

I N Ż Y N I E R I A BIOMATERIAŁÓW

ENGINEERING OF BIOMATERIALS
CZASOPISMO POLSKIEGO STOWARZYSZENIA BIOMATERIAŁÓW

Numer 22
Rok V
ISSN 1429-7248

WRZESIEŃ 2002

WYDAWCA:

Polskie
Stowarzyszenie
Biomateriałów
w Krakowie

KOMITET REDAKCYJNY:

Redaktor naczelny
Stanisław Błazewicz

Sekretarz redakcji,
Skład komputerowy
Augustyn Powroźnik

Redaktor
Elżbieta Godlewska

RADA NAUKOWA:

Jan Ryszard
Dąbrowski

Jan Chłopek

Tadeusz Cieślik

Monika Gierzyńska-
Dolna

Andrzej Górecki

Wojciech Maria Kuś

Jan Marciniak

Stanisław Mazurkiewicz

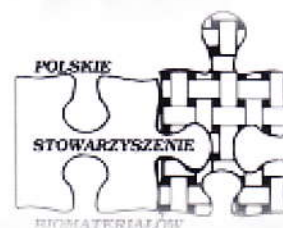
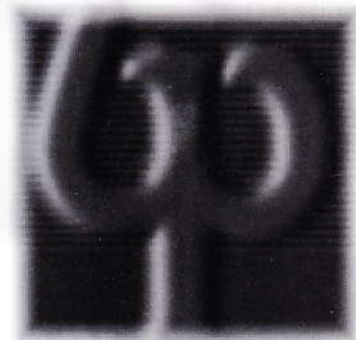
Stanisław Mitura

Roman Pampuch

Bogna Pogorzelska-
Stronczak

ADRES REDAKCJI:

Akademia
Górnictwo-Hutnicza
al. Mickiewicza 30/A-3
30-059 Kraków



SPIS TREŚCI

BIOMATERIAŁY DLA ENDOPROTEZOPLASTYKI STAWÓW 3

JAN R. DĄBROWSKI

KONTROLOWANE UWALNIANIE LEKÓW.
NOWA STRATEGIA W CHEMOTERAPII 12

ZBIGNIEW JREDLIŃSKI, MARIA JUZWA

BIOMATERIAŁY WĘGLOWE W CHIRURGII
KOLANA 16

TADEUSZ TRZASKA

WPŁYW MAKROFAGÓW
NA PROCES DEGRADACJI
POLI (KWASU L-MLEKOWEGO) 23

BARBARA CZAJKOWSKA, JOANNA KOWAL.

CONTENTS

BIOMATERIALS FOR JOINTS
ARTHROPLASTY 3

JAN R. DĄBROWSKI

CONTROLLED DRUG RELEASE NEW
STRATEGY IN CHEMOTHERAPY 12

ZBIGNIEW JEDLIŃSKI, MARIA JUZWA

CARBON BIOMATERIALS IN THE KNEE
SURGERY 16

TADEUSZ TRZASKA

THE EFFECT OF MACROPHAGES
ON THE PROCESS OF POLY
(L-LACTIC ACID) DEGRADATION 23

BARBARA CZAJKOWSKA, JOANNA KOWAL.

BIOMATERIAŁY DLA ENDOPROTEZOPLASTYKI STAWÓW

JAN R. DĄBROWSKI

POLITECHNIKA BIAŁOSTOCKA

Streszczenie

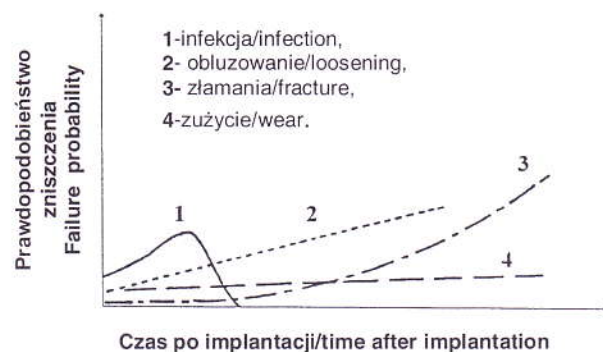
W pracy przedstawiono zarys rozwoju biomateriałów dla endoprotezoplastyki stawów. Omówiono aktualnie stosowane materiały do produkcji endoprotez. Przedstawiono determinanty i kierunki rozwoju nowych biomateriałów. Omówione zostały przyczyny niepowodzeń w endoprotezoplastyce. Zwrócono szczególną uwagę na znaczenie procesów tarcia oraz rozwój biomateriałów na węzły kinematyczne endoprotez. W końcowej części pracy zaprezentowano własną propozycję materiałową w konstrukcji całkowitej protezy stawu biodrowego.

Słowa kluczowe : biomateriały, endoprotezy, biogodność, tribologia

Wprowadzenie

Zmiany chorobowe oraz urazy mechaniczne stawów, mogą prowadzić do niekorzystnych zmian, uniemożliwiających często prawidłową lokomocję człowieka. Dotyczy to szczególnie stawu biodrowego, najczęściej poddawanego rekonstrukcji chirurgicznej. Jedną z coraz szerzej stosowanych metod naprawczych stawów są zabiegi chirurgiczne endoprotezoplastyki, polegające na zastąpieniu chorego stawu sztucznym narządem - endoprotezą. Podstawowe elementy konstrukcyjne sztucznego stawu biodrowego stanowią trzpień - mocowany w kości udowej, zakończony kulistą głową oraz panewka - w kości miedniczej. Mocowanie tych elementów w tkance kostnej może odbywać się za pomocą cementu kostnego lub bez użycia cementu (alloplastyka bezcementowa). Ilość tego typu zabiegów w świecie szacuje się na około 1,7 mln, a w Polsce na kilkanaście tysięcy rocznie. Średni czas eksploatacji endoprotezy stawu biodrowego waha się w granicach 7-10 lat - co nie satysfakcjonuje zarówno pacjenta jak również lekarza. Wśród przyczyn niepowodzeń w endoprotezoplastyce biodra (RYS.1), dominują procesy obluźniania i zniszczenia panewki [1].

Wydaje się, że rozwój endoprotezoplastyki stawów w du-



RYS.1. Przyczyny niepowodzeń w endoprotezoplastyce stawu biodrowego.
FIG.1. Reasons for failure in hip joint arthroplasty.

BIOMATERIALS FOR JOINTS ARTHROPLASTY ...³...

JAN R. DĄBROWSKI

BIAŁYSTOK TECHNICAL UNIVERSITY

Abstract

This is a report on the development of biomaterials used in joint arthroplasty. The latest materials in the manufacture of endoprostheses are described. The problems and methods in the development of new biomaterials as well as the reasons of failure in arthroplasty are described. The causes of friction processes and development of new biomaterials for friction pairs of endoprostheses are treated with special attention. The own materials construction of artificial hip joint is shown in this paper.

Key words : biomaterials, endoprostheses, biocompatibility, tribology

Introduction

Sickness and mechanical changes in human joints can cause problems for the disabled person to move in a normal way. This concerns human hip joints in great part of helped by surgical reconstruction. One of the main methods of this reconstruction are surgeon operations which means replacing the damaged joint with an artificial joint. The main construction elements of artificial hip joint are the stem- inside the hip bone with a spherical head and cup. Installing these elements in the bone tissue can be done with the use of bone cement or without it (no-cement arthroplasty). The number of these operations is thought to be about 1.7 mln world wide and about fifteen thousand per year in Poland. The average time of endoprostheses exploitation is about between seven to ten years and that isn't satisfactory for the patient nor for the doctor. Some of the main causes in failure of hip joint arthroplasty (FIG.1) are the loosening and wear processes of the cup [1].

It would seem that the development of joint arthroplasty in great part depends on material engineering development. However problems which are encountered are mainly connected with high and often hard to achieve the meaning of biofunctionality which is putted over implantation materials. These requirements are [2,3,4] :

- *Biological properties (biocompatibility, biological activity)
- *Mechanical characteristics (strength, fatigue resistance, elasticity, ductility)
- *Surface condition (corrosion resistance, surface morphology)
- *Physical properties (density, thermal conductivity, non-magnetic)
- *Tribological (friction coefficient, wear)
- *Technology (machinability, surface treatment)
- *Price

These requirements will increase as our knowledge of biological systems increases. This knowledge and our mechanical and technological abilities in material technology will define the value of new biomaterials.

zym stopniu zależy od postępów w inżynierii materiałowej. Jednakże trudności które przy tym się napotyka, w dużej mierze związane są z wysokimi, często trudnymi do spełnienia wymogami biofunkcjonalności stawianymi materiałom implantacyjnym. Wymogi te można zakwalifikować do następujących grup [2,3,4] :

- Biologiczne (biogodność, aktywność biologiczna)
- Mechaniczne (wytrzymałość, sprężystość, odporność zmęczeniowa)
- Stan powierzchni (odporność korozyjna, morfologia powierzchni)
- Fizyczne (gęstość, lepkość, przewodność cieplna i elektryczna, właściwości magnetyczne)
- Tribologiczne (odporność na zużycie, współczynnik tarcia)
- Technologiczne (obrabiwalność, kształtowanie powierzchni)
- Cena

Wymogi te będą coraz wyższe, proporcjonalnie do aktualnego stanu wiedzy i poznania układów biologicznych. Ta wiedza oraz możliwości techniczne i technologiczne inżynierii materiałowej będą równocześnie decydować o jakości użytkowej nowych biomateriałów.

Rozwój biomateriałów konstrukcyjnych dla endoprotezoplastyki stawów

Zarys historyczny

W przedstawionym poniżej rysie historycznym rozwoju biomateriałów dla celów endoprotezoplastyki stawów, nie zabrakło również akcentów polskich, związanych głównie z badaniami prowadzonymi przez Prof. Adama Grukę :

- Kość słoniowa (pełna proteza stawu kolanowego) (Gluck T., 1890)
- Folia ze złota (kapa) (Jones R., 1895)
- Kapoplastyka (szkło, tworzywa sztuczne) (Smith-Petersen M.N., 1923)
- Kapoplastyka z Vitalium (Smith-Petersen M.N., 1938)
- Stal nierdzewna (całkowita endoproteza) (Wiles J., 1938)
- Żywyce akrylowe (głowa protezy biodrowej) (Judet J., Judet R., 1946)
- Prof. Adam Gruka, 1949 : kapoplastyka ze srebra, proteza całkowita stawu biodrowego (metalowa panewka, kątowny trzpień)
- Endoprotezy stawu biodrowego ze stopu Vitalium (Mc Kee G.K., Watson-Farrar J., Moore A.T., Thompson F., 1950...60)
- Protezy ceramiczne z tlenku glinu (Boutin P., 1972)
- "LOW FRICTION ARTHROPLASTY" (Charnley J., 1971)
- Układ tarcowy (głowa/panewka) z teflonu (PTFE) (1956)
- Układ tarcowy : stal nierdzewna / PTFE
- Układ tarcowy : metal / UHMWPE (1963)

Przełom w endoprotezoplastyce stawów człowieka stanowiła, opracowana przez Prof. J. Charnley'a koncepcja, tzw. "low friction arthroplasty" [5]. Istotą jej był dobór odpowiednich materiałów na węzły tarcia sztucznych stawów, charakteryzujących się niskimi oporami ruchu i odpornością na zużycie tribologiczne wraz z innymi wymogami biofunkcjonalności [6,7].

Aktualnie stosowane materiały

Najczęściej obecnie stosowane materiały do wytwarzania endoprotez, to : stale austenityczne, stopy tytanu, kobaltu, ceramika korundowa (rzadziej cyrkonowa) oraz polietylen o dużej gęstości (UHMWPE) [4,8]. Z uwagi na wysoką reaktywność tytanu i jego stopów oraz skłonność do szczepień o charakterze adhezyjnym, z materiałów tych nie wykonuje się elementów trących endoprotez. Znalazły one zastosowanie głównie do produkcji trzpieni oraz na

Development of construction biomaterials for joints arthroplasty

Historical outline

It is to insist on polish sign in development of biomaterials for artificial joints mainly on Prof. Gruka's works.

- Ivory (artificial knee joint, Gluck T., 1890)
- Gold-foil (cope-alloplasty, Jones R., 1895)
- Cope-alloplasty (glass, polymers, Smith-Petersen M.N., 1923)
- Cope-alloplasty with Vitalium alloys (Smith-Petersen M.N., 1938)
- Stainless steel (hip joint endoprosthesis, Wiles P., 1938)
- Acrylic polymers (head of endoprosthesis, Judet R., Judet J., 1946)
- Prof. Adam Gruka, 1949 (cope-alloplasty with silver foils, hip joint endoprosthesis)
- Artificial joints aus Vitalium-type alloys (Mc Kee G.K., Watson-Farrar J., Moore A.T., Thompson F., 1950...60)
- Ceramic endoprostheses aus Al₂O₃ (Boutin P., 1972)
- LOW FRICTION ARTHROPLASTY (Charnley J., 1971)
- Friction pair (head/cup):- poli-tetra fluorethylene (PTFE)
- Friction pair:stainless steel/PTFE
- Friction pair : metal/poliethylene (ultra high molecular weight PE)

A very important point in human joint arthroplasty was the conception elaborated by J.Charnley the so called "low friction arthroplasty" [5]. The main points of that conception were choosing the proper components for friction pairs of artificial joints which should have a low movement resistance and wear intensity as well as other biofunctionality abilities [6,7].

Presently used materials

The most commonly used materials for the manufacture of endoprostheses are : austenitic stainless steel, Co-base alloys, titanium and titanium alloys, ceramics (mainly aluminium oxide- type) and UHMWPE (ultra high molecular weight polyethylene) [4,8]. Because of titanium's high level of reactivity this material is not used as a component for friction pairs of endoprostheses. It's used as a material for the production of stems and PE - cup covering. However the many advantages of titanium alloys is widely researched with the aim modifying the tribiological characteristics of these alloys. All kinds of components can be made of steel and Co-base alloys when heads and cups are made of ceramics. The list of components used for artificial joints manufacture is shown in TABLE 1.

Austenitic steels

Implantation steel in accordance with ISO 5832/1-1908(F) contain 0,008...0,02% carbon, 16...21% chromium, 9...16% nickel and 2...3% molybdenum additive. Chemical composition of these steels is presented in TABLE 2. Despite the elements listed in TABLE 2 there are other elements which can influence the stability of austenitic structure.

Titanium alloys

Titanium in medicine is mostly used as raw metal and as alloys. The classification of titanium alloys is based on structural definition. There are three types of structures: alpha, beta, alpha + beta. Alloys elements such as iron, chromium, aluminium increase it's mechanical durability and influence the temperature of polymorphic changes. The elements such as oxygen, nitrogen, carbon can stabilize the alpha phase. Molybdenum, niobium, vanadium stabilize the beta phase. Through the suitable choice of alloy elements it is possible to achieve a one-phase structure : alpha or beta or a two-phase : alpha + beta. This last change is most common in bone surgery. More works about the use of titanium alloys with one-phase beta have been published lately [2,9]. The chemical composition of some titanium alloys is

Trzpień Stem	Głowa Head	Panewka Cup	Zużycie ¹⁾ , [μm/rok] Wear ¹⁾ , [μm/rok]	Dostępność endoprotez ²⁾ Availability ²⁾
Stale austenityczne Austenitic steels	Stale austenityczne Austenitic steels	PE ³⁾ Stale austenityczne Austenitic steels		+++ +
Stopy kobaltowe Cobalt alloys	Stopy kobaltowe	PE Stopy kobaltowe Cobalt alloys	100 ...300 10...300	++++ +
Stopy tytanu Titanium alloys	Ti6Al7Nb /OHD ⁴⁾	PE		+
	Al ₂ O ₃	PE Al ₂ O ₃	5...150 1...6	+++ ++

1) Dane literaturowe/Literature data; 2) ++++ - najczęściej stosowana/mostly used;
3) PE = polietylen/polyethylene (UHMW PE=ultra high molecular weight PE); 4) OHD = oxygen diffusion hardening

TABELA 1. Materiały konstrukcyjne na elementy endoprotez stawu biodrowego.

TABLE 1. Materials for endoprostheses manufacture

pokrycia (koszyczki) polietylenowych panewek. Jednakże, liczne walory użytkowe stopów tytanu sprawiają, że prowadzone są szeroko zakrojone badania w kierunku modyfikacji charakterystyk tribologicznych tego typu stopów (TABELA 1). Ze stali oraz stopów kobaltowych typu Vitalium (Co-Cr-Mo) mogą być wykonywane wszystkie elementy sztucznego stawu, a z ceramiki głowy i panewki endoprotez. Ze zestawienie materiałów konstrukcyjnych do wytwarzania endoprotez stawu biodrowego, zamieszczone jest w TABELI 1.

Stale austenityczne

Stale te, zgodnie z normą ISO5832/1-1908(F), zawierają od 0,008% do 0,02% węgla, 16% do 21% chromu i od 9% do 16% niklu oraz dodatek molibdenu - w granicach 2% do 3%. W TABELI 2 przedstawiono skład chemiczny niektórych gatunków stali implantacyjnych.

Gatunek / Grade/	C [% max]	Mn [% max]	Si [% max]	P [% max]	S [% max]	Cr [%]	Ni [%]	Mo [%]	Inne / Other [%]
00H17N14M2A	0,03	2,0	0,8	0,025	0,010	16,5-18,5	13,0-15,0	2,0-3,0	-
316L	0,03	-	-	-	-	17,0	14,0	2,5	-
316LV	0,02	1,7	0,57	0,025	0,003	17,4	13,6	2,8	-
X2CrNiMoN18 13 3	0,03	2,0	1,0	0,025	0,010	17,0-18,5	13,0-14,5	2,7-3,2	N = 0,14-0,22
X2CrNiMoN18 15 3	0,03	2,0	1,0	0,025	0,010	17,0-18,5	13,5-15,5	2,7-3,2	N _{max} 0,10
X2CrNiMoN18 15 4	0,03	2,0	1,0	0,025	0,010	17,0-18,5	14,0-16,0	2,7-3,2	N = 0,10-0,20
REX 734	0,08	3,5	0,75	0,025	0,010	16,5-18,5	9,0	-	N=0,43
P2000*	0,15	12-16	-	-	-	16-20	-	2,5-4,5	N=1,0

*Oznaczenie nowej stali nieobjętej normą ISO / *until now not standardized as implant alloys

TABELA 2. Skład chemiczny niektórych stali implantacyjnych.

TABLE 2. Chemical composition of steel implants.

Oprócz wyżej wymienionych pierwiastków w stopie mogą się znajdować inne dodatki, wpływające przede wszystkim na stabilność struktury austenitycznej.

Stopy tytanu

W medycynie tytan znalazł zastosowanie w postaci czystego metalu i w postaci stopów. Klasyfikację stopów tytanu oparto na kryterium strukturalnym. Wyróżnia się trzy rodzaje struktur: jednofazowa - α, jednofazowa - β, dwufazowa - α+β. Pierwiastki stopowe, takie jak: żelazo, chrom, glin, tworzące roztwory stałe w tytanie, zwiększają jego wytrzymałość mechaniczną oraz wpływają na położenie temperatury przemiany polimorficznej. Pierwiastki międzywęzłowe: tlen, azot, węgiel - stabilizują fazę α. Molibden, niob, wanad - stabilizują fazę β. Glin w stopie zmniejsza przede wszystkim jego ciężar, stabilizuje fazę α, polepsza obrabialność oraz obniża plastyczność i temperaturę prze-

presented in TABLE 3.

The Ti-Al-V - alloys are most commonly used in bone surgery. Two-phase Ti-6Al-4V - alloys coming up as cast alloys. Their thermal treatment involves the heating over temperature in which phases beta or alpha plus beta exist, keeping the material at this temperature and then fast cooling. Two-phase titanium alloys are also hardened by mechanical treatment. The most common method of this treatment is the heat wrought process. The heating of the material is done at a temperature of between 750-1000°C in inert atmosphere.

Cobalt-base alloys

In 1907 Elwood Haynes-a pioneer in the USA car industry achieved a patent on cobalt-chromium-base alloys. It was used in car and dentistry equipment production [10]. In 1929 in the Austenal Laboratory Co-Cr-Mo-alloys as Vitalium were manufactured. During the next few years this material was used in dental prosthetic and orthopedic surgery.

It is known that investigation results on cobalt-base alloys published in 1943 by Paffenbarger [11] were of great meaning world wide for use of these biomaterials. There

are cast and wrought Co-Cr-Mo- alloys. The chemical composition of some of these alloys is shown in TABLE 4. These alloys are solid solutions of components in cobalt type Al-RSC(Co-alpha) or hexagonal structure (Co-ε). It is usually made with use of heat treatment so that we have a one-phase structure of Co-alpha. Chromium as a main part of these alloys guarantees corrosion resistance. Molibden with is usually situated in matrix prevents corrosion, friction and increases of energy mistake in order of EBU matrix. Cast Co-alloys have less(over to 0.025%) chromium and molibdenum. These alloys content more nickel, wolframium and less niobum and titanium [12,13,14]. It can be quite controversial because of the biological tolerance of these kind of alloys and unsatisfactory durability against wear processes [15,16]. Because of the greater mechanical durability of wrought Co-base alloys the higher corrosion resistance of these alloys there are more and more frequently used in bone surgery [4,17].

TABLE 5 presents the mechanical properties of the most widely used implant alloys. It should be pointed out that about a two times higher E-modulus of titanium alloys in

Gatunek / Kind	C [% max]	Al. [%]	Zr [%]	O [%max]	V [%]	Fe [%max]	Nb [%]	N [%max]	H [%max]	Ti [%]
Ti-6Al-4V	0,08	5,5-6,75		0,13	3,5-4,5	0,3	–	0,05	0,015	reszta
Ti-6Al-7Nb	0,08	5,5-6,5		0,20	–	0,25	6,5-7,5	0,05	0,009	reszta
Ti-13Nb-13Zr	–	–	13	–	–	–	13	–	–	reszta

TABELA 3. Skład chemiczny wybranych stopów tytanu.

TABLE 3. Chemical composition of titanium implant alloys.

miany martenzytycznej Ms. Poprzez odpowiedni dobór pierwiastków stopowych można uzyskać strukturę jednofazową α lub β lub dwufazową $\alpha+\beta$. Ta ostatnia znalazła największe zastosowanie w chirurgii kostnej. Ostatnio ukazuje się coraz więcej publikacji na temat zastosowania stopów tytanu o strukturze jednofazowej β [2,9]. W TABELI 3 przedstawiono skład chemiczny niektórych stopów implantacyjnych tytanu.

Dla potrzeb endoprotezoplastyki stawów najczęściej stosuje się stop Ti-Al-V. Stopy dwufazowe typu Ti-6Al-4V, otrzymane w postaci odlewów, poddaje się obróbce cieplnej, głównie przesycaniu i starzeniu. Zabieg ten polega na nagrzaniu stopu do temperatury w której istnieją fazy β lub $\alpha+\beta$, wygrzaniu w tej temperaturze i szybkim chłodzeniu. W wyniku tak przeprowadzonego zabiegu uzyskujemy strukturę, w której fazą metastabilną jest roztwór stały α , który wydzielając się w procesie starzenia umacnia stop. Starzenie odbywa się w zakresie temperatur 400÷600°C. Struktura i właściwości stopu uzyskane w wyniku tego procesu zależą głównie od dyspersji i rozmieszczenia fazy α oraz od stosunku ilościowego faz α i β . Dwufazowe stopy tytanu są również poddawane procesom umocnienia przez odkształcenie plastyczne na zimno. Kucie na gorąco stopu jest najbardziej rozpowszechnionym procesem ich przeróbki plastycznej. Nagrzewanie materiału prowadzone jest w zakresie temperatur 750-1000°C, w atmosferze obojętnej. Proces przebiega dwustopniowo: w pierwszym etapie stopień odkształcenia wynosi 20%÷0% i dopiero zniszczenie struktury dendrytycznej pozwala w drugim etapie na stosowanie większego gniotu - do 70%. Bezpośrednio po kuciu materiał należy wyżarzać w temperaturze rzędu 650-920°C.

comparison to other metallic implants. It is highly important in body adaptation of those biomaterials [18]. Titanium and its alloys are qualified as implant materials of the greatest corrosion resistance and biocompatibility although there are many doubts [19,20]. Titanium and vanadium have been found in the tissue near the artificial elements [19,21,22].

