nadającego się do druku 3D metodą FDM lub FFF, do zastosowań w chirurgii urologicznej, z kopolimeru laktydu z glikolidem (PLGA) oraz polimeru w postaci polikaprolaktonu (PCL), użytych w postaci pelletu lub granulatu o średnicy ziaren 1–5 mm, **według wynalazku** polega także na tym, że stosuje się kopolimer PLGA, w którym laktyd stanowi mieszaninę form racemicznych L i D o udziale procentowym obu form

50/50, o udziale procentowym komonomerów laktydu i glikolidu od 50/50 do 75/25, masie cząsteczkowej 90000–370000 g/mol i lepkości właściwej 0,6–1,4 dl/g, oraz polimer PCL o masie cząsteczkowej nie większej niż 50000 g/mol i lepkości właściwej 0,2–1,0 dl/g, zachowując stosunek polimeru PCL do kopolimeru PLGA od 10:90 do 50:50% wagowych, przy czym najpierw suszy się granulaty lub pellet kopolimeru PLGA i polimeru PCL aż do uzyskania różnicy między wynikami kolejnych ważen nie większej niż $\pm 0,0003$ g, postępując jak opisano powyżej i po ich ewentualnym wymieszaniu w temperaturze pokojowej, poddaje się następnie mieszaniu i wytłaczaniu w jednym procesie w jednoślismakowej wytłaczarko-mieszarce w temperaturze 140–190°C przy szybkości obrotów ślimaka 10–100 m/s lub w dwuślismakowej wytłaczarce, w temperaturze 120–160°C przy szybkości obrotów ślimaka 50–200 m/s, a materiał wytłoczony w postaci filamentu chłodzi się w powietrzu w temperaturze 20–25°C. Stosuje się wytłaczarkę dwuślismakową o budowie segmentowej, dzielonej w poziomie, składającą się z chłodzonej wodą strefy zasypowej oraz 5–7 stref termoregulacyjnych, zawierającą główny port dozujący, co najmniej trzy dodatkowe porty wielofunkcyjne odgazowująco-dozujące oraz adapter do odgazowania atmosferycznego, przy czym mieszanie polimeru i kopolimeru dozuje się do dwuślismakowej wytłaczarki za pomocą dwu- lub jednoślismakowego dozownika wolumetrycznego, bądź dwuślismakowego dozownika grawimetrycznego.

Granulat lub pellet polimeru PCL suszy się jednoetapowo w temperaturze 20°C pod próżnią 5–10 Pa w czasie 48 godzin, zaś granulat lub pellet kopolimeru PLGA trójetapowo, w I-szym etapie pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze 40°C przez 6 godzin, w drugim etapie pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze 30°C przez 18 godzin i w trzecim etapie pod próżnią 5–10 Pa w temperaturze 20°C przez 24 godziny.

Materiał otrzymany sposobem według wynalazku znajduje zastosowanie w chirurgii urologicznej, głównie jako rusztowanie/stent służące do odbudowania/budowania/nadbudowania fragmentów cewki moczowej. Materiał ten może stanowić zewnętrzną warstwę wielowarstwowego płaszcza cewki moczowej, który ma zadanie utrzymywanie odpowiedniej sztywności konstrukcji. Sztywność jego jest zbliżona do sztywności naturalnej cewki moczowej. Parametry wytrzymałościowe i czas degradacji produktów otrzymanych sposobem według wynalazku mogą być swobodnie zmieniane i dostosowane do zapotrzebowania odbiorcy, moduł Younga tych wyrobów w próbie na rozciąganie mieści się w przedziale 100–900 MPa, a czas degradacji w przedziale 3–12 miesięcy. Folia otrzymana sposobem według wynalazku może być formowana w różne kształty, w tym preferencyjnie w kształt stentu urologicznego. Zastosowanie materiału polimer PCL/kopolimer PLGA o ściśle określonym składzie chemicznym pozwala na uzyskanie bardzo precyzyjnej wymiarowo ścieżki druku o wysokości od 80 μm . Dzięki temu możliwe będzie wydrukowanie różnych elementów, w tym także stentu urologicznego stosowanego przy zwężeniach cewki na skutek przerostu prostaty, wykorzystując do tego technikę druku na poziomej obrotowej platformie roboczej.

