

## OCENA KOPOLIMERU PGLA WSZCZEPIONEGO W ŻUCHWĘ I TKANKI MIĘKIE KRÓLIKÓW - OBSERWACJE PÓŁROCZNE

ADWENT M.\*, CIEŚLIK M\*\*, CIEŚLIK-BIELECKA A.\*, SABAT D.\*\*\*, DUDA M.\*, CIEŚLIK T\*.

\*I KATEDRA I KLINIKA CHIRURGII SZCZĘKOWO-TWARZOWEJ ŚAM, ZABRZE

\*\*KATEDRA I ZAKŁAD MATERIAŁOZNAWSTWA STOMATOLOGICZNEGO ŚAM, BYTOM

\*\*\*KATEDRA I ZAKŁAD PATOMORFOLOGII ŚAM, ZABRZE

*[Inżynieria Biomateriałów, 47-53,(2005),219-221]*

### Wstęp

Kopolimery laktydu i glikolidu obecne są w medycynie od lat sześćdziesiątych XX wieku. Wytwarzano z nich między innymi nici chirurgiczne. Znalazły również znalazły w chirurgii szczękowo-twarzowe jako elementy stabilizujące złamania kości twarzoczaszki. Szczególnie chętnie wykorzystywane są przez chirurgów w leczeniu złamań i wad rozwojowych u dzieci. Właściwości termoplastyczne kopolimerów PGLA umożliwiają ich dowolne formowanie, co pozwala na dostosowanie kształtu elementów zespalających do panujących warunków anatomicznych [4]. Stopniowa resorpcja polimerów z równoczesnym zastępowaniem wszczepu tkanką kostną wyklucza konieczność ponownego zabiegu operacyjnego związanego z ich usunięciem. Elementy zespalające wykonane z metalu są częściej stosowane, jednak mogą wywołać szereg niekorzystnych reakcji związanych z ich korozją, aktywnością elektryczną i magnetyczną a także różnicą parametrów mechanicznych między kością a metalem [5], co sprawia że wielu autorów zaleca ich usunięcie po uzyskaniu zrostu kostnego [1,3] Wiąże się to z koniecznością przeprowadzenia kolejnego zabiegu operacyjnego. Polimery w chirurgii szczękowo-twarzowej stosowane są także jako szkielec do odbudowy nowej tkanki kostnej w przypadkach, w których ważne jest zachowanie kształtu i wysokości odbudowywanej kości. Aby jednak ta funkcja mogła być właściwie zrealizowana konieczna jest ścisła kontrola czasu resorpcji oraz dostosowanie tego czasu do szybkości tworzenia nowej tkanki. Dlatego prowadzone są badania mające na celu uzyskanie materiału o dużej biogodności, dobrych właściwościach mechanicznych, który ulegałby biodegradacji [2,6]. Materiałami spełniającymi powyższe wymagania są polimery kwasu mlekowego.

### Materiał i metody

Wykonano badania doświadczalne czystego kopolimeru laktydu i glikolidu PGLA na 30 królikach nowozelandzkich, za zgodą Komisji Bioetycznej przy Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach. Zwierzęta operowano i przechowywano w Centralnej Zwierzętarni Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach. Po znieczuleniu nacinano skórę w okolicy podżuchwowej po stronie lewej i docierano do trzonu żuchwy. Wiertłem o średnicy 2,9 mm wykonywano kanał na dolnej krawędzi trzonu żuchwy poniżej zęba siecznego. W tak przygotowane łożę wprowadzano badany wszczep z kopolimeru laktydu i glikolidu, w kształcie walca o średnicy 3 mm. Rany zaszywano. Następnie z cięcia skór-

## EVALUATION OF PGLA COPOLYMER IMPLANTED IN THE MANDIBLE AND SOFT TISSUE OF THE RABBIT- 24 MONTHS OBSERVATION

219  
.....

ADWENT M.\*, CIEŚLIK M\*\*, CIEŚLIK-BIELECKA A.\*, SABAT D.\*\*\*, DUDA M.\*, CIEŚLIK T\*.

