



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Podręcznik akademicki współfinansowany ze środków Unii Europejskiej
w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego, Program Operacyjny Kapitał Ludzki,
nr umowy UDA – POKL 04.01.01.-00-236/08
„Przygotowanie i realizacja kierunku inżynieria biomedyczna – studia międzywydziałowe”

KAMILA ŻELECHOWSKA

MATERIAŁY BIOZGODNE

I SPECJALNEGO
PRZEZNACZENIA

GDAŃSK 2014

PRZEWODNICZĄCY KOMITETU REDAKCYJNEGO
WYDAWNICTWA POLITECHNIKI GDAŃSKIEJ

Janusz T. Cieśliński

RECENZENT

Tadeusz Pałko

REDAKCJA JĘZYKOWA

Agnieszka Frankiewicz

PROJEKT OKŁADKI

Katarzyna Olszonowicz

Wydano za zgodą
Rektora Politechniki Gdańskiej

Oferta wydawnicza Politechniki Gdańskiej jest dostępna pod adresem
<http://www.pg.edu.pl/wydawnictwo/katalog>
zamówienia prosimy kierować na adres wydaw@pg.gda.pl

Utwór nie może być powielany i rozpowszechniany, w jakiegokolwiek formie
i w jakiegokolwiek sposób, bez pisemnej zgody wydawcy

© Copyright by Wydawnictwo Politechniki Gdańskiej
Gdańsk 2014

ISBN 978-83-7348-546-4

SPIS TREŚCI

1. OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA MATERIAŁÓW UŻYWANYCH W MEDYCYNIE I LABORATORIACH KLINICZNYCH	9
2. DEKONTAMINACJA MATERIAŁÓW MEDYCZNYCH	12
2.1. Środki czystości	12
2.2. Dezynfekcja	14
2.3. Sterylizacja	15
3. APARATY SŁUCHOWE I PROTEZY SŁUCHU	19
3.1. Aparaty słuchowe	19
3.2. Implanty wykorzystujące przewodnictwo kostne	19
3.3. Implanty ślimakowe	19
4. SZKŁA OKULAROWE, SOCZEWKI KONTAKTOWE I IMPLANTY OCZNE	21
4.1. Rodzaje wad wzroku i ich korekcja	21
4.2. Soczewki okularowe	22
4.3. Twarde i miękkie soczewki kontaktowe	25
4.4. Enzymatyczne oczyszczanie soczewek kontaktowych	27
4.5. Soczewki wewnątrzgałkowe	28
4.6. Implanty oczne	28
5. LEKI DO OCZU I SYSTEMY TERAPEUTYCZNE	30
5.1. Leki płynne	30
5.2. Leki półstałe i stałe	31
5.3. Systemy terapeutyczne do oczu	32
6. MATERIAŁY STOSOWANE W STOMATOLOGII I PROTETYCE STOMATOLOGICZNEJ	34
6.1. Wiertła stomatologiczne	34
6.2. Cementy stomatologiczne	36
6.3. Wypełnienia stomatologiczne. Fotopolimeryzacja	37
6.4. Pasty polerskie	39
6.5. Materiały metaliczne i ceramiczne	40
7. CHEMICZNA BUDOWA KOŚCI. IMPLANTY KOŚCI – METALOWE, CERAMICZNE, Z TWORZYW SZTUCZNYCH, KOMPOZYTOWE	43
7.1. Chemiczna budowa kości.....	43
7.2. Implanty metalowe	44
7.2.1. Stale austenityczne	45

7.2.2. Stopy na osnowie kobaltu	46
7.2.3. Tytan i jego stopy	46
7.3. Implanty ceramiczne	47
7.3.1. Ceramika oparta na fosforanach wapnia	47
7.3.2. Ceramika tlenkowa	48
7.3.3. Bioaktywne szkła i materiały szkło-ceramiczne	49
7.4. Implanty kości z tworzyw sztucznych	49
7.5. Implanty węglowe i kompozytowe	49
7.6. Modyfikacja powierzchni implantów	53
8. ŁĄCZENIE TKANEK. CEMENTY KOSTNE. KLEJE. NICI CHIRURGICZNE	56
8.1. Cementy kostne	56
8.1.1. Cementy akrylanowe	56
8.1.2. Cementy wapniowo-fosforanowe	57
8.2. Kleje	58
8.3. Nici chirurgiczne	59
9. MATERIAŁY WRASTAJĄCE I RESORBOWALNE. MATERIAŁY BIODEGRADOWALNE ..	61
9.1. Materiały bioaktywne i bioresorbowalne stosowane w chirurgii kości	61
9.2. Biodegradowalne i bioresorbowalne materiały polimerowe	63
9.3. Materiały stosowane na podłoża do hodowli tkankowych	64
10. MATERIAŁY STOSOWANE W KARDIOLOGII I KARDIOCHIRURGII	68
10.1. Naczynia krwionośne	68
10.2. Protezy zastawek serca	70
10.2.1. Zastawki mechaniczne i polimerowe	70
10.2.2. Zastawki biologiczne	71
10.3. Sztuczne serce i pompy krwi	74
10.4. Płucoserce	75
10.5. Rozrusznik serca	75
11. DIALIZA I DIALIZATORY	77
12. ŚRODKI KONTROLI POCZĘĆ	79
12.1. Mechaniczne środki antykoncepcyjne	79
12.2. Domaciczny system terapeutyczny	79
12.3. Transdermalny system terapeutyczny	80
13. KREW I OSOCZE KRWI	82
13.1. Krew, osocze i składniki krwiopochodne	82
13.2. Środki krwiozastępcze	84
13.2.1. Środki zastępujące osocze	84
13.2.2. Środki krwiozastępcze przenoszące tlen	85
14. ROZTWORY DO WSTRZYKIWAŃ. PŁYNY INFUZYJNE. ŻYWIENIE POZAJELITOWE ..	88
14.1. Rozwory do wstrzykiwań	88
14.2. Pojemniki	89
14.3. Podawanie leków do wstrzykiwań	89
14.4. Płyny infuzyjne	89
14.5. Żywienie pozajelitowe	90

15. MATERIAŁY KONTRASTUJĄCE DO BADAŃ RENTGENOWSKICH. ARTERIO- GRAFIA, TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA	92
15.1. Promieniowanie rentgenowskie i zasada działania kontrastów	92
15.2. Materiały kontrastujące do badania przewodu pokarmowego	93
15.3. Materiały kontrastujące do badania naczyń krwionośnych	94
15.4. Tomografia komputerowa (TK)	95
16. KONTRASTY DO TOMOGRAFII REZONANSU MAGNETYCZNEGO	97
16.1. Podstawy metody rezonansu magnetycznego	97
16.2. Pozytywne środki kontrastowe	97
16.3. Negatywne środki kontrastowe	99
17. RADIOFARMACEUTYKI. DIAGNOSTYKA SCYNTYGRAFICZNA	100
17.1. Radiofarmaceutyki	100
17.2. Diagnostyka scyntygraficzna	101
18. KAPSUŁKI, MIKROSFERY, LIPOSOMY	102
18.1. Kapsułki	102
18.2. Mikrokapsułki	102
18.3. Nanokapsułki	105
18.4. Mikrosfery	105
18.5. Liposomy	107
19. NOŚNIKI LEKÓW. NANOCZĄSTKI W MEDYCYNIE	109
20. MATERIAŁY OPATRUNKOWE	113
21. GIPS, OPASKI GIPSOWE. POLIMEROWE OPASKI USZTYWNIAJĄCE	116
22. SPRZĘT MEDYCZNY JEDNORAZOWEGO UŻYTKU	118
23. WYMAGANE WARUNKI PRZECHOWYWANIA I TRANSPORTU NARZĄDÓW LUDZKICH	121
24. SPOSÓB POSTĘPOWANIA Z ODPADAMI MEDYCZNYMI	123
LITERATURA	124

1. OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA MATERIAŁÓW UŻYWANYCH W MEDYCYNIE I LABORATORIACH KLINICZNYCH

Różnorodność materiałów używanych w medycynie i laboratoriach klinicznych jest bardzo duża. Każdy wyrób *medyczny* wymaga zastosowania materiału odpowiednio dobrego do jego przeznaczenia. Poniżej przedstawiono podział i definicje wyrobów medycznych na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 5 listopada 2010 r. w sprawie sposobu klasyfikowania wyrobów medycznych (Dz.U. 2010, nr 215, poz. 1416).

Przez wyrób *medyczny* rozumie się przyrząd, aparat, urządzenie, materiał medyczny albo inny artykuł, który jest stosowany – samodzielnie lub w zestawie warunkującym jego właściwe działanie – do:

- diagnozowania, zapobiegania, monitorowania bądź łagodzenia przebiegu choroby, skutków urazów albo upośledzeń;
- prowadzenia badań, korygowania budowy anatomicznej lub procesów fizjologicznych;
- kontroli i regulacji poczęć.

Na dobór materiału, z którego wykonany jest dany wyrób medyczny, ma wpływ kilka czynników. Oczywiście jest, że inne wymagania są stawiane wyrobom medycznym niemającym kontaktu z organizmem, a inne – tym, które są np. wyrobami wszczepialnymi. Jednak w każdym przypadku materiał, z którego wykonano dany wyrób medyczny, musi mieć odpowiednie właściwości chemiczne, tzn. wykazywać odporność na warunki, w jakich ma być wykorzystywany (np. materiał, z którego wykonano rurkę do podawania tlenu, musi być odporny na utlenianie, materiał na strzykawkę nie może reagować z podawanymi roztworami do iniekcji) lub odwrotnie, powinien wykazywać oczekiwaną reaktywność chemiczną (np. fotopolimeryzacja wypełnień stomatologicznych). W przypadku niektórych materiałów konieczna jest również odporność na działanie wysokich temperatur i/lub silnie działających środków chemicznych. Jest to związane z koniecznością wyjaławiania materiałów medycznych.

Inną ważną cechą materiału są jego właściwości mechaniczne, np. twardość, kruchość, sprężystość, plastyczność, wytrzymałość itd. Ponownie posługując się przykładem rurki do podawania tlenu, trudno sobie wyobrazić, by wykonano ją z materiału, który jest kruchy i nieodporny na zginanie. Zatem oprócz odpowiednich właściwości chemicznych materiał przeznaczony do wytworzenia wyrobu medycznego musi mieć pożądane właściwości mechaniczne.

W niektórych przypadkach konieczne jest, aby materiał wykazywał ściśle określone właściwości fizyczne, jak np. całkowita lub selektywna przepuszczalność promieniowania,

zdolność do przewodzenia prądu elektrycznego, właściwości magnetyczne itd. Przykładowo, soczewki okularowe muszą przepuszczać światło z zakresu widzialnego, natomiast mogą mieć filtry blokujące promieniowanie ultrafioletowe.

Jak już wcześniej wspomniano, wyroby medyczne mogą, ale nie muszą mieć bezpośredniego kontaktu z organizmem. Wyroby medyczne niemające kontaktu z organizmem lub stykające się z nieuszkodzoną skórą nazywa się **nieinwazyjnymi**. Te, które w całości lub częściowo są umieszczane w organizmie ludzkim poprzez naturalne otwory ciała, przez jego powierzchnię lub poprzez sztucznie utworzone wejście, nazywa się **inwazyjnymi** wyrobami medycznymi.

Do pierwszej grupy należą m.in.: materiały uciskowe, wyroby stosowane w jamie ustnej – nie dalej niż w regionie gardła (np. wzierniki, szpatułki), sprzęt zbierający i wydalający płyny ustrojowe (np. ssaki do odsysania śliny), gips, stabilizatory zewnętrzne, szkła korekcyjne, żele przewodzące czy elektrody nieinwazyjne (np. stosowane do EKG lub przy zabiegach rehabilitacyjnych).

Przykładem medycznych wyrobów inwazyjnych jest chirurgiczny sprzęt inwazyjny do chwilowego kontaktu (skalpele, cewniki, piły, ssawki, klamry, dreny, igły). Inwazyjne wyroby medyczne do krótkotrwałego kontaktu to również nici wchłaniające, gwoździe ortopedyczne czy sprzęt do podawania insuliny. Inwazyjny sprzęt chirurgiczny do długotrwałego kontaktu to np. implanty stosowane w ortopedii, protezy naczyniowe, implanty stosowane w chirurgii plastycznej.

Ze względu na kryterium czasu wyroby medyczne dzieli się następująco:

- do chwilowego użytku – należy przez to rozumieć wyrób medyczny przeznaczony zwykle do ciągłego użytku krótszego niż 60 minut;
- do krótkotrwałego użytku – należy przez to rozumieć wyrób medyczny przeznaczony zwykle do ciągłego użytku nie dłuższego niż 30 dni;
- do długotrwałego użytku – należy przez to rozumieć wyrób medyczny przeznaczony zwykle do ciągłego użytku dłuższego niż 30 dni.

Materiały pozostające w kontakcie z organizmem przez długi okres muszą się charakteryzować specyficzną cechą: muszą być akceptowane przez organizm ludzki. Materiały spełniające ten warunek nazywane są **materiałami biozgodnymi** lub **biomateriałami**. Są to materiały przeznaczone do współlistnienia z systemami biologicznymi w procesie leczenia lub diagnozowania, a także do poprawiania albo całkowitego lub częściowego zastępowania tkanki lub narządu bądź do spełniania ich funkcji w organizmie. Biozgodność materiału definiuje się jako zdolność do spełniania zadania z akceptowalną odpowiedzią gospodarza bądź też jako spełnianie funkcji biologicznych w określonym zastosowaniu, w sposób zgodny z przeznaczeniem.

Ze względu na pochodzenie biomateriały można podzielić na naturalne lub sztuczne. Naturalne biomateriały to te, które zostały otrzymane z naturalnych źródeł, bez ich dalszego przetwarzania. Przez sztuczne rozumie się biomateriały otrzymane w wyniku procesu technologicznego z surowców pochodzenia organicznego (naturalnych) lub nieorganicznego.

Biorąc pod uwagę skład chemiczny surowca, z którego wykonano biomateriał, można wyróżnić:

- biomateriały ceramiczne (często nazywane bioceramiką);
- biomateriały metaliczne (nie mylić z biometalami, tj. związkami metali niezbędnymi dla prawidłowego funkcjonowania organizmu);
- biomateriały polimerowe (nie mylić z biopolimerami, czyli z polimerami występującymi w organizmach żywych, np. polisacharydami);

- biomateriały węglowe (nie mylić z biowęglem, tj. węglem opałowym otrzymanym na skutek pirolizy biomasy);
- biomateriały kompozytowe (termin „biokompozyt” jest używany w kontekście materiałów biozgodnych, ale również w odniesieniu do kompozytów biodegradowalnych, kompozytów otrzymywanych z surowców odnawialnych, np. piór, drewna itd.).

Materiały biozgodne mogą wykazywać **bioaktywność**, czyli zdolność do przylegania bezpośrednio do tkanki miękkiej lub twardej, bez tworzenia warstwy pośredniej zbudowanej ze zmodyfikowanej tkanki. Cecha ta umożliwia *narastanie* tkanki bezpośrednio na powierzchni implantu, co prowadzi ostatecznie do jego *wrastania*, czyli utworzenia tkanki w obrębie porowatej mikrostruktury implantu.

Biomateriały mogą być **bioresorbowalne**, tzn. cechować się zdolnością rozkładania się na skutek aktywności komórkowej, prowadzącej w konsekwencji do częściowego lub całkowitego zaniku biomateriału.

Pod pojęciem „biomateriały” można obecnie rozumieć także dziedzinę wiedzy zajmującą się w sposób zorganizowany badaniami nad otrzymywaniem i charakterystyką materiałów farmakologicznie obojętnych, badaniami nad właściwościami materiałowymi tkanek i organów, odtwarzaniem i poprawą funkcji w organizmach żywych oraz badaniami nad oddziaływaniem pomiędzy organizmem żywym a materiałami syntetycznymi lub naturalnymi. Tak zdefiniowane biomateriały stanowią dyscyplinę nauki, która wywiera ogromny wpływ na wiele innych obszarów z zakresu inżynierii biomedycznej, medycyny, biotechnologii, materiałoznawstwa, fizyki, chemii, farmacji i innych [11].

2. DEKONTAMINACJA MATERIAŁÓW MEDYCZNYCH

Drobnoustroje (mikroorganizmy) to sztucznie określona grupa niemająca formalnego charakteru systematycznego, obejmująca drobne (zwykle jednokomórkowe) organizmy. Należą do nich bakterie, pierwotniaki, wirusy, liczne glony, niektóre grzyby. Wiele drobnoustrojów pasożytuje w innych organizmach, w tym u człowieka, wywołując choroby zakaźne. Wyróżnia się trzy drogi szerzenia zakażenia w środowisku szpitalnym:

- poprzez personel medyczny;
- poprzez niejałowy sprzęt, leki;
- poprzez zanieczyszczone powietrze, bieliznę, rękawice, potrawy.

Postępowanie mające na celu niedopuszczenie do kontaktu z drobnoustrojami, czyli wyeliminowanie wyżej wymienionych dróg rozprzestrzeniania się mikroorganizmów, nazywa się **aseptyką**.

Wszystkie wyroby medyczne przed użyciem powinny zostać poddane **dekontaminacji** (oczyszczanie, dezynfekcja i sterylizacja), czyli procesowi usunięcia lub zabicia drobnoustrojów. Pojęcie dekontaminacji obejmuje oczyszczanie (mycie z użyciem detergentu lub preparatu enzymatycznego), dezynfekcję i sterylizację (wyjaławianie). W zależności od stopnia ryzyka stosuje się odpowiedni poziom dekontaminacji:

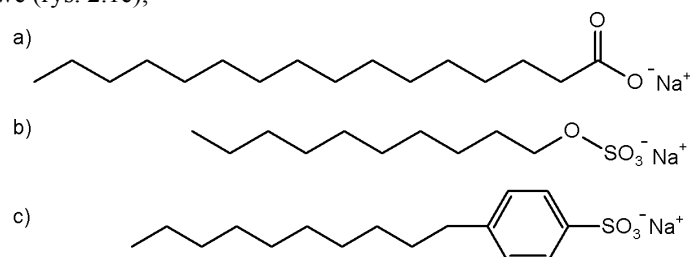
- niski poziom ryzyka – dekontaminacja polega na zwykłym umyciu z użyciem detergentu. Dotyczy to obiektów mających kontakt ze zdrową, nienaruszoną skórą lub nie mających bezpośredniego kontaktu z organizmem;
- średni poziom ryzyka – dekontaminacja polega na umyciu i dezynfekcji. Dotyczy obiektów mających kontakt z błonami śluzowymi lub uszkodzoną skórą, ale jej nieprzenikających (np. respiratory, cewniki, termometry);
- wysoki poziom ryzyka – dekontaminacja polega na umyciu i sterylizacji. Dotyczy obiektów wnikających do tkanek, jam ciała, naczyń.

2.1. Środki czystości

Do mycia stosuje się związki powierzchniowo czynne. Ich cechą charakterystyczną jest amfifilowy charakter. Zawierają w swojej strukturze fragmenty niepolarne oraz polarne.

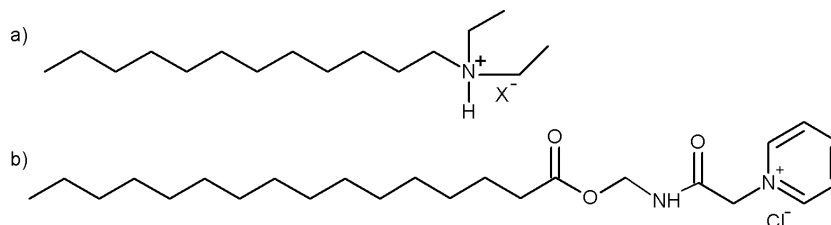
Wyróżnia się następujące rodzaje związków powierzchniowo czynnych:

- **anionowe**: grupa hydrofilowa ma charakter anionów, COO^- lub SO_3^- . Przedstawicielem tej grupy są: mydła (rys. 2.1a), siarczany alkilowe (rys. 2.1b), sulfonian y alki benzenowe (rys. 2.1c);

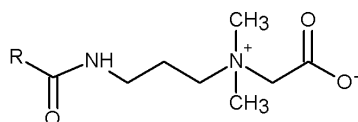


Rys. 2.1. Przykłady anionowych związków powierzchniowo czynnych

- **kationowe**: grupa hydrofilowa ma charakter kationów, np. grupa alki lo amoniowa. Przedstawicielem tej grupy są czwartorzędowe sole amoniowe (rys. 2.2);

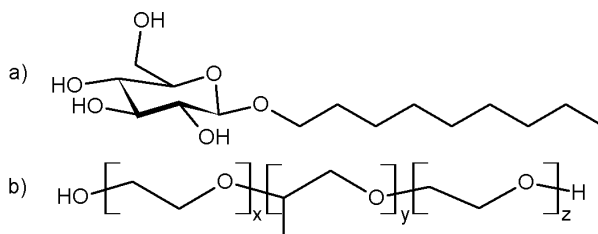
Rys. 2.2. Przykładowa struktura kationowych związków powierzchniowo czynnych:
a) alki lo amoniowa sól czwartorzędowa; b) czwartorzędowa sól pirydyniowa

- **amfoteryczne**: własności warstwy powierzchniowej pochodzą od jonów obojnych, które w grupie końcowej zawierają glicynę (rys. 2.3). Przedstawicielem tej grupy jest alki lo betaina;



Rys. 2.3. Przykładowa struktura amfoterycznego związku powierzchniowo czynnego

- **niejonowe związki powierzchniowo czynne**: grupa hydrofilowa nie ma charakteru jonowego, np. alki lo glukozydy (rys. 2.4a), poloksamery (rys. 2.4b).

Rys. 2.4. Struktura przykładowych niejonowych związków powierzchniowo czynnych:
a) alki lo glukozyd; b) poloksamer

Mydła to sole wyższych kwasów tłuszczowych, tzn. kwasów o 12–18 atomach węgla, m.in. palmitynowego, stearynowego, linolowego, oleinowego. Ze względu na rodzaj występującego kationu wyróżnia się mydła alkaliczne, metaliczne (mydła metali wielowartościowych) oraz trietanolamoniowe. Mydła wykazują bardzo dobre właściwości zmniejszania napięcia powierzchniowego na granicy faz. Roztwory mydeł mają charakter koloidalny. Mydła są stosowane jako środki czystości, delikatne środki dezynfekujące oraz jako emulgatory.

Mydła alkaliczne to rozpuszczalne w wodzie mydła sodowe, potasowe oraz amonowe. Rozróżnia się mydła twarde, miękkie (maziste) i ciekłe. Konsystencja mydeł zależy zarówno od rodzaju łańcucha kwasu tłuszczowego (jego długości oraz liczby wiązań nienasyconych) jak i od rodzaju kationu (najtwardsze jest mydło sodowe; potasowe i amonowe są bardziej miękkie).

Mydła metaliczne to sole wyższych kwasów tłuszczowych i metali wielowartościowych (magnezu, wapnia, glinu, ołowiu). Mydła te są nierozpuszczalne w wodzie i wykazują słabe właściwości emulgujące. Stosowane są jako substancje pomocnicze w tabletkach, kremach, maściach, pudrach. Wykazują pewne działanie ściągające i przeciwgrzybicze.

Mydła trietanolamoniowe to sole wyższych kwasów tłuszczowych (12–16 atomów węgla) i trietanolaminy. Są dobrymi emulgatorami; po rozpuszczeniu w wodzie wykazują słabszy odczyn zasadowy w porównaniu z mydłami alkalicznymi.

Brud w głównej mierze tworzą związki o charakterze hydrofobowym. Związki powierzchniowo czynne jako cząsteczki amfifilowe tworzą otoczkę wokół cząstki brudu, w taki sposób, że ich grupy niepolarne rozpuszczają się w fazie niepolarniej (brud), a ich grupy polarne – w polarnej wodzie. Powstaje emulsja brudu w wodzie, którą można łatwo usunąć z czyszczonej powierzchni.

Mechanizm bakteriobójczego działania mydeł polega przede wszystkim na zmianie napięcia powierzchniowego. Działanie bakteriobójcze tych środków uzależnione jest w dużej mierze od ich składu oraz od wrażliwości samej bakterii, np. paciorkowce są wrażliwe na sole kwasów tłuszczowych nienasyconych, natomiast znacznie bardziej odporne na mydła będące solami nasyconych kwasów tłuszczowych (stearynowego, palmitynowego, laurowego). Jak się okazuje działanie bakteriobójcze środków myjących rośnie wraz z temperaturą. Z reguły detergenty typu kationowego działają bakteriobójczo silniej niż detergenty anionowe. Substancje powierzchniowo czynne mogą zarówno działać na powierzchnię bakterii, jak i wnikać do jej wnętrza oraz obniżać napięcie powierzchniowe na granicy fazy rozproszonej i rozpuszczalnika. Mydła prawdopodobnie działają na powierzchni bakterii. W rezultacie powstają sole z białkami o odmiennym ładunku niż grupa dysocjująca mydła. Substancje powierzchniowo czynne mogą również tworzyć kompleksy z białkami podobnie naładowanymi. W związku z takim mechanizmem działania efekty bakteriobójcze mydeł i detergentów w dużej mierze zależą również od pH środowiska [20].

2.2. Dezynfekcja

Dezynfekcja to niszczenie obecnych w środowisku drobnoustrojów w celu zapobieżenia zakażeniom egzogennym. O sposobie przeprowadzania dezynfekcji decyduje epidemiolog szpitalny.

Do dezynfekcji stosuje się następujące preparaty chemiczne:

- **fenole** – Lizol, Septyl, Sudol, Izal, Stericol. Stosuje się je głównie do dezynfekcji urządzeń sanitarnych. Usuwiają bakterie, prątki, niektóre grzyby, nie działają na formy przetrwalnikowe;

- **związki chloru** (w środowisku wodnym dysocjują do kwasu podchlorawego) – podchloryny, chloramina, dwuchloramina. Niszczą bakterie, prątki, wirusy, grzyby, część form przetrwalnikowych. Znajdują zastosowanie w dezynfekcji szkła i materiałów zakaźnych;
- aldehydy: głównie **aldehyd glutarowy** – m.in. do dezynfekcji materiałów wielokrotnego użytku (zwłaszcza termolabilnych), preparaty: Aldesan, Cidex;
- **alkohol etylowy 96%**;
- **formalina**;
- **czwartorzędowe związki amoniowe**: rzadko stosowane, gdyż bakterie Gram-ujemne łatwo nabywają oporności na wszystkie związki z tej grupy;
- **preparaty złożone**:
 - Lysetol AF – działa na bakterie, prątki, grzyby, wirusy (m.in. HBV, HIV), zastosowanie: instrumenty medyczne;
 - Gigasept FF – działanie i zastosowanie jak wyżej;
 - Disteryl – działa na bakterie, wirusy, niektóre grzyby, drożdże, grzyby drożdżopodobne, zastosowanie: podłogi;
 - Terralin – działa na bakterie, wirusy, grzyby, zastosowanie: podłogi, sprzęt;
 - Perform – działa na bazie aktywnego tlenu.

Szczególnie środki ostrożności należy zachować przy posługiwaniu się inwazyjnymi narzędziami chirurgicznymi. Narzędzia tuż po zabiegu są umieszczane w naczyniu ze środkiem dezynfekującym (chroni to osoby myjące narzędzia). Następnie są myte w zimnej, potem w ciepłej wodzie, po czym kierowane do sterylizatorni.

2.3. Sterylizacja

Wyjaławianie (sterylizacja) to pojęcie oznaczające niszczenie wszystkich form drobnoustrojów (w tym również form przetrwalnikowych) w określonym środowisku. Jest to termin jednoznaczny – „wyjałowiony” znaczy „sterylny” (coś nie może być „mniej” lub „bardziej” sterylne).

Stosowane metody wyjaławiania opisano poniżej.

Wyjaławianie suchym gorącym powietrzem – wyjaławianie prowadzi się w zamkniętych komorach, tzw. sterylizatorach powietrznych. Warunkiem prawidłowego przebiegu procesu jest wysoka temperatura (160–180°C) i czas wyjaławiania (0,5–2 h). Gorące powietrze działa utleniająco na składniki komórkowe drobnoustrojów (kwasy nukleinowe, białka), co powoduje ich inaktywację i degradację, a w konsekwencji zabicie drobnoustrojów. Metoda ta znajduje zastosowanie do wyjaławiania materiałów szklanych, ceramicznych, metalowych oraz innych, niewrażliwych na wysoką temperaturę i niezawierających wody, jak np. chlorek sodu, talk, tlenek cynku, oleje roślinne. Nie należy wyjaławiać tą metodą przedmiotów z gumy, tworzyw sztucznych, materiałów opatrunkowych i bibuły.

Wyjaławianie za pomocą pary – nasycona para wodna powoduje hydrolizę, a w efekcie denaturację i koagulację enzymów oraz innych ważnych dla życia drobnoustrojów struktur komórkowych, co prowadzi do ich zabicia. Wyjaławianie za pomocą pary jest przeprowadzane w autoklawach: 121°C (0,1 MPa) przez 20–45 min lub 134°C (0,2 MPa) przez 7,5–20 min. Jest to metoda najszybsza, nietoksyczna, najpewniejsza i najbardziej ekonomiczna. Można w ten sposób wyjaławiać wszelkie materiały termostabilne. Dodatek 2% roztworu wodorowęglanu sodu (NaHCO_3 , soda oczyszczona) wspomaga proces sterylizacji i zapobiega korozji wyjaławianych materiałów. W autoklawach można wyjaławiać

również płyny. Płyny umieszczane są w hermetycznie zamkniętych pojemnikach (butelkach, fiolkach). W czasie wyjaławiania wewnątrz pojemników wytwarza się nadciśnienie, które może spowodować rozerwanie pojemnika. Doświadczalnie ustalono, że aby do tego nie doszło, płyn nie powinien zajmować więcej niż 85% objętości pojemnika.

Wyjaławianie promieniowaniem jonizującym – stosowane wyłącznie w przemyśle do wyjaławiania dużych partii materiałów wrażliwych na wysoką temperaturę. Mechanizm działania promieniowania jonizującego na drobnoustroje jest różnorodny i nie w pełni wyjaśniony. Uważa się, że promieniowanie jonizujące działa na kwasy nukleinowe drobnoustrojów, powodując mylne podstawienie zasad w czasie replikacji DNA. Powstałe zmiany mogą uniemożliwiać replikację DNA i w ten sposób powodować śmierć komórki. Dodatkowo promieniowanie to może powodować pęknięcia i ubytki w ścianie komórkowej drobnoustrojów.

Wyjaławianie przez sączenie – służy do wyjaławiania płynów. Stosuje się sączki membranowe o średnicy porów 0,2 µm i mniejszej, które w czasie sączenia zatrzymują drobnoustroje na powierzchni sączka. Sączki membranowe są to błony o grubości 50–200 µm wykonane z pochodnych celulozy, poliamidów (nylon), teflonu lub poliwęglanów. Otrzymuje się je poprzez odparowanie rozpuszczalnika z roztworu polimeru wylanego na gładkie powierzchnie. W rezultacie powstaje sztywna, gąbczasta struktura o porowatości¹⁾ około 80%. Zaletą sączków membranowych jest to, że nie absorbują składników sączonego roztworu, nie zmieniają pH roztworu i nie wydzielają żadnych niepożądanych substancji. Membrany wykonane z octanu celulozy, azotanu celulozy (lub ich mieszanin) i poliamidów mają charakter hydrofilowy. Sączki z teflonu, difluorku poliwinylidenu lub polipropylenu są hydrofobowe. Sączki membranowe można wyjaławiać tlenkiem etylenu, a wykonane z teflonu – nawet suchym gorącym powietrzem.

Wyjaławianie środkami chemicznymi:

- **aldehyd glutarowy** – jest aktywny nie tylko w stosunku do form wegetatywnych, lecz także w stosunku do wirusów oraz przetrwalników bakterii i grzybów, unieczynniając grupy sulfhydrylowe, karboksylowe i aminowe białek komórkowych. Stosuje się 2% roztwór, o pH 7,5–8,5, ponieważ w tym zakresie aldehyd jest najbardziej aktywny. Roztwór należy zużyć w ciągu 14 dni. Po tym czasie w roztworze w głównej mierze występują produkty polimeryzacji aldehydu, które nie są aktywne w stosunku do drobnoustrojów. Aldehyd glutarowy nie powoduje korozji metali i nie uszkadza wyrobów z gumy. Działa drażniąco na skórę, oczy i błony śluzowe;
- **kwas nadoctowy** (Persteril, NuCidex) – działa silnie utleniająco, powodując nieodwracalne zmiany w komórkach drobnoustrojów. Jest aktywny w stosunku do form wegetatywnych i przetrwalników. Pozytywną cechą kwasu nadoctowego jest to, że produkty jego rozkładu są nieszkodliwe; negatywną, że działa korodująco na miedź i jej stopy, na zwykłą stal i żelazo galwanizowane. Preparat NuCidex zawiera dodatek inhibitora korozji, dzięki czemu można go używać do sterylizacji większości sprzętów. Po otwarciu pojemnika z preparatem należy go zużyć w ciągu doby;
- **nadtlenek wodoru 6%** – sterylizuje niektóre urządzenia medyczne; jego zaletą jest to, że po zakończeniu wyjaławiania materiału nie trzeba przepłukiwać wodą. Niszczy drobnoustroje na podobnej zasadzie jak kwas nadoctowy. Słabsze działanie ma woda utleniona (3% nadtlenek wodoru);
- **tlenek etylenu** (tzw. zimna sterylizacja) – wykazuje silne działanie bakteriobójcze i wirusobójcze, które jest wynikiem alkilowania grup hydroksylowych, karboksylo-

¹⁾ Porowatość określa się jako procent objętościowy, jaki zajmują pory

wych i aminowych białek oraz grup aminowych kwasów nukleinowych drobnoustrojów. W stężeniu 50 mg/dm³ niszczy również formy przetrwalnikowe. Wyjaławianie można prowadzić za pomocą czystego tlenu etylenu lub przy użyciu mieszaniny 10% tlenu etylenu i 90% dwutlenku węgla. Z powodu dużej toksyczności i wybuchowości proces musi być prowadzony w specjalnym pomieszczeniu z odpowiednią wentylacją. Stosowany jest w przypadku materiałów wrażliwych na wysoką temperaturę (wymagana odporność do 50–60°C). Zaletą tlenu etylenu jest zdolność do przenikania przez warstwy tworzyw sztucznych, zwłaszcza folie, które są stosowane do pakowania sprzętu i materiałów wyjaławianych tą metodą. Pakowanie wyjaławianych materiałów przed sterylizacją zapobiega przypadkowemu zanieczyszczeniu po zakończonym procesie. Ze względu na wysoką absorpcję w gumie i tworzywach sztucznych sterylizowane przedmioty należy wietrzyć przez 7 dni;

- **ozon** – działa silnie utleniająco na składniki komórkowe drobnoustrojów. Stosuje się ozon wytwarzany z tlenu pod wpływem wyładowań elektrycznych. Proces przebiega w czasie 30–120 min w temp. 25°C i wilgotności 75–95%. Produktem końcowym procesu jest tlen. Ograniczenia zastosowań tej metody związane są z uszkodzaniem niektórych materiałów (lateks, polipropylen) i koniecznością przedłużenia sterylizacji materiałów porowatych;
- **formaldehid** – jest gazem niepalnym i niewybuchowym. Jego mechanizm działania na drobnoustroje jest podobny jak w wypadku tlenu etylenu. Jest aktywny w stosunku do form wegetatywnych i przetrwalnikowych. Sterylizacja przebiega przy współdziale formaldehydu oraz pary wodnej o niskiej temperaturze przy zmiennym ciśnieniu (wielokrotne pulsacje pary i formaldehydu), zwykle w następujących warunkach: stężenie formaldehydu 2–5%, wilgotność >70%, temp. 48–75°C, czas 2–4 h. W nowych technologiach wyeliminowano zależność ciśnienia pary wodnej od temperatury, stosując w zamian sterylne powietrze. Pozwoliło to obniżyć temp. procesu bez konieczności wydłużania cyklu. Ze względu na słabe właściwości penetrujące formaldehyd nie może być wykorzystywany do sterylizacji przedmiotów o długości powyżej 1,5 m i średnicy mniejszej niż 2 mm. Niektóre tworzywa sztuczne mogą w trakcie procesu ulec uszkodzeniu, a przedmioty z gumy, celulozy i poliuretanu muszą zostać poddane procesowi desorpcji formaldehydu po zakończonej sterylizacji;
- **nanosrebro** – to nanocząstki srebra (optymalna wielkość to 1,5–5 nm) w postaci koloidalnej. Antybakteryjne i antyseptyczne właściwości srebra są znane i powszechnie wykorzystywane w życiu codziennym już od czasów starożytnej Grecji. Nanosrebro stosuje się w procesie sterylizacji strzykawek, rękawiczek, respiratorów, inhalatorów, aparatury do spirometrii i endoskopii.