When biocompatibility of Co- and Ti-base implant alloys are compared it has been observed that cobalt alloys inhibit the activity of leucocytes [23]. It is shown in works [24,25] that despite a lower toxicity of titanium alloys in relation to Vitalium, titanium alloys can cause much more serious bone infections. TABLE 6 shows the data about the availability of the most common implant materials. As it was mentioned above the most common biomaterials used in hip joints arthroplasty are metal or ceramic heads and cups made of polyethylene (UHMWPE). Polyethylene used for artificial joints (Chirulen, Hylamer, Enduron) should have specific properties described in ISO 5834. Ceramic components of artificial joints are mostly made of aluminium oxide (Al_2O_3). Ceramic prostheses proposed by Boutin [26] was the beginning of full-scale research on the development of ceramic endoprostheses. The high potential abilities of biological ceramics is thanks to its mechanical strength, wear and corrosion resistance, good biocompatibility which enables us to develop such biomaterials - mainly aluminium- [27], zirconium- [28] and hydroxyapatite [29] ceramics. A serious disadvantage of these materials is the high price and not so good fatigue resistance [30].

Clinical experiments show that the success of arthroplasty relies on the durability of kinematic pair of artificial joints (head/cup) in great part. Many Authors agree with the dependency between durability and friction and wear of these elements [31,32].

It should be pointed out that products of overuse of polyethylene (UHMWPE) cups can hurry the processes of bone resorption which can lead to implants loosening

Nazwa stopu Grade	C [% max]	Cr [%]	Fe [% max]	Mn [% max]	Mo [%]	Ni [%]	Si [% max]	Co [%]	Inne/others [%]
VITALIUM (CoCrMo odlewn./cast)	0,35	26,5-30,0	1,0	1,0	5,0-7,0	max 1,0	1,0	reszta balance	–
HS-25 (CoCrW NiMo odlewn./cast)	0,15	19,0-21,0	3,0	2,0	4,5-7,0	9,0-11,0	1,0	reszta balance	W=14,0 ÷ 16
PROTASUL-10 (CoCrNiMo plast./wrought)	0,25	19,0-21,0	1,0	0,15	9,0-10,5	33,0-37,0	0,15	reszta balance	Ti max 1,0 P max 0,04 S max 0,3
PROTASUL-21 (CoCrMo – plast./wrought)	0,25	26,5-30,0	1,0	1,0	5,0-7,0	max 1,0	1,0	reszta balance	P max 0,015 S max 1,0

TABELA 4. Skład chemiczny stopów kobaltu przeznaczonych na implanty dokostne.
TABLE 4. Chemical composition of cobalt-base implant alloys

Stopy kobaltu

W 1907 roku Elwood Haynes, pionier amerykańskiego przemysłu samochodowego, uzyskał patent na stopy kobaltowo-chromowe. Znalazły one zastosowanie w przemyśle samochodowym oraz do wytwarzania instrumentarium stomatologicznego [10]. W 1929 roku w Laboratorium Austenal w USA opracowano odlewniczy stop Co-Cr-Mo, znany pod handlową nazwą Vitalium. Materiał ten w następnych latach został z powodzeniem zastosowany w protetyce stomatologicznej i ortopedii. Przyjmuje się, że wyniki badań stopów kobaltowych, opublikowane w 1943 roku

[33,34]. Replacement of polyethylene cups on metallic or ceramic ones isn't wide-spread as of now. It is worth mentioning that for the first time in 1938 scientists tried to use the endoprosthesis with stainless steel head and cups [35]. The use of cobalt alloys Vitalium type by McKee Farrar was the next step in the development of arthroplasty. However clinical experience for many years shows that metal / polyethylene friction pair are more durable than their metallic substitutes [36]. A high number of loosening of metallic endoprostheses is caused mainly by a high level of friction forces in metal/metal-type prostheses. Despite that there

Własności fizyczne Properties		Co-Cr-Mo Stop odlewniczy Cast	MP-35N Kuty na gorąco Wrought	Ti-6Al-4V	REX 734
$Re_{0,2}$	[MPa]	515	965	895	840
Rm	[MPa]	725	1205	1000	1060
Wydłużenie / Elongation, A_5	[%]	9	25	10	30
Wytrzymałość zmęczeniowa / Fatigue resistance,	[MPa]	290	515	540	420
Moduł Younga / E Modulus	[GPa]	240	210	110	210

TABELA 5. Właściwości mechaniczne wybranych stopów implantacyjnych.
TABLE 5. Mechanical properties of implant materials.

przez Paffenbargera i wsp. [11], stanowiły znaczący wkład w umocnieniu znaczenia klinicznego tego typu biomateriałów.

Ze względu na sposób otrzymywania, stopy kobaltu możemy podzielić na odlewnicze i do przeróbki plastycznej. Skład chemiczny niektórych stopów kobaltowych na implanty dokostne przedstawiony został w TABELI 4.

Stopy te tworzą roztwory stałe różnowęzłowe składników stopowych w kobalcie typu A1-RSC (Co- α) lub o strukturze heksagonalnej zwartej (Co- ϵ). Dąży się, najczęściej na drodze obróbki cieplnej, do uzyskania jednofazowej struktury z siecią krystalograficzną Co- α . Chrom, jako główny dodatek stopowy zapewnia odpowiednią odporność korozyjną. Molibden, równomiernie rozmieszczony w osnowie, zapobiega powstawaniu korozji wżerowej, podwyższa żaroodporność, odporność na ścieranie oraz, w pewnym zakresie jego występowania, podwyższa energię błędu ułożenia EBU osnowy. Węgiel obniża temperaturę przemiany M_s , odporność korozyjną oraz umacnia metaliczną osnowę stopu poprzez tworzenie z chromem i molibdenem węglików [12]. Odlewnicze stopy kobaltu zawierają mniej węgla (do 0,025%), chromu oraz molibdenu. Zwiększono natomiast zawartość niklu, wolframu oraz wprowadzono dodatkowe, nieznaczne ilości niobu i tytanu [13,14]. Pewne kontrowersje, z uwagi na zawartość niklu, może budzić biotolerancja takich stopów oraz niewystarczająca wytrzymałość na pękanie zmęczeniowe [15,16]. Znacznie większa wytrzymałość mechaniczna stopów kobaltowych przerabianych plastycznie w porównaniu z odlewniczymi oraz większa odporność na korozję wżerową i szczelinową sprawia, że coraz szersze zastosowanie dla celów implantacji dokostnej znajdują stopy do przeróbki plastycznej [4,17].

are still many advantages for a such arthroplasty. It was found that the number of wear products was a lot smaller than in metal/PE implants. Also the intensity of tissue reactions was lower in metal/metal implants [37]. This is encouraged research on metal/metal-type arthroplasty mainly on the modification of their triobiological characteristics [38].

Development of biomaterials for joint arthroplasty

In the development of biomaterials used for arthroplasty purposes we can point out :

- *Biocompatibility
- *Mechanical strenght
- *Biomechanical adjusting in bone tissue
- *Triobiological characteristics

A lack of toxic reactions on the surrounding tissues and the tolerance of biomaterials by human cells are the main goals of biomaterials [3,39]. These characteristics are connected with corrosion resistance of biomaterials and their bioelectric agreement [4]. Unfortunately, materials used for purposes of arthroplasty at a higher or lower level are not accepted biocompatibility. There are many reports in the literature about toxicity of such metalls as : chromium, wanadium, iron, nickel and their negative influence on the human body. Titanium-ions release can cause allergy or around the implant inflammatory reactions. It was found that titanium has an influence on endotoxic characterics of cytokines. All that can cause biomechanical destabilizing of titanium implants [19,24,40]. Also there are many problems with Al^{+3} ions. Because of hydrolitic processes they can appear in the surrounding tissue from the surface of the implants .They are thought to be responsible for brain damage or processes responsible for hardening and shapening blood vessles [41].

Grupa	Gatunek / Kind	Norma ISO	Dostępność	Cena	Uwagi
Stale Steels	316L REX 734 P 2000	5832-1 5832-9 (DIN 1.4452)	++++ +++ ----	Niska / low Średnia / medium Średnia / medium	szeroko stosowana / common steel wzrost zastosowania / increasing applic. na etapie badań / not yet approved
Stopy kobaltu Co-base alloys	CoCr28Mo6 CoCrMoNi(MP35N)	5832-9 5832-6	++++ ++++	Wysoka / high Wysoka / high	szeroko stosowany / preferably used stosowany / used
Stopy tytanu Ti-base alloys	TiAl6V4 (ELI) TiAl6Nb7 TiNb13Zr13	5832-3 5832-11 -	++++ +++ ----	Średnia / medium Średnia / medium Wysoka / high	szeroko stosowany / preferably used stosowany w USA / used in USA na etapie badań / not available in Europe

TABELA 6. Dostępność biomateriałów metalicznych [2].
TABLE 6. Availability and price of implant materials.

W TABELI 5 zestawiono dane dotyczące właściwości mechanicznych najczęściej stosowanych stopów implantacyjnych. Na uwagę zasługuje dwukrotnie wyższa elastyczność stopów tytanu w porównaniu z pozostałymi stopami implantacyjnymi. Ma to korzystne znaczenie w odniesieniu do adaptacji tkankowej takich biomateriałów [18]. Tytan i jego stopy kwalifikuje się do materiałów implantacyjnych o najwyż-

Implant materials should have high parameters of durability, mostly wear durability and proper elasticity [2,4,7]. High differences in E-Modulus between bone and implant materials cause non-proper weight caring when bone/implant contact occurs. It has a direct influence on durability in these kind of conections. This motivated research for isoelastic endoprosthesis - with similar elasticity to that of the bone. But relations of bone/implant are more important that non-changing flexibility modules of the implant. Research on this problem is possible thanks to the proper geometry of stems or by using materials with gradient of elasticity similar to bone/implant contact area.

szej odporności korozyjnej i biogodności, chociaż istnieje tu wiele wątpliwości [19,20]. W tkankach wokół wszczepów tytanowych obserwuje się znaczne ilości tytanu i wanadu [19, 21], mogące inicjować stany zapalne [22].

W badaniach porównawczych biogodności implantacyjnych stopów kobaltu oraz tytanu stwierdzono, że to te pierwsze korzystnie hamują proliferację limfocytów krwi obwodowej [23]. W pracach [24,25] wskazuje się, że pomimo niższej toksyczności stopów tytanu w stosunku do odpowiedników kobaltowych, te pierwsze zdolne są do wywołania znacznie intensywniejszych procesów zapalnych w kości. W TABELI 6 zestawione zostały dane dotyczące dostępności metalicznych stopów implantacyjnych.

Jak już wspomniano, najczęściej stosowanym układem tarczowym w endoprotezach stawu biodrowego, jest metaliczna bądź ceramiczna głowa i panewka z polietylenu (UHMWPE). Polietylen na panewki sztucznego stawu (Chirulen, Hylamer, Enduron) powinien odpowiadać wymogom normy ISO 5834. Ceramiczne elementy endoprotez najczęściej wykonywane są z tlenku glinu (Al_2O_3). Wprowadzenie przez Boutina pełnej protezy ceramicznej z tlenku glinu [26], było początkiem intensywnych badań w kierunku rozwoju endoprotez ceramicznych. Takie cechy bioceramiki, jak m.in.: wysoka wytrzymałość na ściskanie, odporność na zużycie tribologiczne, brak oddziaływania korozyjnego z otaczającymi tkankami oraz bardzo dobra biogodność, stwarzają potencjalnie duże możliwości rozwoju i aplikacji tych materiałów dla celów endoprotezoplastyki - głównie ceramiki glinowej [27], cyrkonowej [28] oraz hydroksyapatytowej [29]. Poważną wadą tych materiałów są relatywnie wysokie koszty wytwarzania oraz niewystarczająca odporność na pękanie zmęczeniowe [30].

Doświadczenia kliniczne wskazują, że powodzenie endoprotezoplastyki w dużym stopniu zależy od trwałości eksploatacyjnej węzła kinematycznego sztucznego stawu - głowa / panewka. Liczne doniesienia literaturowe potwierdzają dominujący wpływ procesów tarcia i zużycia węzłów kinematycznych endoprotez na ich trwałość [31,32]. Wskazuje się przy tym, że produkty zużycia panewek polietylenowych mogą wzmagać procesy resorpcji i lizy kości - co w konsekwencji prowadzi do obłuzowania implantów [33,34]. Zamiana panewki polietylenowej na metaliczną bądź ceramiczną nie znalazła jak dotychczas szerszego zastosowania w praktyce klinicznej. Należy przy tym zaznaczyć, że po raz pierwszy w 1938 roku podjęto próby wprowadzenia do praktyki klinicznej endoprotezy z głową i panewką wykonanymi ze stali nierdzewnej [35]. Zastosowanie stopów kobaltowych typu Co-Cr-Mo w endoprotezach metalicznych opracowanych przez McKee Farrar, stanowiło następny krok w rozwoju tego typu endoprotezoplastyki. Jednakże, wieloletnie doświadczenia kliniczne wskazują na większą trwałość endoprotez typu metal / polietylen, w porównaniu z protezami metalicznymi [36]. Zbyt duża liczba obłuzowań protez metalicznych związana jest głównie z dużymi oporami ruchu pary kinematycznej metal/metal. Jednocześnie wskazuje się na wiele zalet endoprotez metalicznych. Stwierdzono, że ilość produktów zużycia w tego typu protezach była wielokrotnie mniejsza w porównaniu z układem metal / PE. Również natężenie reakcji tkankowych było mniejsze wokół implantów metal / metal [36,37]. Stanowi to zachętę dla dalszych prac nad protezami metalicznymi, szczególnie w kierunku modyfikacji ich charakterystyk tribologicznych [38].

Rozwój biomateriałów dla endoprotezoplastyki stawów

W rozwoju materiałów dla endoprotezoplastyki można wyróżnić następujące główne determinanty:

Generally, there are non and cemented arthroplasty. When estimating the pros and cons of this kind of surgical intervention the sort and quality of bone cement as well as the preparation of the implant surface for non cemented endoprotheses should be mentioned. Most common in use bone cements based on acrylic polymers are known for their many disadvantages mainly toxicity of monomers and high temperature of hardening. There might be a solution in the research of bioactive, calcium/phosphorus-type cements and their composites [42,43,44], with great influence of polish researchers [45]. Surface treatment of endoprotheses is the goal for their biological activation for a better connection between bone and implant. This is achieved by manufacture of outspread (porous) surface or of bioactive thin layers mostly based on bioglass and ceramic. Surface porosity with correct parameters is mainly made by means of vacuum plasma spraying (VPS) of metallic or ceramic powders. Also plasma methods can be used to form of thin layers of bioactive materials on implant surfaces [46]. But many problems can be encountered when doing so. It is possible to find in the literature data about durability decreasing of titanium stems after covering with hydroxyapatite [47]. The chemical changes in this layer can have a bad influence on the connection between implant and bone. There are also many doubts about adhesion between sprayed layer and metallic stem [47].

The influence of friction and wear processes of kinematic connections in endoprotheses (head/cup) on their exploitation time is obvious. It appears that development in joint arthropasty relies on improvements of material technology and constructional aspects of friction pairs of joint endoprotheses.

The main tendency in the development of constructional biomaterials for joint arthroplasty is connected with physical and chemical modifications of the ones that are being used and research on new materials:

- Polyethylene
 - chemical modification (Chae I. Yim, Kwi J. Lee)
 - technology (Huber J., Plitz W., Oka M., Muratoglu O. K.)
 - surface porosity (Pinchuk L., Tsvetkova E.)
- Metallic alloys: Co-Cr-Mo, Ti(Al, V, Zr, Nb, Ta, Mo), steels (316L, REX734, P2000)
 - new alloys (Kramer K.-H., Plitz W., Ciper W. M.)
 - surface modification (Van Ray J., Gil F., Vancoille E., Cigada A.)
- Ceramics / powder metallurgy
 - ZrO_2 (Murray M., Pryce A.)
 - Si_3N_4 (Ikeuchi K., Ohashi M.)
 - sinter: Co-Cr-Mo, Ti and alloys (Becker B., Bolton J., Politechnika Białostocka)
- Composites
 - polymers, v.e.. CFRP (carbon fibre reinforced plastic) (Scheller G.)
 - metallic (Politechnika Białostocka)

Research on metallic components, especially steel implants and titanium alloys is rather advanced new steel implants shouldn't consist of toxic nickel but with nitrogen, chromium, magnesium, with high corrosion resistance and mechanical strength. New developed stells (P 2000, Panacea, Macrofer 2515 MoN) is awaiting for certification [2]. A tendency for new Ti-alloys development is connected with changes in its structure and chemical composition. It is achieved by eliminating aluminium and vanadium from these alloys, replacing it with others like: Zr, Nb, Ta, Mo, Pt. A new Ti-alloys should more biocompatible with higher corrosion resistance and mechanical strength. It is tried to achieved one-phase structures - beta type(Ti-15Mo, Ti-15Mo-3Nb-2Si) or similar to beta(Ti-13Nb-13Zr) [2].

Development of ceramic materials, mostly based on ZrO_2 and Si_3N_4 has a goal in research a new biomaterials for

- Biogodność
- Właściwości mechaniczne
- Mocowanie biomechaniczne w tkance kostnej
- Charakterystyki tribologiczne

Brak oddziaływania toksycznego na otaczające tkanki jak też tolerancja biomateriału przez organizm stanowią podstawowe wymogi stawiane biomateriałom [3,39]. Cechy te w dużym stopniu związane są z podatnością na korozję danego materiału oraz jego zgodnością bioelektroniczną [4]. Niestety, stosowane obecnie dla celów endoprotezoplastyki materiały, aczkolwiek w różnym stopniu, nie wykazują oczekiwanej biogodności. Jest wiele doniesień literaturowych o szkodliwym oddziaływaniu metali na organizm, szczególnie takich jak: chrom, wanad, nikiel, żelazo. Wydzielanie się jonów tytanu, z uważanych za najbardziej biogodne endoprotez tytanowych, może powodować alergię lub reakcję okołowszczepową. Stwierdzono także, że tytan ma wpływ na różnicowanie i aktywność osteoklastów oraz wywiera działanie endotoksyczne indukujące cytokiny. Wszystkie te czynniki mogą prowadzić do destabilizacji biomechanicznej endoprotez tytanowych [19,24,40]. Również jonom glinowym Al^{+3} przypisuje się szereg niekorzystnych oddziaływań. W wyniku procesów hydrolytycznych mogą przenikać z powierzchni implantów ceramicznych do otaczającego środowiska komórkowego. Przypisuje się im udział w inicjacji schorzeń mózgu o charakterze demencyjnym, osteomalacji glinowej (m.in. bóle mięśni, zmiany strukturalne kości) czy wreszcie wpływ na procesy twardnienia i usztywnienia naczyń krwionośnych [41].

Materiały implantacyjne powinny charakteryzować się wysokimi parametrami wytrzymałościowymi, szczególnie odpornością zmęczeniową i właściwą sprężystością [2,4,7]. Znaczne różnice w sprężystości kości i materiałów implantacyjnych wpływają na nierównomierność przenoszenia obciążeń w kontakcie implant/kość. Ma to bezpośredni wpływ na trwałość takich połączeń. Stanowiło to impuls do badań w kierunku tzw. endoprotez izoelastycznych - o zbliżonych do kości modułach sprężystości. Wydaje się jednak, że ważniejszym w tym przypadku są nie tyle wartości stałych sprężystości materiału elementów endoprotezy, ile relacje sztywności elementów układu implant/kość. Realizacja tego zagadnienia jest możliwa bądź poprzez właściwe projektowanie geometryczne elementów endoprotezy bądź zastosowanie materiałów z rozkładem gradientowym sztywności, zbliżonym do pożądaných wartości w obszarze kontaktowym implantu z kością.

Z uwagi na sposób mocowania implantów w kości, zabiegi endoprotezoplastyki prowadzi się z użyciem bądź bez cementu kostnego. Pomijając omawianie wad i zalet takich technik implantacji, należy podkreślić znaczenie rodzaju i jakości cementów kostnych oraz przygotowania powierzchni elementów endoprotez bezcementowych. Najczęściej używane cementy kostne, na bazie polimerów akrylowych, cechuje szereg wad, szczególnie: toksyczność monomerów, kruchość, kurczliwość, wysoka temperatura w czasie utwardzania. Perspektywicznymi wydają się być badania nad opracowaniem cementów bioaktywnych [42], fosforanowo-wapniowych [43,44] i kompozytów na ich bazie, z widocznym udziałem polskich badaczy [45]. Kształtowanie powierzchni endoprotez bezcementowych ma na celu jej aktywację powierzchniową, w kierunku uruchomienia biologicznych procesów mocowania implantu w kości. Realizuje się to przez kształtowanie powierzchni rozwiniętej (porowatej) bądź utworzenie warstewki materiałów bioaktywnych, głównie na bazie bioaktywnych i ceramiki apatytowej. Porowatość powierzchniową o ustalonych parametrach najczęściej uzyskuje się metodami nanoszenia plazmowego (Vacuum Plasma Spraying)) proszków

friction elements of endoprostheses. These materials have a better tribological parameters and fatigue resistance in compare to aluminium-base ceramics. There is something optimistic concerning the construction of whole kinematic couple (head/cup) of hip joint endoprosthesis from sintered silicium nitride (Si_3N_4) [49].

In purpose to improve of tribiological characteristics of friction elements in joints arthroplasty wide-spreaded researches are held on surface modification of these elements. There are many methods in use: ion implantation [50], with use of wear-resistance thin layers which are formulate by means of PVD and CVD methods [51]. The great expectations are connected with application of polymer-base and ceramic composites for friction elements of endoprostheses [52,53,54]. The literature data show on possibilities of using of powders metallurgy for a such materials manufacture [55]. Important advantage of this way is possibility of getting composite materials with wanted properties of biofunctionality.

There are also works in the Material Science Department of the Bialystok Technical University on development of porous implant biomaterials manufactured by means of powder metallurgy [56]. The have been obtained many of composites materials based on Co-Cr-Mo - alloy with powder fullers - friction modifier additives. The composites with silicium nitride had the best tribological characteristics. The cup of hip joint endoprosthesis has been made from this material - with the stem of carbon/carbon type composite and the head from the solid (cast) Co-Cr-Mo - alloy. This endoprosthesis has been shown on FIG.2.

Acknowledgments

Financial support from the State Committee for Scientific Research (KBN) under the research grant No 7 T08D 030 21 is gratefully acknowledged.

