

Piśmiennictwo

- [1] S. Błażewicz, I. Piekarczyk, E. Staszko, T. Mikołajczyk "Chemically and physically functionalized carbon composites - a prospective material for tissue treatment", Carbon 2004, Providence, Rhode Island, USA, 11-16 July, 2004.
- [2] I. Piekarczyk, E. Menaszek, L. Zamorska "Porowate włókna węglowe dla celów medycznych" Inżynieria Biomateriałów nr 30-33, 2003.
- [3] M. Błażewicz "Węgiel jako biomateriał" Ceramika Vol. 63, 2001.
- [4] T. Mikołajczyk, M. Boguń "Wpływ warunków formowania na właściwości prekursorowych włókien PAN zawierających nanododatek SiO₂", Fibres&Textiles in Eastern Europe - w druku .

References

- [5] T. Mikołajczyk, D. Wołowska-Czapnik, M. Boguń, "Precursor alginate fibres containing nanoparticles" Fibres&Textiles in Eastern Europe - w druku.
- [6] T. Mikołajczyk, M. Boguń, "Rheological properties of spinning solutions polyacrylonitrile in dimethylformamide containing ceramic nanoparticles", Fibres&Textiles in Eastern Europe - w druku
- [7] T. Mikołajczyk, I. Krucińska, Fibres & Textiles In Ekstern Europe, 3 (3), (1995), 44.
- [8] J. Piekarczyk "Ultradźwiękowe metody badania modułu Younga włókien" Materiały I ogólnopolskiej konferencji włókna węglowe I ich zastosowanie w technice, Kraków 1983.

WCZESNY OKRES OBSERWACJI BIORESORBOWALNEGO KOMPOZYTU KOPOLIMERU P(LLA/GLA) WPROWADZONEGO W KOŚĆ UDOWA KRÓLIKA- BADANIA DOŚWIADCZALNE

BAJOR GRZEGORZ*, ADWENT MAREK**,
CIEŚLIK-BIELECKA AGATA**, STARZAK PIOTR*,
PROSZEK MAGDALENA****, CHŁOPEK JAN****,
SABAT DANIEL***, CIEŚLIK TADEUSZ**

*KLINIKA I KATEDRA CHIRURGII DZIECIĘCEJ ŚL.A.M.W KATOWI-
CACH

**I KATEDRA I KLINIKA CHIRURGII SZCZĘKOWO-TWARZOWEJ
ŚL.A.M.W ZABRZU

***KATEDRA I ZAKŁAD PATOMORFOLOGII ŚL.A.M.W ZABRZU

****KATEDRA I ZAKŁAD MATERIAŁOZNASTWA STOMATOLOGICZNEGO
ŚL.A.M W ZABRZU

*****AGH, WYDZIAŁ INŻYNIERII MATERIAŁOWEJ I CERAMIKI,
KATEDRA BIOMATERIAŁÓW W KRAKOWIE

Streszczenie

Celem prowadzonych badań doświadczalnych jest ocena kompozytów kopolimerów polilactyd/poliglikolid w warunkach dotkankowej implantacji. Badania przeprowadzono na grupie 30 królików nowozelandzkich z okresami kontroli przypadającymi na 1,2,3,6,12,24,48 tydzień. Zwierzętom implantowano badane kompozyty w nasadę dalszą kości udowej, oraz tkanki miękkie grzbietu. Wykonywano badania kliniczne, radiologiczne, histopatologiczne oraz morfologiczne. W kolejnych okresach obserwacji (po 3-6 tygodniu) wokół wszczepu obecna była już dojrzała

THE PRELIMINARY PERIOD OF THE OBSERVATION OF THE BIORESORBABLE COMPOSITE OF THE COPOLYMER P (LLA/GLA) INSERTED INTO RABBIT'S FEMORAL BONE- EXPERIMENTAL RESEARCHES

BAJOR GRZEGORZ*, ADWENT MAREK**,
CIEŚLIK-BIELECKA AGATA**, STARZAK PIOTR*,
PROSZEK MAGDALENA****, CHŁOPEK JAN****,
SABAT DANIEL***, CIEŚLIK TADEUSZ**