Wybór metody sterylizacji zależy od wielu czynników, m.in. od rodzaju materiału poddawanego sterylizacji, rodzaju potencjalnie występujących drobnoustrojów, klasyfikacji wyrobu i dostępności metody.

Drobnoustroje występujące w środowisku człowieka różnią się wrażliwością na działanie czynników fizycznych i chemicznych, co należy brać pod uwagę przy wyborze metody wyjaławiania. W zależności od stopnia oporności termicznej wyróżniono trzy grupy drobnoustrojów:

- 1° oporności: do grupy tej należą bakterie niezarodnikujące, drożdże i większość wirusów; giną w temp. 100°C w czasie 2–5 min, w temp. 160°C w czasie 1–2 min, w autoklawie w temp. 121°C po 1 min;

- 2° oporności: grupa ta obejmuje drobnoustroje zarodnikujące: laseczki węglik, zgorzeli gazowej; giną w temp. 100°C w czasie 5–10 min, w temp. 160°C po 4–6 min, w autoklawie w temp 121°C w czasie 3 min;
- 3° oporności: oporność taka charakteryzuje np. laseczki tężca, bakterii jadu kielbasianego *clostridium botulinum* (z wyjątkiem typu E); giną w temp. 100°C w czasie 1–5 h, w temp. 160°C w czasie 6–30 min, w autoklawie w temp. 121°C w czasie 5–12 min.

Do kontroli prawidłowego przebiegu procesu sterylizacji stosuje się następujące wskaźniki skuteczności sterylizacji:

- wskaźniki fizyczne: termometry, manometry;
- wskaźniki biologiczne: posiewy – szczepy bakterii o ściśle określonej oporności na dany czynnik – w procesie sterylizacji ciepłem „wilgotnym” stosuje się preparat Sporal A (*Bacillus stearothermophilus*), ciepłem „suchym” – Sporal B (*Bacillus subtilis*);
- wskaźniki chemiczne: związki zmieniające barwę podczas prawidłowego procesu sterylizacji.

3. APARATY SŁUCHOWE I PROTEZY SŁUCHU

3.1. Aparaty słuchowe

Aparat słuchowy to urządzenie elektroniczne, które ułatwia słyszenie osobom z upośledzeniem słuchu. Typowe urządzenie składa się z mikrofonu, wzmacniacza i odbiornika. Mikrofon zbiera sygnały akustyczne (fale dźwiękowe) z otoczenia i przetwarza je na sygnały elektroakustyczne. Wzmocnione przez wzmacniacz sygnały elektroakustyczne trafiają do odbiornika, który z powrotem przetwarza je na sygnały dźwiękowe i kieruje do ucha. Odbiornik ma postać miniaturowego głośniczka, który umieszcza się w uchu, w pobliżu błony bębenkowej. Jednym z najnowocześniejszych rozwiązań jest aparat słuchowy wewnątrzuszny i wewnątrzkanalowy. W pierwszym przypadku cały aparat znajduje się w uchu, tak że tylko jego fragment jest widoczny w małżowinie usznej. Natomiast w drugim przypadku cały aparat znajduje się z kanale usznym i jest praktycznie niewidoczny z zewnątrz. W obydwu rozwiązaniach obudowę aparatu dopasowuje się indywidualnie do naturalnego kształtu ucha. Stosuje się żywice akrylowe z dodatkiem barwników, nadających obudowie aparatu kolor zbliżony do naturalnego odcienia skóry.

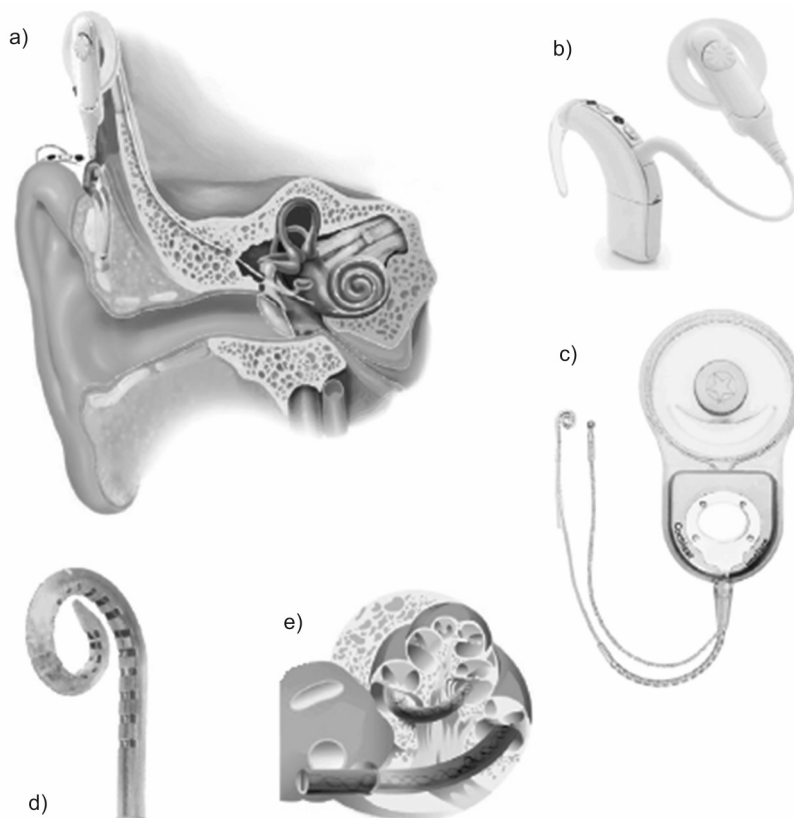
3.2. Implanty wykorzystujące przewodnictwo kostne

Implanty te są rozwiązaniem dla osób, z nieprawidłowym funkcjonowaniem przewodu słuchowego zewnętrznego lub struktur ucha środkowego, u których ucho wewnętrzne (ślimak) działa właściwie. Implant, wykonany z tytanu, umieszcza się za uchem w kości czaszki. Implant jest połączony poprzez wspornik z procesorem dźwięku. Procesor dźwięku odbiera fale dźwiękowe, wzmacnia je i przetwarza na wibracje mechaniczne. Następnie wibracje są przekazywane poprzez wspornik do implantu i dalej przez kości czaszki do ucha wewnętrznego. Umiejscawiając implant bezpośrednio w kości czaszki, eliminuje się tłumiący wpływ skóry i tkanki podskórnej na przenoszenie drgań. Dzięki temu wrażenie dźwiękowe odbierane przez pacjenta jest dużo mocniejsze i wyraźniejsze.

3.3. Implanty ślimakowe

Implanty ślimakowe stosuje się w przypadku dysfunkcji wszystkich trzech elementów ucha, tj. ucha zewnętrznego, ucha środkowego i ucha wewnętrznego. Urządzenie składa się z części zewnętrznej, tj. mikrofonu, procesora mowy i przełącznika (rys. 3.1a, b) oraz implantowanej części wewnętrznej, czyli odbiornika i elektrod (rys. 3.1a, c). Zadaniem mikro-

fonu jest zbieranie dźwięków i przekazywanie ich do procesora mowy, gdzie są analizowane, a następnie w postaci sygnałów cyfrowych przekazywane do przekaźnika. Przekaźnik przesyła sygnały do zaimplantowanego podskórnego odbiornika. Z odbiornika wychodzą przewody elektryczne z różną liczbą platynowych elektrod, które są połączone ze ślimakiem. Sygnały przekazywane przez odbiornik stymulują zakończenia nerwu słuchowego, wywołując wrażenie dźwiękowe.



Rys. 3.1. Implant ślimakowy: a) elementy i sposób mocowania implantu ślimakowego; b) część zewnętrzną, tj. mikrofon, procesor mowy i przekaźnik; c) odbiornik z elektrodami; d) końcowa część przewodu z elektrodami; e) przewód z elektrodami wewnątrz ślimaka.

Zaadaptowane z [57]. Copyright 2013, Elsevier

4. SZKŁA OKULAROWE, SOCZEWKI KONTAKTOWE I IMPLANTY OCZNE

4.1. Rodzaje wad wzroku i ich korekcja

Światło wpadające do oka biegnie przez rogówkę, komorę przednią oka, soczewkę i ciało szkliste, by zakończyć swą podróż na siatkówce, wywołując wrażenie wzrokowe przekazywane do mózgu za pośrednictwem nerwów łączących się w nerw wzrokowy. Rogówka, wraz z cieczą wodnistą, soczewką i ciałem szklistym, stanowią układ skupiający promienie świetlne tak, by na siatkówce pojawiał się ostry obraz obserwowanego przedmiotu i dawał jak najostrzejsze wrażenie wzrokowe. Dlatego też soczewka ma możliwość zmiany swojego kształtu, a co za tym idzie – mocy optycznej. Pozwala to na ogniskowanie na siatkówce przedmiotów znajdujących się w różnych odległościach od oka. Zdolność tę nazywamy **akomodacją**. Ostre widzenie jest uzyskiwane wtedy, gdy ognisko obrazowe pokrywa się z siatkówką. W przypadku, gdy oko nie jest w stanie zogniskować światła dokładnie na siatkówce, mówimy o wadach wzroku. Wyróżnia się cztery podstawowe wady wzroku: krótkowzroczność, nadwzroczność, astygmatyzm i starczowzroczność.

Krótkowzroczność może być wynikiem:

- zbyt długiej osi gałki ocznej (**krótkowzroczność osiowa**);
- zbyt wypukłej krzywizny poszczególnych elementów układu optycznego (**krótkowzroczność krzywiznowa**);
- zbyt dużej siły łamiącej układu optycznego oka (**krótkowzroczność refrakcyjna**).

Wszystkie te przyczyny powodują, że promienie świetlne, które w oku zdrowym są ogniskowane na siatkówce, w oku krótkowzrocznym są ogniskowane przed siatkówką, w wyniku czego powstaje nieostry obraz. Do korekcji widzenia w krótkowzroczności stosuje się soczewki sferyczne wklęsłe (tzw. minusy), które wydłużają ogniskową soczewki oka, a tym samym przemieszczają punkt skupienia promieni w głąb, tak że trafiają one na siatkówkę. W większości przypadków okulary dają się z powodzeniem zastąpić przez odpowiednie dobrane szkła kontaktowe. Od niedawna krótkowidzom wszczepia się elastyczne implanty soczewkowe (soczewki wszczepiane wewnątrzgałkowo, tzw. IOL – *intra ocular implant*), podobne do stosowanych przy operacjach zaćmy. Podczas zabiegu przeprowadzanego w miejscowym znieczuleniu soczewkę pacjenta zastępuje się implantem albo wprowadza między nią a rogówkę sztuczną soczewkę o odpowiedniej mocy. Implant można potem wymienić na silniejszy albo słabszy.

Nadwzroczność występuje, gdy gałka oczna jest zbyt krótka lub mechanizm ogniskujący oka jest zbyt słaby. Powoduje to, że promienie świetlne, które w oku zdrowym są ogni-

skowane na siatkówce, w oku nadwzrocznym są ogniskowane za siatkówką, w wyniku czego powstaje obraz nieostry, zamazany.

Przy dalekowzroczności, aby skorygować wadę, stosuje się soczewki sferyczne wypukłe (tzw. plusy), które są grubsze w centrum, a cieńsze na obwodzie. Soczewki takie skracają ogniskową soczewki oka i przez to przybliżają punkt. Podobnie jak w przypadku krótkowzroczności, okulary można zastąpić odpowiednimi szklami kontaktowymi lub implantami soczewkowymi.

Astygmatyzm (niezborność rogówkowa) jest wadą polegającą na niejednakowym załamaniu w różnych płaszczyznach promieni świetlnych wpadających do oka. Przyczyną astygmatyzmu jest nieregularnie ukształtowana rogówka, która powoduje, że obrazy świetlne są ogniskowane w dwóch lub w większej liczbie oddzielnych miejsc oka, co skutkuje zniekształceniem obrazu. W celu korekcji stosuje się soczewki toryczne, tzw. cylindry.

Starczewzroczność (łac. *presbyopia*) jest następstwem procesu fizjologicznego, w czasie którego miękka i elastyczna soczewka łatwo zmieniająca swój kształt i dająca możliwość akomodacji oraz ogniskowania obrazów bliżej i dalej położonych staje się bardziej sztywna. Nie może ona wtedy zmieniać swojego kształtu tak łatwo jak wcześniej, co powoduje trudności z ostrością widzenia na bliską odległość. **Starczewzroczność może występować w połączeniu z krótkowzrocznością, nadwzrocznością lub astygmatyzmem.** Do korekcji stosowane są okulary dwuogniskowe, w których dolna część służy do korekcji z bliska, natomiast górna – do korekcji z daleka.

Stosuje się też szkła okularowe progresywne, charakteryzujące się zmienną zdolnością skupiania promieni w zależności od kierunku patrzenia. Czasem występują problemy z adaptowaniem oczu do takich okularów.

4.2. Soczewki okularowe

Soczewki okularowe stosuje się do korekcji wad wzroku. Ważnym parametrem charakteryzującym materiał optyczny, z którego wykonano soczewkę, jest współczynnik załamania światła tego materiału, nazywany w branży optycznej indeksem. Współczynnik załamania n mineralnego szkła okularowego wynosi około 1,5. Niektóre materiały używane do produkcji soczewek osiągają współczynnik $n = 2,0$. Zaletą soczewek wykonanych z materiałów o wysokim indeksie jest to, że przy tych samych mocach optycznych są znacznie cieńsze i lżejsze. Wadą soczewek o wysokim indeksie jest niski współczynnik Abbego. Materiały te charakteryzuje większa skłonność do dyspersji, czyli rozszczepiania światła na wiązkę barwną. Inną wadą materiałów o wysokim współczynniku załamania jest wysoki współczynnik częściowego odbicia. Aby temu zapobiec, stosuje się powłoki przeciwdziałające (AR – antyrefleks). Powłoki przeciwdziałające w dużym stopniu niwelują to niekorzystne zjawisko.

Ze względu na rodzaj materiału użytego do produkcji soczewek wyróżniamy:

- **soczewki mineralne** – tradycyjne soczewki szklane;
- **soczewki organiczne** – soczewki wykonane z tworzyw sztucznych;
- **soczewki poliwęglanowe** – lekkie soczewki o bardzo dużej twardości i wytrzymałości mechanicznej.

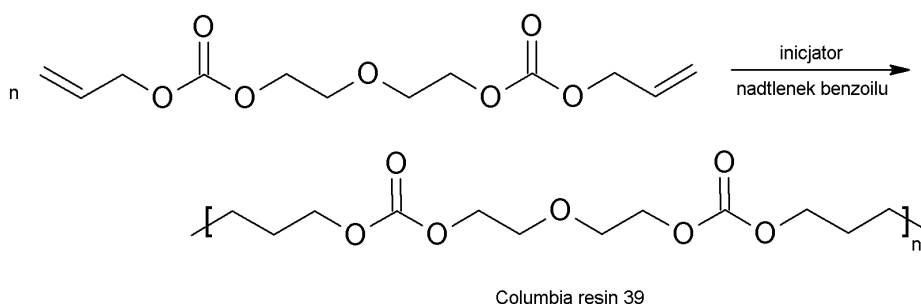
Właściwości optyczne szkła mineralnego zależą od jego składu chemicznego. Tradycyjnie wyróżnia się kilka podstawowych gatunków szkła optycznego, z których najważ-

niejszymi są **kron**, o stosunkowo małym współczynniku załamania i niewielkiej dyspersji, oraz **flint**, o współczynniku załamania znacznie większym, ale też większej dyspersji.

Przybliżony skład szkła kronowego przedstawia się następująco: kwarc (SiO_2) – około 73%, tlenek sodu (Na_2O) – około 5%, tlenek potasu (K_2O) – około 17%, tlenek wapnia (CaO) – około 3%, tlenek glinu (Al_2O_3) około 2%. Istnieją odmiany szkła kronowego różniące się rodzajem i zawartością tlenków metali, np. cynkowe, borowe, borowo-cynkowe, barowo-borowo-cynkowe. Przykładowo, szkło borowe oprócz SiO_2 , niewielkiej ilości tlenków sodu, potasu i baru zawiera około 10% tlenku boru (B_2O_3).

Szkło flintowe początkowo było szkłem ołowiowym, zawierającym poza SiO_2 , od 4 do nawet 80% tlenku ołowiu (PbO). Ze względu na znaczną gęstość i negatywny wpływ ołowiu na środowisko, zastąpiono go dwutlenkiem tytanu (TiO_2) lub dwutlenkiem cyrkonu (ZrO_2) [10, 34].

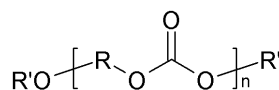
Soczewki ze szkła nieorganicznego są stosowane w układach optycznych aparatów fotograficznych czy kamer, natomiast do korekcji wad wzroku znacznie częściej wykorzystywane są obecnie soczewki organiczne. Wynika to z ich właściwości optycznych i mechanicznych. Soczewki organiczne są lekkie, nie tłuką się i mają doskonałe własności optyczne. Ich zaletą jest też łatwość produkcji wielkoseryjnej. Minusem jest mała odporność na zarysowania, co jednak można poprawić, nakładając powłokę utwardzającą. Pierwszym tworzywem sztucznym do zastosowań optycznych był CR 39[®] (*Columbia resins no 39*). Jest to żywica termoutwardzalna, otrzymywana na drodze reakcji wolnorodnikowej przedstawionej na rys. 4.1.



Rys. 4.1. Reakcja otrzymywania CR 39[®]

Materiał ten jest całkowicie przezroczysty dla promieniowania z zakresu widzialnego, natomiast nieprzezroczysty dla promieniowania UV. Jest odporny na zarysowania, o połowę lżejszy od szkła mineralnego, przy niewiele niższym współczynniku odbicia. Dodatkowo można go wybarwiać na różne kolory. Używa się go do śledzenia ścieżek promieniowania jonizującego. Był stosowany do otrzymywania kompozytów wykorzystywanych jako materiał do produkcji bombowców B-17 w czasie II wojny światowej.

Do produkcji soczewek okularowych powszechnie stosowane są tworzywa sztuczne, takie jak polimetakrylan metylu, estry celulozy czy termoplastyczne żywice poliwęglanowe, zawierające w przeciwieństwie do CR 39 cząsteczki aromatyczne. Soczewki poliwęglanowe gwarantują komfort widzenia, ochronę przed promieniowaniem ultrafioletowym, ochronę przed uderzeniami, lekkość i wygodę noszenia. Poliwęglan rozjaśnia i wyostża obraz. Jego podstawowymi zaletami są: twardość, odporność na zarysowania oraz idealnie równa grubość płytki. Żywice poliwęglanowe to poliestry kwasu węglowego (H_2CO_3) i difenoli o ogólnej budowie pokazanej na rys. 4.2.



Rys. 4.2. Ogólna struktura poliwęglanów

W celu podwyższenia jakości szkiele i komfortu ich noszenia stosuje się dodatkowo różne powłoki:

- **utwardzająca** – powoduje wzrost odporności na zarysowania; jest zwykle wykorzystywana w soczewkach organicznych. Najbardziej rozpowszechnione jest utwardzanie przez lakierowanie. Lakier do utwardzania jest również tworzywem syntetycznym, ale o wiele twardszym od podstawowego materiału soczewki. Jego budowa opiera się na krzemopochodnych polimerach syntetycznych (silikonach);
- **antyrefleksyjna (antyodblaskowa)** – eliminuje odbicie światła od powierzchni soczewki. Zaleca się stosowanie tego typu powłok przy pracy z komputerem oraz przy jeździe samochodem. Powłoka ta jest konieczna przy soczewkach o wyższym współczynniku załamania;
- **polaryzująca** – zmniejsza odbicia światła od innych przedmiotów – do oka dociera tylko światło nieodbite. Odpowiednia dla kierowców i osób uprawiających sporty wodne lub zimowe;
- **anty-UV** – nie przepuszcza promieniowania ultrafioletowego, chroniąc oczy przed jego szkodliwym działaniem;
- **rozjaśniające i wyostrzające obraz wieczorem i we mgle** – przeznaczone głównie dla kierowców;
- **ułatwiające pielęgnację** – hydrofobowe (sprawiają, że woda bardzo łatwo spływa po soczewce, nie pozostawiając na niej zacieków) oraz oleofobowe (sprawiają, że tłuszcze nie wykazują tendencji do przylegania do powierzchni soczewki).

Najpowszechniej stosowanymi w optyce okularowej są szkła bezbarwne, jednak czasami istnieje konieczność wybarwienia szkła. Szkła barwionych najczęściej używa się w okularach słonecznych z korekcją. Osoby cierpiące na tzw. ślepotę barw (inaczej achromatopsję) są wrażliwe na światło, w skrajnych przypadkach aż do światłowstrętu. Przyciemnione okulary łagodzą negatywne odczucia wywołane przez chorobę i zwiększają komfort życia.

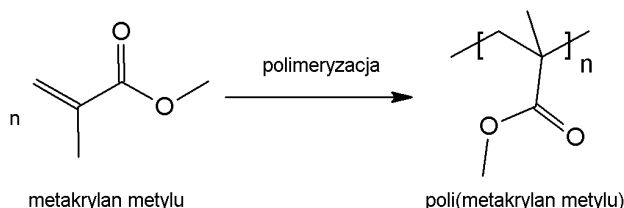
W zależności od materiału, z którego wykonane są soczewki, stosuje się różne techniki barwienia:

- soczewki wykonane z materiałów organicznych (tworzywa sztuczne) są barwione poprzez zanurzenie w roztworze barwnika (barwnik wnika na nieznaczłą głębokość w materiał soczewki);
- soczewki wykonane ze szkła mineralnego są barwione w masie. Negatywnym skutkiem tej technologii jest to, że soczewki o różnej grubości cechują się nieco zróżnicowanym zabarwieniem. Szkła o dużej mocy optycznej mogą mieć nieznacznie różną barwę w centrum i na obrzeżach.

Szkła fotochromowe stanowią kategorię pośrednią między soczewkami bezbarwnymi i barwionymi. W ich konstrukcji wykorzystano własności m.in. soli srebra, które pod działaniem promieni ultrafioletowych (UV) i temperatury przejściowo zmieniają swoją barwę. Soczewki fotochromowe barwią się tym mocniej, im więcej pada na nie promieniowania UV i im niższa jest temperatura otoczenia.

4.3. Twarde i miękkie soczewki kontaktowe

Pierwsze soczewki kontaktowe, czyli soczewki korygujące wady wzroku, zakładane bezpośrednio na gałkę oczną, były wytwarzane ze szkła nieorganicznego. Materiał ten podrażniał oczy i nie pozwalał na noszenie soczewek przez długi okres. Następnie zastosowano tzw. szkło organiczne, czyli poli(metakrylan metylu) (PMMA, Plexiglas, rys. 4.3).



Rys. 4.3. Synteza PMMA

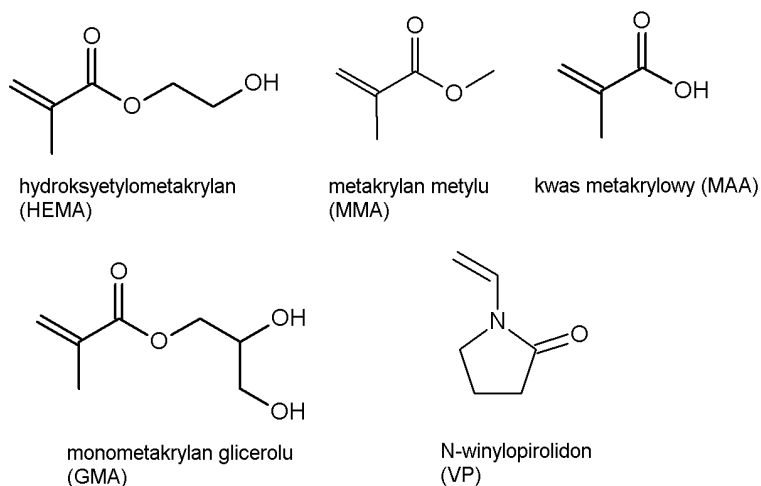
Wadą soczewek wykonanych z PMMA, tzw. twardych soczewek kontaktowych, jest to, że nie przepuszczają powietrza. Rogówka, aby zachować przezroczystość i prawidłowo funkcjonować, potrzebuje stałego dopływu tlenu z powietrza. W przypadku twardych soczewek tlen jest dostarczany do rogówki dzięki stałej wymianie łez pod soczewką. Ze względu na sztywność tworzywa, soczewki te nie przylegają ściśle do powierzchni oka i mogą się łatwiej przesunąć, np. pod powiekę górną. W miarę postępu technologicznego opracowano sposób wytwarzania twardych soczewek kontaktowych przepuszczających tlen, które są wykonywane z amorficznych, mikroporowatych materiałów polimerowych, charakteryzujących się różną wielkością porów. Hydrofobowy charakter polimeru sprawia, że woda nie wnika do wnętrza soczewki, dzięki czemu możliwy jest swobodny przepływ tlenu.

Ponieważ twarde soczewki nie mają możliwości dopasowania się do kształtu oka, są wykonywane na indywidualne zamówienie, co wiąże się z ich wysoką ceną. Z tego względu stosowane są głównie w ciężkich schorzeniach okulistycznych, w sytuacji gdy wymagana jest korekcja kształtu rogówki, np. w astygmatyzmie czy w stożku rogówki. Stożek rogówki to schorzenie polegające na ścienieniu rogówki w jej części centralnej. Rogówka traci wtedy swoje właściwości mechaniczne i na skutek ciśnienia wewnątrzgałkowego dochodzi do jej odkształceń. W takiej sytuacji rogówka nie jest w stanie pełnić swej funkcji optycznej. Obraz widziany przez pacjenta ze stożkiem rogówki jest w części centralnej nieostry. Powstała w ten sposób wada wzroku jest możliwa do skorygowania właściwie wyłącznie za pomocą soczewek twardych, które modelują rogówkę.

Bardziej popularne są miękkie soczewki kontaktowe. Soczewki miękkie wykonuje się obecnie z tworzywa nazwanego hydrożelem, charakteryzującego się dużą przepuszczalnością tlenu, giętkością i zdolnością do pochłaniania wody. Hydrożel to szczególny rodzaj układu koloidalnego, w którym fazę rozproszoną stanowi woda, a fazę formującą (inaczej substancję żelującą) tworzą polimery różnego rodzaju (głównie kopolimery), zazwyczaj zawierające grupy zarówno hydrofilowe, jak i hydrofobowe. W stanie suchym materiał hydrożelowy ma własności twardego szkła organicznego, natomiast po nasączeniu wodą staje się miękki i elastyczny, dzięki czemu soczewki te są dobrze tolerowane przez oko. Trwały stan uwodniony tworzy się na skutek oddziaływań hydrofilowych i hydrofobowych grup obecnych w polimerze z cząsteczkami wody. Cząsteczki wody mogą się wiązać z polimerem (np. wiązaniem wodorowym) lub przenikać do wnętrza, gdzie zostają uwięzione w porach materiału polimerowego. Ilość wody uwięzionej wewnątrz matrycy polimerowej

zależy od stopnia usieciowania polimeru. Przykłady merów tworzących polimery lub kopolimery stosowane do produkcji szkieł kontaktowych pokazano na rys. 4.4.

Soczewki kontaktowe hydrożelowe starszej generacji były wykonywane z wysoko uwodnionych polimerów na bazie HEMA (np. Etafilcon A, Vifilcon) lub kopolimerów zbudowanych z HEMA i MAA (Filcon 1b). Firma Clearlab® wprowadziła na rynek soczewki oparte na kopolimerze HEMA/GMA (Hioxifilcon A). Hioxifilcon, według producenta, ma właściwości wiążące wodę, które zwiększają wilgotność powierzchni soczewki, zapewniając lepsze przyciąganie wody niż inne materiały używane do produkcji soczewek. Obecnie produkowane soczewki cechują się stopniem uwodnienia w zakresie od około 30% do około 70%. Wraz ze wzrostem stopnia uwodnienia zwiększa się podatność soczewki na opłaszczanie osadem białkowym, odwodnienie i absorpcję środków konserwujących. Zanieczyszczenia powierzchni soczewki obniżają jej przepuszczalność, doprowadzając tym samym do zmniejszenia tolerancji oka na jej obecność. Dodatkowo, własne białka pochodzące z łez, ulegając denaturacji, zmieniają swój profil immunologiczny i są rozpoznawane jako obce, co wywołuje odpowiedź organizmu i może prowadzić do stanów zapalnych.



Rys. 4.4. Przykłady merów tworzących polimery stosowane do produkcji miękkich soczewek kontaktowych

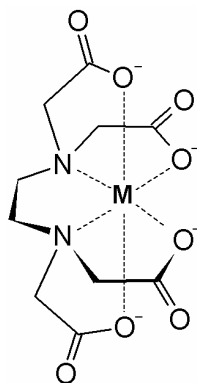
Soczewki nowej generacji są zbudowane z materiału silikonowego połączonego z polimerami hydrożelu (np. Lotrafilcon A, B, Glyfilcon); zawierają znacznie mniej wody (<50%) i mają wysoki współczynnik przepuszczalności tlenu, co jest uwarunkowane dwufazowym materiałem o strukturze składającej się z gęstej siatki hydrożelowych kanalików wewnątrz fluorosilikonu. W porównaniu z wcześniejszymi soczewkami, w przypadku których tlen musiał się najpierw rozpuścić we łzach i razem z nimi przedostać się przez soczewkę do rogówki, przenikanie tlenu zostało znacznie uproszczone. Faza silikonowa przepuszcza tlen, natomiast hydrożelowa – wodę i jony. Zapewnia to jednocześnie wyjątkowo wysoką przepuszczalność tlenu i optymalne poruszanie się soczewki na powierzchni gałki ocznej. Dodatkowo, obróbka powierzchni soczewki w strumieniu plazmy sprawia, że do soczewki przywiera znacznie mniej osadów białkowo-lipidowych. Dzięki temu uznaje się, że soczewki te można nosić bez przerwy nawet 30 dni i nocy, bez konieczności czyszczenia i dezynfekcji.

Miękkie soczewki kontaktowe, poza zastosowaniem do korekcji wad wzroku, mogą pełnić funkcje lecznicze (terapeutyczne), tzn. mogą być stosowane jako nośniki leków lub opatrunki w różnych schorzeniach bądź urazach rogówki, np. jako ochrona przed czynnikami zewnętrznymi [20, 38, 59].

Znane są również tzw. soczewki hybrydowe, stanowiące połączenie twardych i miękkich soczewek. Centralna część, zakrywająca źrenicę, jest wykonana z materiałów stosowanych do produkcji twardych soczewek. Dookoła niej znajduje się część utrzymująca soczewkę na oku, wykonana z materiału stosowanego w miękkich soczewkach. Takie rozwiązanie zapewnia najwyższą jakość widzenia i lepszy komfort użytkowania niż twarde soczewki kontaktowe [20, 59].

4.4. Enzymatyczne oczyszczanie soczewek kontaktowych

Wszystkie soczewki podczas codziennego użytkowania akumulują białka i inne osady z filmu łzowego, co zmniejsza komfort ich użytkowania, a nawet może prowadzić do stanu zapalnego. W początkowym okresie rozwoju do usuwania osadów z soczewek kontaktowych stosowano metodę cieplną i nadtlenek wodoru. Później zaczęto stosować czyszczenie enzymatyczne. W skład preparatu służącego do usuwania depozytów z soczewek kontaktowych wchodzi trzy enzymy: proteaza usuwa zanieczyszczenia białkowe, pronaza prowadzi do oczyszczenia soczewek z mukopolisacharydów, natomiast lipaza niszczy osady tłuszczowe. Zanieczyszczenia osadzone na soczewkach są nierozpuszczalne w wodzie. Działanie enzymów wchodzących w skład preparatu polega na rozkładaniu białek i polisacharydów na mniejsze jednostki, które są rozpuszczalne w wodzie, zatem łatwo można je spłukać z soczewki. Po oczyszczeniu soczewki z depozytów nadmiar enzymów należy dokładnie usunąć, gdyż przyczyniają się one do rozkładu wielkocząsteczkowych składników gałki ocznej na prostsze, rozpuszczalne składniki, co powoduje podrażnienia.



Rys. 4.5. Kompleks EDTA

W czasie użytkowania soczewek kontaktowych osiadają na nich również związki wapnia, które ulegają wytrąceniu z filmu łzowego na skutek odparowania wody. Dodatek EDTA (kwas etylenodiaminotetraoctowy, kwas wersenowy, komplekson II) do preparatu enzymatycznego sprawia, że z powierzchni soczewek jednocześnie usuwane są depozyty wapniowe. EDTA ma właściwości kompleksowania jonów wapnia, co jest wykorzystywane

m.in. do oznaczania twardości wody. Struktura kompleksu EDTA z metalem została przedstawiona na rys. 4.5. Kompleks ten jest rozpuszczalny w wodzie, dzięki czemu można go łatwo odmyć z soczewki.

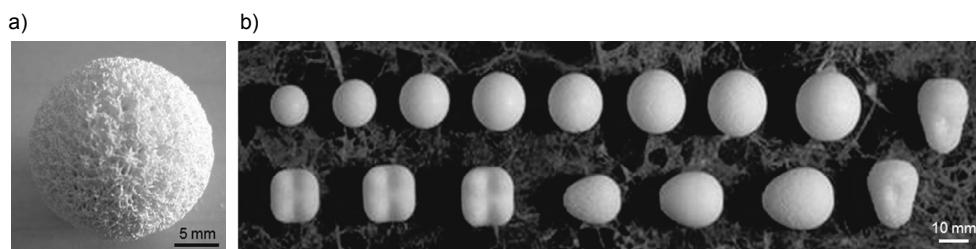
W chwili obecnej płyny służące do przechowywania soczewek kontaktowych umożliwiają usuwanie zanieczyszczeń, dezynfekcję i odbiałczanie bez konieczności stosowania dodatkowych preparatów. Są to izotoniczne roztwory chlorku sodu z dodatkiem substancji konserwujących (np. octan lub glukonian chlorheksydyny, poliheksanid).

4.5. Soczewki wewnątrzgałkowe

Zaćma to choroba polegająca na zmętnieniu soczewki oka. Leczenie zaćmy polega na operacyjnym usunięciu zmętniałej soczewki oka i wszczepieniu w jej miejsce implantu, tzw. soczewki wewnątrzgałkowej. Podstawowym surowcem do produkcji soczewek wewnątrzgałkowych jest polimetakrylan metylu, a w niektórych przypadkach elastomer silikonowy (wykonuje się z niego tzw. soczewki zwijalne). Dodatkowym składnikiem są związki pochłaniające promieniowanie UV. Aby zmniejszyć ryzyko odrzucenia, soczewki można pokrywać warstwą modyfikowanej heparyny. Soczewki wewnątrzgałkowe wyjąłwia się tlenkiem etylenu. Po zakończeniu wyjąławiania, oznacza się zawartość tlenu etylenu oraz pozostałość monomeru polimeru użytego do produkcji soczewki. Każda soczewka jest robiona na indywidualne zamówienie.

