



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0027212

(51)⁷ A61L 27/10; A61L 27/36

(13) B

(21) 1-2016-02532

(22) 08/01/2015

(86) PCT/FR2015/050037 08/01/2015

(87) WO2015/104502 16/07/2015

(30) 14 50204 10/01/2014 FR

(45) 25/01/2021 394

(43) 27/02/2017 347A

(73) MBP (MAURITIUS) LTD (MU)

Suites 340-345, Barkly Wharf, Le Caudan Waterfront, P.O.Box 1070, Port Louis,
République de Maurice

(72) CAMPRASSE, Georges (FR); CAMPRASSE, Serge (FR).

(74) Công ty TNHH Sở hữu công nghiệp Sao Bắc Đẩu (SAO BAC DAU IP CO.,LTD)

(54) VẬT LIỆU KẾT HỢP XƯƠNG LAI BÁN TỔNG HỢP, PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT VẬT LIỆU NÀY, BỘ PHẬN KẾT HỢP XƯƠNG HOẶC MÔ CẤY VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT BỘ PHẬN KẾT HỢP XƯƠNG HOẶC MÔ CẤY NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến vật liệu kết hợp xương lai bán tổng hợp, trong đó vật liệu này bao gồm phần vô cơ và phần hữu cơ, có độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 7,4 và trong đó phần hữu cơ được tạo liên kết ngang. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp sản xuất vật liệu này và đề cập đến bộ phận kết hợp xương hoặc mô cấy được tạo thành từ vật liệu kết hợp xương lai bán tổng hợp.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến vật liệu lai bán tổng hợp thu được bằng cách biến đổi cấu trúc các thành phần của vật liệu sinh học biển có trong tự nhiên, cụ thể là lớp aragonit màu trắng đục và ánh xà cừ (nacreous) của các loài động vật thân mềm có vỏ ở biển như *Pinctada maxima*, *Pinctada margaritifera*, *Tridacnae maxima*, *Tridacnae gigas* và các loài *Pinctada* khác. Sáng chế còn đề cập đến việc sản xuất bộ phận kết hợp xương và mô cấy từ vật liệu lai bán tổng hợp này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ngoài việc bó xương bằng các phương pháp tác động bên ngoài, phương pháp được sử dụng một cách phổ biến nhất đối với các phần gãy là kết hợp xương, mà bao gồm việc sắp xếp lại các đoạn gãy bằng cách sử dụng các tấm, đinh vít, đinh và các phần cố định ngoài, được làm bằng thép không gỉ hoặc hợp kim của titan, coban, v.v., nhờ đó giữ cố định các đoạn gãy để cho phép tạo thành thể chai sụn-xơ.

Sự có mặt của vật liệu chỉnh hình trong suốt quá trình củng cố xương tạo ra các điều kiện cơ học và chuyển hóa mới do một mặt, vật liệu kết hợp xương không có cùng đặc tính cơ học và lý tính như xương, cụ thể là modun Young, độ bền uốn, độ đàn hồi, độ cứng, tỷ trọng và mật khác, khi chịu tác động ăn mòn của môi trường nước muối chứa chất lưu tuần hoàn trong cơ thể, tác động của nó giải phóng các vi hạt kim loại, các ion và các muối kim loại khác nhau. Tiếp theo là sự xuất hiện của hiện tượng viêm mà có thể gây ra sự tạo thành vỏ bọc xơ và có thể gây ra đau, phù, nhiễm trùng, lở rò, áp xe, tiêu xương và tách rời ở ngoại vi mô cấy, các dấu hiệu này có thể xuất hiện vài tháng sau khi cấy

vật liệu. Do đó, ở một số người bệnh mà vật liệu chỉnh hình được cấy vào đó chỉ hai năm trước, đã có thể quan sát thấy ở các mẫu mô được lấy từ quanh vật liệu kết hợp xương, tỷ lệ tạp chất kim loại, mức độ viêm mạn tính, phản ứng oxy hóa khử, ăn mòn điện hóa, chứng xơ hóa, kim loại hóa hoặc hoại tử mô tương đối cao, là các dấu hiệu được giải thích bởi sự phân hủy các tấm và giải phóng các ion kim loại độc hại như coban, nhôm, v.v..

Xét về bản chất kim loại của vật liệu kết hợp xương, việc nhiễm trùng ở vị trí phẫu thuật nhìn chung là có thể khó điều trị, vì bản chất kim loại là không thấm nước và do đó chống lại sự khuếch tán của chất điều trị. Cũng có thể chứng minh được rằng, trong quá trình uốn cong các tấm để chúng tương thích với hình dạng của đường bao xương tại vị trí ghép, việc này gây ra các khe nứt và rạn bị trầm trọng thêm bởi tác động của chất lưu tuần hoàn và ứng suất cơ học, khi xét đến sự khác nhau về các đặc tính vật lý và hóa học của xương và kim loại. Ngoài ra, một vài tháng hoặc thậm chí một vài năm sau khi phẫu thuật, đôi khi có thể quan sát được sự dịch chuyển của các tấm do sự chuyển động của đinh vít cố định, khi các đặc tính ma sát của kim loại có thể là khó biến đổi do bản chất của nó. Thực tế, sự biến đổi bất kỳ của trạng thái bề mặt của kim loại có thể làm cho sự ăn mòn tăng mạnh và có thể làm thay đổi các đặc tính cơ học của nó. Các vật liệu ghép nối xương và mô cấy bằng kim loại được bọc bằng lớp phủ hydroxyapatit bằng cách nung kết sử dụng ngọn lửa plasma, để thu được sự kết dính xương chuyển hóa vào giao diện trong quá trình làm lành xương nhằm mục đích cải thiện các đặc tính ma sát của các vật liệu này. Tuy nhiên, trong hầu hết các trường hợp, lớp phủ trở nên lỏng và hình thành mô sợi, dẫn đến sự dịch chuyển của vật liệu kết hợp xương hoặc của các mô cấy.

Thông thường, vật liệu kết hợp xương chủ định bị loại bỏ khi xác nhận phần gãy đã liền lại sau khi kiểm tra về mặt lâm sàng và X quang. Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp, vật liệu kết hợp xương được để lại, do cuộc phẫu thuật mới để loại bỏ nó sẽ làm cho người bệnh cần phải nằm viện lâu hơn và lần phẫu

thuật mới này hầu như giống với lần phẫu thuật đầu tiên, với biến chứng thường thấy liên quan đến can thiệp phẫu thuật bất kỳ, tất nhiên là tác động vào xương. Thực tế, việc loại bỏ vật liệu kết hợp xương sẽ để lại xương với các lỗ khoan và lớp vỏ bị mỏng trên xương do thiếu sự tạo mạch gây ra bởi áp suất của tấm. Điều này dẫn đến sự làm yếu thứ cấp ở vị trí phẫu thuật kèm theo khả năng bị gãy xương.

Một số trường hợp đòi hỏi phải loại bỏ khẩn cấp vật liệu kết hợp xương bởi các nguyên nhân sau: sự than phiền của người bệnh, đau cục bộ, các vật liệu nhô lên, nhiễm trùng cục bộ, khớp giả, vật liệu dịch chuyển và gãy, gãy xương quanh mô cây, độc tố và dị ứng.

Việc loại bỏ hầu như còn là bắt buộc trong trường hợp gãy xương đòn cần phải tiến hành phẫu thuật, do trạng thái nằm dưới da và sự có mặt của các mạch máu và dây thần kinh như đám rối ở cánh tay và động mạch dưới xương đòn, và nguy cơ khớp giả do chúng thiếu máu cục bộ gây ra bởi áp suất của tấm trên xương dẹt.

Việc loại bỏ còn cần thiết trong phẫu thuật chỉnh hình trong nhi khoa, trong đó phẫu thuật không tuân theo các quy tắc chung như các quy tắc trong phẫu thuật cho người lớn; cụ thể là, khi phần rạn gãy liên quan đến vùng đầu xương-thân xương của xương dài, vùng này ở trẻ em bao gồm hành xương, vị trí của sụn khớp đáp ứng với sự phát triển của xương. Sự có mặt liên tục của vật liệu kết hợp xương ở mức này trong thời gian dài sẽ làm tổn thương sự tăng trưởng của chi. Đây là các lý do giải thích tại sao, ở trẻ em, vật liệu chỉnh hình được loại bỏ ở giai đoạn sớm hơn để tránh được nhược điểm này. Khi tiến hành, đôi khi quan sát thấy các khớp giả và phần gãy gãy ra bởi việc làm yếu xương, chưa kể đến các biến chứng liên quan đến việc loại bỏ vật liệu.

Chúng ta còn biết rằng, trong quá trình điều trị phần gãy bằng cách kết hợp xương, quy trình làm liền xương bị biến đổi. Thực tế, khi các tấm cây và các đinh vít được làm bằng kim loại, hợp kim hoặc vật liệu bất kỳ khác, cần

phải tạo chân không cho khối tụ máu ở phần gãy mặc dù nó chứa tất cả các tế bào khả năng xương và cả các phân tử như chất nền tạo phân bào, các yếu tố tăng trưởng như TGF β , các protein điều chỉnh sự tăng trưởng thường gặp, và cả PDGF. Khối tụ máu này còn chứa các yếu tố kích tạo xương BMP, FGF, IGF, và cả các yếu tố quan trọng ở dạng tế bào quanh mạch được giải phóng từ màng đáy của mạch trong ở các mao mạch bị tổn hại bởi phần xương bị gãy, tham gia vào trong quá trình mô phỏng sự hình thành mạch, tổng hợp collagen, proteoglycan và osteocalcin, và trong khởi tạo thực bào.

Sự thiếu vắng của tất cả các yếu tố này sẽ làm chậm một cách đáng kể việc tạo sụn xương. Hơn nữa, thực tế cho thấy là, trong quá trình làm liền phần gãy xương được nối ghép, việc tu sửa lại phải tiếp tục trong ít nhất 18 tháng, việc loại bỏ vật liệu chỉnh hình trước thời hạn này, vì bất kỳ lý do nào, sẽ làm xuất hiện các biến chứng như gãy, khớp giả hoặc nhiễm trùng.

Tóm lại, việc loại bỏ vật liệu kết hợp xương đòi hỏi phẫu thuật mới ở vị trí mà đang bị thương sau lần phẫu thuật tích cực đầu tiên trên xương và các mô bao quanh, tạo ra các thay đổi ở vết sụn mà làm xáo trộn việc phục hồi và sự thành công của lần phẫu thuật đầu tiên và ngăn ngừa sự phát hiện các cấu trúc giải phẫu. Tất cả các điều này đối ngược lại với định nghĩa của thủ thuật ghép nối xương, mà là sự vận động gồm có việc gia cố xương bị gãy vào vị trí giải phẫu mà không gây ra rủi ro phá hoại mô cấy, tất cả các điều này bất chấp tác động kinh tế-xã hội dẫn đến.

Do đó, có nhu cầu thực tế đối với các vật liệu kết hợp xương để điều chỉnh một cách tối ưu cho các vị trí gãy, vật liệu mà có thể được giữ vĩnh viễn ở đó và đem lại giải pháp thay thế cho các vấn đề liên quan đến sự có mặt và/hoặc loại bỏ vật liệu kết hợp xương dạng kim loại, như giải phóng độc tố, kim loại hóa ngoại vi mô cấy, tác động toàn thân và làm yếu xương.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng các vật liệu thỏa mãn nhu cầu này có thể thu được từ vật liệu sinh học lai có trong tự nhiên mà là lớp aragonit

màu trắng đục và ánh xà cừ (nacreous) của các loài động vật thân mềm hai mảnh vỏ được chọn từ nhóm gồm *Pinctada maxima*, *Pinctada margaritifera*, *Tridacnae maxima*, *Tridacnae gigas* và các loài *Pinctada* khác. Các tác giả sáng chế còn chứng minh được rằng các vật liệu sinh học này có thể được sử dụng để sản xuất bộ phận kết hợp xương và mô cấy như: các tấm và các đinh vít kết hợp xương, nệm dùng cho phẫu thuật đục xương, thủ thuật đặt ống thông, nệm và khung liên bụng, đinh dùng trong tuỷ xương, các đầu xương cánh tay và đùi, các khoang ổ khớp, mâm xương chày, lõi cầu đùi, các thể đốt sống, xương bán hàm trên, các xương của chuỗi xương nhỏ, các neo phẫu thuật dùng cho dây chằng và/hoặc vật lồng vào dùng cho gân, thanh nẹp dùng cho việc bó kết hợp xương của phần gãy vụn nhỏ, đinh vít hãm màng và mảnh ghép răng có tác dụng như các mảnh ghép tự rụng cố định.

Lớp aragonit màu trắng đục và ánh xà cừ (nacreous) của các loài động vật thân mềm hai mảnh vỏ được chọn từ nhóm gồm *Pinctada maxima*, *Pinctada margaritifera*, *Tridacnae maxima*, *Tridacnae gigas* và các loài *Pinctada* khác là vật liệu composit hữu cơ và vô cơ có nguồn gốc sinh vật và có cấu trúc lai. Thực tế, lớp aragonit màu trắng đục và ánh xà cừ của các loài động vật thân mềm hai mảnh vỏ này được thể hiện là kết cấu dạng lớp thay đổi giữa thành phần khoáng chất gồm có các tinh thể nano của aragonit, canxi cacbonat được tạo tinh thể trong hệ trục giao, được bố trí thành tấm và thành phần hữu cơ gồm có các polyme sinh học mạch thẳng và mạch nhánh được bố trí thành mạng tinh thể ba chiều. Việc bố trí này làm cho vật liệu sinh học có kết cấu dạng tấm đặc biệt thích hợp với việc hấp thụ và phân bố các lực và tác động chống lại rạn nứt.

Đã được thể hiện rằng, độ bền của cấu trúc dạng tấm kết hợp với thành phần hữu cơ, và độ cứng vững là nhờ thành phần khoáng và các polyme thể hiện cấu trúc lý tưởng để hấp thụ và phân tán năng lượng gây vỡ. Tuy nhiên, quá trình phát triển và tăng trưởng của các mảnh vỏ, đặc biệt là của lớp aragonit màu trắng đục và ánh xà cừ, có thể được biến đổi do các yếu tố nội sinh như

sinh lý học và bệnh học sinh lý, nên tạo khác biệt giữa loài động vật thân mềm này với loài động vật thân mềm khác, và do các yếu tố ngoại sinh như sinh cảnh, thay đổi về môi trường biển, nhiệt độ nước, hỗn hợp của động vật nổi và thực vật nổi, sự xâm lấn của tác nhân gây bệnh và động vật ăn thịt.

Điều này dẫn đến sự thay đổi cách bố trí cấu trúc cỡ macro-, micro- và nano mét của các thành phần và do đó là chất lượng của aragonit, với việc tác động trở lại các đặc tính cơ học mà, vì lý do này, không có khả năng tái tạo từ mảnh vỏ này sang mảnh vỏ khác.

Có thể thể hiện bằng kỹ thuật rằng, việc bố trí cấu trúc ở tỷ lệ 10/1, tức là tỷ lệ 400 nano mét của cấu trúc cứng đối với 40 nano mét của cấu trúc mềm, cấu thành tiêu chuẩn để sản xuất các cấu trúc lai dạng tấm, dẫn đến tăng sự sản xuất vật liệu tổng hợp thuộc loại sinh học dạng aragonit, tái tạo tổ chức thay thế của giao diện hữu cơ-vô cơ, để thu được vật liệu ba chiều như aragonit biển của các loài động vật thân mềm trên.

Hơn nữa, bản chất cụ thể của mạng lưới hữu cơ, việc tách rời và hợp nhất các tấm vô cơ chứa aragonit, nằm ở thực tế là nó có các lỗ xóp được nối với nhau có các đường kính khác nhau thông với nhau qua toàn bộ độ dày của nó, tạo cho nó trạng thái xóp liên tục và trạng thái xóp mở với các lỗ xóp mở.

Xương là vật liệu nhớt đàn hồi mà đặc tính nhớt là do sự có mặt của chất lưu ở kẽ mô thấm qua nó và cụ thể hơn là các polyme sinh học như các collagen, glycosaminoglycan và proteoglycan có mặt trong thành phần của nó.

Các đặc tính nhớt đàn hồi là rõ rệt hơn trong xương vỏ não mới tạo ra, đó là loại được thấm qua với chất lưu kẽ mô (huyết tương, huyết thanh, v.v), so với xương khô. Điều này cũng đúng với lớp aragonit màu trắng đục và ánh xà cừ của các loài động vật thân mềm, là đối tượng của sáng chế, mà thậm chí khi khô, chứa 2% đến 3% nước, chủ yếu nằm trong các lớp polyme sinh học mà được hình thành từ đó.

