

KONTROLOWANE UWALNIANIE LEKÓW. NOWA STRATEGIA W CHEMOTERAPII

ZBIGNIEW JEDLIŃSKI, MARIA JUZWA

CENTRUM CHEMII POLIMERÓW PAN, ZABRZE

Wstęp

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], kopolimer 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° nie są biokompatybilne, 2° 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-hydroksymaślan, wykazujący pełną kompatybilność. Jest to materiał nadający się ze względu na swe cechy fizykochemiczne doskonale jako nośnik leków, a ponad to wykazuje także swoistą aktywność biologiczną użyteczną w chemoterapii.

Synteza nowego biomimetycznego polimeru

Poli(3-hydroksymaślowy kwas), PHB, należy do dużej grupy naturalnych estrów PHAs, (poli-3-hydroksyalkanolanów) 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, microspheres and nanospheres have been proposed as drug carriers [1,2]. Lipophilic 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 Mn " 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-crown-6 lub 15-crown-5) i pewną ilość wolnych elektronów.

Modyfikując, w oparciu o badania kinetyki rozpuszczania metalu metodę 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 -butyrolaktonu 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]-3-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, Mw 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.

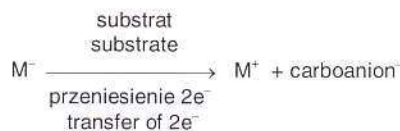
Same metalloorganic catalysts have been also employed in synthesis of poly(3-hydroxybutyrate) [22].

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-crown-6 or 15-crown-5).

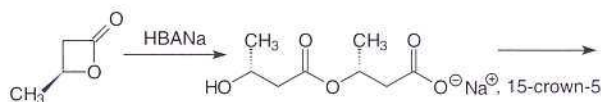
Such alkali metal ion pairs are capable of two electron transfer from the potassium anion towards a suitable substrate, e.g. β -butyrolactone with formation of a biocompatible polymer (SCHEME 1) [25-27].

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-

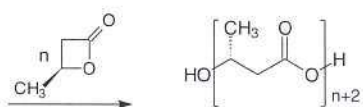


gdzie / where: M = Na, K

SCHEMAT 1
SCHEME 1

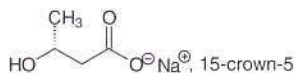


(S) BL



P(R)BL (PHB)

HBANa = ((R) 3-hydroxybutanoic acid sodium salt/15-crown-5) complex



SCHEMAT 3
SCHEME 3

Preparacja biomimetycznych kanałów jonowych w membranach komórkowych

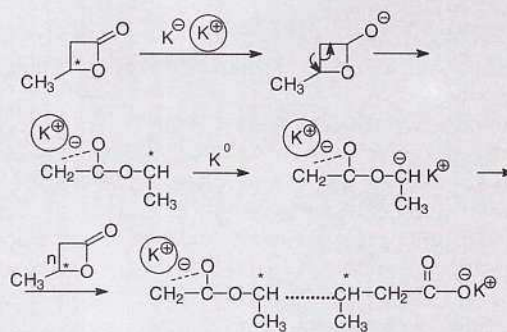
Model membrany komórkowej otrzymano stosując podwójną spiralę (helisę) zbudowaną z biomimetycznego kwasu 3-hydroksymasłowego i polifosforanu wapniowego tworząca kanał umieszczony w membranie zbudowanej z glicerydu kwasu erukowego, a mianowicie

1,2-dierukoilofosfadylocholino. Stwierdzono, że takie modelowe kanaliki (RYS.1) zdolne są do transportu kationów Ca^{2+} i Na^+ przez membrany [30,31].

Syntezy biomimetycznych koniugatów lek-polimer i ich zastosowania w chemoterapii

Jak opisano w poprzednich rozdziałach biodegradowalne polimery przyczyniły się do stworzenia nowych możliwości we współczesnej farmacji i chemoterapii. Wprowadzenie nowego systemu transportu leków w wyniku zastosowania polimerowych nośników, umożliwia kontrolę adhezji leków i ich selektywne przenikanie przez membrany komórkowe. Szczególnie interesujące właściwości i zalety jako nośnik wykazuje opisany poli(kwas [R]-3-hydroksymasłowy).