Sposób według wynalazku ilustrują poniższe przykłady z powołaniem się na rysunek, na którym Fig. 1 przedstawia zdjęcie folii otrzymanej w przykładzie 1, Fig. 2 zdjęcie folii otrzymanej w przykładzie 2, Fig. 3 zdjęcie filamentu otrzymanego w przykładzie 3, Fig. 4 zdjęcie filamentu otrzymanego w przykładzie 3 wykonane z mikroskopu optycznego, z użyciem światła widzialnego i z filtrem polaryzacyjnym, Fig. 5 zdjęcie filamentu otrzymanego w przykładzie 4, Fig. 6 zdjęcia filamentu otrzymanego w przykładzie 4 z mikroskopu optycznego, z użyciem światła widzialnego i z filtrem polaryzacyjnym, zaś Fig. 7 geometrie stentów wydrukowanych z filamentu otrzymanego w przykładzie 4.

Przykład 1

Przygotowano granulaty kopolimeru PLGA, o średnicy ziaren 1–5 mm, o udziale każdego ze składników równym 50% wagowych, w którym laktyd był mieszaniną racemiczną formy L i D o udziale każdej z form 50%, oraz granulaty polimeru PCL o masie cząsteczkowej 25000 g/mol oraz masie cząsteczkowej 37000 g/mol. Granulaty kopolimeru PLGA oraz granulaty polimeru PCL o masie cząsteczkowej 25000 g/mol i lepkości właściwej 0,2–0,5 dl/g oraz o masie cząsteczkowej 37000 g/mol i lepkości właściwej 0,5–0,7 dl/g przygotowano w ilościach takich, aby ilości granulatów polimeru PCL stanowiły 10% wagowych masy ich mieszanek z kopolimerem PLGA. Przed sporządzeniem roztworów PCL oraz PLGA przeprowadzono proces suszenia PCL oraz PLGA.

Suszenie granulatu PCL o masie cząsteczkowej 25000 oraz 37000 g/mol prowadzono w temperaturze 20°C pod próżnią 7 Pa w czasie 48 godzin w próżniowym reaktorze rurowym. Za kryterium zakończenia procesu suszenia przyjęto różnicę w wynikach pomiędzy kolejnymi ważeniami nie większą niż $\pm 0,0003$ g.

Suszenia granulatu PLGA prowadzono w trzech etapach:

- etap 1 – pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze 40°C przez 6 godzin,
- etap 2 – pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze 30°C przez 18 godzin,
- etap 3 – suszenie w suszarce próżniowej pod obniżonym ciśnieniem 7 Pa, w temperaturze 20°C przez 24 godziny.

Za kryterium zakończenia procesu suszenia przyjęto różnicę w wynikach pomiędzy kolejnymi ważeniami nie większą niż $\pm 0,0003$ g.

Po wysuszeniu próbek granulaty PLGA i PCL rozpuszczono w oddzielnych kolbach płaskodennych o pojemności 250 ml w dichlorometanie (DCM) stosując 18 g granulatu PLGA w 180 ml DCM (10% roztwór PLGA w DCM) oraz 2 g granulatu PCL w 20 ml DCM (10% roztwór PCL w DCM). Następnie sporządzone roztwory polimerów mieszano 12 godzin na mieszadle magnetycznym w temperaturze 20°C. Po upływie tego czasu zlano oba roztwory i mieszano przez kolejne 6 godzin, po czym wylano na szklane szalki Petriego, pozostawiono je na 24 godziny pod dygestorium w celu odparowania rozpuszczalnika. Grubość powstałej folii wynosiła 200 ± 20 μm . Następnie powstały film oderwano od dna szklanego naczynia i pozostawiono na kolejne 24 godziny w suszarce próżniowej w celu odparowania rozpuszczalnika. Tak przeprowadzona procedura pozwoliła na całkowite usunięcie rozpuszczalnika z przygotowanej próbki folii, co potwierdziły badania wykonane za pomocą spektroskopii FTIR (ang. *Fourier Transformation Infrared Spectroscopy*). Otrzymany materiał został pocięty na pellet, a następnie stopiony w temperaturze 190°C i intensywnie homogenizowany przez okres czasu 10 minut. Po upływie tego czasu stopioną masę umieszczono na formującej ławie grzejnej o temperaturze 190°C, na której formowano ją w folię w wyniku jej walcowania.

