

P O L I M E R Y

MIESIĘCZNIK POŚWIĘCONY CHEMII, TECHNOLOGII I PRZETWÓRSTWU POLIMERÓW

EWA OŁĘDZKA^{*)}, MARCIN SOBCZAK, WACŁAW L. KOŁODZIEJSKI

Akademia Medyczna w Warszawie

Wydział Farmaceutyczny

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej

ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

^{*)} e-mail: eoledzka@wp.pl

Polimery w medycynie — przegląd dotychczasowych osiągnięć

Streszczenie — Artykuł przedstawia aktualny stan wiedzy na temat medycznych zastosowań polimerów naturalnych, ich pochodnych oraz polimerów syntetycznych. Przegląd obejmuje następujące kierunki wykorzystywania związków wielkocząsteczkowych w tej dziedzinie: technologia implantów i protez zewnętrznych, nici chirurgiczne, materiały stomatologiczne, inżynieria tkankowa i genetyczna, protezy naczyń wieńcowych (stenty) oraz technologia narządów sztucznych i hybrydowych. Z przedstawionych informacji wyraźnie wynika, że rozwój współczesnej medycyny jest niemożliwy bez wszechstronnego zastosowania różnorodnych materiałów polimerowych.

Słowa kluczowe: polimery biodegradowalne, polimery niebiodegradowalne, polimery bioresorbowalne, zastosowania medyczne.

POLYMERS IN MEDICINE — REVIEW OF RECENT STUDIES

Summary — The article presents the recent state of knowledge of medical applications of natural polymers and their derivatives as well as of synthetic polymers. The review covers the following directions of macromolecular compounds' applications in medical area: technology of implants and prostheses, surgical sutures, dental materials, tissue and genetic engineering, artificial coronary vessels and technology of artificial or hybrid organs. It looks from the information presented that advances in recent medicine would not be possible without applications of different polymeric materials.

Key words: biodegradable polymers, non-biodegradable polymers, bioresorbable polymers, medical applications.

ZNACZENIE MATERIAŁÓW POLIMEROWYCH W TECHNICIE MEDYCZNEJ

Jednym z ważniejszych kierunków zastosowań naturalnych i syntetycznych związków wielkocząsteczkowych jest medycyna. Rozwój chirurgii rekonstrukcyjnej, kardiochirurgii, transplantologii i stomatologii nie byłby możliwy bez postępu w dziedzinie chemii i technologii polimerów biomedycznych oraz bioinżynierii materiałowej. Intensyfikacja badań z zakresu syntezy i modyfi-

kacji polimerów oraz technologii materiałów wielkocząsteczkowych o ściśle pożądanym właściwościach fizykochemicznych i biologicznych przyczyniła się do opracowania nowoczesnych technik leczenia. Przykłady naturalnych i syntetycznych polimerów znajdujących zastosowanie w medycynie przedstawia tabela 1.

Z punktu widzenia wykorzystywania w praktyce, polimery biomedyczne można podzielić na kilka grup w zależności od rodzaju i czasu kontaktu z tkanką chorego. Pierwszą stanowią materiały stosowane zew-

Tabela 1. Przykłady medycznych zastosowań polimerów
Table 1. Examples of medical applications of polymers

Rodzaj polimeru (obowiązujący skrót)	Przykłady zastosowań medycznych
Poli(chlorek winylu) (PVC)	zestawy: do pobierania i przetaczania krwi, plazmy, płynów infuzyjnych i środków krwiozastępczych, zestawy do plazmaferezy, do przetaczania płynów podczas dializy otrzewnowej oraz do długotrwałych wlewów dożylnych; cewniki urologiczne i gastrologiczne, sondy, przewody i dreny chirurgiczne, zbiorniki na mocz i wydzielinę, kosmetyczne protezy dłoni, uszu i nosa, a także części zewnętrznych protez ortopedycznych
Poli(chlorek winylidenu) (PVDC)	materiały opatrunkowe
Poli(alkohol winylowy) (PVAL)	materiały opatrunkowe, nici chirurgiczne
Polistyren (PS)	sztuczne zęby i protezy szczęk, narzędzia chirurgiczne (PS wysokoudarowy), materiały opatrunkowe (pianki z PS)
Polietylen (PE)	ortopedyczne protezy zewnętrzne, części endoprotez
Politetrafluoroetylen (PTFE)	protezy naczyń, moczowodów, cewniki urologiczne i kardiochirurgiczne, sztuczne zastawki serca, elementy sztucznej nerki
Polipropylen (PP)	nici chirurgiczne, zestawy do dializy otrzewnowej, protezy naczyniowe
Poli(metakrylan metylu) (PMMA)	materiały opatrunkowe, soczewki kontaktowe, endoprotezy w operacjach plastycznych, syntetyczne kleje tkankowe, soczewki wewnątrzgałkowe
Poliwęglany (PC)	narzędzia chirurgiczne, protezy dentystyczne, wszczepy wewnątrzustrojowe
Poliamidy (PA)	zestawy do przetaczania krwi, cewniki urologiczne, nici chirurgiczne, materiały opatrunkowe
Poliestry [np. poli(tereftalan etylenu) (PET)]	nici chirurgiczne, protezy naczyń krwionośnych, ścięgien, powięzi, kości czaszki, materiały opatrunkowe
Silikony	instrumenty chirurgiczne i dentystyczne, dreny, cewniki, sondy, protezy moczowodów, elementy sztucznych zastawek serca, elementy sztucznej nerki i sztucznego płuco-serca, materiały opatrunkowe, protezy stosowane w chirurgii plastycznej nosa, ubytków głowy, twarzy bądź szyi, implanty piersi, ortopedyczne protezy zewnętrzne, soczewki wewnątrzgałkowe
Poliuretany (PUR)	elementy sztucznych zastawek serca, nici chirurgiczne, protezy naczyń, dreny, opaski elastyczne i usztywniające, cewniki urologiczne
Żywice epoksydowe	elementy protez kończyn
Celuloza	środki opatrunkowe
Kauczuk naturalny	rękawice chirurgiczne

nętrznie, mające kontakt pośredni lub bezpośredni z tkankami bądź krwią. Do drugiej grupy zalicza się materiały używane jako implanty stykające się zarówno z tkankami, jak i z krwią. Kolejne grupy tworzą materiały pozostające w kontakcie z błoną śluzową i uszkodzoną tkanką zewnętrzną oraz niemające kontaktu z tkankami.