4.6. Implanty oczne

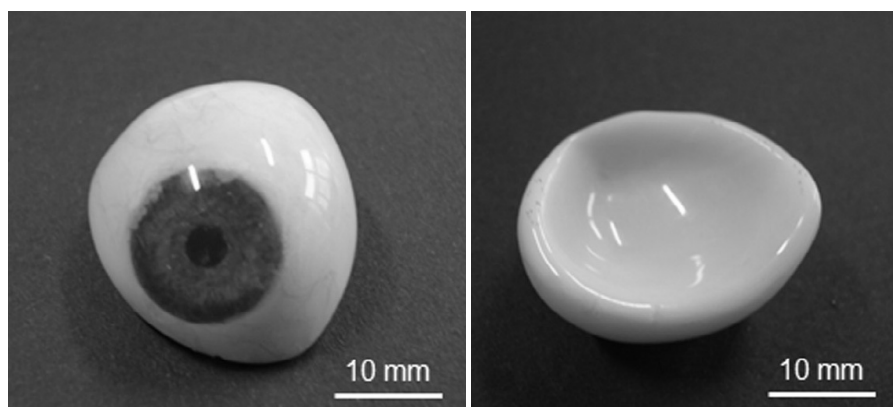
Implanty gałki ocznej są stosowane do wypełniania oczodołu po zabiegu usunięcia oka. Znane są różne rozwiązania. Najprostsze implanty gałki ocznej mają kształt kuli i mogą być wykonane z silikonu, poli(metakrylanu metylu), polietylenu oraz z bioceramiki (np. tlenku glinu) czy hydroksyapatytu. W trzech ostatnich przypadkach implanty mogą wykazywać wysoką porowatość, dzięki czemu w niedługim czasie po implantacji zachodzi przerastanie implantu naczyniami krwionośnymi, co zmniejsza ryzyko odrzucenia implantu. Na rys. 4.6a pokazano hydroksyapatytowy implant gałki ocznej o wysokiej porowatości. Możliwe jest również zastosowanie implantów o kształcie innym niż kula, m.in. gruszek, jaja lub bardziej złożonym (rys. 4.6b).



Rys. 4.6. Implanty oczne: a) hydroksyapatytowy implant gałki ocznej, b) przykłady różnych kształtów implantów wykonanych z polietylenu. Zaadaptowane z [6]. Copyright 2014, Elsevier

Oprócz implantów gałki ocznej, mających za zadanie wypełnienie oczodołu stosuje się również protezy oczne, które mają na celu takie wypełnienie worka spojówkowego, aby

umożliwić właściwą ruchomość powieki górnej oraz uzyskać szerokość szpary powiekowej zbliżoną do drugiego oka. Protezy oczne pełnią również funkcje estetyczne. Są one indywidualnie dopasowywane. Dobierany jest kształt i wielkość protezy oraz kolor tęczówki. Protezy te wykonywane są ze szkła lub poli(metkarylanu metylu). Protezy szklane są bardzo gładkie, dzięki czemu nie dochodzi do nadmiernego osadzania się białek na powierzchni implantu. Zapewnia to również odpowiednią zwilżalność płynem łzowym i mniejsze tarcie powieki w czasie jej ruchów. Wadą jest kruchość szkła. Z kolei protezy akrylanowe są odporne mechanicznie, natomiast wykazują mniejszą gładkość niż protezy szklane.



Rys. 4.7. Proteza oka, kolejno widok z przodu i widok z tyłu. Zaadaptowane z [6].
Copyright 2014, Elsevier

Protezy oczne mogą być zamocowane na implancie gałki ocznej za pomocą tzw. kołeczków wykonywanych z tytanu lub jego stopów. Stosowane jest również mocowanie magnetyczne, w którym w protezie ocznej i implancie gałki ocznej znajdują się przyciągające się magnesy. Wadą takiego rozwiązania jest zachodząca korozja magnesów.

5. LEKI DO OCZU I SYSTEMY TERAPEUTYCZNE

Większość leków stosowanych w okulistyce podaje się miejscowo, bezpośrednio do oka, a dokładniej do worka spojówkowego. Oko jest bardzo wrażliwe na działanie czynników zewnętrznych, w tym również leków działających miejscowo. Dlatego preparatom tym stawiane są szczególne wymagania. Preparaty wykorzystywane w okulistyce powinny być jałowe, izotoniczne z płynem łzowym, konserwowane, nie powinny zawierać zanieczyszczeń nierozpuszczalnych, muszą też mieć odpowiednie pH.

5.1. Leki płynne

Najczęściej stosuje się krople do oczu na bazie wody. Woda musi być jałowa, wolna od nierozpuszczalnych zanieczyszczeń. Krople na bazie wody są stosunkowo szybko wymywane przez płyn łzowy, dlatego muszą być wprowadzane do oka kilka razy dziennie. Uważa się, że po podaniu kropli do oczu wchłonięciu ulega zazwyczaj mniej niż 5% dawki. Aby zachować jałowość kropli, mimo ich nieaseptycznego pobierania w warunkach domowych, stosuje się dodatek środków konserwujących. Środki te powinny wykazywać działanie bakteriobójcze i grzybobójcze, nie mogą natomiast powodować działań niepożądanych i drażniących.

W przypadku, gdy substancja lecznicza nie rozpuszcza się w wodzie, krople do oczu sporządza się na bazie olejów, głównie roślinnych (arachidowy, rycynowy, oliwkowy, słonecznikowy), rzadziej na bazie oleju syntetycznego, jak np. Miglyol (olej ten to estry glicerolu i nasyconych kwasów tłuszczowych o różnej długości łańcucha, np. kwasu dekanowego, oktanowego). Rozpuszczalniki olejowe łagodzą drażniące działanie leku, przedłużają znacznie czas kontaktu leku z powierzchnią oka, nie wymagają stosowania konserwantów, ponieważ środowisko to nie sprzyja rozwojowi bakterii. Do wad olejowych kropli do oczu należą powodowanie zakłóceń w widzeniu oraz ograniczona trwałość oleju jako rozpuszczalnika.

Substancje lecznicze nierozpuszczalne lub słabo rozpuszczalne w wodzie można podawać do oka również w formie zawiesiny. Konieczne jest, aby cząstki leku występowały w formie zmikronizowanej, o średnicy nie większej niż 90 μm . Do stabilizowania zawiesiny stosuje się substancje zwiększające lepkość (np. metylcelulozę, hydroksyetylocelulozę).

W ostatnim czasie na rynku farmaceutycznym pojawiło się wiele preparatów do oczu o zwiększonej lepkości, w których skład wchodzi polimery rozpuszczalne w wodzie, jak np. poli(alkohol winylowy) (PVA), poliakrylamidy, poloksamery, hypromeloza (HPMC), karbomer, hydroksyetyloceluloza (HEC) czy innego typu polisacharydy. W zależności od zastosowanego stężenia polimeru, można uzyskać postać płynną (krople o zwiększonej lepkości), albo półstałą (hydrożel). Krople o zwiększonej lepkości pozwalają na wydłużenie

czasu kontaktu substancji leczniczej z gałką oczną nawet do 1 godziny, dzięki czemu większa ilość substancji leczniczej ulega wchłonięciu. Możliwe jest zatem obniżenie stężenia substancji leczniczej lub rzadsze stosowanie kropli. Przykładem preparatu kropli do oczu o zwiększonej lepkości jest 10% Sulfacetamidum HEC® – zawierający 0,25% hydroksyetylocelulozy [20, 65].

5.2. Leki półstałe i stałe

Do leków półstałych zalicza się hydrożele, które stanowią połączenie wody i cieczy hydrofilowych żelowane za pomocą odpowiednich substancji wytwarzających strukturę sieciową. Sporządzane są z polimerów o wyższej masie cząsteczkowej i w wyższym stężeniu niż w roztworach wodnych o zwiększonej lepkości. Hydrożele, w przeciwieństwie do klasycznych maści do oczu, po aplikacji łatwo mieszają się z płynem łzowym i wywołują mniejsze zakłócenia zdolności widzenia pacjenta. Dzięki zwiększonej lepkości i właściwościom bioadhezyjnym charakteryzują się większą zdolnością utrzymywania się w worku spojówkowym, a w konsekwencji – wyższą biodostępnością zawartych w nich substancji czynnych. Szczególnie interesujące pod względem zastosowań okulistycznych są polimery bioadhezyjne (mukoadhezyjne). Jest to grupa polimerów zdolna do tworzenia niekowalencyjnych wiązań z cząsteczkami mucyny. Mucyna to glikoproteina o wysokiej masie cząsteczkowej, która stanowi główny składnik warstwy śluzowej łez. Polimery o właściwościach bioadhezyjnych zazwyczaj zawierają liczne hydrofilowe grupy funkcyjne. Szczególnie ważnym polimerem o właściwościach bioadhezyjnych jest kwas hialuronowy. Jako składnik budulcowy występuje on w ciele szklistym i w komorze wodnej oka. Wykazuje właściwości przeciwzapalne i ochronne, może być używany do leczenia ran. Ma także właściwości antyoksydacyjne oraz niweluje szkodliwy wpływ chlorku benzalkoniowego stosowanego powszechnie w preparatach okulistycznych jako środek konserwujący. Istnieją dwa rodzaje preparatów hydrożelowych: w postaci hydrożelowej już w opakowaniu, drugie zaś ulegają żelowaniu dopiero po zaaplikowaniu do oczu. W drugim przypadku żelowanie może zachodzić:

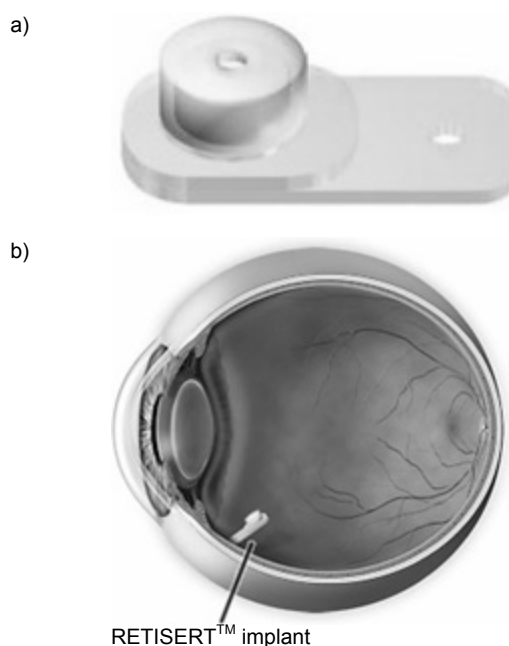
- wskutek zmiany temperatury (np. preparaty zawierające N-izopropylakrylamid, kopolimery kwasu akrylowego oraz polimerowe tenzydy – np. kopolimery polietylenoglikolu i polipropylenoglikolu);
- na skutek zmian pH (np. preparaty zawierające octanopropionian celulozy);
- pod wpływem działania elektrolitów (np. pewien rodzaj polisacharydu – guma Gellan);
- pod wpływem działania enzymów (np. wodny roztwór gumy ksantanowej).

Wśród stałych form leków do oczu dominują maści. Są to jałowe preparaty zawierające substancję leczniczą, przeznaczone do umieszczania w worku spojówkowym lub nanoszenia na brzegi powiek. Skuteczność lecznicza maści zależy w dużym stopniu od zastosowanego podłoża. Podłoże nie powinno drażnić oka, nie może zawierać stałych zanieczyszczeń, musi być trwałe i obojętne pod względem chemicznym oraz dodatkowo wykazywać pożądane właściwości reologiczne, takie jak rozsmarowywalność i przyleganie. Niewiele podłoży spełnia te kryteria. W tym charakterze wykorzystuje się głównie wazelinę białą z dodatkiem emulgatorów (cholesterol, lanolina) oraz substancji poprawiających konsystencję (parafina ciekła). Wazelina to mieszanina węglowodorów nasyconych, w dużej części o łańcuchach rozgałęzionych, z niewielką domieszką węglowodorów cyklicznych. Wazelinę naturalną otrzymuje się z pozostałości po destylacji ropy naftowej, po oddestylowaniu benzyny, nafty i oleju parafinowego. Poddaje się ją rafinacji za pomocą dymiącego kwasu siarkowego, przemywa, odkwasza i odbarwia przy użyciu adsorbentów, uzyskując w ten

sposób wazelinę żółtą (*Vaselinum flavum*), z której przez dalsze oczyszczanie można otrzymać wazelinę białą (*Vaselinum album*) [20, 65].

5.3. Systemy terapeutyczne do oczu

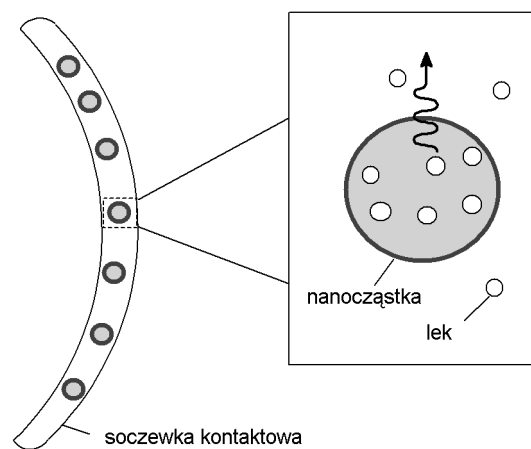
Oczny system terapeutyczny to wkładka (tzw. insert), z którego substancja lecznicza jest uwalniana ze stałą, kontrolowaną szybkością, co najczęściej osiąga się dzięki membranie kontrolującej uwalnianie. Przykładem takiego systemu jest Retisert (rys. 5.2a), wprowadzony na rynek przez firmę Bausch & Lomb.



Rys. 5.2. Retisert: a) system terapeutyczny w powiększeniu;
b) zaimplantowany oczny system terapeutyczny

Retisert jest stosowany w przewlekłym zapaleniu błony naczyniowej oka, schorzeniu odpowiedzialnym za większość przypadków ślepoty u osób w średnim wieku. Substancja czynna, kortykosteroid (0,59 mg w postaci tabletki), zostaje umieszczona w osłonce wykonanej z silikonowego elastomeru. W osłonce znajduje się otwór, przez który substancja czynna przedostaje się do oka. Szybkość procesu uwalniania reguluje membrana znajdująca się pomiędzy substancją czynną a osłonką. Membrana wykonana jest z alkoholu poliwinylowego. Długość implantu wynosi 3 mm. Czas działania systemu to 30 miesięcy. Miejsce implantowania pokazano na rys. 5.2b.

W innym rozwiązaniu wykorzystano soczewki kontaktowe jako matrycę do immobilizowania leku zamkniętego w nanokapsułkach [20]. Schemat budowy takiego systemu terapeutycznego pokazano na rys. 5.3. Badania wykazały, że system ten jest równie skuteczny w leczeniu jaskry jak krople do oczu, mimo zastosowania dawki sześciokrotnie mniejszej w porównaniu z lekiem w postaci kropli.

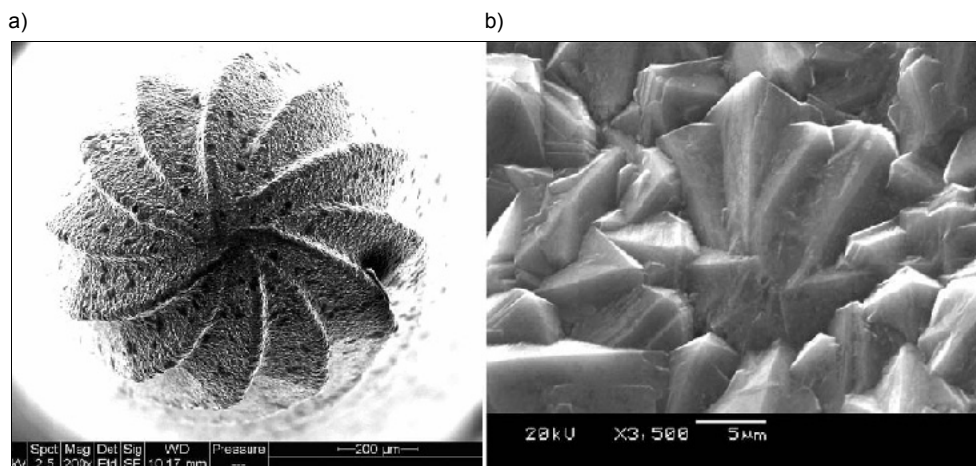


Rys. 5.3. Schemat budowy ocznego systemu terapeutycznego wykorzystującego soczewki kontaktowe

6. MATERIAŁY STOSOWANE W STOMATOLOGII I PROTETYCE STOMATOLOGICZNEJ

6.1. Wiertła stomatologiczne

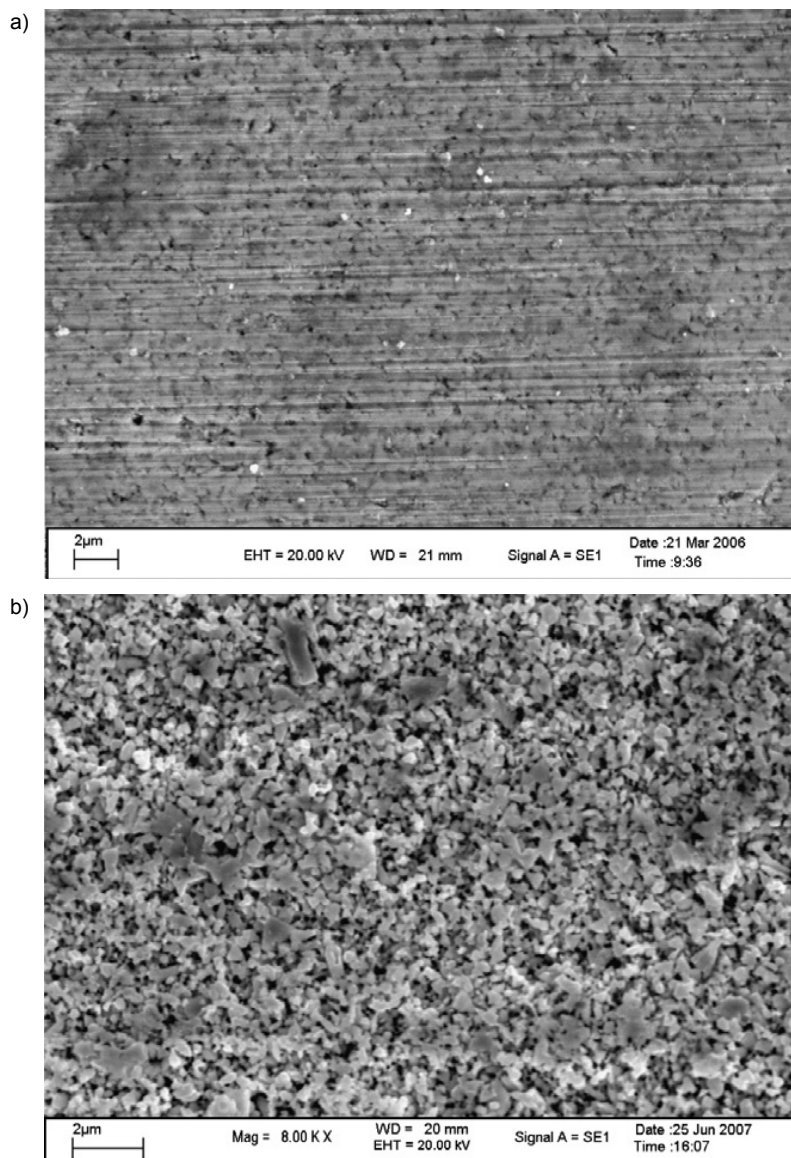
Wiertła stomatologiczne to narzędzia tnąco-obrotowe. Wiertła stomatologiczne są używane do obróbki tkanek i powierzchni zębów oraz wykonywania otworów pod wypełnienia. Wiertła mogą być wykonane z różnego rodzaju materiałów, m.in. ze stali, węglików metali, materiałów węglopochodnych. Stalowe wiertła stomatologiczne są przeznaczone do pracy z małą prędkością obrotową. Nadają się również do obróbek, w których niepożądane jest wytwarzanie ciepła podczas pracy wiertła. Stalowe wiertła stomatologiczne mają stosunkowo krótką żywotność, ponieważ ich krawędzie tnące są podatne na ukruszenie i pękanie. Używa się ich do usuwania próchnicy i wykonywania zagłębień retencyjnych w zębinie.



Rys. 6.1. Wiertło z powłoką diamentową: a) obraz wiertła, b) morfologia powłoki diamentowej, podziałka 5 μm . Zaadaptowane z [1]. Copyright 2004, Elsevier

Innym rodzajem wiertel są wiertła stomatologiczne z nasypem diamentowym. Wiertła te osiągają największą skuteczność przy wysokich prędkościach obrotowych. Zróżnicowany stopień rozdrobnienia nasypu (warstwy diamentowej) decyduje o tym, czy diamentowe wiertła dentystyczne nadają się do pracy w twardych materiałach, takich jak szkliwo czy porcelana. Czasem są używane także do wygładzania szorstkiej powierzchni zęba. Im

drobniejszy jest nasyp, tym delikatniejszy ślad pozostawia wiertło. Wiertła dentystyczne, które mają drobniejszy nasyp, pozwalają uzyskać gładką powierzchnię szlif, natomiast do szybkiego usuwania tkanek używa się wiertel o dużych wielkościach nasypu. Stosowane są również wiertła z powłokami diamentowymi, otrzymywanymi metodą chemicznego osadzania z fazy gazowej. Przykładowa morfologia takiej powłoki została pokazana na rys. 6.1.



Rys. 6.2. Węglik wolframu (WC): a) struktura na osnowie z kobaltu;
b) mikrostruktura po usunięciu osnowy.
Zaadaptowane z [40]. Copyright 2008, Elsevier

Trzecim materiałem, który znalazł zastosowanie przy wyrobie wiertel stomatologicznych, są tzw. węgliki spiekane, czyli spieki twardych węglików metali (WC, TiC, TaC, NbC, VC) oraz metalicznej osnowy, którą najczęściej stanowi kobalt, rzadziej nikiel lub żelazo. Wysoka twardość wymienionych węglików decyduje o ich dużej odporności na ścieranie. Wadą jest ich znaczna kruchość. Dlatego w celu wykorzystania ich walorów i zapewnienia akceptowalnej ciągliwości są łączone tzw. spoiwem metalowym (głównie kobalt). Ziarna węglika muszą być bardzo drobne i mieć jednorodne średnice. Przykładową strukturę węglika wolframu na osnowie z kobaltu przedstawiono na rys. 6.2. Na dolnym zdjęciu pokazano morfologię powierzchni po usunięciu osnowy, uwidaczniającą mikrostrukturę węglika wolframu. Wiertła wykonane z węglików spiekanych nadają się do pracy w twardych materiałach. Służą do usuwania amalgamatów, cięcia porcelanowych koronek itp. W czasie stosowania wiertel szybkoobrotowych wydzielają się znaczne ilości ciepła, dlatego konieczne jest ich chłodzenie, np. wodą.

6.2. Cementy stomatologiczne

We współczesnej stomatologii korzysta się często z biomateriałów określanych mianem cementów. Budowa chemiczna tych materiałów jest bardzo różnorodna, mają one jednak jedną wspólną cechę: są preparatami dwuskładnikowymi (proszek i płyn). Po wymieszaniu obydwu składników powstaje mieszanina, którą umieszcza się w miejscu przeznaczenia. Mieszanina przez pewien okres (nazywanym czasem wiązania cementu; zwykle 4–10 minut) zachowuje plastyczność, po czym się zestala. Proces wiązania cementu zachodzi więc *in situ*.

Cementy w stomatologii są stosowane do rekonstrukcji i odbudowy twardych tkanek zęba, jako wypełnienia czasowe lub ostateczne ubytków. W przypadku bardzo dużych ubytków cementy stosuje się jako ochronę miazgi zniszczonej przez próchnicę. Podkład z cementu jest zakładany pod wypełnienia amalgamatowe i z materiałów złożonych. Jego zadaniem jest ochrona miazgi zęba przed mikroprzeciekami bakteryjnymi.

W protetyce cementy stosuje się do osadzania stałych uzupełnień protetycznych (koron), w ortodoncji zaś służą do osadzania elementów aparatu ortodontycznego lub szyny na zębach.

Mechanizm wiązania cementów może być różny. Cementy szkło-jonomerowe modyfikowane żywicą wiążą w wyniku reakcji kwasowo-zasadowej oraz reakcji polimeryzacji inicjowanej światłem. Polianiony (powstałe z polikwasów) reagują z jonami uwalnianymi ze szkła (wiązanie kwasowo-zasadowe). Monomery metakrylanowe ulegają polimeryzacji pod wpływem działania światła (fotopolimeryzacja).

Wiązanie preparatów zachodzi wodorotlenkowo-wapniowych w wyniku reakcji kompleksowania. Pozostałe cementy wiążą w wyniku reakcji kwasowo-zasadowej. Płyny mają z reguły charakter kwasowy, proszki natomiast – zasadowy. Tablica 6.1 przedstawia charakterystykę chemiczną i zasadnicze zastosowania cementów stomatologicznych. Cementy mogą spełniać dodatkowe funkcje np. cementy szkło-jonomerowe mają zdolność do uwalniania fluoru w sposób równomierny i w długim czasie, mogą również odgrywać rolę nośnika antybiotyku lub zawierać kontrast radiologiczny.

Tablica 6.1

Charakterystyka cementów stomatologicznych

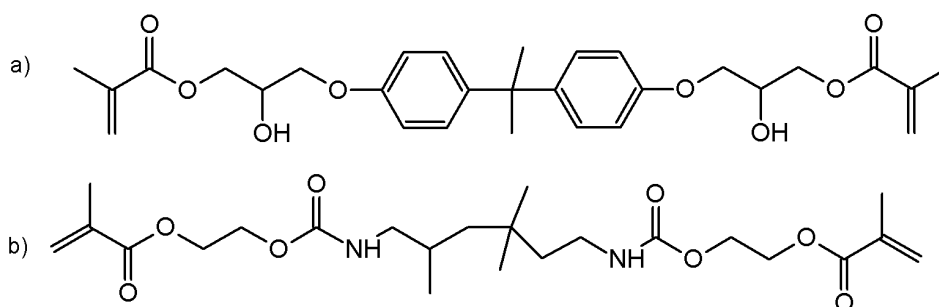
Rodzaj cementu	Skład proszku	Skład płynu	Zastosowanie
Cynkowo-fosforanowe	tlenek cynku	wodny roztwór fosforanów glinu	osadzanie uzupełnień protetycznych, łączenie elementów aparatów ze szkliwem
Tlenkowocynkowo-eugenolowe	tlenek cynku	eugenol	tymczasowe wypełnienia, osadzanie uzupełnień protetycznych
Polikarboksylanowe	tlenek cynku	wodny roztwór polikwasu lub kopolimeru kwasów alkenowych	osadzanie uzupełnień protetycznych, podkłady i wyścielacze
Krzemianowe	szkło fluorowapniowo-glinokrzemianowe	wodny roztwór fosforanów glinu	wypełnienia w zębach przednich
Krzemianowo-fosforanowe	szkło fluorowapniowo-glinokrzemianowe + tlenek cynku	wodny roztwór fosforanów glinu	wypełnienia w zębach mlecznych, wypełnienia tymczasowe
Szkło-jonomerowe	szkło fluorowapniowo-glinokrzemianowe	wodny roztwór homo- lub kopolimeru kwasów alkenowych	wypełnienia w zębach przednich, osadzanie uzupełnień protetycznych, wyścielacze
Szkło-jonomerowe modyfikowane metalem	szkło fluorowapniowo-glinokrzemianowe + proszki Ag i Au	wodny roztwór homo- lub kopolimeru kwasów alkenowych	wypełnienia w zębach tylnych, tworzenie tzw. rdzenia
Szkło-jonomerowe modyfikowane żywicą	szkło fluorowapniowo-glinokrzemianowe	wodny roztwór polikwasu alkenowego + żywice metakrylanowe + fotoinicjator	wyścielacze, podkłady, niekiedy wypełnienia ubytków
Wodorotlenkowo-wapniowe	pasta zawierająca wodorotlenek wapnia lub tlenek wapnia + plastyfikator	pasta zawierająca ester alkoholu wielowodorotlenowego z kwasem salicylowym lub jego estrem + wypełniacz	pokrycie miazgi

6.3. Wypełnienia stomatologiczne. Fotopolimeryzacja

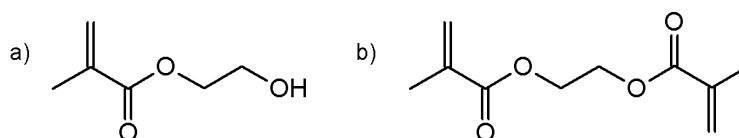
Pierwszymi stosowanymi wypełnieniami stomatologicznymi były tzw. wypełnienia amalgamatowe. Amalgamat to stop powstający przez zmieszanie rtęci oraz stopów srebra, cyny i miedzi. Rtęć stanowi 45–50% jego masy i ma na celu związanie pozostałych metali w jedno ciało. Amalgamat powstaje bardzo szybko po zmieszaniu składników. Wypełnienie amalgamatowe charakteryzuje się wysoką wytrzymałością na ściskanie, co minimalizuje ryzyko pęknięcia i maksymalizuje trwałość wypełnienia; umożliwia także szeroki wybór

czasów wiązania, co jest ważne przy opracowywaniu rozległych ubytków. Dodatkowo ma właściwości bakteriostatyczne, hamuje wzrost paciorkowców, które są przyczyną powstawania próchnicy. Minusem tego wypełnienia jest metaliczny kolor (nieestetyczny wygląd) oraz podejrzenia o szkodliwość dla zdrowia. Ogólnie jednak uznaje się, że rtęć związana z innymi metalami, jak ma to miejsce w amalgamacie, jest nietoksyczna.

Obecnie materiałem najczęściej stosowanym do uzupełniania ubytków są dimetakrylanowe żywice kompozytowe. Kompozyty ściśle łączą się z tkankami zęba, przez co podtrzymują strukturę zęba i zapobiegają złamaniom. Mają walory estetyczne – możliwe jest dobranie koloru do barwy zęba. Żywice kompozytowe zastygają na drodze fotopolimeryzacji. Kompozyty dentystyczne są mieszaniną żywicznej matrycy polimerowej i nieorganicznego wypełniacza, najczęściej związków krzemu, baru, strontu i cyrkonu. W skład matrycy polimerowej wchodzi jedno- i wielofunkcyjne monomery dimetakrylanowe. Wyróżnia się dwa rodzaje monomerów: monomery podstawowe oraz komonomery. Monomery podstawowe (rys. 6.3) charakteryzują się dużą masą cząsteczkową oraz lepkością i są odpowiedzialne przede wszystkim za usieciowanie matrycy polimerowej oraz odpowiednie właściwości mechaniczne wypełnienia. Komonomery (rys. 6.4) natomiast są związkami o mniejszej masie cząsteczkowej oraz lepkości, pełnią więc funkcję fazy rozpraszającej monomery podstawowe, a efektem ich obecności jest skuteczniejsza polimeryzacja wypełnienia.



Rys. 6.3. Przykłady monomerów podstawowych: a) bis-GMA (metakrylan bisfenolu A);
2,2-bis-[4-(2-hydroksy-3-metakrylooksypropoksy)-fenylo]propan;
b) UDMA (dimetakrylan uretanu):
1,6-bis-(metakrylooksy-2-etoksykarbonyloamino)-2,4,4-trimetyloheksan



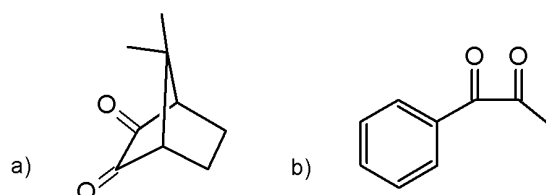
Rys. 6.4. Przykłady komonomerów: a) HEMA (metakrylan 2-hydroksyetylu);
b) EGDMA (dimetakrylan monoglikolu etylenowego)

Oprócz monomerów podstawowych oraz komonomerów w skład kompozytów wchodzi inicjatory polimeryzacji, np. nadtlenuk benzoilu (w przypadku polimeryzacji chemicznej) lub chinon kamforowy (w przypadku fotopolimeryzacji), koinicjatory, np. *N,N*-dimetylo-*p*-toluidyna, przeciwutleniacze będące najczęściej pochodnymi fenolu z dwiema lub trzema grupami alkilowymi, np. 2,6-di-*tert*-butylo-*p*-krezol oraz fotostabilizato-

ry chroniące wypełnienie przed zmianą barwy, np. pochodne benzotriazolu oraz pochodne benzofenonu zawierające grupę wodorotlenową w położeniu *orto*. W materiałach kompozytowych stosuje się również plastyfikatory, np. ftalan dibutyłowy lub ftalan dicykloheksylowy.

Fotopolimeryzacja jest to reakcja łańcuchowa polegająca na produkcji podczas reakcji fotochemicznej wolnych rodników, które zapoczątkowują przebieg procesu polimeryzacji wypełnienia. Monomery dimetakrylanowe łatwo tworzą przestrzenną sieć polimerową ze względu na obecność wiązań podwójnych. Fotopolimeryzacja kompozytów dentystycznych opartych na żywicach dimetakrylanowych przebiega najbardziej skutecznie z użyciem światła niebieskiego o długości fali 450–500 nm, które jest absorbowane przez chinon kamforowy (rys. 6.5a) wykazujący maksimum absorpcji przy $\lambda = 470$ nm. Ponieważ sam chinon kamforowy w obecności monomeru fotoinicjuje reakcję polimeryzacji stosunkowo powoli, to w celu jej przyspieszenia dodaje się aminy aromatyczne, np. *N,N*-dimetylo-*p*-toluidynę (koinicjatory). Fotopolimeryzację monomerów zazwyczaj inicjuje rodnik koinicjatora. Reakcja rozpoczyna się i jest kontynuowana, kiedy natężenie światła jest wystarczające, aby utrzymać stan wzbudzony chinonu kamforowego. Zwykle do polimeryzacji kompozytu jest niezbędne użycie światła o gęstości mocy 500–800 mW/cm² przez 30–40 s (15–24 J/cm²).

Chinon kamforowy ma lekko żółte zabarwienie, dlatego też zbyt duży jego dodatek powoduje problemy z uzyskaniem odpowiedniej barwy wypełnienia. Z kolei mała ilość chinonu kamforowego powoduje, że reakcja fotopolimeryzacji zachodzi wolno i nieefektywnie. Z tego względu poszukuje się innych fotoinicjatorów, np. 1-fenyl-1,2-propanodion (rys. 6.5b) wykazuje pożądane działanie i może być stosowany samodzielnie lub w mieszaninie z chinonem kamforowym [47, 62].



Rys. 6.5. Struktura fotoinicjatorów: a) chinon kamforowy; b) 1-fenyl-1,2-propanodion

6.4. Pasty polerskie

Pasty polerskie służą do polerowania powierzchni wypełnienia kompozytowego lub uzupełnień protetycznych. Do polerowania wypełnień kompozytowych i koron porcelanowych stosuje się proszek diamentowy (0,5 lub 1 μ m) w matrycy wodnej. Od wielkości cząstek zależy gładkość powierzchni szlif. Oprócz diamentu wykorzystuje się również ziarna dwutlenku krzemu (krzemionki) rozproszone w matrycy wodno-glicerynowej, dzięki czemu pasta wykazuje odpowiednią lepkość.

Do obróbki powierzchni protez, jako materiał polerski stosuje się pumeks, który jest naturalnym minerałem, wulkaniczną skałą magmową, o porowatej budowie. Chemiczny skład pumeksu to głównie SiO₂ w postaci amorficznej krzemionki (około 70–72%).

6.5. Materiały metaliczne i ceramiczne

Materiałów metalicznych i spieków w stomatologii używa się głównie do odtwarzania korzeni i korony zębów. Jeżeli naturalny ząb ulega zniszczeniu w takim stopniu, że nie jest możliwa standardowa odbudowa kompozytowa (plomba), rozwiązaniem może być wykonanie korony lub mostka. Korona protetyczna jest zacementowana na stałe, to znaczy, że nie można jej wyjąć z ust. Poza odtworzeniem uszkodzonego zęba korona, może poprawić jego kształt, wielkość lub barwę. Koronę przytwierdza się do pozostałości po naturalnej koronie zęba lub – gdy pozostałość ta jest niewystarczająca – stosuje się wkład koronowo-korzeniowy lub implant, do którego mocuje się koronę. Mostków używa się w przypadku brakujących zębów lub zęba. Rozróżniamy wiele rodzajów mostków. Jeden z nich to dwie koronki umieszczone po każdej stronie brakujących zębów i łączące je; druga forma to dodatkowy ząb połączony wspornikami z sąsiadującymi zębami, trzeci typ mostka wspiera się na implantach dentystycznych.

