

- [1] Ishihara M., Nakanishi K., Ono K., Sato M., Kikuchi M., Saito Y., Yuara H., Matsui T., Hattori H., Uenoyama M., Kurita A.: Photocrosslinkable chitosan as a dressing for wound occlusion and accelerator in healing process. *Biomaterials* 23 (2000), 833-840.
- [2] Okamoto Y., Kawakami K., Miyatake K., Morimoto M., Shigemasa I., Minami S.: Analgesic effects of chitin and chitosan. *Carbohydrate Polymers* 49 (2002), 249-252.
- [3] Zhishen I., Dongfen S., Weiliang X.: Synthesis and antibacterial activities of quaternary ammonium salt of chitosan. *Carbohydrate Research* 333 (2001), 1-6.
- [4] Yusof NL, Lim LY, Khor E.: Preparation and characterization of chitin beads as a wound dressing precursor. *J Biomed Mater Res* 2001 Jan;54(1):59-68.
- [5] Özmeriç N., Özcan G., Haytaç M., Alaaddino E., Sargon F.: Cytotoxicity and immunogenicity of SACCHACHITIN and its mechanism of action on skin wound healing. *J Biomed Mater Research*. 56, 1, 2001, 93-100.

- [6] Staniszewska-Kuś J., Paluch D., Szosland L., Kołodziej J., Staniszewska-Kuś J., Szymonowicz M., Solski L.: 'A biological investigation of dibutyrylchitin fibres', *Eng. of Biomaterials*, II, 7-8 (1999), 52-60.
- [7] Paluch D., Szosland L., Staniszewska-Kuś J., Solski L., Szymonowicz M., Gębarowska E.: The biological assesment of chitin fibres. *Polymers in Medicine*, V, XXX, (2000), 3-32.
- [8] Szosland L., Janowska G.: Sposób otrzymywania dibutyrylochitiny. Patent PL 169077 (1966).
- [9] Szosland L., Krucińska I., Cisko R., Paluch D., Staniszewska-Kuś J., Solski L., Szymonowicz M.: Synthesis of dibutyrylchitin and preparation of new textiles made from dibutyrylchitin and chitin for medical applications. *Fibres & Textiles in Eastern Europe*, 9, 3, 2001, 54-57.
- [10] Paluch D., Pielka S., Szosland L., Staniszewska-Kuś J., Szymonowicz L., Solski L., Żywicka B.: Biological investigation of the regenerated chitin fibres. *Eng. Of Biomaterials*. 12, 2000, 17-22.

NOWE MOŻLIWOŚCI SYNTEZY I ZASTOSOWANIA W MEDYCYNIE BIODEGRADOWALNYCH KOPOLIMERÓW GLIKOLIDU NIE ZAWIERAJĄCYCH CYNK

P. DOBRZYŃSKI, J. KASPERCZYK, M. BERO

CENTRUM CHEMII POLIMERÓW PAN, ZABRZE

Olbrymi postęp w badaniach medycznych i w klinicyście, jaki notujemy w okresie ostatnich dwudziestu lat wymusza wręcz coraz większe i co raz szersze zastosowania nowych materiałów, w tym również polimerów biodegradowalnych. Do najważniejszych i najczęściej stosowanych grup reprezentujących ten rodzaj materiałów należą z pewnością alifatyczne α -poliestry, a w szczególności polilaktidy, poliglikolid i kopolimery glikolidu i laktyny.