Piśmiennictwo

References

- [1] Recum A.: Handbook of biomaterials evaluation-scientific, technical and clinical testing of implant materials. Macmillan, New York 1986
- [2] Kramer K.-H.: Implants for surgery - a survey on metallic materials. In: Materials for medical engineering, Band 2, Euromat'99, München, Wiley-VCH Verlag 1999, 9729
- [3] Pod red. Nałęcz M.: Problemy biocybernetyki i inżynierii biomechanicznej. Tom biomateriały, Wyd. Kom. i Łączn., Warszawa 1990
- [4] Marciniak J.: Biomateriały w chirurgii kostnej. Wyd. Politechniki Śląskiej, Gliwice 1992
- [5] Charnley J.: Total hip replacement by low friction arthroplasty, Clin.Orthop., 72, 1970, 7-21
- [6] Dumbleton J.H.: Tribology of natural and artificial Joints. Tribology series 3. Els.Sci.Publ.Co., Amsterdam-Oxford-New York 1983
- [7] Balin A., Taborek J.: Wpływ cech materiałowych i konstrukcyjnych komponentów stawu biodrowego na jego biofunkcjonalność. Mat. Konf. "Nowe Materiały i Technologie dla Medycyny", Częstochowa 1995, 61-69
- [8] Plitz W.: Technologie des künstlichen Gelenkersatzes, Renningen-Malmsheim, Expert Verlag 1994
- [9] Khan M.A., Williams R.L., Williams D.F.: Titanium alloys-corrosion and wear studies in vitro. Proc. 5th World Biomaterials Congress, Toronto 1996, 480
- [10] Cohen J.: Metal implants:historical background and biological response to implantation. In: Biomaterials in reconstructive surgery. Red.Rubin L.R., Bosby, St.Luis 1983
- [11] Kobylecki W., Bojar Z., Mizak K.: Badania porównawcze stopów chrom-kobalt molibden. Prot. Stom., 6, 1986, 296-308
- [12] Bojar Z.: Analiza wpływu struktury na odporność korozyjną i mechanizm pęknięcia stopów kobaltu typu Vitalium. Rozprawa habilitacyjna WAT, Warszawa, 1992.
- [13] Weroński A.: Strukturalne uwarunkowania stosowania biomateriałów w chirurgii (część II). Przegląd Mechaniczny, 21, 1988, 10-24.

metalicznych i ceramicznych. Mocowanie takich implantów w kości następuje w wyniku przrastania porów tkanką kostną [46]. Również metodami plazmowymi nanosi się warstewki materiałów bioaktywnych. Należy jednak liczyć się z problemami, związanymi z tą techniką nanoszenia. W literaturze publikowane są dane dotyczące osłabienia wytrzymałości zmęczeniowej trzpieni tytanowych po zabiegach pokrycia plazmowego hydroksyapatytem [47]. Ponadto, hydroksyapatyt w płazmie ulega częściowej amorfizacji, łącznie ze zmianami chemicznymi, co może niekorzystnie wpływać na jakość połączenia implant/kość [48]. Istnieje również wiele zastrzeżeń dotyczących trwałości połączenia napylonej warstewki z rdzeniem metalicznym [47].

Wpływ warunków pracy węzłów kinematycznych endoprotez stawów na ich trwałość eksploatacyjną jest oczywisty. Wydaje się, że postęp w endoprotezoplastyce stawów, w kontekście wydłużenia czasu do zabiegów realloplastyki, zależy głównie od rozwiązań materiałowo-technologicznych i konstrukcyjnych węzłów tarcia endoprotez.

Ogólne tendencje rozwoju biomateriałów konstrukcyjnych dla endoprotezoplastyki związane są modyfikacją fizykochemiczną dotychczas stosowanych oraz rozwojem nowych materiałów:

- Polietylen
 - modyfikacja chemiczna (Chae I. Yim, Kwi J. Lee)
 - metody technologiczne (Huber J., Plitz W., Oka M., Muratoglu O.K.)
 - porowatość powierzchniowa (Pinchuk L., Tsvetkova E.)
- Stopy metaliczne: Co-Cr-Mo, Ti(Al, V, Zr, Nb, Ta, Mo), stale (316L, REX734, P2000)
 - nowe stopy (Kramer K.-H., Plitz W., Cipera W.M.)
 - modyfikacja powierzchni (Van Ray J., Gil F., Vancoille E., Cigada A.)
- Ceramika / metalurgia proszków
 - cyrkonowa (Murray M., Pryce A.)
 - azotek krzemu (Ikeuchi K., Ohashi M.)
 - spieki: Co-Cr-Mo, Ti i jego stopy (Becker B., Bolton J., Politechnika Białostocka)
- Kompozyty
 - polimerowe, np. CFRP (carbon fibre reinforced plastic) (Scheller G.)
 - metaliczne (Politechnika Białostocka)

W obszarze tworzyw metalicznych prowadzone są intensywne badania w kierunku opracowania nowych stopów, szczególnie stali i stopów tytanu. W odniesieniu do stali rozwija się stopy bez zawartości toksycznego niklu, z azotem, chromem, magnezem - o wysokiej odporności korozyjnej i parametrach wytrzymałościowych. Duże nadzieje wiąże się z już opracowanymi stopami (P 2000, Panacea, Macrofer 2515MoN), które oczekują na certyfikaty dopuszczeniowe [2]. Tendencje rozwojowe stopów tytanu dotyczą zmian strukturalnych i składu chemicznego. Dąży się do eliminacji z tych stopów glinu i wanadu, z zamianą na takie pierwiastki stopowe, jak: cyrkon (Zr), niob (Nb), tantal (Ta), molibden (Mo) i platyna (Pt). Wprowadzenie tych pierwiastków generalnie podwyższa biogodność takich stopów, ich odporność korozyjną i parametry wytrzymałościowe. Dąży się przy tym do kształtowania struktury jednofazowej, typu β (Ti-15Mo, Ti-15Mo-3Nb-2Si) bądź bliskiej β (Ti-13Nb-13Zr) [2].

Rozwój materiałów ceramicznych, szczególnie na bazie ZrO_2 i Si_3N_4 , ma na celu opracowanie nowych biomateriałów na elementy węzłów tarcia endoprotez. Materiały te charakteryzują się większą odpornością na pękanie zmęczeniowe i lepszymi charakterystykami tribologicznymi w porównaniu z ceramiką glinową. Można mieć zastrzeżenia do ceramiki cyrkonowej, z uwagi na promieniotwórczość od pierwiastków akcesorycznych. Natomiast za

[14] Weroński A., Surowska B., Cieślak M.: Struktura i właściwości stopu kobaltu na endoprotezy. *Inżynieria Materiałowa*, 5, 1990, 111-115.

[15] Miller E.H., Shastri R., Shih C.-I.: Fracture failure of forged Vitalium prosthesis. *J. Bone Joint Surg.*, 64-A, 1982, 1359-1363.

[16] Woolson S.T., Milbauer J.P., Bobyn J. D., Yue S., Maloney W.J.: Fatigue fracture of a forged cobalt-chromium-molybdenum femoral component inserted with cement. *J. Bone Joint Surg.*, 12, 1997 1842-1848.

[17] Kunze E.: Fatigue and corrosion fatigue testing of hip joint endoprosthesis in air and in NaCl-solution. *Werkstoffe und Korrosion*, 38, 1987, 757-762.

[18] Severson S., Vernino A.R., Caudill R., Holt R., Church C., Davis A.: Effect of early exposure on the integration of dental implants in the baboon: Part I-Clinical findings at uncovering. *Int.J.Periodontics Restorative Dent.*, 20, 2000, 161-171

[19] Moran C.A., Mullick F.G., Ishak K.G.: Identification of titanium in human tissues.: Probable role in pathologic processes. *Hum.Pathol.*, 22, 1991, 450-456

[20] Witt J.D., Swann M.: Metal wear and tissue response in failed titanium alloy total hip replacements. *J.Bone Joint Surg.*, 73B, 1991, 559-564

[21] Ektessabi A.M., Otsuka T., Tsuboi Y., Yokoyama K., Albrektsson T., Sennerby L., Johansson C.: Quantitative measurement of metal ion release from orthopedic and dental implants. *Proc.5th World Biomaterials Congress, Toronto 1996*, 450

[22] Johansson C., Sennerby L., Albrektsson T.: A removal torque and histomorphometric study of bone tissue reactions to commercially pure titanium and Vitalium implants. *Int.J.Oral Maxillofac.Surg.*, 22, 1993, 20-26

[23] Faleiro C., Godinho I., Reus U., de Sousa M.: Cobalt-chromium-molybdenum but not titanium -6aluminium-4vanadium alloy discs inhibit human T cell activation in vitro. *BioMetals*, 9, 1996, 321-26

[24] Haynes D.G., Rogers S.D., Hay S.: The differences in toxicity and release of bone resorbing mediators induced by titanium and cobalt -chromium alloy wear particles. *J.Bone Joint Surg.*, 75A, 1993, 825-34

[25] Maloney W.J., Smith R.L., Castro F., Schurman D.J.: Fibroblast response to metallic debris in vitro: Enzyme induction, cell proliferation and toxicity. *J.Bone Joint Surg.*, 75A, 1993, 835-42

[26] Boutin P.: Arthroplastie totale de la hanche par prothese en alumine fritte: etude experimentale et premieres applications cliniques. *Rev.Chir.Orthop.*, 58, 1972, 229?246

[27] Boutin P.M.: A view of 15-years results using the alumina-alumina hip joint prostheses. In: *Ceramics in clinical application*, Edited by P.Vicenzini, Elsevier, New York 1987

[28] Murray M.G.S., Pryce A.: A physical, chemical and medical evaluation of a retrieved Zyrano^x zirconia femoral head 11/2 years after implantation. *Proc.5th World Biomaterials Congress, Toronto 1996*, 798

[29] De Groot K.: Clinical application of calcium phosphate biomaterials - review. *Ceram. Int.*, 19, 1993, 363-374

[30] Mittelmeier H., Hanser U., Sitz W.: Materialfehler und Abriebsverhalten der Keramik Prothesen. In: Mittelmeier H., Heisel J.: 10 Jahre Erfahrungen mit Keramik-Hüftendoprothesen. *Medizinisch-Literarische Verlagsgesellschaft, München 1986*, 127-138

[31] Dąbrowski J.R.: Aspekty tribologiczne stawów człowieka, *Tri-bologia*, 1, 1994, 54-63

[32] Isaac G.I., Wroblewski B.M., Atkinson J.R., Dowson A.: Tribological study of retrieved hip prostheses, *Clin.Orthop.Rel.Res.*, 276, 1992, 115-125

[33] Amstutz H.C., Campbell P., Kossovsky N., Clarke I.C.: Mechanism and clinical significance of wear debris-induced osteolysis, *Clin.Orthop.Rel.Res.*, 276, 1992, 7-18

[34] Willert H.G., Bertram H., Buchhorn G.H.: Osteolysis in alloarthroplasty of the hip: the role of ultra - high molecular weight polyethylene wear particles, *Clin.Orthop.Rel.Res.*, 258, 1990, 95-107

[35] Amstutz H.C., Grigoris P.: Metal on metal bearings in hip arthroplasty. *Clin.Orthop.*, 329, 1996, 11-34

[36] Mc Kellop H., Park S.-H., Chiesa R., Lu B., Normand P., Doorn P., Amstutz H.: Twenty- year wear analysis of retrieved metal-metal hip prostheses, *Proc. 5th World Biomaterials Congress, Toronto 1996*, 854

[37] Dorn P.F., Mirra J.M., Campbell P.A., Dorr L.D., Van Sambeck K.J.M., Amstutz H.: Pathology of metal on metal total hip prostheses, *Proc.5th World Biomaterials Congress, Toronto 1996*, 180

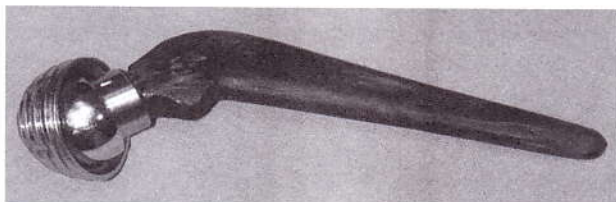
[38] Plitz W., Huber J., Refior H.J.: Experimentelle Untersuchungen an metal-Metal Gleitpaarungen und ihre Wertigkeit hinsich-

optymistyczne należy uznać doniesienia literaturowe o próbach konstrukcji pełnego węzła kinematycznego endoprotezy stawu biodrowego (głowa/panewka) ze spiekane go azotku krzemu [49].

W celu poprawy charakterystyk tribologicznych elementów trących endoprotez, prowadzi się szeroko zakrojone badania w kierunku modyfikacji ich powierzchni. Stosowane są różne metody, m.in. implantacja jonowa [50], za pomocą cienkich warstw odpornych na ścieranie, nanoszonych metodami PVD i CVD [51]. Duże nadzieje wiąże się z aplikacją kompozytów polimerowych i ceramicznych na węzły tarcia endoprotez [52,53,54]. Optymistyczne w tym zakresie są doniesienia literaturowe o możliwości zastosowania metalurgii proszków do wytwarzania tego typu biomateriałów [55]. Ważną zaletą tej techniki jest możliwość otrzymania materiałów kompozytowych o zadanych cechach biofunkcjonalności [7,39], np. poprzez wprowadzenie dodatków tribologicznych, substancji bioaktywnych, czy też leków. Obecność porowatości w takich biomateriałach może wzmacniać procesy osteoindukcji.

W Katedrze Materiałoznawstwa Politechniki Białostockiej prowadzone są również prace badawcze w kierunku otrzymania porowatych biomateriałów implantacyjnych metodami metalurgii proszków [56]. Otrzymano już i zbadano szereg materiałów kompozytowych na bazie stopu Co-Cr-Mo z proszkowymi wypełniaczami - dodatkami smarowymi. Najlepszymi właściwościami tribologicznymi charakteryzowały się kompozyty z udziałem azotku krzemu (Si₃N₄). Z takiego kompozytu wykonano panewkę protezy stawu biodrowego - z trzpieniem kompozytowym typu węgiel/węgiel (AGH w Krakowie) oraz główką z litego stopu Co-Cr-Mo (Politechnika Częstochowska). Zdjęcie takiej endoprotezy przedstawione jest na RYS.2.

Zaplanowano dalsze badania takiej endoprotezy, głównie w kierunku oceny parametrów wytrzymałościowych i adaptacji tkankowej.



RYS.2. Prototyp całkowitej protezy stawu biodrowego

FIG.2. Prototype of hip joint endoprosthesis
New research on this kind of endoprosthesis mainly

Podziękowania

Praca finansowana przez KBN - projekt badawczy nr TTO8D 03021

tlich eines zu erwartenden in-vivo Verhaltens. Der Orthopäde, 26, 1997,

135-141

[39] Cordey J.: Biofunctionality and biomechanics of implant. In: Biomaterials - hard tissue repair and replacement. Els.SciPubl., 1992, 235-245

[40] Yanmig B. et.al.: The role of adherent endotoxin in stimulation of osteoclast differentiation by orthopaedic wear particles. ASBMR, T 047, 1988

[41] Długaszek M., Graczyk A.: Glin a zdrowie człowieka. Schorzenia spowodowane obecnością glinu w organizmie człowieka. Magazyn Medyczny, 5, 1988, 6-7.

[42] Saito M., Shibuya T., Hino K., Nakashima T., Ochi T.: The development of new bioactive cement. Proc.5th World Biomaterials Congress, Toronto 1996, 44

[43] Lemaitre J.: Calcium phosphate cements for medical use: state of the art and perspectives of development. Silic.Ind., 3, 1987, 141-146

[44] Kokubo T.: Bioactive bone cement based on CaO-SiO₂-P₂O₅ glass. J.Am.Ceram.Soc., 74, 1991, 1739-41

[45] Polesiński Z., Karaś J., Święcki Z., Ciolek L.: Badania nad syntezą cementów apatytowych dla ortopedii. Mat.I Symposium "Inżynieria Ortopedyczna i Protetyczna IOP'97, Białystok 1997, 483-490

[46] Mainard D., Galois L., Bordij K., Clement D., Delagoutte J.P.: Bone ingrowth into porous ceramics with different pore sizes. Proc.5th World Biomaterials Congress, Toronto 1996, 429

[47] Evans S.L., Gegson P.I.: The effect of plasma-sprayed hydroxyapatite coating on the fatigue properties of Ti-Al6-V4. Mat.Left., 16, 1993, 270-274

[48] Zyman Z.: Phase and structural changes in hydroxyapatite coatings under heat treatment. Biomaterials, 15, 1994, 451-456

[49] Ikeuchi K., Ohashi M.: Lubrication and wear process in a Si₃N₄-on-Si₃N₄ hip joint. Proc. 5th World Biomaterials Congress, Toronto 1996, 255

[50] Fare S., Brossa F., Paracchini L., Cigada A., Severgnini C., Mutavelli D.: Surface treatment to improve tribological behaviour in hip prostheses. Proc.5th World Biomaterials Congress, Toronto 1996, 779

[51] Van Raay J.J.A.M., Rozing P.M., Van Blitterswijk C.A., Van Haastert R.M., Koerten H.K.: Biocompatibility of wear resistant coatings in orthopedic surgery in vitro test with human fibroblast cell cultures. J.Mat.Sci.: Materials in Medicine, 6, 1995, 80-84

[52] Weber U., Rettig H.: Der Einsatz von Kohlenstoff als Herstellungsmaterial von Endoprothesen. Z.Orthop., 117, 1979, 268-276

[53] Früh H.J., Ascherl R.: Tribologische Eigenschaften von kohlenstoffaserverstärktem Kunststoff (CFK). Experimentelle und klinische Ergebnisse. Der Orthopäde, 2, 1997, 152-159

[54] Scheller G., Schwarz M., Früh H.J., Jani L.: Simulator trials to determine the wear of the combination aluminium oxide ceramic-carbon fibre reinforced plastic (CFRP) used as an insert in a hip socket. Arch. Orthop. Trauma Surg., 119, 1999, 13-17

[55] Becker B.S., Bolton J.D., Youseff M.: Production of porous sintered Co-Cr-Mo alloys for possible surgical implants application. Part 1: Compaction, sintering behaviour and properties. Powder Met., 3, 1995, 201-208

[56] Dąbrowski J.R., Oksiuta Z.: Porowaty materiał implantacyjny z proszku stopu typu Vitalium, Inżynieria Mat., 4, 2000, 174-79

KONTROLOWANE UWALNIANIE LEKÓW. NOWA STRATEGIA W CHEMOTERAPII

ZBIGNIEW JEDLIŃSKI, MARIA JUZWA

CENTRUM CHEMII POLIMERÓW PAN, ZABRZE

Wstep

Zastosowanie chemii w badaniach medycznych stanowi w obecnym stuleciu jeden z głównych interdyscyplinarnych kierunków badań, a wielkie znaczenie w tych badaniach mają biopolimery. Różne grupy biopolimerów zastosowano w systemach kontrolowanego dozowania leków (drug delivery system, DDS), w tym naturalne i syntetyczne polimery jako nośniki leków [1,2]. Lipofilowe polimery ułatwiają transport leku do komórek. Najczęściej stosowanymi jako nośniki leków, z grupy polimerów naturalnych należą: dekstran, lecytyny, kwas hialuronowy, skrobia, a z grupy polimerów syntetycznych: glikol polietylenowy [PEG], kopolimery styrenu i bezwodnika maleinowego [SMA], i inne kopolimery bezwodnika maleinowego, poli(N-hydroksypropyloamid metakrylowy) [HPMA] i różne poliestry [3].

Zastosowanie takich nośników ma na celu zwiększenie efektów terapeutycznych danego leku i zmniejszenie jego szkodliwych działań ubocznych oraz uproszczenie metod dozowania leków.

Tak zwana czasowa kontrola w systemach dozowania leków ma na celu optymalizację i przedłużenie czasu działania danego leku, co ma znaczenie w przypadku leków szybko metabolizowanych i wydalanych z organizmu.

Ważnym zadaniem kontrolowanych systemów dostarczania jest kierowanie leku do tych komórek, które zostały zainfekowane lub narażone na określone działania chorobotwórcze [4-15].

Polimery zastosowane jako nośniki leków winny być wydzielane z organizmu poprzez nerki ewentualnie po ich enzymatycznej degradacji, czyli winny być biodegradowalne jak też biokompatybilne czyli obojętne dla organizmu pacjenta [16,17]. Dotychczas znane polimerowe systemy kontrolowanego dozowania leków (DDS) nie zawsze spełniają te warunki i mają pewne mankamenty jak: 1^o nie są biokompatybilne, 2^o nie funkcjonują w sposób powtarzalny ze względu na ich nieokreśloną ściśle strukturę chemiczną - co ma miejsce najczęściej w przypadkach stosowania wielkocząsteczkowych polimerów naturalnych. W tym artykule przedstawiamy zsyntetyzowany w naszym laboratorium i opisany po raz pierwszy polimer poli[R]-3-hydroksy-*maślan*, wykazujący pełną kompatybilność. Jest to materiał nadający się ze względu na swe cechy fizykochemiczne do zastosowania jako nośnik leków, a ponad to wykazuje także swoją aktywność biologiczną użyteczną w chemoterapii.

Synteza nowego biomimetycznego polimeru

Poli(3-hydroksymasłowy kwas), PHB, należy do dużej grupy naturalnych estrów PHAs, (poli-3-hydroksyalkanolów) obecnych w komórkach różnych mikroorganizmów [18,19].

Dwie grupy naturalnych polimerów mających strukturę poli(3-hydroksymaślanu) (PHB) są obecne w żywych sys-

CONTROLLED DRUG RELEASE. NEW STRATEGY IN CHEMOTHERAPY

ZBIGNIEW JEDLIŃSKI, MARIA JUZWA

POLISH ACADEMY OF SCIENCES,
CENTRE OF POLYMER CHEMISTRY, ZABRZE, POLAND

Introduction

Chemistry for health will be a major goal of chemists activities in this century, therefore a great attention is paid to biopolymers and their potential medical applications. To increase the activity of antitumor drugs many attempts have been aimed at effective increase of drug concentration in target cells. Many kinds of controlled drug delivery systems (DDS) and drug carriers including synthetic and natural polymers, liposomes, micropheres and nanospheres have been proposed as drug carriers [1,2]. Lipophylic or amphiphilic polymers offer the great potential to serve as drug carriers, because they can provide an easy access to human cells. A variety of natural polymers, such as human serum albumin (HSA), dextran, lecithines, hyaluronic acid, as well as synthetic polymers: polyethylene glycol [PEG], poly(styrene-co-maleic anhydride) [SMA], poly(N-hydroxy-propyl-methacrylic amid) [HPMA], poly(divinyl-ether-co-maleic anhydride) [DIVEMA] and many polyesters show good properties when used as carries for cytotoxic drugs [3].

All controlled release systems aim to improve the effectiveness of drug therapy. This improvement can take the form of increasing therapeutic activity compared to the intensity of side effects, reducing the number of drug administrations required during treatment, or eliminating the need for specialized drug administration (e.g., repeated injections).

In temporal control drug delivery systems aim to deliver the drug over an extended duration or at a specific time during treatment. Controlled release over an extended duration is highly beneficial for drugs that are rapidly metabolized and eliminated from the body after administration. With the controlled release system, the rate of drug release matches the rate of drug elimination. A temporally controlled release system would ensure that the maximum possible benefit is derived from the drug.

In distribution control, drug delivery systems aim to target the release of the drug to the precise site of activity within the body.

A large number of classes of drugs can benefit from temporal or distribution controlled release. These classes include chemotherapeutic drugs [4,5] immuno suppressants [6], antiinflammatory agents [7-9], antibiotics [10], opioid antagonists [11], steroids [12], hormones [13], anesthetics [14] and vaccines [15].

Polymers that are naturally excreted from the body are desirable for many controlled release applications [16,17]. These polymers may be excreted directly via the kidneys or may be biodegraded into smaller molecules that are then excreted. Nondegradable polymers are acceptable in applications in which the delivery system can be recovered after drug release (e.g., removal of patch or insert) or for oral applications in which the polymer passes through the gastrointestinal tract.