Korony protetyczne mogą być wykonane z różnych materiałów. Polimery akrylowe i kompozyty stosuje się do wyrobu koron tymczasowych. Docelowe korony mogą być wykonane z metalu, z porcelany na podbudowie metalowej lub mogą być pełnoceramiczne. Stosuje się ceramikę opartą na fosforanie wapnia i tlenkach metali.

Korony metalowe – wytwarzane ze stopów na osnowie metali szlachetnych (złota, srebra, platyny) były fundamentem odbudowy protetycznej przez wiele lat ze względu na ich trwałość i wytrzymałość. Można z nich wykonywać wszystkie rodzaje protez stałych oraz niektóre elementy protez ruchomych. Cechują się małym skurczem odlewniczym oraz dobrą odkształcalnością plastyczną, konieczną przy formowaniu protezy. Wykazują także dobrą biotolerancję w środowisku jamy ustnej. W skład stopów na osnowie złota wchodziły takie metale, jak platyna, pallad, iryd i rod oraz (w mniejszej ilości) srebro, miedź i nikiel. Pierwiastki stopowe w stopach złota korzystnie zwiększają własności mechaniczne i obniżają temperaturę topnienia. We współczesnym leczeniu korony metalowe są stosowane bardzo rzadko ze względu na niewystarczającą estetykę.

Korony porcelanowe na podbudowie metalowej – dzięki połączeniu porcelany, która odznacza się wysoką estetyką, i metalu odpowiadającego za trwałość i wytrzymałość, korony te są bardzo popularnymi uzupełnieniami we współczesnej protetyce. Metal (najczęściej stop na osnowie niklu i kobaltu, rzadziej na osnowie palladu lub złota) stanowi wewnętrzną podporę, dzięki której korona nie pęka. Zaletą tych koron jest wytrzymałość, minusem jest metal, który przeszkadza w wykorzystaniu pełnej estetyki porcelany. Naturalny ząb charakteryzuje się pewnym stopniem przezroczystości, której nie da się skopiować koroną na podbudowie metalowej, zatrzymującej światło. Aby zniwelować ten problem, zamiast stopu na osnowie niklu i kobaltu stosuje się złoto lub wykonuje korony z pełnej porcelany (bez metalu).

Korony pełnoceramiczne – wyróżniają się najlepszą estetyką, a dzięki podbudowie z tlenku cyrkonu wytrzymałością mechaniczną i trwałością nie ustępują koronom na podbudowie metalowej. Można je stosować zarówno w przednim, jak i bocznym odcinku łuku zębowego.

W sytuacji, kiedy ilość pozostałych ponad kością i dziąsłem tkanek zęba jest niewielka, wykonanie odbudowy za pomocą wypełnienia, korony lub mostu jest obciążone bardzo dużym ryzykiem złamania, a często jest całkowicie niemożliwe. W takiej sytuacji niezbędne jest wykonanie wkładu koronowo-korzeniowego, który będzie przenosił siły żucia bezpośrednio na korzeń zęba. Wkłady koronowo-korzeniowe są to cwieki cementowane do korzenia, które wzmacniają częściowo lub całkowicie złamane zęby. Wkłady koronowo-korzeniowe mogą być wykonane z metalu (stopy stali lub złota) lub z włókna szklanego.

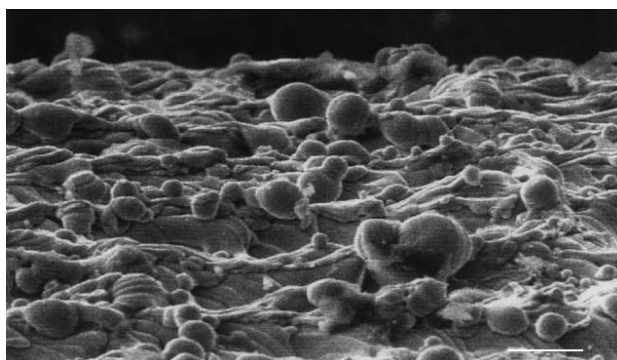
Alternatywną metodą odbudowy zębów jest zastosowanie implantów. Implant to wszczep (sztuczny korzeń) chirurgicznie montowany w miejscu utraconego zęba. Przykładowe rozwiązania konstrukcyjne implantów zębowych pokazano na rys. 6.6. Budowa implantu obejmuje stożkową śrubę z gwintem zewnętrznym, wykonaną zazwyczaj z tytanu, która po wszczepieniu znajduje się w bezpośrednim kontakcie z kością. Do śruby przymocowuje się tzw. łącznik, czyli wspornik protezy korony zębowej.



Rys. 6.6. Implanty zębowe: a) przykłady różnych kształtów. Zaadaptowane z [22, 41, 63];
b) zdjęcie RTG implantów po dwóch latach od wszczepienia. Zaadaptowane z [41].

Copyright 2001, Elsevier

Implantologia stomatologiczna opiera się na zasadzie osteointegracji, czyli zdolności kości do integracji (zrastania się) wokół pewnych materiałów – tytanu, hydroksyapatytu, cementu portlandzkiego. Proces ten zwykle rozpoczyna się od budowy sieci naczyń wokół implantu a kończy się, gdy kość ściśle go obuduje. Po zakończonej osteointegracji (od 3 do 8 miesięcy) implant nie wykazuje żadnej ruchomości. Oprócz rodzaju materiału dodatkowy wpływ na proces osteointegracji ma morfologia zewnętrznej powierzchni śruby. Korzystne jest, aby wykazywała ona dużą powierzchnię właściwą, co uzyskuje się poddając ją obróbce laserowej. Przykładową morfologię powierzchni śruby implantu pokazano na rys. 6.7. Na zdjęciu powierzchni śruby implantu, uzyskanym za pomocą mikroskopu elektronowego, widoczne są mikrostruktury o wymiarach 30–50 μm oraz mniejsze, około 10 μm .



Rys. 6.7. Zdjęcie z mikroskopu elektronowego powierzchni implantu zębowego po obróbce laserowej. Podziałka 50 μm . Zaadaptowane z [41]. Copyright 2001, Elsevier

Podsumowując, podstawowe biomateriały metaliczne stosowane w protetyce stomatologicznej to:

- stopy z metali szlachetnych na osnowie złota, palladu lub srebra;
- stopy z metali nieszlachetnych na osnowie:
 - niklu (z dodatkiem Cr, Mo i Nb),
 - kobaltu (z dodatkiem Cr i Mo),
 - tytanu (czysty Ti, stopy z dodatkami Al, V, Nb, Ta),
 - żelaza (z dodatkami Cr, Ni i Mo).

Natomiast do najczęściej stosowanych materiałów ceramicznych należą:

- skaień potasowy bez kaolinu,
- ceramika szklano-krystaliczna,
- ceramika szklista,
- rdzeniowa ceramika glinowa,
- ceramika konwencjonalna.

7. CHEMICZNA BUDOWA KOŚCI.

IMPLANTY KOŚCI – METALOWE, CERAMICZNE, Z TWORZYW SZTUCZNYCH, KOMPOZYTOWE

7.1. Chemiczna budowa kości

Kości są połączeniem składnika organicznego, tzw. osseiny, składników mineralnych oraz wody. Stanowią naturalny materiał kompozytowy. Proporcje składników warunkują funkcje kości. W kościach dzieci znajduje się więcej osseiny, natomiast u dorosłych – więcej składników mineralnych, dlatego są oni bardziej narażeni na złamania. Osseina (z łac. *ossa* – kość) to białko nadające elastyczność kości. Stanowi do 25% zawartości kości. Zawiera włókna kolagenu, białka niekolagenowe, proteoglikany oraz fosfolipidy. Jest wydzielana przez osteoblasty, czyli komórki kościotwórcze. Składniki mineralne kości odpowiadają za jej twardość. Są to głównie tzw. apatyty kostne, które tworzą w obrębie kości bardzo drobne kryształy (20–30 nm) lub kryształy płytkowe bądź iglaste o długości około 40–60 nm. Mają bardzo rozwiniętą powierzchnię, co wpływa na właściwości mechaniczne kości. Za modelowy związek chemiczny odpowiadający krystalicznej fazie nieorganicznej kości i zębów uważa się hydroksyapatyt ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$; HA). Hydroksyapatyt jest minerałem występującym również w skałach magmowych, niektórych skałach wapiennych oraz fosforanowych skałach osadowych. Hydroksyapatyt charakteryzuje się stosunkiem molowym Ca/P równym 1,667. Dla hydroksyapatytów występujących w kościach stosunek ten jest większy, na skutek podstawienia grup fosforanowych (PO_4^{3-}) przez grupy węglanowe (CO_3^{2-}). Ładunek elektryczny jest bilansowany dzięki obecności jonów HPO_4^{2-} . W składzie apatytów kostnych zawarte są również: magnez (około 0,7% masowych¹⁾), potas (około 0,03% mas.), sód (około 0,9% mas.), chlor (około 0,13% mas.), fluor (około 0,03% mas.) oraz szereg innych pierwiastków śladowych, m.in. stront, ołów, cynk, miedź, żelazo. Ich obecność wpływa na aktywność enzymów związanych z działaniem komórek kostnych.

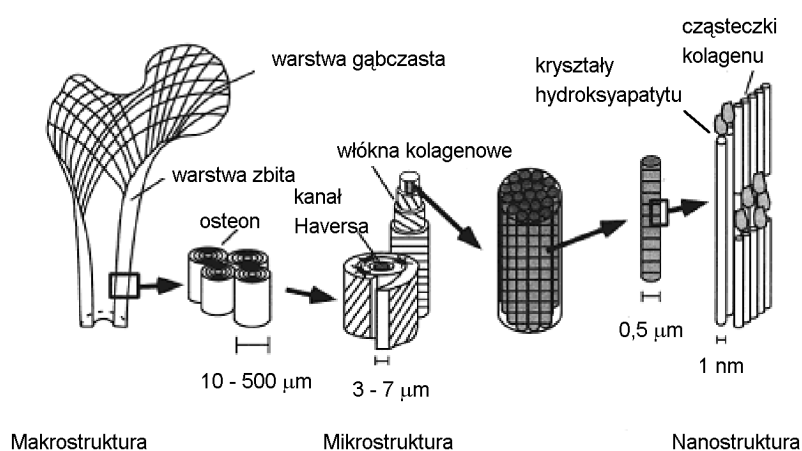
Na rys. 7.1 schematycznie przedstawiono hierarchiczną budowę kości. Na poziomie makroskopowym kość tworzą dwie warstwy z zatartą granicą: warstwa zbita (korowa) i gąbczasta. Struktura gąbczasta tkanki kostnej umożliwia kościom dostosowanie się w pewnych granicach do zmian naprężenia. Włókna kolagenowe w kości organizują się

¹⁾ Procent masowy to liczba gramów (jednostek masy) składnika w 100 gramach (jednostkach masy) substancji

w układy o szerokości około $3\text{--}7\text{ }\mu\text{m}$, które są nazywane beleczkami kostnymi. Kilka beleczek ($3\text{--}8$) może się zwiąć koncentrycznie wokół tzw. kanału Haversa, tworząc osteony. Osteony mają około $200\text{--}250\text{ }\mu\text{m}$ średnicy i kształt zbliżony do cylindrycznego. Włókna kolagenowe wchodzące w skład osteonów są utworzone z mniejszych włókienek, tzw. fibryli kolagenowych. Fibryle są zbudowane głównie z cząsteczek kolagenu i kryształów hydroksyapatytu. Średnice cząsteczek kolagenu wynoszą około 1 nm , natomiast ich długość zawiera się w przedziale od kilkuset nanometrów do mikrometra. Pomiedzy nimi znajdują się kryształy hydroksyapatytu, tworzące blaszki o wymiarach około $50\times 25\text{ nm}$ i grubości $2\text{--}3\text{ nm}$.

Różne sytuacje życiowe mogą powodować doraźne przekroczenie wartości wytrzymałościowych kości i ich złamania. Proste złamania kości długich można leczyć za pomocą zwykłego gipsowego opatrunku. Złamania skomplikowane wymagają zastosowania innych metod wspomagających zrost kości. Nowoczesnym rozwiązaniem, które wspomaga powstawanie zrostu kości, jest zastosowanie implantów biozgodnych, które wszczepione w miejsce złamania, tworzą lub mają tworzyć rusztowanie dla nowo powstającej tkanki kostnej. Implanty mogą zastępować fragmenty lub całe kości, łącznie ze stawami. Brak ruchu i nadwaga powodują, że coraz więcej osób cierpi na chorobę zwyrodnieniową stawów. W zaawansowanym stadium tego schorzenia konieczne jest wszczepienie endoprotezy stawu. Endoprotezę można nazwać „częścią zamienną”, która zastępując zniszczony staw, pozwala choremu na bezbolesny ruch i normalne funkcjonowanie.

Materiały, z których wykonuje się implanty kości, to głównie metale, spieki ceramiczne, szkła i kompozyty.



Rys. 7.1. Schematycznie przedstawiona struktura kości. Zaadaptowane z [50].
Copyright 1998, Elsevier

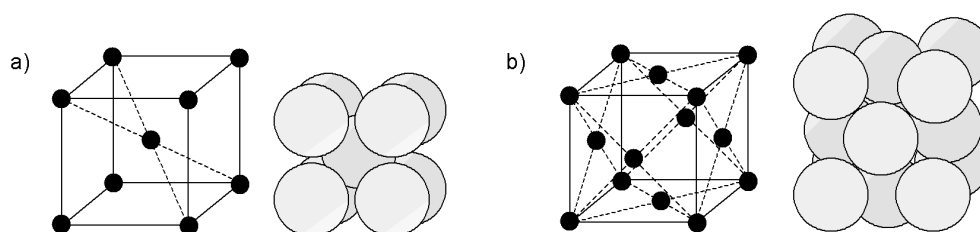
7.2. Implanty metalowe

Metale i stopy przeznaczone do implantacji ortopedycznej powinny się cechować następującymi cechami: dobra odporność na korozję; odpowiednie właściwości mechaniczne; dobra jakość metalurgiczna i jednorodność; zgodność tkankowa (nietoksyczność i niewywoływanie odczynów alergicznych); odporność na ścieranie; brak tendencji do

tworzenia zakrzepów krwi; odpowiednie własności elektryczne; racjonalne koszty wytwarzania. Skład chemiczny implantów metalicznych, ustalony na podstawie kryteriów biotolerancji, powinien zapewnić strukturę austenityczną, paramagnetyczną, jednorodną pod względem rozkładu pierwiastków oraz charakteryzującą się dobrą odpornością na korozję w środowisku tkanek i płynów ustrojowych.

7.2.1. Stale austenityczne

Austenityczne stale kwasoodporne stanowią grupę materiałów najwcześniej przystosowanych do implantowania. Żelazo, będące głównym składnikiem stali, tworzy strukturę regularną wewnątrznie centrowaną (żelazo α), która po ogrzaniu do 912°C przechodzi w strukturę zewnętrznie centrowaną na ścianach komórki elementarnej (żelazo γ). Obydwie struktury zostały pokazane na rys. 7.2.



Rys. 7.2. Struktura żelaza: a) α ; b) γ

Stal austenityczna jest roztworem stałym metali w żelazie γ . Do głównych pierwiastków stopowych w stalach austenitycznych można zaliczyć chrom, nikiel i molibden. W stalach tych występuje też podwyższone stężenie krzemu i manganu, a w niektórych gatunkach także azotu i niobu. Chrom w stalach austenitycznych zmienia potencjał elektrochemiczny z ujemnego około $-0,6\text{ V}$ na dodatni około $+0,2\text{ V}$ (przy 13–14% Cr). Dodatni potencjał elektrochemiczny oznacza dobrą odporność na korozję (metale szlachetne mają dodatni potencjał elektrochemiczny, z tego względu są bardzo odporne na korozję).

Ponadto przy stężeniu chromu powyżej 13% stal osiąga zdolność pasywacji zbliżoną do czystego chromu, dzięki czemu prąd korozyjny jest 100 razy mniejszy niż w czystym żelazie, co zdecydowanie poprawia odporność na korozję. Obecność chromu w stali przyczynia się do wytworzenia na jej powierzchni warstw tlenkowych, w których istotną rolę odgrywają jony Cr^{3+} i CrO_4^{2-} .

Nikiel jest pierwiastkiem o nieograniczonej rozpuszczalności w żelazie γ . Obecność niklu poprawia odporność stali na korozję naprężeniową oraz korozję wżerową, ponieważ wysoka energia tworzenia chlorku niklu utrudnia przenikanie jonów chlorkowych przez warstwę tlenkową.

Molibden łatwo reaguje z węglem. Jako składnik stali kwasoodpornych najczęściej występuje w złożonych węglkach Mo_3C_6 . Podobnie jak chrom zmniejsza gęstość prądu pasywacji. W warstwie pasywnej istotne znaczenie ma jon Mo^{6+} , który zwiększa odporność na korozję wżerową.

Stale austenityczne są wytwarzane w postaci taśm, blach, prętów i profili specjalnych. Wykonuje się z nich igły śródszpikowe, płytki kostne, śruby, nakrętki i druty kostne, rzadziej endoprotezy lub niektóre ich elementy [11].

7.2.2. Stopy na osnowie kobaltu

Stopy na osnowie kobaltu cechują się większą biotolerancją i większą odpornością na korozję wżerową niż stale austenityczne. Obok kobaltu, głównymi składnikami stopowym jest chrom (18–30%), molibden (2,5–9%) oraz nikiel (15–37%). O właściwościach mechanicznych i odporności korozyjnej decydują skład chemiczny oraz sposób wytwarzania (przerabianie plastyczne lub odlewnicze). Stopy na osnowie kobaltu są stosowane głównie na endoprotezy stawowe (rys. 7.3). Rzadziej wykonuje się płyty, wkręty kostne, druty i elementy kształtowe do zespołów kości.



Rys. 7.3. Zdjęcie rentgenowskie zaimplantowanej endoprotezy biodrowej. Widoczne są: metalowy trzpień w kości udowej, panewka w kości biodrowej i łącząca je metalowa głowa. Zaadaptowane z [27]. Copyright 2001, Elsevier

7.2.3. Tytan i jego stopy

Tytan wykazuje bardzo dobrą odporność korozyjną w środowisku tkankowym. Początkowo wątpliwości budziły zbyt słabe własności mechaniczne tego pierwiastka w odniesieniu do pozostałych tworzyw metalicznych, jednak badania metaloznawcze nad tytanem i jego stopami oraz postęp technologiczny wyeliminowały te negatywne cechy. Tytan był początkowo uważany za całkowicie biologicznie obojętny, nawet po wprowadzeniu jego dużych ilości do organizmu. Ostatnie doświadczenia kliniczne wykazują, że może powodować alergię lub reakcję okołowszczepową między implantem a kością. Sam tytan wykazuje bardzo dobrą biotolerancję w środowisku tkanek, natomiast produkt jego korozji TiO_2 jest gorzej tolerowany.

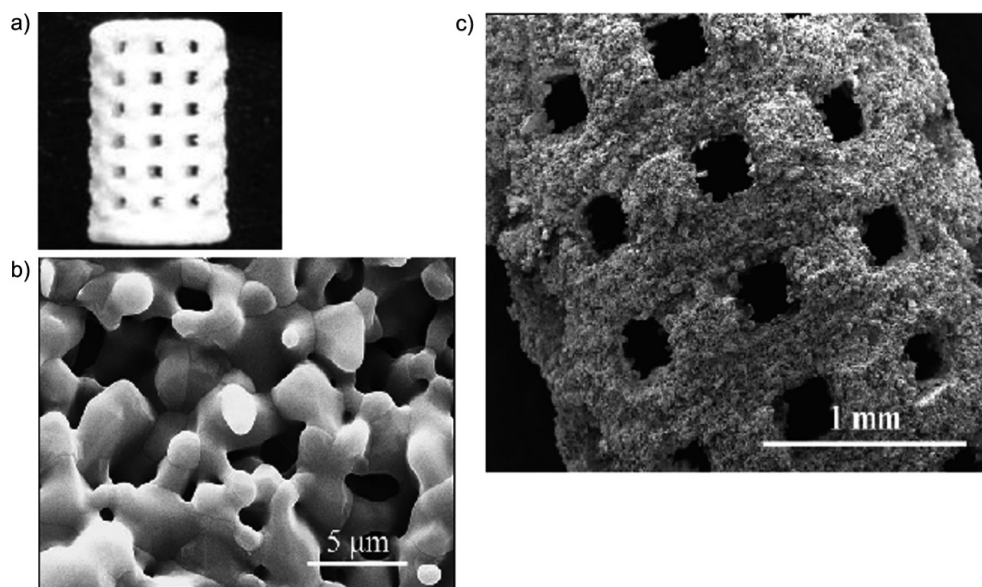
Tytan występuje w dwóch odmianach alotropowych α i β . W stopach może również występować w odmianie α lub β , a także w postaci dwufazowej $\alpha + \beta$. W chirurgii kostnej zastosowanie znalazł głównie stop Ti–6Al–4V, o strukturze dwufazowej $\alpha + \beta$. Badania nad biotolerancją stopów wykazały konieczność wyeliminowania aluminium ze składu chemicznego stopu. Spowodowało to rozwój stopów o strukturze β . W nowej generacji znalazły się m.in. stopy Ti–12Mo–6Zr–2Fe, Ti–35Nb–5Ta–7Zr, Ti–13Nb–13Zr. Ten ostatni wykazał całkowitą biotolerancję.

Najbardziej rozpowszechnionym sposobem przeróbki plastycznej tytanu i jego stopów jest kucie. Za pomocą walcowania wykonuje się taśmy, kształtowniki i blachy stanowiące materiał wyjściowy do produkcji implantów [11].

7.3. Implanty ceramiczne

7.3.1. Ceramika oparta na fosforanach wapnia

Wśród nowoczesnych materiałów implantacyjnych szczególne miejsce zajmują te oparte na fosforanach wapnia, a zwłaszcza bioceramika hydroksyapatytowa ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$; HA) oraz whitlockitowa (fosforan triwapniowy, $\beta\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, βTCP – β TriCalcium Phosphate). Stosowane są również dwufazowe materiały ceramiczne zawierające w swoim składzie HA i TCP. Biomateriały oparte na fosforanach wapnia mogą być pochodzenia naturalnego lub syntetycznego. Bioceramika hydroksyapatytowa ze względu na swoje mineralogiczne podobieństwo do substancji nieorganicznej kości po zaimplantowaniu nie wykazuje żadnych efektów cytotoksycznych ani rakotwórczych. Materiał ten odznacza się dużą biogodnością zarówno w stosunku do tkanek twardych, jak i miękkich. Ponadto bioceramika HA wykazuje bioaktywność, tzn. może się łączyć bezpośrednio z kością. W środowisku żywego organizmu hydroksyapatyt ulega rozpuszczeniu w niewielkim stopniu (według różnych źródeł ubytek powierzchni jest rzędu 1–20 μm na rok), zatem uważany jest za materiał praktycznie nierozpuszczalny. Hydroksyapatyt jest dielektrykiem, co ma pozytywne znaczenie użytkowe. Implanty wykonane z HA nie nagrzewają się w trakcie wykonywania zabiegów fizykoterapeutycznych oraz nie zakłócają przebiegu sygnałów elektrycznych pomiędzy nerwami.



Rys. 7.4. Struktura i mikrostruktura kształtki wykonanej z TCP: a) wszczepialna kształtka z TCP; b) zdjęcie z mikroskopu elektronowego ukazujące mikroporową powierzchnię implantu; c) zdjęcie z mikroskopu elektronowego implantu przy mniejszym powiększeniu. Zaadaptowane z [58].

Syntetyczny β TCP, którego mineralogiczny odpowiednik stanowi whitlockit, jest drugim ważnym w medycynie fosforanem wapnia. TCP wykazuje większą rozpuszczalność od HA.

Na proces wytwarzania bioceramiki składają się następujące etapy:

- otrzymywanie wyjściowych proszków (metody mokre lub suche);
- formowanie kształtek implantacyjnych;
- wypalanie;
- obróbka końcowa (szlifowanie ostrych krawędzi, usuwanie pyłów z powierzchni);
- wyjalawianie i sterylne pakowanie.

Przykładowa struktura i mikrostruktura kształtki wykonanej z TCP została pokazana na rys. 7.4.

7.3.2. Ceramika tlenkowa

Terminem „ceramika tlenkowa” określa się materiały ceramiczne zbudowane z tlenków metali. Głównie są to α - Al_2O_3 (korund), ZrO_2 , MgO , BeO i TiO_2 . Spośród wszystkich biomateriałów ceramicznych, w chirurgii implantacyjnej najczęściej stosuje się materiały ceramiczne korundowe i cyrkonowe. Ceramika korundowa ze względu na doskonałą biologiczną zgodność i dobre właściwości mechaniczne (szczególnie małe zużycie przez ścieranie) jest stosowana głównie jako materiał do wyrobu elementów protez stawowych i korzeni zębowych. Wszczepiony implant wykonany z ceramiki korundowej nie wydziela do organizmu żadnych substancji i nie wpływa biochemicznie na sąsiadujące tkanki, jednak wkrótce po wszczepieniu na jego powierzchni tworzy się cienka warstwa substancji organicznych. Zjawisko to powoduje, że w krótkim czasie implant otacza cienka błona tkanki włóknistej, która zapobiega rozpoznaniu implantu jako ciała obcego. Twardość korundu wynosi 9 według skali Mohsa, zatem przy odpowiedniej obróbce powierzchni można uzyskać bardzo niską wartość ścieralności i współczynnika tarcia. Dzięki tym właściwościom ceramika korundowa doskonale się sprawdza jako materiał zastępujący powierzchnie ciernie stawów. Ceramika korundowa znalazła również zastosowanie do wytwarzania protez kosteczek słuchowych przy rekonstrukcji kości nosa i oczodołów. Stosowane są także protezy gałki ocznej złożone z optycznej części szafirowej (monokryształ korundu) i korundowego pierścienia mocującego.

Obok ceramiki korundowej, w chirurgii implantacyjnej powszechnie stosuje się ceramikę cyrkonową. Tlenek cyrkonu jest równie trwały w środowisku fizjologicznym i ma w porównaniu z ceramiką korundową wyższą odporność na kruche pękanie i wytrzymałość mechaniczną na zginanie. Do wad ceramiki cyrkonowej należą obserwowany spadek wytrzymałości mechanicznej w czasie przebywania w środowisku fizjologicznym, niska odporność na ścieranie i trudne do usunięcia zanieczyszczenia radioaktywne (radioaktywne tlenki cyrkonu, tor, uran).

Niektóre zanieczyszczenia materiałów implantacyjnych są źródłem promieniowania gamma i alfa. Natężenie promieniowania gamma jest najniższe dla ceramiki korundowej, wyższe wartości obserwuje się dla stopów na osnowie kobaltu i ceramiki cyrkonowej, jednak są to wartości niższe od wartości naturalnej radioaktywności na terenie Europy. W przypadku ceramiki cyrkonowej obserwuje się także aktywność promieniowania alfa. Promieniowanie to ma wysoką zdolność do jonizacji i niszczy komórki tkanek miękkich i kości. Ze względu na niewielką zawartość zanieczyszczeń radioaktywnych aktywność promieniowania alfa nie jest wysoka, jednak nieznanym jest długotrwały wpływ tego promieniowania pochodzącego z ceramiki cyrkonowej na organizm [11].

7.3.3. Bioaktywne szkła i materiały szkło-ceramiczne

Bioaktywne szkła i materiały szkło-ceramiczne są nowoczesnymi materiałami stosowanymi do wyrobu implantów, głównie kości i korzeni zębów. Szkła mogą się charakteryzować dużą aktywnością biologiczną, będąc jednocześnie materiałem biozgodnym. Aktywność biologiczna szkieł i materiałów szklanych została wykorzystana do wytwarzania wszczepów resorbowalnych. Patrz strona 62.

7.4. Implanty kości z tworzyw sztucznych

Materiały polimerowe są stosowane w chirurgii szczękowo-twarzowej do wypełniania ubytków kostnych żuchwy i szczęki górnej, rekonstrukcji kości czaszki i twarzy, kości jarzmowej, oczodołu i korekcji kosmetycznych, np. nosa i podbródka. Stosuje się głównie polietylen w postaci porowatych płyt lub bloków, polimetakrylan metylu, silikon i poliuretan.

W chirurgii urazowej i ortopedii zastosowanie tworzyw sztucznych jest ograniczone, choć w powszechnym użyciu są polimerowe panewki stawu biodrowego, elementy protez kolana i stawu łokciowego, implanty stawów palcowych i nadgarstka. Stosuje się również polimerowe protezy ścięgien, płytki i śruby do zespolenia złamań oraz elementy do zespolenia kręgów kręgosłupa. Stosowane polimery to polietylen o bardzo dużej masie cząsteczkowej, polipropylen, polimetakrylan metylu, żywice epoksydowe, głównie w formie kompozytów z włóknami węglowymi, politereftalan etylenu i silikon [11].

7.5. Implanty węglowe i kompozytowe

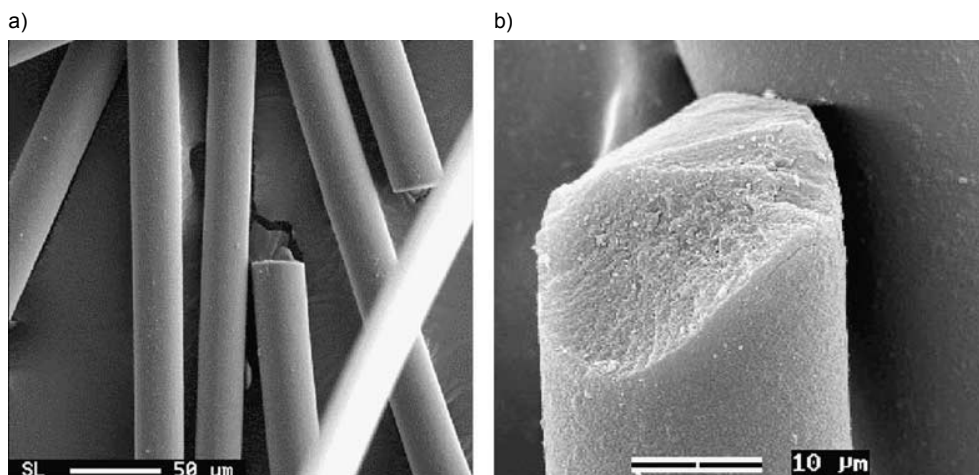
W wytwarzaniu implantów tkanek twardych z materiałów węglowych zastosowanie znalazły głównie włókna węglowe. Spośród pozostałych materiałów węglowych wykorzystywanych w medycynie należy wymienić węgiel aktywny (stosowany jako materiał sorbujący do oczyszczania np. krwi) i węgiel szklisty (stosowany w ortopedii, kardiochirurgii i okulistyce). Inne materiały, m.in. nanorurki węglowe, znajdują się w fazie badań klinicznych.

Włókna węglowe od wielu lat stanowią przedmiot zainteresowań wielu obszarów medycyny. Włókno węglowe (rys. 7.5) jest materiałem o strukturze zbliżonej do grafitu, który otrzymuje się na drodze pirolizy polimerów bogatych w węgiel. Różnica pomiędzy strukturą grafitu a włóknami węglowymi polega na stopniu uporządkowania atomów węgla. W przypadku włókien uporządkowanie występuje jedynie w płaszczyźnie warstwy. Stopień uporządkowania atomów we włóknie węglowym zależy od temperatury karbonizacji prekursora. W zależności od temperatury, w jakiej przeprowadza się proces karbonizacji (pirolizy), otrzymane włókna nazywa się niskokarbonizowanymi (1100°C) lub wysokokarbonizowanymi (2700°C). Włókna te indukują różną odpowiedź komórkową. Włókna niskokarbonizowane indukują odpowiedź, która jest charakterystyczna dla materiałów biozgodnych, natomiast włókna wysokokarbonizowane wywołują reakcje, które świadczą o braku ich zgodności z tkankami organizmu. Włókna biozgodne (niskokarbonizowane) charakteryzują się słabo uporządkowaną strukturą i określane są czasem jako włókna amorficzne, natomiast włókna o wysoce uporządkowanej strukturze (wysokokarbonizowane) są nazywane włóknami grafitowymi i nie wykazują zgodności biologicznej. Braku biozgodności z włóknami wysokokarbonizowanymi należy się doszukiwać w oddziaływaniach fizycznych, jakie mają miejsce pomiędzy krystalicznymi, odpornymi chemicznie włóknami

a środowiskiem biologicznym. Z literatury przedmiotu znane są przypadki tzw. kancerogenności ciała obcego, wynikające nie z jego właściwości chemicznych, a fizycznych, takich jak kształt, wielkość, ładunek powierzchniowy i inne [12]. Wysoko-karbonizowane włókna węglowe nie wchodzi w reakcje z otaczającym środowiskiem, natomiast występujące w tkankach naprężenia powodują ich fragmentację wzdłuż osi włókna. Mniejsze fragmenty włókien dostają się do wnętrza komórek fagocytycznych²⁾. Mogą wówczas wędrować poza obszar implantacji, najprawdopodobniej aż do miejscowych węzłów chłonnych. Większe fragmenty pozostają w miejscu wszczepu, są jednak słabo związane z tkankami.

Inaczej wygląda sytuacja w przypadku amorficznych włókien węglowych. Wiele doświadczeń opisywanych w literaturze przedmiotu potwierdza przypuszczenia, że włókna te lub ich fragmenty mogą stanowić podłoże do kierunkowego narastania tkanki łącznej. O biogodności włókien amorficznych decyduje oddziaływanie ze środowiskiem biologicznym na poziomie atomowym. Procesy takie jak utlenianie włókna zaczynają się od jego wnętrza, powodując rozpad na drobne cząstki. Cząstki te mogą ulegać trawieniu wewnątrzkomórkowemu, stając się jednocześnie coraz bardziej dostępne dla płynów ustrojowych. Włókno integruje się z łatwo otaczającymi je tkankami i jest z nimi biogodne.

Biozgodna włóknista forma węgla jest materiałem implantacyjnym o dużych możliwościach [19, 35]. Wynikają one z natury powierzchni węgla, którą można modyfikować w szerokim zakresie, np. wprowadzając ugrupowania tożsame z tymi, które występują w białku. Z włókien węglowych można wytworzyć tzw. włókninę węglową – materiał stosowany do leczenia ubytków tkanek.