Poliglikolid jest pierwszym syntetycznym biodegradowalnym materiałem który znalazł powszechne zastosowanie w medycynie. W 1962 roku, pod nazwą Dexon, American Cyanamide Co. rozpoczął jego produkcję z przeznaczeniem głównie na degradowalne nici chirurgiczne. W 1975 roku rozpoczęto produkcję Vicrylu będącego kopolimerem glikolidu i L-laktyny. Wyroby wykonane z Dexonu i Vicrylu zaczęły być używane dosyć powszechnie w końcu lat siedemdziesiątych, początkowo w stomatologii i chirurgii szczękowej [1,2], później również w ortopedii [3,4] Wprowadzono do użycia biodegradowalne nici chirurgiczne i drobne implanty stosowane w leczeniu złamań. Stwierdzona klinicznie doskonała biokompatybilność poliglikolidu i jego kopolimerów z laktyną przyczyniła się do poszerzenia zastosowań tego typu polimerów w coraz większej ilo-

BIODEGRADABLE GLYCOLIDE COPOLYMERS WITHOUT TOXIC TIN COMPOUND. NEW POSSIBILITIES OF SYNTHESIS AND APPLICATION IN MEDICINE

PIOTR DOBRZYŃSKI, JANUSZ KASPERCZYK AND MACIEJ BERO

CENTRE OF POLYMER CHEMISTRY POLISH ACADEMY OF SCIENCES,
ZABRZE

Great progress in medical and clinical investigations, which was observed during the last twenty years, demands bigger and broader application of new materials as well as the biodegradable polymers. Surely, the aliphatic α -polyesters, especially polylactide, polyglycolide and lactide/glycolide copolymers belong to the most important biodegradable materials and the most often ones used in medicine.

Polyglycolide is the first synthetic biodegradable material which is commonly applied in medicine. In 1962, American Cyanamide Co. started their production for forming biodegradable surgery threads generally, as name Dexon?. The production of Vicryl?, which is a glycolide/lactide copolymer was started in 1975. The products made from Dexon? or Vicryl? were used commonly since the end of the 70's, firstly in dentistry and jawbone surgery [1, 2], later also in orthopedics [3, 4]. Biodegradable surgery threads and small implants used in bone fracture treatment was introduced to application. Polyglycolide and glycolide/lactide copolymers very good biocompatibility, affirmed clinically, contributed to broadening applications of this polymers in more surgical operations.

Controlled release of drugs is a second, not less important field of biodegradable polymers application. Suitable selection of polymer carrier composition, its crystallinity level, morphological structure and molecular weight can be controlled, and, to some extent, speed of drug release and a period of release process. Materials from which carriers filled

ści zabiegów chirurgicznych.

Druga, niemniej ważna gałąź zastosowań polimerów biodegradowalnych to kontrolowane uwalnianie leków. Przez odpowiedni dobór nośnika, jego stopnia krystaliczności, budowy morfologicznej oraz masy cząsteczkowej można w pewnym stopniu regulować szybkość uwalniania leku jak i długość samego procesu. Do tego typu zastosowań - materiałem z którego formuje się napelnione lekiem nośniki są najczęściej kopolimery laktydu z glikolidem, oraz laktydu z ϵ -kaprolaktonem.

Ze względu na specyficzność wielu zastosowań, co związane jest z wymaganymi szczególnymi własnościami stosowanych materiałów; przykładowo ze znaczną koniecznością wydłużenia czasu degradacji materiału lub zwiększeniu jego elastyczności, syntezuje się i inne kopolimery takie jak; poly(glikolid-co-kaprolakton), terpolimery glikolidu, laktydu i kaprolaktonu czy kopolimery glikolidu i węglanów.

Wszystkie wspomniane materiały polimerowe dla zastosowań medycznych syntezowane są obecnie na drodze reakcji otwarcia pierścienia; laktydu, glikolidu, kaprolaktonu czy cyklicznego węglanu. W tak prowadzonym procesie syntezy wymagana jest obecność inicjatora. Dla produkcji praktycznie wszystkich obecnie dostępnych komercyjnie tego typu polimerów stosowane są związki cyny (II). Fakt ten jest co najmniej kontrowersyjny, przy uwzględnieniu iż materiały te stosowane są w postaci wszczepów do organizmu człowieka, a całkowita eliminacja związków cyny zawartych w gotowym już produkcie jest praktycznie niemożliwa [5]- z jednej strony. Z drugiej zaś analizując dużą liczbę doniesień o dużej toksyczności tych związków [6,7] i opisującą zmiany patologiczne jakie związki te powodują w tkance nerwowej [8], strukturze DNA [9] nawet w śladowych dawkach.

