

wpływ zastosowanego procesu obróbki powierzchniowej na odporność korozyjną próbek ze stopu Co-Cr-W-Ni (L 650). Przeprowadzone badania wykazały, że warstwa pasywna wytworzona w procesie polerowania elektrolitycznego i pasywacji chemicznej poprawia własności ochronne badanego stopu.

Zastosowanie odkształcenia plastycznego badanych próbek miało na celu symulację naprężeń i odkształceń, które występują w trakcie implantacji stentu w naczyniu krwionośnym. Wyniki badań korozyjnych wskazują, że proces odkształcenia plastycznego nie zmienia w sposób zasadniczy charakterystyki korozyjnej badanego materiału. Przedstawione w pracy badania mają charakter wstępny i wymagają dalszego kontynuowania. Uzyskane wyniki są obiecujące jednak o przydatności zaproponowanej techniki uszlachetniania powierzchni stentów zdecydowały dalsze badania w szczególności w środowisku krwi.

Podziękowania

Praca została zrealizowana w ramach projektu badawczego PBZ - KBN-082/T08/2002 finansowanego przez Ministra Nauki i Informatyzacji.

Piśmiennictwo

- [1] Paszenda Z., Tyrlik-Held J.: Forming the physicochemical properties of coronary stents surface. 13th Conference of the European Society of Biomechanics ESB2002, 1-4.09.2002, Wrocław, s.539-540.
 [2] Paszenda Z., Tyrlik-Held J.: Coronary stents with passive and carbon layers. Proceedings of the 17th European Conference on Biomaterials ESB2002, 11-14.09.2002, Barcelona, P89.
 [3] Bębenek B.: Przepływy w układzie krwionośnym. Wydawnictwo Politechniki Krakowskiej, Kraków 1999.

KINETYKA UWALNIANIA PENTOKSYFILINY (PTX) I DOKSYCYKLINY (DOX) Z MODYFIKOWANYCH WIELOFUNKCYJNYCH IMPLANTÓW HYDROKSYAPATYTOWYCH

ANETA ZIMA, ANNA ŚLÓSARCZYK, ZOFIA PASZKIEWICZ

AKADEMIA GÓRNICZO-HUTNICZA,
 WYDZIAŁ INŻYNIERII MATERIAŁOWEJ I CERAMIKI,
 KATEDRA TECHNOLOGII CERAMIKI

Streszczenie

Prezentowano wyniki badań uwalniania się pentoksyfiliny (PTX) i doksycykliny (DOX) jako leków modelowych z wielofunkcyjnych modyfikowanych implantów hydroksyapatytowych. Implanty takie mogą być stosowane w medycynie jako wypełniacze ubytków kości, pełniąc rolę szkieletów na których zachodzi odbudowa naturalnej kości, a zarazem dostarczając miejscowo leki. Substancje lecznicze, stopniowo uwalniane z takich implantów, zapewniają niejedno-

Wartość kąta zagięcia Bend angle α , [°]	Potencjał korozyjny Corrosion potential E_{kor} , [mV]	Potencjał transpasywacji Transpassivation potential E_{tr} , [mV]
30	+46 ± +50	+810 ± +825
60	+58 ± +52	+815 ± +820
90	+44 ± +48	+810 ± +820

TABELA 3. Wyniki badań odporności korozyjnej odkształconych próbek ze stopu Co-Cr-W-Ni o powierzchni polerowanej elektrolitycznie i pasywowanej chemicznie.

TABLE 3. Corrosion resistance of deformed Co-Cr-W-Ni samples of electropolished and chemically passivated surface.

Presented investigations are preliminary and need to be continued. The obtained results are promising however further studies, in particular in blood environment, will determine a usefulness of the suggested technique of stents' surface improvement.

Acknowledgements

The work was realized within the confines of the research project PBZ - KBN-082/T08/2002 funded by the Minister of Science and Information Society Technologies.

References

- [4] Norma: ASTM F-746-81:1999. Standard test metod for pitting or crevice corrosion of metallic surgical implant materiale.
 [5] Norma: ASTM G5-94:1999. Standard reference test method for making potentiostatic and potentiodynamic anodic polarization measurements.ukowe Z 243, (1997).

KINETICS OF PENTOXIFYLLINE (PTX) AND DOXYCYCLINE (DOX) RELEASE FROM MODIFIED MULTIFUNCTIONAL HYDROXYAPATITE IMPLANTS

ANETA ZIMA, ANNA ŚLÓSARCZYK, ZOFIA PASZKIEWICZ

AGH-UST UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY
 FACULTY OF MATERIALS SCIENCE AND CERAMICS
 DEPARTMENT OF CERAMIC TECHNOLOGY

Abstract

Release of pentoxifylline (PTX) and doxycycline (DOX) as model drugs from multifunctional modified hydroxyapatite implants has been studied in the work. Such implants can be applied in medicine as bone fillers playing the role of scaffolds on which the regeneration of natural bone as well as local drug delivery take place. Active substances, gradually released from the implants, ensure in many cases more advantageous course of bone treatment process than tradi-

krotnie korzystniejszy przebieg leczenia kości w porównaniu do terapii tradycyjnych. Dzięki nośnikom leków nie jest konieczne obciążanie całego organizmu zbyt dużymi dawkami jak to ma miejsce w przypadku podawania systemowego. Wykazano przydatność opracowanych tworzyw jako implantów wielofunkcyjnych.