Rys. 7.5. Włókna węglowe: a) zdjęcia mikroskopowe; b) przekrój włókna.
Zaadaptowane z [48]. Copyright 2005, Elsevier

Włókna węglowe są powszechnie stosowane do wytwarzania kompozytów o bardzo dobrych właściwościach mechanicznych. Znalazły one zastosowanie w przemyśle lotniczym, motoryzacyjnym, w sporcie i rekreacji (np. rakiety tenisowe, kajaki). Dodatkowo, kompozyty wzmacniane włóknami węglowymi należą do grupy materiałów, które wykazu-

²⁾ Komórki fagocytyczne – komórki mające zdolność pochłaniania i niszczenia bakterii, pierwotniaków, obumarłych komórek, resztek komórek i tkanek oraz deponowania w swym wnętrzu cząstek kurzu, drobnych obcych ciał, barwników i kryształoidów.

ją duże podobieństwo do budowy i właściwości niektórych żywych tkanek. Z tego względu mogą odgrywać rolę implantów zdolnych do zespalania, wypełniania lub zastępowania tych tkanek. Kompozyty włókniste znalazły zastosowanie głównie jako podłoże do hodowli tkankowej oraz w chirurgii kostnej jako materiały spełniające funkcje biomechaniczne. Istotną cechą kompozytów włóknistych, zwłaszcza w przypadku zastosowań w chirurgii kostnej, jest możliwość modelowania ich właściwości mechanicznych oraz biologicznych [35]. Za własności mechaniczne materiału odpowiadają takie czynniki, jak udział i rodzaj włókien, ich ułożenie przestrzenne w matrycy oraz adhezja na granicy faz matryca–włókno. Właściwości biologiczne wynikają z rodzaju materiału, z którego wykonano włókna i osnowę. Jako osnowę stosuje się materiał węglowy lub tworzywo sztuczne. Wymóg biogodności dotyczy wszystkich komponentów kompozytu. Kompozyty typu węgiel–węgiel charakteryzują się podwyższoną wytrzymałością i odpornością na pękanie w stosunku do materiałów węglowych niebędących kompozytami. Są również bardziej odporne na wstrząs cieplny. Otrzymywanie kompozytu węgiel–węgiel jest procesem wieloetapowym. Materiałem wyjściowym jest kompozyt typu włókno węglowe w matrycy polimerowej lub innej, będącej prekursorem osnowy węglowej. Stosuje się głównie żywice fenolowo-formaldehydowe oraz paki węglowe, będące stałą pozostałością po destylacji smoły pogazowej w procesie przerobu ropy naftowej. Kompozyt typu włókno węglowe–polimer poddaje się obróbce termicznej, w wyniku której osnowa polimerowa jest przekształcana w porowatą strukturę węglową. Otrzymany kompozyt węgiel–węgiel poddaje się tzw. impregnacji, czyli wzbogaceniu osnowy węglowej. Kompozyt można dosycić prekursorem osnowy (np. żywicą fenolowo-formaldehydową) lub zastosować metodę chemicznego osadzania z fazy gazowej, wykorzystując gazy bogate w węgiel, np. metan, propan, propylen. Po impregnacji materiał poddaje się ponownej karbonizacji. Proces impregnacji i zwęglania można powtarzać kilkakrotnie, aż do otrzymania materiału o pożądanych właściwościach. Przy odpowiednio dobranych warunkach można otrzymać materiał o charakterze krystalicznym lub amorficznym. Kompozyty typu węgiel–węgiel znalazły zastosowanie w inżynierii tkankowej jako materiał na podłoża do hodowli komórkowych oraz w ortopedii i chirurgii szczękowo-twarzowej, głównie jako materiał na śruby, gwoździe i płytki zespalające. Jedną z ważniejszych cech warunkujących prawidłowe działanie implantu w środowisku biologicznym jest zdolność łączenia się z otaczającą tkanką. Kompozyty węgiel–węgiel nie wykazują cech bioaktywnych. Wytworzenie połączenia między implantem a otaczającym go środowiskiem biologicznym ma charakter ściśle mechaniczny, wykorzystujący chropowatość i duże rozwinięcie powierzchni oraz wielkość i rozmieszczenie porów, przez które może przerastać tkanka kostna. Obecnie trwają prace nad modyfikacją powierzchni kompozytu węgiel–węgiel za pomocą hydroksyapatytu w celu nadania mu cech bioaktywności.

Kompozyty typu włókno węglowe–polimer stanowią jedną z najbardziej perspektywicznych grup materiałów znajdujących zastosowanie w medycynie. Wykazują one zróżnicowaną budowę i właściwości, co sprawia, że niektóre z nich są biostabilne, a inne ulegają resorpcji. W przypadku polimerów zasadniczy problem polega na ich niedostatecznych właściwościach wytrzymałościowych. Polimery z powodzeniem można stosować do rekonstrukcji tkanek miękkich, gdzie głównym kryterium jest elastyczność porównywalna z zastępowaną tkanką. Natomiast polimery, poza nielicznymi wyjątkami, nie są w stanie sprostać wymaganiom stawianym materiałom przy zespalaniu tkanki kostnej. W tablicy 7.1 porównano właściwości mechaniczne kości i niektórych biogodnych polimerów.

Tablica 7.1

Właściwości mechaniczne niektórych tkanek i polimerów

Materiał	Moduł Younga [GPa]	Wytrzymałość na rozciąganie [MPa]
Kość zbita (w kierunku równoległym)	17,7	133
Kość zbita (w kierunku prostopadłym)	12,8	52
Kość gąbczasta	0,4	7,4
Szkliwo	84,3	10
Chrząstka włóknista	0,16	10,4
Polietylen	0,88	35
Politetrafluoroetylen	0,5	27,5
Poli(metakrylan metylu)	2,55	59
Poli(tereftalan etylenu)	2,85	61
Polieteroeteroketon	8,3	139
Polisulfon	2,65	75
Polilaktyd	1,9	32,5
Poli(laktyd/glikol)	1,5	21,4
Żywica epoksydowa	5,0	50

Zbrojenie polimerów włóknami węglowymi znacznie poprawia ich właściwości mechaniczne, a co bardzo istotne, w zależności od liczby i orientacji włókien pozwala sterować tymi właściwościami. Na przykład wytrzymałość na rozciąganie polisulfonu wzmocnionego włóknem węglowym anizotropowo wynosi 94,2 MPa, natomiast wzmocnionego jednokierunkowo – aż 497 MPa. W porównaniu z czystym polimerem jest to ponad sześciokrotny wzrost wartości wytrzymałości na rozciąganie. Dla innych polimerów różnice te mogą być jeszcze większe i wynikają z oddziaływań pomiędzy osnową a zbrojeniem.

Kompozyty o osnowach z polimerów termoutwardzalnych (np. z żywicy epoksydowych) wytwarza się najczęściej metodą ciekłej impregnacji. Włókna węglowe w postaci taśm, tkanin, mat lub splotów przesysa się ciekłym roztworem składników tworzących żywicę. Żywicę poddaje się utwardzaniu, uzyskując w ten sposób laminaty (prepregi), które następnie łączy się ze sobą i sprasowuje w odpowiednich formach. Tą metodą uzyskuje się kompozyty wzmocnione jednokierunkowo (1D), w dwóch kierunkach (2D) lub o anizotropowym ułożeniu włókien. Z polimerów termoplastycznych kompozyty otrzymuje się głównie metodą wtrysku. Niestety, metoda ta pozwala na otrzymanie materiału o włóknach krótkich (do kilku mm), o anizotropowym ułożeniu, co wpływa na obniżenie parametrów wytrzymałościowych. Jej zaletą natomiast jest duża powtarzalność właściwości otrzymywanych kompozytów.

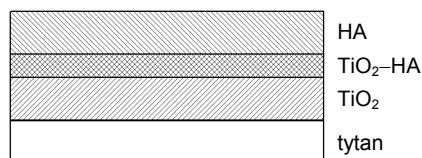
W chwili obecnej kompozyty polimerowe wzmocniane włóknami węglowymi znajdują zastosowanie jako: podłoża do hodowli tkanek; implanty zespalające w chirurgii kostnej (śruby zespalające, elementy endoprotezy stawów); elementy konstrukcyjne stabilizatorów zewnętrznych i sprzętu rehabilitacyjnego [11, 54].

7.6. Modyfikacja powierzchni implantów

Biozgodność implantów metalicznych, z materiałów węglowych oraz ceramicznych można znacznie podwyższyć poprzez naniesienie na ich powierzchnię cienkiej warstwy z innego materiału, np. hydroksyapatytu (HA) lub węgla. Własności otrzymanych w ten sposób materiały będą łączyć w sobie wysoką wytrzymałość mechaniczną z bardzo dobrą zgodnością biologiczną.

Przemysłowym sposobem nanoszenia hydroksyapatytu na powierzchnię implantu jest metoda plazmowa. Jako surowiec stosuje się hydroksyapatyt w postaci drobnych granulek (20–185 μm), które przy dużej szybkości strumienia plazmy są osadzane na powierzchni implantu. Granulki hydroksyapatytu pod wpływem wysokiej temperatury palnika plazmowego ulegają częściowemu stopieniu. Na ich powierzchni powstaje warstwa amorficzna, natomiast we wnętrzu pozostaje krystaliczny niestopiony hydroksyapatyt. Uzyskane w ten sposób powłoki mają grubość od 50 do 200 μm i są niejednorodne pod względem składu fazowego. Obok hydroksyapatytu zawierają inne fosforany np. α i β TCP, amorficzne fosforany wapnia, niekiedy tlenek wapnia, a w przypadku implantów tytanowych również CaTiO_3 . W przypadku implantów chirurgicznych wymaga się, aby stosunek Ca/P znajdował się w przedziale 1,67–1,76 oraz aby faza krystaliczna hydroksyapatytu stanowiła nie mniej niż 45%, inne fazy krystaliczne nie więcej niż 5%, resztę zaś faza amorficzna. Powłoki hydroksyapatytowe można uzyskać również innymi metodami, np. za pomocą elektroforezy lub poprzez rozpylanie jonowe, metodą łuku elektrycznego bądź ablacji laserowej [4, 11].

Dodatkowo implanty tytanowe można pokryć warstwą dwutlenku tytanu. Dopiero na taką warstwę nanosi się hydroksyapatyt, w efekcie czego powstaje mieszana warstwa pośrednia TiO_2 –HA, na której formuje się powłoka hydroksyapatytowa (rys. 7.6). Obecność warstwy z dwutlenku tytanu i mieszanej warstwy TiO_2 –HA sprawia, że otrzymana powłoka hydroksyapatytowa jest silniej związana z powierzchnią implantu. Dodatkowo warstwa TiO_2 stanowi powłokę chroniącą tytan przed korozją [43].

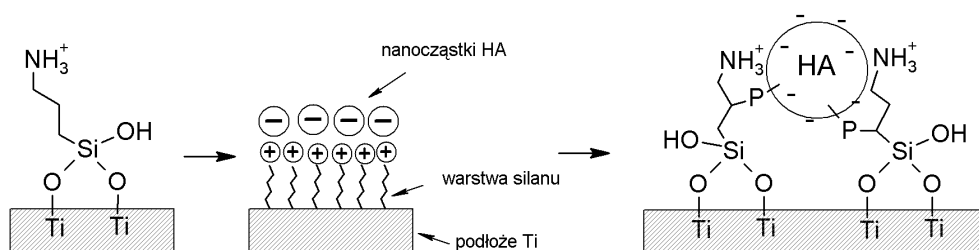


Rys. 7.6. Kolejność powłok na tytanie

Innym przykładem jest modyfikacja powierzchni implantu tytanowego za pomocą 3-aminopropylotrietoksylanu. Na tak przygotowane podłoże nanoszono cząstki hydroksyapatytu [44]. W wyniku zastosowania takiej procedury otrzymano powłokę HA połączoną z podłożem za pomocą wiązań chemicznych, dzięki czemu cała struktura jest dużo bardziej stabilna biologicznie i mechanicznie. Sposób wiązania nanocząstek HA z podłożem tytanowym pokazano na rys. 7.7.

Najczęściej hydroksyapatytem są pokrywane trzpienie endoprotez stawu biodrowego – w takiej sytuacji osadzenie endoprotezy nie wymaga użycia cementu mocującego implant. Hydroksyapatytem pokrywa się również implanty stomatologiczne w części, która bezpośrednio styka się z tkanką. Obecność powłoki HA poprawia osteointegrację implantu, powodując jego szybkie wrastanie w otaczające go tkanki. Opublikowane wyniki badań dotyczących wpływu powłok hydroksyapatytowych na zachowanie się implantu w śród-

wisku biologicznym w większości są pozytywne. Pokrycie HA powoduje, że implanty lepiej adaptują się w ubytkach, są bardziej biogodne, mają lepsze połączenie z kością. Na ogół implanty z powłoką HA są bardziej odporne na obluzowania, dzięki czemu czas ich funkcjonowania jest dłuższy. Powłoki HA zabezpieczają implanty wykonane z metali przed korozją. Szybkość resorpcji hydroksyapatytu zależy od umiejscowienia implantu: gdy implant nie ma kontaktu z kością (np. w przestrzeniach szpikowych), jest wyższa, natomiast gdy implant przylega do kości resorpcja – jest znikoma.



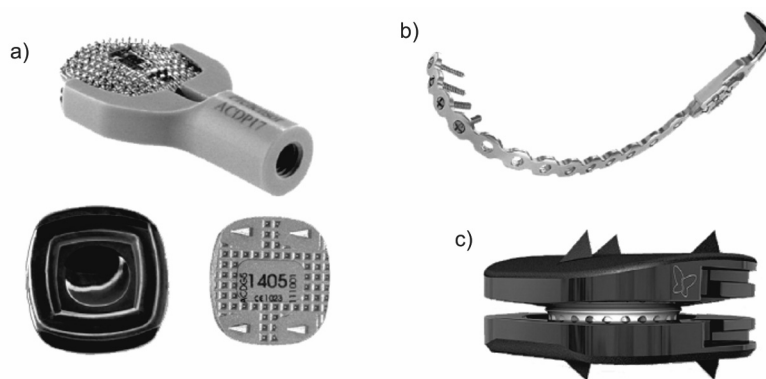
Rys. 7.7. Chemiczne wiązanie nanocząstek HA z podłożem tytanowym

Oprócz powłok hydroksyapatytowych w medycynie stosowane są często powłoki węglowe. Z dużym zainteresowaniem spotykają się zwłaszcza powłoki z węgla pirolitycznego oraz z węgla o strukturze diamentu. Węgiel w postaci powłok i cienkich warstw jest wytwarzany różnymi metodami, fizycznymi i chemicznymi, w różnych strukturach krystalicznych (grafit, diament, węgiel szklopodobny, węgiel amorficzny, węgiel turbostratyczny). Węgłem pokrywa się wszystkie grupy materiałów (metale, stopy, ceramikę, materiały organiczne). Sposób wytwarzania powłok węglowych ma zasadniczy wpływ na ich właściwości.

Węgiel pirolityczny. Warstwy wykonane z węgla pirolitycznego odznaczają się dużą biogodnością z krwią, dlatego ich stosowanie w medycynie zaczęło się od pokryć nanoszonych na sztuczne zastawki serca. Biogodność węgla pirolitycznego z krwią wynika z jego właściwości powierzchniowych, takich jak zdolność do tworzenia statycznego ładunku powierzchniowego i wysoka gładkość powierzchni, oraz faktu, że adsorbuje się tylko jedno białko – albumina, która jest inhibitorem procesu zakrzepowego. Węgiel pirolityczny oprócz wysokiej biogodności charakteryzuje się dużą odpornością na ścieranie oraz możliwością deformacji plastycznej, co zapobiega kruchemu pękaniu w czasie eksploatacji implantu. W przypadku nanoszenia warstw węgla pirolitycznego na elementy sztucznych zastawek serca do surowca, z którego wytwarza się powłokę, dodaje się również związki krzemu. Dodatek krzemu znacznie poprawia twardość i odporność powłoki na ścieranie. Obok zastosowań w kardiologii węgiel pirolityczny jest z powodzeniem stosowany jako pokrycie ortopedycznych implantów metalicznych lub ceramicznych. Nanoszenie powłok węglowych na endoprotezy spełnia następujące funkcje: poprawia właściwości trybologiczne, zmniejsza zużycie przez ścieranie, obniża tarcie powierzchni ślizgowych oraz zwiększa biogodność. Warstwy węgla pirolitycznego otrzymuje się drogą rozkładu termicznego surowców bogatych w węgiel, np. acetyleny lub poliolefiny. Mikrostruktura tak otrzymanej warstwy charakteryzuje się laminarną budową, zbliżoną do grafitu (hybrydyzacja sp^2), jednak o mniejszym stopniu uporządkowania. Większość węgla pirolitycznego charakteryzuje się tzw. strukturą turbostratyczną. W strukturze grafitu warstwy grafenowe tworzą trójwymiarowo uporządkowane stosy. Takie rozmieszczenie oznacza, że kolejne warstwy nie tylko są ułożone równoległe i w tej samej odległości, lecz każda z nich zajmuje dokładnie określoną pozycję względem warstw sąsiadujących. Struktura turbostratyczna

różni się od struktury grafitu całkowitym brakiem koordynacji między sąsiadującymi warstwami, co można przedstawić jako ich przesunięcie lub skręcenie względem siebie. Konsekwencją braku koordynacji między warstwami jest większa niż w graficie odległość międzywarstwowa. Węgiel pirolityczny jest zbudowany z niewielkich krystalitów węgla turbostratycznego, pomiędzy którymi występują obszary silnie zdefektowane. Sposób ułożenia krystalitów jest chaotyczny, dzięki czemu węgiel pirolityczny charakteryzuje się wysoką twardością i małą ścieralnością.

Węgiel diamentopodobny (DLC – *Diamond-Like-Carbon*). Coraz częściej do pokrywania implantów stosuje się powłoki zbudowane z atomów węgla o hybrydyzacji sp^3 , tzw. powłoki diamentopodobne. Dzięki obojętności chemicznej oraz nieprzepuszczalności dla cieczy warstwy diamentopodobne stanowią zabezpieczenie korozyjne implantów, tworząc barierę dyfuzyjną. Stosuje się je do pokrywania materiałów metalicznych i organicznych, jak np. poliuretany, poliwęglany, poliolefiny. Pokrycia diamentopodobne znajdują zastosowanie w kardiologii (sztuczne zastawki) oraz w chirurgii ortopedycznej. Na rys. 7.8 pokazano przykładowe implanty z pokryciem z węgla diamentopodobnego.



Rys. 7.8. Implanty pokryte węglem diamentopodobnym: a) implant kręgów szyjnych, widok z góry i dołu oraz widok powierzchni pokrytej warstwą DLC (czarna); b) implant szczęki zakończony głową mocującą pokrytą warstwą DLC; c) implant kręgów szyjnych pokryty warstwą DLC.

Zaadaptowane z [25]. Copyright 2013, Elsevier

Węgiel diamentopodobny ma strukturę, w której atomy węgla, podobnie jak w diamentach, mają hybrydyzację sp^3 , natomiast w przeciwieństwie do diamentu DLC zawiera liczne defekty. Zwykle DLC zawiera wodór (od 10 do 60%), który znacząco wpływa na jego właściwości. Znana jest też struktura, w której występuje tylko 1% wodoru. Węgiel diamentopodobny może być również modyfikowany innymi pierwiastkami (azot, krzem, metale), zachowując przy tym swoją macierzystą strukturę. Wprowadzenie innego pierwiastka ma na celu obniżenie stosunkowo wysokich naprężeń wewnętrznych lub zredukowanie energii powierzchniowej w celu zmniejszenia współczynnika tarcia. Po raz pierwszy cienkie warstwy diamentopodobne wytworzono z wiązki jonów C^+ skierowanych polem elektrycznym na ujemnie naładowane podłoże. W chwili obecnej istnieje wiele technik wytwarzania takich warstw, między innymi metoda wykorzystująca podwójną wiązkę jonową węglowo-argonową, metoda implantowania jonów, metoda napyłania z wykorzystaniem pola elektrycznego o częstotliwości radiowej, metoda wyładowania w łuku elektrycznym, metoda ablacji laserowej czy metoda chemicznego osadzania z fazy gazowej ze wspomaganie plazmowym. Jako źródło węgla stosuje się różnego rodzaju węglowodory.

8. ŁĄCZENIE TKANEK. CEMENTY KOSTNE. KLEJE. NICI CHIRURGICZNE

8.1. Cementy kostne

Współczesna chirurgia korzysta często z cementów kostnych. Podobnie jak cementy stomatologiczne, cementy kostne są preparatami dwuskładnikowymi (proszek i płyn) o bardzo zróżnicowanym składzie chemicznym. Rolę cementów kostnych można sprowadzić do dwóch zasadniczych zastosowań:

- zespalanie implantu z kością lub implantu z implantem;
- wypełnianie ubytków kostnych w chirurgii rekonstrukcyjnej i plastycznej.

Podstawowym zastosowaniem cementów jest obecnie mocowanie endoprotez. Cement kostny spełnia bardzo ważną funkcję w stabilizowaniu endoprotezy. Oprócz biogodności spoiwo to musi wykazywać odpowiednie właściwości mechaniczne, ponieważ w czasie poruszania stawem przenosi obciążenia z implantu na kość. Dodatkowo materiał, z którego wykonano cement, powinien wykazywać zdolność kościotwórczą.

8.1.1. Cementy akrylanowe

Najbardziej popularnymi cementami kostnymi są cementy akrylanowe, będące polimerami metakrylanu metylu (PMMA). Proszek używany do otrzymania cementu akrylanowego zawiera polimer w postaci drobnych kulek (1–125 μm , co ułatwia jego rozpuszczanie w monomerze), inicjator polimeryzacji (zazwyczaj nadtlenek benzoilu w ilości 0,75–2,7% wag.) oraz środki dające kontrast radiologiczny (siarczan baru lub dwutlenek cyrkonu). W skład płynu wchodzi: monomer, tj. metakrylan metylu, aktywator (amina trzeciorzędowa: *N,N*-dimetylo-*p*-toluidyna) oraz inhibitory zapobiegające polimeryzacji monomeru w czasie przechowywania (hydrochinon, kwas askorbinowy). Akrylanowe cementy kostne są utwardzane po zmieszaniu obydwu składników w proporcji wagowej proszku do płynu 2:1, w wyniku reakcji polimeryzacji rodnikowej inicjowanej nadtlakiem benzoilu i *N,N*-dimetylo-*p*-toluidyną. W czasie wiązania cementu wydzielają się znaczne ilości ciepła. Czas wiązania cementu jest z reguły krótszy niż 15 minut. Obecność w cementach BaSO_4 lub ZrO_2 powoduje niewielki spadek jego wytrzymałości, jednak zawartość tych związków w granicach 10% jest konieczna dla uzyskania dostatecznego kontrastowania w kontrolnych badaniach radiologicznych [46, 60].

Do niektórych cementów wprowadza się antybiotyki, które są uwalniane na drodze dyfuzji w miejscu wszczepu. Szybkość uwalniania leku zależy od porowatości cementu

i gładkości jego powierzchni. Należy jednak pamiętać, że w czasie wiązania cementu następuje duży wzrost temperatury, zatem antybiotyk może ulec dezaktywacji lub zniszczeniu. Z tego względu praktyczne zastosowanie znalazły jedynie cementy z gentamycyną.

Cementy akrylanowe są uważane za biogodne, pomimo toksyczności składników i wydzielania się ciepła w czasie wiązania. W utwardzonym cemencie pozostaje 4–7% nieprzereagowanych monomerów. Większa część monomerów ulega stopniowemu uwalnianiu do krwi, gdzie jest metabolizowana, niewielka ilość nie zostaje wymyta przez płyny fizjologiczne i pozostaje w polimerze. Nadtlenek benzoilu ulega w czasie procesu polimeryzacji całkowitej przemianie do nieszkodliwego kwasu benzoesowego, natomiast uważana za silnie toksyczną *N,N*-dimetylo-*p*-toluidyna pozostaje w cemencie przez lata bez uwalniania się [5].

Wydzielające się w czasie wiązania cementu ciepło może powodować nekrozę komórek. Zapobiega się temu, chłodząc masę cementu płynem fizjologicznym. Skurcz polimerizacyjny i nekroza komórek wokół implantu powodują powstanie szczeliny między cementem a endoprotezą. Z czasem szczelina zarasta tkanką włóknistą, nie jest to jednak sztywne połączenie i nie zapobiega pękaniu cementu. Z tego powodu często istnieje konieczność wymiany endoprotezy na skutek jej obluźowania.

8.1.2. Cementy wapniowo-fosforanowe

Pierwsze cementy wapniowo-fosforanowe uzyskano z proszku zawierającego $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ (TTCP) i CaHPO_4 (DCP). Po zmieszaniu z wodą powstaje hydroksyapatyt (HA). Wiązanie cementu zachodzi więc na skutek rozpuszczania jednych fosforanów (TTCP i DCP) i strącania innych (HA). Powstały hydroksyapatyt może być stechiometryczny lub zubożony w wapń. Zależy to od stosunku molowego zastosowanych fosforanów oraz od pH środowiska. W tablicy 8.1 zebrano biogodne fosforany wapnia stręcane z wodnych roztworów w temperaturze pokojowej lub w temperaturze organizmu człowieka.

Tablica 8.1

Biozgodne fosforany wapnia

Stosunek Ca/P	Wzór chemiczny	Skrót nazwy	Nazwa
1	$\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	DCPD	dwuwapniowy fosforan dwuwodny
1,33	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	OCP	ośmiowapniowy fosforan
1,5	$\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$	CDHA	hydroksyapatyt zubożony w wapń
1,67	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	PHA	hydroksyapatyt strącany
2,0	$\text{Ca}_9(\text{PO}_4)_4,5(\text{CO}_3)_{1,5}(\text{OH})_{1,5}$	HCHA	hydroksyapatyt węglanowy

Cementy wapniowo-fosforanowe w czasie wiązania nie wykazują ani skurczu, ani ekspansji. Nie obserwuje się również wzrostu temperatury, czyli nie mają negatywnych cech, jakie posiadają cementy akrylanowe. Dodatkowo wiążą *in situ*, są biogodne z kością oraz mogą być dostarczane jako materiał do iniekcji, dzięki czemu istnieje możliwość precyzyjnego wypełnienia ubytku. W warunkach fizjologicznych cementy te wiążą z wytworzeniem hydroksyapatytu podobnego do apatytu biologicznego, dzięki czemu po dłuższym okresie dochodzi do resorpcji cementu i zastępowania go nową tkanką kostną.

Właściwości mechaniczne cementów wapniowo-fosforanowych są jednak niewystarczające do pracy w miejscach narażonych na duże naprężenia. Prowadzi się badania nad możliwością otrzymywania kompozytów organiczno-nieorganicznych o lepszych właściwościach mechanicznych. Szczególny nacisk kładzie się na badania dotyczące możliwości wprowadzania antybiotyków do tego typu cementów [11].

8.2. Kleje

Kleje to substancje stosowane do łączenia tkanek miękkich, zatem powinny przylegać do mokrych tkanek i tworzyć z nimi silne wiązania oraz mieć zdolność gojenia ran i regeneracji tkanek. Kleje stosowane do łączenia tkanek to substancje polimerowe, naturalne lub syntetyczne. Do klejów pochodzenia naturalnego zalicza się klej na bazie fibrynogenu. **Fibrynogen** jest to białko produkowane w wątrobie, które uczestniczy w procesie tworzenia skrzepu. Typowy klej zawiera liofilizowany fibrynogen pochodzenia ludzkiego oraz trombinę (enzym osocza powodujący przyspieszenie krzepnięcia krwi). Po zmieszaniu obydwu składników następuje przemiana rozpuszczalnego fibrynogenu w nierozpuszczalną fibrinę. Kleje tego typu mogą zawierać wypełniacze w postaci fragmentów kości czy fosforanów wapnia i dodatki, np. antybiotyki. Zaletą pochodnych fibrynowych jest związana z ich biologicznym pochodzeniem niska toksyczność związków powstających w procesie biodegradacji. Dzięki temu możliwe jest zastosowanie klejów fibrynowych w tkankach o większym stopniu ukrwienia, jak np. tkanka mięśniowa, płuca, serce. Pochodzenie biologiczne stanowi jednak również wadę pochodnych fibrynowych, ponieważ wiąże się z ryzykiem przeniesienia wirusów, takich jak HIV czy wirusów zapalenia wątroby. Aby wyeliminować ryzyko zakażenia, klej można wytwarzać na bazie krwi pacjenta.

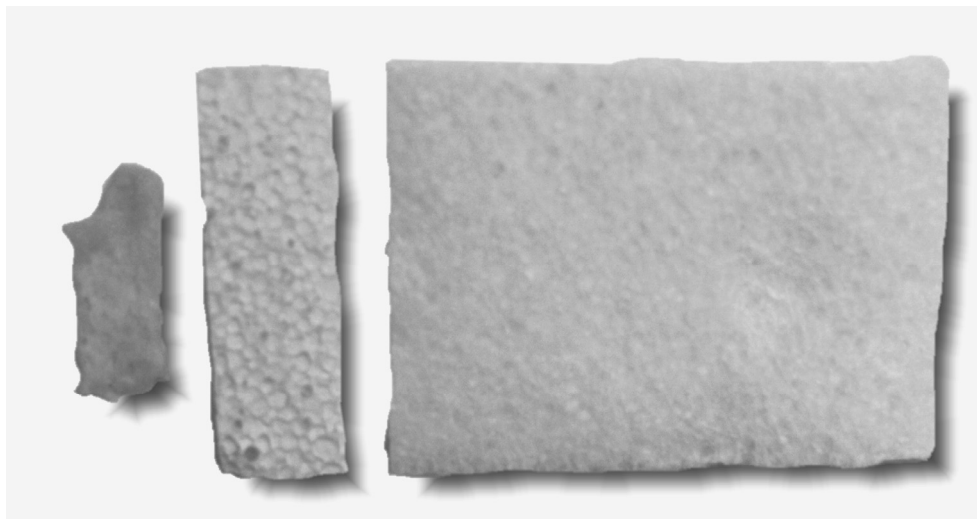
Podejmowane są próby zastosowania do otrzymywania klejów tkankowych innych substancji naturalnych. Pewne gatunki ukwiałów i małży potrafią wydzielać ciekłe białka (posiadające ugrupowania kwasowe) oraz enzymy powodujące ich usieciowanie. Ze względu na działanie w środowisku wodnym budzą one duże zainteresowanie badaczy, jako potencjalny materiał do łączenia tkanek. Innym przykładem jest materiał na bazie żelatyny z dodatkiem rezorcyny, który po dodaniu formaliny ulega usieciowaniu po około 30 sekundach. Jego ograniczone zastosowanie wynika z problemów związanych z toksycznością tego preparatu.

Syntetyczne kleje tkankowe to polimery cyjanoakrylanowe. Cyjanoakrylany to estry kwasu cyjanoakrylowego. Powstają w reakcji syntezy, w której otrzymuje się prepolimer, ten zaś zostaje poddany działaniu wysokiej temperatury, wskutek czego rozpada się do postaci płynnej, złożonej z licznych monomerów. W tej formie jest dostępny jako produkt medyczny. Płynny monomer polimeryzuje gwałtownie w obecności wody lub w wilgotnym środowisku tkanek, tworząc długie łańcuchy polimerowe. Wadą klejów cyjanoakrylanowych jest toksyczność powodowana przez produkty rozpadu (m.in. formaldehyd, cyjanowodór i jego sole). Estry metylowe i etylowe wykazują bardziej nasilone działanie toksyczne na tkanki, natomiast estry o dłuższych łańcuchach (butylowe, oktylowe) wolniej ulegają degradacji, w związku z czym charakteryzują się mniejszą toksycznością.

Kleje cyjanoakrylanowe są stosowane do łączenia ran ciętych skóry; w chirurgii okulistycznej są powszechnie wykorzystywane w leczeniu owrzodzeń i perforacji rogówki [53].

Wygodnym rozwiązaniem jest gotowy do użycia opatrunek chirurgiczny, będący połączeniem kleju fibrynowego i siatki kolagenowej (rys. 8.1). Stosuje się głównie w czasie interwencji chirurgicznych do klejenia tkanek i powstrzymywania krwawień, niedających

się zatamować innymi metodami. W momencie zetknięcia się z krwawiącą raną składniki opatrunku rozpuszczają się i tworzą połączenie z jej powierzchnią. Składniki opatrunku są rozkładane enzymatycznie w ciągu 3–6 tygodni.



Rys. 8.1. Wchłaniany opatrunek chirurgiczny, od lewej: fragment po kontakcie z wodą; fragment, w którym widoczna strona jest nakładana na ranę; fragment widziany od strony zewnętrznej

8.3. Nici chirurgiczne

Nici chirurgiczne są powszechnie stosowane do łączenia tkanek miękkich. Mogą być wykonane z polimerów lub metali. Nici powinny się cechować dobrą wytrzymałością na rozciąganie, mieć stałe wymiary oraz strukturę powierzchni powodującą minimalne uszkodzenia tkanek w czasie szycia oraz minimalną reakcję tkankową. Odpowiednia elastyczność nici ułatwia szycie. Nici powinny wykazywać optymalną absorpcję płynów; duża nasiąkliwość nici może sprzyjać zakażeniu bakteryjnemu w środowisku rany [11, 20].

Nici mogą być produkowane w postaci pojedynczych włókien lub w postaci przędzy. Mogą być wchłanialne, biodegradowalne i nieulegające biodegradacji.

Materiałami do wyrobu nici nieulegającymi degradacji są poliestry, np. politereftalan etylenu (PET), poliolefiny, np. polipropylen oraz metale, np. stal nierdzewna, srebro.

Nici ulegające degradacji są wykonywane z materiałów pochodzenia naturalnego, jak jedwab, len i bawełna, oraz z materiałów syntetycznych, jak np. poliamidy, poliestry kwasu glikolowego i mlekowego.

Jedwab naturalny jest wytwarzany przez gąsienice jedwabników i składa się z białka o włókienkowej budowie – fibroiny. Nici jedwabne wykazują dużą wytrzymałość mechaniczną, umiarkowaną elastyczność i dobrą poręczność chirurgiczną. Ich wadą jest duża nasiąkliwość, którą eliminuje się, stosując specjalne techniki splatania lub pokrywając nici woskiem, parafiną lub silikonem. Nici ulegają degradacji i tracą swoje właściwości stopniowo, w czasie od roku do dwóch lat po założeniu szwów.

Nici lniane i bawełniane otrzymuje się z włókien preparowanych, odpowiednio, z lnu i bawełny. Są stosunkowo odporne na zrywanie oraz poręczne chirurgicznie, natomiast

mają nieregularną średnicę, wykazują dużą nasiąkliwość oraz powodują znaczny odczyn tkankowy.

Nici poliamidowe są wytwarzane głównie z poliamidu 6,6 i poliamidu 6. Nie są nasiąkliwe, wykazują nieznaczny odczyn tkankowy, ulegają powolnej degradacji – po około 2 latach tracą 25% wytrzymałości mechanicznej.

Nici bioresorbowalne (wchłanialne) wytwarza się z naturalnych polimerów, np. kolagenu oraz z polimerów syntetycznych, głównie pochodnych hydroksykwasów. Materiały te zostały omówione w rozdziale 9.

9. MATERIAŁY WRASTAJĄCE I RESORBOWALNE. MATERIAŁY BIODEGRADOWALNE

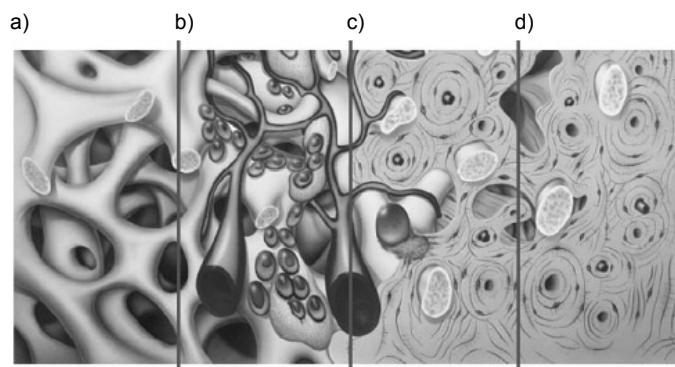
Materiały bioaktywne charakteryzują się zdolnością do przylegania bezpośrednio do tkanki miękkiej lub twardej, bez tworzenia zmodyfikowanej tkanki. Cecha ta umożliwia narastanie tkanki bezpośrednio na powierzchni implantu, co prowadzi ostatecznie do wrastania implantu, czyli utworzenia tkanki w obrębie porowatej mikrostruktury implantu. Z kolei materiały bioresorbowalne cechuje zdolność do zanikania w środowisku biologicznym drogą rozpuszczania się lub na skutek aktywności komórkowej (np. trawienie enzymatyczne). Należy zauważyć, że obok materiałów bioresorbowalnych, których produkty rozkładu występują naturalnie w organizmie, stosuje się również materiały biodegradowalne. Materiały biodegradowalne, podobnie jak materiały bioresorbowalne, ulegają rozkładowi w wyniku specyficznej aktywności systemu biologicznego, lecz produkty ich degradacji niekoniecznie występują naturalnie w organizmie. Istotne jednak jest, aby wszystkie produkty degradacji były nieszkodliwe dla organizmu.

9.1. Materiały bioaktywne i bioresorbowalne stosowane w chirurgii kości

Bioaktywne materiały stosowane w chirurgii mogą być pochodzenia naturalnego lub syntetycznego. Przykładem naturalnego materiału bioaktywnego jest materiał Bio-Oss[®] opracowany przez firmę Geistlich Biomaterials. Jest to materiał otrzymywany z kości wołowych, z których część organiczna została całkowicie usunięta. Struktura mineralna materiału Bio-Oss[®] cechuje się wysoką porowatością, ma dużą powierzchnię wewnętrzną oraz działa jak rusztowanie, zapewniając wrastanie nowej kości w strukturę materiału. Naturalny skład chemiczny oraz struktura krystaliczna materiału Bio-Oss[®] zapewniają powolną resorpcję tego materiału przez osteoklasty w procesie naturalnej przebudowy kości. Na rys. 9.1 pokazano etapy wrastania implantu.