*KLINIKA I KATEDRA CHIRURGII DZIECIĘCEJ ŚL.A.M.W KATOWI-
CACH

**I KATEDRA I KLINIKA CHIRURGII SZCZĘKOWO-TWARZOWEJ
ŚL.A.M.W ZABRZU

***KATEDRA I ZAKŁAD PATOMORFOLOGII ŚL.A.M.W ZABRZU

****KATEDRA I ZAKŁAD MATERIAŁOZNASTWA STOMATOLOGICZNEGO
ŚL.A.M W ZABRZU

*****AGH, WYDZIAŁ INŻYNIERII MATERIAŁOWEJ I CERAMIKI,
KATEDRA BIOMATERIAŁÓW W KRAKOWIE

Abstract

The aim of this study was evaluation of the lactide/glycolide composites with carbon fibres in vivo. The experimental study was carried out on 30 New Zealand white rabbits. The implants were placed in the femoral and soft tissues of the back. The control periods were determined as 1,2,3,6,12,24,48 weeks. In consecutive periods of the observations (after 3-6 weeks) round about graft has been found mature bone tissue. Preliminary study

tkanka kostna.

Słowa kluczowe: kopolimery, laktyd, glikolid, implanty
[Inżynieria Biomateriałów, 38-43, (2004), 228-231]

Wstęp

Wielokierunkowe badania wykazały, że bioresorbowalne porowate podłoża z kopolimerów mają swoje zastosowanie w inżynierii tkankowej z wykorzystaniem dla hodowli tkanek w warunkach *in vitro* [7, 9, 10]. Zaletą polimerów jest możliwość wytwarzania z nich termoplastycznych elementów zespalających jak również ich zdolność do biodegradacji w organizmach żywych [1, 4, 11].

Dotąd nie wyjaśniono w pełni mechanizmów degradacji PLLA *in vitro* ze względu na jego złożoność i tworzenie produktów endogennych, które mogą wpływać na proces degradacji [2, 3, 4, 11, 12].

Toksyczne związki powstałe w wyniku syntezy kopolimerów wyeliminowano poprzez zastosowanie nowego inicjatora-acetyloacetonienu cyrkonu [1, 4, 5].

Badane materiały ulegają procesowi biodegradacji w przeciągu kilku tygodni przebywania w środowisku wodnym, co wydaje się być czasem pozwalającym na uzyskanie wzrostu kostnego. Do określenia przydatności opracowanych materiałów w praktyce klinicznej, biorąc pod uwagę obserwowane wcześniej spowolnienie degradacji w tkance kostnej w porównaniu do badań prowadzonych *in vitro* w środowisku wodnym, konieczne jest przeprowadzenie badań *in vivo* na zwierzętach doświadczalnych [10].

Celem prowadzonych badań doświadczalnych na królikach jest ocena kompozytów kopolimerów polilaktyd/poliglikolid w warunkach dotkankowej implantacji oraz wykazanie różnic przy wzmocnieniu np. włóknem węglowym czy hydroksyapatytem.

Materiał i metody

Badania doświadczalne przeprowadzono na grupie 30 królików nowozelandzkich różnej płci i wadze 3500-4000 g. Wszystkie zabiegi prowadzone są w Centralnej Zwierzętarni Śląskiej Akademii Medycznej za zgodą Komisji Bioetycznej. Przed zabiegiem zwierzętom podawano domięśniowo 2% roztwór xylazyny, następnie usypiano je podając dożylnie ketaminę. Dodatkowo tkanki w okolicy operowanej ostrykiwano 2% roztworem lignokainy. W chirurgicznie przygotowane łożysko o średnicy 3,2 mm na bocznej powierzchni przynasady dalszej kości udowej wprowadzano wszczep wykonany z kompozytu polilaktyd/poliglikolid P(LLA/GLA). Dodatkowo wszczepy wprowadzano w kieszeń wykonaną w tkance podskórnej na grzbiecie oraz w kieszeń wykonaną w mięśni prostym grzbiecie. Okresy kontrolne wyznaczono na 1,2,3,6,12,24,48 tydzień od implantacji materiału. Po likwidacji zwierząt do badań klinicznych zabezpieczano skórę, mięsień grzbiecie, kość udową / tkanki zawierające implant/ oraz dodatkowo pobierano do oceny fragment wątroby i nerki. W każdym okresie doświadczalnym pobierano krew na badania markerów stanu zapalnego, wykonywano radiogramy kości oraz oceniono histopatologicznie tkankę kostną i tkanki miękkie z okolicy wszczepu.