Słowa kluczowe: implanty wielofunkcyjne, terapia celowana, nośniki leków.

[Inżynieria Biomateriałów, 47-53,(2005),99-104]

Wprowadzenie

Problemy jakie napotyka współczesna medycyna w związku z ogólnoustrojowym podawaniem leków to przede wszystkim: ich biodystrybucja w całym organizmie, brak skutecznego działania w miejscu w którym rozwija się stan patologiczny, konieczność zastosowania wysokich dawek umożliwiających osiągnięcie działania terapeutycznego, toksyczne działanie oraz efekty uboczne obejmujące cały organizm. W celu ominięcia tych trudności opracowuje się metody tzw. aktywnego celowania leku. Pod pojęciem tym rozumie się zdolność leku do akumulacji w docelowym, pożądanym organie bądź tkance, przy odpowiednim jego stężeniu terapeutycznym [1,2]. Duże możliwości w tym zakresie stwarzają implanty wielofunkcyjne. Umożliwiają one dostarczenie substancji leczniczej w odpowiedniej dawce i warunkują określoną szybkość jej uwalniania się do otoczenia. Zastosowanie tzw. terapii celowanej pozwala na wyeliminowanie niepożądanych działań ubocznych leku, wynikających z jego obecności w przewodzie pokarmowym przy podaniu doustnym. Dotyczy to zwłaszcza leków, które wpływają niekorzystnie na układ pokarmowy, bądź ulegają szybkiemu metabolizmowi w wątrobie. Poza tym podawanie miejscowe umożliwia uzyskanie pożądanego efektu terapeutycznego przy zastosowaniu niższych dawek niż te, które niezbędne są przy podaniu doustnym, dożylnym bądź domięśniowym (3). Implanty przeznaczone na nośniki leków muszą spełniać szereg wymagań, szczególnie w zakresie porowatości otwartej, całkowitej, wielkości i kształtu porów, składu fazowego oraz parametrów wytrzymałościowych. Wymagany jest system porów otwartych, który pozwala na powolne uwalnianie się zainkorporowanej w nośniku substancji do otaczających tkanek [4]. Odpowiednia wytrzymałość mechaniczna implantów sprawia, że po spełnieniu roli nośnika, stanowią "rusztowanie", na którym zachodzi odbudowa naturalnej kości.

Celem badań była ocena kinetyki uwalniania pentoksyfiliny (PTX) i doksykyliny (DOX) z kształtek modyfikowanej ceramiki hydroksyapatytowej o różnej mikrostrukturze w warunkach in vitro.

Materiały i metodyka badań

Dla wytworzenia mikroporowatej ceramiki hydroksyapatytowej użyto surowego proszku hydroksyapatytowego $[HAp-Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$, zsyntetyzowanego metodą "mokrą" w Laboratorium Bioceramicznym Katedry Technologii Ceramiki na Wydziale Inżynierii Materiałowej i Ceramiki AGH. Jako środek porotwórczy użyty został metafosforan wapnia - $Ca(PO_3)_2$ w ilości 5 i 10% mas. oraz uwodniony ortofosforan magnezu - $Mg_3(PO_4)_2 \cdot x8H_2O$ w ilości 10% mas. w stosunku do czystego HAp. Próbkę w kształcie walców o średnicy 11 mm zaprasowano jedoosiowo pod ciśnieniem 20MPa. Temperatury wypalania wynosiły 1150, 1250°C - w przypadku ceramiki HAp z modyfikatorem wapniowym (tworzywo T1/1150, T2/1250) oraz 1250°C - w przypadku ceramiki HAp z dodatkiem $Mg_3(PO_4)_2 \cdot x8H_2O$ (tworzywo T3/

tional therapy. Thanks to drug delivery systems it is not necessary to expose the whole body to high doses as it is the case in systemic administration. Suitability of the materials obtained for application as multifunctional implants has been shown.

Key words: multifunctional implants, target therapy, drug delivery systems.