W wyniku tego procesu technologicznego otrzymano folię o grubości 500 ± 50 μm , której przykładowe zdjęcie przedstawiono na Fig. 1 rysunku.

Na otrzymanych próbkach folii przeprowadzono badania statycznej próby na rozciąganie. Moduł Younga dla próbki PLGA z dodatkiem 10% wagowych PGL o masie cząsteczkowej 25000 g/mol wynosił 825 MPa, dla próbki PLGA z dodatkiem 10% wagowych PCL o masie cząsteczkowej 37000 g/mol wynosił 760 MPa. Materiały te zostały poddane badaniom degradacyjnym w r-rze PBS w temperaturze 37°C w warunkach statycznych. Obydwa materiały mogą pełnić funkcje podporowe przez okres 2 tygodni od momentu umieszczenia ich w r-rze PBS. Nastąpił tylko niewielki wzrost modułu Younga o około 30–40 MPa. Po miesiącu obie próbki straciły spójność, a po 3 miesiącach przechowywania uległy one całkowitej degradacji.

Przykład 2

Przygotowano granulaty kopolimeru PLGA i polimeru PCL takich jak w przykładzie 1, z tym, że granulaty kopolimeru PLGA oraz granulaty polimeru PCL przygotowano w ilościach takich, aby ilości granulatu polimeru PCL stanowiły 30% wagowych masy ich mieszanek z kopolimerem PLGA. Przed sporządzeniem roztworów PLGA i PCL przeprowadzono suszenie granulatu PCL oraz PLGA postępując jak w przykładzie 1.

Po wysuszeniu próbki granulatu PLGA i PCL rozpuszczono w kolbach płaskodennych o pojemności 250 ml w DCM w ilości: 14 g granulatu PLGA w 140 ml DCM (10% roztwór PLGA w DCM) oraz 6 g PCL w ilości 60 ml DCM (10% roztwór PCL w DCM). Następnie każdy z roztworów polimerów mieszano w czasie 12 godzin na mieszadle magnetycznym w temperaturze 20°C. Po upływie tego czasu zlano oba roztwory i mieszano przez kolejne 6 godzin, po czym całość wylano na szklane szalki Petriego, pozostawiono na czas 24 godzin pod dygestorium w celu odparowania rozpuszczalnika. Grubość powstałej folii wynosiła 180 ± 20 μm . Następnie powstały film oderwano od dna szklanego naczynia i pozostawiono na kolejne 24 godziny w suszarce próżniowej w celu odparowania rozpuszczalnika. Tak przeprowadzona procedura pozwoliła na całkowite usunięcie rozpuszczalnika z przygotowanej próbki folii, co potwierdziły badania wykonane za pomocą spektroskopii FTIR. Otrzymany materiał został pocięty na pellet, a następnie stopiony w temperaturze 170°C i intensywnie homogenizowany przez okres 7 minut. Po upływie tego czasu stopioną masę umieszczono na formującej ławie grzejnej o temperaturze 170°C, na której formowano ją w folię w wyniku jej walcowania. W wyniku tego procesu otrzymano folię o grubości 400 ± 50 μm , której przykładowe zdjęcie przedstawiono na Fig. 2 rysunku.

Na otrzymanych próbkach folii przeprowadzono badania statycznej próby na rozciąganie. Otrzymany moduł Younga dla próbki PLGA z dodatkiem 30% wagowych PCL o masie cząsteczkowej 25000 g/mol wynosił 370 MPa oraz dla próbki PLGA z dodatkiem 30% wagowych PCL o masie cząsteczkowej 37000 g/mol – 450 MPa. Materiały te zostały poddane badaniom degradacyjnym w r-rze PBS w temperaturze 37°C w warunkach statycznych. Obydwa materiały mogą pełnić funkcje podporowe przez okres

2 tygodni od momentu umieszczenia ich w roztworze PBS. Nastąpił tylko niewielki wzrost modułu Younga o około 30–60 MPa. Po miesiącu moduł Younga osiągnął wartość odpowiednio o 10 MPa wyższą dla PCL o masie cząsteczkowej 25000 g/mol oraz o 110 MPa wyższą dla PCL o masie cząsteczkowej 37000 g/mol, a po 7 miesiącach przechowywania oba materiały uległy całkowitej degradacji.