Z tego też powodu wiele ośrodków w świecie rozpoczęło badania nad znalezieniem innego, nietoksycznego, znacznie lepiej tolerowanego przez organizm inicjatora, który w pełni mógłby zastąpić związki cyny.

Stosowane przez nasz zespół inicjatory nie zawierające metali ciężkich, będące związkami litu, wapnia i magnezu, pozwoliły otrzymać kopolimery laktydu z glikolidem i glikolidu z ϵ -kaprolaktonem [10,11]. Niestety tą metodą nie udało się otrzymać kopolimerów o wysokiej masie cząsteczkowej gwarantującej bardzo dobre własności mechaniczne. Otrzymane tą metodą kopolimery mogą więc znaleźć zastosowanie przede wszystkim jako w pełni bezpieczny materiał na matryce stosowane w procesie kontrolowanego uwalniania leków czy w inżynierii tkankowej.

Dla materiałów które mogły by znaleźć zastosowanie w chirurgii konieczne okazało się użycie inicjatorów będących związkami metali cięższych. Z pośród wielu różnych związków które badaliśmy pod kątem możliwości takiego ich zastosowania najlepsze wyniki osiągnęliśmy stosując niskotoksyczne związki; cyrkonu (IV) - (chlorek i acetylacetonian) [12,13], żelaza (III) - (acetylacetonian i etanolan) [14] oraz dietylocynk. Przeprowadzone w Collegium Medicum UJ porównawcze badania in vitro biogodności kopolimeru laktydu i glikolidu [15] otrzymanego z udziałem związków cyrkonu z analogiem otrzymanym z udziałem inicjatora cynowego wykazały znacznie lepszą tolerancję testowanych komórek na podłoże z materiału zawierającego cyrkon i potwierdziły oczekiwaną lepszą biogodność tych kopolimerów.

Porównanie własności kopolimerów otrzymanych z udziałem nowych inicjatorów z własnościami analogicznych materiałów otrzymanych z użyciem konwencjonalnych inicjatorów cynowych wykazało nieco inną mikrostrukturę łańcucha otrzymywanego na nowej drodze kopolimeru, rzutuującą na nieco inne ich własności termiczne i lepszą odporność na degradację termiczną. Materiały otrzymane nową metodą charakteryzują się również nie gorszymi własno-

with the drug are formed is, for this kind of application, are mainly lactide-glycolide copolymers or lactide- ϵ -caprolactone copolymers.

Concerning the specific features of a lot of forms application, some special preferences of used materials have been introduced. For instance, if there is a necessity to extend the degradation time of the material or to increase its elasticity, some other copolymers (like poly(glycolide-co-caprolactone), glycolide/lactide/caprolactone terpolymers, or glycolide and carbonates copolymers) are synthesized.

All of the polymer materials applied in medicine mentioned above are currently synthesized through ring opening reaction: lactide, glycolide, caprolactone or cyclic carbonates. In a process like that initiator is required. For producing almost all of the polymers available nowadays tin (II) compounds are used. This fact is at least controversial, considering that those materials are used as implants to human organism and it is practically impossible to completely remove the tin compounds from the product [5]. But it has been proved that those compounds are highly toxic [6,7] and pathological changes on the nerve tissue [8] or DNA structure [9], even in very small doses, have been described.

For this reason, many science centres in the world began the investigation to find another, nontoxic initiator, much better tolerated by the human organism, which would successfully replace the tin compounds.