Patent Pháp số 09 54066 và Patent Mỹ số 8 485 458 đã mô tả cách mà phần hữu cơ của lớp aragonit màu trắng đục và ánh xạ cừ của các loài động vật thân mềm hai mảnh vỏ được chọn từ nhóm bao gồm *Pinctada maxima*, *Pinctada margaritifera*, *Tridacnae maxima*, *Tridacnae gigas* và các loài *Pinctada* khác, chứa các phân tử khuếch tán và hòa tan được có các đặc tính tạo xương có liên quan đến sự tăng trưởng và tạo khoáng của các mô được canxi hóa. Nó còn chứa các polyme sinh học được hình thành chủ yếu từ các collagen typ I và II, các glycoprotein trọng lượng phân tử thấp, một vài trong số đó liên quan đến các yếu tố tăng trưởng, đến các xytokin và các phân tử có khả năng tạo xương khác có liên quan đến việc tái tạo xương và/hoặc sụn. Phần hữu cơ này còn chứa hầu như tất cả các axit amin và cụ thể là arginin, glyxin, axit aspartic, các phân tử có các đặc tính hóa học tạo thuận lợi cho dính bám tế bào và cả enzym kim loại, porphyrin kim loại, protein kim loại, các phân tử có liên quan đến nhiều phản ứng chuyển hóa trong quá trình tạo xương. Ngoài canxi cacbonat, phần khoáng còn chứa nhiều khoáng chất và cả các kim loại có trong quá trình sinh tổng hợp các mô được canxi hóa.

Các tác giả sáng chế chỉ ra rằng (tham khảo ấn phẩm: C.R. Acad. Sc. Paris 1988, C.R. Acad. Sc. Paris 1989, CLINICAL MATERIAL 0267-6605/90/S03-50 1990), vật liệu sinh học tự nó duy trì mãi ở phía trong, hình thành phần gắn chặt với xương nhận. Hơn nữa, các phân tử hoạt hóa có mặt trong aragonit của các loài động vật thân mềm trên không có tác dụng độc hại, không có hiệu quả đột biến và không có tác động toàn thân, tương tác của chúng chỉ tác động đến khả năng và kích thích các yếu tố cục bộ của liên sụn và tái tạo xương.

Có thể thể hiện trong cơ chế sinh học, tức là các nghiên cứu về các đặc tính cơ học của xương, mà có mối quan hệ chặt chẽ giữa cấu trúc ba chiều, vị trí giải phẫu và chức năng của chúng. Do đó, các đáp ứng không gian và thời gian được tạo thích ứng với các nội lực và ngoại lực và các ứng suất, các tải được áp

dụng vào các cấu trúc có tính chất xương phụ thuộc khác nhau vào chức năng của chúng và vị trí giải phẫu của chúng.

Do đó, các đặc tính cơ học của xương phụ thuộc khác nhau vào hình dạng chức năng và mối quan hệ của chúng với các mức độ cơ - xương khác nhau. Các giá trị từ việc đo độ bền ở các dạng khác nhau, như modun Young, độ bền vỡ do uốn cong hoặc nén, kéo dài khi vỡ, do đó thay đổi phụ thuộc vào cách mà chúng được áp dụng vào xương dài, như xương đùi, xương chày, xương mác, xương cánh tay, xương quay và xương trụ, vào xương ngắn, như các xương ở cổ tay, xương đốt bàn tay, xương cổ chân và xương đốt bàn chân, và phụ thuộc vào khối lượng xương, như các thân đốt sống, xương của chậu hông, và vào xương dẹt, như các xương ở mặt và xương sọ, và cả xương đòn và xương vai.

Đã biết rằng trạng thái của giao diện giữa xương và tấm kết hợp xương hoặc mô cấy là không thẳng và các tải được áp dụng là động. Điều này giải thích lý do tại sao cách thức của bộ phận kết hợp xương sẽ là khác nhau phụ thuộc vào vị trí giải phẫu của xương liên quan.

Các tác giả sáng chế còn cho biết rằng, aragonit của các mảnh vỏ ở các loài động vật thân mềm nêu trên đây có các đặc tính cơ học mà các thông số đo dành cho nó (modun Young, độ bền vỡ do uốn cong hoặc nén) có các giá trị thay đổi một cách đáng kể và phụ thuộc một cách rõ rệt vào nguồn gốc địa lý, sinh cảnh, thay đổi về môi trường biển, nhiệt độ của nước, và hỗn hợp của động vật nổi và thực vật nổi. Có thể quan sát thấy rằng, có sự ăn khớp giữa mức độ đa dạng của các giá trị thông số này và các đặc tính cơ học của xương, phụ thuộc vào chức năng của nó và vị trí của nó, như được giải thích trên đây.

Do đó, để sản xuất bộ phận kết hợp xương và/hoặc mô cấy làm bằng aragonit từ các mảnh vỏ của các loài động vật thân mềm nêu trên, các tác giả sáng chế đề xuất việc lựa chọn dựa theo nguồn gốc và các điều kiện nuôi cấy của chúng, từ các quần thể thể hiện các giá trị thông số cơ học tương thích và phù hợp với các mục đích của bộ phận kết hợp xương và mô cấy được dự định.

Các tác giả sáng chế còn chỉ ra rằng, hoạt tính tế bào hủy xương, ở nguồn tổ chức lại có tính chất xương, diễn ra theo cùng cách đối với vật liệu sinh học,

ở giao diện giữa xương và vật liệu sinh học, nhưng được giới hạn về thời gian và được phối kết với hoạt tính đồng phát ghép vào của xương được hình thành mới bởi tế bào tạo xương. Nói cách khác, hiện tượng sinh học này khẳng định bản chất bất chước xương của vật liệu sinh học và giải thích lý do tại sao ở phía trong nó kết nối vào xương nhận.

Về mặt sinh lý, quan sát sự giải phóng và sự mô phỏng, tại chỗ, của tất cả các tín hiệu tế bào và các phân tử cần thiết để cảm ứng tăng sinh học có liên quan đến việc tổ chức lại của mô chủ bị hư hại.

Hơn nữa, trong lĩnh vực răng hàm mặt, trường hợp mà sự thất thoát của chất nền là phổ biến sau khi tách chiết, và trong các bệnh quanh răng trong đó việc sử dụng xương thay thế được đề xuất, kỹ thuật gồm có việc sử dụng các màng hấp thụ lại được hoặc không hấp thụ lại được, mà cần phải sử dụng đinh vít hãm, trong hầu hết các trường hợp được làm bằng titan hoặc thép không gỉ, để giữ chúng đúng vị trí và hình thành khoảng trống cần thiết để bảo vệ xương thay thế dưới màng. Đã biết rằng, việc duy trì vật liệu làm đầy xương ở vị trí là khó, đặc biệt là nếu nó ở dạng hạt, khi nó được thải ra thông qua đường rạch hoặc niêm mạc sợi. Để duy trì vật liệu nạp và màng đúng vị trí, đinh vít nhỏ được làm bằng titan được sử dụng để hình thành khoảng trống trên vùng cần được nạp vào. Phương thức này cần phải loại bỏ các đinh vít sau khi liền sẹo và tái tạo xương, với sự bong tách của màng nếu không được hấp thụ lại.

Tương tự, trong phương pháp học cấy răng miệng, trường hợp mà phần lớn mô cấy được làm bằng titan oxit và ziricon, cùng các dấu hiệu sinh học quan sát được như với vật liệu kết hợp xương và đinh vít cố định, là các dấu hiệu được chỉ ra trên.

Vì các lý do này, các tác giả sáng chế đã phát triển vật liệu lai bán tổng hợp mới cho phép sản xuất bộ phận kết hợp xương và mô cấy được dự định giữ cố định đúng tại vị trí gãy, như: các tấm kết hợp xương và các đinh vít, nêm dùng cho thủ thuật đục xương, thủ thuật đặt ống thông, nêm và khung liên bụng, đinh dùng trong tuỷ xương, các đầu xương cánh tay và đùi, các khoang ổ khớp, mâm xương chày, lõi cầu đùi, các thể đốt sống, xương bán hàm trên, các xương

của chuỗi xương nhỏ, các neo phẫu thuật dùng cho dây chằng và/hoặc vật lỏng vào dùng cho gân, thanh nẹp dùng cho việc bó kết hợp xương của các phần gãy vụn nhỏ, và cả đinh vít hãm màng và mảnh ghép răng có tác dụng như mảnh ghép tự rụng cố định.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất vật liệu lai bán tổng hợp, vật liệu này là lớp aragonit màu trắng đục và ánh xà cừ (nacreous) của các loài động vật thân mềm hai mảnh vỏ được chọn từ nhóm bao gồm *Pinctada maxima*, *Pinctada margaritifera*, *Tridacnae maxima*, *Tridacnae gigas* và các loài *Pinctada* khác, trong đó vật liệu lai bán tổng hợp này bao gồm phần vô cơ và phần hữu cơ được tạo liên kết ngang, có độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 7,4. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp thu vật liệu này bằng cách biến đổi cấu trúc của vật liệu sinh học lai tự nhiên, đó là lớp aragonit màu trắng đục và ánh xà cừ của các loài động vật thân mềm hai mảnh vỏ được chọn từ nhóm bao gồm *Pinctada maxima*, *Pinctada margaritifera*, *Tridacnae maxima*, *Tridacnae gigas* và các loài *Pinctada* khác. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp sản xuất bộ phận kết hợp xương và mô cấy.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1a là hình vẽ bề mặt bên ngoài của tấm kết hợp xương thẳng;

Fig.1b là hình vẽ hình chiếu cạnh của tấm kết hợp xương thẳng;

Fig.1c là hình vẽ bề mặt bên trong của tấm kết hợp xương thẳng;

Fig.2a là hình vẽ bề mặt bên ngoài của tấm kết hợp đầu xương-thân xương;

Fig.2b là hình chiếu cạnh của tấm kết hợp đầu xương-thân xương;

Fig.2c là hình vẽ của bề mặt bên trong của tấm kết hợp đầu xương-thân xương;

Fig.3a là hình vẽ bề mặt bên ngoài của tấm nghỉ kết hợp đầu xương-thân xương;

Fig.3b là hình chiếu cạnh của tấm nghỉ kết hợp đầu xương-thân xương;

Fig.3c là hình vẽ bề mặt bên trong của tấm nghi kết hợp đầu xương-thân xương;

Fig.4a là hình vẽ bề mặt bên ngoài của tấm kết hợp xương dùng cho phần gãy mắt cá;

Fig.4b là hình vẽ cùng kích thước của bề mặt bên trong bên của tấm kết hợp xương dùng cho phần gãy mắt cá;

Fig.4c là hình vẽ từ một bên của tấm kết hợp xương dùng cho phần gãy mắt cá;

Fig.5a là hình vẽ bề mặt bên ngoài nửa ống của thanh nẹp;

Fig.5b là hình vẽ bề mặt bên trong của nửa ống của thanh nẹp;

Fig.5c là hình vẽ toàn bộ thanh nẹp;

Fig.6a là hình vẽ đỉnh vít kết hợp xương;

Fig.6b là hình vẽ bước răng của đỉnh vít kết hợp xương;

Fig.7 là hình vẽ tổng thể của neo phẫu thuật dùng cho dây chằng và/hoặc vật lồng vào dùng cho gân;

Fig. 8a là hình vẽ bề mặt phía dưới của khung liên bụng;

Fig.8b là hình vẽ phần dạng mũi tên của khung liên bụng;

Fig.8c là hình vẽ bề mặt phía trên của khung liên bụng;

Fig.9a là hình chiếu chính của đỉnh dùng trong tuỷ xương;

Fig.9b là hình chiếu cạnh của đỉnh dùng trong tuỷ xương;

Fig.10 là hình chiếu chính của đỉnh vít hãm màng;

Fig.11a là hình vẽ phần mũi tên của mảnh ghép thay thế răng; và

Fig.11b là hình khai triển của mảnh ghép thay thế răng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến vật liệu lai bán tổng hợp, vật liệu này là lớp aragonit màu trắng đục và ánh xà cừ (nacreous) của động vật thân mềm hai mảnh vỏ được chọn từ nhóm bao gồm *Pinctada maxima*, *Pinctada margaritifera*, *Tridacnae maxima*, *Tridacnae gigas* và các loài

Pinctada khác, trong đó vật liệu lai bán tổng hợp này bao gồm phần vô cơ và phần hữu cơ được tạo liên kết ngang và có độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 7,4. Do thành phần hoá học của nó và các đặc tính cấu trúc có thể thay đổi phụ thuộc vào các đặc điểm của vị trí nguồn gốc và nuôi cấy của nó, vật liệu lai bán tổng hợp theo sáng chế có, đặc biệt là khi so sánh với các đặc tính của titan hoặc thép, các đặc tính cơ học thích hợp tương thích với các loại xương vỏ não khác nhau.

Vật liệu lai bán tổng hợp có cấu trúc dạng lớp, nghĩa là sự xếp chồng của các phần vô cơ và phần hữu cơ. Cụ thể là, phần hữu cơ không bao gồm các tạp chất vô cơ.

Vật liệu lai bán tổng hợp không được tổng hợp, mà thu được bằng việc biến đổi các đặc tính kết cấu và cấu trúc của lớp aragonit màu trắng đục và ánh xà cừ (nacreous) của động vật thân mềm hai mảnh vỏ được chọn từ nhóm bao gồm *Pinctada maxima*, *Pinctada margaritifera*, *Tridacnae maxima*, *Tridacnae gigas* và các loài Pinctada khác, cụ thể là sự biến đổi độ pH và liên kết ngang của lớp hữu cơ.

Độ pH của vật liệu lai bán tổng hợp của sáng chế được đo trên các mẫu chia của vật liệu được làm nhỏ thành bột và phân tán trong nước. Độ pH của vật liệu lai bán tổng hợp của sáng chế gần bằng độ pH của dịch sinh học và môi trường bên trong (khoảng 7,4) và điều này sẽ cho phép bộ phận kết hợp xương và/hoặc mô cấy được sản xuất từ vật liệu này sẽ dung nạp tốt và trải qua sự hoà hợp với môi trường sinh học hoàn toàn. Hơn nữa, độ pH tạo ra các điều kiện thuận lợi gây cảm ứng liên kết ngang của các chuỗi polyme sinh học của phần hữu cơ vật liệu lai.

Liên kết ngang được đặc trưng bởi các kết nối đa hướng của các chuỗi polyme sinh học mạch thẳng và mạch nhánh cấu thành phần hữu cơ này. Liên kết ngang tạo ra năng lượng cố kết cao, làm tăng năng lượng bề mặt và do đó, làm tăng tính dính và tính ưa nước của vật liệu lai bán tổng hợp. Liên kết ngang

cũng có mục đích làm tăng độ chịu ăn mòn của phần hữu cơ của vật liệu sinh học đối với tác dụng ăn mòn của các dịch sinh học, bằng cách làm giảm tính tan của nó và chống lại sự lão hóa của nó và đối với tác động của ứng suất cơ học mà vật liệu sinh học phải chịu.

Các biến đổi cấu trúc này cũng tạo ra các điều kiện thuận lợi cho việc thâm bộ phận kết hợp xương và/hoặc mô cấy, được tạo thành từ vật liệu lai bán tổng hợp theo sáng chế, bằng các dịch sinh học và/hoặc các chế phẩm chứa các hoạt chất được.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp sản xuất vật liệu lai bán tổng hợp từ vật liệu sinh học lai tự nhiên, gồm phần vô cơ và phần hữu cơ, mà phương pháp này bao gồm bước biến đổi độ pH và bước tạo liên kết ngang phần hữu cơ của vật liệu sinh học lai này.

Theo phương pháp của sáng chế, vật liệu sinh học lai tự nhiên là lớp aragonit màu trắng đục và ánh xà cừ (nacreous) của động vật thân mềm hai mảnh vỏ được chọn từ nhóm bao gồm *Pinctada maxima*, *Pinctada margaritifera*, *Tridacna maxima*, *Tridacna gigas* và các loài *Pinctada* khác.

Các thử nghiệm cơ học được thực hiện trên các mẫu aragonit của động vật thân mềm hai mảnh vỏ liên quan, việc kiểm tra trong số các tham số khác, modun Young hoặc độ bền gãy, đã thể hiện rằng vật liệu sinh học này phụ thuộc vào nguồn gốc địa lý và điều kiện nuôi cấy của nó, một khoảng rộng các giá trị tương thích với việc sản xuất vật liệu kết hợp xương và các mô cấy phụ thuộc vào mục đích của chúng, tức là các loại xương liên quan.