Przykład 3

Przygotowano granulaty kopolimeru PLGA o średnicy ziaren 1–5 mm, o udziale każdego ze składników równym 50% wagowych, w którym laktyd był mieszaniną racemiczną formy L i D o udziale każdej z form 50%, oraz granulaty polimeru PCL o masie cząsteczkowej 37000 g/mol. Granulaty kopolimeru PLGA oraz granulaty polimeru PCL przygotowano w ilościach takich, aby ilość granulatu polimeru PCL stanowiła 30% wagowych masy jego mieszanki z kopolimerem PLGA. Proces wytworzenia materiału rozpoczęto od procesu suszenia granulatów PCL oraz PLGA, który przeprowadzono jak w przykładzie 1. Po wysuszeniu, próbki granulatów PLGA i PCL mieszano mechanicznie w temperaturze pokojowej. Proces wytłaczania filamentu z mieszanki przeprowadzono na mieszarko-mikrowytłaczarce, która składała się z dwóch sekcji. Proces mieszania przeprowadzono w temperaturze 170°C. Prędkość obrotowa ślimaka wynosiła 20 rpm. Proces mieszania termicznego odbywał się w ciągu 3 minut. Po upływie tego czasu materiał przechodził do sekcji wytłaczania. Temperatura w tej sekcji wynosiła 170°C. Wytłoczony filament był chłodzony suchym powietrzem w temperaturze 20–25°C. Zdjęcie otrzymanego filamentu w postaci żyłki przedstawiono na Fig. 3 rysunku. Otrzymany filament został poddany badaniom morfologii powierzchni ścianki oraz przekroju poprzecznego, z wykorzystaniem mikroskopu optycznego, zarówno z użyciem światła widzialnego jak i z filtrem polaryzacyjnym. Zdjęcia filamentu z mikroskopu optycznego przedstawiono na Fig. 4 rysunku. Zarówno bok jak i przełom filamentu były gładkie, nie są widoczne obszary odznaczające się różną budową fazową, co świadczy o homogenicznym wymieszaniu tych dwóch składników.

Przykład 4.

Przygotowano granulaty kopolimeru PLGA i polimeru PCL takich jak w przykładzie 3. Granulaty kopolimeru PLGA oraz granulaty polimeru PCL przygotowano w ilościach takich, aby ilość granulatu polimeru PCL stanowiła 30% wagowych masy jego mieszanki z kopolimerem PLGA. Proces wytworzenia materiału w postaci filamentu rozpoczęto od procesu suszenia granulatów PCL oraz PLGA według procedury opisanej w przykładzie 1. Do wytłaczania materiału w postaci filamentu o średnicy 1,75 mm użyto odpowiednio 30 g PCL i 70 g PLGA oraz wytłaczarki dwuślimakowej o budowie segmentowej, dzielonej w poziomie, składającej się z chłodzonej wodą strefy zasypowej oraz 5 stref termoregulacyjnych, zawierającej główny port dozujący, trzy dodatkowe porty wielofunkcyjne odgazowująco-dozujące oraz adapter do odgazowania atmosferycznego, z jednoślimakowym dozownikiem wolumetrycznym. Temperatura wytłaczania wynosiła 140°C. W każdej kolejnej sekcji wytłaczania temperatura była wyższa o kolejne 5°C. Prędkość obrotowa ślimaka ustalono na 140 rpm. Przy tak ustalonych parametrach szybkość odbioru filamentu ustawiono na 0,4–0,6 m/min. Wytłoczony filament suszono w strugach powietrza w temperaturze powietrza 20–25°C. Na Fig. 5 rysunku przedstawiono zdjęcie otrzymanego filamentu.

Otrzymany filament został także poddany badaniom morfologii powierzchni ścianki oraz przekroju poprzecznego z wykorzystaniem mikroskopu optycznego zarówno z użyciem światła widzialnego jak i z filtrem polaryzacyjnym. Zdjęcia filamentu z mikroskopu optycznego przedstawiono na Fig. 6 rysunku. Zarówno bok jak i przełom filamentu są gładkie, nie są widoczne obszary odznaczające się różną budową fazową, co świadczy o homogenicznym wymieszaniu dwóch składników.