\*I DEPARTMENT AND CLINIC OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY OF SILESIA MEDICAL ACADEMY, ZABRZE

\*\*DEPARTMENT & SECTION OF STOMATOLOGICAL MATERIALS SCIENCE OF SILESIA MEDICAL ACADEMY, BYTOM

\*\*\*DEPARTMENT OF PATHOMORFOLOGY OF SILESIA MEDICAL ACADEMY, ZABRZE

*[Engineering of Biomaterials, 47-53,(2005),219-221]*

### Introduction

Lacide and glycolide polymers were used in medicine from the sixties of XX century as a material for surgery suture. Biocompatibility of polymers as well as gradual resorption increased its value. Within the time polymers were used as a fixation elements in bone fractures in maxillofacial surgery. Especially in bone surgery in children. Thermoplastic properties of polymers allows to form its shape to the bone curves [4]. Gradual resorption with simultaneous bone ingrowth eliminate necessity of another surgery for plate and screws removal. The metallic fixation elements are more popular however may cause a lot of unneeded reactions compared with corrosion, electrical and magnetic activity, and difference with bone and metal elasticity [5]. That's why some authors advice to remove fixation elements after bone healing [1,3]. This require another surgery. PGLA polymers are also used in bone regeneration, where it is important to preserved initial bone volume and high. To achieve this process exact control of the time of polymer resorption and its synchronisation with new bone ingrowth is necessary. That's why experimental studies are being performed to achieve resorbable material of good mechanical properties [2].

### Material and methods

The experimental study was performed on 30 New Zealand white rabbits of both sex with weight between 3500-4000 g. All animals received atropine and xylazine premedication, and then were anaesthetized with ketamine. Additionally tissues surrounding the operation area were injected with lidocaine. In the first stage of surgery after incision over the left mandible corpus, inferior ridge of mandible was exposed. The canal in the bone was made with 3,2 mm diameter bur. The size of PGLA+CF implants was 3,2 mm in diameter, high corresponding with the depth of the prepared canal. Implants were placed into the prepared canals. The wound were then sutured. Additionally implants were placed in the muscles and subcutaneous tissue of the back. The animals were divided into 7 groups: 4 animals, 2 males and 2 females. The control periods were marked after 1,2,3,6,12,24. Radiological and pathological study were performed. Kidneys and liver were also examined.

nego na grzbiecie przygotowując tkanki docierano do mięśnia prostego grzbietu, w którym po wytworzeniu kieszeni umieszczano fragment badanego wszczepu. Podobnie wszczep umieszczano w kieszeni wytworzonej w tkance podskórnej. Rany szczelnie zaszywano. U wszystkich zwierząt wykonywano obserwacje kliniczne przebiegu gojenia ran. W ocenie klinicznej uwzględniono zachowanie zwierząt oraz gojenie ran. Po likwidacji zwierząt w 7, 14 i 21 dobie, oraz w 6, 12 i 24 tygodniu doświadczenia oceniano makroskopowo wygląd ubytków i tkanek kostnych bezpośrednio je pokrywających. Wykonywano badania radiologiczne na podstawie rentgenowskich zdjęć zębowych obejmujących część trzonu żuchwy wraz z zębami i ubytkami kostnymi. W badaniach histopatologicznych oceniano tkankę kostną w miejscu wykonywanych ubytków i z otoczenia, ponadto tkankę podskórną i mięśniową z okolic kręgosłupa lędźwiowego. Badano również wątrobę i nerki.

### Obserwacje kliniczne

W okresie pooperacyjnym zwierzęta zachowywały się spokojnie. Okres całkowitego wygojenia się ran wynosił 10 - 14 dni. Przez cały okres doświadczenia obserwowano stały przyrost masy ciała królików.