Dựa vào nguồn gốc và điều kiện nuôi cấy được phát hiện ban đầu, để đảm bảo rằng các đặc tính cơ học được quan sát của vật liệu sinh học được duy trì gần bằng các giá trị trung bình tương thích với việc sử dụng của nó để làm vật liệu kết hợp xương và/hoặc vật liệu cấy cho loại xương liên quan, do đó cần thiết phải tìm phương pháp có khả năng gia cố cấu trúc của vật liệu sinh học sao

cho các đặc tính cơ học cơ bản của nó được duy trì theo mục đích của bộ phận kết hợp xương và/hoặc mô cấy được sản xuất.

Do đó, theo bản chất lai dạng lớp của aragonit của các động vật thân mềm trên, các tác giả sáng chế đề xuất thành phần polyme sinh học của nó theo một phương pháp đặc hiệu xử lý polyme để biến đổi cấu trúc của aragonit, để gia cố các đặc tính cơ học của nó.

Trên thực tế, trong kỹ thuật và cụ thể hơn là trong ngành hoá học về chất dẻo polyme, các tác giả sáng chế đã thể hiện rằng liên kết ngang gia cố các đặc tính cơ học. Điều này giải thích lý do tại sao các tác giả sáng chế đề xuất phương pháp tạo liên kết ngang, đặc biệt là bởi riboflavin của các phần collagen, proteoglycan và glycosaminoglycan của phần hữu cơ của mảnh vỏ của động vật thân mềm trên, với việc tham khảo đến liên kết ngang của collagen màng sừng, là cầu nối dạng sợi sinh học bằng các liên kết cộng hoá trị.

Để có khả năng sử dụng vật liệu sinh học lai tự nhiên để sản xuất bộ phận kết hợp xương và/hoặc mô cấy, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng sẽ là quan trọng để gia cố các đặc tính cơ học ban đầu của nó bằng cách tạo liên kết ngang các chuỗi polyme sinh học bao gồm các phần hữu cơ của nó. Để thực hiện việc này, đầu tiên, cần phải làm giảm độ pH, thường là nằm trong khoảng từ 9 đến 12, đến mức nằm trong khoảng từ 7 đến 7,4, gần bằng độ pH của các dịch sinh học tuần hoàn, nhờ đó sẽ dễ dàng cho việc dung nạp và tích hợp sinh học của bộ phận kết hợp xương và/hoặc mô cấy trên và trong vị trí nhận.

Theo phương án cụ thể, bước điều chỉnh độ pH được thực hiện bằng việc nhúng vào bể nước máy được kiểm soát về mặt vi sinh vật, đưa đến điểm sôi, ví dụ trong hỗn hợp gồm các phần bằng nhau của nước máy được kiểm soát về mặt vi sinh vật và nước thẩm thấu, cho đến khi đạt được độ pH mong muốn. Ví dụ, việc xử lý kéo dài, từ 60 đến 180 phút, tốt hơn là từ 60 đến 120 phút. Độ pH có thể được đo trên mẫu chia vật liệu sinh học được làm nhỏ thành bột và phân tán trong nước.

Theo phương án cụ thể, bước tạo liên kết ngang được thực hiện với sự trợ giúp của tác nhân tạo liên kết ngang như riboflavin, vitamin C, polyol như manitol, và/hoặc với sự trợ giúp của các tác nhân vật lý như bức xạ ion hoá.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp sản xuất bộ phận kết hợp xương hoặc mô cấy được tạo thành từ vật liệu lai bán tổng hợp như được xác định trên đây. Phương pháp này bao gồm các bước sau:

- a) lựa chọn các mảnh vỏ, đã trải qua việc phơi sáng của lớp aragonit màu trắng đục và ánh xà cừ (nacreous) của chúng, của động vật thân mềm được chọn từ nhóm bao gồm *Pinctada maxima*, *Pinctada margaritifera*, *Tridacna maxima*, *Tridacna gigas* và các loài *Pinctada* khác,
- b) cắt các phôi mẫu và sản xuất vật liệu kết hợp xương, nếu thích hợp sau khi tạo mô hình kỹ thuật số,
- c) biến đổi độ pH và tạo liên kết ngang, và
- d) biến đổi trạng thái bề mặt,

thứ tự các bước b) và c) là không quan trọng.

Bước a) bao gồm việc lựa chọn mảnh vỏ động vật thân mềm theo nguồn gốc và điều kiện nuôi cấy của nó, nhưng cũng theo mục đích của vật liệu kết hợp xương được mô phỏng, mảnh vỏ này có độ dày và độ toàn vẹn về vật chất và cấu trúc để cho phép khuôn mẫu có kích cỡ phù hợp với bộ phận được mô phỏng cắt từ lớp aragonit màu trắng đục và ánh xà cừ (nacreous) được phơi sáng trước.

Để phơi sáng lớp aragonit màu trắng đục và ánh xà cừ (nacreous), lớp sừng ngoài và lớp canxi lắng tụ bên ngoài được mài bằng việc mài mòn, cụ thể là với sự trợ giúp của đĩa mài hạt mịn, ví dụ ở tốc độ 3.000 vòng/phút dưới dòng nước. Độ dày được đo với sự trợ giúp của thước cặp. Độ nguyên vẹn vật chất và cấu trúc của lớp aragonit của mảnh vỏ lựa chọn được kiểm tra trong buồng quang học, ví dụ với sự trợ giúp của nguồn sáng halogen có công suất 500W.

Sau đó, mảnh vỏ được chải và rửa trong dòng nước máy được kiểm soát về mặt vi sinh vật ở nhiệt độ 55°C.

Bước b) cắt và tạo ra gồm, trong giai đoạn thứ nhất, cắt các phôi mẫu được dự định để sản xuất bộ phận kết hợp xương theo đường nét được in trước trên một hoặc các bề mặt của mảnh vỏ, theo kích thước của các bộ phận này.

Theo một phương án thích hợp, giai đoạn cắt của bước b) được tiến hành bằng cách sử dụng tia nước được nạp chất mài mòn. Việc cắt bằng tia nước được nạp chất mài mòn có thuận lợi là không gây ra các rung động để có thể xuất hiện các vết nứt cực nhỏ và không gây ra các phản ứng toả nhiệt có khả năng làm thoái hóa vật liệu lại.

Tốt hơn là, chất mài mòn sẽ gồm có các hạt aragonit, nhờ đó ngăn ngừa bất kỳ sự nhiễm bẩn nào của vật liệu bởi vật liệu tự nhiên khác.

Ví dụ, việc cắt có thể được thực hiện như sau: mảnh vỏ được đặt vào khung giữ thích hợp, được cố định trên dây đai của máy cắt, ví dụ với 5 hệ trục, và sử dụng tia nước được nạp chất mài mòn. Chất mài mòn có thể gồm có hạt aragonit với kích cỡ hạt nằm trong khoảng từ 0,1 đến 200µm. Nước được nạp hạt mài được tạo xung ở áp suất trong khoảng từ 4.000 đến 6.200bar (4×10^8 Pa đến 62×10^7 Pa), với sự trợ giúp của súng hội tụ có đường kính nằm trong khoảng từ 0,50 đến 1,2mm và vòi cắt có đường kính nằm trong khoảng từ 0,12 đến 0,40mm.

Giai đoạn thứ hai của bước b) bao gồm việc tạo ra bằng việc mài tinh hoặc quay bộ phận kết hợp xương và/hoặc mô cấy, tùy ý sau khi tạo mô hình kỹ thuật số, cho phép khai thác các dữ liệu này bằng các máy công cụ điều khiển kỹ thuật số.

Theo một phương án cụ thể, vùng lõng vào cuối cùng được tạo mô hình kỹ thuật số dựa trên các thành phần kết cấu, sao cho bề mặt hình học bên trong của bộ phận kết hợp xương hoặc mô cấy được sản xuất thích ứng theo cách chặt chẽ như có thể thực hiện được đối với hình dạng của vùng này. Bộ phận kết hợp

xương hoặc mảnh ghép do đó được sản xuất theo cách tương đồng đối với chi phải hoặc chi trái.

Theo phương án cụ thể khác, việc vẽ và phác hoạ bộ phận được số hoá để cho phép sản xuất từ việc quay hoặc mài tinh.

Giai đoạn sản xuất từ việc mài tinh hoặc quay ở bước b) có thể được thực hiện, theo phương án cụ thể, bằng các máy công cụ điều khiển kỹ thuật số có thiết bị quay mài mòn đầu kim cương hoặc gốm.

Theo phương án cụ thể khác, đối với các bộ phận liên quan, giai đoạn mài tinh bề mặt ở bước b) có thể được thực hiện với sự trợ giúp của máy cắt siêu nhỏ với vòi là dụng cụ máy bơm nước được nạp.

Bước c) biến đổi độ pH và liên kết ngang bao gồm việc biến đổi các đặc tính vật chất và hoá học của vật liệu lai.

Theo phương án cụ thể, việc biến đổi độ pH ở bước c) được thực hiện bằng việc nhúng vào bể nước máy được kiểm soát về mặt vi sinh vật, đưa đến điểm sôi, ví dụ trong hỗn hợp gồm các phần bằng nhau của nước máy được kiểm soát về mặt vi sinh vật và nước thẩm thấu, cho đến khi đạt được độ pH mong muốn. Việc xử lý có thể kéo dài, ví dụ từ 60 đến 180 phút, tốt hơn là từ 60 đến 120 phút.

Theo một phương án cụ thể, bước tạo liên kết ngang ở bước c) được thực hiện với sự trợ giúp của tác nhân liên kết ngang như riboflavin, vitamin C hoặc polyol như manitol. Trước kia, việc tạo liên kết ngang được thực hiện ở nhiệt độ trên 20°C. Trong trường hợp riboflavin được sử dụng, việc nhúng vật liệu sinh học lai với riboflavin sẽ có khả năng thuận lợi với sự phơi sáng quang hoá với tia cực tím A sau đó. Liên kết ngang cũng có thể đạt được bằng việc sử dụng các tác nhân vật lý như bức xạ ion hoá.

Các tác giả sáng chế đã ưu tiên tác dụng của riboflavin hoặc vitamin B2, làm tác nhân tạo liên kết ngang do các đặc tính dược lý, sinh hoá học và vật lý của nó. Thực vậy, riboflavin rất dễ khử trùng và làm lạnh và kích thích sự

chuyển hoá tế bào. Được xét đến như nhân tố phát triển tế bào, nó có liên quan đến việc tổng hợp protein, carbohydrat và lipit và có các đặc tính chống oxy hoá mạnh, mà tương phản với tác dụng của các gốc tự do được tạo ra bởi tác dụng quang hoá trong thời gian tạo liên kết ngang. Do đó, sẽ rõ ràng rằng việc sử dụng riboflavin tan trong nước không chỉ có tác dụng biến đổi cấu trúc của vật liệu bán tổng hợp mà còn tạo cho nó các đặc tính được lý mới có lợi cho việc tái tạo xương và liên sụn.

Bước d) bao gồm việc biến đổi trạng thái bề mặt của bộ phận kết hợp xương hoặc mô cấy bằng việc áp dụng bốn lần liên tiếp xử lý phun cát, làm sạch bằng siêu âm, làm lạnh sâu, và phủ hạt nano. Mặt khác, mục đích là để cải thiện các đặc tính ma sát, đặc biệt là các liên kết mạnh thuộc loại cộng hoá trị khi bắt đầu kết tụ hạt nano và sự tương tác của chúng với môi trường nhận và mặt khác, để làm tăng tỷ lệ bề mặt/thể tích giữa bộ phận và xương vỏ não bị gãy để đảm bảo tính ổn định của nó và cuối cùng để thúc đẩy sự giải phóng các phân tử tạo xương có thể hoà tan mà hoạt hoá các nhân tố tạo xương cục bộ chứa trong chúng.

Theo phương án cụ thể, xử lý phun cát ở bước d) bao gồm việc biến đổi trạng thái bề mặt của bộ phận kết hợp xương hoặc mô cấy để cải thiện việc neo của nó vào xương.

Ví dụ, việc này có thể được thực hiện theo cách sau: bộ phận được đặt vào thiết bị phun cát và được xử lý bằng cách phun liên tiếp, với sự trợ giúp của hệ thống siêu áp, tốt hơn là với hạt aragonit có kích cỡ hạt từ 25µm đến 70µm được phun với sự trợ giúp của vòi phun cát tròn có đường kính 0,8mm và với hạt aragonit có kích cỡ hạt từ 70µm đến 250µm được đẩy với sự trợ giúp của vòi đo được 1,2mm, ở áp suất 6bar (6×10^5 Pa).

Theo cách thức xử lý cụ thể, việc làm sạch bằng sóng siêu âm ở bước d) được thực hiện như sau: bể siêu âm được làm đầy bằng nước máy nóng được kiểm soát về mặt vi sinh vật, ở 55°C, là nhiệt độ có hiệu quả nhất, cho đến đầu

mốc cho biết thể tích nước mong muốn. Thêm dung dịch làm sạch và khử trùng vào bể này ở nồng độ pha loãng 1:128, nghĩa là 1 phần dung dịch tương ứng với 127 phần nước. Sau 15 phút khử khí, loại bỏ bọt khí, bộ phận kết hợp xương hoặc mô cấy được đặt vào bể trong khoảng thời gian 30 phút ở tần số 40kHz để bọt khí loại bỏ hạt tối ưu.

Sau đó, bộ phận này được rửa trong dòng nước máy được kiểm soát về mặt vi sinh vật trong 20 phút, sau đó ngâm trong 20 phút vào bể nước khử khoáng ở nhiệt độ 90°C, thêm 2% chất tẩy trắng vào ở 2,6% clorua hoạt tính trong 30 phút, sau đó rửa lại lần nữa bằng nước khử khoáng ở 90°C.

Cuối cùng, bộ phận được cho phép ngâm trong nước khử khoáng ở 50°C, thêm dịch lỏng Calbénium® vào hoặc chất diệt sinh học khác bất kỳ, chất diệt virus hoặc chất có hoạt tính bề mặt được pha loãng đến 2%, trong 30 phút, rửa, sau đó làm khô.

Theo phương án cụ thể, việc xử lý lạnh sâu không mài mòn ở bước d), được dự định để tạo ra bề mặt của bộ phận tiếp xúc với xương vỏ não, bao gồm việc phun lên các bề mặt này các quả cầu nước đá khô nhỏ chứa nitơ lỏng ở nhiệt độ -80°C và có đường kính 1mm. Mục đích là để làm tối ưu hoá trạng thái bề mặt bằng tác dụng cơ học kết hợp với sốc nhiệt, khi xét đến sự khác nhau về nhiệt độ giữa bề mặt sẽ được xử lý và quả cầu nitơ lỏng trong thời gian thăng hoa của nó khi va chạm. Bên trong khoảng trống chuyên dụng, hỗn hợp gồm khí nén và quả cầu nước đá được phun vào một hoặc nhiều bề mặt được xử lý, ở áp suất cho phép xử lý không mài mòn được tối ưu hoá bằng độ cứng thấp của nước đá nitơ khô, mà là 2Mohs.

Theo sáng chế, giai đoạn phủ hạt nano ở bước d) để biến đổi trạng thái bề mặt là việc phủ hạt nano có cấu trúc thu được từ vật liệu sinh học lai, theo Patent Pháp số 09 54066 và Patent Mỹ số 8 485 458.

Giai đoạn này của bước d) để biến đổi trạng thái bề mặt được thực hiện bằng việc nhúng vào nhũ tương có độ nhớt thay đổi chứa hạt nano có cấu trúc

cơ học hoặc bằng quay ly tâm, hoặc bằng việc phun hoặc tốt hơn là bằng điện hoá, mà bao gồm việc nhúng bộ phận kết hợp xương và mô cấy vào trong bể điện phân chứa hạt nano, theo cách sao cho bắt đầu điện hoá hạt nano trên bề mặt của bề điện phân.

Khi kết thúc quá trình xử lý vật lý và hoá học được áp dụng theo phương pháp của sáng chế, aragonit của động vật thân mềm liên quan, cấu thành bộ phận được sản xuất theo sáng chế, có thể được cho là được biến đổi thành vật liệu lai bán tổng hợp.

Theo một phương án cụ thể, phương pháp sản xuất bộ phận kết hợp xương và/hoặc mô cấy còn bao gồm bước e) bao gồm việc nhúng bởi các dịch sinh học và/hoặc chế phẩm chứa các hoạt chất được.