Filament został wykorzystany do wydrukowania metodą FDM rusztowania w kształcie walca (stenty) w dwóch geometriach o średnicy zewnętrznej wynoszącej 3 mm, które zostały przedstawione na Fig. 7 rysunku. Temperatura druku wynosiła 140°C. Struga ścieżki wychodząca z dyszy drukarki była chłodzona w strumieniu powietrza o temperaturze 20–25°C. Otrzymana ścieżka o szerokości 180 µm wykazywała stałość wymiarową.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania biodegradowalnego materiału polimerowego, w postaci folii lub filamentu nadającego się do druku 3D metodą FDM lub FFF, do zastosowań w chirurgii urologicznej, z kopolimeru laktidu z glikolidem oraz polimeru w postaci polikaprolaktonu, użytych w postaci pelletu lub granulatu o średnicy ziaren 1–5 mm, **znamienny tym**, że stosuje się kopolimer laktidu z glikolidem, w którym laktyd stanowi mieszaninę form racemicznych L i D o udziale

procentowym obu form 50/50, o udziale procentowym komonomerów laktydu i glikolidu od 50/50 do 75/25, masie cząsteczkowej 90000–170000 g/mol i lepkości właściwej 0,6–1,4 dl/g, oraz polimer polikaprolakton o masie cząsteczkowej nie większej niż 50000 g/mol i lepkości właściwej 0,2–1,0 dl/g, zachowując stosunek ilości polimeru do ilości kopolimeru od 10:90 do 50:50% wagowych, przy czym najpierw suszy się granulaty lub pellet kopolimeru i polimeru aż do uzyskania różnicy między wynikami kolejnych ważeń nie większej niż $\pm 0,0003$ g, po czym sporządza się roztwór kopolimeru w dichlorometanie, o stężeniu 10–20% oraz roztwór polimeru w dichlorometanie, o stężeniu 10–20%, miesza się oba roztwory w temperaturze 20°C w czasie 12 godzin i po ich połączeniu miesza się przez kolejne 6 godzin w temperaturze 20°C, odparowuje z mieszaniny rozpuszczalnik dwuetapowo, 24 godziny pod ciśnieniem atmosferycznym i następnie 24 godziny pod próżnią, po czym uzyskany w ten sposób materiał, po pocięciu na pellet, stapia się w temperaturze 150–190°C i po zhomogenizowaniu poddaje walcowaniu w temperaturze 150–190°C do otrzymania folii o grubości 0,1–1,0 mm, którą następnie chłodzi się w powietrzu w temperaturze 20–25°C, lub materiał pocięty na pellet poddaje wytlaczaniu w jednoślismakowej wytłaczarce w temperaturze 140–190°C przy szybkości obrotów ślimaka 10–100 m/s do uzyskania filamentu o średnicy 1,75 lub 2,85 mm, który następnie chłodzi się w powietrzu w temperaturze 20–25°C.

2. Sposób wytwarzania biodegradowalnego materiału polimerowego, w postaci filamentu nadającego się do druku 3D metodą FDM lub FFF, do zastosowań w chirurgii urologicznej, z kopolimeru laktydu z glikolidem oraz polimeru w postaci polikaprolaktonu, użytych w postaci pelletu lub granulatu o średnicy ziaren 1–5 mm, **znamienny tym**, że stosuje się kopolimer laktydu z glikolidem, w którym laktyd stanowi mieszaninę form racemicznych L i D o udziale procentowym obu form 50/50, o udziale procentowym komonomerów laktydu i glikolidu od 50/50 do 75/25, masie cząsteczkowej 90000–170000 g/mol i lepkości właściwej 0,6–1,4 dl/g, oraz polimer polikaprolakton o masie cząsteczkowej nie większej niż 50000 g/mol i lepkości właściwej 0,2–1,0 dl/g, zachowując stosunek polimeru do kopolimeru od 10:90 do 50:50% wagowych, przy czym najpierw suszy się granulaty lub pellet kopolimeru i polimeru aż do uzyskania różnicy między wynikami kolejnych ważeń nie większej niż $\pm 0,0003$ g i po ich ewentualnym wymieszaniu w temperaturze pokojowej, poddaje się następnie mieszanii i wytłaczaniu w jednym procesie w jednoślismakowej wytłaczarko-mieszarce w temperaturze 140–190°C przy szybkości obrotów ślimaka 10–100 m/s lub w dwuślismakowej wytłaczarce, w temperaturze 120–160°C przy szybkości obrotów ślimaka 50–200 m/s, a materiał wytłoczony w postaci filamentu chłodzi się w powietrzu w temperaturze 20–25°C, nadto stosuje się wytłaczarkę dwuślismakową o budowie segmentowej, dzielonej w poziomie, składającą się z chłodzonej wodą strefy zasypowej oraz 5–7 stref termoregulacyjnych, zawierającą główny port dozujący, co najmniej trzy dodatkowe porty/wielofunkcyjne odgazowująco-dozujące oraz z adapter do odgazowania atmosferycznego i mieszaninę polimeru i kopolimeru dozuje się do dwuślismakowej wytłaczarki za pomocą dwu- lub jednoślismakowego dozownika wolumetrycznego, bądź dwuślismakowego dozownika grawimetrycznego.