Urządzenia, przyrządy i aparaty wykorzystywane zewnętrznie to m.in. laparoscypy, artroskopy, dreny, cewniki dentystyczne, katetery dożylny, elektrody, oksygenatory, linie zewnętrzne krwi, linie doprowadzające krew do dializatora, hemofiltrzy oraz zestawy do podawania dożylnego krwi, płynów i substancji leczniczych. Liczną grupę wyrobów biomedycznych stanowią wprowadzane do wewnątrz implanty, takie jak np. protezy naczyniowe stawów, ścięgien, powięzi i rogówki, sztuczne zastawki serca, przetoki tętniczo-żylny, sztuczne krtań, gwoździe, płytki, szpilki ortopedyczne, cementy kostne albo stymulatory. Z polimerów wytwarza się również protezy zewnętrzne, tj. protezy kończyn,

części twarzy i protezy dentystyczne. Z błoną śluzową stykają się np. soczewki kontaktowe, cewniki urologiczne, wzierniki ginekologiczne i sondy jelitowe, zaś materiałami biomedycznymi stosowanymi bezpośrednio na uszkodzoną tkanką zewnętrzną są opatrunki pooperacyjne oraz opatrunki przeznaczone na ropiejące i trudno gojące się rany. Istotną grupę stanowią wreszcie nici chirurgiczne oraz kleje do klejenia różnych tkanek.

Należy zaznaczyć, że biomateriałami są na ogół oparte na polimerach kompozyty. Dodatkowo mogą w nich występować metale i stopy metali (np. Fe, Co, Cr-Ti, amalgamaty), materiały ceramiczne (np. bioszkle, hydroksyapatyt) oraz, ewentualnie, komórki i tkanki ludzkie. Pod względem podatności na biodegradację biokompozyty polimerowe można podzielić na nieresorbowalne [np. aluminium/poli(metakrylan metylu), włókno węglowe/polistyren], częściowo resorbowalne [np. włókno węglowe/poli(L-laktyd), poli(tereftalan etylenu)/kolagen] oraz całkowicie resorbowalne [np. poli(L-laktyd)/poliglikolid, poli(L-laktyd)/poli(D,L-laktyd)].

T a b e l a 2. Przykłady zastosowań biokompozytów polimerowych
T a b l e 2. Examples of polymer biocomposites' applications

Główne składniki kompozytu	Zastosowanie
Polietylen wielkocząsteczkowy/poli(metakrylan metylu) Włókno węglowe/poli(metakrylan metylu) Włókno szklane/poli(metakrylan metylu) Poli- <i>p</i> -fenylenotetraftalimid/poli(metakrylan metylu) Włókno węglowe/żywice epoksydowe Włókno szklane/poli(metakrylan metylu) Włókno szklane/poliwęglany Włókno szklane/polipropylen Włókno szklane/poliamidy Krzemionka/polihydroksytery	elementy protez stomatologicznych
Hydroksyapatyt/poli(kwas hydroksymasłowy) Hydroksyapatyt/glikol polioksyetylenowy/poli(kwas hydroksymasłowy) Włókno węglowe/politetrafluoroetylen Poli(tereftalan etylenu)/poliuretany Hydroksyapatyt/polietylen dużej gęstości Szło/poli(kwas hydroksymasłowy) Szło/polistyren Hydroksyapatyt/poli(kwas mlekowy)	protezy szczękowe
Komórki/politetrafluoroetylen Politetrafluoroetylen/kolagen Politetrafluoroetylen/żelatyna Poliuretany/blokowe kopolimery kwasu mlekowego i glikolu etylenowego	wszczepy naczyniowe
Włókno węglowe/polieteroketony Włókno węglowe/żywice epoksydowe Włókno węglowe/polistyren Włókno węglowe/poli(metakrylan metylu) Włókno węglowe/polipropylen Włókno węglowe/poli(L-laktyd) Włókno węglowe/poliwęglany Hydroksyapatyt/polietylen Poli(L-laktyd)/poli(D,L-laktyd) Poli(L-laktyd)/poliglikolid Szkło/poliuretany Szkło/polistyren Poli(tereftalan etylenu)/kaczuk silikonowy Poli(tereftalan etylenu)/hydrożele Włókno węglowe/polimery ciekłokrystaliczne Włókno szklane/polieteroketony	protezy i elementy stosowane w ortopedii (płytki, pręty, gwinty, łączniki, gwoździe, krążki itp.)
Poli(tereftalan etylenu)/kaczuk silikonowy Włókno węglowe/polietylen wielkocząsteczkowy	protezy stawów i kości dłoni
Poli(tereftalan etylenu)/poliuretany Poli(tereftalan etylenu)/kolagen	protezy ścian jamy brzusznej
Poli(tereftalan etylenu)/poli(metakrylan hydroksyetylu) Poli- <i>p</i> -fenylenotetraftalimid/polimetakrylany Poli- <i>p</i> -fenylenotetraftalimid/polietylen Włókno węglowe/politetrafluoroetylen Włókno węglowe/poli(L-laktyd) Włókno szklane/poliuretany	protezy ścięgien i więzadeł
Poli(tereftalan etylenu)/poliuretany Politetrafluoroetylen/poliuretany Włókno węglowe/politetrafluoroetylen	protezy chrząstek
Włókno węglowe/żywice epoksydowe Włókno węglowe/polistyren Włókno węglowe/polieteroketony Włókno węglowe/politetrafluoroetylen Włókno węglowe/polietylen wielkocząsteczkowy	protezy stawu biodrowego
Cząstki kości/poli(metakrylan metylu) Tytan/poli(metakrylan metylu), polietylen wielkocząsteczkowy/poli(metakrylan metylu) Włókno szklane/poli(metakrylan metylu) Włókno węglowe/poli(metakrylan metylu) Poli- <i>p</i> -fenylenotetraftalimid/poli(metakrylan metylu) Szkło/poli(metakrylan glikolu etylenowego)	cementy kostne
Włókno węglowe/polietylen wielkocząsteczkowy	protezy stawu kolanowego

Tabela 2 przedstawia wybrane przykłady zastosowań biokompozytów polimerowych.