Để tiêu chuẩn hoá các đặc tính nhót đàn hồi của bộ phận kết hợp xương và mô cấy được sản xuất theo sáng chế, các tác giả sáng chế đề xuất các polyme sinh học được bao gồm trong chế phẩm được làm nhiễm với huyết tương hoặc huyết thanh của các hệ kháng nguyên khác nhau của các nhóm máu, bằng cách làm ướt đầm và/hoặc nhúng, ở áp suất không khí hoặc trong chân không, mà còn làm tăng sự chấp thuận sinh học của chúng.

Theo phương án được ưu tiên khác, các bộ phận và mô cấy có thể được nhúng bởi các chất dùng trong y khoa như chất chống viêm không steroid, chất làm giảm đau, thuốc kháng sinh và các thuốc chống nấm hoặc chất khác bất kỳ có tác dụng điều trị.

Theo phương án cụ thể, phương pháp sản xuất bộ phận còn bao gồm các giai đoạn đóng gói, ví dụ đóng gói kép, khử trùng, trong không khí bảo vệ, được thực hiện với sự trợ giúp của bức xạ ion hoá ở 25K Gy, và cả bước lưu trữ, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0° đến 4°C hoặc làm đông lạnh ở nhiệt độ -15°C, hoặc đối với các bộ phận mà không được nhúng bởi các dịch sinh học, lưu trữ ở nhiệt độ môi trường.

Các bộ phận cũng có thể được nhúng tùy ý với toàn bộ máu hoặc huyết tương tự rụng khi phẫu thuật.

Sáng chế cũng đề cập đến bộ phận được sản xuất từ vật liệu lai bán tổng hợp hoặc thu được theo phương pháp sản xuất bộ phận này. Bộ phận này được chọn từ trong số các tấm kết hợp xương, như tấm kết hợp xương thẳng, tấm kết hợp đầu xương-thân xương, tấm kết hợp xương dùng cho phần gãy mắt cá, tấm nghỉ kết hợp đầu xương-thân xương, đinh vít kết hợp xương, đinh vít hãm màng, nệm dùng cho thủ thuật đục xương, thủ thuật đặt ống thông, nệm và khung liên bụng, đinh dùng trong tuỷ xương, các đầu xương cánh tay và đùi, các khoang ổ khớp, mâm xương chày, lõi cầu đùi, các thể đốt sống, xương bán hàm trên, các xương của chuỗi xương nhỏ, các neo phẫu thuật dùng cho dây chằng và vật lỏng vào dùng cho gân, thanh nẹp dùng cho việc bó kết hợp xương của các phần gãy vụn nhỏ, và mảnh ghép răng.

Theo phương án cụ thể, bộ phận có ít nhất một phương tiện hãm, mà trong thời gian định vị bộ phận, chống lại sự dịch chuyển của nó, các phương tiện hãm này được chọn trong số chốt, rãnh, móc dạng khoá và phẳng, ren chống vặn tháo.

Theo phương án cụ thể trong đó phương tiện hãm được tạo thành từ các chốt khoá, các chốt khoá này trái ngược nhau một cách hoàn toàn, làm cho nó có thể khoá bộ phận vào các mảnh xương ở mỗi phía của đường gãy, sau khi các giếng chèn vào đã được tạo thành ở xương vỏ não đối với các chốt khoá với sự trợ giúp của tấm giả, nhờ đó tạo ra sự cố định chủ yếu có khoá trực tiếp và sự cố định thứ cấp khi sự tạo sụn xương diễn ra.

Theo phương án cụ thể, trong đó phương tiện hãm được tạo thành từ các rãnh thẳng nằm ngang có hình bậc thang, các rãnh này, nhờ dạng hình học của chúng, chống lại việc trượt về phía trước hoặc phía sau của bộ phận.

Theo phương án cụ thể, trong đó phương tiện hãm là móc khoá phẳng, các đặc điểm của móc khoá phẳng chống lại việc trượt và quay của bộ phận.

Theo phương án cụ thể, trong đó các phương tiện hãm là ren, có dạng hình học của răng không theo hệ mét và hình thang, mà chống vặn tháo.

Tốt hơn là, ren này tạo thuận lợi cho việc làm đầy hoàn toàn các phần uốn cong bởi các mô xương được tạo thành mới.

Theo phương án thích hợp, bộ phận còn bao gồm thêm các lỗ cố định. Số lượng, kích cỡ và vị trí của các lỗ cố định này tất nhiên sẽ được làm thích ứng bởi chuyên gia trong lĩnh vực này theo hình dạng và kích thước của bộ phận.

Các lỗ cố định này có thể được phay, một phần hoặc hoàn toàn, và nếu thích hợp, được tạo ren với ren theo tiêu chuẩn ISO có bước răng tiêu chuẩn hoặc bước răng nhỏ.

Theo phương án thích hợp, các lỗ cố định có thể là tròn hoặc hình chữ nhật và/hoặc có thể tạo thành các góc nhọn với đường thẳng đứng.

Theo phương án cụ thể, bộ phận còn bao gồm các phương tiện mà, trong thời gian định vị bộ phận, cho phép biến đổi nó theo cách để làm thích ứng một cách tối ưu với hình thái học của vị trí gãy. Theo phương án thích hợp, các phương tiện mà, trong thời gian định vị bộ phận, cho phép biến đổi nó là phần lõi được định vị ở bề mặt bên trong của bộ phận với chiều cao nằm trong khoảng từ 0,1mm đến 0,5mm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,15mm đến 0,25mm. Sẽ có thể thực hiện được đối với phần lõi này để được mài nếu cần ngay trước khi định vị.

Theo phương án cụ thể, bộ phận, mà là tấm nghỉ đầu xương-thân xương, còn bao gồm hai rãnh nghỉ hình chữ V, một rãnh ở bề mặt bên ngoài, rãnh còn lại ở bề mặt bên trong. Rãnh nghỉ ở bề mặt bên ngoài của bộ phận có thể phát hiện một cách dễ dàng để tiếp xúc và cho biết vị trí của da rách sẽ được thực hiện. Sau đó, bộ phận này có thể bị phá vỡ với sự trợ giúp của của búa và đục phẫu thuật, cho phép chi tiếp tục phát triển, hai phần của bộ phận này chuyển động ra xa với nhau khi sụn nối phát triển.

Trong thời gian phẫu thuật, tất cả các vật liệu kết hợp xương được sản xuất theo sáng chế được định vị với sự trợ giúp của các dụng cụ bổ sung, bao gồm các tấm ảo được tạo thành theo kích thước và theo các đặc điểm của bộ phận kết hợp xương và có, trong số các đặc điểm khác, các dụng cụ bổ sung sau đây: một hoặc nhiều bạc dẫn khoan, thước đo độ sâu và thước giữ, mũi khoan và vôi vít được tạo thành theo kích thước của đinh vít, vòng kẹp đinh vít và vòng kẹp tấm, fooc-xép để giữ mảnh, tua vít và khoá dùng cho đầu đinh vít sáu cạnh, dụng cụ phân tâm, nêm mở, nêm giữ, v.v.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa sáng chế mà không làm giới hạn phạm vi của sáng chế và chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ có khả năng thực hiện tất cả các phương pháp của sáng chế mỗi lần chuyên gia này muốn sản xuất bộ phận kết hợp xương hoặc mô cấy.

Ví dụ 1: Phương pháp sản xuất bộ phận kết hợp xương

Các mảnh vỏ của động vật thân mềm, trong ví dụ này là *Pinctada maxima* (traï ngọc môi vàng), mà được chọn có độ dày, được đo với sự trợ giúp của thước cặp, đủ để sản xuất bộ phận kết hợp xương mong muốn.

Lớp sừng ngoài và lớp canxit lắng trụ bên ngoài được nghiền bằng cách mài mòn, cụ thể là với sự trợ giúp của đĩa mài hạt mịn, ở tốc độ 3.000 vòng/phút dưới dòng nước mà tạo ra khả năng phơi sáng của lớp aragonit màu trắng đục và ánh xà cừ (nacreous).

Tính nguyên vẹn vật chất và cấu trúc của mảnh vỏ lựa chọn được kiểm tra trong buồng quang học với sự trợ giúp của nguồn sáng halogen có công suất 500W.

Sau đó, chải và rửa các mảnh vỏ trong dòng nước máy được kiểm soát về mặt vi sinh vật ở nhiệt độ 55°C.

Để thu được khuôn mẫu với kích thước được tính toán theo kích thước của bộ phận kết hợp xương mà sẽ được sản xuất, đường nét được in ở trên một

hoặc các bề mặt của mảnh vỏ được chọn. Sau đó, cắt mảnh vỏ dọc theo các đường nét đã được in. Để thực hiện việc này, mảnh vỏ được đặt vào khung giữ thích hợp, mà được cố định trên dây đai của máy cắt với 5 hệ trục, bằng việc sử dụng tia nước được nạp chất mài mòn, ví dụ hạt aragonit có kích cỡ hạt khoảng $150\mu\text{m}$, tạo xung ở áp suất nằm trong khoảng từ 4.135bar đến 6.150bar ($4.135 \times 10^5 \text{Pa}$ đến $6.150 \times 10^5 \text{Pa}$), với sự trợ giúp của súng tiêu cự có đường kính từ 0,50mm đến 1,2mm và vòi cắt có đường kính từ 0,20mm đến 0,40mm.

Phôi thô thu được theo cách này.

Để đảm bảo rằng hình học của bề mặt bên trong của bộ phận kết hợp xương làm thích ứng một cách chặt chẽ như có thể thực hiện được đối với hình dạng của vùng lồng vào có thể thực hiện được của nó, sau cùng được tạo mô hình kỹ thuật số mẫu kết cấu, nhờ các phương tiện mà bộ phận kết hợp xương có thể được sản xuất theo cách tương đương đối với chi bên phải hoặc bên trái.

Hình dạng và kích thước của bộ phận kết hợp xương cũng được tạo hình kỹ thuật số từ bản phác thảo. Sau đó, các dữ liệu kỹ thuật số này được sử dụng để cho phép bộ phận kết hợp xương được sản xuất bằng việc mài tinh hoặc quay với sự trợ giúp của các máy công cụ điều khiển kỹ thuật số.

Việc mài tinh của mẫu kết hợp xương, ngoại trừ đối với đỉnh vít, có thể được thực hiện bằng việc áp dụng quy trình mài trong dòng nước, sử dụng các thiết bị quay mài mòn đầu kim cương hoặc gốm.

Đỉnh vít kết hợp xương dùng cho phần của chúng có thể thu được bằng quy trình xoay trong dòng nước, với sự trợ giúp của các thiết bị quay mài mòn đầu kim cương hoặc gốm.

Sau đó, nhúng bộ phận kết hợp xương vào bể bao gồm hỗn hợp gồm các phần bằng nhau của nước máy được kiểm soát về mặt vi sinh vật và nước thẩm thấu, đưa đến điểm sôi ở 100°C , trong khoảng thời gian thay đổi phụ thuộc vào độ dày của chúng, ví dụ trong 60 phút, để độ pH của vật liệu sinh học lại nằm trong khoảng từ 7 đến 7,4.

Sau đó, nhúng bộ phận kết hợp xương vào dung dịch 5% chứa riboflavin trong 48 giờ, ở nhiệt độ cao hơn 20°C , để tạo liên kết ngang các chuỗi polyme sinh học của phần hữu cơ của vật liệu sinh học lại cấu thành. Sau đó, rửa các bộ phận và đặt vào hộp thủy tinh trong 20 phút được bố trí với đèn tia cực tím A với bước sóng 365nm, ở cường độ $2.300\mu\text{J}/\text{cm}^2$. Sau đó, làm khô bộ phận kết hợp xương bằng dòng khí nóng ở nhiệt độ 40°C .

Việc kiểm tra dưới kính hiển vi điện tử phân hình thể hiện sự nén chặt mạng lưới của lưới polyme sinh học của vật liệu cấu thành.

Để thúc đẩy việc neo của bộ phận kết hợp xương được sản xuất, trạng thái bề mặt của các phần được dự định tiếp xúc với xương là được biến đổi. Ở bước thứ nhất, các bề mặt và gờ được phun cát trong thiết bị phun cát, sử dụng hệ thống siêu áp, một cách liên tiếp với vòi phun cát tròn 0,8mm, với hạt aragonit có kích cỡ hạt từ $25\mu\text{m}$ đến $70\mu\text{m}$, sau đó với vòi đo có đường kính 1,2mm, với hạt aragonit có kích cỡ hạt $70\mu\text{m}$ đến $250\mu\text{m}$, ở áp suất 6bar ($6 \times 10^5 \text{Pa}$).

Sau đó, xử lý bộ phận kết hợp xương bằng sóng siêu âm như sau. Bể siêu âm được làm đầy bằng nước máy nóng được kiểm soát về mặt vi sinh vật, ở 55°C , là nhiệt độ có hiệu quả tối đa, đến dấu mốc cho biết thể tích nước mong muốn. Sau đó, thêm dung dịch làm sạch và tẩy uế vào ở nồng độ pha loãng 1:128, nghĩa là 1 phần dung dịch dùng cho 127 phần nước. Sau 15 phút khử khí, nhằm mục đích loại bỏ bọt khí, bộ phận kết hợp xương được đặt vào bể trong khoảng thời gian 30 phút ở tần số 40kHz để tạo bọt dẫn đến việc loại bỏ hạt tối ưu.

Sau đó, rửa bộ phận kết hợp xương trong dòng nước máy được kiểm soát về mặt vi sinh vật trong 20 phút, sau đó nhúng vào bể nước khử khoáng trong 20 phút ở nhiệt độ 90°C , thêm 2% chất tẩy trắng vào bể ở 2,6% clorua hoạt tính trong 30 phút, sau đó rửa một lần nữa bằng nước khử khoáng ở nhiệt độ 90°C .

Cuối cùng, bộ phận kết hợp xương được cho phép ngâm trong nước khử khoáng ở nhiệt độ 50°C, thêm chất diệt sinh học vào, ví dụ Calbénium® dạng lỏng hoặc chất diệt virus khác bất kỳ hoặc chất có hoạt tính bề mặt được pha loãng đến 2%, trong 30 phút, rửa, sau đó làm khô.

Sau đó, hai lần xử lý liên tiếp được thực hiện đối với bộ phận kết hợp xương. Các bề mặt của bộ phận được dự định cho tiếp xúc với xương vỏ não trong điều kiện xử lý lạnh sâu không mài mòn. Việc xử lý này gồm có việc phun hình cầu nước đá khô nhỏ chứa nitơ lỏng ở nhiệt độ -80°C và đo được đường kính 1mm trên các bề mặt này, để làm tối ưu hoá trạng thái bề mặt nhờ tác dụng cơ học kết hợp với sốc nhiệt, khi xét đến sự khác nhau về nhiệt độ bề mặt được xử lý và hình cầu chứa nitơ lỏng trong thời gian thăng hoa của nó khi tác động. Theo kỹ thuật này, hỗn hợp gồm khí nén và hình cầu nước đá được phun lên một hoặc nhiều bề mặt sẽ được xử lý, ở áp suất cho phép xử lý không mài mòn được tối ưu hoá bằng độ cứng thấp của nước đá nitơ lỏng khô, mà bằng 2Mohs.

Sau đó, bộ phận được cho vào xử lý trong đó chúng được bao ngoài bằng hạt nano được tạo cấu trúc về mặt cơ học, mà thu được từ vật liệu sinh học lai, theo các Patent Pháp số 09 54066 và Patent Mỹ số 8 485 458, ví dụ bằng điện hoá, mà bao gồm việc nhúng bộ phận kết hợp xương vào trong bể điện phân chứa hạt nano, theo cách để bắt đầu sự điện hoá hạt nano trên bề mặt của bộ phận kết hợp xương.

Sau đó, làm khô bộ phận kết hợp xương trong dòng khí nóng ở nhiệt độ 40°C trong 30 phút, đặt vào gói kép, vô trùng trong khí bảo vệ với sự trợ giúp của bức xạ ion hoá ở 25K Gy, và lưu trữ ở nhiệt độ môi trường.

Ví dụ 2: Tẩm kết hợp xương thẳng

Tẩm kết hợp xương thẳng thu được bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 1. Các hình vẽ Fig.1a, Fig.1b và Fig.1c lần lượt thể hiện hình vẽ bề mặt

bên ngoài, hình chiếu cạnh và hình vẽ bề mặt bên trong của tấm kết hợp xương thẳng 1.