### Badania radiologiczne

W 7 dobie widoczne było kuliste przejaśnienie o regularnych brzegach, wielkością odpowiadające wykonanemu ubytkowi tkanki kostnej. W późniejszym okresie obserwowano zmniejszające się już nieregularne przejaśnienie, które w grupie badanej było widoczne w postaci drobnych punkcików, przeważyły jednak wyspowate cienie. W 24 tygodniu ubytek kostny wypełniony był już zmineralizowaną tkanką, co widoczne było w postaci zaznaczonego zaciemnienia [RYS.1].

### Badania histopatologiczne

W tkance kostnej do 14 doby obserwacji widoczny był wyraźnie uformowany ubytek pokryty przez młodą tkankę łączną włóknistą z cechami aktywnej odbudowy kości pod postacią licznych pasm młodych, niedojrzałych beleczek obrzeżonych osteoblastami. Ponadto obecne były martwicze resztki tkanki kostnej otoczone osteoklastami. W tkance łącznej włóknistej uwidoczniły się włókna kolagenowe oraz niedojrzałe i dojrzałe beleczki kostne pokryte osteoblastami. W 3 i 6 tygodniu kanał wszczepu pokryty był kością. W głębszych warstwach beleczki wykazywały cechy aktywność osteoblastycznej. Po 12 tygodniach ściana kanału była wyraźnie ukształtowana, pokryta dojrzałą tkanką kostną. Obserwacja w okresie 24 tygodni wykazała przerośnięcie kanału wszczepu przez tkankę łączną włóknistą tworzącą obraz sitowaty. Pomiedzy jej pasmami znajdowały się fragmenty kopolimeru. Obecne były komórki olbrzymie typu "około ciała obcego" i towarzyszący im skąpy wysięk zapalny. Miejscowo pojawiały się cechy osteogenezy z tworzeniem młodej kostniny.

W tkance podskórnej po tygodniu obserwacji wszczep otoczony był cienką torebką łącznotkankową. W 3 i 6 tygodniu obserwowano pogrubienie torebki z obecnością włókien kolagenowych. U niektórych zwierząt torebka była cienka i pokrywała wszczep. Nie obserwowano wysięku zapalnego. Podobny obraz był widoczny po 12 tygodniach. W 24 tygodniu ze ścian torebki do światła wytworzonej torbieli wrastały cienkie i grube włókna tkanki łącznej, tworzące sito, z obecnością licznych fragmentów kopolimeru. W rozrastającej się tkance widoczny był ogniskowo wysięk zapalny [RYS.2].

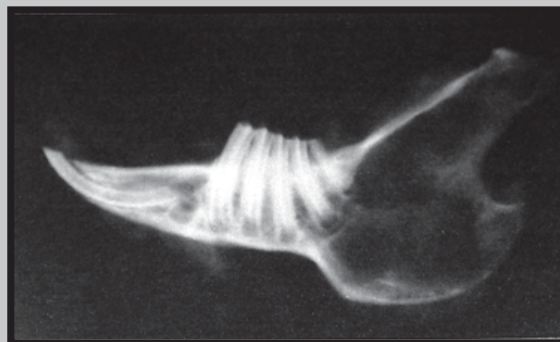
Początkowa obserwacja tkanki mięśniowej wokół wszcze-

### Clinical evaluation

In the postoperative period animals were steady, all wounds were healed before 10-14 days. Animals successively increased its weight.

### Radiological evaluation

After 7 days bone defect corresponded with implant size. Within the time the defect was getting irregular with signs of mineralization and after 24 weeks it was filled with mineralized tissue what was visible as a circle-like shadow [FIG.1].



RYS. 1. Radiogram boczny żuchwy, 24 tygodni.  
FIG. 1. Lateral mandible radiogram, 24 weeks.

### Pathological evaluation

Microscopic evaluation until 14 days revealed young fibrous tissue filling the bone hole, with the traces of active bone regeneration. There were multiple immature bone trabecules surrounded by osteoblasts and also dead bone fragments with osteoclasts. Later on the 3 and 6 week implant was surrounded by the bone. In the deeper parts of the canal bone trabecules had an osteogenetic activity. After 12 weeks implantation canal was completely filled with the mature bone. After 24 weeks lines of fibrous tissue were crossed by the lines of polymer. There were foreign body inflammation cells with slight inflammatory response. There were also local traces of osteogenetic activity.