[Engineering of Biomaterials, 47-53,(2005),99-104]

Introduction

Problems which are encountered by contemporary medicine because of systemic drug administration involve above all: their biodistribution in the whole system, lack of efficient action in the place where the pathology evolves, necessity to apply high doses in order to achieve therapeutic effect, toxic action as well as side effects occurring in the whole system. In order to overcome these difficulties the so-called active drug targeting methods have been worked out. This notion denotes capability of the drug to accumulate in the target, desired organ or tissue in the appropriate, therapeutic concentration [1,2]. Great possibilities in this field are offered by multifunctional implants. They allow to deliver the therapeutic agents in the proper dose and ensure its release to the environment at the appropriate rate. Application of the so-called target therapy makes it possible to eliminate negative side effects caused by the drug resulting from its presence in the alimentary canal after oral administration. This concerns mainly the drugs which have negative influence on alimentary canal or are metabolized fast in the liver. Additionally, local drug administration allows to achieve the desired therapeutic effect at lower doses than would be necessary in oral, intravenous or intramuscular administration [3]. Implants which can be used in drug delivery system have to meet a number of requirements, particularly concerning their open and total porosity, size and shape of pores, phase composition as well as mechanical properties. System of open pores which enables the substance incorporated in the carrier to release slowly into the surrounding tissue is required [4]. The appropriate mechanical strength of the implants ensures that after being the drug carrier they become a scaffold on which natural bone is regenerated.

The goal of the studies has been to determine the kinetics of pentoxifylline (PTX) and doxycycline (DOX) release from the samples of modified hydroxyapatite ceramics exhibiting various microstructure under the in vitro conditions.

Materials and methods

Raw hydroxyapatite powder $[HAp-Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ synthesized by "wet" method in the Bioceramic Laboratory of the Department of Ceramic Technology at Faculty of Materials Science and Ceramics, AGH-University of Science and Technology was used for the preparation of microporous hydroxyapatite ceramics. Calcium metaphosphate $Ca(PO_3)_2$ in the amount of 5 and 10 wt. % or hydrated magnesium orthophosphate $Mg_3(PO_4)_2 \cdot x8H_2O$ in the amount of 10 wt. % were used to generate pores in the materials. Cylindrical samples 11 mm in diameter were uniaxially pressed under the pressure of 20 MPa. Sintering temperatures values were equal to 1150, 1250°C in the case of HAp ceramics containing calcium modifier (materials T1/1150, T2/1250) and 1250°C for HAp ceramics with $Mg_3(PO_4)_2 \cdot x8H_2O$ additive (material T3/1250). In the samples thus prepared holes 4 mm in diameter were made.

Physico-chemical properties of the materials obtained were studied. Phase composition was determined using X-ray

1250). W tak przygotowanych kształtkach wydrążono otwory o średnicy 4 mm.

Określono właściwości fizykochemiczne badanych materiałów. Skład fazowy tworzyw wyznaczono przy pomocy dyfraktometru rentgenowskiego (firmy Seifert FTM) w zakresie kątów 2Q od 10° do 60°. Gęstość pozorną, porowatość otwartą i całkowitą oznaczoną metodą ważenia hydrostatycznego. Wytrzymałość mechaniczną na ściskanie zmierzono przy użyciu maszyny wytrzymałościowej Tira-test, zaś na zginanie za pomocą maszyny wytrzymałościowej firmy Zwick. Rozkład wielkości porów ustalono w oparciu o wyniki porozymetrii rtęciowej (porozymetr 2000 Carlo Erba Instruments). Ocenę mikrostruktury przeprowadzono przy użyciu mikroskopu skaningowego (Jeol 5400).

Do badań kinetyki uwalniania leków użyto walców wypełnianych 50 mg PTX lub DOX, a następnie uszczelnionych woskiem Bone Wax firmy Ethicon. Tak przygotowane kształtki umieszczano w kolbach zawierających po 50 ml buforu fosforanowego o pH=7,4. Badania wykonano w termostатовanej łaźni wodnej z wytrząsaniem z częstotliwością 60 ruchów/min., w temperaturze 37°C. W określonych odstępach czasu z kolbek pobierano za pomocą pipety 3 ml próbki, uzupełniając następnie pozostały w kolbach roztwór buforem fosforanowym do stałej objętości 50 ml. Stężenie PTX i DOX w pobranych próbkach oznaczano metodą spektrofotometryczną, z detekcją UV przy analitycznej długości fali 275 nm dla PTX i 272 nm dla DOX.

PTX o nazwie chemicznej 3,7-dihydro-3,7-dimetylo-1(5-oksoheksylo)-1H-puryno-2,6 dion jest substancją bardzo dobrze rozpuszczalną w wodzie, w badanym środowisku o pH=7.4 nieznacznie zjonizowaną. Zastosowano ją jako lek modelowy, kierując się doniesieniami literaturowymi wskazującymi na możliwość wykorzystania PTX w leczeniu złamań kości długich i osteoporozy [5].

Doksycyklina (DOX) 6-deoksy-5-hydroksy-tetracyklina jest półsyntetycznym antybiotykiem z grupy tetracyklin, słabo rozpuszczalnym w wodzie. Zaliczana jest do nowej generacji leków o szerokim zakresie działania bakteriostatycznego i przedłużonym czasie działania. W badaniach została wykorzystana jako lek modelowy z możliwością potencjalnego zastosowania w zakażeniach bakteryjnych kości.