POLIMERY W TECHNOLOGII IMPLANTÓW I PROTEZ ZEWNĘTRZNYCH

Interesującą grupę związków wielkocząsteczkowych stanowią polimery używane do produkcji protez wewnętrznych. W chirurgii rekonstrukcyjnej zastosowanie znalazły polimery zarówno naturalne, jak i syntetyczne [1, 2]. Wśród naturalnych związków wielkocząsteczkowych należy wymienić białka (kolagen, fibrynogen, jedwab) i polisacharydy (celuloza, chityna). Kolagen może być wykorzystywany w rekonstrukcji powierzchni stawów, do pokrywania sztucznego lewego przedsionka serca, w chirurgii naczyniowej do uszczelniania protez syntetycznych i wypełniania ubytków po częściowej resekcji moczowodów i nerek, a ponadto, stosunkowo często, w plastyce rogówki i siatkówki. Wszczypty fibrynowe stosowane są głównie w urologii i chirurgii naczyniowej. Znane są również kleje fibrynowe do łączenia tkanek. Do zespalania tkanek bardzo dobry materiał stanowią natomiast włókna jedwabne, chityny zaś używa się do uszczelniania syntetycznych naczyń krwionośnych [3].

Polimery syntetyczne obejmują bardzo szeroką grupę związków wielkocząsteczkowych stosowanych w chirurgii rekonstrukcyjnej (silikony, poliestry, polisulfony, poliuretany, poliolefiny, poliamidy, poliakrylany) [4—6]. Protezy naczyniowe wytwarza się z poliestrów (np. PET) lub PTFE. Do produkcji elementów sztucznych zastawek serca używa się m.in. kauczuku silikonowego (zawory kulkowe), PTFE (pierścienie zastawek z zaworem kulkowym, płatki zastawek płatkowych) oraz PC (pierścienie i uchwyty zastawek płatkowych). Komorę sztucznego serca wykonuje się z poliwęglanów, politetrafluoroetyleny, poli(metakrylanu metylu) lub kauczuku silikonowego; powierzchnię zewnętrzną komory pokrywa się tkaniną z PET lub PUR, natomiast powierzchnię wewnętrzną — PUR [4].

Protezy ścięgien wytwarza się z dzianin poliestrowych, protezy stawu biodrowego — z PMMA lub wielkocząsteczkowego PE, a kauczuk silikonowy jest wykorzystywany w produkcji protez stawów palców i nadgarstka. Żywic silikonowych używa się do pokrywania protez naczyń krwionośnych i protez opon twardych mózgu. Płytki wstawiane w miejsca ubytków kości czaszkowych otrzymuje się z poliestrów lub przedzi poliestrowo-polipropylenowej. Materiałem na szpilki i gwoździe stosowane podczas zabiegów ortopedycznych są najczęściej poliamidy i poliwęglany, polietylen zaś jest stosowany w chirurgii rekonstrukcyjnej twarzy, ubytków chrząstki i kości.

Zwłaszcza interesującą grupę związków wielkocząsteczkowych wykorzystywanych w produkcji materiałów biomedycznych stanowią polimery biodegradowalne [7]. Definiuje się je jako związki ulegające degradacji

— bądź hydrolitycznej, bądź też pod wpływem mikroorganizmów — do ditlenku węgla i wody [8, 9].

Polimery bioresorbowalne, w przeciwieństwie do innych polimerów używanych w medycynie, wykazują zdolność do degradacji w organizmie z zaprogramowaną szybkością [10]. Szybkość ta zależy m.in. od struktury polimeru, jego średniego ciężaru cząsteczkowego i morfologii, odczynu środowiska, a także obecności w nim mikroorganizmów [11—14].

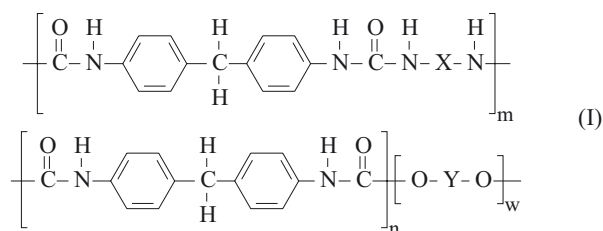
Wśród polimerów biodegradowalnych należy wyróżnić poliestry, poliamidy, poliuretany, polietera, polipeptydy oraz polisacharydy [7, 8]. Do najbardziej reprezentatywnych należą alifatyczne poliestry, takie jak poli(ϵ -kaprolakton), polilaktyd oraz poli(bursztynian butylenu). Ważne są również poliestry zawierające w łańcuchu głównym pierścienie aromatyczne (por. np. [15]) lub grupy eterowe np. poli(estro-amidy), poli(estro-węglany) oraz poli(estro-uretany).

Nowym rozwijającym się kierunkiem w syntezie poliestrów, otrzymywanych jak wiadomo w reakcjach polikondensacji dioli z kwasami dikarboksyłowymi, polikondensacji hydroksykwasów bądź też polimeryzacji z otwarciem pierścienia laktydów lub laktonów [16] jest użycie enzymów w charakterze katalizatorów. Katalizatory enzymatyczne, w odróżnieniu od tradycyjnych katalizatorów zapewniają dużą regiospecyficzność oraz stereospecyficzność procesu syntezy [17—19].

Biodegradowalne związki wielkocząsteczkowe wykorzystuje się w endoprotetyce, technologii systemów kontrolowanego uwalniania substancji leczniczych [20], w produkcji urządzeń medycznych [21], zaopatrywaniu ran [22] oraz w produkcji matryc do regeneracji tkanek [23, 24]. W wyniku wspomnianych procesów rozkładu do CO₂ i H₂O związki te są wydalane z organizmu i jednocześnie zastępowane odradzającą się tkanką ludzką. Bioresorbowalne materiały medyczne rozkładają się natomiast stopniowo do pośrednich produktów nietoksycznych, które są następnie usuwane z organizmu.

Do grupy najmniej trombogennych (zwiększających krzepliwość krwi) polimerów biomedycznych należą poliuretany. Nie powodują one odczynu biologicznego organizmu, są doskonale tolerowane przez tkanki, charakteryzują się dużą odpornością na działanie płynów ustrojowych i mikroorganizmów oraz ulegają stosunkowo powolnej degradacji i resorpcji w organizmie [25]. Ponadto ich segmentowa budowa umożliwia wytwarzanie materiałów o bardzo szerokim zakresie właściwości mechanicznych bez konieczności stosowania środków pomocniczych.