Tấm kết hợp xương thẳng 1 có dạng hình hộp có chiều dài, chiều rộng và độ dày thay đổi. Bề mặt bên ngoài phẳng của nó, chu vi của nó tròn, được xuyên qua với vài lỗ cố định mở 2, 3 có đường kính thay đổi, đường kính trung tâm lớn nhất 3 có hình chữ nhật để cho phép việc dịch chuyển của tấm phụ thuộc vào hình dạng của vị trí gãy.

Các lỗ cố định mở 2, 3 được tạo ren ở một nửa chiều cao phía dưới của chúng với đường ren theo tiêu chuẩn ISO có bước răng tiêu chuẩn hoặc bước răng mịn, tương ứng với đường ren ở phần đầu của đỉnh vít cố định và chúng được mài ở một nửa phía trên của chúng. Các gờ bên ngoài của tấm được làm tròn quanh chu vi.

Bề mặt bên trong tiếp xúc với xương có, dọc theo toàn bộ chiều dài của nó, phần lồi tròn 4 có độ dày tối đa 0,2mm và gồm có các lỗ cố định đỉnh vít 2, 3.

Phần lồi này được dự định cho phép tấm được biến đổi một cách chặt chẽ đến mức có thể thực hiện được đối với các biến đổi kết cấu của vị trí ren. Thực vậy, xương thể hiện rằng bộ xương có thể tái tạo từ cá thể này sang cá thể khác; sự khác nhau liên quan đến sự thay đổi xương và các dấu hiệu được thể hiện bởi các phần lồi, u nhỏ, máu, rãnh, dây và hố, mà hình dạng và thể tích của nó có thể thay đổi vài chục milimet. Hơn nữa, bản chất của vật liệu bán tổng hợp theo sáng chế, có thể thực hiện được trong khoảng thời gian phẫu thuật để gia công lại bề mặt của phần lồi với sự trợ giúp của thiết bị quay đầu kim cương trong dòng nước vô trùng lạnh, để biến đổi tấm một cách chặt chẽ hết mức có thể với hình dạng của vị trí ren, sao cho giao diện giữa xương và tấm kín đáo hết mức có thể.

Ở bề mặt bên trong của nó, tấm kết hợp xương thẳng 1 cũng có, dọc theo đường kính lớn nhất của nó, hai chốt khoá 5 có dạng hình thang và có đường

kính thay đổi, một chốt khoá ở một phần ba phía trên, một chốt khoá ở một phần ba phía dưới và mà đối diện nhau một cách hoàn toàn.

Chức năng của các chốt khoá này là để khoá tấm vào các mảnh xương ở phía đường gãy sau các giềng ren đối với các chốt khoá được tạo thành trong xương vỏ não với sự trợ giúp của tấm giả, nhờ đó tạo ra sự cố định sơ cấp được tạo khoá trung gian và cố định thứ cấp khi sự tạo sẹo xương diễn ra.

Ví dụ 3: Tấm kết hợp đầu xương-thân xương

Tấm kết hợp đầu xương-thân xương thu được bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 1. Các hình vẽ Fig.2a, Fig.2b và Fig.2c lần lượt thể hiện hình vẽ của bề mặt bên ngoài, hình chiếu cạnh và hình vẽ của bề mặt bên trong của tấm kết hợp đầu xương-thân xương 6.

Tấm kết hợp đầu xương-thân xương hình chữ T 6 có phần đầu xương nằm ngang có chiều dài, chiều cao và độ dày thay đổi, cong về phía trước và hướng vào trong theo cách để khớp hình dạng đầu xương biến đổi.

Tấm sẽ được xuyên qua với các lỗ cố định mở 7, 8 có số lượng (ba trên Fig.2a) và đường kính thay đổi, mà được mài ở một nửa phía trên của chúng và tạo ren ở một nửa phía dưới của chúng với bước răng theo tiêu chuẩn ISO hoặc bước răng nhỏ.

Lỗ cố định trung tâm 8 có kích thước thay đổi có hình chữ nhật, để cho phép việc dịch chuyển theo yêu cầu.

Thanh thân xương thẳng đứng, mà có kích thước thay đổi và phần hơi lồi xuống phía dưới, hướng vào trong và về phía trước, khớp hình dạng của thân xương, được xuyên qua với các lỗ cố định mở 9, 10 có số lượng (ba trên Fig.2a) và đường kính thay đổi, mà lỗ trung tâm của nó 10 có hình chữ nhật để cho phép sự dịch chuyển, nếu cần, trước khi siết chặt đinh vít. Các lỗ này được mài ở một nửa phía trên của chúng và tạo ren ở một nửa phía dưới với bước răng theo tiêu chuẩn ISO hoặc bước răng nhỏ.

Các gờ phía bên ngoài của tấm được làm tròn quanh chu vi.

Bề mặt bên ngoài của các thanh đầu xương và thân xương là phẳng.

Bề mặt bên trong bao gồm phần lõi tròn 11 có chiều cao tối đa 0,2mm và gồm có các lỗ cố định 7, 8, 9 và 10. Chúng cũng có hai chốt khoá 12, 13 mà có tác dụng như các khoá vào xương vỏ não và mà đối diện một cách hoàn toàn, có dạng hình thang và có kích thước thay đổi, chốt khoá 12 ở gờ thẳng đứng phía sau của thanh đầu xương, chốt khoá 13 ở một phần ba phía dưới của gờ phía trước của thanh thân xương, nhờ đó hãm việc quay và thay đổi của các mảnh ở xa và đầu gần của xương bị gãy.

Ví dụ 4: Tấm nghỉ kết hợp đầu xương-thân xương

Tấm nghỉ kết hợp đầu xương-thân xương thu được bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 1. Các hình vẽ Fig.3a, Fig.3b và Fig.3c lần lượt thể hiện hình vẽ bề mặt bên ngoài, chiều cạnh và hình vẽ bề mặt bên trong của tấm nghỉ kết hợp đầu xương-thân xương 14.

Tấm nghỉ này được dự định để sử dụng trong phẫu thuật nhi khoa.

Tấm nghỉ kết hợp đầu xương-thân xương 14 có hình chữ T có đường kính thay đổi và tương tự ở tất cả các dấu hiệu của nó với tấm dùng cho người trưởng thành trong ví dụ 3, và nó cũng có ở hai bề mặt của nó, ở mỗi nối giữa thanh nằm ngang và thanh thẳng đứng, hai rãnh hình chữ V 15 làm tác động đến các gờ.

Các thanh nằm ngang và thẳng đứng được xuyên qua với các lỗ cố định mở 16, 17 có số lượng và đường kính thay đổi, mà được mài ở một nửa phía trên của chúng và được tạo ren ở nửa phía dưới với bước răng theo tiêu chuẩn ISO hoặc bước răng nhỏ.

Lỗ cố định trung tâm 17 của các thanh nằm ngang và thẳng đứng có kích thước thay đổi có hình chữ nhật, để cho phép sự dịch chuyển theo yêu cầu.

Các gờ bên ngoài của tấm được làm tròn quanh chu vi.

Bề mặt ngoài của các thanh nằm ngang và thẳng đứng là phẳng.

Các bề mặt bên trong (được thể hiện trên Fig.3c) của thanh nằm ngang và thanh thẳng đứng, mỗi thanh bao gồm phần lõi tròn 18 có chiều cao tối đa 0,2mm và gồm có các lỗ cố định 16, 17. Chúng cũng có hai chốt khoá 19, 20 mà có tác dụng như khoá trong xương vỏ não và đối diện một cách hoàn toàn, có dạng hình thang và có kích thước thay đổi, chốt khoá 19 ở gờ thẳng đứng phía sau của thanh nằm ngang, chốt khoá 20 ở một phần ba phía dưới của gờ phía trước của thanh thẳng đứng, nhờ đó hãm việc quay và thay đổi của các mảnh ở xa và đầu gần của xương bị gãy.

Rãnh hình chữ V 15 được tạo ra ở phần nối liền của thanh nằm ngang và thanh thẳng đứng cho phép tấm bị phá vỡ thành hai phần. Các rãnh này sẽ được phát hiện một cách dễ dàng bằng việc chạm vào và sẽ cho biết vị trí mà ở đó việc rạch da sẽ được thực hiện.

Sau đó, tấm sẽ có khả năng bị phá vỡ với sự trợ giúp của búa và đục phẫu thuật, cho phép chi tiếp tục phát triển, hai phần của vật liệu kết hợp xương di chuyển ra xa với nhau khi sụn khớp phát triển.

Ví dụ 5: Tấm kết hợp xương dùng cho phần gãy mắt cá

Tấm kết hợp xương dùng cho phần gãy mắt cá thu được bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 1. Các hình vẽ Fig.4a, Fig.4b và Fig.4c lần lượt thể hiện hình vẽ bề mặt bên ngoài, hình vẽ cùng kích thước của bề mặt bên trong và hình vẽ từ một bên của tấm kết hợp xương 21 dùng cho phần gãy mắt cá.

Tấm kết hợp xương 21 dùng cho phần gãy mắt cá có hình dạng chung là hình hộp có chiều dài và chiều rộng thay đổi, mà đầu cuối phía dưới của nó lồi về phía sau và hướng lên dọc theo một nửa chiều dài của nó và được làm tròn quanh chu vi.

Bề mặt bên trong của nó là lõm về phía trước và, ở mỗi đầu cuối, có chốt khoá 22 có dạng hình thang và có kích thước thay đổi. Chốt khoá được bố trí ở đầu phía dưới được định vị theo cách để giữ chặt vào đầu phía dưới của mấu trâm khi vết gãy được giảm.

Tấm được xuyên qua với các lỗ cố định 23, 24, 25, mà có số lượng thay đổi phụ thuộc vào chiều dài của nó và được làm tròn quanh chu vi.

Hầu hết lỗ trung tâm 24 có hình chữ nhật để cho phép sự dịch chuyển có thể xảy ra. Lỗ cố định phía dưới và sau cùng 25 tạo thành góc 15° với đường thẳng đứng để cho phép sự cố định của mồm trám vào phần phía xa của xương mác với tấm đỡ vỏ kếp.

Ví dụ 6: Thanh nẹp để kết hợp xương có phần gãy vụn thân xương

Thanh nẹp để kết hợp xương có phần thân xương gãy vụn thu được bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 1. Thanh này được thể hiện trên các hình vẽ Fig.5a, Fig.5b và Fig.5c. Thanh nẹp gồm có hai phần, là hai nửa ống 26, 27 mà được gia công dựa trên việc tạo mô hình của các vùng lõng vào có thể thực hiện được của bộ phận kết hợp xương. Bề mặt bên ngoài của nửa ống 26 được thể hiện trên Fig.5a, và bề mặt bên trong của nửa ống 27 được thể hiện trên Fig.5b. Toàn bộ thanh nẹp được lắp ráp từ hai nửa ống được thể hiện trên Fig.5c.

Nửa ống 26 có hình nửa trụ có đường kính và chiều dài thay đổi, bề mặt bên ngoài của nó là lồi so với toàn bộ chiều cao của nó, được xuyên qua với các lỗ cố định mở 28 mà có số lượng và đường kính thay đổi và được căn thẳng hàng trên các gờ theo chiều dọc của thanh nẹp và bù với nhau theo cách mà các đinh vít cố định phân cắt.

Các lỗ cố định 28 được tạo ren ở một nửa bên trong của chiều cao với bước răng theo tiêu chuẩn ISO và được mài ở nửa còn lại. Bề mặt bên trong là lõm so với toàn bộ chiều cao của nó; dọc theo các gờ theo chiều dọc, nó có hai rãnh đối diện một cách hoàn toàn 29, một rãnh ở một phần ba phía trên, rãnh còn lại ở một phần ba phía dưới.

Nửa ống 27 khác được gia công dựa trên việc tạo mô hình kỹ thuật số của vùng tương đương của nửa ống 26 và là phần có hình tam giác thông thường, làm thích ứng với hình thái học xương của vùng thân xương theo yêu cầu. Nó có chiều dài và độ dày có thể so sánh với chiều dài và độ dày của nửa ống 26 và

được xuyên qua với các lỗ cố định mở 30 mà được tạo ren qua toàn bộ chiều cao của chúng với bước răng theo tiêu chuẩn ISO tương ứng với đường ren của đầu đỉnh vít cố định. Các lỗ này được cặp đôi với các lỗ 28 của nửa ống 26 và đối diện một cách hoàn toàn. Dọc theo các gờ theo chiều dọc và đối diện một cách hoàn toàn, nó có hai chốt khoá 31 có kích thước thay đổi, tương ứng với các rãnh 29 của nửa ống 26.

Fig.5c thể hiện hai nửa ống được nối với nhau, các chốt khoá 31 của nửa ống 27 được cố định vào rãnh 29 của nửa ống 26.

Hai nửa ống 26, 27 được tạo xiên theo cách để phù hợp với nhau trong quá trình kết hợp xương và các gờ phía trên và phía dưới của chúng được tạo tròn.

Ví dụ 7: Đỉnh vít kết hợp xương

Đỉnh vít kết hợp xương thu được bằng phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong ví dụ 1. Fig.6a thể hiện hình vẽ của đỉnh vít kết hợp xương 32.

Đỉnh vít kết hợp xương 32 có hình trụ tổng thể gồm có ren và đầu mũ, mà có đường kính khác nhau và kích thước thay đổi.

Đầu phía trên 39 của đỉnh vít được mài và phủ bằng thiết bị sáu cạnh 40 cho phép nó được xoắn bằng cách sử dụng dụng cụ bổ sung thích hợp.

Phần 33 phía dưới đầu mũ được tạo ren với bước răng theo tiêu chuẩn hoặc theo ISO tương ứng với bước răng của phần bên trong của các lỗ cố định của tấm.

Phần 34 của đỉnh vít phía dưới đường ren ISO được tạo đường ren với bước răng đặc biệt và có hình học thích hợp, một mặt, để chống vận tháo và mặt khác, để thúc đẩy việc làm đầy hoàn toàn phần uốn cong bởi mô xương được tạo thành mới.

Bước răng được thể hiện trên Fig.6b. Với độ sâu 35 bằng 0,40mm, nó có dạng hình thang mà cạnh xiên phía trên 36 hướng vào trong và hướng xuống

dưới tạo thành góc khoảng 135° với đầu phía trên của đáy đường ren 37 và cạnh xiên 38 hướng vào trong và hướng xuống dưới tạo thành góc khoảng 80° với đầu phía dưới của đáy đường ren 37.

Ví dụ 8: Neo phẫu thuật dùng cho dây chằng và/hoặc vật lỏng vào dùng cho gân

Neo phẫu thuật dùng cho dây chằng và/hoặc vật lỏng vào dùng cho gân thu được bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 1. Fig.7 thể hiện hình vẽ tổng thể của neo phẫu thuật 41 dùng cho dây chằng và/hoặc vật lỏng vào dùng cho gân.

Neo phẫu thuật 41 dùng cho dây chằng và/hoặc vật lỏng vào dùng cho gân có dạng hình trụ tổng thể và có, ở hai phần ba phía dưới, đường ren 42, như được mô tả trên Fig.6b, chống vặn tháo.

Một phần ba phía trên, bắt đầu từ giới hạn phía trên của đường ren 42, có phần hãm tròn 43 có độ sâu và chiều cao thay đổi, được phủ bằng hình bốn cạnh 44 với các góc tròn, có phần lõm tròn 45 có đường kính thay đổi trên bốn bề mặt của nó.

Hình bốn cạnh 44 được phủ bằng cấu trúc sáu cạnh 46 có chiều cao thay đổi, được khắc bên trong chu vi của nó.

Ví dụ 9: Khung liên bụng

Khung liên bụng thu được bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 1. Các hình vẽ Fig.8a, Fig.8b và Fig.8c lần lượt thể hiện bề mặt phía dưới, phân dạng mũi tên và bề mặt phía trên của khung liên bụng 47.

Khung liên bụng 47 có dạng hình hộp tổng thể có đáy hình thang và kích thước thay đổi, phần trung tâm của nó được xuyên qua bằng miệng mở 48 có đường kính thay đổi, được nối lại theo hướng nằm ngang.

Bề mặt phía trên phẳng có hai rãnh thẳng ngang 49, 50 có hình bậc thang, rãnh 49 ở cách xa và ở phía trước của gờ phía trước của miệng trung tâm, rãnh 50 ở cách xa và ở sau gờ phía sau của miệng trung tâm. Các rãnh hãm việc trượt về phía trước của khung.

Bề mặt phía dưới phẳng cũng có hai rãnh 51, 52 nghiêng xuống phía dưới và phía sau, rãnh 51 ở cách xa với gờ phía trước của miệng trung tâm, rãnh 52 ở cách xa với gờ phía sau của miệng trung tâm, hãm việc trượt về phía sau của khung.