Wyniki i dyskusja

Wyniki badań właściwości fizykochemicznych modyfikowanych tworzyw hydroksyapatytowych przedstawione zostały w TABELI 1. Zastosowane w pracy sposoby modyfikacji bioceramiki HAp dodatkami zarówno $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ jak i $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ pozwoliły uzyskać mikroporowatą ceramikę hydroksyapatytową o zróżnicowanej mikrostrukturze. Badane tworzywa charakteryzowały się porowatością otwartą i całkowitą w granicach 25-40%. Zbliżone wartości obu rodzajów porowatości dla każdego tworzywa świadczą o znikomym udziale w nich porów zamkniętych. Pory wykazywały rozkład jednomodalny, a ich rozmiar mieścił się w granicach od 0,5 do 5 μm . W składzie fazowym poszczególnych spieków oprócz faz hydroksyapatytu (HAp) i whittlockitu (βTCP) wystąpił również $(\text{Ca},\text{Mg})_3(\text{PO}_4)_2$, czyli βTCP z podstawieniami magnezu w miejsce wapnia oraz w tworzywie T3/1250 obecne były niewielkie ilości MgO. Kształtki wykazywały zadowalającą, dla tego typu potencjalnych aplikacji medycznych, wytrzymałość mechaniczną. Różnice w zakresie mikrostruktury badanych tworzyw implantacyjnych (RYS.1-3) były powodem różnej kinetyki uwalniania się zaincorporowanych w nich leków.

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano istnienie różnic w zakresie szybkości i ilości uwalniającej się pentoksyfiliny z poszczególnych implantów. W przypadku two-

dyfraktometru (produced by Seifert FTM) in the 2Q range of 10° to 60°. Apparent density, open and total porosity were determined by hydrostatic weighing method. Compression strength was measured using Tira-test apparatus, whereas bending strength - with the aid of Zwick equipment. Pore size distribution was established based on the results obtained by mercury porosimetry (2000 Carlo Erba Instruments porosimeter). Microstructure was analysed using scanning electron microscope (Jeol 5400).

For the studies of drug release, cylinders filled with 50 mg of PTX or DOX sealed with Bone Wax produced by Ethicon were used. Such samples were placed in flasks containing 50 ml of phosphate buffer (pH=7,4). The studies were carried out in thermostated water bath which was shaken at frequency of 60 moves/min. at the temperature of 37°C. At selected time intervals 3 ml samples were withdrawn by a pipette from the flasks with simultaneous addition of phosphate buffer to the flasks so that the volume of their contents was always constant and equal to 50 ml. Concentration of PTX and DOX in the aliquots was determined spectrophotometrically at the analytical wavelength of 275 nm for PTX and 272 nm for DOX.

PTX, whose chemical name is 3,7-dihydro-3,7-dimethyl-1(5-oxohexyl)-1H-purine-2,6-dion, dissolves very well in water; in the medium of pH=7.4 it is slightly ionized. It was selected as model drug for the studies since there are reports in the literature that it can be used for the treatment of breaks of long bones as well as osteoporosis [5].

Doxycycline (DOX), i.e. 6-deoxy-5-hydroxy-tetracycline is a semi-synthetic antibiotic belonging to the group of tetracyclines, poorly soluble in water. It belongs to the new generation of drugs showing wide spectrum of bacteriostatic and sustained action. In the present studies it was used as the model drug which can be potentially applied for the treatment of bacterial bone infections.

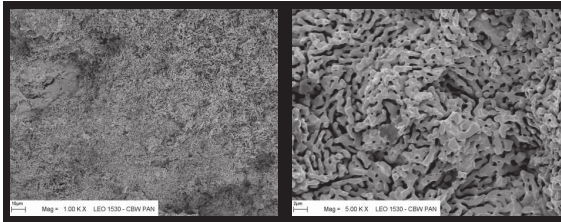
Results and discussion

Results of the studies of physico-chemical properties of modified hydroxyapatite materials are presented in TABLE 1. The methods used in the work to modify HAp bioceramics with both $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ and $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ made it possible to obtain microporous hydroxyapatite ceramics of various microstructures. The materials studied exhibited open and total porosity in the range of 25-40%. Close values of both types of porosities prove negligible proportion of closed pores in the materials. Pores showed unimodal distribution, their size was in the range between 0.5 and 5 μm . In the phase composition of individual sinters, apart from hydroxyapatite (HAp) and whittlockite (βTCP) phases, $(\text{Ca},\text{Mg})_3(\text{PO}_4)_2$,