Koniugaty tego kwasu z cytotoksycznym lekiem kładribiną czyli 2-chloro-2'-deoksyadenozyną (2-CdA), pochodną purynowych nukleozydów (RYS.2), wykazały



where: $(K^{\oplus}) = (K^{\oplus}, 18\text{-crown-6})$ complex

SCHEMAT 2
SCHEME 2

sium supramolekular complex as catalyst, an enolate carbanion is formed as the first reactive intermediate, which induces polymerization, yielding poly([R]-3-hydroxybutyrate) [27]. The resulting biomimetic polyester has the structure similar to native PHB produced in nature, except for acetoxy-end-groups, which are formed instead of the hydroxyl ones typical for natural PHB, (SCHEME 2) [28].

By considering the fact that even small structural defects can change the bioactivity of a biopolymer we have been looking for another regioselective initiator, which would be able to produce poly([R]-3-hydroxybutyrate) bearing only -OH and -COOH end groups typical for natural PHB. It turned out that sodium salt of [R]-3-hydroxybutanoic acid activated by added crown ether can act as a very effective initiator inducing polymerization of (S)- β -butyrolactone (SCHEME 3). The hydroxybutanoate anion of the initiator attacks the chiral carbon atom of the monomer [29], as it is usual in ring-opening reactions of β -lactones induced by carboxylate anions. The structure of this synthetic biomimetic PHB is identical as that of the natural polymer present in the human body.

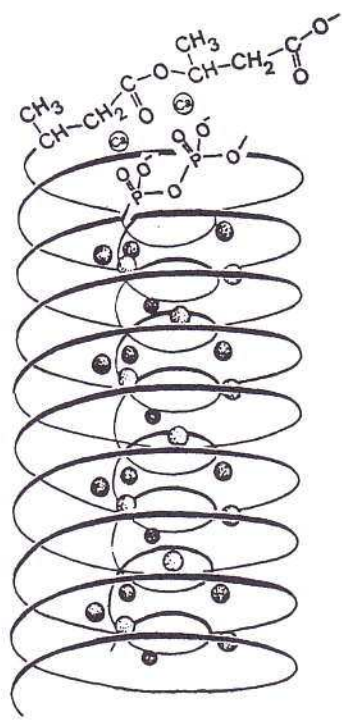
Preparation of biomimetic artificial ion channels

The artificial model of a cell membrane was prepared using biomimetic PHB and the calcium polyphosphate complex (poly-P) incorporated into lipid bilayers of 1,2-dierucoylphosphatidylcholine. It was found that PHB/poly-P channels show high conductivity for Ca^{2+} and Na^+ cations [30,31].

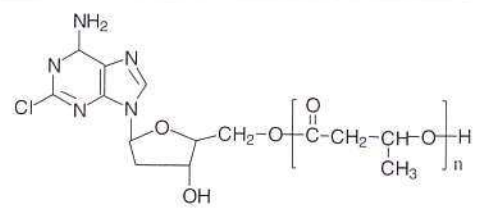
Thus the low molecular weight PHB-polymer (19-20 monomer units) can be used effectively for preparation of artificial ion channels in cell membranes mimicking natural ones. The model of channels proposed contains two helices: the outer one containing poly-(R)-3-hydroxybutanoate, complexed by hydrogen bonding with the inner helix of poly(-Ca phosphonate) (FIG.1).

Syntheses of biomimetic polymer-drug conjugates and their application in chemotherapy

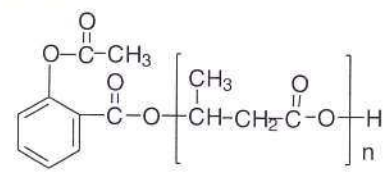
Biodegradable polymers have had a remarkable impact on the science of controlled drug delivery and show a remarkable impact in human health care. The ability to impart bioadhesivity, cell specificity, active drug transport into a biocompatible polymer represents an important synthetic



RYS.1. Struktura kompleksu oligokwasu 3-hydroksymaślowego 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-hydroksymaślanem)
FIG.2. Conjugate cladribine with poly(3-hydroxybutyrate)



RYS.3. Przykład koniugatu kwasu acetylosalicylowego z poli(3-hydroksymaślanem)
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-hydroksymaślowy. 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 lipophylic 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 moeter 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., Misiólek 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 przsączepu BPTB przy rekonstrukcji ACL. Nici węglowe mogą być stosowane we wszystkich rodzajach wymienionych operacji jak i wyłącznie 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.