Some disadvantages of all these systems as: 1° low biocompatibility of synthetic polymers; 2° difficulties in proper

temach:

- Wysokocząsteczkowe poliestry (PHB i jego kopolimery, Mw wynosi ponad sto tysięcy) produkowane w komórkach mikroorganizmów;
- Małocząsteczkowe poliestry PHB (DP 20-120) obecne w komórkach prokariotycznych i eukariotycznych tworzących membrany komórkowe [20]. Tego rodzaju polimery obecne są również w osoczu krwi ludzkiej. Obecność małocząsteczkowych polimerów kwasu 3-hydroksymasłowego (PHB) w ludzkich komórkach i ich rola w procesach życiowych zwróciła uwagę chemików i biologów i podjęto wiele prób otrzymania tych materiałów na drodze syntezy enzymatycznej i chemicznej, gdyż materiały naturalne i otrzymane metodami biotechnologicznymi (fermentacji) nie są jednolite, wykazują znaczny rozrzut mas cząsteczkowych i obecność różnych elementów strukturalnych.

Seebach opracował metodę stopniowej polikondensacji kwasu [R]-3-hydroksymasłowego stosując na każdym etapie polikondensacji sukcesywne blokowanie i odblokowanie grup końcowych. Metodą tą można otrzymać liniowy PHB (o maksymalnej M_n 12 000) i cykliczne oligomery. Jednak jest to metoda czasochłonna i żmudna [21].

Alternatywną dla metody polikondensacji były metody oparte o polimeryzację z otwarciem pierścienia β -butyrolaktonu w obecności różnych inicjatorów koordynacyjnych jak aluminokwasy, dietylen cynku/woda, trietyloaluminium/woda. Stosując te katalizatory uzyskiwano polimery o szerokiej polidispersyjności i architekturze makrocząsteczek, różnej od tej charakterystycznej dla naturalnego PHB. Ponadto inicjatory oparte o metale: Zn, Al, Sn nie gwarantowały uzyskania biokompatybilnego, nie zawierającego śladów tych metali, materiału dla zastosowań w medycynie [22].

W naszym zespole od szeregu lat zajmujemy się chemią poli(3-hydroksymasłanu) - polimeru, który występuje w przyrodzie i jest produkowany w żywych komórkach bakterii, roślin, a także ssaków w tym również w organizmie człowieka, na drodze enzymatycznej. Opracowaliśmy metody kontrolowanej syntezy tego polimeru stosując dwa różne systemy katalityczne.

Pierwsza metoda syntezy opisana przez nas uprzednio oparta była o odkrycie Dye [23] i Edwards'a [24], którzy opisali metodę rozpuszczania metali alkalicznych, głównie potasu i sodu, w aprotycznym rozpuszczalniku (np. THF), zawierającym eter koronowy (np. 18-korona-6) lub kryptand [2.2.2]. Ta metoda pozwala na otrzymaniu roztworów zawierających unikalne supramolekularne roztwory tych metali alkalicznych w postaci rozpuszczonych par jonowych np. $K^+, L/K^-$ ($L = 18\text{-crown-6}$ lub 15-crown-5) i pewną ilość wolnych elektronów.

Modyfikując, w oparciu o badania kinetyki rozpuszczania metalu metodą Dye'a i Edwards'a, uzyskaliśmy roztwory czystych par jonowych bez domieszek elektronów.

Pary jonowe metali alkalicznych zdolne są do przeniesienia pary elektronów [25-27] anionu metalu na cząsteczkę elektrofilu z wytworzeniem odpowiednich karboanionów lub enolano-anionów w wypadku β -butyrolaktonu (SCHEMAT 1).

W przypadku reakcji S-enancjomeru i β -butyrolaktonu użytego w nadmiarze molowym zachodzi polimeryzacja β -butyrolaktanu i wytworzenie poli(kwasu [R]-3-hydroksymasłowego) [27,28] (SCHEMAT 2).

Otrzymany polimer ma strukturę identyczną jak naturalny PHB za wyjątkiem obecności końcowych grup acetoksy zamiast grup -OH obecnych w biomimetycznym poli(kwasie [R]-hydroksymasłowym). Dążąc do otrzymania polimeru o idealnej biomimetycznej strukturze, zastosowano jako inicjator sól sodową kwasu [R]-3-hydroksymasłowego [29]. Otrzymano w ten sposób polimer "na miarę" o identycznej strukturze jak w produkcie naturalnym (SCHEMAT 3).

chemical characterization of high molecular weight natural polymers, forced us to look for some novel biocompatible immuno neutral polymers exhibiting a very precisely defined structure. In this paper we present results of our studies on synthesis of poly(3-hydroxybutanoic acid) used for the first time as drug carrier for preparation of well defined drug-polymer conjugates.

Preparation of novel biomimetic polymers

Poly(3-hydroxybutanoic acid) called also as poly(3-hydroxybutyrate) PHB, belongs to the big family of poly(alkanoates) PHAs, natural polymers produced by various microorganism and stored in the cell cytoplasm in bacterial cells [18,19].

Two types of natural aliphatic polyesters having the structure of poly([R]-3-hydroxybutanoate) (PHB) are present in living systems:

- High-molecular-weight (PHB and copolymers, M_w up to hundred thousands) produced in prokaryotic cells as microbial storage material;

- Low-molecular-weight polymers (DP 20-120) present in prokaryotic and eukaryotic cells, forming complexes with poly(-Ca-phosphate) as building blocks of channels in cell membranes, responsible for ion transport across a membrane [20]. The low-molecular-weight polyesters are present also in human blood plasma.

The presence of low-molecular-weight PHB polymers in living cells and their obvious importance in life processes has attracted attention of chemists and biologists, and a lot of attempts have been made to synthesize analogues of natural PHB using various synthetic methods.

Seebach and his associates have developed an elegant method of PHB preparation using step-by-step polycondensation of [R]-3-hydroxybutanoic acid. However, this procedure is very laborious and time-consuming because protection and deprotection of end groups of the monomer and intermediate oligomers are necessary at each polycondensation step [21].

Another synthetic procedure was based on ring-opening polymerization of β -butyrolactone using organometallic coordinative initiators. However, the resulting polymers exhibit very broad molecular weight distribution and their end groups, are different from those found in natural polymers present in living systems.

Same metalloorganic catalysts have been also employed in synthesis of poly(3-hydroxybutyrate) [22].

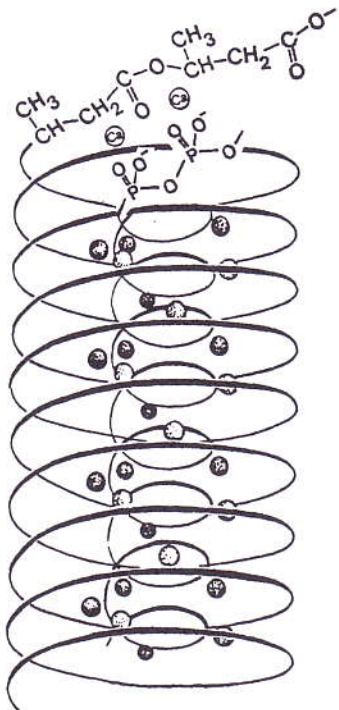
In this paper synthesis of biomimetic analogues of natural PHB are presented using [S]- β -butyrolactone as a monomer and two novel catalyst systems.

In the first method the preparation of the proper catalyst was based on discoveries by Dye [23] and Edwards [24] concerning the dissolution of alkali metals: potassium or sodium in an aprotic solvent, such as THF, containing a macrocyclic organic ligand e.g., 18-crown-6 or cryptand [2.2.2]. The specific procedure enables the preparation of an unique alkali metal supramolecular complex forming in THF solution alkali metal ion pairs, e.g., $K^+, L/K^-$ (where $L = 18\text{-crown-6}$ or 15-crown-5).

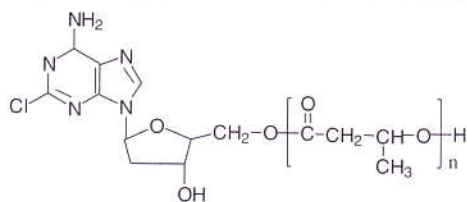
Such alkali metal ion pairs are capable of two electron transfer from the potassium anion towards a suitable substrate, e.g. β -butyrolactone with formation of a biocompatible polymer (SCHEME 1) [25-27].

The strong tendency to two-electron transfer is due to the unusual oxidation state of potassium anion bearing on its outer s orbital a labile electrons doublet screened from the positive potassium nucleus by inner orbitals. Using S-enantiomer of β -butyrolactone as a monomer and potas-

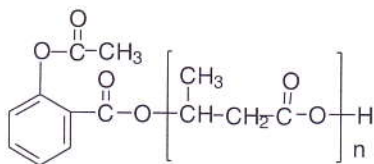
Biodegradable polymers have had a remarkable impact on the science of controlled drug delivery and show an remarkable impact in human health care. The ability to impart bioadhesivity, cell specificity, active drug transport into a biocompatible polymer represents an important synthetic



RYS.1. Struktura kompleksu oligokwasu 3-hydroksymasłowego i polifosforanu Ca
FIG.1. Structure of a P(3-HB)/Ca-PPi complex suggested by Reusch [30].



RYS.2. Przykład koniugatu kladribiny z poli(3-hydroksymasłanem)
FIG.2. Conjugate cladribine with poly(3-hydroxybutyrate)



RYS.3. Przykład koniugatu kwasu acetylosalicylowego z poli(3-hydroksymasłanem)
FIG.3. Conjugate acetylsalicylic acid with poly(3-hydroxybutyrate).

istotny wpływ tego koniugatu na komórki rakowe w różnych formach białaczek [32].

Cytotoksyczna aktywność kladribiny w komórkach rakowych prowadzi do zaburzeń w tworzeniu kwasów nukleinowych, co prowadzi do śmierci (apoptosis) komórek rakowych, który to proces jest przyspieszany przez lipofilowy nośnik polimerowy to jest oligokwas-3-hydroksymasłowy. Jak wykazały ostatnio przeprowadzone doświadczenia, w Zakładzie Cytologii Klinicznej Centrum Medycznego

challenge. Therefore the studies of new materials for such medical applications are still in progress. In this lecture we present for the first time new synthetic biocompatible polymers showing new vistas in such applications. Presented in the previous chapter synthesis of poly(3-hydroxybutyrate) is important, because this polymer show specific advantages serving as a drug carrier.

The conjugates of this low molecular polymer ($n = 5, 15$ mers) with the purine nucleoside 2-chloro-2'-deoxyadenosine (cladribine, 2-CdA) show cytotoxic activity towards some human cancer cells in the treatment of lymphoproliferative disorder. The cytotoxic activity of cladribine requires its intracellular accumulation, which is resulting in cell apoptosis and is promoted by PHB used as lipophilic drug carrier.

Moreover it has been demonstrated [32] that 2-chloro-2'-deoxyadenosine conjugates with poly(3-hydroxybutyrate) (FIG.2) show biological activity towards human hepatoma HepG2 cells.

Up to now there are no available effective anticancer drugs against human hepatoma. Efficacy of methods available for its therapeutic treatment as chemotherapy, surgical resection or/and liver transplantation is poor. According to the experiments [32]

PHB-cladribine conjugates are hydrolyzed by human blood serum and liver esterase, yielding the active drug (cladribine). Moreover the hydrolysis of the carrier (PHB) occurs in living tissue, yielding dimers and monomers of PHB, which according to the recent papers show also biological activity [33-35].

The presented results show the cooperative biological activity of both: a drug and a polymeric carrier. This phenomenon has not been observed in the case of activities of other polymers used as drug carriers.

Another interesting example of utility of PHB as drug carrier is the PHB-acetylsalicylic acid conjugate (FIG.3).

The acetylsalicylic acid is well known versatile and powerful drug used as anti-inflammatory, anti-rheumatic, anti-fever and a mild analgesic drug, used also in stroke and heart failure. It is expected that conjugates of this drug with [R]-3-hydroxybutyrate will improve its activity also in several neurodegenerative disorders [36].

The presented here strategy of drug conjugates using PHB polymer as the carrier show new vistas in chemotherapy.

Piśmiennictwo

References

- [1] Langer R., Nature 392 (1998) 5.
- [2] Brouwers, J.R.B., J. Pharm. World Sci. 18 (1996) 153.
- [3] Uhrich K. E., Cannizaro S. M., Langer R. S., Shakesheff K. M., Chem. Rev. 99 (1999) 3181.
- [4] Walter K.A., Tamargo R., Olivi A., Burger P. C., Brem H., Neurosurgery 37 (1995) 129.
- [5] Dang W., Colvin O. M., Brem H., Saltzman W. M., Cancer Res. 54 (1994) 1729.
- [6] Katayama N., Tanaka R., Ohno Y., Ueda C., Houjou T., Takada K., Int. J. Pharm. 115 (1995) 87.
- [7] Wagenaar B. W., Müller B. W., Biomaterials. 15 (1994) 49.
- [8] Conforti a., Bertani S., Lussignoli S., Grigolini L., Terzi M., Lora S., Caliceti P., Marsilio F., Veronese F. M., J. Pharm. Pharmacol. 48 (1996) 468.
- [9] Kalala W., Kinget R., Van den mooter G., Samyn C., Int. J. Pharm. 139 (1996) 187.
- [10] Scierholz J. M., Rump A., Pulverer G., Drug Res. 47 (1997) 70.
- [11] Falk R., Randolph T. W., Meyer J. D., Kelly R. M. Manning M. C., J. Controlled Release 44 (1997) 77.
- [12] Ye W. P., Chien Y. W., J. Controlled Release 41 (1996) 259.
- [13] Johnson O. L., Cleland J. L., Lee H. J., Charnis M., Duenas E., Jaworowicz W., Shepard D., Shahzamani A., Jones A. J., Putney S. D., Nat Med. 2 (1996) 795.

Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, koniugaty kladribiny i kwasu 3-hydroksymasłowego wykazują istotną aktywność między innymi na komórki raka ludzkiej wątroby (HepG2). Fakt ten ma istotne znaczenie, ponieważ efektywność znanych i stosowanych metod terapii ludzkiego raka wątroby jak chemoterapia, ekstrakcja i transplantacja jest znikoma. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy można przypuszczać, że te zachęcające wyniki mogą być wynikiem synergistycznego działania zarówno leku jak też nośnika. Produkt degradacji nośnika (kwas 3-hydroksymasłowy) jest metabolitem przemiany materii w ludzkim organizmie. Jak donoszą publikacje z ostatnich dwóch lat [33,34] związek ten hamuje procesy degradacji komórek neuronowych w chorobie Alzheimer'a. Ponadto przyspiesza procesy rekonwalescencji pacjentów po długotrwałych schorzeniach [35].

Dlatego też w dalszych pracach podjęliśmy badania nad koniugatami kwasu acetylosalicylowego i poli(3-hydroksymasłowego kwasu) (RYS.3).

Jak wiadomo kwas acetylosalicylowy jest jednym z najstarszych masowym wieloczynnościowym lekiem stosowanym jako środek przeciwzapalny, przeciwzakrzepowy, zapobiegający udarom mózgu i zawałowi serca. W oparciu o nasze dotychczasowe wyniki i stwierdzony synergizm działania, spodziewamy się, że połączenie właściwości kwasu acetylosalicylowego i nośnika, poli(3-hydroksymasłanu) może przynieść interesujące wyniki [36].

- [14] Maniar M., Domb A., Haffer A., Shab J., J. Controlled Release 30 (1994) 233.
 [15] McGee J. P., Davis S. S., O'Hagan D. T., J. Controlled Release 31 (1994) 55.
 [16] Heller J., J. Adv. Drug Delivery Rev. 10 (1993) 163.
 [17] Langer R., Ann. Biomed. Eng. 23 (1995) 101.
 [18] Sudesh K., Abe K., Doi Y., Prog. Polym. Sci. 25 (2000) 1503.
 [19] Doi Y., "Microbial Polyesters", Weinheim VCH 1990.
 [20] Reusch R. N., Sadoff H., J. Bacterial 156 (1983) 778.
 [21] Seebach D., Fritz M. G., Int. J. Biol. Macromol. 25 (1999) 217.
 [22] Gross R. A., Zhang Y., Konrad G., Lenz R. W., Macromolecules 21 (1989) 6718.
 [23] Dye, J. L. In Progress in Macrocyclic Chemistry; (Izalt, R. M.; Christianson, I. Eds.) Wiley New York, 1979.
 [24] Edwards P. P., Adv. Inorg. Chem. Radiochem. 25 (1982) 135.
 [25] Jedliński Z., Misiółek A., Głódkowski W., Janeczek H., Wolińska A., Tetrahedron 40 (1990) 3547.
 [26] Jedliński Z., Pure Appl. Chem. 65 (1993) 483.
 [27] Jedliński Z., Acc. Chem. Res. 31 (1998) 55.
 [28] Jedliński Z., M. Kowalczyk, Macromolecules 22 (1989) 3242.
 [29] Jedliński Z., Kurcok P., Lenz R. W., Macromolecules 31 (1998) 6718.
 [30] Das S., Kurcok P., Jedliński Z., Reusch R. N; Macromolecules 32 (1999) 8781.
 [31] Jedliński Z., Kurcok P., Adamus G., Juzwa M., Acta Biochim. Polon. 47 (2000) 79.
 [32] Polish Patent Appl. RP P-344778 (2000).
 [33] Kashiwaya Y., Takeshima T., Mori N., Nakashima K., Clarke K., Veech R. L. PNAS - Proc. Nat. Acad. Sci. USA (Med. Sci) 97, 5440-5444 (2000).
 [34] Veech R., Chance B., Kashiwaya Y., Lardy H. A., Cahill G. F. Jr. Life 51 (2001) 241.
 [35] Watkins S. M., Carter L. C., Mak J., Tsau J., Yamamoto S., German J. B., J. Dairy Res. 66 (1999) 559.
 [36] Polish Patent Appl. RP P-348487 (2001).

BIOMATERIAŁY WĘGLOWE W CHIRURGII KOLANA

TADEUSZ TRZASKA

WIELKOPOLSKI OŚRODEK CHIRURGII KOLANA I ARTROSKOPII W
PUSZCZYKOWIE

Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie możliwości leczenia niektórych schorzeń stawu kolanowego z zastosowaniem biomateriałów węglowych. Biomateriały te stosowane są najczęściej w postaci nici węglowych, włókniny węglowej, blaszek oraz różnego rodzaju śrub. Biomateriały te są opracowane i produkowane przez zespoły Katedry Ceramiki Specjalnej AGH w Krakowie i Instytutu Włókien Chemicznych w Łodzi. W leczeniu rozległych ubytków chrząstki stawowej stosujemy włókninę węglową. W leczeniu Osteochondrosis dissecans do stabilizacji fragmentu chrząstki jak i chrząstko-kostnego stosujemy inny rodzaj kompozytu węglowego jakim są śruby. Nieco inne śruby węglowe stosujemy przy stabilizacji obwodowego końca wolnego przeszczepu BPTB przy rekonstrukcji ACL. Nici węglowe mogą być stosowane we wszystkich rodzajach wymienionych operacji jak i wyłączenie przy szyciu troczków.

Materiał i metoda. W latach od 1989 roku do chwili

CARBON BIOMATERIALS IN THE KNEE SURGERY

TADEUSZ TRZASKA

REGIONAL CENTER FOR KNEE SURGERY AND ARTHROSCOPY
IN PUSZCZYKOWO

Abstract

Aim of the study is the valuation of the possibility in the treatment of the defects of the knee to apply of the carbon biomaterials. The biomaterials are in the form of the carbon filaments, screws, rafts, fibres and others. The biomaterials are the results of laboratory work of the team of the Chair of Special Ceramics AGH in Kraków, as well as of the team from Institute of Chemical Fibres in Łódź. Carbon fibre we use of the treatment of the cartilage damage specially. Carbon screws are mainly used in case of: stabilisation of the BPTB transplant of the ACL reconstruction (interference screws) and for stabilisation of the free osteochondral fragments and of the fragments of the fractures of the knee region. Carbon filaments to apply of all types operation with used carbon biomaterials and others without biomaterials too.

Materials and methods. In our department in the years 1989 - 2000 we performed 39 operation with used carbon biomaterials. In 28 one we performed reconstruction of the joint surface using carbon fibre.

obecnej wykonaliśmy 35 zabiegów z zastosowaniem biomateriałów węglowych. W tym 28 podczas rekonstrukcji powierzchni stawowej z zastosowaniem włókniiny węglowej. Wskazaniem do zastosowania włókniiny węglowej (u 28 chorych) były a) duży ubytek w powierzchni stawowej chrząstki, b) brak innej możliwości leczenia oraz c) młody wiek pacjenta. Wskazaniem do zastosowania śruby węglowej były 2 przypadki osteochondrosis dissecans z niepełnym oddzieleniem fragmentu chrzęstnego. Wskazaniem do zastosowania śruby podobnej do interferencyjnej (u 5 chorych) była stabilizacja obwodowych końców wolnego przeszczepu BPTB podczas rekonstrukcji ACL. Okres obserwacji wynosi 1,5 roku do 10 lat.

Omówienie. W oparciu o doświadczenia własne jak i opracowania spostrzegane w literaturze można stwierdzić, że stosowane implanty węglowe w różnej, aktualnie dostępnej postaci są bardzo przydatne i co najważniejsze nie wywołują alergicznych reakcji odczynowych ograniczających wskazania do ich stosowania. Postęp technik operacyjnych powinien stanowić przyczynek do dalszych badań na możliwościach zastosowania nowych implantów węglowych spełniających wymagania mechaniczne i biologiczne.

Wnioski. 1) Wraz z rozwojem technik operacyjnych w chirurgii kolana możliwe jest coraz szersze stosowanie bioametriaków węglowych. Dalsze badania nad zastąpieniem ich kompozytami węglowymi powinny być dalej prowadzone.

2) Śruby węglowe są dobrym materiałem zespalającym, nie wywołują odczynu na ciało obce i eliminują dodatkowe operacje usuwania łączników metalowych.

3) Włókniina węglowa jest dobrym implantem do wypełniania ubytków chrzęstno-kostnych, natychmiast eliminuje ból, jednak powoli ulega przerastaniu tkanką łączną chrzęstopodobną i właściwą twardość uzyskuje średnio ok. 1 roku po zabiegu operacyjnym.

4) Stosując biomateriały węglowe nie obserwuje się masywnych reakcji odczynowych na ciało obce a stwierdzone odczyny maziowe w postaci przekrwienia (spostrzegane artroskopowo) są klinicznie nieme i nie powodują reakcji wysiękowych.

Wprowadzenie

Gwałtowny postęp techniczny ostatnich lat jak i zmiany w trybie życia społeczeństwa charakteryzują się lawinowym wzrostem liczby wypadków komunikacyjnych, w pracy jak i sportowych. Stawia to przed lekarzem coraz większe wymagania w leczeniu z wykorzystaniem najnowocześniejszych metod zarówno diagnostyki jak i terapii. Mając do dyspozycji coraz szerszą gamę możliwości diagnostycznych, decydujemy się coraz częściej na leczenie operacyjne, mimo że dawniej nie proponowalibyśmy takiego leczenia. Takie postępowanie umożliwiły zdobycze techniki ostatnich lat, które wymuszają niejako zrewidowanie poglądów na dotychczasowe leczenie. Artroskopia w sposób szczególny przyczyniła się do wzbogacenia możliwości diagnostycznych schorzeń stawu kolanowego. Pozwoliła na lepszą orientację patologii wnętrza stawu kolanowego zarówno pod względem anatomii a szczególnie anatomii czynnościowej jak i topografii stwierdzonych zmian chorobowych [9,17,21]. To nowe spojrzenie na patologię stawu kolanowego zaowocowało nowymi formami leczenia niestabilności a więc nowymi technikami rekonstrukcji więzadeł kolana, szczególnie więzadła krzyżowego przedniego. Liczba uszkodzeń więzadłowych kolana stale wzrasta. Wzrasta również liczba precyzyjnych wskazań do ich rekonstrukcji. Rekonstrukcje więzadeł krzyżowych wykonuje się zarówno

Indications to use carbon fibre were: a)-big loss of chondral defects, b)-lack of other treatment possibilities and c)-young age of the patient. In our analysis we discuss only patients with defects above 2 cm². Indication for usage carbon screw were 2 cases of osteochondrosis dissecans with incomplete separation of cartilage fragment. Indications to use interferens screw (5 cases) was stabilisation of the ends of the BPTB grafting used to the ACL reconstruction. Arthroscopy was performed before every operation. Carbon rafts was use of the treatment collateral ligament lesions with two patients and with two patients also of the treatment patella tendon rupture. All the patients were exactly informed about the methods of treatment with carbon fibres and agreed for suggested treatment. The time of observation is 1,5 to 11 years.