Przykłady syntetycznego materiału bioaktywnego to ceramika hydroksyapatytowa i korundowa, omówione w poprzednim rozdziale. Wrastanie tkanki w tego typu materiałach w dużym stopniu zależy od wielkości porów. Optymalne przerastanie tkanką kostną wykazują materiały o wielkości porów 100–500 µm. Porowatą strukturę materiałów ceramicznych można uzyskać różnymi metodami. Jedną z nich jest dodatek substancji, które zostają usunięte z masy ceramicznej, np. w trakcie procesu wypalania, pozostawiając określoną porowatość. Jako substancje porotwórcze stosuje się granulaty z wosków syntetycznych

o różnej wielkości ziaren. Inną metodą jest metoda pianowa, w której proszek ceramiczny miesza się ze sztucznie utworzoną pianą.



Rys. 9.1. Proces naturalnej odbudowy kości z zastosowaniem preparatu Bio-Oss®.
a) struktura materiału; b) rewaskularyzacja; c) odkładanie nowej tkanki; d) odbudowana tkanka.
Zaadaptowane z broszury reklamowej firmy Geistlich Biomaterials

Żadna z tych metod nie zapewnia kontroli nad wielkością i rozmieszczeniem porów. Inaczej jest w przypadku metody matrycy organicznej. Jako matrycę stosuje się polimero-we gąbki o określonej strukturze, które nasąca się masą ceramiczną. W ten sposób po wypaleniu otrzymuje się materiał ceramiczny ściśle odwzorowujący strukturę matrycy.

Ważnym materiałem bioaktywnym i bioresorbowalnym jest ceramika węglanowa, pochodzenia zarówno naturalnego, jak i syntetycznego. Węglany wapnia występują licznie w przyrodzie – w formach bezwodnych, uwodnionych oraz bezpostaciowych. W chirurgii kości z naturalnych węglanów wapnia zastosowanie znalazły szkielety koralowców madreporowych (rodzaj koralowców rafowych). Szkielety koralowców madreporowych zawierają węglan wapnia w postaci aragonitu (97–99%) oraz stront, magnez i potas (0,5%), fosforany (0,05%) i wodę (0,5%). Implanty wykonane ze szkieletów koralowców wykazują dobrą biogodność – zarówno w stosunku do mięśni, jak i kości – oraz dużą bioaktywność. Po wszczepieniu implant ulega resorpcji oraz wykazuje właściwości osteogeniczne (kościotwórcze), czego nie obserwuje się w przypadku implantów z ceramiki hydroksyapatytowej.

Rosnące zapotrzebowanie na materiały resorbowalne stosowane w chirurgii kości doprowadziło do opracowania metod otrzymywania syntetycznej ceramiki węglanowej o jakości medycznej. Przykładem może być niskotemperaturowe spiekanie strącanego aragonitu z dodatkiem soli litu lub otrzymywanie biomateriału węglanowo-fosforowego, w którym dodatek fosforanu trójwapniowego polepsza zdolności kościotwórcze. Opracowano również metodę otrzymywania porowatej ceramiki węglanowej, głównie poprzez wykorzystanie metody matrycy polimerowej. Porowate biomateriały mają odpowiednie właściwości mechaniczne i fizyczne, aby stanowić uzupełnienie ubytków tkanki kostnej. Dodatkowo ich stały proces resorpcji dostarcza jonów Ca^{2+} , które są niezbędne do wytworzenia nowej tkanki kostnej.

Wśród nowoczesnych materiałów stosowanych do wytwarzania implantów kości i korzeni zębów szczególnie ważne są szkła i materiały szkło-ceramiczne. Aktywność biologiczna tego typu materiałów jest wykorzystywana do wytwarzania wszczepów wrastających, a także resorbowalnych. Szkła o czynnej powierzchni mają tak dobrany skład chemiczny, aby mogły zachodzić reakcje chemiczne prowadzące do wiązania żywej tkanki

z ich powierzchnią. Szkła resorbowalne składają się z pierwiastków biorących udział w procesach metabolicznych organizmu. Pierwsze bioaktywne szkła zostały opracowane w latach 70. ubiegłego wieku. Należą one do układu $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ i znane są pod handlową nazwą Bioglass®. Materiał ten znalazł zastosowanie przy wypełnianiu ubytków kostnych, w protetyce ucha środkowego i jako implanty kości szczękowych. Jego właściwości zależą od zawartości tlenków Na_2O i CaO . Szkło o zawartości 50% SiO_2 i 20% lub więcej Na_2O staje się rozpuszczalne w środowisku biologicznym, zatem nie może służyć jako implant, natomiast może być użyte jako nośnik leków.

Później pojawiły się szkła fosforanowe, o składzie odpowiadającym minerałom: apatytowi fluorowemu ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$), whitlockitowi ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) i wollastonitowi (CaSiO_3). Materiały szkło-ceramiczne zawierające fosforany są stosunkowo kruche. Dodatek wollastonitu poprawia ich właściwości mechaniczne.

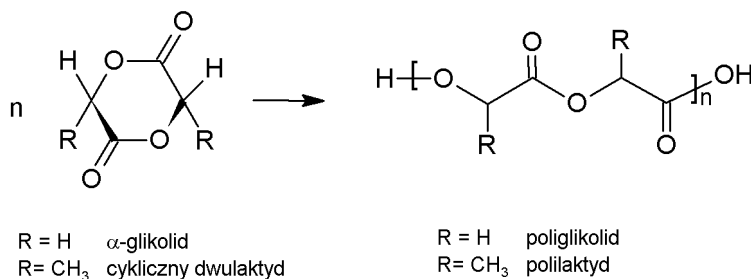
Niektórym z materiałów szkło-ceramicznych można nadawać kształt za pomocą metod stosowanych w mechanicznej obróbce metali. Aby materiał był obrabialny, musi zawierać płytki miki o określonych wymiarach i orientacji przestrzennej. Obrabialna szkło-ceramika o właściwościach bioaktywnych jest znana pod handlową nazwą BIOVERIT®. Zaletą tego typu materiałów jest to, że ostateczny kształt implantu jest nadawany przez chirurga.

Podobnie jak w przypadku ceramiki hydroksyapatytowej i korundowej, tworzenie się połączenia między materiałem szklanym lub szkło-ceramicznym a narastającą tkanką zależy od porowatości materiału. Porowate materiały szklane i szkło-ceramiczne otrzymuje się metodami podobnymi, do opisanych powyżej [11].

9.2. Biodegradowalne i bioresorbowalne materiały polimerowe

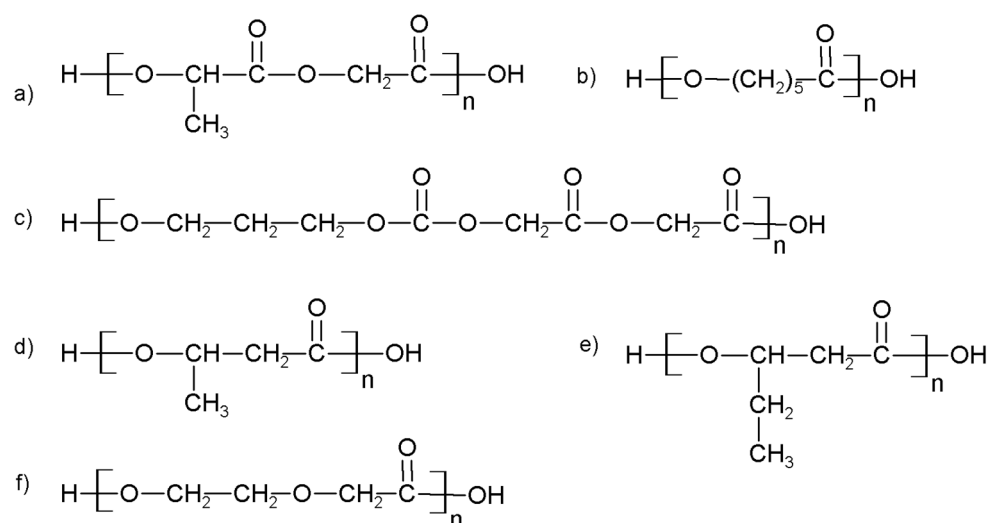
Z polimerowych materiałów resorbowalnych w medycynie stosuje się polimery kwasu glikolowego i kwasu mlekowego oraz ich kopolimery z kaprolaktonem i węglanem trójmetylu, poliortoestry, polibezwodniki, poliestroamidy oraz polidioksanon. Materiały te wykorzystuje się głównie do produkcji nici chirurgicznych, nitów, śrub, płytek kostnych, podłoży do systemów regeneracji tkanek, substytutów skóry, opatrunków, siatek chirurgicznych, zespołów jelitowych. Implanty z polimerów resorbowalnych powinny mieć udokumentowaną zgodność tkankową i znany czas całkowitej resorpcji, dostosowany do funkcji, jaką spełnia dany wszczep.

Polimery kwasu glikolowego (poliglikolidy) oraz polimery kwasu mlekowego (polilaktydy) o wysokich masach cząsteczkowych, mające właściwości mechaniczne odpowiednie do wyrobu implantów, są otrzymywane na drodze reakcji polimeryzacji z otwarciem pierścienia, odpowiednio, α -glikolidu lub cyklicznych dwulaktydów (rys. 9.2).



Rys. 9.2. Schemat otrzymywania poliglikolidu i polilaktydu

Polimery te oraz ich kopolimery służą najczęściej do wytwarzania nici chirurgicznych, które ulegają degradacji na drodze hydrolizy, a produkty ich rozkładu są nieszkodliwe i metabolizowane w cyklu kwasu cytrynowego. Znaczenie praktyczne znalazły do tej pory kopolimery glikolidu z węglanem trójmetylu (nici chirurgiczne Maxon) oraz polidioksanon. Nici wykonane z polidioksanonu charakteryzują się znaczną wytrzymałością w pierwszych tygodniach po implantacji, po 14 dniach obserwuje się 30% ubytek wytrzymałości, a całkowite wchłonięcie zachodzi po 6 miesiącach. Polihydroksyalkaniany (polihydroksymaślan i polihydroksywalerianian) oraz polimery na bazie węglanu tyrozyny i fumaranu propylenu są wciąż w fazie wprowadzania na rynek. Inną grupą polimerów, których znaczenie ciągle wzrasta, są elastomery poliuretanowe bazujące na monomerach o dużej biogodności. Przykłady innych polimerów bioresorbowalnych pokazano na rys. 9.3.



Rys. 9.3. Przykłady polimerów bioresorbowalnych: a) kopolimer laktydu z glikolidem; b) poli(ϵ -kaprolakton); c) kopolimer glikolidu z węglanem trójmetylu; d) polihydroksymaślan; e) polihydroksywalerianian; f) polidioksanon

9.3. Materiały stosowane na podłoża do hodowli tkankowych

Urazy, infekcje lub zmiany nowotworowe są typowymi przykładami sytuacji, które mogą doprowadzić do uszkodzenia lub utraty tkanek i narządów wewnętrznych. Drobne uszkodzenia mogą się zregenerować samodzielnie lub z pomocą niewielkiej interwencji chirurga. Duże ubytki wymagają wszczęcia implantu. Idealną sytuacją byłaby odbudowa zniszczonych tkanek. Zagadnieniem tym zajmuje się medycyna regeneracyjna, natomiast inżynieria tkankowa staje się głównym motorem rozwoju medycyny regeneracyjnej.

Inżynieria tkankowa skupia się na możliwościach połączenia komórek z biodegradowalnymi matrycami przestrzennymi, tak aby wytworzoną konstrukcję można było wszczepić w miejscu uszkodzenia.

Podstawowym źródłem komórek jest szpik kostny, w którym występują tzw. komórki prekursorowe. Komórki te mają praktycznie nieograniczoną zdolność odnawiania się i różnicowania w rozmaite tkanki. Z pobranego materiału wyodrębnia się komórki prekur-

sorowe, które następnie namnaża się w odpowiednich warunkach (tzw. proliferacja) lub bezpośrednio nanosi na matrycę przestrzenną. Budowa matrycy powinna umożliwiać przyłączenie się komórek do podłoża, proliferację, migrację komórek do wnętrza matrycy i ich różnicowanie. Po osiągnięciu pożądanej struktury następuje wszczepienie hodowli w miejscu, które wymaga regeneracji. Z czasem wszczepiona tkanka łączy się z otaczającymi ją tkankami, a matryca ulega biodegradacji.

Materiałami stosowanymi do wytwarzania podłoży do hodowli tkankowych są głównie polimery, materiały węglowe oraz ceramika [37, 42, 54]. Zastosowanie, głównie do regeneracji tkanki kostnej, znalazły również kompozyty organiczno-nieorganiczne. Obiecujące wyniki uzyskuje się dla kompozytu, w którym nanocząstki hydroksyapatytu są umieszczone w matrycy kolagenowej.

Biopolimery, np. kolagen czy kwas hialuronowy, mają korzystne właściwości, takie jak wysoka skuteczność przyłączania i namnażania komórek. Jednak słabe właściwości mechaniczne i potencjalne ryzyko przeniesienia chorób czynią je mniej atrakcyjnymi. Alternatywą są polimery syntetyczne, takie jak polifumarany, polilaktydy, poliglicydy i ich kopolimery oraz polikaprolakton.

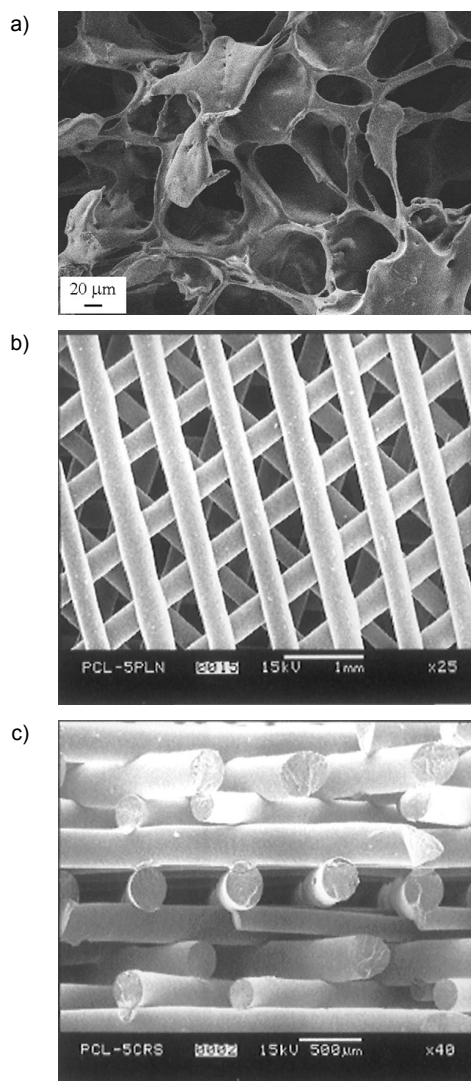
Matryca polimerowa musi mieć odpowiednią strukturę na poziomie, zarówno makroskopowym, jak i mikroskopowym, aby możliwe były adhezja, namnażanie komórek i ich migracja do wnętrza matrycy, aż do utworzenia trójwymiarowej struktury będącej odpowiednikiem naturalnej tkanki. Podłoża z polimerów biodegradowalnych wytwarza się głównie w postaci tkanin lub gąbek. Struktura taka umożliwia swobodny przepływ tlenu i metabolitów niezbędnych do rozwoju komórek oraz ułatwia integrację nowo powstającej tkanki z matrycą. Przykładową porowatą strukturę podłoża do hodowli tkankowej (w postaci gąbki), wykonaną z kopolimeru kwasu mlekowego i glikolowego, pokazano na rys. 9.4a. Widoczne są pory o wymiarach do 100 μm . Dalej, na rys. 9.4b i c widoczna jest struktura podłoża w postaci tkaniny wykonanej z włókien z polikaprolaktonu. Strukturę na poziomie mikro- i nanoskopowym można kontrolować, modyfikując warunki procesu otrzymywania polimerów, np. dokonując zmiany rozpuszczalnika.

Z dużym zainteresowaniem spotykają się również materiały hydrożelowe. Hydrożele złożone z kopolimerów akrylamidu z akrylanami i roztworów soli fizjologicznej stanowią bardzo dobre podłoża do hodowli komórek i tkanek. Ich głównymi zaletami są wysoka przepuszczalność tlenu i innych rozpuszczalnych w wodzie metabolitów, dobra biokompatybilność oraz właściwości fizyczne upodabniające je do tkanek miękkich. Dodatkowo, hodowlę na hydrożelu można umieścić w regenerowanym miejscu za pomocą iniekcji, co eliminuje konieczność przeprowadzania zabiegu chirurgicznego. Odpowiednio przygotowane hydrożele na bazie poli(glikolu etylenowego), poli(alkoholu winylowego) lub kopolimerów na bazie poli(tlenku etylenu) i poli(tlenku propylenu) stanowią doskonałe podłoża do hodowli tkanki chrzęstnej.

Stosowane są również materiały węglowe w postaci włókien oraz kompozytów węglowo-węglowych i węglowo-polimerowych. Charakteryzują się one dużą wytrzymałością i biogodnością oraz dużą zdolnością adhezji komórek.

Chociaż grupa stosowanych materiałów stale się powiększa, nadal istnieje problem niewystarczającej adhezji komórek i tkanek do podłoża. W celu poprawy adhezji tkanek do podłoża stosuje się te same związki, które są wykorzystywane do łączenia tkanek (kleje fibrynowe, cyjanoakrylowe). Aby poprawić adhezję komórek do podłoża oraz adhezję hodowli do otaczających ją tkanek po wszczepieniu, matrycę polimerową można również poddać modyfikacji chemicznej. Wprowadza się grupy funkcyjne, które mogą tworzyć wiązania ze związkami występującymi w komórkach i tkankach. Innym sposobem poprawy

adhezji podłoża jest metoda zainspirowana budową przyłg gekonów. Przyłgi te składają się z wypustek o grubości 200 nm, które tworzą uporządkowane struktury. Analogicznie, na powierzchnię podłoża nanosi się samoorganizujące się cząstki, np. nanorurki polipeptydowe, które tworzą równą warstwę przypominającą szczotkę. Taka struktura powoduje, że osadzone na podłożu komórki są zatrzymywane działaniem sił międzycząsteczkowych. Oddziaływania międzycząsteczkowe są słabe, jednak zastosowana technika sprawia, że sumaryczne oddziaływania są wystarczająco duże, aby unieruchomić komórkę na podłożu. Oprócz samoorganizujących się cząstek do wytworzenia podobnej struktury można wykorzystać metody fotolitograficzne.



Rys. 9.4. Zdjęcia z mikroskopu elektronowego podłoża do hodowli tkankowej:

a) w postaci gąbki. Zaadaptowane z [2]. Copyright 2010, Elsevier; b) w postaci tkaniny, widok z góry; c) w postaci tkaniny widok z boku. Zaadaptowane z [28]. Copyright 2000, Elsevier

Obecnie metody inżynierii tkankowej wykorzystuje się powszechnie w transplantologii. Możliwe jest odtwarzanie naskórka potrzebnego do autoprzeszczepów (leczenie rozległych oparzeń i przewlekłych owrzodzeń), fragmentów wątroby czy jelit. Rekonstrukcja zastawek serca z wykorzystaniem metod inżynierii tkankowej pozwala uniknąć wielu ograniczeń związanych z ich zastępowaniem chirurgicznym (jak incydenty zatorowo-zakrzepowe, odrzucenie czy zainfekowanie przeszczepianej tkanki). Jednym z najambitniejszych projektów badawczych w dziedzinie inżynierii tkankowej jest uzyskanie wytworzonego *in vitro* elementu filtrującego, zastępującego nerki. Największym osiągnięciem inżynierii tkankowej jest rekonstrukcja palca ludzkiego.

10. MATERIAŁY STOSOWANE W KARDIOLOGII I KARDIOCHIRURGII

W skład układu krążenia wchodzi serce oraz sieć naczyń rozprowadzających krew po całym organizmie. W kardiochirurgii i chirurgii naczyń do operacji naprawczych wykorzystuje się materiały syntetyczne i naturalne, które zastępują zniszczone fragmenty tkanek i narządów. Stosuje się również urządzenia wspomagające i zastępujące serce oraz płuca.

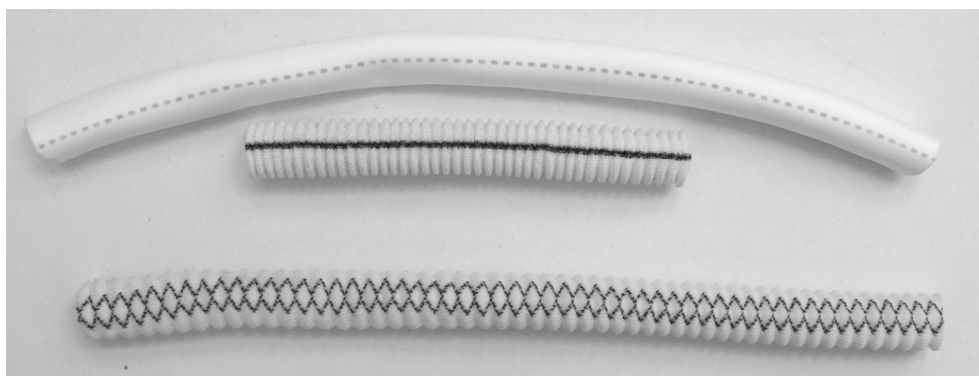
10.1. Naczynia krwionośne

Ściana naczynia tętniczego składa się z trzech warstw – błony wewnętrznej naczynia, warstwy środkowej (mięśniówka) oraz błony zewnętrznej (przydanka naczynia). Patologiczne rozwarstwienia, tętniaki, pęknięcia, patologiczne zwężenia bądź zamknięcia mogą być leczone za pomocą wszczepienia protezy naczyniowej. Obecnie stosowane są trzy rodzaje protez naczyniowych:

- protezy biologiczne – pochodzenia alogenicznego lub odzwierzęce;
- protezy półbiologiczne – składające się z polimerów naturalnych, np. kolagenu i włókien syntetycznych;
- protezy z tworzyw sztucznych – stosuje się głównie poli(tereftalan etylenu) (PET) lub politetrafluoroetylen (PTFE, Teflon). PET w postaci włókien jest sprzedawany pod nazwą Dakron lub Tergal.

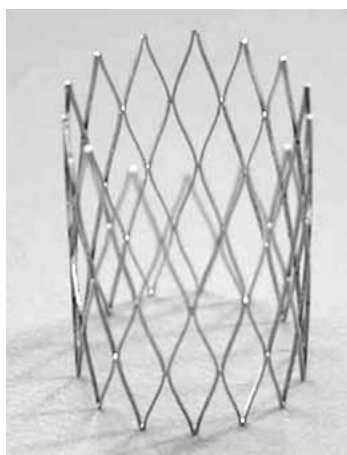
Protezy z tworzyw sztucznych są wykonywane techniką tkania lub dziania, ze ścianami karbowanymi lub gładkimi, o mniejszej lub większej porowatości. Protezy mogą być proste lub rozwidłone. Przykłady protez naczyniowych pokazano na rys. 10.1. Ciemne linie to znaczniki umożliwiające obserwację protez w badaniu RTG.

Powszechne zastosowanie protez naczyniowych spowodowało wzrost liczby operowanych chorych i tym samym zwiększenie częstości infekcji związanych z użyciem sztucznych materiałów. Niezależnie od zastosowanej taktyki postępowania chirurgicznego i profilaktyki antybiotykowej, zakażenia protez naczyniowych występują u 4–5% operowanych chorych. W przypadkach potencjalnie zagrożonych zakażeniem wskazane jest użycie protez naczyniowych o zwiększonej odporności na zakażenie – najczęściej dakronowych, nasączonych antybiotykami (np. ryfampicyna, gentamycyna). W ostatnich latach podejmowane są próby stosowania protez naczyniowych dakronowych, impregnowanych srebrem i uszczelnianych kolagenem wołowym. Srebro stosuje się w postaci soli srebra lub nanocząstek srebra.



Rys. 10.1. Protezy naczyń krwionośnych od góry: proteza o gładkich ścianach wykonana z PTFE, protezy z karbowanymi ścianami wykonane z PET

Powszechnie występującym schorzeniem jest zwężenie światła tętnicy (lub tętnic) na skutek odkładania się płytki miażdżycowej. Jednym ze sposobów leczenia jest przeprowadzenie angioplastyki z wszczepieniem stentu. Angioplastyka to zabieg polegający na udrożnieniu zwężonej tętnicy wieńcowej. Poprzez małe nakłucie w tętnicy, najczęściej udowej, wprowadza się cewnik z balonikiem, na którym umieszczony jest stent. Stent ma postać niewielkich rozmiarów cylindra, wykonanego z metalowej siatki, która pełni funkcję podpory dla naczynia (rys. 10.2). Po wprowadzeniu balonika w miejsce przewężenia wypełnia się go roztworem soli fizjologicznej, co powoduje rozszerzenie stentu oraz zwężonego naczynia.



Rys. 10.2. Przykładowa konstrukcja stentu wykonanego z nitinolu. Zaadaptowane za zgodą z [3]. Copyright 2007, Elsevier

Stent powinien mieć kształt umożliwiający elastyczne i trwałe dopasowanie się do naczynia. Zarówno stent, jak i kateter (cewnik) muszą mieć znaczniki (np. złote), umożliwiające stałą radiologiczną obserwację podczas zabiegu. Materiałem stosowanym do wyrobu stentów jest stal nierdzewna (np. 316L) lub stop na osnowie kobaltu. Stenty są wykonywane różnymi metodami z drutu lub – poprzez wycinanie technikami laserowymi – z rurek.

Produkują się również stenty z tzw. stopów z pamięcią kształtu. Stopy tego rodzaju mają zdolność do ulegania deformacji w jednej temperaturze i powrotu do oryginalnego kształtu po osiągnięciu tzw. temperatury transformacji, co wykorzystuje się m.in. w przemyśle lotniczym, motoryzacyjnym, w robotyce i medycynie. Przykładem tego typu stopu jest stop Nitinol, charakteryzujący się wysoką odpornością korozyjną i biogodnością. Nitinol to zawierający około 55% stop niklu i 44% tytanu. Stent wykonany z nitinolu, schłodzony do odpowiednio niskiej temperatury, wprowadza się do naczynia. Po osiągnięciu miejsca docelowego w temperaturze fizjologicznej stent osiąga swój ostateczny kształt, dzięki czemu lepiej dopasowuje się do kształtu naczynia.

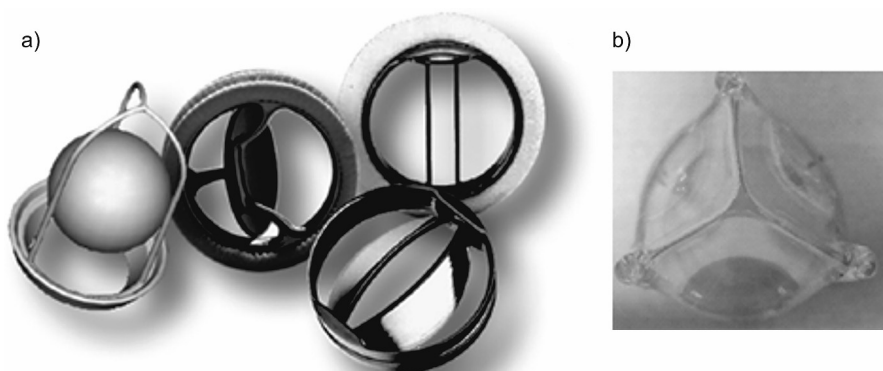
Na powierzchnie stentów, podobnie jak na powierzchnie innych implantów, można nanosić powłoki, np. z węgla diamentopodobnego. Dodatkowo w celu przeciwdziałania powstawania zakrzepów stenty pokrywa się warstwą heparyny.

10.2. Protezy zastawek serca

Serce ludzkie ma cztery zastawki kontrolujące kierunek przepływu krwi podczas skurczu i rozkurczu. Między przedsionkami i komorami są zastawki: dwudzielna (mitralna) i trójdzielna. W ujściu aorty i pnia płucnego są zastawki: aortalna i pnia płucnego. Wady zastawek serca mogą być wrodzone, lub powodowane przez różne choroby (choroba reumatyczna, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca, zapalenie wsierdzia i inne). Nieprawidłowe działanie zastawek serca powoduje zmniejszenie wydajności hemodynamicznej serca, co prowadzi do niedotlenienia narządów i w efekcie do ich uszkodzenia. Wymiana zastawek na sztuczne może być zalecana w przypadku ich nadmiernego zwężenia (stenozy) lub niedomykalności, które powodują zaburzenia hemodynamiczne.

10.2.1. Zastawki mechaniczne i polimerowe

Na podobieństwo zastawek naturalnych tworzy się zastawki kulkowe, dyskowe, dwupłatkowe oraz elastyczne zastawki syntetyczne (np. wykonane z poliuretanu) (rys. 10.3).



Rys. 10.3. Rodzaje zastawek: a) od lewej: kulkowa; uchylna z pojedynczym dyskiem; dwudyskowa.

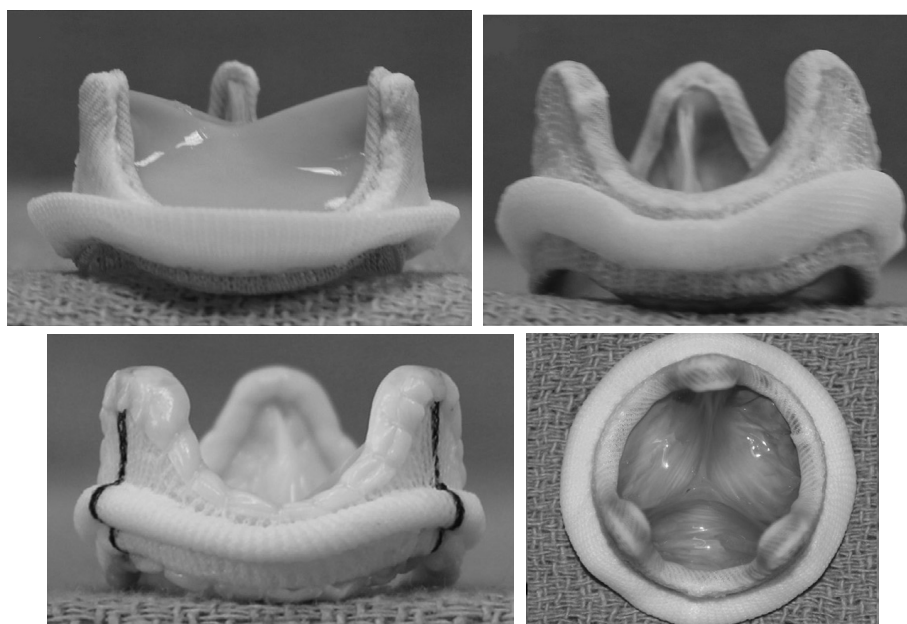
Zaadaptowane z [68]. Copyright 2008, Elsevier;

b) poliuretanowa. Zaadaptowane z [67]. Copyright 2014, Elsevier

Pierwszą wszczepioną zastawką mechaniczną była zastawka kulkowa, aktualnie już niestosowana. Zastąpiły ją zastawki dyskowe. Najczęściej wszczepianą sztuczną zastawką mechaniczną jest obecnie dwudyskowa zastawka z dwoma półkolistymi dyskami, zamocowanymi na pierścieniu (oprawie). Dyski otwierając się, tworzą szczelinowe ujście środkowe oraz dwa większe otwory boczne. Do innych rodzajów zastawek mechanicznych należą zastawki z pojedynczym uchylnym dyskiem z centralnym słupkiem lub zawiasami na sztucznym pierścieniu. Dyski wykonuje się z utwardzanego węgla pirolitycznego, z ceramiki lub z materiałów syntetycznych (np. z derlinu tj. polioksymetyleny, lub z poliuretanu). Oprawa jest wykonana z wysokojakościowych stopów metali (głównie tytanu) i obszyta tkaniną z kołnierzem (np. z silikonu, z dakronu, teflonu), który umożliwia wszycie zastawki we właściwym miejscu.

10.2.2. Zastawki biologiczne

Istnieje kilka rodzajów zastawek biologicznych. Ze względu na stosowany materiał zastawki biologiczne dzieli się na odzwierzęce lub alogeniczne (tzn. pochodzenia ludzkiego). Ze względu na rozwiązania konstrukcyjne wyróżnia się zastawki stentowe (rys. 10.4), bezstentowe (rys. 10.5) oraz złożone protezy naczyniowo-zastawkowe. Stent to obszyta tkaniną konstrukcja w kształcie korony z trzema wierzchołkami, wykonana z metalu, materiału syntetycznego lub z materiałów mieszanych. Całość otacza kołnierz umożliwiający wszycie zastawki.

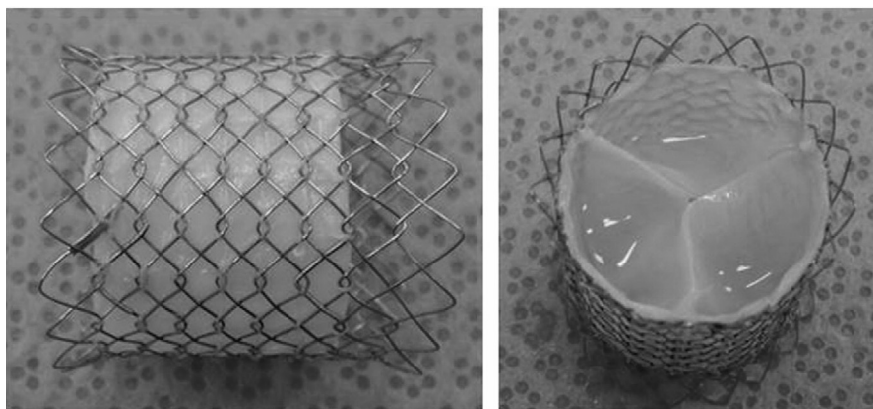


Rys. 10.4. Przykładowe konstrukcje biologicznych zastawek stentowych. W prawym dolnym rogu widok z góry na zamknięte płatki zastawki. Zaadaptowane z [7]. Copyright 2014, Elsevier



Rys. 10.5. Zastawka bezstentowa pokazana z różnych stron. Zaadaptowane z [7].
Copyright 2014, Elsevier

Specjalna konstrukcja zastawki pokazanej na rys. 10.6 umożliwia jej wszczepienie bez konieczności otwierania klatki piersiowej. Zastawka ta jest wprowadzana za pomocą cewnika, np. przez tętnicę udową, w podobny sposób, w jaki wykonuje się angioplastykę.

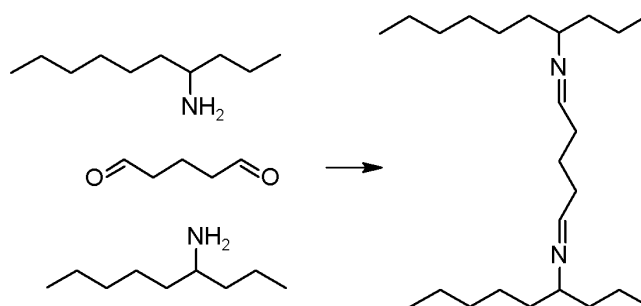


Rys. 10.6. Konstrukcja zastawek implantowanych przez naczynia krwionośne. Zaadaptowane z [29].
Copyright 2014, Elsevier

Zastawki biologiczne wytwarza się z tkanek świńskich, wołowych oraz ludzkich. Aby zapobiec procesom biodegradacji, tkanki poddaje się specjalnym procesom biochemicznym i biofizycznym. Procesy modyfikacji zastawek biologicznych nie powinny zmieniać pierwotnego kształtu tkanki, który ma znaczenie funkcjonalne. Zmodyfikowana tkanka powinna zachowywać naturalną elastyczność i inne właściwości mechaniczne. Podstawowym elementem strukturalnym tkanek są włókna kolagenowe. Ułożenie włókien oraz rodzaj materiału występującego między włóknami ma istotny wpływ na właściwości mechaniczne tkanek. Pobrana martwa tkanka na skutek oddziaływania ze środowiskiem zewnętrznym traci swoją naturalną strukturę i właściwości. Procesy utrwalania tkanek mają na celu utworzenie dodatkowych wiązań chemicznych między włóknami kolagenu (głównie pomiędzy grupami funkcjonalnymi aminokwasów), które umożliwiają zachowanie pierwotnej struktury i właściwości.