Wyniki

Badania kliniczne wykazały prawidłowe gojenie się ran pooperacyjnych. Nie stwierdzono odczynów zapalnych ani patologicznej wydzieliny z ran. Gojenie przebiegało przez

results are very optimistic and give hope for getting good material for implants. Preliminary study results are very optimistic and give hope for getting good material for implants.

229

Key words: copolymers, lactide, glycolide, implants.

[Engineering of Biomaterials, 38-43, (2004), 228-231]

Introduction

The multidirectional researches proved that bioresorbable porosity vehicles of copolymers have its own application of the tissue engineering for breeding tissues *in vitro* terms [7, 9, 10]. A quality of the copolymers is either the capability to create the thermoplastic uniting materials or the ability to biodegradation process *in vivo* [1, 4, 11]. The mechanisms of biodegradation of the PLLA *in vitro* haven't been explained yet cause of complicated functions and endogenous products which can put in to the degradation process also [2, 3, 4, 11, 12].

Toxic unions, arised from copolymers synthesis, have been eliminated by putting into practice a new acethyloacetonienu zirconium initiator [1, 4, 5].

Whole testing material have been putting into biodegradation process in several weeks while resisted in the water environment what seems to be correct period allow for healing bone, as well. It's necessary to perform different kinds of tests either *in vitro* or in water environment due to experimental animals for describe and determine usefulness elaborated materials at clinical practice, taking into consider earlier observed getting slow down the biodegradation process in the bone's tissue [10].

The aim of the experimental researches management with rabbits is the evaluation of the copolymers composites polylactide/polyglycolide in the into tissue implantation conditions and it's shows any differents by strengthen them with for example carbon fibre or hydroxyapatite.

Materials and methods

Thirty New Zealand's rabbits, weight 3500-4000 g, male and female, put into research program. Whole procedures have been performed in Central Animal Room at the Upper Silesian Medical School with the consent of Bioethical Committee. 2% Xalazin solution has been injected in to the animals' muscles just before each surgical procedure and next an intravenous anaesthesia by Ketamine has been induced. In spite of this the borderline tissues of the operated area have been injected by 2% Lignocain as well. The polylactide/polyglycolide with carbonic fibre graft has been implanted into surgically prepared bed, (diameter 3,2 mm), at the lateral surface of the distal epiphysis of the femoral rabbit's bone. Other grafts have been inserted into subcutaneous straight dorsal muscle pocket. Control periods assigned for 1,2,3,6,12,26,48 weeks since for implanted uniting material. Rabbits' skins, dorsal muscles and femoral bones (tissues with implants) were protected after animal's annihilation. The parts of the liver and kidneys were evaluated in the same time also. Rabbits' blood has been taken for the experimental researches looked for inflammatory markers in every experimental period. There were taken either the bones' radiograms or estimated bone tissue and soft tissues by the graft area histopathologically.

Results

The clinical researches proved properly healing of the

rychłozrost. Badania radiologiczne wykazały okrągły ubytek kości o rozmiarze odpowiadającym średnicy wszczepu, wokół którego znajdowała się kość o prawidłowej strukturze. Nie stwierdzono cech osteolizy. Po okresie 1 tygodnia wokół wszczepu można było zauważyć nieznaczne zacieńnienie przypominające otoczkę osteosklerotyczną. Na radiogramach dwu i trzytygodniowych struktura ta nie była już widoczna. Histologicznie w początkowym okresie po wprowadzeniu wszczepu (po 1-2 tygodniach) ściany kanału były pokryte młodą tkanką łączną włóknistą w której dochodziło do żywej odbudowy tkanki kostnej obecne były liczne beleczki kostne obrzeżone osteoblastami. Natomiast szczególnie w szpiku kostnym obserwowano początkowo liczne martwicze fragmenty kostne. Jest to pozostałość po zabiegu operacyjnym wytworzenia kanału dla wszczepu, otoczonych osteoklastami. W kolejnych okresach obserwacji (po 3-6 tygodniach) wokół wszczepu obecna była już dojrzała tkanka kostna (RYS. 1). W głębszych warstwach beleczki kostne wykazywały jeszcze cechy żywej aktywności komórkowej i pokryte były licznymi osteoblastami. Badania histopatologiczne