Discussion. Our experience and of the results in the literature off he treatment of the cases with the pathological problems of the knee to apply carbon biomaterials are very positive. The pathological and allergic reaction are not observed. The use carbon fibre is not discussion, bat the problem is about carbon plates in the treatment of the fractures of the knee, because the modelling of these is not possible. Carbon rafts are used of the best in the treatment collateral ligament injury and as well as of the revision reconstruction anterior crucial ligament. The good results are too of the treatment extensor aparat of the knee - patella ligament specially. The new scientific search of the carbon biomaterials are indicated.

Conclusions. 1) The scientific evolution of the biomaterials and progress of the surgical procedures of the knee contribute to the carbon biomaterials apply. 2) Carbon screws are very good of the material in the stabilisation, du not provoked allergic reaction. 3) Carbon fibre is a very good implant for the treatment cartilage defects, completely deterioration of the pain, but the operation overgrown by fibroses tissue is very slowly and reaches the exact hardness by more or less 1 year after operation. 4) After operation with used carbon biobaterial do not observed of the mass allergic reactions to corpus alienum and synovial reactions occurred in the form of the arthroscopy view are clinically negative and do not result in exudation.

Introduction

In a very particular way arthroscopy enriched the diagnostic possibilities of the pathology syndromes of the knee. It allows a much better orientation in case of changes of the inside of the knee joint as for functional anatomy as well as topography of the knee. This new point of view on pathology of the knee bore fruits in other forms and methods of therapy in stability of the knee, specially in case of ACL reconstruction. To a much bigger extend arthroscopy changed the way of treatment of cartilage damage [9,17,18,21,23]. One of the new methods of therapy was the usage of carbon biomaterials [8]. The present forms of the carbon biomaterials of the surgery of the knee are the results of laboratory work of the team of the Chair of Special Ceramics AGH in Kraków, led by prof. Pampuch [2,11] as well as the team from Institute of Chemical Fibres in Łódź. We have to pay special attention to the scientific cooperation between AGH in Krakow and Clinic of Orthopaedics in Warsaw. Scientific experience as well as the usage of carbon biomaterials in surgery of the Knee bore fruits in form of dissertation works (Benke, Górecki, Kuś), [8]. Great practical experiences in using carbon biomaterials in surgery of the knee wear presented by Staszko, Trzaska, Kotela and others. In surgery of the knee we use carbon

metodą otwartą jak i zamkniętą przy pomocy artroskopu. W jeszcze większym stopniu obrazy spostrzegane w artroskopii przyczyniły się do leczenia patologii chrząstki stawowej [18,23]. Okazało się bowiem, że dotychczasowe metody leczenia nie zawsze były tak skuteczne jak byśmy tego oczekiwali. Wykorzystanie nowych form diagnostyki umożliwiło wytworzenie nowych metod leczenia. Jedną z nowych metod leczenia było wykorzystanie biomateriałów węglowych, węglowodorków czy kompozytów węglowych [8]. Aktualne rodzaje biomateriałów węglowych stosowane w chirurgii kolana są wynikiem żmudnych prac zespołu Katedry Ceramiki specjalnej AGH w Krakowie pod kierunkiem profesora Pampucha [2,11], oraz Instytutu Włókien Chemicznych w Łodzi. Na szczególną uwagę zasługuje współpraca naukowa między AGH w Krakowie a Kliniką Ortopedii AM w Warszawie. Zastosowanie kompozytów węglowych w chirurgii kolana owocowało 11 pracami doktorskimi i 4 habilitacyjnymi (S. Błażewisz, T. Cieślak, A. Górecki i W.M. Kuś) [8]. Duże doświadczenie praktyczne w stosowaniu kompozytów węglowych w chirurgii kolana prezentowali w piśmiennictwie i na zjazdach naukowych Staszaków, Trzaska, Koteła i inni. W chirurgii kolana mają zastosowanie nici węglowe, śruby w leczeniu niestabilności oraz przy zespalaniu złamań śródstawowych, włókniny w leczeniu ubytków chrząstki stawowej, plecionki i taśmy węglowe stosowane przy rekonstrukcji więzadeł oraz blaszki do zespalania odczynów przy złamaniach okółstawowych kolana.

Nici węglowe są stosowane są przy wielu typach zabiegów operacyjnych w obrębie stawu kolanowego. Są to: szew więzadeł przy częściowym ich uszkodzeniu, stabilizacja włókniny przy wypełnianiu ubytków chrząstki stawowej rzepki i kłykcii udowych, szew troczków. Założone szwy spełniały swoje zadanie pod względem wytrzymałości, nie powodowały alergicznych reakcji odczynowych.

Śruby węglowe mają również wielorakie zastosowanie: śruby interferencyjne stosowane do stabilizacji końców przeszczepu BPTB przy rekonstrukcji więzadła krzyżowego przedniego. Śruby te charakteryzują się odpowiednią twardością, mają bowiem stabilizować końce kostne przeszczepu. Po operacji rekonstrukcji więzadeł krzyżowych już w I dobie po operacji rozpoczyna się ćwiczenia usprawniające a więc ustabilizowanie końców przeszczepu ma bardzo duże znaczenie praktyczne. Końce te nie mogą się przesuwają podczas napinania wywołanego ruchem. Śruby stosowane do stabilizacji końców przeszczepu najlepszymi okazały się śruby z polisulfonu wzmocnione krótkimi włóknami węglowymi (...). Inne rodzaje śrub węglowych to: śruby korowe o podobnej konsystencji jak interferencyjne jednak o innym gwincie, stosowane do stabilizacji złamań śródstawowych i okółstawowych, śruby kompozytów węgiel-węgiel o zmniejszonej twardości używane do stabilizacji wolnych i półwolnych fragmentów chrzęstno-kostnych np. w "Osteochondritis dissecans". Ta zmniejszona twardość ma znaczenie przy odcinaniu fragmentu śruby po uzyskaniu stabilizacji. W ostatnim czasie trwają prace na śrubowym implantem węglowym pomysłu autora, który ma zastosowanie w wypełnianiu ubytków chrzęstno-kostnych (opatentowany przez autora). Zagadnienie wypełniania ubytków chrzęstno-kostnych stawu kolanowego ma ogromne znaczenie ze względu na lawinowy wzrost uszkodzeń chrząstki stawowej oraz możliwości nowoczesnego rozpoznawania

Taśmy węglowe Jedną z metod stosowanych przy rekonstrukcji jest wykonanie przeszczepu z taśmy węglowej. Dla zabezpieczenia przed ewentualnymi reakcjami odczynowymi obszywa się taśmę węglową płatem z powięzi szerokiej uda. Wówczas kiedy nie były jeszcze rozpowszechnione w Polsce metody artroskopowej rekonstrukcji więza-

filaments, carbon screws, carbon fibres and carbon rafts specially during the reconstruction of the ligaments.

Carbon filaments are mainly used in case of: suture of the ligaments by their partial damage, stabilisation of the carbon fibre on the reconstruction of the cartilage damage, suture of the retinacula. Carbon filaments are very lasting and give no allergic reactions.

Carbon screws are mainly used in case of: stabilisation of the BPTB transplant of the ACL reconstruction (interference screws). Those screws possess high hardness because they have to stabilise the transplant during early rehabilitation exercises. Other kind of carbon screws are cortical screws used for stabilisation of the fragments of the fractures of the knee region. Not others screws there are "soft" screws, with a lower hardness used for stabilisation of the loose fragments of the osteochondritis dissecans syndrome. This lower hardness is important in case of screws resection after receiving full stabilisation. Lately scientific works are going on special screw carbon implant (of the authors own idea) which can be used in case of cartilage damage (private patent). The problem of the treatment of the cartilage damage of the knee is very important at present because of avalanche progress of damages of this kind and the new possibilities of diagnosis.

Carbon rafts. Instability of the knee is still the big problem for the therapy. The number the knee with the damage of the ligament a specially the crucial ligament is permanently hayer. The method of the reconstruction of the crucial ligament is open and arthroscopy technique possibility. One of them of the open technique is reconstruction with used carbon rafts. The protection of the intraarticular part of the carbon raft is very important. There is for elimination of the allergic reaction in the carbon materials. The protection is possibility with used "fascia lata". The reconstruction crucial ligament with used carbon raft is very good method, but at now, when arthroscopy technique of the reconstruction ACL is across the board, every open techniques are less popularly. Presently the operations with used the carbon rafts in the reconstruction crucial ligament are reserved only for the revision reconstruction. The same procedures for collateral ligaments are still recommended.

Carbon plate Indications for the application carbon plate in the surgery of the knee is limited, because the modelling of these is not possible.

Carbon fibre have to apply on the treatment on the dip cartilage damage. The best results we observed, when carbon fibre is stabilised by carbon filaments. On the surgery of the knee the moving is obligated and we do not observed complications after excised. In arthroscopy observation after 3 months we see a change of colour black to grey and its consistence was not hard. Evident hardening of implanted carbon fibre was observed about 6 months after operation, in same cases up to 18 months. The characteristically symptom after operation cartilage damage with implantation the carbon fibre is completely deterioration of the pain. The allergic reaction after operation with used carbon fibre are do not observed.

Carbon matrix for the breeding of the chondrocytes. The new method of the treatment of the cartilage damage is the chondrocytes transplantation, or implantation the special matrix with chondrocytes. The special matrix must be make possible the grows of the chondrocytes. One of them is special matrix with carbon composites.

Screw carbon implant. Lately scientific works are going on special screw carbon implant (of the authors own idea)

deł krzyżowych, ten typ operacji znacznie stracił na wartości, gdyż znacznie zwiększa rozległość operacji. Metoda sama w sobie jest metodą dobrą, nie wywołującą w zasadzie reakcji odczynowych alergicznych w postaci nadmiernych wysięków, wtórnych zrostów co prowadzi do zmniejszenia zakresu ruchu a więc do upośledzenia sprawności ruchowej. Jednak w dzisiejszej dobie, kiedy przy pomocy technik artroskopowych rutynowo wykonuje się rekonstrukcje materiałami autogennymi, które nie wymagają dodatkowego pokrycia tkanką powięziową, ten typ operacji należy zarezerwować jedynie do przypadków szczególnych a przede wszystkim do operacji rewizyjnych. Z powodzeniem natomiast taśmy węglowe stosuje się przy rekonstrukcji więzadeł pobocznych.

Błaszki węglowe. Zastosowanie blaszek węglowych w chirurgii kolana w leczeniu złamań śródstawowych czy okołostawowych jest ograniczone ze względu na to, że jeszcze nie można wyprodukować blaszki odpowiednio wyprofilowanej. Złamania okolicy kolana a szczególnie bliższej nasady piszczeli wymagają stosowania blaszek, które mogą być modelowane w czasie zabiegu operacyjnego a tych możliwości nie mają obecnie dostępne blaszki węglowe. Na dzień dzisiejszy dysponujemy jedynie blaszkami prostymi co bardzo ogranicza wskazania.

Włókniiny węglowe są najczęściej stosowane w leczeniu ubytków chrzęstno-kostnych zarówno rzepki jak i kłykci udowych. Najlepsze wyniki uzyskuje się przy dokładnym wypełnieniu ubytku zmoczoną włókniną stabilizując ją szwami węglowymi przeprowadzonymi poprzez kanały kostne w rzepce czy kłykciach udowych. Mimo, że obowiązuje zasada szybkiego uruchomienia operowanego kolana to właśnie stabilizacja włókniiny szwami zezwala na rozpoczęcie szybkiego usprawniania. W obserwacjach artroskopowych wszczepionej włókniiny po 3 miesiącach od operacji obserwujemy zmianę barwy z czarnej na szarą czy nawet jeszcze jaśniejszą. W jamie stawowej nie obserwowaliśmy reakcji odczynowych z wyjątkiem nadmiernego przekrwienia błony maziowej stwierdzonego w kilku kolanach. Charakterystycznym objawem po wypełnieniu ubytku włókniną węglową jest natychmiastowe ustąpienie dolegliwości bólowych istniejących przed operacją. Dalsze obserwacje wykazują jednak, że proces twarzenia przeszczepu jest długotrwały a wytworzona tkanka włóknisto-chrząstka na podłożu matrycy węglowej jaką jest włóknina twarnieje około 1 roku.

Matryce węglowe dla hodowli chondrocytów. Najnowszymi metodami uzupełniania ubytków chrząstki stawowej są przeszczepy autogennych chondrocytów wyhodowanych na specjalnych pożywkach, w laboratoriach zapewniających super sterylność. Można wszczepiać hodowle chondrocytów pod płyty okostnowe lub specjalnie przygotowane matryce z chondrocytami gwarantującymi lepsze i jednolite wypełnienie ubytku. Jedną z form takiej matrycy jest matryca węglowa.

Śrubowy implant węglowy (SIW). Duże ubytki chrząstki stawowej można uzupełnić implantem węglowym, który w założeniach odtwarza gładką powierzchnię poślizgową wolną od reakcji z tkanką łączną a więc nie może wytwarzać zrostów. Natomiast część śrubowa powinna mieć możliwości łączenia się z podłożem celem przerastania co powoduje jego stabilizację i zapobiega powstawaniu mikrouruchów w każdej płaszczyźnie. Zaletą tej metody jest podobnie jak w plastyce mozaikowej jednorazowy zabieg operacyjny, bez konieczności stosowania dodatkowej stabilizacji.

Materiał własny. W Wielkopolski Ośrodku Chirurgii Kolana i Artroskopii w Puszczykowie od 1989 do 2000 roku wykonaliśmy 39 zabiegów z zastosowaniem biomateria-

which can be used in case of cartilage damage (private patent). Idea screw carbon implant is the replay of the articulate surface after the cartilage damage. The articulate surface of the carbon implant must be plain as well as normal cartilage surface. The second part of the implant - screw part must be impregnated special carbon composite with possibility stabilised reaction between the implant and the bone. Other allergic reaction is not possible of course. Quality of these method of the reconstruction cartilage defect is as well as in mosaic plasty, only one operation without the additional stabilisation

Material and methods

In our department in the years 1989 - 2000 we performed 39 operation with used carbon bioamaterials. In 28 one we performed reconstruction of the joint surface using carbon fibre. Indications to use carbon fibre were: a)-big loss of chondral defects, b)-lack of other treatment possibilities and c)-young age of the patient. In our analysis we discuss only patients with defects above 2 cm². Indication for usage carbon screw were 2 cases of osteochondrosis dissecans with incomplete separation of cartilage fragment. Indications to use interferens screw (5 cases) was stabilisation of the ends of the BPTB grafting used to the ACL reconstruction. Carbon rafts was use of the treatment colleteral ligament lesions with two patients and with two patients also of the treatment patella tendon rupture. Arthroscopy was performed before every operation. All the patients were exactly informed about the methods of treatment with carbon fibres and agreed for suggested treatment.

Results

By control check up we stated, in case of all the patients pain of the operated knees disappeared. No negative reactions were observed as for chronicall, exudation, limited movement or longterm overheating of the skin of the operated joint. Overheating was observed and noticed by patients only after too intensive exercises. Limited bending up to 900 occurred by 3 patients and was reaction on incorrect rehabilitation. By other patients we did not observe limited movement of the knee joint. After 3 months we carefully observed implanted carbon fibre while removing metal clammers. That time followed a change of colour black to grey and its consistence was not hard. Evident hardening of implanted carbon fibre was observed about 6 months after operation, in same cases up to 18 months. By patients after ACL re-constructions were observed in 1 case decrease of the flexion for 100 of the knee with full stabilisation of the knee joint. Allergic reakcjon do not to be present in all cases. On the radiological pictures were do not observed pathological reactions about carbon screws. Process after operation by patients with carbon bioamaterial transplantation was the same with other ones.

We agreed the following practical criteria of evaluation of results: very good - walking with full burdening of operated limb, full movement, no pain reaction, good - slight pain after long term walking, limited bending up to 1000, medium - walking with croches outside the house, permanent pain of different degree, after long walks in particular and limited bending up to 900. poor - permanent usage of croches, permanent pain, limited bending less than 900, con-tracture, hobbling. Evaluating our patients based on criteria mentioned above we achieved 62,5% very good, 25% good, 12,5% medium results. No poor results were observed.

łów węglowych. W tym 28 podczas rekonstrukcji powierzchni stawowej z zastosowaniem włókniny węglowej. Małą liczbą zabiegów operacyjnych z zastosowaniem biomateriałów węglowych wynika z braku atestów biomateriałów.

Wskazaniem do zastosowania włókniny węglowej (u 28 chorych) były a) duży ubytek w powierzchni stawowej chrząstki, b) brak innej możliwości leczenia oraz c) młody wiek pacjenta.

Wskazaniem do zastosowania śruby węglowej były 2 przypadki osteochondrosis dissecans z niepełnym oddzieleniem fragmentu chrząstki. Wskazaniem do zastosowania śruby interferencyjnej (u 5 chorych) była stabilizacja obwodowych końców wolnego przeszczepu BPTB podczas rekonstrukcji więzadła krzyżowego przedniego. Taśmę węglową zastosowaliśmy u 2 chorych do rekonstrukcji więzadeł pobocznych i także u 2 chorych do rekonstrukcji zerwanego więzadła rzepki. Wszyscy pacjenci zostali szczegółowo poinformowani o sposobie leczenia i wyrazili zgodę na proponowane leczenie. Każda operacja była poprzedzona artroskopową oceną stawu kolanowego. Okres obserwacji wynosi 1,5 roku do 11 lat.

Wyniki

W czasie badań kontrolnych u wszystkich operowanych chorych ustąpiły dolegliwości bólowe operowanych kolan. Nie obserwowano reakcji odczynowych w postaci nawracających wysięków, ograniczenia ruchomości czy długotrwałego nadmiernego ucieplenia skóry okolicy operowanego stawu. Nadmierne ucieplenie zarówno w odczuciach pacjentów jak i w czasie badań kontrolnych występowało po zbyt intensywnych ćwiczeniach. Zmniejszenie zakresu zginania do 900 wystąpiło u 3 pacjentów i było wynikiem niewłaściwie prowadzonego leczenia usprawniającego. Po 3 miesiącach, kiedy konieczne było wyjmowanie łączników metalowych, bacznie obserwowaliśmy wszczepioną włókninę. Po 3 miesiącach, następowała wyraźna zmiana barwy czarnej na szarą, ale jej konsystencja nie była twarda. Wyraźne ztwardnienie wszczepionej włókniny stwierdziliśmy dopiero ok. 6 miesięcy po operacji, które trwało w 3 przypadkach do 1,5 roku. U chorych po wykonaniu rekonstrukcji ACL w czasie obserwacji stwierdziliśmy w 1 przypadku zmniejszenie zginania do 1000 przy pełnej stabilności stawu. Nie stwierdziliśmy odczynów alergicznych ani odczynu na ciało obce u żadnego chorego. Przebieg pooperacyjny u operowanych chorych nie różnił się od innych operowanych chorych.

Stosując typowe kryteria oceny wyników uzyskaliśmy 62,5% wyników bardzo dobrych, 25% wyników dobrych oraz 12,5% wyników dostatecznych. Nie zaobserwowaliśmy wyników złych.

Omówienie

Badania właściwości nici węglowych Carbomed były prowadzone w Katedrze Ceramiki Specjalnej Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie (Pamuła, Błażewicz) jak i w Instytucie Włókien Chemicznych w Łodzi, gdzie badania dotyczyły wchłanianych plecionych nici węglowych. Wyniki badań w obu tych ośrodkach są zgodne co do przydatności stosowania ich w chirurgii. Niewielkie różnice w wynikach dotyczą czasu biodegradacji tych nici. Nici Carbomed, zaczynają powoli tracić swoje właściwości mechaniczne w okresie od 3 do 6 tygodni, a dla wchłanianych nici węglowych czas resorpcji wynosi 10-12 tygodni. Nici wchłaniając się stymulują rozrost łącznotkankowy zeszytej okolicy. Ta cecha nici węglowych jest bardzo cenna z praktycznego punktu widzenia. Powoduje bowiem wzmocnienie blizny zeszytej tkanki.

Discussion

Scientific examination of the carbon filaments Carbomed was realised at Catedra Special Ceramic AGH in Kraków (Pamuła, Błażewicz) [12] and of Institute of Chemical Fibres in Łódź. Results of scientific examination from both show the same of the practical greatness in surgery of the knee. A little differences relate only to the problem of the biodegradation of the carbon filaments. Time of absorption of the carbon filaments is from 6 to 12 weeks.

Carbon screws of the carbon-carbon composite were the first of the carbon biomaterials used in the surgery [3]. Scientific research by Staszko [13] and by Szczurek and all [14] do not prove of the pathological reaction about the carbon composites and do not observe the process of the new tissue on the border of the screw-bone. There is a very good characteristic in smoothness is better stabilisation of the screw. The screws of the carbon-carbon composites are used in the surgery of the knee in the stabilisation of osteochondral fragments [19]. The bigger hardness of them have the composites polymer screws. Kmita i Chłopek [5] provided then the best results are with carbon screw from polysulfon, with strengthening the short carbon fibre. There are screws are used in the treatment of intraarticular fractures of the knee and as well as interference screws in the reconstruction of the anterior cruciate ligament.

Carbon rafts in the surgery of the knee were used and are used in the operation procedures of the reconstruction of the ligaments [6]. From many years ago in the scientific papers we see a critical reaction of the use of carbon rafts without special protection. The suggested related allergic and hypertrophic reaction in the knee joint. Actually the carbon rafts have special indication in the treatment of the collateral ligament injury [15] and in the treatment of straightening of the knee damage. In these cases the carbon rafts are the special matrix for the hypertrophy reaction of the operating tissue.

Carbon plates from the carbon composites have limited indications because they do not have a deflect possibility [7,8,10]. The operation procedures of the bone of the knee require of the plate modelation necessarily. This procedure is possible in the metallic plate only.

Carbon fibre has a big indication in the treatment of the cartilage damage and the results after operation are very good. [1,10,16,20,22] Everyone sees, then the pain very big for the operation is absent after operation with implantation of carbon fibre. In arthroscopy observation after 3 months we see a change of colour black to grey and its consistence was not hard. Evident hardening of implanted carbon fibre was observed about 6 months after operation, in some cases up to 18 months [16].

In the last years the scientific information seen of the special tissue engineering. The new method of the tissue engineering of the treatment of the cartilage damage is the chondrocyte transplantation, or implantation of the special matrix with chondrocytes. Special idea in this scientific problem are the biomaterial matrix [4]. The special matrix must be made possible for the growth of the chondrocytes.

Screw carbon implant. (of the authors own idea) is the replay of the articulate surface after the cartilage damage. The articulate surface of the carbon implant must be plain as well as normal cartilage surface. The allergic reaction is not possible of course, must be bioaccommodating.