Bề mặt phía trên được gia công ở góc định trước phụ thuộc vào vị trí của đĩa đệm và theo cách để thiết lập lại tật uốn cổ hoặc uốn lưng.

Bề mặt phía trước phẳng, có kích thước thay đổi, được xuyên qua ở phần trung tâm của nó bởi lỗ cố định 53 mà được tạo ren với bước răng theo tiêu chuẩn ISO và có độ sâu và đường kính thay đổi, trước tiên được dự định để nhận dụng cụ đóng đinh vít giữ khung và thứ hai đinh vít cố định dùng cho tấm kết hợp xương.

Bề mặt sau, có chiều cao thay đổi, có phần lõm trung tâm tròn 54 được dự định định vị đối diện dây chằng vàng.

Tất cả các gờ và góc của các bề mặt phía trên và phía dưới của khung liên bụng 47 được tạo tròn.

Ví dụ 10: Đinh dùng trong tuỷ xương

Đinh dùng trong tuỷ xương thu được bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 1. Các hình vẽ Fig.9a và Fig.9b lần lượt thể hiện hình chiếu chính và hình chiếu cạnh của đinh dùng trong tuỷ xương 55.

Đinh dùng trong tuỷ xương 55 có dạng hình trụ có đường kính và chiều dài thay đổi và, ở cả hai đầu cuối, có hai hoặc nhiều miệng thông 56 cho phép nó được khoá vào vị trí với sự trợ giúp của các đinh vít đỡ hai vò.

Đầu phía dưới 57 có hình móc và có hai tấm phẳng 58 đối diện một cách hoàn toàn.

Đầu phía trên 59 được tạo tròn và phẳng ở phần trung tâm để cho phép sự va chạm và nó có, đường kính tròn, vai 60 có chu vi tròn.

Ví dụ 11: Đinh vít hãm màng

Đinh vít hãm màng thu được bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 1. Hình vẽ Fig.10 thể hiện hình chiếu chính của đinh vít hãm màng 61.

Đinh vít hãm màng 61 là ở dạng đinh vít hình trụ có chiều dài và đường kính thay đổi, có đường ren 62 như được mô tả trên Fig.6b và được phủ bằng đầu sáu cạnh 63 có chiều cao và đường kính thay đổi. Bước răng đinh vít làm cho nó có thể hãm việc xé rách khi đinh vít được đặt vào xương vỏ não hoặc xương ổ răng khiếm khuyết.

Ví dụ 12: Mô cấy thay thế răng

Mô cấy thay thế răng thu được bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ 1. Các hình vẽ Fig.11a và Fig.11b lần lượt thể hiện phần mũi tên và hình khai triển của mô cấy thay thế răng 64.

Mô cấy thay thế răng 64 bao gồm thân hình trụ 65 có chiều dài và đường kính thay đổi, có đường ren chống vặn tháo, như đường ren được mô tả trên Fig.6b.

Thân 65 được bố trí, ở một phần ba phía trên của nó, với vòng 66 chứa ni Dacron® được dự định để thúc đẩy tạo khuẩn lạc nguyên bào sợi và tạo ra nướu răng chính xác thiết lập quanh chu vi của nó, nhờ đó phân định vùng gắn vào nướu răng và nướu răng giả tự do, chống lại sự di trú của các dịch khoang miệng và hạt thức ăn.

Bộ phận này cũng có đĩa đàn hồi 67, nắp 68, và phần tiếp giáp trước bộ phận giả 69, mà là các yếu tố được tạo thành từ polyme tương thích sinh học và được dự định để nhận phần khôi phục bộ phận giả.

Ví dụ 13: Kết quả lâm sàng

Phương pháp của ví dụ 1 được sử dụng để sản xuất các tấm đầu xương-thân xương hình chữ T 6 có 4 lỗ mở, thanh đầu xương của nó đo được 15mm x 8mm x 3mm và thanh thân xương của nó đo được 12mm x 9mm x 3mm, và các đinh vít cố định theo ví dụ 7, có chiều dài 33mm và đường kính 3mm, mà được vô trùng bằng bức xạ ion hoá ở 25K Gy trong gói kép. Các tấm này được cố

định vào bề mặt bên ngoài của vùng hành xương-đầu xương của xương chày của 6 cừu cái theo phương thức phẫu thuật đánh mã.

Các động vật được gây mê theo phương thức thông thường: natri thiopental (IV) ở khoảng 1g/động vật, duy trì bằng isofluran 1,7-6-1,8% và ketamin trước các giai đoạn đau. Sau khi rạch phần da phẳng và mỡ lớp cân cơ lông và màng xương, bề mặt của xương vỏ não được phơi sáng.

Với sự trợ giúp của tấm giả được bố trí với các chổi khoan và đặt vào vùng lòng vào được chọn, các miệng cố định dùng cho đinh vít của vật liệu kết hợp xương và chốt khoá được khoan. Sau khi loại bỏ tấm giả, miệng cố định được tạo ren theo cách mở từ vỏ đến vỏ.

Tấm được định vị và duy trì đúng vị trí bằng máy đo đỡ và được cố định bằng các đinh vít theo máy đo đỡ.

Sau khi cầm máu, các mặt phẳng nằm sâu được khâu bằng chỉ khâu thích hợp, mặt da phẳng có chỉ khâu không thích hợp. Chỉ khâu không thích hợp được loại bỏ sau 10 ngày đóng sẹo.

Tia X được dùng ở D+30 và D+60, và các mẫu giải phẫu được loại bỏ ở D+60 ra khỏi ba cừu cái và ở D+120 ra khỏi ba cừu cái còn lại.

Thử nghiệm lâm sàng của các mẫu giải phẫu thể hiện rằng các tấm và đinh vít được hợp nhất một cách hoàn toàn, được phủ bởi màng xương.

Sau khi hoán vị, các tấm và đầu đinh vít xuất hiện màu trắng đục, được làm nhiễm huyết tương và dính bám vào xương vỏ não của xương.

Thử nghiệm vĩ mô thể hiện sự thay đổi màu sắc của tấm kết hợp xương, và cũng có mặt của việc chảy tràn dịch màu vàng hổ phách, tương tự huyết tương, trong thời gian cắt tấm.

Quan sát này cho biết rằng, trong thời gian tiếp xúc của tấm với xương vỏ não và dịch tuần hoàn, các lớp polyme sinh học đã được làm nhiễm bởi chúng qua các lỗ liên kết của vật liệu lai bán tổng hợp.

Thử nghiệm cấu trúc vi mô của giao diện giữa tấm và vỏ xương và giữa đỉnh vít và màng xương thể hiện sự ăn mòn khuyết phức tạp của bề mặt bên trong của tấm và làm cong đỉnh vít, được tạo khuôn lạc bởi tế bào tạo xương, ghép xương dị sản dưới màng xương và dày đáng kể của màng xương.

Giao diện giữa đỉnh vít và xương vỏ não và giữa đỉnh vít và khoang tuỷ sống thể hiện cùng hình ảnh, cụ thể là sự ăn mòn khuyết ở bề mặt dọc theo phần uốn cong của đỉnh vít và trong toàn bộ chiều dài của nó, với việc ghép xương mới được tạo thành, mà gợi ý rằng tế bào chủng chung mô của tuỷ xương là nguyên nhân gây ra việc này, với việc cảm ứng hoạt tính thúc đẩy sinh trưởng xương.

Tất cả trong số các quan sát này cho biết hoạt tính sinh học tương tác giữa vật liệu lai bán tổng hợp theo sáng chế và xương nhận.

Thực vậy, các tác giả sáng chế đã chứng minh rằng sự có mặt ban đầu của tế bào huỷ xương lớn, mà được phát hiện gần đỉnh vít trong khoang tuỷ xương, được tạo thành từ việc dung hợp và đo được đến 100µm và thu được từ cùng tế bào tiền chất như bạch cầu đơn nhân, thể hiện rằng chúng là nguyên nhân của sự hình thành khiếm khuyết dạng đường nứt ở bề mặt của đỉnh vít. Đường nứt này có thể được so với các khiếm khuyết Howship, mà là đặc điểm của hoạt tính huỷ xương và cho biết việc tái tạo mô hình xương. Theo cách khác, các quan sát giải thích các đặc tính bất chước xương của tấm và của đỉnh vít kết hợp xương hoặc các mảnh ghép theo sáng chế.

Tất cả trong số các dấu hiệu này của vật liệu lai bán tổng hợp của sáng chế cho phép giải pháp thay thế để giải quyết các vấn đề kết hợp với sự có mặt và/hoặc loại bỏ vật liệu kết hợp xương bằng kim loại, như giải phóng độc tố, kim loại hoá xung quanh bộ phận giả, tác dụng toàn thân, làm yếu xương, v.v.

Nội dung này giải thích khái niệm của vật liệu kết hợp xương vĩnh cửu, không đòi hỏi hơn nữa việc loại bỏ vật liệu chính hình đối với lý do bất kỳ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Vật liệu kết hợp xương lai bán tổng hợp, vật liệu này là lớp aragonit màu trắng đục và ánh xà cừ (nacreous) của động vật thân mềm hai mảnh vỏ được chọn từ nhóm gồm có *Pinctada maxima*, *Pinctada margaritifera*, *Tridacnae maxima*, *Tridacnae gigas* và các loài *Pinctada* khác, trong đó vật liệu này bao gồm phần vô cơ và phần hữu cơ được tạo liên kết ngang và có độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 7,4.

2. Phương pháp sản xuất vật liệu kết hợp xương lai bán tổng hợp theo điểm 1 từ vật liệu lai tự nhiên mà bao gồm phần vô cơ và phần hữu cơ,

khác biệt ở chỗ, vật liệu sinh học lai tự nhiên là lớp aragonit màu trắng đục và ánh xà cừ (nacreous) của động vật thân mềm hai mảnh vỏ được chọn từ nhóm gồm có *Pinctada maxima*, *Pinctada margaritifera*, *Tridacnae maxima*, *Tridacnae gigas* và các loài *Pinctada* khác, và

trong đó phương pháp này bao gồm bước thay đổi độ pH và bước tạo liên kết ngang phần hữu cơ của vật liệu sinh học lai tự nhiên này.

3. Phương pháp sản xuất bộ phận kết hợp xương hoặc mô cấy được tạo thành từ vật liệu kết hợp xương lai bán tổng hợp theo điểm 1, phương pháp này bao gồm các bước:

- a) lựa chọn các mảnh vỏ, đã trải qua phơi sáng trước của lớp aragonit màu trắng đục và ánh xà cừ (nacreous), của động vật thân mềm được chọn từ nhóm gồm có *Pinctada maxima*, *Pinctada margaritifera*, *Tridacnae maxima*, *Tridacnae gigas* và các loài *Pinctada* khác,
- b) cắt các phôi mẫu và sản xuất vật liệu kết hợp xương, nếu thích hợp sau khi tạo mô hình kỹ thuật số,
- c) thay đổi độ pH và tạo liên kết ngang, và
- d) biến đổi trạng thái bề mặt.

4. Phương pháp theo điểm 2 hoặc 3, trong đó bước biến đổi độ pH được thực hiện bằng việc nhúng vào bể nước máy được kiểm soát về mặt vi sinh vật, đưa đến điểm sôi.
5. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 4, trong đó bước tạo liên kết ngang được thực hiện với sự trợ giúp của tác nhân tạo liên kết ngang như riboflavin, với sự phơi sáng quang hoá với tia cực tím UVA, hoặc vitamin C, polyol như manitol, và/hoặc các tác nhân vật lý như bức xạ ion hoá, tốt hơn là riboflavin với sự phơi sáng với tia cực tím UVA.
6. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 5, trong đó bước d) biến đổi trạng thái bề mặt bao gồm các thao tác phun cát, làm sạch bằng siêu âm, làm lạnh sâu và phủ hạt nano có cấu trúc cơ học của vật liệu sinh học lai tự nhiên.
7. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 6, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước e), trong đó bộ phận thu được sau bước d) được nhúng bằng dịch sinh học và/hoặc chế phẩm chứa các hoạt chất được.
8. Bộ phận kết hợp xương hoặc mô cấy được sản xuất từ vật liệu kết hợp xương lai bán tổng hợp theo điểm 1, trong đó bộ phận này được chọn từ các bộ phận kết hợp xương như tấm kết hợp xương thẳng, tấm kết hợp đầu xương-thân xương, tấm kết hợp xương dùng cho phần gãy mắt cá, tấm nghỉ kết hợp đầu xương-thân xương; đinh vít kết hợp xương; đinh vít hãm màng; nêm dùng cho thủ thuật đục xương; thủ thuật đặt ống thông; nêm và khung liên bụng; đinh dùng trong tuỷ xương; các đầu xương cánh tay và đùi; các khoang ổ khớp; mâm xương chày; lõi cầu đùi; các thể đốt sống; xương bán hàm trên; các xương của chuỗi xương nhỏ; các neo phẫu thuật dùng cho dây chằng và/hoặc vật lỏng vào dùng cho gân; thanh nẹp dùng cho việc bó kết hợp xương của các phần gãy vụn nhỏ, và mô cấy răng.
9. Bộ phận theo điểm 8, khác biệt ở chỗ, bộ phận này bao gồm ít nhất một phương tiện hãm mà khi đặt bộ phận này thì chống lại sự dịch chuyển của nó,

phương tiện hãm này được chọn trong số chốt, rãnh, móc dạng khoá và phẳng, ren chống vận tháo.

10. Bộ phận theo điểm 8 hoặc 9, trong đó bộ phận này còn bao gồm các phương tiện điều chỉnh mà, khi đặt bộ phận này, cho phép sự nắn khớp của nó.

11. Bộ phận theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 10, trong đó bộ phận này là tấm nghỉ kết hợp đầu xương-thân xương và bao gồm rãnh nghỉ.

12. Bộ phận kết hợp xương hoặc mô cấy thu được bằng phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 7, trong đó bộ phận này được chọn từ các bộ phận kết hợp xương như tấm kết hợp xương thẳng, tấm kết hợp đầu xương-thân xương, tấm kết hợp xương dùng cho phần gãy mắt cá, tấm nghỉ kết hợp đầu xương-thân xương; đinh vít kết hợp xương; đinh vít hãm màng; nệm dùng cho thủ thuật đục xương; thủ thuật đặt ống thông; nệm và khung liên bụng; đinh dùng trong tuỷ xương; các đầu xương cánh tay và đùi; các khoang ổ khớp; mâm xương chày; lõi cầu đùi; các thể đốt sống; xương bán hàm trên; các xương của chuỗi xương nhỏ; các neo phẫu thuật dùng cho dây chằng và/hoặc vật lồng vào dùng cho gân; thanh nẹp dùng cho việc bó kết hợp xương của các phần gãy vụn nhỏ, và mô cấy răng.

13. Bộ phận theo điểm 12, khác biệt ở chỗ, bộ phận này bao gồm ít nhất một phương tiện hãm mà khi đặt bộ phận này thì chống lại sự dịch chuyển của nó, phương tiện hãm này được chọn trong số chốt, rãnh, móc dạng khoá và phẳng, ren chống vận tháo.

14. Bộ phận theo điểm 12 hoặc 13, trong đó bộ phận này còn bao gồm các phương tiện điều chỉnh mà, khi đặt bộ phận này, cho phép sự nắn khớp của nó.

15. Bộ phận theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 12 đến 14, trong đó bộ phận này là tấm nghỉ kết hợp đầu xương-thân xương và bao gồm rãnh nghỉ.