Segmenty sztywne biomedycznych PUR są utworzone z diizocyjanianów (najczęściej 4,4'-diizocyjanianu difenylometanu) i diamin, natomiast segmenty elastyczne — z oligoeteroli [wzór (I)]. Poliuretany takie stosuje się powszechnie w technologii protez lewej komory serca bądź całkowicie sztucznego serca, a także protez naczyń krwionośnych, przełyku, tchawicy i piersi [26]. Warto podkreślić, że w Katedrze Chemii i Technologii Polime-



ów Politechniki Warszawskiej opracowano kilka metod otrzymywania funkcyjnych oligomerodioli oraz alifatycznych i aromatycznych poliuretanów [27—31].

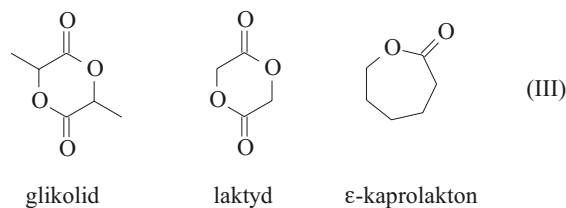
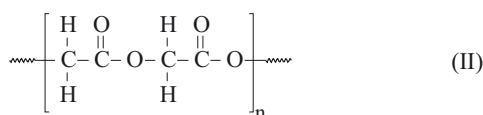
Ze względu na doskonałe właściwości fizykochemiczne i biologiczne, w technologii soczewek używa się poli(metakrylanu metylu), hydrożelu usieciowanego poli(metakrylanu hydroksyetylu), usieciowanego kopolimeru metakrylan metylu/metakrylan glicerolu, a także kopolimeru metakrylan metylu/metakrylan tris-(trimetylosiloksy)sililopropylu [7]. Wadą pierwszych wyprodukowanych z PMMA soczewek kontaktowych była ograniczona przenikalność tlenu do osłoniętej części rogówki; zastosowanie usieciowanych polimerów hydrofilowych (hydrożeli) pozwoliło na zlikwidowanie tej niedogodności. Obecnie, w technologii soczewek wykorzystuje się kopolimery metakrylan metylu/metakrylan tris-(trimetylosiloksy)sililopropylu, z których uzyskuje się materiały o lepszych parametrach wytrzymałościowych i zdecydowanie większej przenikalności tlenu niż w przypadku hydrożeli [4, 32].

W produkcji sztucznej skóry wykorzystuje się kolagen, chitynę i poli-L-leucynę [7, 33] oraz włókna kolagenowe w połączeniu z żelatyną [34]. Poliuretany stosuje się w chirurgii plastycznej do czasowego pokrywania dużych ubytków skóry po oparzeniach i urazach, głównie w przypadkach braku możliwości pokrycia rany skórą własną pacjenta.

POLIMEROWE NICI CHIRURGICZNE

Nici chirurgiczne to najpowszechniejsze wszczepy przeznaczone do czasowego lub stałego kontaktu z narządami i narządami ludzkimi. Rozróżnia się przy tym ulegające biodegradacji w tkankach wchłaniające nici chirurgiczne oraz nici nieulegające biodegradacji.

Pierwszym syntetycznym polimerem (o nazwie handlowej „Dexon”) wykorzystanym do produkcji wchłaniających nici chirurgicznych był wielkokocząsteczkowy homopolimer kwasu glikolowego typu poliestru, ulegający hydrolytycznemu rozkładowi niewymagającemu udziału enzymów [wzór (II)] [35—37]. Obecnie wchłaniające nici chirurgiczne uzyskuje się m.in. z kopolimerów glikolid/laktyd (np. „Poliglaktyna 910”, „Vicryl”), kwas glikonowy/węglan trimetylenu (np. „Maxon”),



badź glikolid/ε-kaprolakton (np. „Monocryl”) [wzór (III)], a także z homopolimeru dioksanonu (np. PDS) [wzór (III)]; pełniejsze zestawienie zawiera tabela 3.

Tabela 3. Przykłady kopolimerów wykorzystywanych w technologii resorbowalnych nici polimerowych

Table 3. Examples of copolymers used in technologies of resorbable surgical sutures

Kopolimery	Literatura
Glikolid/laktyd	[38]
Kwas glikonowy/węglan trimetylenu	[39]
Glikolid/ε-kaprolakton	[40—42]
Glikolid/węglan trimetylenu/dioksanon	[43]
Glikolid/węglan trimetylenu/ε-kaprolakton	[44]
Laktyd/ε-kaprolakton	[45]

W produkcji nici ulegających biodegradacji wykorzystuje się poliamid 6,6, poliamid 6 lub ich mieszaniny.

Nici nieulegające biodegradacji wytwarza się z poliesterów lub poliolefin. Spośród materiałów poliesterowych najpopularniejszy jest PET, do rzadziej stosowanych tego rodzaju materiałów szewnych zalicza się poli(tereftalan butylenu), kopolimer tereftalan etylenu/tereftalan butylenu, polipropylen oraz polietylen.

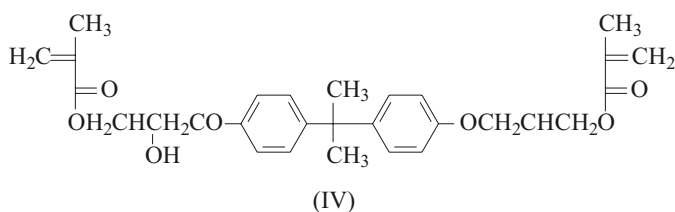
Dobór materiałów szewnych jest oczywiście uzależniony od typu zabiegu chirurgicznego, rodzaju zszywanych tkanek i narządów, wymiaru rany itp. Syntetycznym niciom chirurgicznym stawia się szereg wymagań: zgodności biologicznej, wytrzymałości na zerwanie w węzle i wytrzymałości osiowej, podatności lub sztywności, jednolitości średnicy, gładkości, nasiąkliwości, jednolitości wchłaniania, szybkości resorpcji itd. Ponadto nici powinny wykazywać optymalną absorpcję płynów ustrojowych, minimalny efekt kapilarny, a także utrzymywać kształt oraz oryginalne wymiary w kontakcie z tkanką. Powinny też być wystarczająco elastyczne, aby ich stosowanie podczas zabiegu było łatwe.

Metody badań oraz wymagania dotyczące wspomnianych właściwości fizykochemicznych i biologicznych materiałów szewnych zawierają normy międzynarodowe i farmakopee [46—50].