In the subcutaneous tissue implant was covered by the thin fibrous capsule. In the 3-6 week capsule was getting thicker and there were no trace of inflammatory response. The similar picture was after 12 weeks. In the 24 week from the wall of the capsule to the implant lines of connective tissue were ingrowing, creating sieve like structure with parts of polymer. There was slight inflammatory effusion.

Observation of the muscles were similar to the subcutaneous tissue. In the early postoperative period there was young fibrous connective tissue with big numbers of blood vessels. Later begin to appear collagen fibers, and after 3 week implant was surrounded with thick connective capsule. After 24 weeks similarly to the subcutaneous tissue lines of fibrous tissue begin to ingrowth to the implant creating sieve like structure.

There was no visible changes in the microscopic examination of kidneys and liver.

The following researches revealed that degradation of PGLA copolymers begin after 3 weeks and after 24 weeks there are small fragments of the polymers in the body. The products of polymer degradation did not induce local or general pathological changes

pu wykazała obecność młodej tkanki łącznej włóknistej z bogatą siecią włosowatych naczyń krwionośnych wnika-  
jącej pomiędzy uszkodzone włókna mięśni poprzecznie pra-  
żkowanych. W dalszym etapie w tkance włóknistej pojawiły  
się włókna kolagenowe. Po 3 tygodniach obserwacji wokół  
wszczepu wytworzyła się gruba bliznowaciejąca torebka  
łącznotkankowa zbudowana z włókien kolagenowych i fi-  
broblastów. Na obwodzie zmian widoczne były cechy rege-  
neracji włókien mięśniowych z pomnożeniem jąder komór-  
kowych. Po 6 tygodniach widoczna była torebka z blizno-  
waciejącej tkanki łącznej włóknistej wnika-  
jącej pomiędzy pęczki włókien mięśniowych. Po 12 tygodniach torebka łą-  
cznotkankowa była miejscami pogrubiała. Po 24 tygodniach  
podobnie jak w przypadku tkanki podskórnej obserwowano  
wrastanie pasm tkanki łącznej włóknistej do światła wytwor-  
zonej torbieli i przerastanie kopolimeru z wytworzeniem  
struktury sitowatej.

W badanych narządach wewnętrznych (nerki i wątroba) nie  
wykazano żadnych zmian patologicznych związanych z  
zastosowanymi wszczepami.

## Wnioski

Z przeprowadzonych badań można wyprowadzić nastę-  
pujące wnioski:

1. Proces degradacji badanego polimeru rozpoczął się już  
w 21 dobie, a w 24 tygodniu obecne były jeszcze nieliczne  
jego fragmenty.
2. Produkty rozpadu kopolimeru nie wywołują miejscowych  
i ogólnoustrojowych zmian patologicznych.

## WPŁYW WIELKOŚCI PORÓW RESORBOWALNYCH GĄBEK PGLA NA ODPOWIEDŹ TKANKOWĄ. BADANIA IN VIVO

ELŻBIETA MENASZEK\*, ELŻBIETA PAMUŁA\*\*

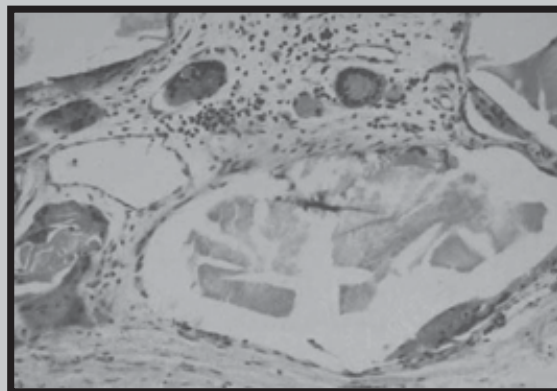
\*UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI, COLLEGIUM MEDICUM,  
ZAKŁAD CYTOBIOLOGII I HISTOCHEMII,  
UL. MEDYCZNA 9, 30-688 KRAKÓW.