tkanki podskórnej wykazały obecność pogrubiałej torebki łącznotkankowej zbudowanej z włókien kolagenowych. W mięśniach po okresie 3-6 tygodni obserwacji wokół wszczepu widoczna była wyraźna torebka zbudowana z tkanki łącznej włóknistej. Badania histopatologiczne wątroby i nerek nie uwidoczniły w nich zmian patologicznych. Ze wstępnych obserwacji i ocen klinicznych wynika, że kompozyt kopolimeru tak w tkankach miękkich jak i kości udowej jest bardzo dobrze tolerowany i nie daje odczynów typu "około ciała obcego".

Wnioski

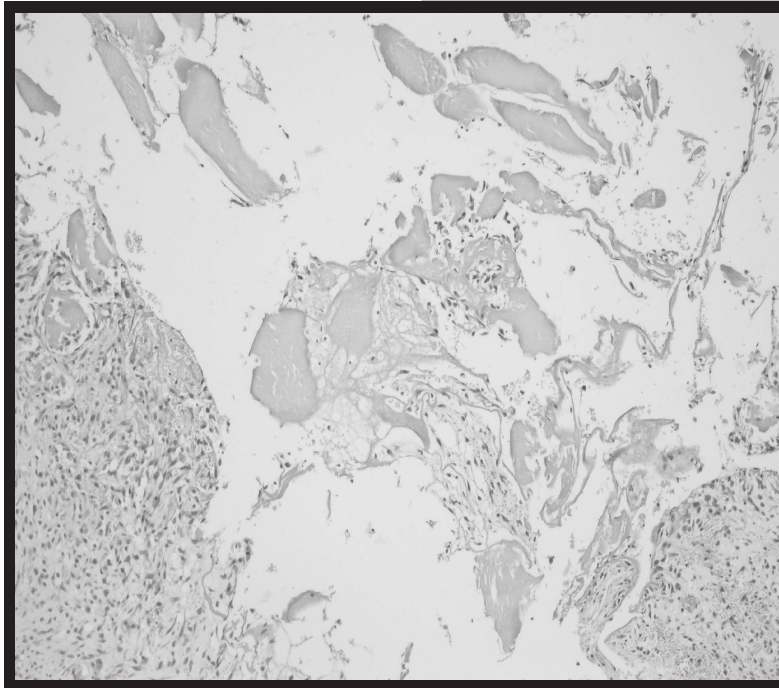
W kościach długich dochodziło do szybkiego połączenia kompozytu z kością udową królika. Badane wszczepy we wczesnym okresie obserwacji nie wykazywały odczynów zapalnych i były bardzo dobrze tolerowane przez żywe tkanki. Proces włączania kompozytów P(LLA/GLA) w kościach długich przebiegał bardzo intensywnie w oparciu o bezpośrednie połączenie się wszczepu z kością. Szybka jednak biodegradacja ogranicza bezpośrednie zastosowanie w chirurgii kostnej.

post surgical wounds. There weren't noticed neither any inflammatory reactions nor pathological tissue secretion. We observed the healing surgical wounds by first intention. A circle bone tissue defect has been found during radiological examinations seems to bone graft diameter and the correct bone structure round about also. Osteolysis traits haven't been confirmed. A slightly opaqueness looks like osteosclerotic ring one should noticed after one week. On the other hand this described structure hasn't been visible on the two and three weeks radiograms. Histologically during the first period after inserted graft (after 1-2 weeks) a young connective fibrous tissue covered the canal's walls and the rebuilding process of the activity bone tissue was noticed as well. Many bone's trabecules were encircled by osteoblasts. Especially in medullar bone we can observed primary many necrotic bone parts. There is resistance after surgical procedure due to create graft canal, encircled by osteoclasts. In consecutive periods of the observations (after 3-6 weeks) round about graft has been found mature

bone tissue. In the deeper place the trabecules of the bone were presented the activity traits of the cellular and were covered by many sum of the osteoblasts (FIG. 1). The lower part of the medullar canal was covered by thin and evident stratum of the bone tissue.