MATERIAŁY STOMATOLOGICZNE

W technologii protez i wypełnień stomatologicznych stosuje się liczne związki wielkokocząsteczkowe, przede wszystkim zaś materiały elastyczne i tworzywa akrylo-

we. Najczęściej używanym tworzywem akrylowym jest PMMA, o stosunkowo wysokim stopniu usieciowania. [51—53]. Środkiem sieciującym jest zazwyczaj dimetyloakrylan glicerolu. Częste wykorzystywanie poli(metakrylanu metylu) w technice stomatologicznej wynika z doskonałych właściwości tego tworzywa — odporności na działanie kwasów, dużej wytrzymałości mechanicznej, odporności na ścieranie i pękanie oraz możliwości łatwego barwienia. Mieszanki PMMA z kopolimerami metakrylan metylu/metakrylan etylu, propylu lub butylu są na ogół stosowane do wyrobu protez stomatologicznych [54]. Z kolei sztuczne zęby wykonuje się



z PMMA usieciowanego dimetakrylanem glikolu etylenowego lub dimetakrylanem glikolu bisfenyloglicydowego nazywanego bis-GMA [wzór (IV)] [7, 55].

W protetyce stomatologicznej powszechnie wykorzystuje się także żywice akrylanowe w postaci proszku oraz płynu; w skład kompozycji wchodzi również ftalan dibutyłowy, aceton oraz różnorodne stabilizatory [1, 56—59]. Decydujący wpływ na jakość uzyskiwanego tworzywa stomatologicznego wywiera proces polimeryzacji. Zazwyczaj polimeryzację przeprowadza się w podwyższonej temperaturze, jednakże w przypadku substratów samorzutnie polimeryzujących proces ten może odbywać się w temperaturze otoczenia. W zależności od przeznaczenia, uzyskuje się różne odmiany kolorystyczne masy akrylowej — białą, różową oraz niekiedy bezbarwną. Z różowego tworzywa akrylowego wykonuje się płyty protez, szyny chirurgiczne lub łyżki wyciskowe, natomiast z białego — korony, wkłady, licówki i zęby sztuczne. Do produkcji aparatów ortodontycznych stosowany jest wielobarwny materiał akrylowy, w którym barwnik znajduje się w płynnym monomerze. Gotowe protezy akrylowe łatwo poddają się obróbce mechanicznej, są bezzapachowe i bezsmakowe. Sposób ich wykonania i naprawy jest prosty, wadę stanowi jednak niewystarczająca odporność na ścieranie, zwłaszcza w przypadku zastosowania na sztuczne zęby, korony i licówki [60].

Drugą grupą polimerów używanych w szerokim zakresie w stomatologii są materiały elastyczne. Należą do niej materiały akrylowe i silikonowe, alternatywne miękkie polimery (np. elastomery poliuretanowe) oraz materiały do biologicznej odnowy tkanek [61—65]. Wspomniane związki stanowią najczęściej samodzielne amortyzatory tkanek jamy ustnej lub też łączy się je z płytkami protezowymi. Dobrym połączeniem z płytą akrylową cechują się materiały podścielające produkowane

z metakrylanu propylu bądź *n*-butylu z dodatkiem octanu etylu. Niestety ich wadą jest niestabilność twardości i elastyczności w środowisku jamy ustnej. Korzystniejszymi właściwościami jako materiały podścielające odznaczają się polimery silikonowe, charakteryzują się jednak mniejszą trwałością [66, 67].

Grupa materiałów miękkich obejmuje głównie elastomery PUR, których wadą jest znaczna zdolność adsorpcji wody powodująca niekiedy nawet trzykrotne zwiększenie objętości materiału.

W celu czasowego podścielania płyt protez ruchomych stosuje się materiały do biologicznej odnowy tkanek wytwarzane na podstawie żywic akrylowych; stanowią one plastyczną mieszaninę estrów i alkoholu etylowego. Gotowy produkt wprowadzony do ust w postaci żelu rozpływa się, tworząc warstwę amortyzującą uraz.

POLIMERY W INŻYNIERII TKANKOWEJ I GENETYCZNEJ

Związki wielkocząsteczkowe znalazły również zastosowanie w dynamicznie rozwijającej się inżynierii tkankowej i genetycznej. Regeneracja uszkodzonych lub całkowicie zniszczonych tkanek oraz narządów to prawdopodobnie najbardziej perspektywiczny kierunek aplikacji polimerów biomedycznych.

W inżynierii tkankowej związek wielkocząsteczkowy pełni rolę matrycy, umieszczonej najczęściej między implantem ceramicznym lub metalicznym a tkanką ludzką. Takie rozwiązanie wykorzystuje się m.in. w leczeniu uszkodzeń chrząstek stawowych, kości i ścięgien [68]. W niektórych przypadkach stosowane są dodatkowo czynniki wzrostu danych komórek.

Kolejne opracowania implantów nowej generacji polegają na łączeniu matrycy polimerowej np. z częścią ceramiczną, co ułatwia wrastanie komórek kości w element konstrukcyjny [68]. W inżynierii genetycznej, stosującej wektory genetyczne pozwalające na wprowadzenie do komórki kodu DNA, polimery biomedyczne również pełnią rolę matrycy. Wektorami genetycznymi mogą być wirusy — wówczas kod DNA wprowadza się do komórek na drodze ich transfekcji. Komórki po takim zabiegu są posiewane na odpowiedniej matrycy, którą następnie implantuje się w miejsce uszkodzonej lub wyciętej tkanki bądź narządu [68]. Taka polimerowa matryca ze zmodyfikowanymi genetycznie komórkami, powinna charakteryzować się zdolnością do regeneracji odtwarzanej tkanki. Matryce przeznaczone do użycia w inżynierii genetycznej wykonuje się najczęściej z poli(hydroksykwasy), kolagenu lub alginianu. Przeprowadzone na zwierzętach badania przydatności takich matryc do regeneracji chrząstki wykazały pozytywne efekty wzrostu chondrocytów. Niestety dotychczas nie udało się otrzymać optymalnej matrycy polimerowej, zapewniającej pożądany wzrost autogennych chondrocytów ludzkich, koniecznej w klinicznym stosowaniu

implantów chrząstki zmodyfikowanych metodami inżynierii tkankowej [68—75].