Śruby węglowe kompozytów węgiel - węgiel stanowiły jeden z pierwszych biomateriałów węglowych za-stosowanych w chirurgii ortopedycznej [3]. Badania Staszko-wa [13], Szczurka i wsp.[14] nad zachowaniem się ich w organiźmie nie wykazały obecności patologicznych reakcji odczynowych a ponadto badania te wykazały, że na granicy śruba-kość nie wytwarza się żadna torebka łącznotkankowa, która mogłaby powodować obluźnianie. Śruba węglowa jest więc w bezpośredniej styczności z kością, co zwiększa wartość stabilizacji. Śruby kompozytów węgiel-węgiel stosujemy obecnie w chirurgii kolana najczęściej do stabilizacji frag-mentów chrzęstno-kostnych [19]. Większą trwałość i twardość wykazują kompozytowe śruby polimerowe. Kmita i Chłopek [5] wykazali, że najlepsze wartości uzyskano w śrubach z polisulfonu wzmacnianych włóknem węglowym krótkim oraz ciągłym. Te śruby ze względu na ich parametry mają zastosowanie jako śruby korowe do zespalania złamań okołostawowych oraz w innej formie jako śruby inter-fereencyjne do stabilizacji wolnych przeszczepów z wię-zadła rzepki przy rekonstrukcji więzadeł krzyżowych.

Taśmy węglowe w chirurgii kolana były i są stosowane w czasie operacji rekonstrukcyjnych aparatu wię-zadłowe-go [6]. W literaturze spotyka się krytyczne uwagi dotyczące stosowania taśmy węglowej do rekonstrukcji więzadeł krzy-żowych, bez dodatkowej osłony np. powięzią. Założenia stosowania taśm węglowych przy rekonstrukcji więzadeł krzyżowych oparte były na właściwościach tworzenia rusz-towania dla tkanki łącznej. Niestety obserwacje w tych przy-padkach nie są zachęcające z powodu dużych odczynów przerostowych błony maziowej. Te reakcje odczynowe spo-wodowały zmianę techniki operacyjnej, która polegała na obszyciu taśmy węglowej w odcinku wewnątrzstawowym płatem powięzi szerokiej. Wówczas nie obserwowano re-akcji odczynowych. Natomiast dla stosowanie taśm węgło-wych do rekonstrukcji więzadeł pobocznych nie ma prze-ciwwskazań [15]. W tych przypadkach tendencje do reakcji przerostowych tkanki łącznej na podłożu "matrycy" węgło-wej są elementem bardzo korzystnym.

Blaszki z kompozytów węglowych mają niezbyt czę-ste zastosowanie ze względu na nieregularne obrysy nad-sad tworzących staw kolanowy. Operacje zespalające nad-sad kości tworzących staw kolanowy wymagają bardzo czę-sto specjalnego domodelowywania blaszek co jest możli-we w przypadku blaszek metalowych. Problem polega na tym, że blaszkom węglowym nie można nadawać nowych kształtów dostosowanych do obrysów nasad.

Włóknina węglowa ma szerokie zastosowanie w chirur-gii kolana w leczeniu ubytków chrzęstnych czy chrzęstno-kostnych powierzchni stawowej. Przydatność włókniny wę-glowej do tych celów jest podkreślana przez wielu auto-rów.[1,10,16,20,22] U wszystkich chorych po wszczepieniu włókniny ustępowały uporczywie dolegliwości bólowe. Ob-serwacje artroskopowe 3 miesiące po operacji wykazywały zmianę barwy włókniny z czarnej na szaro-białą. Jednak twardość zbliżoną do prawidłowej chrząstki uzyskuje się dopiero po upływie około 1 roku [16].

W ostatnich latach coraz częściej mówi się o roli inżynierii tkankowej w medycynie. Spotyka się donie-sienia na temat uzupełnianie ubytków chrząstki wszczepianiem chon-drocytów pod płaty okostnowe, czy wypełnianie ich matry-cami (skafoldami) z chondrocytami uzyskanymi z hodowli. I tutaj wkraczają biomateriały. Znane są prace nad hodow-lami chondrocytów na matrycach węglowych (Górecki, Strzel-czyk) [4]. Matryce te powinny zapewniać fizjologiczny roz-rost odpowiednich komórek we właściwej macierzy. Ponadto matryca powinna ulegać stopniowej degradacji jednak w określonym czasie.

Conclusions

1. The scientific evolution of the biomaterials and progress of the surgical procedures of the knee contribute to the carbon biomaterials apply.
2. Carbon screws are very good of the material in the stabilisation, do not provoked allergic reaction
3. Carbon fibre is a very good implant for the treatment cartilage defects, completely deterioration of the pain, but the operation overgrown by fibroses tissue is very slowly and reaches the exact hardness by more or less 1 year after operation.
4. After operation with used carbon biobaterial do not observed of the mass allergic reactions to corpus alienum and sinovial reactions occurred in the form of the arthroscopy view are clinically negative and do not result in exhudation.

Piśmiennictwo

References

- [1] Benke G., Kuś W.M., Górecki A.: Włóknina węglowa w wypełnieniu ubytków chrzęstnych. Biomateriały węglowe w medycynie 1995, 184-202
- [2] Błażewicz M.: Węgiel jako materiał; Ceramika 2001.Vol 63, (praca habilitacyjna)
- [3] Chłopek Jan.: Kompozyty węgiel-węgiel. Otrzymywanie i za-stosowanie w medycynie. Ceramika 1997.Vol.52 (praca habilita-cyjna)
- [4] Górecki A., Strzelczyk P.: Węglowe matryce dla kulturkomórko-wych stosowane w naprawie uszkodzonej chrząstki stawowej. Inż.Biomat.,17.18.19/2001, 85
- [5] Kmita G., Chłopek J.: Ocena twardości kompozytowych śrub polimerowych....; Inż.Biomat. 17.18.19/2001, 67-69
- [6] Kotela I., Kuś W.M.: Rekonstrukcja aparatu wyprostnego kola-na włóknem węglowym. Biomateriały węglowe- Rytyro 1992, 72-73
- [7] Kotela I., Bołtuć W., Powroźnik A.: Zastosowanie biomateriałów węglowych w chirurgii urazowo-ortopedycznej. Kolano 7, 1995, 34-41
- [8] Kuś W.M.: Biomateriały węglowe w medycynie. 1994 Kraniowi-ce.
- [9] Kuś W.M.: Artroskopia kolana. 1997
- [10] Kuś W.M., Górecki A., Reluga A., Świader P., Tramś M., Wisz-niowski M., Strzelczyk P., Powroźnik A.: Włókna węglowe w Pol-skiej Ortopedii. Biomat. w med. i wet. Rytyro 1996, 47-50
- [11] Pampuch R., Błażewicz S., Chłopek J., Górecki A., Kuś W.M.: Nowe materiały węglowe w technice i medycynie.PWN Warszawa 1988
- [12] Pamuła E., Błażewicz S.: Badanie właściwości normowych nici węglowych w odniesieniu do nici chirurgicznych powszechnego użytku. Kolano 7, 1995, 46-58
- [13] Staszko E., Kuś W.M.: Kompozytowe śruby węglowe do ze-społen odłamów kostnych. Biomateriały węglowe w medycy-nie.1995,164-176
- [14] Staszko E.,Szczurek Z., Sabat D., Chłopek J.: Wpływ śruby węglowej na tkankę kostną po 12 miesiącach od wykonanego wsz-czezu. Kolano 7. 1995, 12-22
- [15] Tokarowski A., Papież M.,Milka S.:Plecionka węglowa w pla-стыce więzadeł pobocznych stawu kolanowego. Biomateriały wę-glowe Rytyro 1992, 17-19
- [16] Trzaska T., Krajewski M.: Wczesne wyniki leczenia rozległych uszkodzeń chrząstki stawu kolanowego z zastosowaniem mate-riałów węglowych. Biomat. w med. i wet.Rytyro 1996, 70-72
- [17] Trzaska T.: Artroskopia w Polsce. Kolano; 1990;1: 52-53
- [18] Trzaska T.: Krwiak i uszkodzenia chrząstki stawu kolanowe-go. Kolano 3. 1993, 48-49
- [19] Trzaska T.: Zastosowanie biomateriałów węglowych w chirur-gii kolana. Kolano 7, 1995, 31-33

Śrubowy implant węglowy (SIW) pomysłu autora ma na celu wypełnieniu ubytku chrzęstno-kostnego w sposób zapewniający stabilność. W założeniach, SIW ma być odpowiednio twardy, o gładkiej powierzchni i jak wszystkie dotychczasowe bioimplanty węglowe bez powodowania reakcji odczynowych czyli musi być biogodny.

W oparciu o doświadczenia własne oraz opracowania spostrzegane w literaturze można stwierdzić, że stosowane implanty węglowe w różnej dostępnej aktualnie postaci są bardzo przydatne i co najważniejsze - nie wywołują alergicznych reakcji odczynowych ograniczających wskazania do ich stosowania. Postęp technik operacyjnych powinien stanowić przyczynek do dalszych badań nad możliwościami zastosowania nowych implantów węglowych spełniających wymagania mechaniczne i biologiczne

Wnioski

W oparciu o wyniki własne jak i spostrzegane w piśmiennictwie można ustalić następujące wnioski

1. Wraz z rozwojem technik operacyjnych w chirurgii kolana możliwe jest coraz szersze stosowanie bioametriów węglowych. Dalsze badania nad zastąpieniem ich kompozytami węglowymi powinny być dalej prowadzone.
2. Śruby węglowe są dobrym materiałem zespalającym, nie wywołują odczynu na ciało obce i eliminują dodatkowe operacje usuwania łączników metalowych.
3. Włóknina węglowa jest dobrym implantem do wypełniania ubytków chrzęstno-kostnych, natychmiast eliminuje ból, jednak powoli ulega przerastaniu tkanką łączną chrzęstopodobną i właściwą twardość uzyskuje średnio ok. 1 roku po zabiegu operacyjnym.
4. Stosując biomateriały węglowe nie obserwuje się masywnych reakcji odczynowych na ciało obce a stwierdzone odczyny maziowe w postaci przekrwienia (spostregane artroskopowo) są klinicznie nieme i nie powodują reakcji wysiękowych.

[20] Trzaska T.: Transpozycja chrzęstno-kostna w leczeniu ubytków chrząstki stawu kolanowego; 1999 Poznań. Praca habilitacyjna

[21] Trzaska T., Widuchowski J.: Pourazowe uszkodzenia chrząstki stawu kolanowego. Chir.Narz.Ruchu Ortop.Pol.1992 LVII, Supl.2, 1-20

[22] Ucieklak J., Rapala K., Obrębski M.: Zastosowanie włókny węglowej w leczeniu chrzęstno-kostnych stawów. Kolano 7. 1995, 30

[23] Widuchowski J., Smolik M., Chrobok A.: Uszkodzenia chrząstki stawowej w obrazie artroskopowym. Kola-no.1994; 5: 25-27.

WPLYW MAKROFAGÓW NA PROCES DEGRADACJI POLI (KWASU L- MLEKOWEGO)

BARBARA CZAJKOWSKA*, JOANNA KOWAL**

*COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI, KRAKÓW

**WYDZIAŁ CHEMII, UNIwersYTET JagIELLOŃSKI, KRAKÓW

Streszczenie

Badano proces degradacji kwasu poli(L-mlekowego) w obecności makrofagów (Mf) oraz biogodność układu PLLA+Mf. Postęp degradacji oceniano na podstawie pomiarów lepkości polimeru, analizy widm w zakresie podczerwieni oraz oznaczenia ilości uwalnianego kwasu mlekowego. Porównano żywotność makrofagów oraz sekrecję cytokin w hodowlach makrofagów w nieobecności biomateriału oraz w układach zawierających filmy PLLA i makrofagi. Stwierdzono wzrost szybkości degradacji PLLA w obecności makrofagów oraz zadowalającą biogodność poli(kwasu L-mlekowego) i komórek linii makrofagowej.

Słowa kluczowe: makrofagi, kwas poli(L-mlekowy), degradacja polimeru

Wprowadzenie

Poli(kwas mlekowy) należy do grupy polimerów biodegradowalnych otrzymywanych z α -hydroksykwasów. Polimery te były przedmiotem wielu badań ze względu na ich zastosowanie do otrzymywania materiałów szewnych [1,2], implantów w chirurgii i ortopedii [3-7] oraz nośników leków [8,9]. Poli(α -hydroksykwas) ulegają degradacji w organizmach żywych tworząc endogenne proste α -hydroksykwas. Kinetyka tego procesu warunkuje w sposób istotny stosowalność biomateriału z uwagi na fakt, iż szybkość procesu degradacji powinna być dostosowana do rodzaju procesu rekonstrukcyjnego, w którym materiał jest wykorzystywany. Na proces degradacji PLLA wpływa wiele czynników; do najistotniejszych należą: krystaliczność polimeru [10], jego masa molowa [11], pH i temperatura otoczenia [12-16]. Jak dotąd jednakże nie wyjaśniono w pełni mechanizmu degradacji PLLA in vivo ze względu na jego złożoność i tworzenie produktów endogennych, które mogą wpływać na proces degradacji. Badania prowadzone in vitro polegają na selektywnym traktowaniu próbek PLLA roztworami symulującymi płyny ustrojowe, a także poddawanie materiału działaniu różnego rodzaju komórek, takich jak hepatocyty, fibroblasty, osteoblasty, komórki mięśniowe [17-19]. Wykazano między innymi, że próbki PLLA ulegają degradacji heterogenicznej: jest ona szybsza wewnątrz próbki niż na powierzchni [14].

Celem niniejszej pracy było przeprowadzenie badań in vitro nad wpływem jednego rodzaju komórek, mianowicie makrofagów, na proces degradacji poli(kwasu L-mlekowego). Makrofagi należą do grupy komórek odgrywających zasadniczą rolę w obronie immunologicznej zarówno swoistej jak i nieswoistej. We wczesnych stadiach reakcji zapalnych migrują one z naczyń krwionośnych do miejsca objętego stanem zapalnym i ulegają aktywacji uwalniając wiele silnych mediatorów biologicznych, takich jak cytokiny i interleukiny, na przykład IL-6 i TNF- α [20]. Makrofagi mają też zdolność do fagocytozy i trawienia obcych substancji,

THE EFFECT OF MACROPHAGES ON THE PROCESS OF POLY(L-LACTIC ACID) DEGRADATION

...23...

BARBARA CZAJKOWSKA*, JOANNA KOWAL**

*COLLEGIUM MEDICUM, JAGIELLONIAN UNIVERSITY, KRAKÓW, POLAND

**FACULTY OF CHEMISTRY, JAGIELLONIAN UNIVERSITY, KRAKÓW, POLAND

Abstract

The process of degradation of poly(L-lactic acid) (PLLA) in the presence of macrophages (Mf) and the biocompatibility of the system PLLA+Mf was studied. The progress of the degradation was monitored by the measurements of polymer viscosity and IR spectra of the films as well as the concentration of the released lactic acid. The viability of macrophages and the secretion of cytokines were compared for the systems containing PLLA films immersed in macrophage suspension and macrophages cultured without the polymer. The results confirm the increase in the rate of PLLA degradation in the presence of macrophages as well as the satisfactory biocompatibility of poly(L-lactic acid) and macrophage cells.

Key words: macrophages, poly(L-lactic acid), polymer degradation

Introduction

Poly(lactic acid) belongs to the class of biodegradable polymers derived from α -hydroxyacids. These polymers have been widely investigated for the development of surgical suture materials [1,2], orthopaedic and reconstructive implants in trauma and bone surgery [3-7], as well as they are used as controlled drug delivery devices [8,9]. Poly(α -hydroxyacids) degrade in living organisms forming endogenic simple hydroxyacids and the kinetics of this process is the most essential parameter determining their usability. This is due to the fact that the rate of degradation should be correlated with the reconstructing process, for which they are used. There are many physical and chemical factors determining the process of poly(lactic acid) degradation, the most essential being: the crystallinity of the polymer [10], its molecular weight [11], pH and the temperature of environment [12-16]. So far the mechanism of PLLA degradation in vivo has not been established because of its complexity and the formation of various endogenic products, which can affect the degradation process. The studies carried out in vitro are based on the selective treatment of PLLA samples with various solutions simulating body fluids and/or contacting them with different types of cells such as hepatocytes, fibroblasts, osteoblasts, muscle cells [17-19]. It has been found for example [14] that thick samples of PLLA undergo the heterogeneous degradation: faster inside the sample than at the surface [14].

The aim of this study was to determine in vitro the influence of one type of cells, macrophages, on the degradation of poly(L-lactic acid). Macrophages (Mf) are multipotential cells of innate and adaptive immune system. In early inflammatory reactions they migrate out of the capillaries to

kóre dostały się do ustroju. Gdy rozmiary materiału są zbyt duże wysyłają one mediatory na zewnątrz. Zastosowanie biomateriału *in vivo* jest zwykle związane z postępowaniem chirurgicznym; jego następstwem jest kontakt makrofagów z tym materiałem. Wydawało się interesującym stwierdzenie w jaki sposób komórki te reagują na PLLA - w tym celu oceniono żywotność makrofagów i sekrecję IL-6 i TNF- α . Równolegle badano proces degradacji PLLA w obecności makrofagów.

Materialy

Badany biomateriał: poli(kwas L-mlekowy) (PLLA) (ICN Bio-medicals Inc.).

Komórki: makrofagi mysie linii J774, hodowane w RPMI 1640 i 10% płodowej surowicy cielęcej (FCS) (GIBCO Laboratories, Grand Island, NY).

Odczynniki:

Liposacharyd LPS (*Escherichia coli* B 4.01) (DIFCO), barwnik MTT: bromek 3-[4,5-dimetylotiazolo-2-yl]-2,5-difenylo-tetrazoliowy, zestaw diagnostyczny do oznaczania mleczanu (Sigma Diagnostic, Procedure No.826-U.V.).

Przeciwciała i standardy do oznaczania cytokin:

przeciwciała: szczurze anty mysie IL-6 (Genzyme), bioty-nylowane szczurze anty mysie IL-6 (Pharmingen), chomi-cze anty mysie TNF α (Genzyme), poliklonalne królicze anty mysie TNF α (Genzyme), sprzężone z peroksydazą kozie anty królicze IgG (Sigma),

standardy: rekombinowana mysia IL-6 (Prepro Tech); re-kombinowany mysie TNF α (Genzyme).

Metody

Stężenie kwasu mlekowego w supernatantach oznaczono przy użyciu zestawu diagnostycznego firmy Sigma do ilościowego oznaczania mleczanu. Stężenie cytokin (TNF α i IL-6) wyznaczono metodą ELISA. W celu określenia żywotności makrofagów zastosowano zmodyfikowaną metodę kolorymetryczną Denizota z użyciem barwnika MTT [21]. Widma IR filmów polimerowych rejestrowano przy pomocy spektrofotometru IFS 48 (Bruker), do rejestracji widm w zakresie UV stosowano spektrofotometr UV VIS 8452A Hewlett Packard. Intensywność padającego promieniowania o długości fali $\lambda = 254$ nm wyznaczono przy pomocy radiometru VLX-3W z sensorem C-254 (Vilber Lourmat, France). Lepkość roztworów polimerowych w chloroformie oznaczano w viskozymetrze kapilarnym w temperaturze $30 \pm 0,1^\circ\text{C}$.

Wyniki i dyskusja

Próbki PLLA przygotowywano w postaci filmów o średnicy 2,0 cm i grubości 50 - 150 nm. Uzyskano je rozpuszczając naważkę PLLA w CH_2Cl_2 , wylanie roztworu na gładką płyt-kę szklaną i powolne odparowanie rozpuszczalnika. Filmy przechowywano w cieplarni w temperaturze 37°C przez dwa dni.

Przed rozpoczęciem inkubacji z komórkami próbki sterylizowano w laminarze wyposażonym w lampę rtęciową niskociśnieniową (Heraeus), emitującą promieniowanie o długości fali $\lambda = 254$ nm o intensywności $0,97 \text{ mW} \times \text{cm}^{-2}$ (4×10^{-9} moli fotonów $\times \text{s}^{-1} \times \text{cm}^{-2}$). Na podstawie testów bakteriologicznych wykazano, że sterylizacja była dokonana po 6 minutach naświetlania próbki w laminarze.

W celu sprawdzenia stabilności fotochemicznej filmów PLLA poddano je długotrwałemu naświetlaniu. Naświetlania prowadzono w powietrzu pod ciśnieniem atmosferycznym promieniowaniem o długości fali $\lambda = 254$, wyizolowanym z widma średniociśnieniowej lampy rtęciowej przy pomocy filtru

the place of the inflammation and become activated. Activated macrophages release many strong biological mediators including cytokines and interleukins, IL-6 and TNF α , which affect surrounding tissues [20]. When in contact with a material of appropriate size macrophage can phagocytize it or, in the case when it is too large, they secrete the mediators outside. Any application of a biomaterial *in vivo* is almost always connected with a surgical action, which is followed by the contact of macrophages with this material. It seemed to be important and interesting to find out how these cells respond to PLLA. Thus the viability of macrophages and the secretion of TNF α and IL-6 were examined. In the parallel investigation the process of PLLA degradation in the presence of macrophages was monitored.

Materials

Investigated biomaterial: poly(L-lactic acid) (PLLA) (ICN Biomedicals Inc., USA).

Cells: mouse macrophage line J774 cultured in RPMI 1640 with fetal calf serum (FCS) (GIBCO Laboratories, Grand Island, NY).

Reagents: standard activation reagent: LPS (*Escherichia coli* B 4.01) (DIFCO); 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) (Sigma), diagnostic kit for the quantitative determination of lactate (Sigma).

Antibodies and standards used for cytokine assays: rat anti-IL-6 (Genzyme), biotinylated rat anti-IL-6 mAbs (Pharmingen), recombinant mouse IL-6 (Prepro Tech); hamster anti-murine TNF α (Genzyme), rabbit polyclonal anti-murine TNF α (Genzyme), peroxidase-conjugated goat anti-rabbit IgG (Sigma), recombinant murine TNF α (Genzyme).

Methods

Diagnostic kit for the quantitative determination of lactate, Sigma Diagnostic, Procedure No. 826-U.V. was applied to evaluate the concentration of lactic acid in supernatants [21]. The concentration of cytokines (TNF α and IL-6) was estimated by ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) test. The viability of the cells was determined by the modified colorimetric method of Denizot with the use of MTT dye [22]. IR spectra of polymer films were recorded with IFS 48 spectrophotometer (Bruker) and UV spectra - with UV VIS 8452A Hewlett Packard spectrophotometer. The intensity of incident radiation at $\lambda = 254$ nm was determined by the use of VLX-3W radiometer with C-254 sensor (Vilber Lourmat, France). The viscosity of the polymer solutions in chloroform were measured with a capillary viscometer at $30 \pm 0,1^\circ\text{C}$.

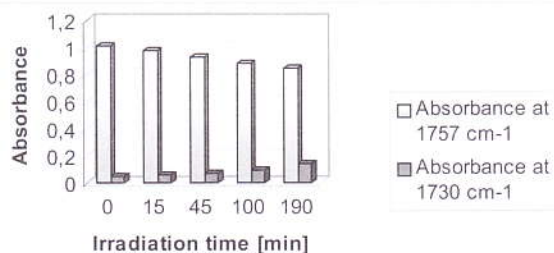
Results and discussion

PLLA samples were prepared in the form of films of the diameter 2.0 cm and thickness 50-150nm. They were obtained by dissolving a weighted portion of PLLA in methylene chloride and pouring the resulting solution on to a smooth glass plate followed by the slow evaporation of solvent. The films were then conditioned in a heating chamber at 37°C for two days (initial films).