Histopathological examinations shown a thickened tissue capsule built of collagen fibres. The evident connective fibrous tissue has been sharply seen encircled graft among the muscles after 3-6 weeks. There weren't observed any pathological changes in liver and kidney's tissues.

According to preliminary observations and clinical evaluations results that copolymer composite either in soft tissues or femoral bone is very good tolerated and don't give any reactions like "by foreign body".



RYS. 1. Histologiczny obraz szybkiej przebudowy tkanek wokół wszczepu z polilaktidu.
FIG. 1. A histological picture of the fast rebuilding tissues encircled the poly lactide graft.

Conclusions

A very fast joint process between composite and rabbit's femoral bone has been noticed in the long bones. There weren't any inflammatory reactions in the primary period of the observation the grafts and were very good tolerated by tissues in vivo. The healing process of the composites P(LLA/GLA) due to long bones were very intensive according to straight junction the graft and the bone. Although a very fast biodegradation restricts the straight perform one in to the bone surgery as well.

- [1] Chłopek J., Kmita G., Dobrzyński P., Bero M.: Właściwości zmęczenia śrub z kopolimeru P(LLA/GLA) oraz kopolimeru wzmocnionego włóknem węglowym. Inż. Biomat. 2002, 23, 24, 25, 88-90.
- [2] Czajkowska B., Kowal J.: Wpływ makrofagów na proces degradacji poli(kwasu L-mlekowego). Inż. Biomat. 2002, 22, 23-27.
- [3] Czajkowska B., Kowal J., Ptak M., Bobek M.: Oddziaływanie makrofagów i osteoblastów z kopolimerami PLLA z GLA. Inż. Biomat. 2001, 17, 18, 19, 22.
- [4] Czajkowska B., Bero M., Dobrzyński P., Kasperczyk J.: Badanie biogodności kopolimerów glikolidu i laktydu otrzymywanych z wykorzystaniem nowego inicjatora cyrkonowego lub cynowego w oparciu o badania in vitro. Inż. Biomat., 2001, 17, 18, 19, 74-75.
- [5] Dobrzyński P., Bero M., Kasperczyk J.: Synteza i właściwości kopolimerów biodegradowalnych (PGLA, PACA, PLCA) otrzymanych w obecności nowego, niskotoksycznego inicjatora cyrkonowego. Inż. Biomat. 2001, 17-19, 72-73.
- [6] Kmita G., Chłopek J.: Ocena trwałości kompozytowych śrub polimerowych poddanych stałym obciążeniom w warunkach in vitro. Inż. Biomat. 2001, 17, 18, 19, 67-69.

- [7] Konieczna B., Pamuła E.: Polimery termoplastyczne wzmocnione włóknami węglowymi do zastosowań medycznych. Inż. Biomat. 2001, 17, 18, 19, 77-79.
- [8] Pagnetto G., Mazullo S. et al. Poly-L-Lactide amid: biointeraction and processing variable relationship. Biomaterials 1991, 5, 2, 179-181.
- [9] Pamuła E., Chłopek J., Błażewicz M.: Materiały kompozytowe z nowego biodegradowalnego kopolimeru glikolid-laktyd dla celów medycznych. Inż. Biomat. 2001, 20, 23-28.
- [10] Pamuła E., Chłopek J., Błażewicz M., Makinen K., Dobrzyński P., Kasperczyk J., Bero M.: Materiały kompozytowe z nowego biodegradowalnego kopolimeru glikolid-laktyd dla celów medycznych. Inż. Biomat. 2000, 12, 23-28.
- [11] Verheyen C.C.P.M., De Vrijns J.R. et al.: Evaluation of hydroxyapatite (POLY(L-LACTIDE) composites: mechanical behaviour. J. Biomedical Materials Research. 1992, 26, 1277-1296.
- [12] Verheyen C.C.P.M., De Vrijns J.R. et al.: Hydroxyapatite (POLY(L-LACTIDE) composites: an animal study push-out strengths and interface histology. J. Biomedical Materials Research. 1993, 27, 433-444.