STENTY POLIMEROWE

Stent jest miniaturową protezą naczynia wieńcowego średnicy 2,5—4 mm i długości 12—22 mm. Wycina się go laserowo z określonego gatunku blaszki stalowej, a następnie implantuje w naczynia wieńcowe, np. w stanach zawałowych. Możliwość stosowania stentu wiąże się z doбором odpowiedniego materiału (stali medycznej o założonej wytrzymałości, twardości, sprężystości, plastyczności itd.) oraz substancji pokrywających jego powierzchnię. Ma to ogromne znaczenie ze względu na ryzyko powstawania skrzepów i płytek miażdżycowych w miejscu założenia stentu, jako odpowiedzi immunologicznej organizmu na wprowadzone ciało obce.

Rozwój technologii produkcji stentów oraz nowych materiałów do pokrycia ich metalowych rusztowań inicjuje poszukiwania substancji całkowicie akceptowalnych przez żywy organizm. Dotychczasowe prace ograniczały się do badań związków niewystępujących w żywych organizmach. Przykładem mogą tu być niedawno prowadzone próby pokrycia stali nierdzewnej mieszaniną Ti-O/Ti-N z zastosowaniem metody PIIID (*Plasma Immersion Ion Implantation and Deposition*) [76]. Uzyskany materiał okazał się jednak nie w pełni akceptowany przez organizm ludzki, powodując ryzyko powstania stanu zapalnego w miejscu inplantacji i odrzucenia stentu przez układ immunologiczny, zwłaszcza wtedy, gdy zostaje uszkodzony śródbłonek naczynia.

Pokrycie metalowych stentów cienką warstwą biokompatybilnego polimeru, np. hemokompatybilnego kopolimeru fosforylocholino z metakrylanami lub kopolimerów poli(paracyklofanów) [69, 77], redukuje jednak możliwość wytworzenia się stanu zapalnego tylko w niewielkim stopniu. Dlatego też aktualne prace mają na celu połączenie metalowego stentu pokrytego warstwą polimeru z uwalniającą się substancją leczniczą; hamuje ona odpowiedź organizmu sprzyjającą powstawaniu skrzepu w zaimplantowanym już stencie. Dotychczasowe badania kliniczne *in vitro* oraz *in vivo* okazały się w pełni obiecujące. Jako materiały polimerowe mogą być użyte m.in. mieszaniny segmentowych PUR z kopolimerami metakrylanów, pochodne poli(paracyklofanów), poli(metakrylany alkilowe), kopolimery poliakrylowe lub poliwinylpirolidon.

Przykładem takiego, obecnie stosowanego stentu jest „Cypher stent” (Cordis-Johnson & Johnson) uwalniający z warstwy polimerowej (stanowi ją terpolimer metakrylan *n*-butylu/etylen/octan winylu) substancję leczniczą o nazwie „Sirolimus”. Stopień jej uwalniania to 50 % w pierwszym tygodniu, 85 % po 30 dobach i 100 % po ok. 90 dobach [69, 78—82].

Czynione są również próby wykorzystania w charakterze warstwy powlekającej materiał stentu substancji naturalnie występujących w ludzkim organizmie. Przy-

kładami takich związków są hydroksyapatyty (HAp) stanowiące składniki mineralne kości i zębów. Ich biokompatybilność wynikająca z naturalnej obecności związku w żywym organizmie została już potwierdzona w zastosowaniu HAp do pokrycia protez stabilizujących wzrost struktur kostnych (rekonstrukcji szczęki). Obecnie bada się przydatność hydroksyapatytów w roli pokrycia powierzchni stentów, przy czym uzyskane wyniki są bardzo zadowalające. Następuje bowiem szybka integracja stentu z ludzkim ciałem, której nie towarzyszy reakcja immunologiczna na wprowadzony element. Struktura warstwy HAp, m.in. jej porowatość, przemawia za takim ich stosowaniem [83].

POLIMERY W TECHNOLOGII NARZĄDÓW SZTUCZNYCH I HYBRYDOWYCH

Jednym z priorytetowych kierunków badań współczesnej chemii i inżynierii polimerów jest wykorzystanie związków wielkocząsteczkowych do opracowywania sztucznych narządów oraz narządów hybrydowych używanych w chirurgii, ortopedii, okulistyce, internie, laryngologii, urologii, nefrologii, neurologii i kardiologii [84, 85]. O niektórych z tych zastosowań wspominaliśmy już wcześniej. Najciekawszą grupę niewątpliwie stanowią narządy sztuczne i hybrydowe, stosowane w terapiach bezpośrednio ratujących życie ludzkie (np. rozruszniki i zastawki serca bądź sztuczne: serce, nerka, trzustka). Sztuczne narządy stosowane w kardiologii są stosunkowo szeroko opisywane w literaturze naukowej i patentowej.

W szczególności, w ostatnich latach prowadzi się dość intensywne prace nad sztuczną nerką, której stawia się bardzo wysokie wymagania. Najważniejszą jej częścią jest dializator, gdzie z krwi usuwa się mocznik i kreatyninę. Pierwszym materiałem do produkcji dializatorów była naturalna celuloza i jej półsyntetyczne pochodne (np. octan celulozy). Polimery naturalne korzystnie charakteryzowały się dużą hydrofilowością (czego skutkiem stanowi znaczna adsorpcja białek na powierzchni polimeru) oraz dużym współczynnikiem oczyszczania w odniesieniu do substancji o małym ciężarze cząsteczkowym (np. mocznika). Niestety, błony wykonane z tych związków wielkocząsteczkowych w kontakcie z krwią wywoływały szereg negatywnych objawów ubocznych (np.: zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, monocytów i płytek krwi). Z kolei błony półsyntetyczne mają mniejszy współczynnik ultrafiltracji, ale odznaczają się przy tym mniej niekorzystnym wpływem na elementy morfotyczne i białka krwi. W dalszych rozwiązaniach zastosowano materiały syntetyczne (poliakrylonitryl, polisulfony, poliamidy) charakteryzujące się większą biogodnością oraz znacznym współczynnikiem ultrafiltracji. Dzięki sztucznej nerce można prowadzić zabiegi aferezy (procesy zateżniania i usuwania płytek krwi, białych krwinek, erytrocytów i osocza z krwi pacjenta) stosowane w leczeniu chorób

hematologicznych, reumatycznych, neurologicznych, wątroby i nerek, nowotworów złośliwych tarczycy, okrężnicy, a także trzustki oraz choroby Addisona i astmy.