Rysunki

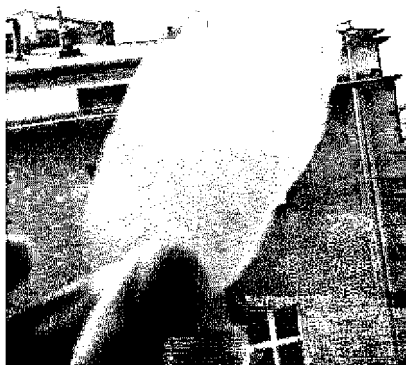


Fig. 1

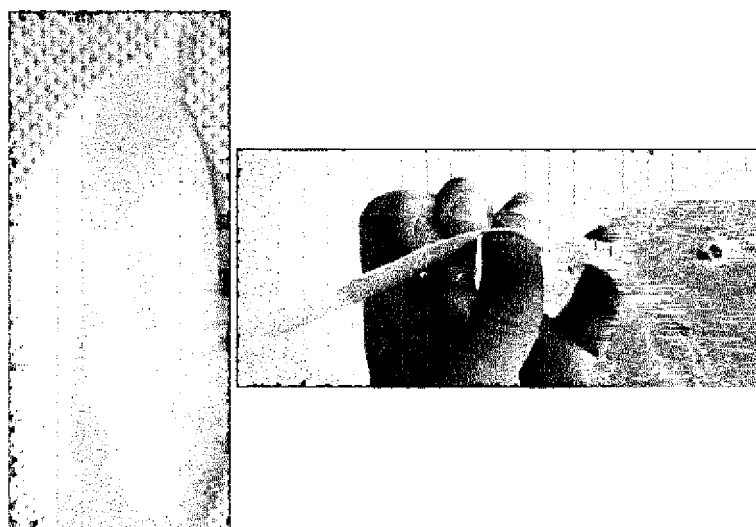


Fig. 2

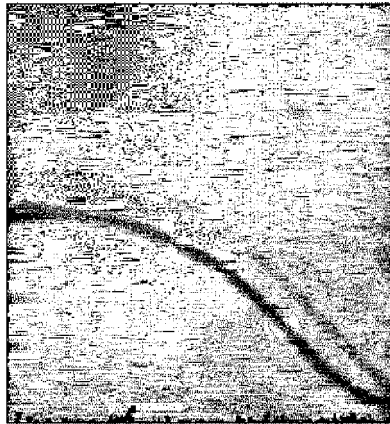


Fig. 3

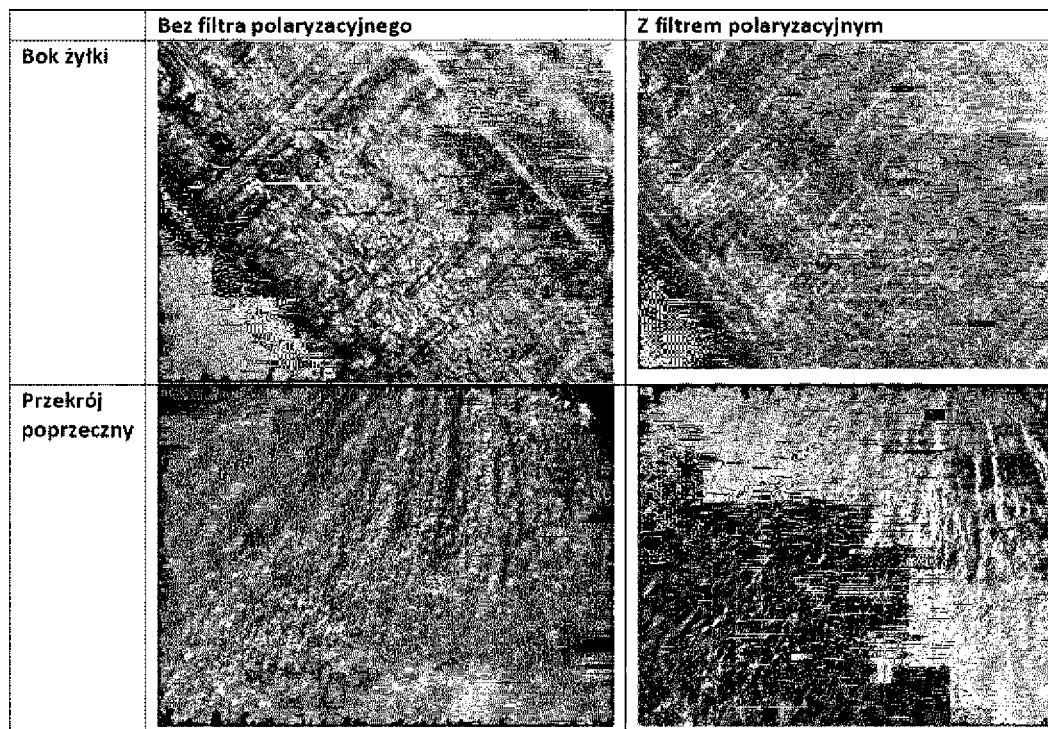


Fig. 4

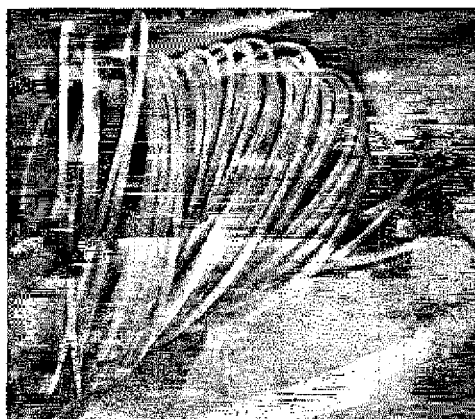