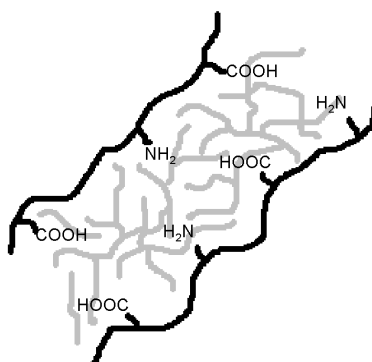
W zależności od stosowanych metod utrwalania procesy te możemy podzielić na fizyczne lub chemiczne. Do procesów fizycznych zalicza się suszenie (tzw. proces próżniowej dehydratacji), ogrzewanie i naświetlanie, np. mikrofalami, promieniowaniem UV i gamma. Wadą wymienionych metod fizycznych jest długi czas oddziaływania, co może prowadzić do degradacji tkanki. Lepsze efekty uzyskuje się, łącząc metody fizyczne z chemicznymi. Przykładem jest metoda fotooksydacji, która polega na wielogodzinnym naświetlaniu tkanki promieniowaniem z zakresu UV-Vis w roztworze soli fizjologicznej i w obecności barwnika. Barwnik (np. błękit lub zieleń metylowa) odgrywa rolę katalizatora procesu fotooksydacji włókien kolagenowych występujących w tkance. Fotoutlenianie w obecności barwnika powoduje powstawanie większej liczby wiązań sieciujących.

Czysto chemiczne metody utrwalania wykorzystują takie związki, jak: formaldehyd, aldehyd glutarowy, azydek acylu, difenylofosforylazyd, diizocyjanian heksametylenowy, związki epoksydowe, poliuretany. Najczęściej stosowanym odczynnikiem sieciującym jest aldehyd glutarowy. Tkanki preparowane aldehydem glutarowym są bardziej rozciągliwe niż świeża tkanka i bardziej sztywne w czasie zginania. Aldehyd reaguje z grupami aminowymi kolagenu, tworząc wiązania poprzeczne między łańcuchami tej samej lub różnych cząsteczek kolagenu. Schematycznie zostało to pokazane na rys. 10.7.



Rys. 10.7. Schemat sieciowania kolagenu za pomocą aldehydu glutarowego

W nowym podejściu wykorzystuje się hydrożele zamiast chemicznego sieciowania. Łańcuchy polimerowe tworzące strukturę hydrożelu wypełniają przestrzeń między łańcuchami kolagenu, co schematycznie pokazano na rys. 10.8. Struktura tkanki jest dobrze zachowana przy 20% wypełnieniu akrylamidem i naświetlaniu światłem UV.



Rys. 10.8. Schematycznie pokazana struktura tkanki utrwalanej hydrożelem

10.3. Sztuczne serce i pompy krwi

Choroby serca są jednym z najważniejszych społecznych problemów zdrowotnych na świecie. Charakteryzują się najwyższym wskaźnikiem zarówno zachorowań, jak i śmiertelności. Szacuje się, że w Polsce żyje od 800 tysięcy do miliona chorych z niewydolnością serca, z czego 2/3 to osoby w wieku poniżej 65 roku życia.

W praktyce klinicznej, w zależności od typu niewydolności serca oraz przyjętej strategii terapeutycznej, można stosować kilka rozwiązań technologicznych protez serca. W przypadku ostrej niewydolności serca, korzystne jest zastosowanie krótkoterminowego wspomagania niewydolnego narządu za pomocą protez pozaustrojowych, które pozwalają na odciążenie energetyczne, leczenie i szybką regenerację serca. W przypadku przedłużającej się niewydolności serca stosuje się protezy pozaustrojowe przystosowane do przedłużonego wspomagania lub protezy częściowo wszczepialne do ciała pacjenta. W grupie chorych z krytyczną niewydolnością serca najskuteczniejszą metodą jest długoterminowe wspomaganie lewej komory serca prowadzone w kierunku transplantacji serca, realizowane głównie przy wykorzystaniu protez częściowo wszczepialnych do ciała pacjenta, przystosowanych do przedłużonego wspomagania serca. W grupie chorych, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu, w przypadku narastającej krytycznej niewydolności serca powinna być wykorzystana proteza całkowicie implantowana i permanentna, tj. sztuczne serce. Przykładowe rozwiązanie konstrukcyjne sztucznego serca pokazano na rys. 10.9.



Rys. 10.9. Przykładowa konstrukcja całkowicie wszczepialnej protezy serca.
Zaadaptowane z [52]. Copyright 2012, Elsevier

Do produkcji protez zewnętrznych i wszczepialnych wykorzystywane są materiały biologiczne (zastawki), tytan, stal i odpowiednie stopy oraz materiały syntetyczne, np. poliuretany. Zastosowanie znajdują również polimery przewodzące, nanomateriały, materiały kompozytowe, membrany jonowymiennie pokryte platyną (sterowane prądem elektrycznym). Trwają badania nad materiałami hybrydowymi, biologiczno-syntetycznymi o specjalnych właściwo-

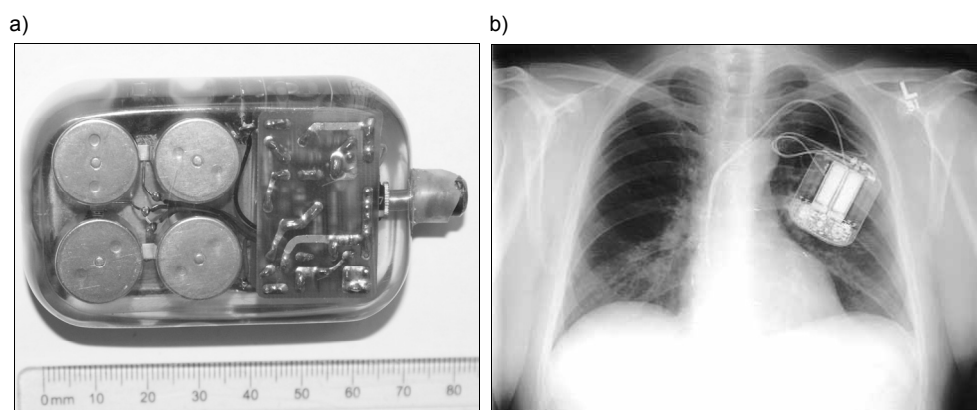
ściach. Postępy inżynierii tkankowej i genetycznej pozwalają przypuszczać, że wkrótce możliwe będzie wytwarzanie struktur biologicznych, w tym sztucznego serca.

10.4. Płucoserce

Płucoserce, czyli aparat do krążenia pozaustrojowego, jest stosowane w czasie operacji, w których wymagane jest zatrzymanie pracy serca (np. wymiana zastawek, przeszczep serca). Aparat do krążenia pozaustrojowego składa się zazwyczaj z kilku pomp i oksygenatora. Pompy utrzymują krążenie krwi w układzie naczyniowym pacjenta oraz odsysają krew z pola operacyjnego, która po przefiltrowaniu i odpowietrzeniu jest kierowana z powrotem do krwioobiegu. Oksygenator zapewnia właściwy poziom utlenowania krwi, przejmując rolę płuc. Współczesny oksygenator, tzw. membranowy, jest zbudowany z układu cienkich rurek, wykonanych z gumy silikonowej. Materiał ten nie powoduje hemolizy krwinek, jest wystarczająco wytrzymały i wykazuje wybiórczą przepuszczalność. Wewnątrz rurek przepływa mieszanina gazowa, natomiast krew obmywa rurki od zewnętrznej strony. Poprzez membranę (ściany rurek) następuje transport dwutlenku węgla od krwi do mieszaniny gazowej i przepływ tlenu w kierunku przeciwnym. Aparatura jest dodatkowo wyposażona w wymiennik ciepła i układ drenów wraz z czujnikami ciśnienia i temperatury.

10.5. Rozrusznik serca

Rozrusznik serca (elektrostymulator) to urządzenie elektryczne wszczepiane choremu w celu elektrycznego pobudzenia rytmu serca. Urządzenie składa się z generatora impulsów i baterii (z reguły litowej) zamkniętych w obudowie. Generowane impulsy są rzędu 0,5–5 V, a ich czas trwania wynosi 0,2–1 milisekundy. Bateria zasilająca generator może pracować przez okres około 10 lat. Materiały, z których wykonane jest urządzenie, muszą być biogodne, nietoksyczne, odporne na sterylizację i pracę w warunkach fizjologicznych.



Rys. 10.10. Rozrusznik serca: a) rozrusznik stosowany w XX w; b) zdjęcie RTG klatki piersiowej pacjenta z zaimplantowanym rozrusznikiem serca. Zaadaptowane z [27].

Copyright 2001, Elsevier

Zazwyczaj osłona urządzenia jest wykonana z tytanu i jego stopów lub ze stali austenitycznej. W obudowie znajdują się otwory pozwalające na podłączenie elektrod. Elektrody stanowią przewody metaliczne izolowane zewnętrzną powłoką wytworzoną z polimerów silnikowych lub poliuretanów. Elektrody umieszcza się wewnątrz jam serca. Zaczepienie elektrody wewnątrz serca jest możliwe dzięki specjalnie skonstruowanej końcówce elektrody, przypominającej kształtem kotwicę. Całe urządzenie ma wielkość pudełka od zapalek. Na rys. 10.10 pokazano zdjęcie rozrusznika stosowanego w XX w. oraz zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej pacjenta z zaimplantowanym rozrusznikiem. Obudowa rozrusznika wykonana z żywicy epoksydowej umożliwia obserwację elementów układu.

11. DIALIZA I DIALIZATORY

Celem dializoterapii jest usunięcie z krwi chorego toksycznych produktów przemiany materii powstających wskutek zaburzeń metabolicznych, które nie mogą być wydalone przez organizm na skutek odwracalnego lub trwałego upośledzenia pracy nerek. Dializoterapię można podzielić na wewnątrznaczyniową (dializa otrzewnowa) i zewnątrznaczyniową (hemodializa).

Dializa otrzewnowa polega na wielokrotnym wprowadzaniu do jamy otrzewnowej odpowiedniej objętości płynu dializującego, który po około 30–60 minutach jest wymieniany na nowy. Tu zadanie półprzepuszczalnej błony dializacyjnej spełnia otrzewna – cienka i gładka błona surowicza, którą wyścielone są jama brzuszna i miednica. Otrzewna pokrywa też znajdujące się w nich narządy. Płyn do dializy otrzewnowej ma następujący skład: NaCl , $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, glukoza oraz woda do wstrzykiwań. Roztwory do dializy muszą być jałowe i apirogenne (tj. pozbawione pirogenów, czyli substancji wywołujących gorączkę).

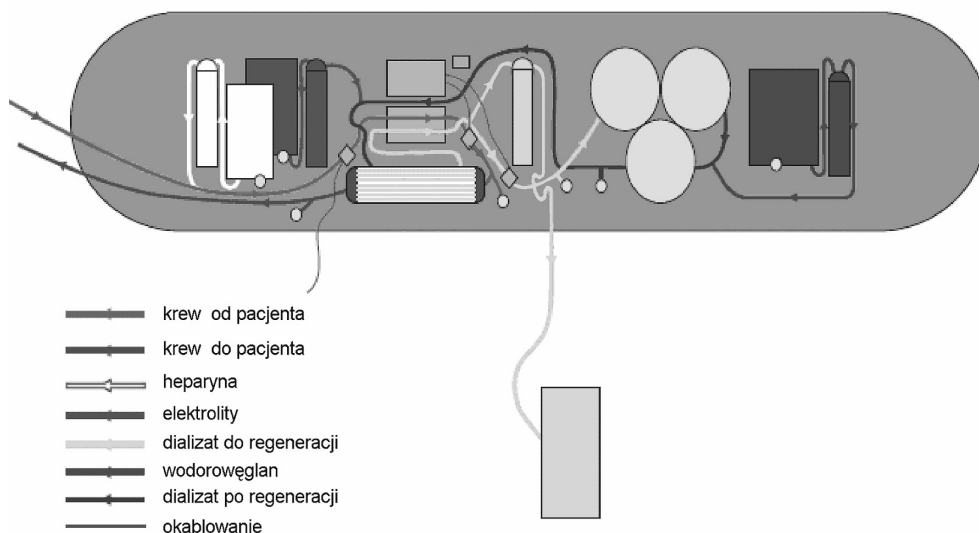
Dializa zewnątrznaczyniowa jest metodą leczenia ciężkiej niewydolności nerek oraz niektórych zatruc. Aparat do hemodializy, zwany sztuczną nerką, ma dializator, w którym funkcję błony półprzepuszczalnej pełni membrana celulozowa, polisulfonowa, poliakrylonitrylowa, polimetylometakrylowa, poliamidowa lub poliwęglanowa. Aby zwiększyć powierzchnię i efektywność wymiany, stosuje się membrany w postaci kapilar (około 11 tysięcy kapilar o średnicy 200–300 mikrometrów). Przez membrany, z których wykonano kapilary, nie przenikają albuminy i inne białka, związki organiczne o dużych cząsteczkach, bakterie, komórki krwi, natomiast swobodnie dyfundują przez nie woda, elektrolity, cukry, mocznik i inne małowczątkowe produkty rozkładu białka. W połączeniu z dializatorem występują zawsze system uzdatniania wody oraz urządzenie do przygotowania i transportu płynu do dializy. Roztwory stosowane do dializy są roztworami elektrolitów o składzie zbliżonym do składu elektrolitowego osocza. Dodatkowo mogą zawierać glukozę.

Znane są już rozwiązania pozwalające na skonstruowanie przenośnego dializatora [17, 24]. Naukowcy testują obecnie sztuczną nerkę noszoną w postaci paska o masie około 5 kg, która jest napędzana przez dwie 9-woltowe baterie. Urządzenie wykorzystuje membranę o wysoce rozwiniętej powierzchni, dzięki czemu efektywność filtracji jest większa. W przeciwieństwie do tradycyjnych dializatorów krew i płyn do dializ (około 375 ml) są podawane do urządzenia w sposób pulsacyjny. Schemat działania i konstrukcję urządzenia pokazano na rys. 11.1.

W fazie badań klinicznych znajduje się również wszczepialna sztuczna nerka, która składa się z dwóch podzespołów – układu nanoskopowych filtrów oraz bioreaktora. System nanoskopowych elementów filtrujących usuwa z krwi toksyczne produkty przemiany materii, natomiast żywe komórki kanalików nerkowych w bioreaktorze kontrolują gospodarkę wodną i równowagę kwasowo-zasadową organizmu. Liczba dawców jest niewystarczająca,

a wszczepialna sztuczna nerka byłaby alternatywnym rozwiązaniem dla osób wymagających przeszczepu nerki. Co ważniejsze, po wszczepieniu sztucznej nerki, w przeciwieństwie do nerki biologicznej, nie ma konieczności podawania leków zapobiegających odrzuceniu przeszczepu, które drastycznie obniżają odporność.

a)



b)



Rys. 11.1. Przenośny dializator: a) schemat budowy; b) konstrukcja urządzenia.
Zaadaptowane z [17]. Copyright 2007, Elsevier

12. ŚRODKI KONTROLI POCZĘĆ

12.1. Mechaniczne środki antykoncepcyjne

Prezerwatywa jest woreczkiem z cienkiej gumy lateksowej, poliuretanu lub polistyrenu, często dodatkowo pokrytej silikonem. Ma cylindryczny kształt, długość 17 cm, średnicę około 3 cm i grubość 0,05 mm. Jest to środek jednorazowego użytku.

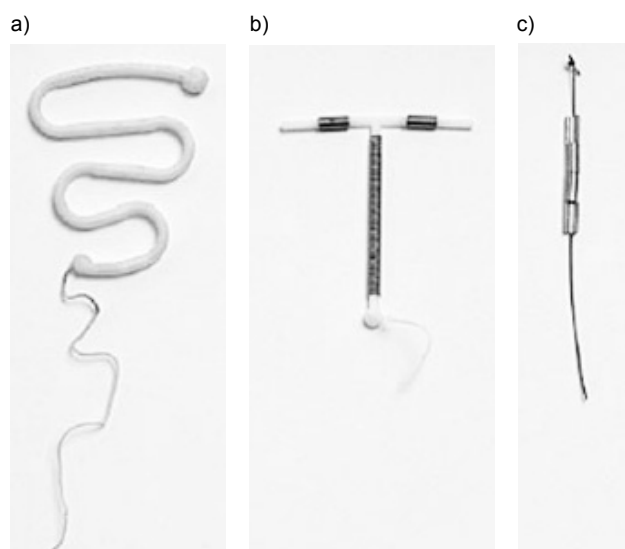
Diafragma to gumowa błona dopochwowa rozciągnięta na metalowej sprężynie. Z przodu opiera się na spojeniu łonowym, a jej tylna część jest umieszczona w tylnym sklepieniu pochwy. Jej zaletą jest możliwość wielokrotnego użytku. Po wyjęciu z pochwy należy ją umyć, wysuszyć i schować do pudełeczka aż do następnego użycia. Zasadniczą wadą diafragmy jest stosunkowo niska skuteczność

Kapturek naszyjkowy ma stożkowaty lub walcowaty kształt, jest wykonany z gumy i dopasowany do kształtu części pochwowej szyjki macicy. Ściśle oddziela macicę i jajowody od pochwy.

12.2. Domaciczny system terapeutyczny

Domaciczny system terapeutyczny to inaczej wkładka wewnątrzmaciczna (tzw. spirala), pełniąca funkcje antykoncepcyjne lub terapeutyczne. Kształtka wkładki jest wykonana z tworzywa sztucznego (np. z polichlorku winylu), przeważnie przypomina literę T lub S, często ma spiralnie nawinięty drut miedziany lub nałożone miedziane cylindry. Do wkładki przymocowane są nici, umożliwiające jej usunięcie. Działanie antykoncepcyjne wkładek polega na uniemożliwianiu zagnieżdżenia się komórki jajowej i jest dodatkowo wzmacniane plemnikobójczymi właściwościami miedzi. Większość wkładek zawiera sole baru, które uwiadcniają wkładkę na zdjęciach RTG. Coraz powszechniej do wytwarzania wkładek domacicznych stosuje się również stopy z pamięcią kształtu, np. nitinol. Przykłady istniejących rozwiązań konstrukcyjnych wkładek domacicznych pokazano na rys. 12.1.

Modyfikacją tradycyjnych wkładek są wkładki domaciczne z membraną uwalniającą hormon [20, 64]. Mogą być one stosowane w ramach antykoncepcji lub hormonalnej terapii zastępczej w okresie menopauzy. Wkładka ma kształt litery T (rys. 12.2) i wykonana jest z polipropylenu i/lub polietylenu. Pozioma część wkładki zawiera sole baru, które uwiadcniają wkładkę w czasie badania RTG. Zbiornik z substancją aktywną znajduje się w pionowej części wkładki i jest oddzielony wybiórczo przepuszczalną membraną, wykonaną np. z kopolimeru etylenu i octanu winylu. Typowy wymiar zbiornika z lekiem to około 3 cm na 2,5 mm.



Rys. 12.1. Trzy generacje wkładek domacicznych: a) wkładka stosowana w latach 60. XX w.;
b) wkładka stosowana od lat 80. XX w.; c) wkładka stosowana od 2000 r.
Zaadaptowane z [64]. Copyright 2007, Elsevier



Rys. 12.2. Hormonalna wkładka domaciczna.
Zaadaptowane z [64]. Copyright 2007, Elsevier

12.3. Transdermalny system terapeutyczny

Transdermalne (przezskórne) systemy terapeutyczne dają możliwość kontrolowanego uwalniania leków oraz ominięcia przewodu pokarmowego, co jest istotne zwłaszcza w przypadku leków rozkładanych w przewodzie pokarmowym lub szybko metabolizowanych przez wątrobę (krótki czas działania leku). Transdermalny system terapeutyczny jest stosowany w antykoncepcji, w terapii hormonalnej w okresie menopauzy, w leczeniu uzależnienia od nikotyny, w celu łagodzenia bólu. System ma postać plastra o powierzchni kilku cm², który nalepia się na czystą, nieuszkodzoną skórę i pozostawia – w zależności od systemu – na 3–7 dni. Plaster składa się z kilku warstw i zawiera jedną lub więcej substancji leczniczych. Dodatkowo może również zawierać substancje pomocnicze, np. wspoma-

gające przenikanie substancji leczniczej przez skórę. Zewnętrzna warstwa plastra to warstwa zabezpieczająca, wykonana z folii poliwinylowej lub polietylenowej. Pod nią znajduje się warstwa zawierająca substancję leczniczą. Istnieją systemy membranowe, w których zbiornik z lekiem jest zamknięty membraną kontrolującą uwalnianie leku oraz systemy matrycowe, w których matryca (warstwa polimeru np. silikonu lub poliakrylanu) stanowi zbiornik leku. Kolejną warstwą jest warstwa adhezyjna, mająca za zadanie przylepienie plastra do skóry. Do tego celu stosuje się kleje na bazie silikonów, kauczuku czy akrylanów. Ostatnia jest warstwa zabezpieczająca przylepną stronę plastra, wykonywana na przykład z impregnowanego papieru [20].

13. KREW I OSOCZE KRWI

13.1. Krew, osocze i składniki krwiopochodne

Krew stanowi jeden z rodzajów tkanki łącznej. Jest to mieszanina płynnego osocza (około 55% zawartości całej krwi), płytek krwi (trombocytów) oraz krwinek: czerwonych (erytrocytów) i białych (leukocytów). Osocze składa się z wody (90%) i z rozpuszczonych w niej związków, takich jak enzymy, hormony, dwutlenek węgla, glukoza.

Erytrocyty (krwinki czerwone) są odpowiedzialne za transport tlenu do wszystkich komórek organizmu. Zawierają hemoglobinę, która nadaje krwi charakterystyczną czerwoną barwę. **Trombocyty (płytki krwi)** to najmniejszy element morfotyczny (składnik krwi), który zapoczątkowuje proces krzepnięcia krwi. **Leukocyty (białe krwinki)** są wytwarzane głównie w czerwonym szpiku kostnym, a ich najważniejszą funkcją jest obrona przed wirusami i innymi szkodliwymi ciałami obcymi. Wśród leukocytów wyróżnia się agranulocyty (limfocyty i monocyty) oraz granulocyty (neutrofile, eozynofile, bazofile).

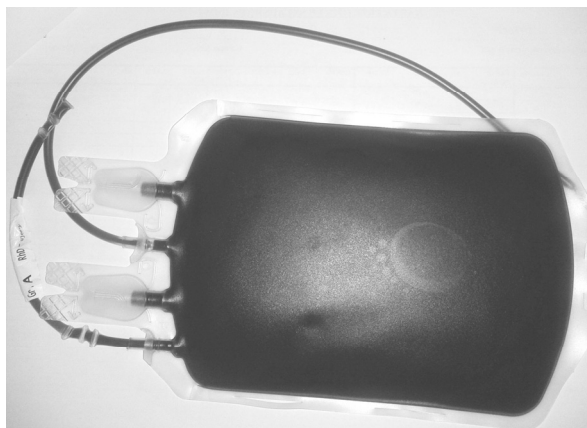
Gdy jakkolwiek osoba traci znaczną ilość krwi lub gdy funkcje krwi są upośledzone, może ona otrzymać „nową” krew poprzez transfuzję. Krew i jej składniki pobiera się od zdrowych dawców, poddanych odpowiednim badaniom zgodnie z aktualnie obowiązującymi przepisami (Dz.U. 2005, nr 191, 1607). Pobranie krwi, preparowanie jej składników, a następnie przetoczenie krwi odbywa się wyłącznie przy użyciu zamkniętych jednorazowych sterylnych zestawów pojemników z tworzywa sztucznego (głównie z polichlorku winylu, PCW). Jedną jednostkę stanowi 450 ml krwi zmieszanej z odpowiednią objętością płynu konserwującego (63 ml). Pojedyncze worki służą do przechowywania krwi i jej składników (rys. 13.1). Produkowane są zestawy połączonych ze sobą worków (od dwóch do czterech), w których następuje dalsza preparatyka krwi, w efekcie czego po zakończeniu procesu oddzielania składników krwi w każdym worku znajduje się osobny składnik.

Z krwi pobieranej od dawcy otrzymywane są:

- składniki krwi (koncentrat krwinek czerwonych, koncentrat płytek krwi, koncentrat granulocytny, osocze świeżo mrożone);
- produkty krwiopochodne, wytwarzane drogą frakcjonowania dużych ilości osocza (np. albuminy, immunoglobuliny).

Koncentrat krwinek czerwonych uzyskuje się z krwi pełnej, usuwając z niej większość osocza lub stosując tzw. separator komórkowy. Z dodatkiem roztworów stabilizujących, takich jak ADSOL (adenina, dekstroza i mannitol), koncentrat krwinek czerwonych można przechowywać 42 dni w temperaturze 2–6°C. Gdy krew została pobrana do płynu CPD (cytrynian–fosforan–dekstroza), termin ważności wynosi 21 dni, a gdy do płynu CPDA (cytrynian–fosforan–dekstroza–adenina) – do 35 dni [13]. Koncentrat krwinek czerwonych

podaje się w trakcie leczenia silnej niedokrwistości, gdy inne metody są nieefektywne, oraz w przypadku transfuzji wymiennej u noworodków [26, 36].



Rys. 13.1. Worek z koncentratem krwinek czerwonych

Koncentrat krwinek płytkowych można otrzymać metodą manualną (poprzez odpowiednie odwirowanie krwi dawcy) lub z użyciem separatora komórkowego. W specjalnych workach („oddychających”) koncentrat można przechowywać do 5 dni w temperaturze pokojowej. Koncentrat płytek krwi stosuje się głównie przy leczeniu małopłytkowości.

Koncentrat granulocytarny otrzymuje się obecnie wyłącznie przy użyciu separatora komórkowego. Zaleca się przetaczać koncentrat zaraz po otrzymaniu, ewentualnie – jeśli jest to konieczne – można go przechowywać przez 24 h w temperaturze pokojowej. Granulocyty (rodzaj leukocytów) podaje się w sytuacjach zagrażających życiu, przy zakażeniach bakteryjnych i grzybiczych u chorych z zaburzeniami funkcji granulocytów.

Osocze świeżo mrożone otrzymuje się, zamrażając osocze uzyskane z krwi pełnej. Służy ono jako surowiec do wytwarzania produktów krwiopochodnych [26, 36].

W szczególnych sytuacjach klinicznych wskazane jest stosowanie składników krwi poddanych dodatkowej preparatyce. Ma to na celu zapobieganie powikłaniom przetoczeniowym oraz zwiększenie skuteczności transfuzji. Najczęściej stosowane metody preparatyki to:

- eliminacja leukocytów – stosuje się specjalne filtry lub automatyczne separatory komórkowe;
- przemywanie koncentratu krwinek czerwonych lub płytkowych – stosuje się 0,9% roztwór NaCl, celem postępowania jest usunięcie białek osocza, a także eliminacja znacznej ilości leukocytów;
- napromieniowanie – żywe limfocyty zawarte w składnikach krwi mogą powodować ciężkie powikłania potransfuzyjne. W celu ich usunięcia preparat poddaje się napromieniowaniu jonizującemu, które nie powoduje uszkodzeń innych niż limfocyty składników krwi;
- zamrażanie komórkowych składników krwi – jest możliwe po dodaniu specjalnych środków kriochronnych, np. glicerolu lub dimetylosulfotlenku (DMSO). Jest to często jedyna metoda zgromadzenia składników przeznaczonych dla szczególnych biorców.

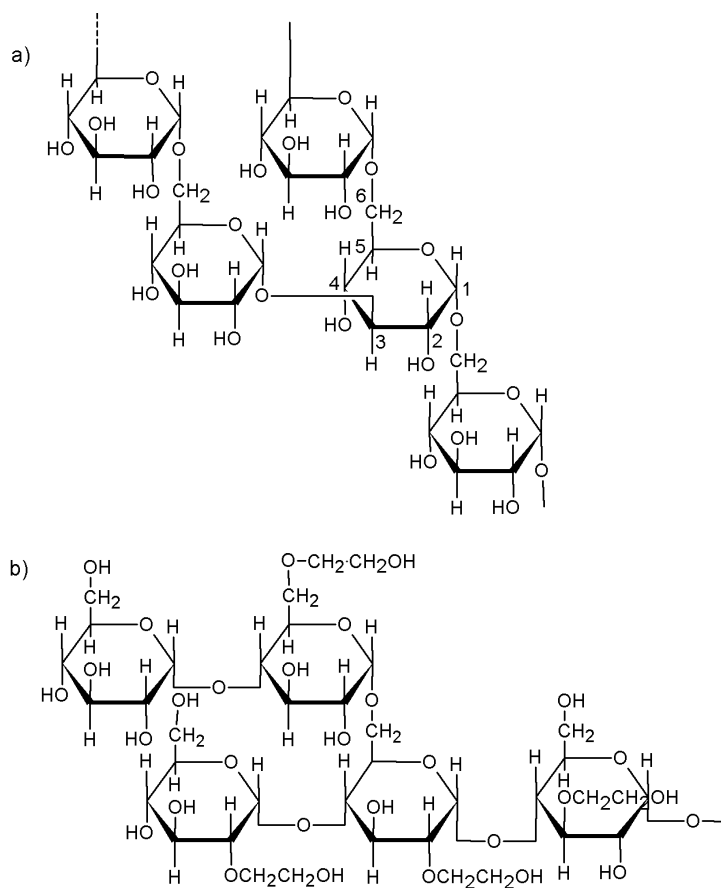
13.2. Środki krwiozastępcze

Środki krwiozastępcze dzieli się na środki zastępcze osocza, których główne działanie polega na zwiększeniu objętości krwi krążącej, i tzw. prawdziwe środki zastępcze krwi, które mają także zdolność przenoszenia tlenu do tkanek.

Zmniejszenie objętości krwi krążącej stanowi główne zagrożenie życia we wstrząsie oligowolemicznym, dlatego uzupełnienie objętości krwi jest najważniejszym elementem leczenia. W stanach nagłych oraz w masowych urazach, gdy nie ma czasu na dobranie odpowiedniej krwi, środki zastępcze osocza pozostają lekami z wyboru.

13.2.1. Środki zastępujące osocze

Pierwszym syntetycznym polimerem użytym jako środek zastępujący osocze był poliwinylpirolidon. Stosowane były również kilkuprocentowe roztwory poli(alkoholu winylowego), jednak ze względu na liczne działania niepożądane zostały wycofane z użycia. Obecnie jako ośrodki zastępujące osocze wykorzystuje się głównie roztwory polisacharydów oraz produkty modyfikacji żelatyny [20].



Rys. 13.2. Dwa osoczozastępcze polimery glukozy: a) dekstran; b) skrobia hydroksyetylowana

Dekstrany (rys. 13.2a). Są to polisacharydy – polimery złożone z 200–400 cząsteczek glukozy połączonych głównie wiązaniami 1→6 α glikozydowymi (ponad 90% wiązań) i w mniejszym stopniu wiązaniami 1→3 oraz 1→4 α glikozydowymi. Stosuje się 6% lub 10% roztwory wodne. Po podaniu dożylnym podnoszą ciśnienie osmotyczne i zwiększają objętość osocza (1 g dekstranu wiąże 20 ml wody). Ponadto dekstrany zmniejszają lepkość krwi (przeciwdziałają to agregacji krwinek). Głównym wskazaniem do stosowania dekstranów są zaburzenia przepływu krwi w mikrokrażeniu (późne objawy wstrząsu, przeszczepy narządowe, krążenie pozaustrojowe, chirurgia naczyniowa, zawał serca).

Hydroksyetylowana skrobia (HES) (rys. 13.2b). Jest to znacznie rozgałęziony polimer glukozy. Cząsteczka ma kształt prawie kulisty. Średnia masa cząsteczkowa wynosi 45 000 D. Stosuje się 6% roztwory wodne. Wskazania do przetaczania są podobne jak dla dekstranu.

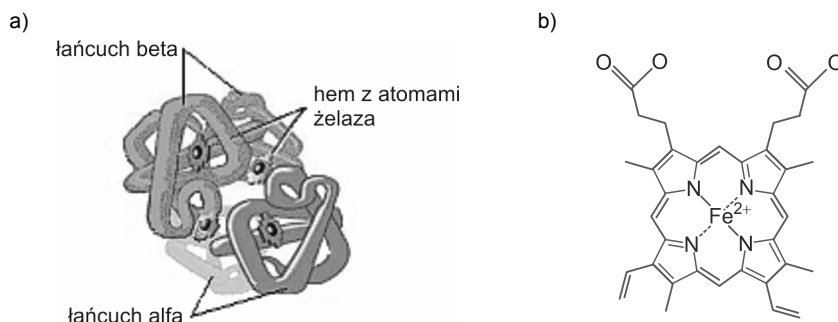
Żelatyna. Materiałem wyjściowym do wytworzenia żelatyny jest kolagen otrzymywany ze ścięgien, skóry i kości. Masa cząsteczkowa wynosi 25 000–35 000 D. Stosuje się ją w roztworach 3–5,5%. Wskazania do przetaczania są podobne jak dla dekstranu. Modyfikacja żelatyny diizocyjanianem prowadzi do tworzenia się sieciujących grup mocznikowych i powstania poliżeliny. Z kolei działając na żelatynę glioksałem, otrzymuje się oksypoliżelatynę. Stosowana jest również tzw. żelatyna płynna, powstająca w wyniku reakcji żelatyny z bezwodnikiem kwasu bursztynowego.

Roztwory elektrolitów. Roztwory elektrolitów są stosowane głównie w celu wyrównania zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, nawodnienia chorego lub odżywienia pozajelitowego. W nagłych przypadkach mogą być stosowane jako krótko działający środek osoczozastępczy (maksymalnie kilka minut).

13.2.2. Środki krwiozastępcze przenoszące tlen

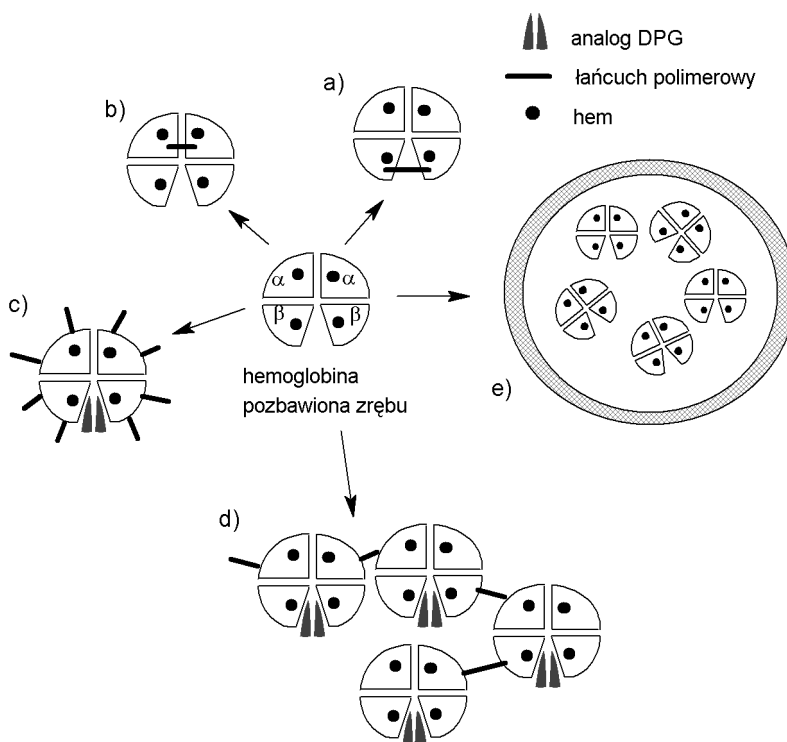
Tak zwane prawdziwe środki zastępcze krwi, które mają zdolność przenoszenia tlenu do tkanek, znajdują się w fazie badań klinicznych. Najbardziej zaawansowane badania dotyczą hemoglobiny pozbawionej zrębu krwinkowego, rekombinowanej hemoglobiny i perfluorowanych węglowodorów (związków perfluorkarbonowych, Fluosol-DA) [33, 51].