Parametry fizykochemiczne tworzyw	Rodzaj modyfikatora		
	Modyfikator wapniowy $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ [%mas.]		Modyfikator magnezowy $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ [%mas.]
	5	10	10
	T1/1150	T2/1250	T3/1250
Porowatość całkowita [%]	39,4	25,3	31,7
Porowatość otwarta [%]	39,0	25,2	30,7
Skład fazowy	HAp+ βTCP	βTCP	HAp+(Ca,Mg) $_3$ (PO) $_4$ +MgO
Zakres porów [μm]	0,2-3,0	1-4	0,3-2,0
Wytrzymałość na ściskanie [MPa]	28,8±10,5	27,4±4,4	77,4±7,4
Wytrzymałość na zginanie [MPa]	19,6±2,1	13,0±1,1	24,5±8,7

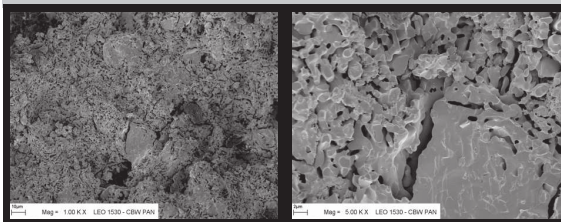
TABELA 1. Właściwości fizykochemiczne badanych tworzyw.

TABLE 1. Physicochemical properties of the investigated materials.



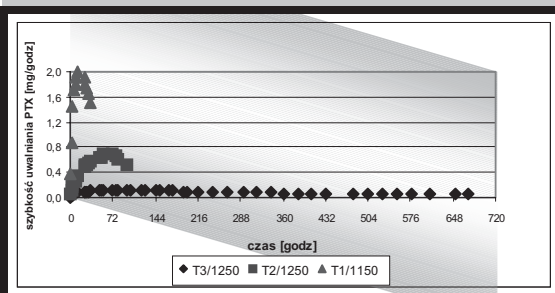
RYS. 1. Obraz mikroskopowy tworzywa HAp z 5% mas. dodatkiem $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ po wypaleniu w temperaturze 1150°C ., a) pow.1000x, b) pow. 5000x.

FIG. 1. Microstructure of the HAp material with 5 wt% addition of $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ after sintering at 1150°C , a) magn.1000x, b) magn. 5000x.



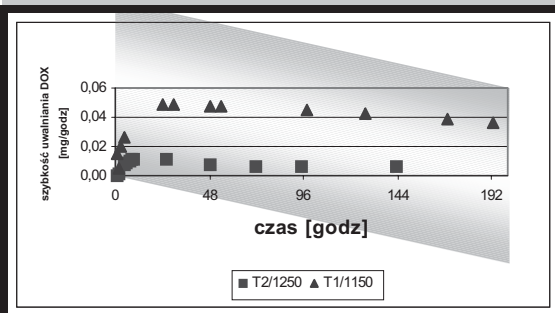
RYS. 3. Obraz mikroskopowy tworzywa HAp z 10% mas. dodatkiem $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ po wypaleniu w temperaturze 1250°C ., a) pow.1000x, b) pow.5000x.

FIG. 3. Microstructure of the HAp material with 10 wt% addition of $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ after sintering at 1250°C , a) magn.1000x, b) magn. 5000x.



RYS. 5. Szybkość uwalniania pentoksyfiliny [mg/godz] w warunkach in vitro.

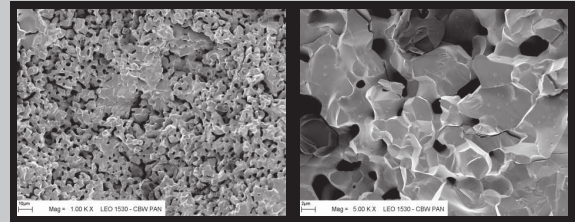
FIG. 5. PTX released rate [mg/h] versus time (in vitro study).



RYS. 7. Szybkość uwalniania doksycykliny [mg/godz] w warunkach in vitro.

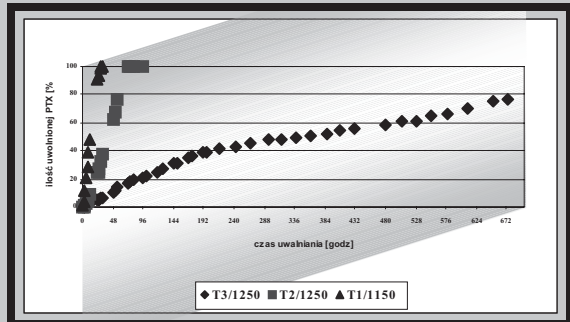
FIG. 7. DOX released rate [mg/h] versus time (in vitro study).

rzyw T1/1150 i T2/1250 odnotowano całkowite uwolnienie zawartej w nośnikach substancji leczniczej do buforu, przy czym proces ten nastąpił w różnym czasie (RYS.4). Tworzywo T1/1150 z 5%mas. dodatkiem modyfikatora wapniowego uwolniło 100% PTX w ciągu 24h, co jest czasem zbyt