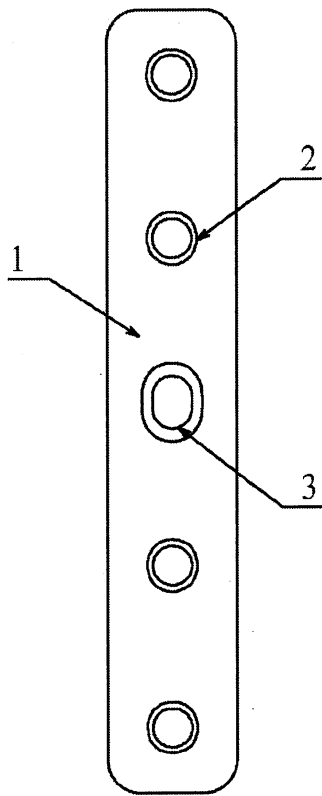


Fig.1a

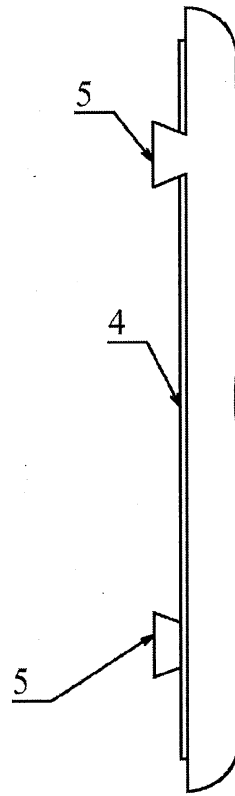


Fig.1b

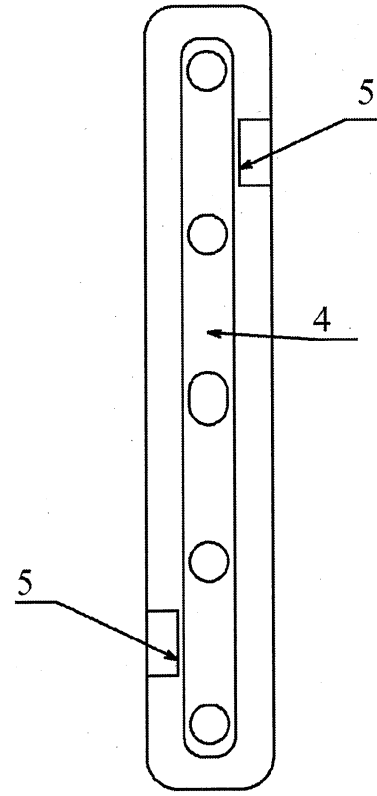


Fig.1c

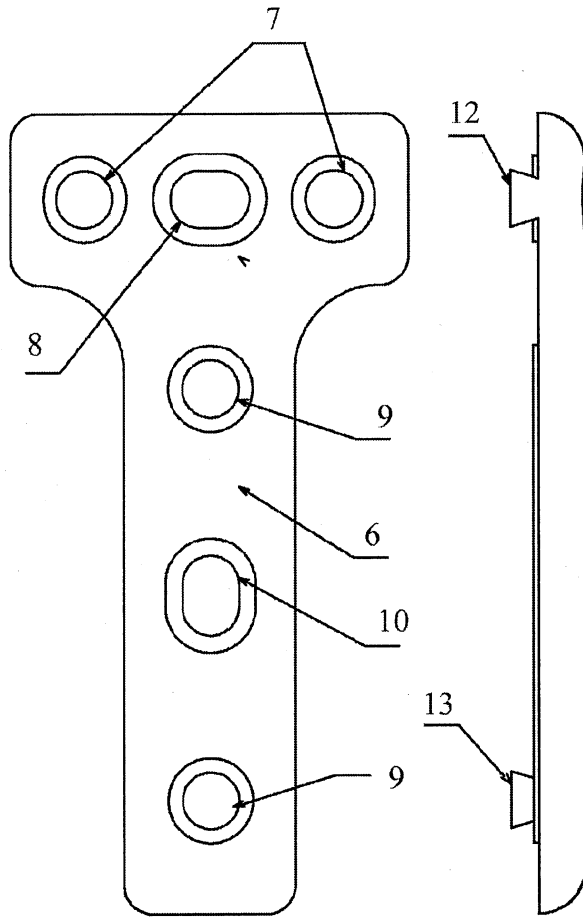


Fig.2a

Fig.2b

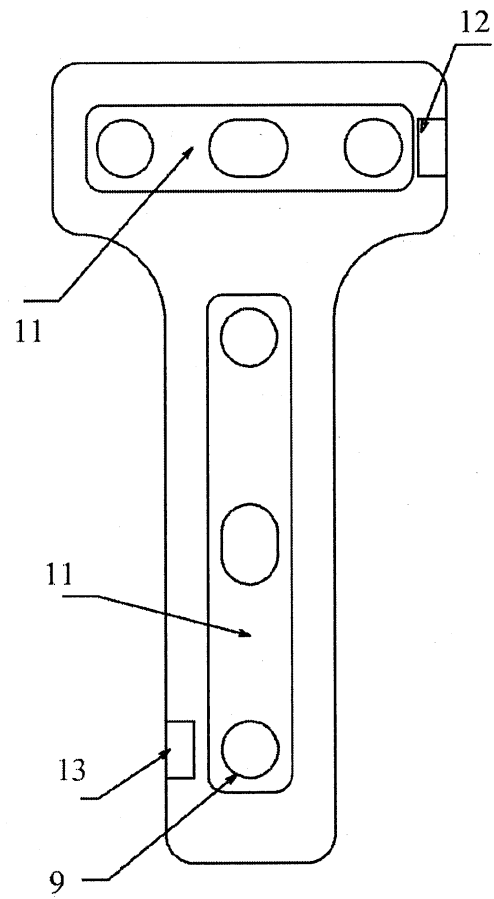


Fig.2c

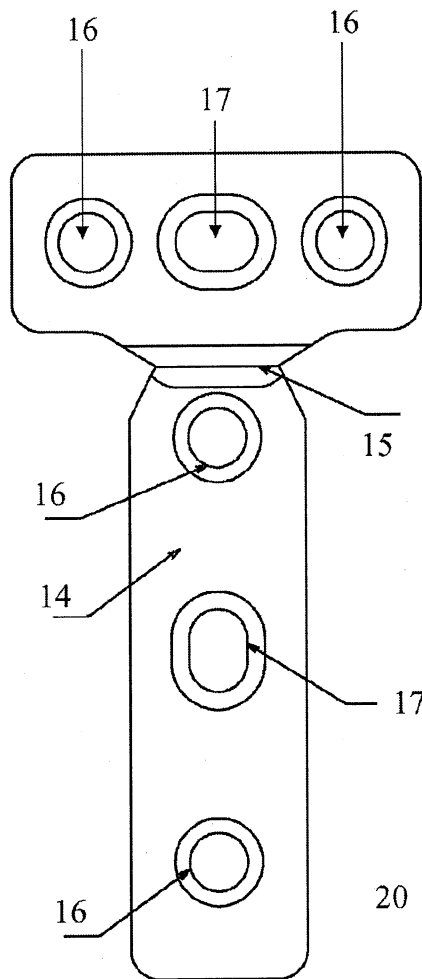


Fig.3a

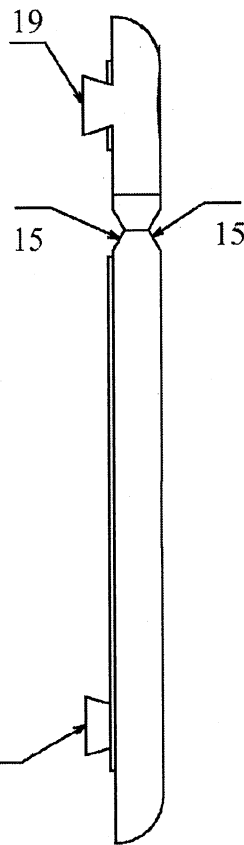


Fig.3b

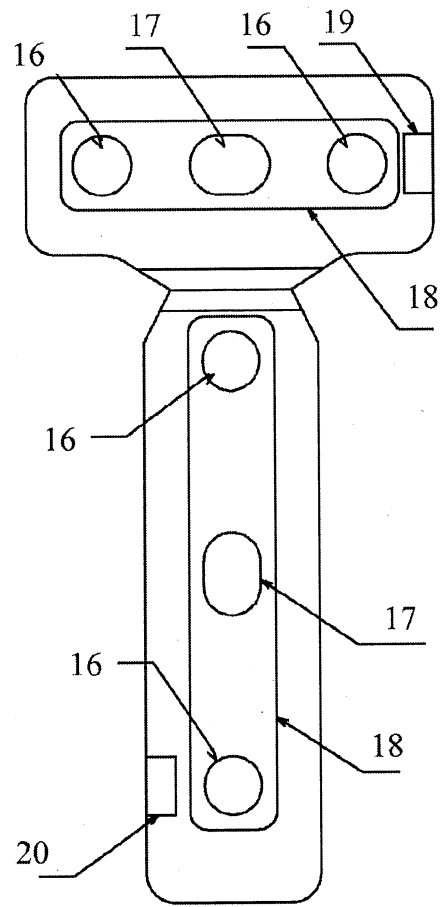


Fig.3c

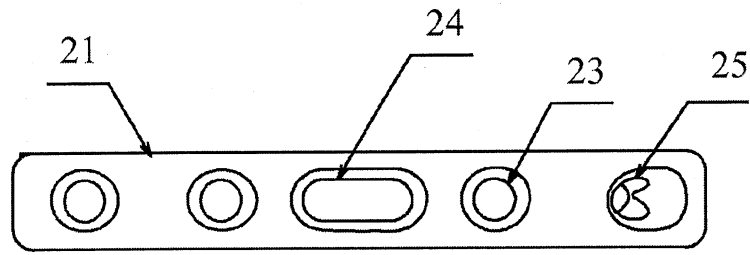


Fig.4a

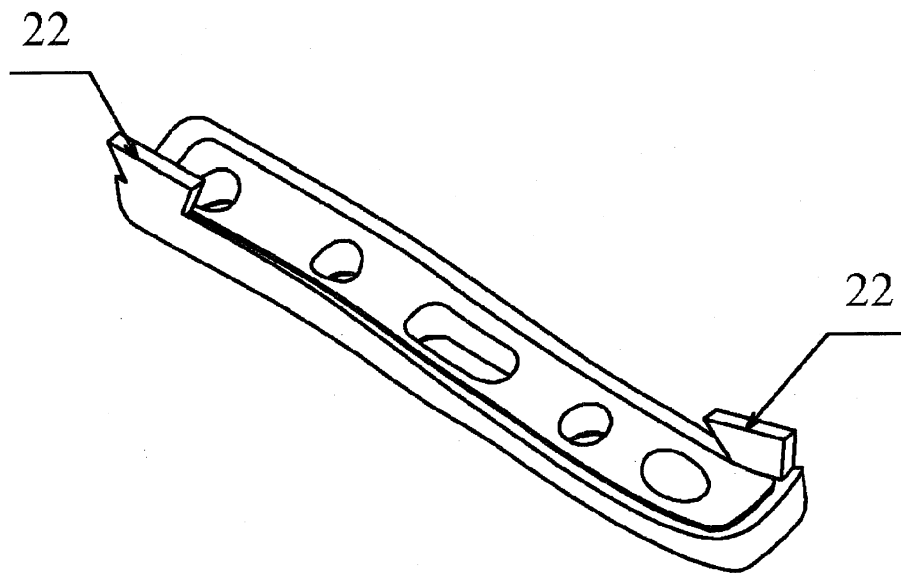


Fig.4b



Fig.4c

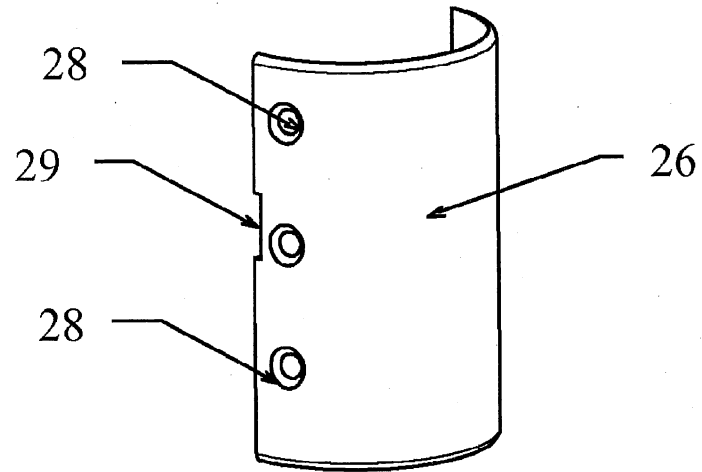


Fig.5a