Prior to the experiments each polymer sample was sterilised in a laminar equipped with a low-pressure mercury lamp (Heraeus), emitting the 254 nm radiation of the intensity $0.97 \text{ mW} \times \text{cm}^{-2}$ (4×10^{-9} mole of photons $\times \text{s}^{-1} \times \text{cm}^{-2}$). On the basis of the bacteriological tests it was established that the sterilisation was completed after 6 minute's irradiation of a film in the laminar.

In order to check the photochemical stability of the polymer films they were subjected to the prolonged irradiation

interferencyjnego; intensywność promieniowania padającego wynosiła 2×10^{-9} moli fotonów $\times s^{-1} \times cm^{-2}$. Widma IR filmów PLLA, zarejestrowane po różnych czasach naświetlania wskazują na obniżenie liczby estrowych grup karbonylowych z czasem ekspozycji (zmniejszenie intensywności pasma absorpcyjnego z maksimum przy 1757 cm^{-1}) oraz na równoległy wzrost absorpcji około 1730 cm^{-1} , który można przypisać wzrostowi liczby karboksylowych grup końcowych [23] (por. RYS.1). Stwierdzono, że zmiany w widmie IR w wyniku absorpcji dawki promieniowania w procesie



RYS.1. Zależność absorbancji w maksimum estrowego pasma karbonylowego, 1757 cm^{-1} , i kwasowej grupy karbonylowej, 1730 cm^{-1} , dla filmu PLLA naświetlanego promieniowaniem o długości fali $\lambda = 254\text{ nm}$.

FIG.1. The dependence of the absorbance at the maximum of ester carbonyl band, 1757 cm^{-1} , and acidic carbonyl band, 1730 cm^{-1} , for PLLA film irradiated with light at $\lambda = 254\text{ nm}$.

sterylizacji prowadzonej przez autorów są do zaniedbania. Należy jednak zauważyć, że długotrwałe naświetlanie promieniowaniem w zakresie UV z pewnością prowadzi do zmian chemicznych w próbkach PLLA, tak więc posługując się tą metodą sterylizacji należy odpowiednio do materiału dobrać czas naświetlania.

Zawiesinę makrofagów w RPMI 1640 z 10% FCS o początkowym stężeniu 5×10^5 komórek/ cm^3 umieszczano w dołkach płytki hodowlanej (2 cm^3 na każdy dołek.) Komórki hodowano w atmosferze powietrza (95%) i CO_2 (5%) w obecności lub nie (kontrola) filmów PLLA. Hodowlę prowadzono przez 14 dni; każdego dnia pobierano 1 cm^3 supernatantu, a hodowlę uzupełniano dodając 1 cm^3 medium hodowlanego RPMI+FCS.

W celu określenia zmian ilości karbonylowych grup estrowych w filmach PLLA poddanych działaniu komórek zarejestrowano widma IR filmów pozostających w kontakcie z medium hodowlanym i z zawiesiną makrofagów przez 0,7 i 14 dni. Na RYS.2 przedstawiono zależności znormalizowanej absorbancji przy liczbie falowej 1757 cm^{-1} (stosunek absorbancji po czasie t kontaktu z RPMI+FCS lub z zawiesiną komórek do absorbancji filmu początkowego, $(A_{1757,t} / A_{1757,t=0})$ od czasu hodowli. Znormalizowana absorbancja maleje nieznacznie z czasem inkubacji w płynie hodowlanym. Obniżenie absorbancji jest wyraźnie wzmożone w obecności makrofagów. Świadczy to o przyspieszeniu procesu degradacji PLLA przez te komórki.

Proces degradacji śledzono również prowadząc pomiary lepkości serii roztworów próbek PLLA w chloroformie. Próbkę polimeru po określonym czasie inkubacji rozpuszczano w $CHCl_3$ i sporządzano następnie serię roztworów o coraz większym rozcieńczeniu. Wyznaczano graniczną liczbę lepkościową $[\eta]$ i na podstawie równania Marka-Houwinka:

$$[\eta] = K \bar{M}_v^\alpha,$$

gdzie $K = 5,45 \times 10^{-4}\text{ dl/g}$ i $\alpha = 0,73$ [24],

in a photochemical stand. The irradiation was carried out in air at atmospheric pressure with light at $\lambda = 254\text{ nm}$, extracted from the spectrum of an ASH400 medium pressure mercury lamp with the aid of a Zeiss interference filter. The incident radiation intensity was 2×10^{-9} mole of photons $\times cm^{-2} \times s^{-1}$. The IR spectra of the PLLA film, recorded after different times of irradiation, reveal the decrease in the number of ester carbonyl groups (the absorbance peak at 1757 cm^{-1}) followed by the increase of absorption at about 1730 cm^{-1} , which can be attributed to the formation of acidic carbonyl end groups [23] (see FIG.1). The changes in the IR spectrum after absorbing the radiation dose in the laminar during the sterilisation were found to be negligible. It should be pointed out, however, that the prolonged exposure on the UV radiation certainly leads to the chemical changes in polymer samples and one should be careful when choosing the time of sterilisation.

The macrophage suspension in RPMI 1640 medium supplemented with 10% FCS was placed in 12-well flat-bottom cell culture plates (2 cm^3 in each well) and cultured at 37°C in the atmosphere of air (95%) and CO_2 (5%). The initial cell concentration was 5×10^5 cells/ cm^3 . PLLA films were placed at the bottom of the wells; the control experiments were performed without PLLA. The cultures were carried out for 14 days; every day 1 cm^3 of the supernatant was taken and the culture was supplemented by 1 cm^3 of RPMI+FCS medium.

IR spectrophotometry was applied in order to observe the changes in ester carbonyl concentration in PLLA films. The spectra were measured after 0, 7 and 14 days of PLLA contact with the culture medium and with the suspension of macrophages. The ratios of the absorbances at 1757 cm^{-1} for the film after the treatment during the time t to the absorbance of the initial film ($t=0$) in the function of time, $A_{1757,t} / A_{1757,t=0}$, (see FIG.2) decrease with the time of the incubation. This fact indicates the consumption of carbonyl ester groups which is enhanced by the macrophages present in the system.

The process of degradation was monitored via the measurements of the viscosity of the series of solutions of PLLA in chloroform. The values of viscosity were then extrapolated to zero concentration in order to determine the intrinsic viscosities, $[\eta]$. The molecular weights of initial PLLA films as well as the films remaining in contact with culture medium and macrophage suspension in culture medium for different times were calculated from the Mark-Houwink equation:

$$[\eta] = K \bar{M}_v^\alpha,$$

where $K = 5.45 \times 10^{-4}\text{ dl/g}$ and $\alpha = 0.73$ [24]. For moderate degrees of degradation the following relationship between and could be applied [25]:

$$\bar{M}_n^\alpha = \bar{M}_v^\alpha / \Gamma(2 + \alpha)$$

where $\Gamma(x)$ is available in tables. The values of the ratios

$$\bar{M}_{n,t} / \bar{M}_{n,t=0}$$

are depicted in FIG.2. It can be concluded that the process of PLLA degradation in the absence of Mf is slow, but the macrophages promote the process of main chain scission leading to the decrease in the molecular weight of the polymer.

The formation of lactic acid during the process of PLLA degradation was monitored with the aid of Sigma diagnostic procedure. Lactate was determined spectrophotometrically in supernatants after 2, 5, 6, 7, 12, and 14 days of the incubation of the macrophages. The obtained results are presented in FIG.3. The estimated concentrations of lactic acid in control probes (PLLA in the culture medium without macrophages) were negligible (up to 0.7 mmol/dm^3). It was

określono masę molową polimeru. Dla niezbyt wielkiego stopnia degradacji można zastosować [25] zależność:

$$\bar{M}_n^\alpha = \bar{M}_v^\alpha / \Gamma(2 + \alpha)$$

($\Gamma(x)$ jest dostępne w tablicach). Wartości

$$\bar{M}_{n,t} / \bar{M}_{n,t=0}$$

dla różnych czasów inkubacji zestawiono na RYS.2. Z przedstawionych danych wynika, że proces degradacji w nieobecności makrofagów jest wolny oraz że makrofagi przyspieszają proces pękania głównego łańcucha polimerowego, co prowadzi do obniżenia masy molowej polimeru.

Tworzenie kwasu mlekowego w badanych układach badano przy pomocy procedury diagnostycznej Sigma. Stężenie mleczanu w supernatantach oznaczano spektrofotometrycznie po 2, 5, 6, 7, 12, i 14 dniach hodowli makrofagów. Wyniki badań przedstawiono na RYS.3. Stężenia oznaczone dla próbek kontrolnych (PLLA w medium hodowlanym bez makrofagów) są zaniedbywalnie małe (do 0,7 mmol/dm³). Stwierdzono jednak, że stężenie kwasu mlekowego w supernatantach pochodzących z hodowli makrofagów inkubowanych bez obecności PLLA jest wysokie, co wynika z uwalniania endogennego kwasu przez same makrofagi. Poczynając od 7 dnia hodowli poziom kwasu mlekowego w supernatantach uzyskanych z hodowli makrofagów w obecności PLLA przewyższa wartość kontrolną. Wynik ten wskazuje na odszczepianie kwasu mlekowego z polimeru. W celu sprawdzenia biogodności układu PLLA+Mf oznaczano żywotność makrofagów hodowanych z PLLA po 2, 5, 6, 7, 12 i 14 dniach hodowli. Wyniki przedstawiono (RYS.4) jako procent żywych komórek obecnych na filmach PLLA w porównaniu z ilością makrofagów hodowanych bez PLLA (uznaną za 100%). Wykazano, że żywotność makrofagów hodowanych w obecności PLLA oznaczona od drugiego do czternastego dnia eksperymentu wynosi około 95% żywotności komórek kontrolnych. Można więc stwierdzić, że PLLA nie wpływa na przeżywalność komórek i proces ich podziałów.

Wśród wielu czynników uwalnianych przez pobudzone makrofagi największe spektrum działania mają TNF α i IL-6, które odgrywają istotną rolę w regulacji stanu zapalnego [20]. Stężenie tych cytokin wytwarzanych w czasie hodowli można uznać za miarę pobudzenia makrofagów jakie ma miejsce w odczynie zapalnym. Stężenia TNF α i IL-6 w supernatantach z hodowli Mf w obecności PLLA po 24 godzinach inkubacji zestawiono w tabeli poniżej.

Oprócz hodowli kontrolnej (same komórki) i hodowli na PLLA, makrofagi hodowano w obecności lipopolisacharydu (PLS) będącego silnym aktywatorem produkcji prozapalnych cytokin.

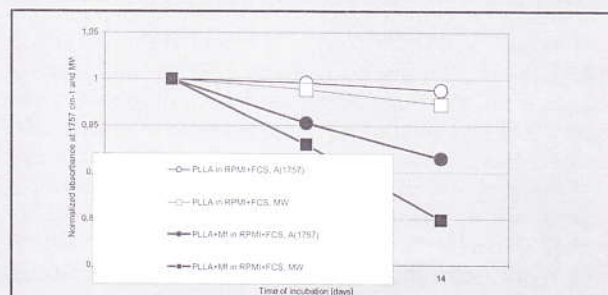
Jak widać z TABELI folie z PLLA bardzo nieznacznie wzmagają zdolność makrofagów do produkcji IL-6 i TNF- α .

	TNF α [pg/ml]	IL-6 [pg/ml]
Mf (bez / without PLLA)	240 $\pm$ 35	300 $\pm$ 64
Mf + PLLA	400 $\pm$ 42	600 $\pm$ 29
Mf + LPS (próba kontrolna / control sample)	5100 $\pm$ 105	6200 $\pm$ 95

Wnioski

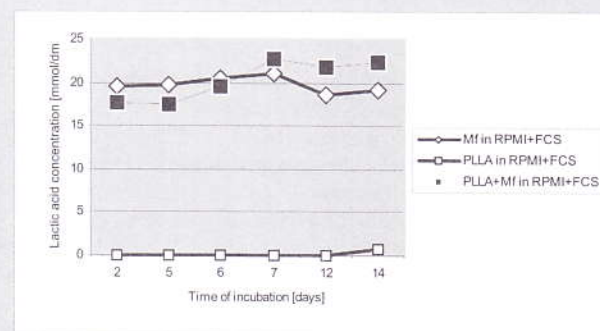
Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki można stwierdzić, że w czasie przedstawionych eksperymentów

- degradacja PLLA w nieobecności makrofagów jest bardzo wolna, graniczna liczba lepkościowa wyznaczona dla PLLA inkubowanego w czystym płynie hodowlanym



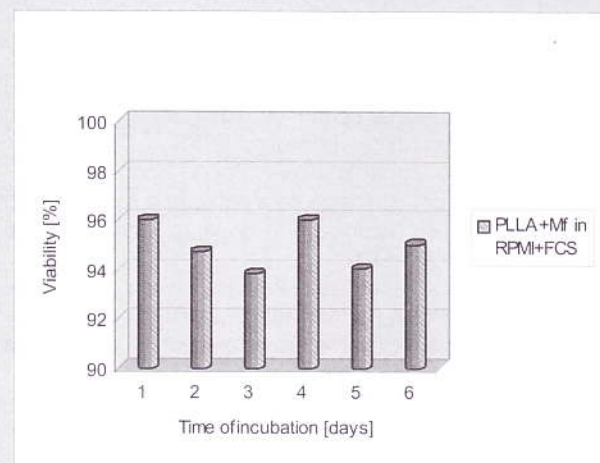
RYS.2. Stosunek absorbancji $A_{1757,t} / A_{1757,t=0}$, gdzie $A_{1757,t=0}$ jest absorbancją wyjściowego filmu i $A_{1757,t}$ jest absorbancją filmu po czasie inkubacji t jako funkcja czasu inkubacji.

FIG.2. The ratio of absorbances $A_{1757,t} / A_{1757,t=0}$ where $A_{1757,t=0}$ is the absorbance of the initial film and $A_{1757,t}$ is the absorbance of the film after the incubation time t , as the function of time T



RYS.3. Zależność stężenia kwasu mlekowego od czasu inkubacji.

FIG.3. The dependence of the concentration of lactic acid on the time of incubation.



RYS.4. Żywotność makrofagów hodowanych w RPMI+FCS w obecności PLLA. Żywotność makrofagów hodowanych w RPMI+FCS bez polimeru przyjęto za 100%.

FIG.4. The viability of macrophages incubated in RPMI+FCS in the presence of PLLA. The viability of macrophages cultured in RPMI+FCS medium without the polymer was taken as 100%.

found, however, that the concentration of lactic acid in supernatants originating from the macrophage cultures without PLLA was high which was attributed to the release of the endogenic acid by macrophages themselves. Starting from 7 days of incubation, the level of lactic acid in supernatants obtained from the cultures of Mf on PLLA discs is higher than the control value. This result confirms the release of lactic acid from the polymer. In order to check

jest porównywalna z lepkością graniczną wyjściowego polimeru,

- proces degradacji PLLA jest bardziej wzmożony w obecności makrofagów; potwierdzają to badania viskozymetryczne i analiza widm IR,
- wydzielanie kwasu mlekowego w trakcie procesu degradacji jest nieznaczne lecz na otrzymane wyniki wpływa fakt uwalniania kwasu mlekowego przez same makrofagi,
- folie z PLLA nie indukują produkcji prozapalnych cytokin TNF α i IL-6 przez makrofagi.

Podsumowując można stwierdzić, że proces degradacji PLLA jest przyspieszany przez makrofagi oraz że poli(L-kwas mlekowy) i makrofagi tworzą układy biogodne.

Piśmiennictwo

References

- [1] B. C. Benicewicz, P. K. Hopper. *J. Bioact. Compat. Polym.* 6 (1991) 64.
- [2] A. R. Katz, R. J. Turner. *Surg. Gynecol. Obstet.* 131 (1970) 701.
- [3] E. Hirvensalo, E. K. Partio, O. Böstman. *Br. J. Surg.* 80 (1993) S 71.
- [4] H. P. Von Schroeder, M. Kwan, D. Amiel, R. D. Coutts. *J. Biomed. Mater. Res.* 25 (1991) 329.
- [5] L. G. Cima, J. P. Vocanti, C. Vocanti, D. E. Ingber, D. Mooney, R. Langer. *J. Biomech. Eng.* 113 (1991) 143.
- [6] N. Ashammakhi, P. Rokkanen. *Biomaterials* 18 (1997) 3.
- [7] R. Langer, J. P. Vocanti, *Science* 260 (1993) 920.
- [8] I. Grizzi, H. Garreau, S. Li, M. Vert. *Biomaterials* 16 (1995) 305.
- [9] S. J. Holland, B. J. Tighe, P. L. Gould. *J. Contr. Rel.* 4 (1986) 155.
- [10] H. Pistner, D. R. Bendix, J. Muehling, J. F. Reuther. *Biomaterials* 14 (1993) 291.
- [11] H. A. Recum, R. L. Cleek, S. G. Eskin, A. G. Mikos. *Biomaterials* 16 (1995) 441.
- [12] S. Li, H. Garreau, M. Vert. *J. Mater. Sci.:Mater. In Med.* 1 (1990) 123.
- [13] S. Li, S. Mc Carthy. *Biomaterials* 20 (1999) 35.
- [14] M. Vert, S. M. Li, G. Spenlehauer, P. Guerin. *J. Mater. Sci.: Mater. In Med.* 3 (1992) 432.
- [15] M. Vert, J. Mauduit, S. Li. *Biomaterials* 15 (1994) 1209.
- [16] H. Pistner, H. Stauforth, R. Gutwald, J. Muehling, J. Reuther, C. Michael. *Biomaterials* 15 (1994) 439.
- [17] T. E. Otto, J. K. Nulend, P. Patka, E. H. Burger, H. J. Haarman. *J. Biomed. Mater. Res.* 32 (1996) 512.
- [18] A. Park, L. G. Cima. *J. Biomed. Mater. Res.* 31 (1996) 117.
- [19] B. Saad, G. Ciardelli, S. Matter, M. Welti, G. K. Uhschmid. *J. Biomed. Mater. Res.* 31 (1996) 429.
- [20] G. J. Darlington, D. R. Wilson, B. Lachman. *J. Cell. Biol.* 103 (1986) 787.
- [21] J. A. Gloster, P. Harris. *Clin. Chim. Acta* 7 (1962) 206f.
- [22] J. Denizot, R. Lang. *J. Immunol. Methods* 89 (1986) 271.
- [23] L. J. Bellamy. *The Infra-Red Spectra Of Complex Molecules*, Published By Chapman And Hall Ltd. London Ec4p4ee.
- [24] A. Shindler, D. Harper. *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Edn.* 17 (1979) 2593.
- [25] P. Meares "Polymers: Structure And Bulk Properties" D Van Nostrand Comp. Ltd., London 1965, P.66.

the biocompatibility of PLLA + Mf system the viability of macrophages was estimated. The percentage of living cells was determined after 2, 5, 6, 7, 12 and 14 days of macrophage incubation with PLLA and without the polymer. The results were demonstrated (see FIG.4) as the percentage of viable cells present on PLLA films in comparison with the Mf cultured without the polymer (taken as 100%). It was found that the viability of macrophages cultured in the presence of PLLA is of about 95% of the control value during the time of experiments. Therefore it can be concluded that PLLA does not affect the process of cellular division and viability.

Among many factors released by the activated macrophages, TNF α and IL-6 have the broadest spectrum of action on the surrounding tissues and are important in the regulation of the inflammation process [20]. Therefore the concentration of TNF α and IL-6 was assumed to evaluate the degree of Mf activation. Macrophages were cultured alone (control), with PLLA films and with lipopolysaccharide (LPS) - a strong inducer of synthesis and secretion of cytokines. TNF α and IL-6 concentrations in supernatants taken from the cultures after 24 hours of incubation are given in the TABLE below.

It can be noticed that the activation of macrophages leading to the production of IL-6 and TNF α very low.

Conclusions

Taking into account the above presented results one can conclude that during the time of the experiments:

- PLLA degradation in the absence of macrophages is very slow; the intrinsic viscosity of PLLA in the culture medium alone is comparable to that of the initial polymer.
- The process of PLLA degradation is more pronounced in the presence of macrophages; this was confirmed by the viscosity measurements and the analysis of IR spectra of PLLA films treated with Mf suspension.
- The release of lactic acid during the process of degradation is not of a great importance, but the results are affected by the secretion of endogenic lactic acid by macrophages themselves.
- The viability of macrophages remaining in contact with PLLA is satisfactory. The cells divide and metabolise correctly.
- PLLA films do not induce the production of inflammatory cytokines TNF α and IL-6 by macrophages.

Summing up we can conclude that the process of degradation of PLLA is promoted by the macrophages and that poly(L-lactic acid) films and macrophages form the biocompatible systems.

Wskazówki dla autorów

Prace do opublikowania w czasopiśmie "Inżynieria Biomateriałów" będą przyjmowane wyłącznie z tłumaczeniem na język angielski.

Prosimy je nadsyłać na dyskietkach wyłącznie w formacie Word 6.x (lub wyższy) wraz z jednym egzemplarzem kontrolnego wydruku i kompletem rysunków i zdjęć.

Możliwe jest również dołączanie ilustracji w różnych formatach grafiki typu .eps, .jpg, .tif, .cdr, .cpt, .gif.

Rozmiar artykułu:

- przeglądowego i pracy oryginalnej - do 10 stron standardowego maszynopisu,
 - komunikatu - do 5 stron,
 - noty technicznej - do 3 stron
- Obowiązuje układ jednostek SI.
Rysunki, tabele i równania powinny być kolejno ponumerowane.

Struktura artykułu:

- streszczenie (do 200 słów),
- słowa kluczowe (3-10 słów),
- wprowadzenie,
- materiał i metodyka,
- wyniki,
- dyskusja,
- wnioski,
- piśmiennictwo (wg systemu Harvard).

Odnosniki literaturowe w tekście należy podawać jako kolejne liczby arabskie w nawiasach kwadratowych.

Piśmiennictwo (zawierające nazwiska autorów i skróty ich imion, tytuł artykułu, tytuł czasopisma, tom, rok w nawiasach okrągłych i strony) powinno być zamieszczone na końcu artykułu. Skróty tytułów czasopism należy unikać bądź podawać zgodnie z Chemical Abstract. Cytując książki należy podawać numery odpowiednich rozdziałów.

Nie przewiduje się wypłacania honorariów autorskich.

Prace należy nadsyłać na adres:

Redakcja "Inżynieria Biomateriałów"
Akademia Górniczo - Hutnicza
Katedra Ceramiki Specjalnej
30-059 Kraków, al. Mickiewicza 30/A-3
fax. (48-12) 633-46-30
tel. (48-12) 617-24-62
e-mail: apowroz@uci.agh.edu.pl

Warunki prenumeraty

Wydawnictwo Polskie Stowarzyszenie Biomateriałów w Krakowie przyjmuje zamówienia na prenumeratę, która może obejmować dowolny okres, w którym wydawane są kolejne zeszyty. Zamawiający otrzyma zaprenumerowane zeszyty poczynawszy od daty dokonania wpłaty. Zamówienia wstecz będą realizowane w miarę posiadanych zapasów.

Realizacja zamówienia

Warunkiem realizacji zamówienia jest otrzymanie z banku potwierdzenia dokonania wpłaty przez prenumeratę.

Konto

Polskie Stowarzyszenie Biomateriałów
30-059 Kraków, al. Mickiewicza 30/A-3
Bank Śląski S.A. O/Kraków,
nr rachunku 10501445-1200856001

Należy podać swój adres, tytuł czasopisma, okres prenumeraty i liczbę zamawianych egzemplarzy.