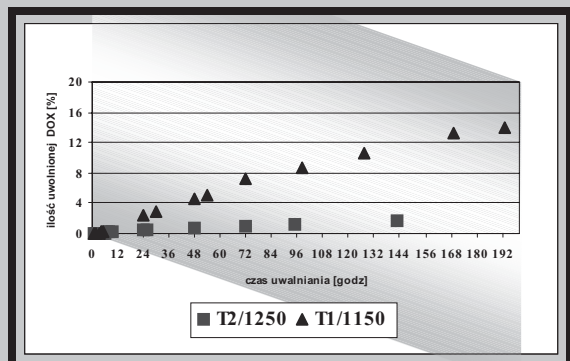
RYS. 2 Obraz mikroskopowy tworzywa HAp z 10% mas. dodatkiem $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ po wypaleniu w temperaturze 1250°C ., a) pow.1000x, b) pow.5000x.

FIG. 2. Microstructure of the HAp material with 10 wt% addition of $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ after sintering at 1250°C , a) magn.1000x, b) magn.5000x.



RYS. 4. Ilość uwolnionej pentoksyfiliny w [%] z implantów hydroksyapatytowych.

FIG. 4. Amount of released PTX [%] versus time from the hydroxyapatite implants.



RYS. 6. Ilość uwolnionej doksycykliny w [%] z implantów hydroksyapatytowych.

FIG. 6. Amount of released DOX [%] versus time from the hydroxyapatite implants.

i.e. βTCP with substitutions of magnesium for calcium and in the T3/1250 material small amounts of MgO were present. Samples showed mechanical strength sufficient for potential medical applications of this type. Differences in the microstructure of the studied implant materials (FIG.1-3) resulted in different kinetics of release of drugs incorporated in them. Based on the investigations performed differences in the rate and amount of pentoxifylline released from individual implants were revealed. Thus, in the case of T1/1150 and T2/1250 materials total release of the drug into the buffer was observed, but this process occurred after different time for various carriers (FIG.4). T1/1150 material containing 5 wt. % of calcium modifier released 100% of PTX after 24h, which is too fast for the drug to affect efficiently the damaged or infected bone tissue in a living body. 100% of PTX was released from T2/1250 material after 72h. Thus, this material can be used in the prophylactic therapy, prevent-

krótkim, aby środek ten mógł efektywnie oddziaływać na uszkodzone lub chore tkanki kostne w żywym organizmie. Czas uwalniania 100% PTX z tworzywa T2/1250 wynosił 72h. Tworzywo to może zostać uznane za potencjalnie możliwe do wykorzystania w terapii profilaktycznej, zapobiegającej powikłaniom zakaźniowym po implantacji. Maksymalna szybkość uwalniania PTX z tego tworzywa wynosiła 0,7 mg/godz. (RYS.5). Najkorzystniejszym profilem uwalniania PTX odznaczało się tworzywo T3/1250 modyfikowane 10% mas. dodatkiem $Mg_3(PO_4)_2 \cdot 8H_2O$. W jego przypadku czas uwalniania 80% leku wynosił 31 dni zaś szybkość uwalniania w tym okresie utrzymywała się na poziomie 0,12-0,07 mg/godz. (RYS.5). Tworzywo to odznaczało się porowatością całkowitą ~ 31,7% i rozmiarem porów 0,3-2 μm oraz najwyższą wśród badanych wytrzymałością mechaniczną (TABELA 1).

Do badań kinetyki uwalniania doksycykliny wytypowano tworzywa T1/1150 oraz T2/1250. Z analizy krzywych przedstawionych na rys.6 wynika, że tworzywa te uwalniają DOX znacznie słabiej niż pentoksyfilinę. Związane jest to z właściwościami farmakokinetycznymi i fizykochemicznymi doksycykliny (słaba rozpuszczalność i duża masa cząsteczkowa). W przypadku tworzywa T2/1250 odnotowano znikome uwalnianie się DOX wynoszące po 6 dniach zaledwie 2%, przy bardzo niskiej szybkości tego procesu (0,01-0,005 mg/godz. - proces zerowego rzędu). Tworzywo T1/1150 pomimo najwyższej wśród badanych materiałów porowatości otwartej również nie wykazało się zadowalającą kinetyką uwalniania doksycykliny. Maksymalna szybkość uwalniania kształtowała się na poziomie 0,05 mg/godz. (RYS.7).