Initiators used by our group do not consist heavy metals, which were replaced by lithium, magnesium and calcium compounds. That enabled us to obtain lactide-glycolide copolymers and glycolide- ϵ -caprolactone ones [10, 11]. Unfortunately, copolymers obtained with this method do not have high molecule mass, guaranteeing very good mechanical properties. Thus, they can be mostly applied as a completely safe material for matrixes used in a controlled drug releasing process or in tissue engineering.

For the materials which would be applied in surgery it was necessary to use heavier metals compounds as initiators. From among a lot of different compounds which we investigated concerning their possibilities to be applied in this way, we obtained the best results using low toxic compounds: zirconium (IV) - (chloride and acetylacetonate) [12, 13], iron (III) - (acetylacetonate and etanolate) [14] and diethyl zinc. Comparative in vitro investigation of biocompatibility of lactide-glycolide copolymer [15], obtained with the use of zirconium compounds, and an analogous copolymer with tin compounds used as an initiator, was carried out in Collegium Medicum of the Jagiellonian University. It proved that the zirconium initiator gave the copolymer much better tolerance of the tested cells for the zirconium-including material surface and confirmed better biocompatibility of those copolymers, which was expected before.

Comparing the properties of the copolymers obtained with the use of new initiators with the properties of analogous materials obtained with the use of conventional tin initiators proved that the chain microstructure of the new copolymer was slightly different. That had an influence on their thermal properties and the resistance for thermal degradation improved.

From the lactide/caprolactone copolymer (DL-lactide content 85% mol.) obtained with the use of zirconium acetylacetonate, microspheres filled with progesterone were formed and an in vitro process of the drug releasing was observed. A constant concentration of the released progesterone was kept of record for 40 days period, releasing about 80% of the whole dose during the time. The LL-lactide/caprolactone copolymer (LL-lactide concentration 70% mol.), synthesized in the same way, was also used, as a foil, to release 2-chlor-2' deoxyadenosine [16]. During the 50-day period of constant drug releasing, over 90% of the dose was released.

ściami mechanicznymi jak materiały dostępne w handlu. Sprawdzono aplikacyjną przydatność otrzymanych materiałów.

Z otrzymanego z udziałem acetylacetonianu cyrkonu kopolimeru laktydu i kaprolaktanu (zawartość DL-laktydu 85% mol.) napełnionego progesteronem uformowano mikrosfery i zbadano in vitro proces uwalniania się tego leku. Stałe stężenie uwolnionego progesteronu utrzymano praktycznie przez okres 40 dni, w tym czasie uwalniając około 80% całości dawki. W ten sam sposób syntezowany kopolimer LL-laktydu z kaprolaktanem (zawartość LL-laktydu 70% mol.) w postaci folii, wykorzystano również w uwalnianiu 2-chloro-2' deoksyadenozyny [16]. Uzyskano stałą szybkość uwalniania leku przez okres blisko 50 dni. W tym czasie uwolniło się ponad 90% podanej dawki.

Z kopolimerów glikolidu i laktydu na Wydziale Inżynierii Materiałowej i Ceramiki AGH przeprowadzono udane próby formowania elementów do osteosyntezy [17].

Interesującym materiałem, ze względu na swoje własności dla zastosowań na matryce w hodowlach komórkowych wydają się syntetyzowane w obecności związków cyrkonu trójpolimery glikolidu, laktydu i kaprolaktanu. Uzyskana struktura łańcucha, charakteryzująca się długimi mikroblokami laktydylowymi połączonymi segmentami składającymi się z statystycznych ugrupowań glikolidylu i kaproilu, generuje stosunkowo dobre własności mechaniczne i ter-

At the Faculty of Materials Science and Ceramics of the University of Mining and Metallurgy successful attempts of forming elements to osteosynthesis was carried out from glycolide/lactide copolymers [17].