Fig. 5

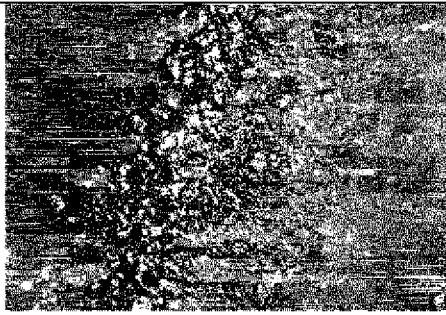
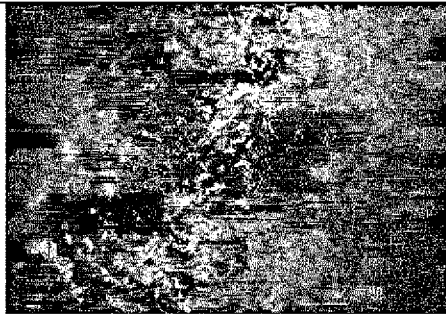
	Bez filtra polaryzacyjnego	Z filtrem polaryzacyjnym
Bok żyłki		
Przekrój po- przeczny		

Fig. 6

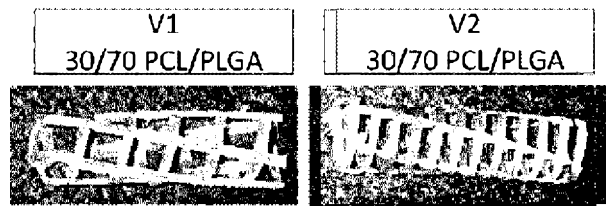


Fig. 7