Podsumowanie

Opracowano mikroporowatą bioceramikę hydroksyapatytowo-whitlockitową w oparciu o hydroksyapatyt modyfikowany dodatkami $Ca(PO_3)_2$ i $Mg_3(PO_4)_2 \cdot 8H_2O$. Biorąc pod uwagę ilość uwolnionego leku stwierdzono, że nośniki wytworzone z modyfikowanej ceramiki HAp w warunkach in vitro bardzo dobrze uwalniały pentoksyfilinę (80-100%), znacznie gorzej zaś doksycyklinę (2-15%). Wykazano, że proces uwalniania leków z ceramicznych implantów wielofunkcyjnych zależy w dużej mierze od mikrostruktury tworzyw jak i od cech farmakokinetycznych stosowanych leków [6]. Dlatego też, co potwierdziły badania, nie jest możliwe opracowanie jednego rodzaju tworzywa, które mogłoby służyć jako modelowe do uwalniania różnych rodzajów leków. Stała i utrzymująca się przez okres jednego miesiąca na poziomie ~ 0,1 [mg/godz] szybkość uwalniania PTX z implantu T3/1250 pozwala uznać ten typ mikrostruktury za korzystny w przypadku długoterminowego leczenia terapeutycznego. Odpowiednia mikrostruktura, nie budzący zastrzeżeń skład fazowy, zadowalająca wytrzymałość mechaniczna oraz korzystny profil uwalniania pentoksyfili z nośników HAp modyfikowanych 10% mas. dodatkiem $Mg_3(PO_4)_2 \cdot 8H_2O$ pozwalają przypuszczać, że tworzywo to może być wykorzystane do wytwarzania implantów wielofunkcyjnych.

Podziękowania

Praca wykonana w ramach projektu zamawianego Nr PBZ-KBN-082/T08/26, finansowanego przez Ministra Nauki i Informatyzacji.

ing from infections after implantation. Maximum release rate from this material was equal to 0.7 mg/h (FIG.5). The T3/1250 material modified with 10 wt. % of $Mg_3(PO_4)_2 \cdot 8H_2O$ showed the most advantageous release profile. In this case the time of release of 80% of drug was equal to 31 days and the rate of release during this period of time stayed at the level of 0.12-0.07 mg/h (FIG.5). This material exhibited the total porosity of ~31.7%, size of pores 0.3-2 μm and the highest of the materials studied mechanical strength (TABLE 1).

To investigations the kinetics of doxycycline release the T1/1150 and T2/1250 materials were selected. If the curves presented in FIG.6 are analysed it is seen that the release of DOX from these materials is significantly less efficient than that of PTX. This is connected with pharmacokinetic and physico-chemical properties of doxycycline (poor solubility in water and high molecular weight). In the case of T2/1250 material negligible release of DOX was observed: only 2% after 6 days at very low rate (0.01-0.005 mg/h - zero-order process). T1/1150 material, even though it exhibited the highest open porosity among the materials studied, did not show the satisfactory kinetics of doxycycline release. Maximum release rate was equal to 0.05 mg/h in this case (FIG.7).

Summary

Microporous hydroxyapatite-whitlockite bioceramics based on hydroxyapatite modified with $Ca(PO_3)_2$ and $Mg_3(PO_4)_2 \cdot 8H_2O$ has been worked out. Taking into account the amount of the drug released it was found that in vitro conditions the carriers formed by modified hydroxyapatite ceramics have released pentoxifylline very well (80-100%) but doxycycline significantly worse (2-15%). It has been shown that the process of drug release from multifunctional ceramic implants depends to a significant degree on the microstructure of the materials, but also on the pharmacokinetic properties of the drugs applied [6]. Therefore, as the studies have confirmed, it is not possible to work out one type of the material which could serve as the model for the release of various drugs. Constant and staying for one month at the level of ~ 0.1 [mg/h] release rate of PTX from T3/1250 implant allows to consider this type of microstructure as advantageous for long-term therapy. Appropriate microstructure, non-controversial phase composition, satisfactory mechanical strength as well as advantageous PTX release profile from HAp modified with 10 wt. % of $Mg_3(PO_4)_2 \cdot 8H_2O$ carriers make it possible to suppose that this material can be applied to produce multifunctional implants.

Acknowledgements

The work was carried out within the project No PBZ-KBN-082/T08/26 financed by the Minister of Science and Information Society Technologies.

- [1] Torchilin V.P.: Drug Targeting, European Journal Of Pharmaceutica Science 11 suppl.2 (2000) 81-91.
 [2] Dash A.K., Cudworth G.C.: Therapeutic Applications of Implantable Drug Delivery Systems, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 40 (1998) 1-12.
 [3] Dittigen M.: Transdermalne systemy terapeutyczne. Technologia nowoczesnych postaci leków., Wyd. PZWL, Warszawa (1998) 120-147.