Główne procesy aferezy to: cytaferaza i plazmaferaza. Pierwszy z nich polega na selektywnym usunięciu zazwyczaj jednego składnika komórkowego krwi (np. w białaczce — usuwanie leukocytów, w czerwienicy — usuwanie erytrocytów), w wyniku plazmaferazy zaś osocze zostaje odseparowane od składników morfotycznych krwi z wykorzystaniem filtracji membranowej. Podstawowy element używanego tu filtru membranowego stanowi błona półprzepuszczalna. Membrany wykonuje się z PP, octanu celulozy, PVAL, PMMA, PVC i polisulfonów.

Kolejnym rozwiązaniem nowoczesnej medycyny jest stosowanie narządów hybrydowych, np. sztucznej wątroby lub hybrydowej trzustki [84]. Sztuczny narząd hybrydowy stanowi kombinację żywych komórek z implantami polimerowymi. Podstawowym kryterium jakie musi spełniać narząd hybrydowy jest niewielkie prawdopodobieństwo jego odrzucenia przez organizm biorcy. Ponieważ przyjmowanie leków immunosupresyjnych powoduje osłabienie ogólnej odporności pacjenta, zdecydowanie lepszym rozwiązaniem wydaje się zastosowanie immunoizolowanego przeszczepu. W tym celu żywe tkanki powleka się biozgodnymi błonami półprzepuszczalnymi otrzymanymi m.in. z agarozy, algianianu, poliakrylonitrylu, chitozanu, HEMA-MMA, glikolu polioksyetylenowego, poli(tereftalanu glikolu polioksyetylenowego), poli-L-lizyny lub poli(alkoholu winylowego). Wymienione biomateriały stanowią nieprzepuszczalną barierę dla elementów układu immunologicznego pacjenta mogących doprowadzić do odrzucenia narządu hybrydowego [86, 87].

PODSUMOWANIE

Rozwój współczesnej medycyny jest niemożliwy bez wielokierunkowego wykorzystania naturalnych i syntetycznych związków wielkocząsteczkowych. W najbliższych latach należy się spodziewać szczególnie wzmożonych badań w obszarze technologii biodegradowalnych związków wielkocząsteczkowych stosowanych w produkcji materiałów biomedycznych mających bezpośredni kontakt z płynami ustrojowymi i wewnętrznymi tkankami organizmu.

Autorzy składają serdeczne podziękowania Panu prof. dr. hab. inż. Zbigniewowi Florjańczykowi za cenne uwagi i merytoryczną dyskusję podczas opracowania niniejszego artykułu.

LITERATURA

[1] Marciniak J.: „Biomateriały”, Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, Gliwice 2002. [2] Słomkowski S.: *Polimery* 2006, 51, 87. [3] Muzarelli R.: *Carboxyhydrats Res.*

1984, 126, 225. [4] Florjańczyk Z., Penczek S.: „Chemia polimerów” t. III, Wydawnictwo Politechniki Warszawskiej, Warszawa 1998. [5] Bousalem S., Yassar A., Basińska T., Miksa B., Słomkowski S., Azionne A., Chehimi M. M.: *Polym. Adv. Technol.* 2003, 14, 820. [6] Chłopek J.: *Polimery* 2005, 50, 182. [7] Chandra R., Rustgi R.: *Prog. Polym. Sci.* 1998, 23, 1273. [8] Okada M.: *Prog. Polym. Sci.* 2002, 27, 87. [9] Kaczmarek H., Bajer K.: *Polimery* 2006, 51, 716. [10] Sobczak M., Olędzka E., Kołodziejki W. L., Kuźmicz R.: *Polimery* 2007, 52, 411.

[11] Miller R. A., Brady J. M., Cutright D. E.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1977, 11, 711. [12] Nakamura T., Hitomi S., Watanabe S., Shimizu Y., Jamshidi K., Hyon S. H., Ikada Y.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1989, 23, 1115. [13] Suganuma J., Alexander H.: *J. Appl. Biomater.* 1993, 4, 13. [14] Tormala P.: *Clinical Mat.* 1993, 13, 35. [15] Prowans P., El Fray M., Jursa J.: *Polimery* 2005, 50, 131. [16] Florjańczyk Z., Plichta A., Sobczak M.: *Polymer* 2006, 47, 1081. [17] Kobayashi S., Shoda S., Uyama H.: *Adv. Polym. Sci.* 1995, 121, 1. [18] Kobayashi S., Shoda S., Uyama H. w pracy zbiorowej „Catalysis in precision polymerization” (red. Kobayashi S.), Chichester Wiley 1997. [19] Kobayashi S., Shoda S., Uyama H. w pracy zbiorowej: „The polymeric material encyclopedia” (red. Salamone J.C.), CRC Press Boca Raton 1996, str. 2102. [20] Gombotz W. R., Pettit D. K.: *Bioconj. Chem.* 1995, 6, 332.

[21] Leenslag J. W., Pennings A. J., Bos R. R., Rozema F. R., Boering G.: *Biomaterials* 1987, 8, 70. [22] Jürgens C. H., Klicherdolf H. R., Kreiser-Sauunders I.: „Development of a biodegradable wound covering and first clinical results”, Walencamp GHIM. [23] Langer R, Vacanti J. P.: *Tissue Eng. Sci.* 1993, 260, 920. [24] Hubbell J. A.: *Biotechnology NY* 1995, 13, 565. [25] Wirpsza Z.: „Poliuretały. Chemia, technologia, zastosowanie”, WNT, Warszawa 1991. [26] Masiulanis B., Całusiński G.: *Elastomery* 1997, 6, 3. [27] Kuran W., Florjańczyk Z., Listoś T., Sobczak M., Debek C.: *Polimery* 2001, 46, 602. [28] Kuran W., Sobczak M., Listoś T., Debek C., Florjańczyk Z.: *Polymer* 2000, 41, 8531. [29] Plichta A., Florjańczyk Z., Rokicki G.: *Polimery* 2005, 50, 537. [30] Pawłowski P., Szymański A., Kozakiewicz J., Przybylski J., Rokicki G.: *Polym. J.* 2005, 37, 753.