SZEŚCIOTYGODNIOWY OKRES OBSERWACJI WSZCZEPÓW P(LLA/GLA)+CF WPROWADZONYCH W KOŚĆ UDOWĄ KRÓLIKA

BAJOR GRZEGORZ*, ADWENT MAREK**,
CIEŚLIK-BIELECKA AGATA**, STARZAK PIOTR*,
PROSZEK MAGDALENA****, SABAT DANIEL***, CIEŚLIK TADEUSZ**

*KLINIKA I KATEDRA CHIRURGII DZIECIĘCEJ ŚL.A.M. W KATOWI-CACH

**I KATEDRA I KLINIKA CHIRURGII SZCZĘKOWO-TWARZOWEJ ŚL.A.M. W ZABRZU

***KATEDRA I ZAKŁAD PATOMORFOLOGII ŚL.A.M. W ZABRZU

****KATEDRA I ZAKŁAD MATERIAŁOZNASTWA STOMATOLOGICZNEGO ŚL.A.M. W ZABRZU

Streszczenie

Celem prowadzonych badań doświadczalnych jest ocena kompozytów kopolimerów polilaktyd/poliglikolid z włóknem węglowym w warunkach dotkankowej implantacji. Badania przeprowadzono na grupie 30 królików nowozelandzkich z okresami kontroli przypadającymi na 1, 2, 3, 6, 12, 24, 48 tygodni. Zwierzętom implantowano badane kompozyty w nasadę dalszą kości udowej, oraz tkanki miękkie grzbietu. Wykonywano badania kliniczne, radiologiczne, histopatologiczne oraz morfologiczne. W 3 tygodniu doświadczenia wszczep w kości udowej otoczony był przez kość w której stwierdzono cechy aktywnej angiogenezy. Po 6 tygodniach doświadczenia kanał wszczepu pokryty był warstwą dojrzałej kości zbitej bez cech aktywności osteoblastycznej. W tkankach miękkich wszczep otaczała torebka łącznotkankowa. Wstępne wyniki wpływające na doświadczenia należy ocenić jako bardzo obiecujące dla pozyskania dobrego materiału implantacyjnego.

THE SIX WEEKS OBSERVATION PERIOD OF THE IMPLANTS P (LLA/GLA)+C INSERTED IN TO RABBIT'S FEMORAL BONE

BAJOR GRZEGORZ*, ADWENT MAREK**,
CIEŚLIK-BIELECKA AGATA**, STARZAK PIOTR*,
PROSZEK MAGDALENA****, SABAT DANIEL***, CIEŚLIK TADEUSZ**

*KLINIKA I KATEDRA CHIRURGII DZIECIĘCEJ ŚL.A.M. W KATOWI-CACH

**I KATEDRA I KLINIKA CHIRURGII SZCZĘKOWO-TWARZOWEJ ŚL.A.M. W ZABRZU

***KATEDRA I ZAKŁAD PATOMORFOLOGII ŚL.A.M. W ZABRZU

****KATEDRA I ZAKŁAD MATERIAŁOZNASTWA STOMATOLOGICZNEGO ŚL.A.M. W ZABRZU

Abstract

The aim of this study was evaluation of the lactide/glycolide composites with carbon fibres in vivo. The experimental study was carried out on 30 New Zealand white rabbits. The implants were placed in the femoral and soft tissues of the back. The control periods were determined as 1, 2, 3, 6, 12, 24, 48 were clinical, radiological, and histopathological and laboratory tests were performed. Three weeks observation revealed that in the femoral implant was directly joint to the bone and active process of angiogenesis was present. After 6 weeks of the experience the graft canal were covered by mature compact bone without any osteoblast activity traits. In the soft tissues implant was surrounded by fibrous capsule. Preliminary study results are very optimistic and give hope for getting good material for implants.

Key words: copolymers, lactide, glycolide, carbon fibres, implants.