Opłata

roczna - 48,- zł

Instructions to authors

Contributions in English language version should be submitted to:

Editorial Office

"Engineering of Biomaterials"

University of Mining and Metallurgy,

Special Ceramics Department,

Al. Mickiewicza 30/A-3, 30-059 Kraków, Poland

fax. (48-12) 633-46-30, tel. (48-12) 617-24-62,

e-mail: apowroz@uci.agh.edu.pl

Texts should be delivered on a 3.5-inch diskette, accompanied by a printout (with a double spacing) including drawings, photographs, tables etc. Recommended is IBM-compatible MS format, e.g. Word 6.x (or higher). Illustrations can be enclosed on diskettes in the formats: .eps, .jpg, .tif, .cdr, .cpt, .gif.

Advised paper length is:

- review papers and accounts of original unpublished research - up to 10 pages (standard manuscript pages);
- short communications - up to 5 pages;
- technical notes - up to 3 pages.

SI units should be used in the text.

Figures, Tables and Equations should be numbered in corresponding consecutive series of the Arabic numbers.

Layout of the paper should be the following:

- Abstract (up to 200 words)
- Key words (3-10 words)
- Introduction
- Materials and Methods
- Results
- Discussion
- Conclusions
- References

References should be made in the text by using consecutive Arabic numbers in brackets. Full references (including author's surname and abbreviated names, title of the paper, title of the journal, volume, year in parenthesis and pages) should be given in a list at the end of the paper. Abbreviations of journal titles should be avoided or used in accordance with those listed in Chemical Abstracts. Whenever a book is cited, the number of the relevant chapter should be given.

The journal makes no page charges.

Subscription terms

Subscription orders should be addressed to the Polish Society for Biomaterials in Kraków.

The ordered issues will be delivered consecutively starting from the date of payment, acknowledged by the bank.

Earlier issues will be supplied if available.

Subscription rates:

12 months - 48,0 zł

6 months - 24,0 zł

Payment should be made to:

Polish Society for Biomaterials,

Al. Mickiewicza 30/A-3,

30-059 Kraków, Poland

Bank Śląski S.A. O/Kraków,

account no. 10501445-1200856001

It is requested to quote the subscriber's name, title of the journal, desired subscription period and number of the ordered copies.

BIOMATERIAŁY DLA ENDOPROTEZOPLASTYKI STAWÓW

Jan R. Dąbrowski

Politechnika Białostocka

Streszczenie

W pracy przedstawiono zarys rozwoju biomateriałów dla endoprotezoplastyki stawów. Omówiono aktualnie stosowane materiały do produkcji endoprotez. Przedstawiono determinanty i kierunki rozwoju nowych biomateriałów. Omówione zostały przyczyny niepowodzeń w endoprotezoplastyce. Zwrócono szczególną uwagę na znaczenie procesów tarcia oraz rozwój biomateriałów na węzły kinematyczne endoprotez. W końcowej części pracy zaprezentowano własną propozycję materiałową w konstrukcji całkowitej protezy stawu biodrowego.

Słowa kluczowe : biomateriały, endoprotezy, biogodność, tribologia

[Inżynieria Biomateriałów, 22, (2002), 3-11]

BIOMATERIALS FOR JOINTS ARTHROPLASTY

Jan R. Dąbrowski

Białystok Technical University

Abstract

This is a report on the development of biomaterials used in joint arthroplasty. The latest materials in the manufacture of endoprostheses are described. The problems and methods in the development of new biomaterials as well as the reasons of failure in arthroplasty are described. The causes of friction processes and development of new biomaterials for friction pairs of endoprostheses are treated with special attention. The own materials construction of artificial hip joint is shown in this paper.

Key words : biomaterials, endoprostheses, biocompatibility, tribology

[Engineering of Biomaterials, 22, (2002), 3-11]

KONTROLOWANE UWALNIANIE LEKÓW. NOWA STRATEGIA W CHEMOTERAPII

Zbigniew Jedliński, Maria Juzwa

Centrum Chemii Polimerów PAN, Zabrze

[Inżynieria Biomateriałów, 22, (2002), 12-16]

CONTROLLED DRUG RELEASE. NEW STRATEGY IN CHEMOTHERAPY

Zbigniew Jedliński, Maria Juzwa

Polish Academy of Sciences, Centre of Polymer Chemistry, Zabrze, Poland

[Engineering of Biomaterials, 22, (2002), 12-16]

BIOMATERIAŁY WĘGLOWE W CHIRURGII KOLANA

Tadeusz Trzaska

Wielkopolski Ośrodek Chirurgii Kolana i Artroskopii w Puszczykowie

Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie możliwości leczenia niektórych schorzeń stawu kolanowego z zastosowaniem biomateriałów węglowych. Biomateriały te stosowane są najczęściej w postaci nici węglowych, włókniny węglowej, blaszek oraz różnego rodzaju śrub. Biomateriały te są opracowane i produkowane przez zespoły Katedry Ceramiki Specjalnej AGH w Krakowie i Instytutu Włókien Chemicznych w Łodzi. W leczeniu rozległych ubytków chrząstki stawowej stosujemy włókninę węglową. W leczeniu Osteochondrosis dissecans do stabilizacji fragmentu chrzęstnego jak i chrzęstno-kostnego stosujemy inny rodzaj kompozytu węglowego jakim są śruby. Nieco inne śruby węglowe stosujemy przy stabilizacji obwodowego końca wolnego przeszczepu BPTB przy rekonstrukcji ACL. Nici węglowe mogą być stosowane we wszystkich rodzajach wymienionych operacji jak i wyłączenie przy szyciu troczków.

Materiał i metoda. W latach od 1989 roku do chwili obecnej wykonaliśmy 35 zabiegów z zastosowaniem biomateriałów węglowych. W tym 28 podczas rekonstrukcji powierzchni stawowej z zastosowaniem włókniny węglowej. Wskazaniem do zastosowania włókniny węglowej (u 28 chorych) były a) duży ubytek w powierzchni stawowej chrząstki, b) brak innej możliwości leczenia oraz c) młody wiek pacjenta. Wskazaniem do zastosowania śruby węglowej były 2 przypadki osteochondrosis dissecans z niepełnym oddzieleniem fragmentu chrzęstnego. Wskazaniem do zastosowania śruby podobnej do interferencyjnej (u 5 chorych) była stabilizacja obwodowych końców wolnego przeszczepu BPTB podczas rekonstrukcji ACL

Okres obserwacji wynosi 1,5 roku do 10 lat.

Omówienie. W oparciu o doświadczenia własne jak i opracowania spostrzegane w literaturze można stwierdzić, że stosowane implanty węglowe w różnej, aktualnie dostępnej postaci są bardzo przydatne i co najważniejsze nie wywołują alergicznych reakcji odczynowych ograniczających wskazania do ich stosowania. Postęp technik operacyjnych powinien stanowić przyczynek do dalszych badań na możliwościach zastosowania nowych implantów węglowych spełniających wymagania mechaniczne i biologiczne.

Wnioski. 1) Wraz z rozwojem technik operacyjnych w chirurgii kolana możliwe jest coraz szersze stosowanie biomateriałów węglowych. Dalsze badania nad zastąpieniem ich kompozytami węglowymi powinny być dalej prowadzone.

2) Śruby węglowe są dobrym materiałem zespalającym, nie wywołują odczynu na ciało obce i eliminują dodatkowe operacje usuwania łączników metalowych. 3) Włóknina węglowa jest dobrym implantem do wypełniania ubytków chrzęstno-kostnych, natychmiast eliminuje ból, jednak powoli ulega przerastaniu tkanką łączną chrzęstopodobną i właściwą twardość uzyskuje średnio ok. 1 roku po zabiegu operacyjnym. 4) Stosując biomateriały węglowe nie obserwuje się masywnych reakcji odczynowych na ciało obce a stwierdzone odczyny maziowe w postaci przekrwienia (spostrzegane artroskopowo) są klinicznie nieme i nie powodują reakcji wysiękowych.

[Inżynieria Biomateriałów, 22, (2002), 16-22]

CARBON BIOMATERIALS IN THE KNEE SURGERY

Tadeusz Trzaska

Regional Center for Knee Surgery and Arthroscopy
in Puszczykowo

Abstract

Aim of the study is the valuation of the possibility in the treatment of the defects of the knee to apply of the carbon biomaterials. The biomaterials are in the form of the carbon filaments, screws, rafts, fibres and others. The biomaterials are the results of laboratory work of the team of the Chair of Special Ceramics AGH in Kraków, as well as of the team from Institute of Chemical Fibres in Łódź. Carbon fibre we use of the treatment of the cartilage damage specially. Carbon screws are mainly used in case of: stabilisation of the BPTB transplant of the ACL reconstruction (interference screws) and for stabilisation of the free osteochondral fragments and of the fragments of the fractures of the knee region. Carbon filaments to apply of all types operation with used carbon biomaterials and others without biomaterials too.

Materials and methods. In our department in the years 1989 - 2000 we performed 39 operation with used carbon biomaterials. In 28 one we performed reconstruction of the joint surface using carbon fibre. Indications to use carbon fibre were: a)-big loss of chondral defects, b)-lack of other treatment possibilities and c)-young age of the patient. In our analysis we discuss only patients with defects above 2 cm². Indication for usage carbon screw were 2 cases of osteochondrosis dissecans with incomplete separation of cartilage fragment.

Indications to use interference screw (5 cases) was stabilisation of the ends of the BPTB grafting used to the ACL reconstruction. Arthroscopy was performed before every operation.

Carbon rafts was use of the treatment colleteral ligament lesions with two patients and with two patients also of the treatment patella tendon rupture. All the patients were exactly informed about the methods of treatment with carbon fibres and agreed for suggested treatment. The time of observation is 1,5 to 11 years.

Discussion. Our experience and of the results in the literature oft he treatment of the cases with the pathological problems of the knee to apply carbon biomaterials are very positive. The pathological and allergic reaction are not observed. The use carbon fibre is not discussion, bat the problem is about carbon plates in the treatment of the fractures of the knee, because the modelling of these is not possible. Carbon rafts are used of the best in the treatment collateral ligament injury and as well as of the revision reconstruction anterior crucial ligament. The good results are too of the treatment extensor aparat of the knee - patella ligament specially. The new scientific search of the carbon biomaterials are indicated.

Conclusions. 1)The scientific evolution of the biomaterials and progress of the surgical procedures of the knee contribute to the carbon biomaterials apply. 2) Carbon screws are very good of the material in the stabilisation, du not provocated allergic reaction. 3) Carbon fibre is a very good implant for the treatment cartilage defects, completely deterioration of the pain, but the operation overgrown by fibroses tissue is very slowly and reaches the exact hardness by more or less 1 year after operation. 4)After operation with used carbon biobaterial do not observed of the mass allergic reactions to corpus alienum and synovial reactions occurred in the form of the arthroscopy view are clinically negative and do not result in exhudation.

[Engineering of Biomaterials, 22, (2002), 16-22]

WPLYW MAKROFAGÓW NA PROCES DEGRADACJIPOLI (KWASU L-MLEKOWEGO)

Barbara Czajkowska*, Joanna Kowal**

*Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

*Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Streszczenie

Badano proces degradacji kwasu poli(L-mlekowgo) w obecności makrofagów (Mf) oraz biozgodność układu PLLA+Mf. Postęp degradacji oceniano na podstawie pomiarów lepkości polimeru, analizy widm w zakresie podczerwieni oraz oznaczenia ilości uwalnianego kwasu mlekowego. Porównano żywotność makrofagów oraz sekrecję cytokin w hodowlach makrofagów w nieobecności biomateriału oraz w układach zawierających filmy PLLA i makrofagi. Stwierdzono wzrost szybkości degradacji PLLA w obecności makrofagów oraz zadowalającą biozgodność poli(kwasu L-mlekowego) i komórek linii makrofagowej.

Słowa kluczowe: makrofagi, kwas poli(L-mlekowy), degradacja polimeru

[Inżynieria Biomateriałów, 22, (2002), 23-27]

THE EFFECT OF MACROPHAGES ON THE PROCESS OFPOLY(L-LACTIC ACID) DEGRADATION

Barbara Czajkowska*, Joanna Kowal**

*Collegium Medicum, Jagiellonian University, Kraków, Poland

**Faculty of Chemistry, Jagiellonian University, Kraków, Poland

Abstract

The process of degradation of poly(L-lactic acid) (PLLA) in the presence of macrophages (Mf) and the biocompatibility of the system PLLA+Mf was studied. The progress of the degradation was monitored by the measurements of polymer viscosity and IR spectra of the films as well as the concentration of the released lactic acid. The viability of macrophages and the secretion of cytokines were compared for the systems containing PLLA films immersed in macrophage suspension and macrophages cultured without the polymer. The results confirm

the increase in the rate of PLLA degradation in the presence of macrophages as well as the satisfactory biocompatibility of poly(L-lactic acid) and macrophage cells.

Key words: macrophages, poly(L-lactic acid), polymer degradation

[Engineering of Biomaterials, 22, (2002), 23-27]

BIOMATERIAŁY DLA ENDOPROTEZOPLASTYKI STAWÓW

Jan R. Dąbrowski

Politechnika Białostocka

Streszczenie

W pracy przedstawiono zarys rozwoju biomateriałów dla endoprotezoplastyki stawów. Omówiono aktualnie stosowane materiały do produkcji endoprotez. Przedstawiono determinanty i kierunki rozwoju nowych biomateriałów. Omówione zostały przyczyny niepowodzeń w endoprotezoplastyce. Zwrócono szczególną uwagę na znaczenie procesów tarcia oraz rozwój biomateriałów na węzły kinematyczne endoprotez. W końcowej części pracy zaprezentowano własną propozycję materiałową w konstrukcji całkowitej protezy stawu biodrowego.

Słowa kluczowe : biomateriały, endoprotezy, biogodność, tribologia

[Inżynieria Biomateriałów, 22, (2002), 3-11]

BIOMATERIALS FOR JOINTS ARTHROPLASTY

Jan R. Dąbrowski

Białystok Technical University

Abstract

This is a report on the development of biomaterials used in joint arthroplasty. The latest materials in the manufacture of endoprostheses are described. The problems and methods in the development of new biomaterials as well as the reasons of failure in arthroplasty are described. The causes of friction processes and development of new biomaterials for friction pairs of endoprostheses are treated with special attention. The own materials construction of artificial hip joint is shown in this paper.

Key words : biomaterials, endoprostheses, biocompatibility, tribology

[Engineering of Biomaterials, 22, (2002), 3-11]

KONTROLOWANE UWALNIANIE LEKÓW. NOWA STRATEGIA W CHEMOTERAPII

Zbigniew Jedliński, Maria Juzwa

Centrum Chemii Polimerów PAN, Zabrze

[Inżynieria Biomateriałów, 22, (2002), 12-16]

CONTROLLED DRUG RELEASE. NEW STRATEGY IN CHEMOTHERAPY

Zbigniew Jedliński, Maria Juzwa

Polish Academy of Sciences, Centre of Polymer Chemistry, Zabrze, Poland

[Engineering of Biomaterials, 22, (2002), 12-16]

BIOMATERIAŁY WĘGLOWE W CHIRURGII KOLANA

Tadeusz Trzaska

Wielkopolski Ośrodek Chirurgii Kolana i Artroskopii w Puszczykowie

Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie możliwości leczenia niektórych schorzeń stawu kolanowego z zastosowaniem biomateriałów węglowych. Biomateriały te stosowane są najczęściej w postaci nici węglowych, włókniny węglowej, blaszek oraz różnego rodzaju śrub. Biomateriały te są opracowane i produkowane przez zespoły Katedry Ceramiki Specjalnej AGH w Krakowie i Instytutu Włókien Chemicznych w Łodzi. W leczeniu rozległych ubytków chrząstki stawowej stosujemy włókninę węglową. W leczeniu Osteochondrosis dissecans do stabilizacji fragmentu chrzęstnego jak i chrzęstno-kostnego stosujemy inny rodzaj kompozytu węglowego jakim są śruby. Nieco inne śruby węglowe stosujemy przy stabilizacji obwodowego końca wolnego przeszczepu BPTB przy rekonstrukcji ACL. Nici węglowe mogą być stosowane we wszystkich rodzajach wymienionych operacji jak i wyłączenie przy szyciu troczków.

Materiał i metoda. W latach od 1989 roku do chwili obecnej wykonaliśmy 35 zabiegów z zastosowaniem biomateriałów węglowych. W tym 28 podczas rekonstrukcji powierzchni stawowej z zastosowaniem włókny węglowej. Wskazaniem do zastosowania włókny węglowej (u 28 chorych) były a) duży ubytek w powierzchni stawowej chrząstki, b) brak innej możliwości leczenia oraz c) młody wiek pacjenta. Wskazaniem do zastosowania śruby węglowej były 2 przypadki osteochondrosis dissecans z niepełnym oddzieleniem fragmentu chrzęstnego. Wskazaniem do zastosowania śruby podobnej do interferencyjnej (u 5 chorych) była stabilizacja obwodowych końców wolnego przeszczepu BPTB podczas rekonstrukcji ACL

Okres obserwacji wynosi 1,5 roku do 10 lat.

Omówienie. W oparciu o doświadczenia własne jak i opracowania spostrzegane w literaturze można stwierdzić, że stosowane implanty węglowe w różnej, aktualnie dostępnej postaci są bardzo przydatne i co najważniejsze nie wywołują alergicznych reakcji odczynowych ograniczających wskazania do ich stosowania. Postęp technik operacyjnych powinien stanowić przyczynek do dalszych badań na możliwościach zastosowania nowych implantów węglowych spełniających wymagania mechaniczne i biologiczne.

Wnioski. 1) Wraz z rozwojem technik operacyjnych w chirurgii kolana możliwe jest coraz szersze stosowanie biomateriałów węglowych. Dalsze badania nad zastąpieniem ich kompozytami węglowymi powinny być dalej prowadzone.

2) Śruby węglowe są dobrym materiałem zespalałym, nie wywołują odczynu na ciało obce i eliminują dodatkowe operacje usuwania łączników metalowych. 3) Włókna węglowa jest dobrym implantem do wypełniania ubytków chrzęstno-kostnych, natychmiast eliminuje ból, jednak powoli ulega przerastaniu tkanką łączną chrzęstopodobną i właściwą twardość uzyskuje średnio ok. 1 roku po zabiegu operacyjnym. 4) Stosując biomateriały węglowe nie obserwuje się masywnych reakcji odczynowych na ciało obce a stwierdzone odczyny maziowe w postaci przekrwienia (spostrzegane artroskopowo) są klinicznie nieme i nie powodują reakcji wysiękowych.

[Inżynieria Biomateriałów, 22, (2002), 16-22]

CARBON BIOMATERIALS IN THE KNEE SURGERY

Tadeusz Trzaska

Regional Center for Knee Surgery and Arthroscopy
in Puszczykowo

Abstract

Aim of the study is the valuation of the possibility in the treatment of the defects of the knee to apply of the carbon biomaterials. The biomaterials are in the form of the carbon filaments, screws, rafts, fibres and others. The biomaterials are the results of laboratory work of the team of the Chair of Special Ceramics AGH in Kraków, as well as of the team from Institute of Chemical Fibres in Łódź. Carbon fibre we use of the treatment of the cartilage damage specially. Carbon screws are mainly used in case of: stabilisation of the BPTB transplant of the ACL reconstruction (interference screws) and for stabilisation of the free osteochondral fragments and of the fragments of the fractures of the knee region. Carbon filaments to apply of all types operation with used carbon biomaterials and others without biomaterials too.

Materials and methods. In our department in the years 1989 - 2000 we performed 39 operation with used carbon biomaterials. In 28 one we performed reconstruction of the joint surface using carbon fibre. Indications to use carbon fibre were: a)-big loss of chondral defects, b)-lack of other treatment possibilities and c)-young age of the patient. In our analysis we discuss only patients with defects above 2 cm². Indication for usage carbon screw were 2 cases of osteochondrosis dissecans with incomplete separation of cartilage fragment.

Indications to use interference screw (5 cases) was stabilisation of the ends of the BPTB grafting used to the ACL reconstruction. Arthroscopy was performed before every operation.

Carbon rafts was use of the treatment colleteral ligament lesions with two patients and with two patients also of the treatment patella tendon rupture. All the patients were exactly informed about the methods of treatment with carbon fibres and agreed for suggested treatment. The time of observation is 1,5 to 11 years.

Discussion. Our experience and of the results in the literature oft he treatment of the cases with the pathological problems of the knee to apply carbon biomaterials are very positive. The pathological and allergic reaction are not observed. The use carbon fibre is not discussion, bat the problem is about carbon plates in the treatment of the fractures of the knee, because the modelling of these is not possible. Carbon rafts are used of the best in the treatment collateral ligament injury and as well as of the revision reconstruction anterior crucial ligament. The good results are too of the treatment extensor aparat of the knee - patella ligament specially. The new scientific search of the carbon biomaterials are indicated.

Conclusions. 1)The scientific evolution of the biomaterials and progress of the surgical procedures of the knee contribute to the carbon biomaterials apply. 2) Carbon screws are very good of the material in the stabilisation, du not provocated allergic reaction. 3) Carbon fibre is a very good implant for the treatment cartilage defects, completely deterioration of the pain, but the operation overgrown by fibroses tissue is very slowly and reaches the exact hardness by more or less 1 year after operation. 4)After operation with used carbon biobaterial do not observed of the mass allergic reactions to corpus alienum and synovial reactions occurred in the form of the arthroscopy view are clinically negative and do not result in exhudation.

[Engineering of Biomaterials, 22, (2002), 16-22]

WPLYW MAKROFAGÓW NA PROCES DEGRADACJIPOLI (KWASU L-MLEKOWEGO)

Barbara Czajkowska*, Joanna Kowal**

*Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

*Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Streszczenie

Badano proces degradacji kwasu poli(L-mlekowgo) w obecności makrofagów (Mf) oraz biozgodność układu PLLA+Mf. Postęp degradacji oceniano na podstawie pomiarów lepkości polimeru, analizy widm w zakresie podczerwieni oraz oznaczenia ilości uwalnianego kwasu mlekowego. Porównano żywotność makrofagów oraz sekrecję cytokin w hodowlach makrofagów w nieobecności biomateriału oraz w układach zawierających filmy PLLA i makrofagi. Stwierdzono wzrost szybkości degradacji PLLA w obecności makrofagów oraz zadowalającą biozgodność poli(kwasu L-mlekowego) i komórek linii makrofagowej.

Słowa kluczowe: makrofagi, kwas poli(L-mlekowy), degradacja polimeru

[Inżynieria Biomateriałów, 22, (2002), 23-27]

THE EFFECT OF MACROPHAGES ON THE PROCESS OFPOLY(L-LACTIC ACID) DEGRADATION

Barbara Czajkowska*, Joanna Kowal**

*Collegium Medicum, Jagiellonian University, Kraków, Poland

**Faculty of Chemistry, Jagiellonian University, Kraków, Poland

Abstract

The process of degradation of poly(L-lactic acid) (PLLA) in the presence of macrophages (Mf) and the biocompatibility of the system PLLA+Mf was studied. The progress of the degradation was monitored by the measurements of polymer viscosity and IR spectra of the films as well as the concentration of the released lactic acid. The viability of macrophages and the secretion of cytokines were compared for the systems containing PLLA films immersed in macrophage suspension and macrophages cultured without the polymer. The results confirm

the increase in the rate of PLLA degradation in the presence of macrophages as well as the satisfactory biocompatibility of poly(L-lactic acid) and macrophage cells.

Key words: macrophages, poly(L-lactic acid), polymer degradation

[Engineering of Biomaterials, 22, (2002), 23-27]