[31] Pawłowski P., Rokicki G.: *Polymer* 2004, 45, 3137. [32] Alvarez-Lorenzo C., Hiratani H., Concheiro A.: *Amer. J. Drug Deliv.* 2006, 4, 131. [33] Kuroyanagi Y., Kim E., Kenmochi M., Ui K., Kageyama T., Nakamura M., Ikeda A., Shioya N.: *J. Appl. Biomater.* 1992, 3, 153. [34] Koide M., Osaki K., Konishi J., Oyamada K., Katamura T., Takahashi A.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1993, 27, 79. [35] Tomihata K.: *J. Jpn. Soc. Biomater.* 2001, 19, 143. [36] *Pat. US* 3 297 033 (1967). [37] Ueda H., Tabata Y.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2003, 55, 501. [38] Zhang L., Chu C. C., Loh I.-H.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1993, 27, 1425. [39] *Pat. US* 4 429 080 (1984). [40] *Pat. US* 4 605 730 (1986).

[41] Fukusaki H., Yoshida M., Amano M., Kumakura M., Mashimo T., Yuasa H., Imai K., Yamanaka H., Kawaharada U., Suzuki K.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1991, 25, 315.

- [42] Bezwada R. S., Jamiolkowski D. D., Erneta M., Persivale J., Trenka-Benthin S., Lee I., Suryadevara J., Yang A., Agarwal V., Liu S.: *Biomaterials* 1995, **16**, 1141. [43] *Pat. US* 5 403 347 (1995). [44] *Pat. Jpn.* 8 206 189 (1996). [45] Tomihata K., Suzuki M., Oka T., Ikada Y.: *Polym. Deg. Stab.* 1998, **13**, 59. [46] Janicki S., Fiebig A., Sznitowska M.: „Farmacja stosowana”, Wyd. Lekarskie PZWL Warszawa 2002, wyd. IV popr. I uzup. [47] The United States Pharmacopoeia 2003, wyd. 21, str. 1749. [48] British Pharmacopoeia 1999, wyd. 3, t. 2, str. 2337. [49] Farmakopea Polska 1999, wyd. 5, t. 5, str. 146. [50] European Pharmacopoeia 2005, wyd. 5, t. 1, str. 873.
- [51] Ruyter I. E., Oeysaed H.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1987, **21**, 11. [52] Peutzfeldt A.: *Eur. J. Oral Sci.* 1997, **105**, 97. [53] Łukaszczyk J.: *Polimery* 2004, **49**, 79. [54] Łukaszczyk J., Cebulka A.: *Polimery* 2003, **48**, 268. [55] Siejka-Kulczyk J., Lewandowska M., Kurzydłowski K. J.: *Polimery* 2006, **51**, 742. [56] Thomson V. P., Williams E. F., Bailey W. J.: *J. Dent. Res.* 1979, **58**, 1522. [57] Gebelein C. G., Dunn R. L.: „Progress in biomedical polymers”, New York: Plenum Press 1990, str. 133. [58] Stansbury J. W.: *J. Dent. Res.* 1992, **71**, 1408. [59] Stansbury J. W.: *Polym. Prep.* 1992, **33**, 518. [60] Pietrzyk M., Groszewska J., Grygiel R., Skomro P.: „Materiałoznawstwo w propedeutyce stomatologii”, Pomorska Akademia Medyczna, Szczecin 1998.
- [61] Hickel R.: *Dtsch Zahnärztl Z* 1997, **52**, 572. [62] Wolter H., Storch W., Ott H.: *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.* 1994, **346**, 143. [63] Bauer C. M., Kunzelmann K-H., Hickel R.: *Dtsch Zahnärztl Z* 1995, **50**, 335. [64] *Pat DE* 4 133 494 C2 (1996). [65] *Pat US* 6 00 502 (1999). [66] Manhart J., Hollwich B., Mehl A., Kunzelmann K-H., Hickel R.: *Dtsch Zahnärztl Z* 1999, **54**, 89. [67] Haller B., Schuster P.: *Dtsch Zahnärztl Z* 2000, **55**, 331. [68] Błażewicz S., Stoch L.: „Biomateriały” t. 4, Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT, Warszawa 2003. [69] Jagur-Grodzinski J.: *Polym. Adv. Technol.* 2006, **17**, 395. [70] Peterson L., Minas T., Brittberg M.: *Clin. Orthop.* 2000, **374**, 212.
- [71] Gugala Z., Gogolewski S.: *J. Biomed. Mater. Res.* 2000, **49**, 183. [72] Stone K. R., Steadman J. F., Rodkey W. G.: *J. Bone Joint Surg.* 1997, **79**, 1770. [73] Kimura T., Yasui N., Ohsawa S., Ono K.: *Clin. Orthop. Rel. Res.* 1984, **186**, 231. [74] van Susante J.L.C., Buma P., van Osch G. J. V. M., Versleyen D., van der Kraan P. M., van den Berg W. B., Homminga G. N.: *Acta Orthop. Scand.* 1995, **66**, 549. [75] Loty S., Sautier J. M., Loty C., Boulekbache H., Kokubo T., Forest N.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1998, **42**, 213. [76] Huang N., Leng Y. X., Yang P., Chen J. Y., Sun H., Wang J., Wan G. J., Zhao A. S., Ding P. D.: *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B: Beam Interact. Mater. Atoms* 2006, **242**, 18. [77] Jagur-Grodzinski J.: *e-Polymers* 2003, **012**. [78] Wormuth K. R., Haugstad G. D.: *Micr and Microanal.* 2006, **12**, 1644. [79] Richard R. E., Schwarz M., Ranade S., Chan A. K., Matyjaszewski K., Sumerlin B.: *Biomacromolecules* 2005, **6**, 3410. [80] *Pat Jap* 2 004 267 368 (2003).
- [81] Silber S.: *Zeitschrift Kardiologie* 2004, **93**, 649. [82] Ranade S. V., Miller K. M., Richard R. E., Chan A. K., Allen M. J., Helmus M. N.: *J. Biomed. Mater. Res.* 2005, **71A**, 625. [83] Kim H. W., Knowles J., Kim H. E.: *J. Biomed. Mater. Res. — Appl. Biomater.* 2004, **70B**, 240. [84] Darowski M., Orłowski T., Weryński A., Wójcicki J. M.: „Sztuczne narządy”, Akademicka Oficyna Wydawnicza Exit, Warszawa 2001, tom 3. [85] Liu H., Webster T. J.: *Biomaterials* 2007, **28**, 354. [86] Uchiyama T., Watanabe J., Ishihara K.: *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2004, **15**, 1237. [87] Brophy C. M., Nyberg S. L.: *Cur. Opin. Organ Transplant.* 2006, **11**, 219.

Otrzymano 16 X 2006 r.