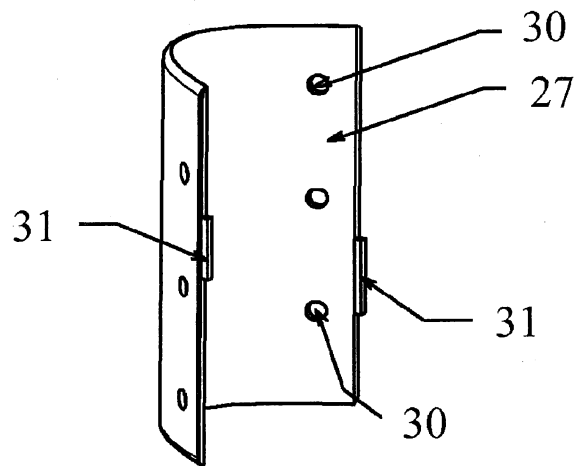


Fig.5b

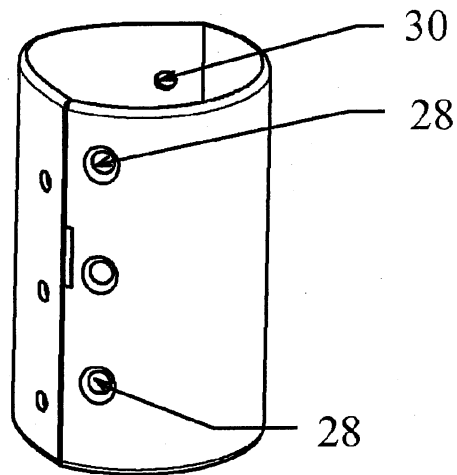


Fig.5c

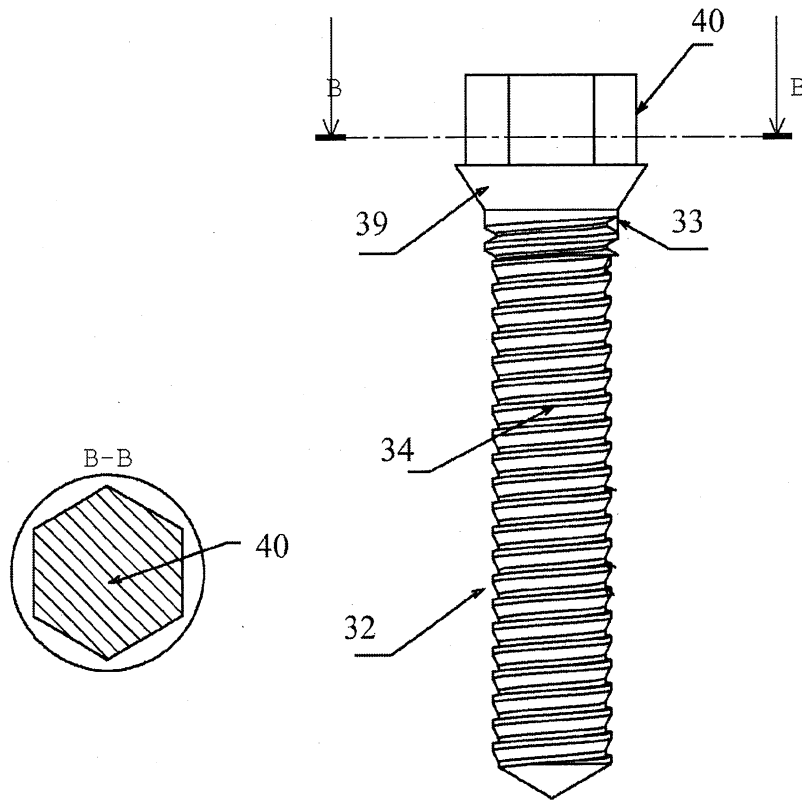


Fig.6a

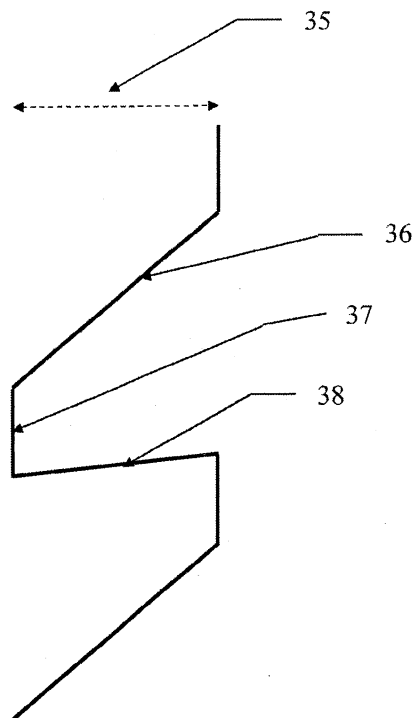


Fig.6b

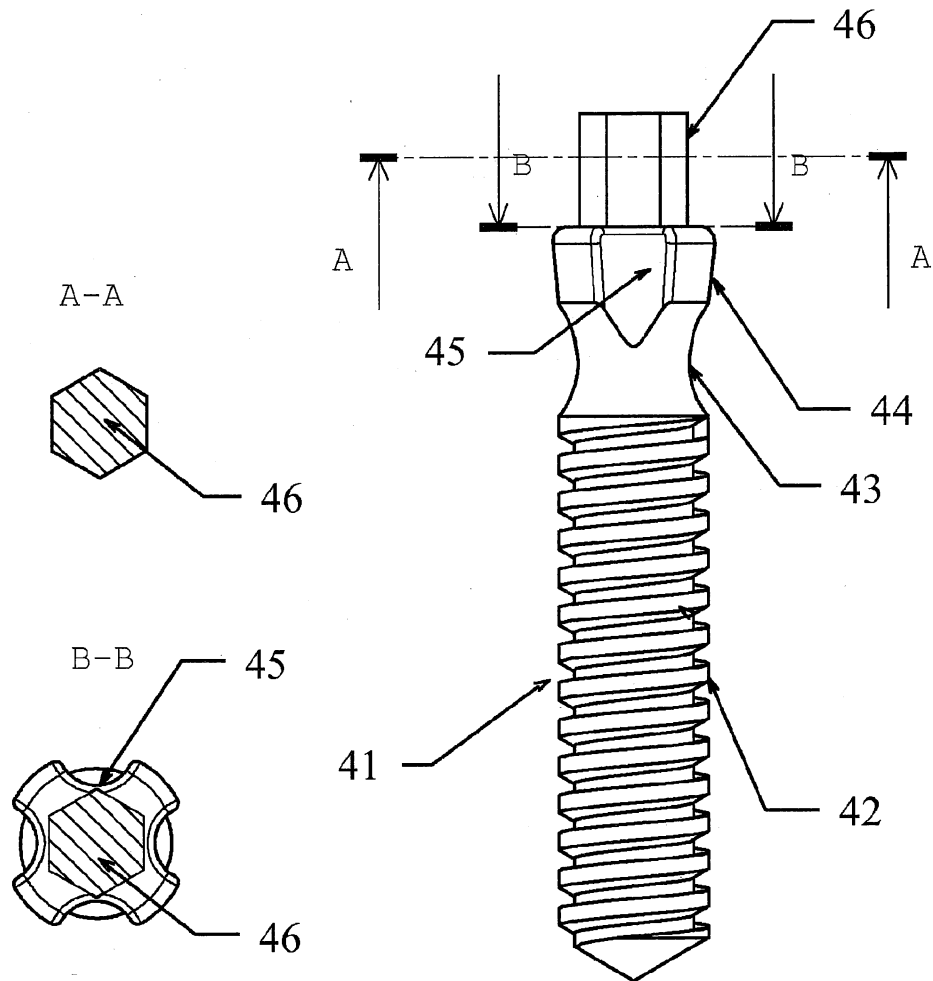


Fig.7

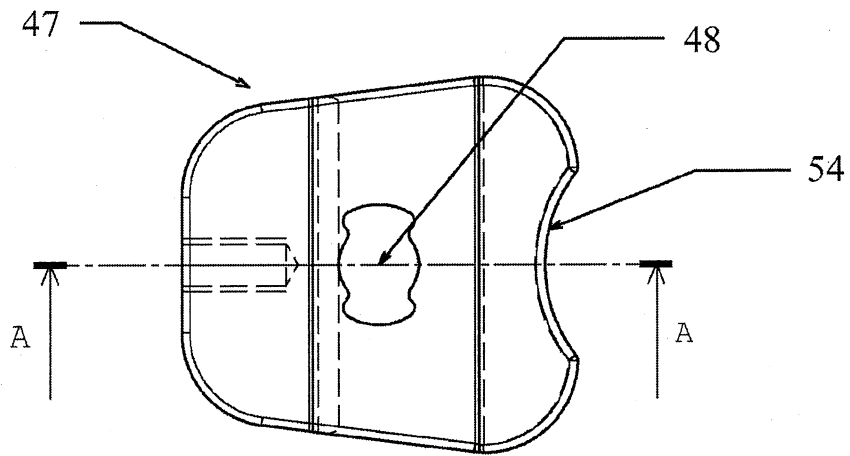


Fig.8a

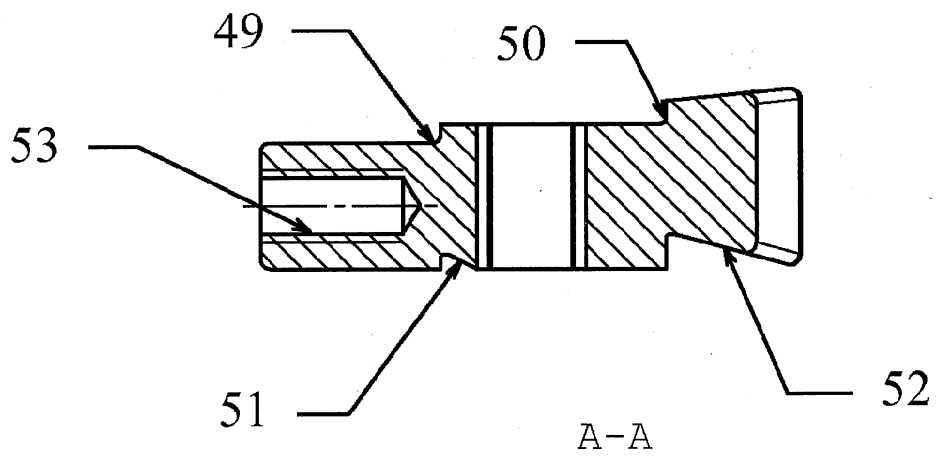


Fig.8b

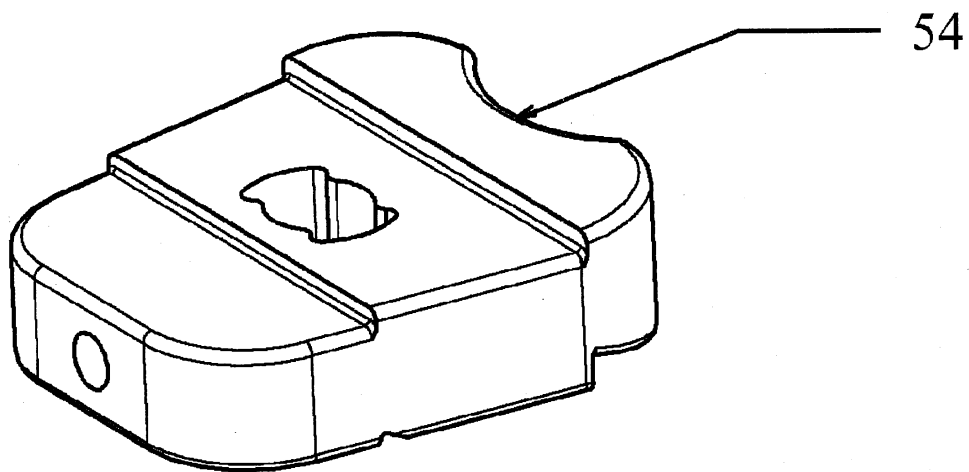
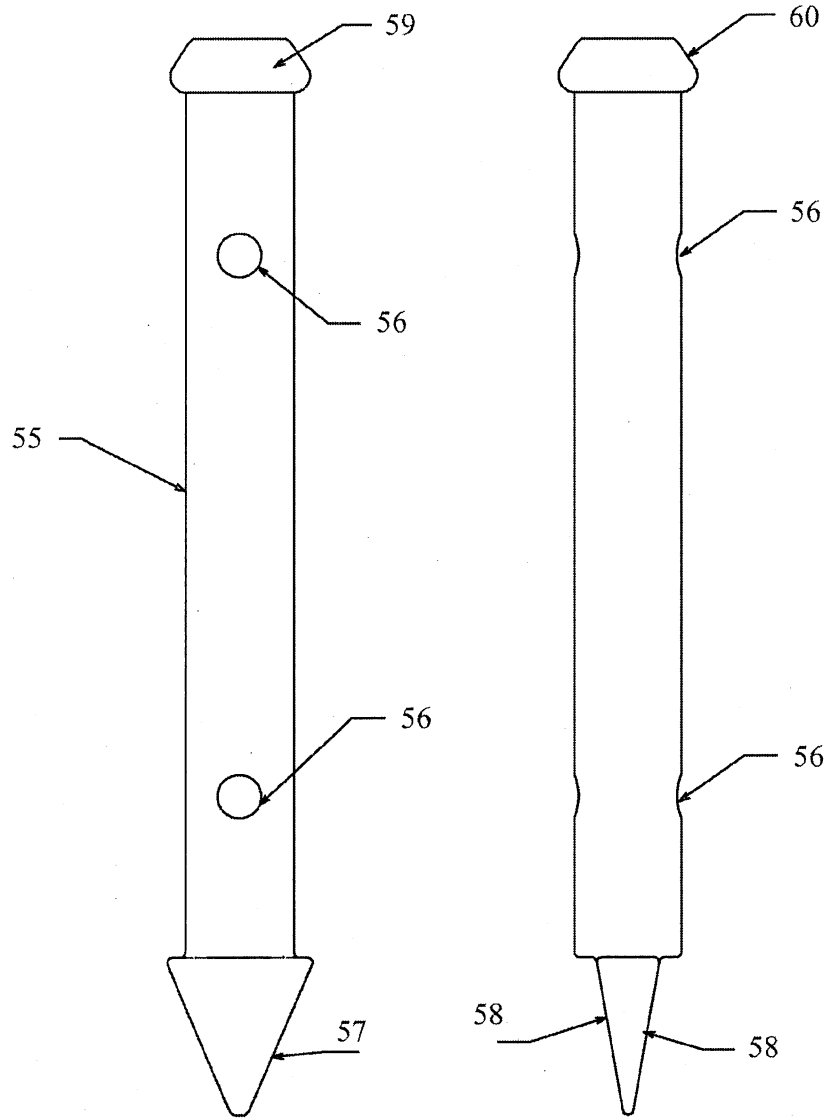
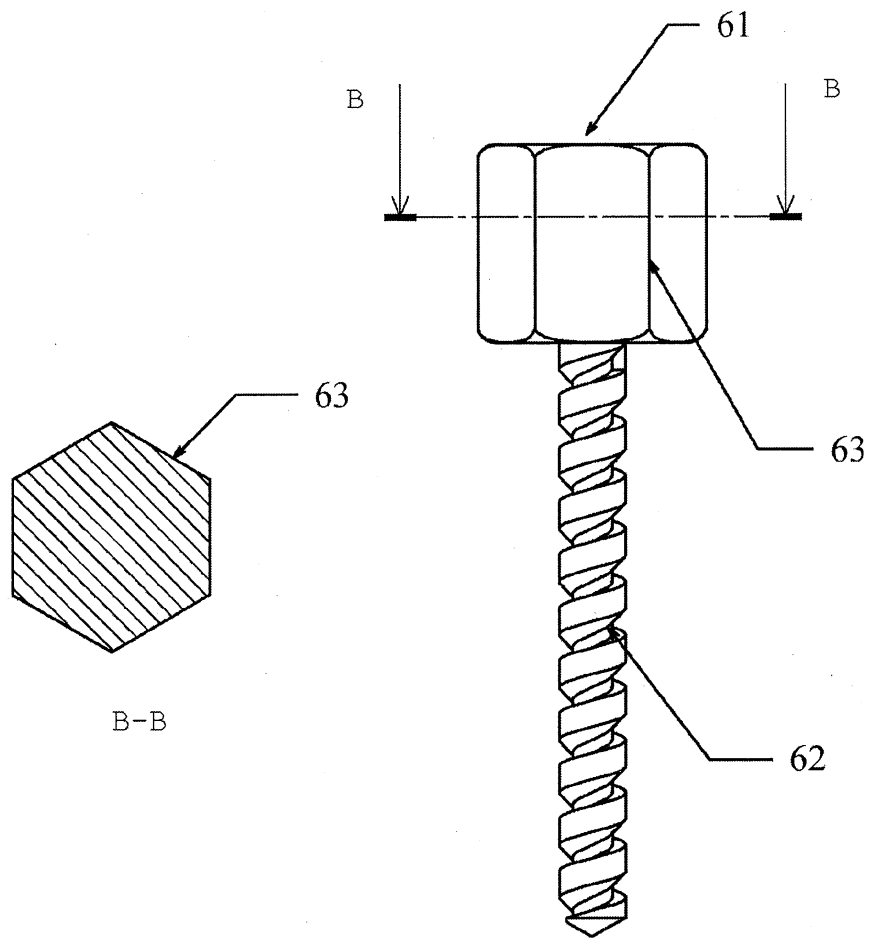


Fig.8c

**Fig.9a****Fig.9b**

**Fig.10**

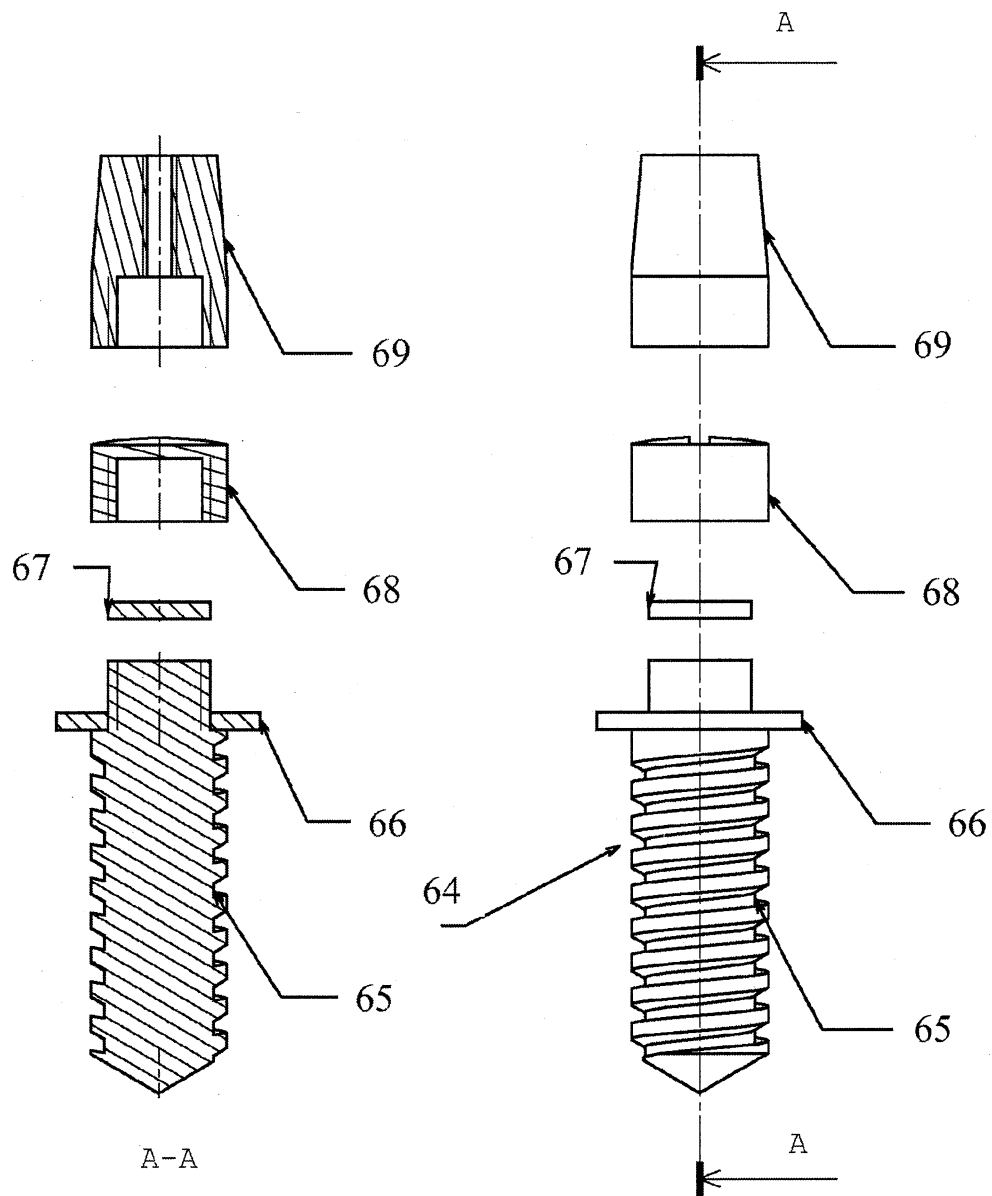


Fig.11a

Fig.11b