WPŁYW KOPOLIMERU P(LLA/GLA) WZMACNIANEGO WŁÓKNAMI WĘGLOWYMI NA GOJENIE RAN KOSTNYCH ŻUCHWY KRÓLIKÓW

MAGDALENA CIEŚLIK*, DANIEL SABAT**, AGATA CIEŚLIK-BIELECKA***, MAREK ADWENT***, GRZEGORZ BAJOR****, TADEUSZ CIEŚLIK***, MONIKA WYSOCZAŃSKA***

*ZAKŁAD MATERIAŁOZNAWSTWA STOMATOLOGICZNEGO ŚAM, BYTOM

**KATEDRA I ZAKŁAD PATOMORFOLOGII ŚAM, ZABRZE

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

****KATEDRA CHIRURGII DZIECIĘCEJ ŚAM, BYTOM

Streszczenie

Praca miała na celu ocenę kompozytu otrzymanego z biodegradowalnego kopolimeru glikolidu z laktidem wzmocnionego włóknami węglowymi w warunkach dotkankowej implantacji. Wykonano badania na zwierzętach, a uzyskane wyniki poddano ocenie klinicznej, radiologicznej i histopatologicznej. Uzyskane wyniki badań wykazały, iż badany materiał nie wywołuje negatywnych odczynów miejscowych i ogólnoustrojowych, a najbardziej aktywny proces odnowy tkanki kostnej następuje między 14 a 21 dobą, natomiast mineralizacji pomiędzy 6 a 12 tygodniem obserwacji. Ponadto dodane do kopolimeru włókna węglowe wpływają na przyspieszenie odnowy tkanki kostnej w porównaniu z jego czystą postacią.

Słowa kluczowe: biomateriały, polimery biodegradowalne, kopolimer P(LLA/GLA), włókna węglowe, regeneracja tkanki kostnej, badania na zwierzętach.

[Inżynieria Biomateriałów, 47-53,(2005),104-107]

Wprowadzenie

Ze względu na dobrą biogodność poliglikolidu i jego kopolimerów obserwuje się ciągły wzrost zainteresowania tymi materiałami w codziennej praktyce klinicznej [1,2,3,4]. Wytworza się z nich biodegradowalne implanty w postaci śrub, płytek czy gwoździ chirurgicznych jak i zaopatruje się nimi uszkodzenia niektórych organów wewnętrznych [5,6,7,8,9,10]. Kopolimery glikolidu z laktidem stosowane są również często jako nośniki leków w procesach ich kontrolowanego uwalniania czy w inżynierii tkankowej jako podłoża dla nowo powstających tkanek [11,12,13,14]. Są one ponadto typowymi materiałami termoplastycznymi dzięki czemu możliwe jest wytwarzanie z nich metodami wtrysku czy wytłaczania wyrobów przeznaczonych dla medycyny.

- [4] De Groot K.: Effect of porosity and physical-chemical properties on the stability, resorption and strength of calcium phosphate ceramics, Biomaterials, (1988).
 [5] Paradowski T., Zeman K.: Pentoksyfilina, Post. Hig. Med. Dośw. 49 (1995) 201-220.
 [6] Szymura-Oleksiak J., Ślósarczyk A., Mycek B., Witek J., Kurek E., Paszkiewicz Z., Szklarczyk S.: Badanie kinetyki uwalniania leków z implantów hydroksyapatytowych, Ceramics 71 (2002) 365-371.

INFLUENCE OF LACTIDE-GLYCOLIDE CO-POLYMER REINFORCED BY CARBON FIBERS ON RABBITS MANDIBLE OSSEOUS WOUNDS HEALING

MAGDALENA CIEŚLIK*, DANIEL SABAT**, AGATA CIEŚLIK-BIELECKA***, MAREK ADWENT***, GRZEGORZ BAJOR****, TADEUSZ CIEŚLIK***, MONIKA WYSOCZAŃSKA***

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

**DEPARTMENT OF PATHOMORFOLOGY OF SILESIA MEDICAL ACADEMY, ZABRZE

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

****DEPARTMENT OF CHILDREN SURGERY OF SILESIA MEDICAL ACADEMY, BYTOM

Abstract

The main purpose of this investigation was estimation of some biological properties of biodegradable lactide-glycolide co-polymer reinforced by carbon fibres. The results of the research subjected to clinical, radiological and histopathological estimation. The tested material caused lack of local and general negative reactions, the most active process of osseous tissue regeneration was between 14 and 21 day, however the most mineralization was between 6 and 12 week of observation. Besides added to co-polymer carbon fibres influence on acceleration of osseous tissue regeneration compared to its pure form.

Keywords: biomaterials, biodegradable polymers, lactide-glycolide co-polymer, carbon fibres, osseous tissue regeneration, experiments on animals

[Engineering of Biomaterials, 47-53,(2005),104-107]

Introduction

Good biocompatibility of polyglycolide and its co-polymers is the reason of the observed growing interest in these materials in clinical practice [1,2,3,4]. They are used as biodegradable implants shaped into screws, plates or surgical nails and also as dressing for the wounds of some internal organs [5,6,7,8,9,10]. The glycolide-lactide co-polymers are also often used as drug carriers for a controlled drug release or as the scaffolds in tissue engineering [11, 12, 13, 14]. Besides they are typical thermoplastic materials and therefore it is possible to shape them by injection moulding to obtain the articles for medical applications. However, they have relatively low mechanical parameters, which essen-