\*\*AKADEMIA GÓRNICZO-HUTNICZA,  
WYDZIAŁ INŻYNIERII MATERIAŁOWEJ I CERAMIKI,  
KATEDRA BIOMATERIAŁÓW,  
AL. MICKIEWICZA 30, 30-059 KRAKÓW.

[Inżynieria Biomateriałów, 47-53,(2005),221-223]

## Wstęp

Biomateriały polimerowe wykorzystuje się w medycynie  
od ponad 50 lat. Jedną z grup polimerów biomedycznych  
są resorbowalne poliestry alifatyczne (poli- $\alpha$ -hydroksykwa-  
sy), do których zaliczany jest kopolimer glikolidu z L-lakty-  
dem (PGLA). W środowisku tkankowym PGLA jest rozkła-  
dany z wytworzeniem nietoksycznych związków: kwasu gli-  
kolowego i mlekowego. Produkty te poprzez cykl Krebsa  
są usuwane z organizmu w postaci dwutlenku węgla i wody.  
Zastosowanie trójwymiarowych, porowatych rusztowań  
zasiedlonych komórkami, wszczepianych w miejsce uby-  
tku tkankowego, stwarza dogodny warunki dla odbudowy  
tkanki. Porowate implanty - gąbki mają za zadanie wspie-  
rać trójwymiarowe formowanie tkanki [1]. Hodowlę komó-



RYS. 2. Widoczne komórki typu około ciała obcego  
wokół złożeń polimeru. 24 tydzień (HE,200x).

FIG. 2. Foreign body cell surrounding polymer  
particles. 24 week (HE,200x).

## Piśmiennictwo

- [1] Bessho K., Iizuka T., Murakami K-I.: Bioabsorbable Poly-L-Lac-  
tide Miniplate and Screws System for Osteosynthesis in Oral and  
Maxillofacial Surgery. J. Oral. Maxillofac. Surg. 1997, 55, 941-945.
- [2] Chłopek J., Kmita G., Dobrzyński P., Bero M.: Właściwości zmę-  
czeniowe śrub z kopolimeru P(LLA/GLA) oraz kopolimeru wzmac-  
nianego włóknem węglowym. Inż. Biomat. 2002, 23, 24, 25, 88-90.

## References

## THE EFFECT OF PORE SIZE OF RESORBABLE PGLA FOAMS ON THE TISSUE RESPONSE. IN VIVO STUDY

ELŻBIETA MENASZEK\*, ELŻBIETA PAMUŁA\*\*

\*JAGIELLONIAN UNIVERSITY, COLLEGIUM MEDICUM,  
DEPARTMENT OF CYTOBIOLOGY AND HISTOCHEMISTRY,  
9 MEDYCZNA ST., 30-068 KRAKÓW.

\*\*AGH UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY,  
FACULTY OF MATERIALS SCIENCE AND CERAMICS,  
DEPARTMENT OF BIOMATERIALS,  
30 MICKIEWICZA AVE., 30-059 KRAKÓW.

[Engineering of Biomaterials, 47-53,(2005),221-223]

## Introduction

Polymeric biomaterials have been used in medicine for  
more than 50 years. Among the biomedical polymers there  
is a family of resorbable aliphatic polyesters (poly- $\alpha$ -  
hydroxyacids) to which the copolymer of glycolide and L-  
lactide (PGLA) belongs. In vivo PGLA is degraded into non-  
toxic compounds: lactic and glycolic acid. Degradation pro-  
ducts of PGLA are removed from the body via normal meta-  
bolic pathways (Crebs cycle) in the form of carbon dioxide  
and water. The use of three-dimensional scaffolds settled  
with cells and next implanted into the place of tissue loss  
creates good conditions for the tissue regeneration. The  
aim of porous implants - foams is to support the three-di-  
mensional tissue formation [1]. The culture of cells is started