Glycolide/lactide/caprolactone terpolymers synthesized with the use of zirconium compounds seem to be an interesting material, for its possibilities of applying as matrixes in cell raising. The chain structure obtained, characterized by long lactide microblobs connected with segments consisting of random structure of glycolidyl and caproyl, generates relatively good mechanical and thermal properties, and degradation proceeding gradually without practically visible erosion of the material itself. All these properties ensure good conditions for the cells to grow on the matrix made from the material of this kind.

Piśmiennictwo

- [1] Kullkarni R.K., Pani K.C., Neuman C., Leonard F., J.Biomed. Res., 1971, 5, 169-181;
- [2] Miller R.A., Brady J.M., J.Biomed. Res., 1977, 11, 711-719;
- [3] Getter L., 4th Annual Biomat. Symp. Clemson Univ. South Carolina, 1972;
- [4] Vert M., Chobot F., Leray J., Christel P., Makromol.Chem. Suppl., 1981, 5, 30-41;
- [5] Schwach G., Coudane J., Engel R., Vert M., J.Polym. Sci., Part A, 1997, 35, 3431-3440;
- [6] w: Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials, 8th ed.; Levis R.J., New York, 1992;
- [7] w: Kryteria Zdrowotne Środowiska, Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej, Departament Inspekcji Sanitarnej, vol.5, PZWL Warszawa 1987;
- [8] Salanki Y., D'eri Y., Platokhin A., Rozsza K., Neurosci. Behav. Physiol. 2000, 30, 63-73;
- [9] de Mattos J.C., Dantas F.J., Bezzerá R.J., Bernardo-Filho M. i inni, Toxicol. Lett., 2000, 116, 159-163;

miczne. Charakterystyczna jest stopniowo przebiegającą degradacją bez widocznej przez długi czas erozji samego materiału. Wszystkie te własności pozwalają na dobre warunki wzrostu komórek na matrycy wykonanej z tego typu materiału.

KLASYFIKACJA WYROBÓW MEDYCZNYCH

TERESA ACHMATOWICZ, IWONA LASOCKA

INSTYTUT LEKÓW, WARSZAWA

Tak zwane dyrektywy nowego podejścia zgodne z zasadami zawartymi w uchwale Rady Wspólnot Europejskich (07.05.1985r.) dot. harmonizacji technicznej oraz normali-

References

- [10] Dobrzyński P., Kasperczyk J., Bero M., Macromolecules, 1999, 32, 4735-7;
- [11] w: Bero M., Dobrzyński P., Kasperczyk J., Polymers in Medicine and Surgery, PIMS 2000 International Conferences Pre-Prints, str. 390-396; Published by IOM Communications Ltd. The Camelion Press Ltd. London 2000;
- [12] Dobrzyński P., Kasperczyk J., Janeczek H., Bero M., Macromolecules, 2001, 34, 5090-98;
- [13] Dobrzyński P., J.Polym. Sci., Part A, 2002, 1379-94;
- [14] Dobrzyński P., Kasperczyk J., Janeczek H., Bero M., Polymer, 2002, 2595-2601;
- [15] Czajkowska B., Bero M., Dobrzyński P., Kasperczyk J., Inżynieria Biomateriałów, 2001, 17-19, 74-75;
- [16] Kryczka T., Bero M., Kasperczyk J., Dobrzyński P. i inni, Acta Biochemica Polonica, 2002, 49, 205-210;
- [17] Pamuła E., Chłopek J., Błażewicz M., Makinen K. i inni, Inżynieria Biomateriałów, 2000, 3, 23-28;

MEDICAL DEVICES CLASSIFICATION

TERESA ACHMATOWICZ, IWONA LASOCKA

INSTYTUT LEKÓW, WARSZAWA

So called directives of new treatment, corresponding to the rules of European Community Council Resolution (07.05.1985), re. technical harmony and normalisation, qualify the requirements which medical device introduced to the market should comply with.

For this purpose of the Directive the following definition shall apply: "medical device" means:

- instrument
- apparatus
- appliance
- medical material