Hemoglobina pozbawiona zrębu i hemoglobina rekombinowana. Hemoglobina to barwnik krwi, znajdujący się w erytrocytach. Cząsteczka hemoglobiny (rys. 13.3a) jest zbudowana z czterech łańcuchów białka prostego – globiny (dwóch alfa i dwóch beta) oraz czterech cząsteczek hemu (rys. 13.3b), po jednej na każdy łańcuch białkowy. Cząsteczka hemoglobiny może wiązać maksymalnie cztery cząsteczki tlenu. Transport tlenu odbywa się bez zmiany stopnia utlenienia atomu żelaza.



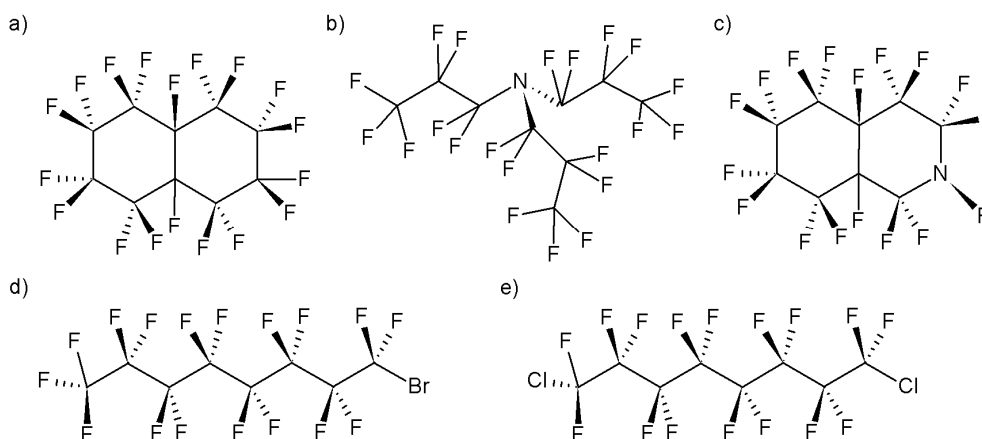
Rys. 13.3. Struktura: a) hemoglobiny; b) hemu

Podjęmowano próby przetaczania czystej hemoglobiny, co często prowadziło do zaburzeń funkcji nerek związanych z obecnością lipidów zrzębu krwinkowego oraz wytrąconych heterodimerów, powstających w wyniku rozpadu hemoglobiny. Aby tego uniknąć, hemoglobinę poddano oczyszczaniu, w trakcie którego została ona prawie całkowicie pozbawiona naturalnie jej towarzyszącej substancji, tj. 2,3-difosforoglicerynianu (2,3-DPG). Tak otrzymana hemoglobina jest nazywana hemoglobiną pozbawioną zrzębu (z ang. SFH – *stroma-free hemoglobin*). Usunięcie z hemoglobiny 2,3-DPG wywołuje zwiększenie powinowactwa do tlenu i upośledzenie procesu oddawania go tkankom, co sprawia, że SFH nie może być zastosowana bezpośrednio jako środek krwiozastępczy. Stosując metody inżynierii genetycznej, można wprowadzać do cząsteczek hemoglobiny fragmenty będące analogami DPG, nie wywołującymi jednak negatywnych reakcji organizmu. Próbowano również modyfikować SFH chemicznie, tak aby uzyskać pożądane właściwości. Przykładowy sposób postępowania pokazano na rys. 13.4. Po usunięciu DPG cząsteczka hemoglobiny jest niestabilna, rozpada się na dwa fragmenty. Rozpadowi cząsteczki zapobiega się, stosując funkcyjne związki chemiczne, łączące ze sobą dwa łańcuchy alfa lub beta (połączenia między alfa i beta są dosyć stabilne) (rys. 13.4a i b). Aby zwiększyć masę cząsteczkową hemoglobiny, przyłącza się do jej cząsteczek polimery, np. glikol polietylenowy (rys. 13.4c), lub łączy się cząsteczki hemoglobiny w długi łańcuch (rys. 13.4d). Zwiększenie masy powoduje, że cząsteczka dłużej czasu znajduje się w układzie krążenia i pełni funkcję krwiozastępczą. Cząsteczki hemoglobiny można również zamknąć w kapsułkach liposomowych, co imituje właściwości erytrocytów (rys. 13.4e). Wszystkie wymienione rozwiązania są obecnie w fazie badań klinicznych [33, 51].



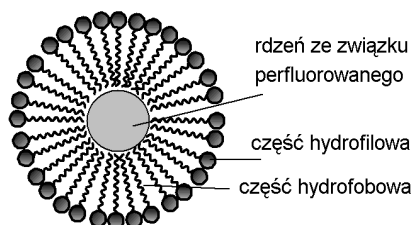
Rys. 13.4. Sposoby modyfikacji hemoglobiny. Opis w tekście

Próbuje się również stosować syntetyczne związki krwiozastępcze, do których należą perfluorozwiązki. Perfluorozwiązki (perfluoropochodne węglowodorów, perfluoroalkany, perfluorokarbony, związki perfluorowane; PFC z ang. *perfluorochemicals*) to pochodne alifatycznych, cyklicznych i policyklicznych węglowodorów, w których większość lub wszystkie atomy wodoru zostały zastąpione atomami fluoru. Fluor charakteryzuje się najwyższą elektroujemnością spośród wszystkich znanych pierwiastków chemicznych, a jego atomy wykazują bardzo niską polaryzację. Zastąpienie w cząsteczkach węglowodorów atomów wodoru atomami fluoru znacząco zmienia właściwości fizykochemiczne związku. Chemiczna i biologiczna obojętność związków perfluorowanych jest ważna dla ich wykorzystania w medycynie i biotechnologii. Bardzo interesującą cechą związków perfluorowanych jest zdolność do rozpuszczania dużych objętości gazów oddechowych (tlenu i dwutlenku węgla) oraz innych niepolarnych gazów, stąd zainteresowanie tymi materiałami jako nośnikami tlenu do tkanek. Zasada przenoszenia tlenu jest zupełnie inna niż w przypadku hemoglobiny, tlen nie tworzy wiązania chemicznego, tylko zostaje uwieczony w pustych przestrzeniach powstałych między cząsteczkami PFC. Przykłady związków badanych w testach klinicznych pokazano na rys. 13.5.



Rys. 13.5. Przykłady perfluorowanych węglowodorów najczęściej stosowanych w testach klinicznych: a) perfluorodekalina – $C_{10}F_{18}$; b) triperfluoropropyloamina – $N(C_3F_7)_3$; c) C_9NF_{17} ; d) bromoperfluoro-*n*-oktan – $C_8F_{17}Br$; e) dichloroperfluoro-*n*-oktan – $C_8F_{16}Cl_2$

Związki typu PFC są nierozpuszczalne w wodzie. Do iniekcji stosuje się emulsje typu olej w wodzie, w których cząsteczki związku perfluorowanego tworzą krople o średnicy 0,2 μm , otoczone z zewnątrz cząsteczkami związku powierzchniowo-czynnego (rys. 13.6).



Rys. 13.6. Rdzeń ze związku perfluorowanego wewnątrz miceli

14. ROZTWORY DO WSTRZYKIWAŃ. PŁYNY INFUZYJNE. ŻYWIENIE POZAJELITOWE

14.1. Rozwory do wstrzykiwań

Leki do wstrzykiwań to jałowe roztwory, zawiesiny lub emulsje typu olej w wodzie jednej lub kilku substancji leczniczych, przeznaczone do podawania pozajelitowego. Płyny do wstrzykiwań muszą być:

- jałowe, tzn. wolne od żywych drobnoustrojów;
- wolne od pirogenów (endotoksyn bakteryjnych);
- wolne od zanieczyszczeń stałych.

W miarę możliwości powinny być również:

- izohydryczne z osoczem krwi, tzn. że ich pH powinno być jak najbliższe wartościom fizjologicznym (7,35–7,4). Często ze względu na trwałość substancji leczniczej mogą występować znaczne odstępstwa od tej zasady;
- izoosmotyczne z surowicą krwi. Niskie wartości ciśnienia osmotycznego niektórych preparatów do wstrzykiwań sprawiają, że następuje hemoliza krwinek. Aby tego uniknąć, należy korygować wartości ciśnienia osmotycznego odpowiednimi substancjami, jak np. NaCl, glukoza, mannitol, glicerol.

Leki do wstrzykiwań w postaci roztworów, ze względu na rodzaj zastosowanego rozpuszczalnika, mogą być wodne, wodno-organiczne lub olejowe. Zawsze, gdy pozwala na to rozpuszczalność substancji, stosuje się roztwory wodne. Leki do wstrzykiwań będące roztworami wodnymi podaje się wszystkimi możliwymi drogami (tj. donaczyniowo, domięśniowo, podskórnio, dosercowo, dordzeniowo).

Klasycznym przykładem wodnego roztworu do wstrzykiwań jest 0,9% roztwór chloru sodu, czyli tzw. sól fizjologiczna. Stosuje się go do nawadniania organizmu lub jako podstawę do sporządzania roztworów substancji leczniczych.

Innym powszechnie używanym wodnym roztworem do wstrzykiwań jest roztwór jonów żelaza Fe^{3+} z dodatkami substancji stabilizujących, który może być podawany domięśniowo lub dożylnie. Preparat ten stosuje się w leczeniu stanów niedoboru żelaza i zaleca gdy występują problemy z wchłanianiem preparatów podawanych doustnie. Ponadto wskazaniem do jego wykorzystania jest bardzo nasilona odnowa układu czerwono krwinkowego, np. stany po masowych krwotokach (szczególnie po porodzie).

Oprócz roztworów stosuje się również zawiesiny do iniekcji. Zawiesiny można wstrzykiwać domięśniowo, podskórnio, dostawowo lub do oka. Ważniejszymi przykładami zawiesin do wstrzykiwań są preparaty kortykosteroidów i insuliny [20].

14.2. Pojemniki

Leki do wstrzykiwań są najczęściej dozowane ze szklanych hermetycznie zamkniętych pojemników – ampułek lub fiolek. Wymaga się, aby zarówno pojemniki, jak i ich zamknięcia były obojętne fizycznie oraz chemicznie i nie powodowały jakichkolwiek zmian preparatu. Ampułka jest szklanym pojemnikiem o objętości 1–20 ml, zapewniającym po zatopieniu hermetyczne zamknięcie określonej dawki leku. W ten sposób lek jest chroniony przed dostępem powietrza i zabezpieczony przed skażeniem. Jeżeli właściwości leku tego wymagają stosuje się szkło oranżowe o takiej intensywności, aby możliwa była wizualna ocena preparatu. Ampułki mogą być również wykonane z przezroczystego tworzywa.

Fiolka jest pojemnikiem szklanym o ściankach grubszych niż ampułka, o pojemności 10–15 ml, zamykanym przeważnie gumową zatyczką, która zapewnia szczelność fiołki dzięki przyleganiu do szyjki, dodatkowemu zabezpieczeniu metalowym (zazwyczaj aluminiowym) kapslem. Środek zatyczki ma mniejszą grubość, co ułatwia wkłucie igły [20].

14.3. Podawanie leków do wstrzykiwań

Leki do wstrzykiwań podaje się za pomocą strzykawki i igły iniekcyjnej. Igły iniekcyjne i strzykawki zostały omówione w rozdziale 22, dotyczącym wyrobów medycznych jednorazowego użytku.

Roztwory do wstrzykiwań są produkowane również w formie ampułkostrzykawkę do jednorazowego użytku, które umożliwiają wstrzyknięcie leku bez konieczności pobierania preparatu z fiołki lub ampułki.

14.4. Płyny infuzyjne

Płyny infuzyjne to wodne roztwory substancji leczniczych do stosowania pozajelitowego w postaci wlewu kroplowego, najczęściej dożylnego. Płyny infuzyjne w zależności od ich przeznaczenia można podzielić na:

- uzupełniające objętość krwi;
- wykorzystywane w żywieniu pozajelitowym;
- stosowane w zaburzeniach gospodarki wodno-elektrolitowej.

Płyny uzupełniające objętość krwi omówiono w rozdziale 13, natomiast płyny do żywienia pozajelitowego zostaną omówione w kolejnym podrozdziale.

Płyny stosowane w zaburzeniach gospodarki wodno-elektrolitowej obejmują płyny stosowane w odwodnieniu i przewodnieniu. W przypadku odwodnienia stosuje się pełnoelektrolitowe płyny, zwane również roztworami soli krwi. Dostępne w Polsce pełnoelektrolitowe płyny zawierają w 100 ml: 0,575 g chlorku sodu, 0,038 g chlorku potasu, 0,0394 g sześciowodnego chlorku wapnia, 0,02 g sześciowodnego chlorku magnezu, 0,462 g trójwodnego octanu sodu, 0,09 g dwuwodnego cytrynianu sodu.

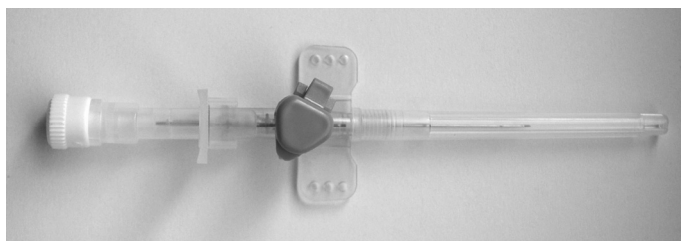
W leczeniu przewodnienia stosuje się dietę bezsolną i podaje się płyny zawierające glukozę, mannitol, sorbitol, glicerol lub mocznik.

Płyny infuzyjne podaje się za pomocą specjalnego przyrządu do przetaczania płynów infuzyjnych, pokazanego na rys. 14.1. Specjalna konstrukcja umożliwia kontrolę nad szybkością podawania płynów infuzyjnych.



Rys. 14.1. Przyrząd do przetaczania płynów infuzyjnych

Niekiedy w czasie podawania płynu infuzyjnego zachodzi konieczność wykonania wstrzyknięcia żylnego dodatkowej substancji leczniczej. W takich wypadkach zastosowanie znajdują kaniule typu wenflon (rys. 14.2). Kaniula dożylna obwodowa typu wenflon to teflonowa rurka umieszczana tymczasowo w żyłę, z zewnętrzną częścią pozwalającą na przyłączenie strzykawki. Niektóre kaniule uwalniają antykoagulant zapobiegający powstawaniu skrzepu w świetle rurki. Kaniula jest wprowadzana do żyły za pomocą stalowej igły. Pojedynczy wenflon powinien być zmieniony na nowy po 72 godzinach. Często jednak wymagane jest wcześniejsze jego usunięcie ze względu na ryzyko powstania infekcji, stanu zapalnego żyły oraz zaccopowania światła wenflonu przez skrzep.



Rys. 14.2. Kaniula typu wenflon umożliwiająca dostrzykiwanie płynu podczas wlewu kroplowego

14.5. Żywienie pozajelitowe

Żywienie pozajelitowe stanowi jedno z większych osiągnięć ostatnich lat. Całkowite żywienie pozajelitowe polega na dostarczeniu drogą pozajelitową, wszystkich środków odżywczych: aminokwasów, potrzebnych do budowy białka, węglowodanów będących źródłem energii, tłuszczów, wody, elektrolitów, witamin i pierwiastków śladowych.

Roztwory aminokwasów. Obecnie używa się wyłącznie syntetycznych L-aminokwasów, z których sporządza się roztwory o różnym przeznaczeniu, np. pediatryczne, stosowane w niewydolności wątroby lub nerek itp.

Roztwory aminokwasów mogą zawierać dodatek elektrolitów, pierwiastków śladowych i niektórych witamin.

Roztwory węglowodanów. Podstawowymi roztworami są roztwory glukozy. Do pokrycia całodziennego zapotrzebowania energetycznego potrzeba 500–600 g glukozy, z tego powodu stosuje się stężone roztwory glukozy (10, 20, 40 i 50%). Roztwory glukozy mogą zawierać dodatek fruktozy, ksylitolu lub sorbitolu.

Emulsje tłuszczowe. Emulsje tłuszczowe stanowią układ typu olej w wodzie. Są źródłem energii oraz niezbędnych kwasów tłuszczowych (linolowy, linolenowy). Wielkość kropli tłuszczu w emulsji nie powinna przekraczać 1 μm . Do sporządzania emulsji używa się olejów frakcjonowanych, głównie sojowego lub słonecznikowego. Emulgatorami są fosfolipidy z żółtka jaja lub soi. Emulsje zawierają jeszcze glicerol, który doprowadza roztwór do izotonii.

Roztwory elektrolitów. Niezbędnymi składnikami całkowitego żywienia pozajelitowego są jony Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , HPO_4^{2-} i Cl^- . Niektóre roztwory aminokwasów zawierają w swoim składzie podstawowe elektrolity, najczęściej jednak korzysta się z koncentratów chlorku potasu, chlorku wapnia lub siarczanu magnezu. Koncentraty takie podaje się do płynów podstawowych, np. roztworów glukozy.

Witaminy i pierwiastki śladowe. W całkowitym żywieniu pozajelitowym powinno się podawać wszystkie witaminy i pierwiastki śladowe. Witaminy rozpuszczalne w wodzie (C, B₁, B₂, B₆, B₁₂, PP, kwas foliowy, kwas pantotenowy, biotyna) aplikuje się w formie proszków liofilizowanych, co wynika z ich małej trwałości w roztworach. Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach (A, D, K i E) podaje się w postaci emulsji submikronowych. Objawy niedoboru pierwiastków śladowych (cynk, miedź, mangan, chrom, żelazo, selen, molibden, jod) występują dopiero po kilku miesiącach. Pierwiastki śladowe uzupełnia się preparatami jednostkowymi lub złożonymi, dostrzykując je do roztworów podstawowych.

Przygotowanie mieszaniny do żywienia pozajelitowego polega na połączeniu poszczególnych składników w jednym worku z tworzywa sztucznego, (przeważnie jest to kopolimer etylenu i octanu winylu). Przy dodawaniu płynów do wspólnego worka zwraca się szczególną uwagę na pH łączonych roztworów. Jednym z podstawowych warunków, który musi być spełniony, jest kolejność dodawania poszczególnych składników. Zazwyczaj jony fosforanowe łączy się z roztworem glukozy, pozostałe elektrolity dodaje się do roztworu aminokwasów i dopiero tak rozcieńczone składniki można łączyć w jednym worku. Do butelek z glukozą dodaje się witaminy rozpuszczalne w wodzie, a do butelek z aminokwasami – witaminy rozpuszczalne w tłuszczach. W przygotowanych roztworach do całkowitego żywienia pozajelitowego mogą występować niezgodności, takie jak wytrącanie się osadu lub destabilizacja emulsji tłuszczowej [20].

15. MATERIAŁY KONTRASTUJĄCE DO BADAŃ RENTGENOWSKICH. ARTERIOGRAFIA, TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA

15.1. Promieniowanie rentgenowskie i zasada działania kontrastów

Badania rentgenowskie należą do najbardziej powszechnych i podstawowych badań stosowanych we współczesnej medycynie. Pozwalają one na rozpoznanie licznych chorób i urazów (złamań, nowotworów, zawałów serca, rozedmy płuc itd.), a także wspomagają lekarzy przy planowaniu operacji i zabiegów.

Promieniowanie rentgenowskie, inaczej promieniowanie X, to rodzaj promieniowania elektromagnetycznego o długości fali 0,1 pm – około 50 nm, tj. pomiędzy promieniowaniem gamma i ultrafioletowym, przy czym zakres promieniowania rentgenowskiego pokrywa się częściowo z niskoenergetycznym (tzw. miękkim) promieniowaniem gamma – rozróżnienie wynika z mechanizmu wytwarzania promieniowania: promieniowanie rentgenowskie powstaje przy przejściach elektronów na wewnętrzne powłoki elektronowe atomu, natomiast promieniowanie gamma w przemianach energetycznych zachodzących w jądrze atomowym. Najczęściej stosowanym źródłem promieniowania rentgenowskiego jest lampa rentgenowska. Lampę stanowi bańka szklana, wewnątrz której panuje wysoka próżnia. W lampie znajdują się dwie elektrody wykonane z wolframu. Elektrony wyrzucane z katody dzięki zjawisku termoemisji są rozpędzane przez pole elektryczne pomiędzy katodą i anodą i uderzają w anodę. Większość energii elektronów (99%) ulega zamianie na ciepło, ale 1% energii jest zamieniany na promieniowanie rentgenowskie. W diagnostyce rentgenograficznej wykorzystuje się prawo pochłaniania, które mówi o tym, że wiązka promieniowania o początkowym natężeniu I_0 , przechodząc przez materię, ulega osłabieniu. Natężenie promieniowania po przejściu przez warstwę o grubości d wyraża się wzorem:

$$I = I_0 e^{-\mu d} \quad (15.1)$$

gdzie μ jest liniowym współczynnikiem pochłaniania i charakteryzuje materiał pochłaniający. Współczynnik pochłaniania (inaczej osłabienia) zależy od rodzaju materiału pochłaniającego i długości fali promieniowania w następujący sposób:

$$\mu = c \rho Z^3 \lambda^3 \quad (15.2)$$

gdzie: c – współczynnik proporcjonalności;

ρ – gęstość materiału;

Z – liczba atomowa;

λ – długość fali promieniowania.

Zaczernienie obrazu RTG jest zależne od ilości promieni przechodzących przez obiekt w czasie trwania ekspozycji i dochodzących do błony rentgenowskiej. Dlatego kości, które pochłaniają znacznie więcej promieni RTG niż tkanki miękkie, są na zdjęciu dużo jaśniejsze niż otaczające je inne tkanki. Na tej samej zasadzie opiera się działanie środków kontrastujących. W rentgenodiagnostyce środkami kontrastującymi są substancje pochłaniające promieniowanie rentgenowskie w stopniu większym lub mniejszym niż otaczające tkanki ciała. Na podstawie tych właściwości środki kontrastujące dzieli się na negatywne i pozytywne. Środki kontrastowe negatywne charakteryzują się niskim współczynnikiem pochłaniania promieni X. Należą do nich: powietrze, tlen, podtlenek azotu, dwutlenek węgla i gazy szlachetne. Obecnie są stosowane rzadko, głównie do badania układu tętniczego. Powietrze lub dwutlenek węgla wraz z kontrastującym pozytywnie siarczanem baru są powszechnie stosowane do dwukontrastowego badania przewodu pokarmowego. Środki kontrastowe pozytywne pochłaniają promieniowanie rentgenowskie znacznie lepiej niż tkanki ciała. Są to głównie związki baru i jodu, pierwiastków o dużych liczbach atomowych i współczynniku pochłaniania promieniowania 50–1000 razy większym niż takie składniki tkanek miękkich, jak węgiel, azot lub tlen. Współczesne pozytywne środki kontrastowe można podzielić na dwie podstawowe grupy: rozpuszczalne w wodzie (zazwyczaj organiczne sole jodu) i nierozpuszczalne w wodzie (w praktyce codziennej prawie wyłącznie zawiesina siarczanu baru) [23, 49].

15.2. Materiały kontrastujące do badania przewodu pokarmowego

Podstawowym związkiem kontrastującym stosowanym do badań rentgenograficznych układu pokarmowego jest siarczan baru (BaSO_4). Rozpuszczalne w wodzie związki baru są silnie trujące. Siarczan baru produkowany w czystej postaci chemicznej jest nierozpuszczalny w wodzie i dlatego jest obojętny dla organizmu. Zanieczyszczenia rozpuszczalnymi w wodzie solami baru lub solami arsenu mogą powodować objawy zatrucia, aż do przypadków śmiertelnych. W przypadku objawów zatrucia podaje się jony K^+ lub sole Na_2SO_4 lub MgSO_4 . Siarczan baru, stosowany jako kontrast do RTG, powinien się cechować dobrą stabilnością w zawieszynie oraz jednorodnością wielkości cząstek. Stabilność zawieszyny zwiększa się wraz z lepkością i ze zmniejszeniem rozmiaru cząstek. Lepkość zawieszyny zależy od wprowadzenia naturalnych gum, pektyn i celulozy oraz – w mniejszym stopniu – od obecności takich substancji, jak cytryniany i fosforany (tzw. substancje dyspersyjne).

Małe cząstki, o średnicy mniejszej niż $1\ \mu\text{m}$, otrzymuje się metodami chemicznymi (strącanie z roztworu). Jest to jednak procedura dość kosztowna. Alternatywnym sposobem jest mielenie kryształów siarczanu baru. Tą metodą otrzymuje się cząstki większe, o dużym rozrzucie średnic.

Zawiesinę siarczanu baru podaje się doustnie. W zależności od lepkości i gęstości zawieszyny ściany przełyku i żołądka są pokryte w różnym stopniu. Przy większej lepkości na błonie śluzowej powstaje grubsza warstwa, która utrzymuje się przez dłuższy okres. Niestety, gruba warstwa kontrastu nie pozwala uchwycić drobnych zmian w błonie śluzowej.

Zastosowanie zawieszyny o dużej gęstości i małej lepkości pozwala na krótkotrwałe pokrycie ścian przewodu pokarmowego, ale umożliwia obserwację niewielkich zmian śluzówki.

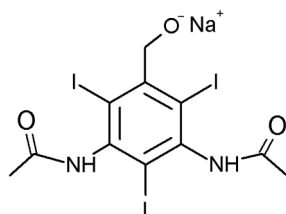
Często stosowaną metodą diagnostyki przewodu pokarmowego jest tzw. badanie dwukontrastowe. Zgodnie z tą nazwą pacjentowi podaje się niemal jednocześnie dwa rodzaje kontrastu:

- dwutlenek węgla, jako ujemny środek cieniujący, w postaci mieszaniny uwalniającej CO_2 dopiero w przewodzie pokarmowym oraz

- zawieszinę siarczanu baru o dużej gęstości i małej lepkości, jako dodatni środek cieniujący, podawany po dwutlenku węgla w ilości 30–60 ml. Pacjent poddawany badaniu przyjmuje pozycję leżącą na brzuchu.

Po podaniu obu środków cieniujących pacjenta obraca się o 180 stopni w celu równomiernego rozprowadzenia środka cieniującego po wszystkich ściankach jelita. Uwalniający się gaz rozciąga ściany przewodu pokarmowego umożliwiając najpierw lepsze rozprowadzenie siarczanu baru po wszystkich zakamarkach błony śluzowej, a następnie pozwalając na lepszą ocenę przewodu pokarmowego.

Oprócz siarczanu baru do rentgenograficznego obrazowania układu pokarmowego stosuje się środek o nazwie Gastrografin (skrótowa nazwa chemiczna: amidotrizoesan sodu). Środek ten, w przeciwieństwie do siarczanu baru, jest rozpuszczalny w wodzie. Jest to pochodna trójjodobenzenu (rys. 15.1). Stosunkowo duża masa atomowa jodu sprawia, że intensywność promieniowania po przejściu przez kontrast jodowy jest mniejsza niż intensywność promieniowania po przejściu przez otaczające go tkanki. Gastrografin podaje się doustnie lub doodbytniczo, w zależności od tego, który fragment przewodu pokarmowego jest poddawany badaniu.



Rys. 15.1. Struktura amidotrizoesanu sodu

Ten sam związek chemiczny, ale pod nazwą Urografin lub Uropollinum, jest wykorzystywany do obrazowania układu moczowego. Do tego celu preparat podaje się dożylnie [49].

15.3. Materiały kontrastujące do badania naczyń krwionośnych

Angiografia to badanie naczyniowe polegające na uwidocznieniu badanych tętnic (arteriografia) lub żył (flebografia) oraz ich odgałęzień. Badane naczynia uwidacznia się najczęściej – przy użyciu promieni rentgenowskich – specjalnymi aparatami – angiografami, po podaniu do naczyń kontrastu. Angiografia wymaga zwykle podania kontrastu bezpośrednio do badanego naczynia. Angiografia służy do oceny światła naczynia, nie można uwidocznić jego ściany. Bardziej zaawansowane obrazy można uzyskać, gdy angiografia jest wykonywana metodą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Dzięki tym technikom można uzyskać obraz trójwymiarowy, można ocenić także ściany naczyń.

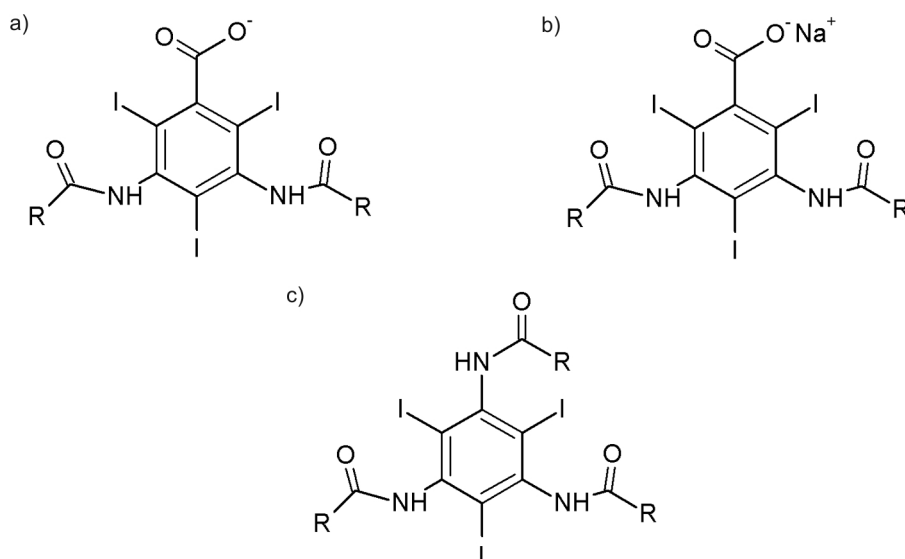
Szczególną odmianą angiografii jest koronarografia, czyli badanie naczyń wieńcowych (naczynia krwionośne połączone z sercem).

Środki cieniujące do koronarografii mają następujące elementy budowy:

- pierścień benzenowy z trzema atomami jodu, które powodują osłabienie promieniowania;
- dwa boczne łańcuchy, decydujące o rozpuszczalności i wiązaniu białek osocza;
- jonowe środki cieniujące posiadają grupę kwasową, która tworzy sole np. z Na^+ ;

— w niejonowych środkach cieniujących grupa kwasowa jest zastąpiona trzecim łańcuchem amidowym.

Poniżej (rys. 15.2) pokazano ogólną strukturę związków cieniujących stosowanych w koronarografii.



Rys. 15.2. Ogólna struktura związków cieniujących stosowanych w koronarografii:
a), b) jonowych; c) niejonowych

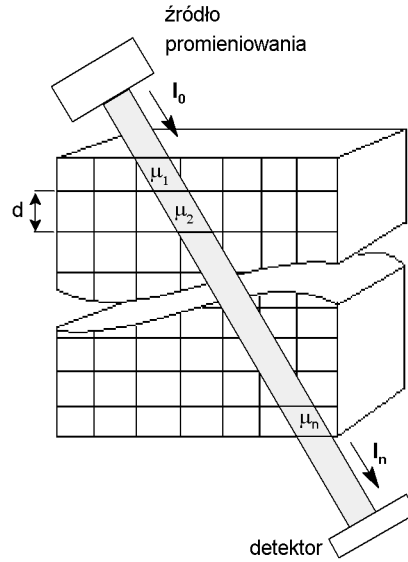
15.4. Tomografia komputerowa (TK)

W statycznych zdjęciach wykonanych promieniami RTG uzyskany obraz jest wypadkową nakładających się na siebie poszczególnych warstw obiektu. Uzyskanie obrazu wybranej warstwy obiektu jest możliwe za pomocą tomografii komputerowej. Tomografia komputerowa jest metodą rentgenodiagnostyczną umożliwiającą ocenę struktur anatomicznych i ich ewentualnych nieprawidłowości w ciele całego człowieka w płaszczyźnie poprzecznej i – poprzez odpowiednie rekonstrukcje – także w innych płaszczyznach. Główną zaletą badania w stosunku do innych badań radiologii konwencjonalnej jest możliwość odróżnienia od siebie poszczególnych frakcji tkanek miękkich organizmu.

Czasami, w celu dokładniejszej oceny danego obszaru, pacjentowi podaje się odpowiedni środek cieniujący. Zwykle stosuje się środek cieniujący, który bardzo osłabia promieniowanie rentgenowskie. Podanie takiego środka powoduje, że fale rentgenowskie są prawie całkowicie pochłonięte w tych tkankach (np. naczynia żyłne), w których znajduje się środek cieniujący. Zjawisko to jest widoczne na ekranie komputera jako jasne pole. Środki kontrastowe używane do badania TK można podzielić na: środki podawane dożylnie, doustnie i doodbytniczo. Są głównie to pochodne trójiodobenzenu stosowane w tradycyjnej rentgenografii.

Natężenie promieniowania po przejściu przez badany obiekt ulega osłabieniu w różnym stopniu, zależnym od współczynnika μ . Znajomość współczynnika osłabienia pozwala więc

na identyfikację struktury badanego obiektu. Rzeczywiste obiekty są zróżnicowane pod względem budowy chemicznej, więc współczynniki osłabienia nie są jednakowe dla całego obiektu. Można jednak podzielić obiekt na odpowiednio małe elementy, tak aby współczynnik osłabienia był wielkością stałą w obszarze wydzielonego elementu (rys. 15.3).



Rys. 15.3. Podział badanego elementu na małe fragmenty

Współczynniki osłabienia kolejnych elementów wynoszą odpowiednio: $\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_n$. Natężenie promieniowania padające na badany obiekt (I_0) ulega osłabieniu po przejściu przez pierwszy element zgodnie ze wzorem:

$$I_1 = I_0 e^{-\mu_1 d} \quad (15.3)$$

stąd na drugi element pada promieniowanie o natężeniu I_1 . Promieniowanie to po przejściu przez element o współczynniku μ_2 ulega dalszemu osłabieniu:

$$I_2 = I_1 e^{-\mu_2 d} = I_0 e^{-(\mu_1 + \mu_2)d} \quad (15.4)$$

Po przejściu przez n elementów natężenie wiązki wyniesie:

$$I_n = I_0 e^{-(\mu_1 + \mu_2 + \dots + \mu_n)d} \quad (15.5)$$

Suma współczynników osłabienia jest równa:

$$\mu_1 + \mu_2 + \dots + \mu_n = -\frac{1}{d} \ln \frac{I_n}{I_0} \quad (15.6)$$

Wykonując pomiary I_n i I_0 dla różnych kątów padania wiązki promieniowania, uzyskuje się układ równań o n niewiadomych. Rozwiązanie tego układu pozwala wyznaczyć współczynniki osłabienia w całym badanym obiekcie. Znajomość współczynników pochłaniania dla całego obiektu umożliwia określenie położenia obiektów różniących się strukturą od otaczających je tkanek (np. guzów, wylewów).

16. KONTRASTY DO TOMOGRAFII REZONANSU MAGNETYCZNEGO

16.1. Podstawy metody rezonansu magnetycznego

Podstawą rezonansu magnetycznego jest wzajemne oddziaływanie jąder atomów i fal radiowych w polu magnetycznym. W praktyce klinicznej jest to rezonans jądrowy wodoru ^1H , w który obfitują związki występujące w organizmie człowieka. Rezonans magnetyczny (MRI – *Magnetic Resonance Imaging*) jest badaniem polegającym na umieszczeniu pacjenta w bardzo silnym stałym polu magnetycznym. Większość spinów magnetycznych jąder atomów ustawia się w kierunku równoległym do przyłożonego pola – powstaje magnetyzacja podłużna. Dodatkowo urządzenie emituje fale o częstotliwościach radiowych, a dokładniej – o częstotliwości precesji protonów, co powoduje, że zanika podłużna magnetyzacja, a powstaje poprzeczna. Po przerwaniu emitowania fal radiowych układ wraca do równowagi energetycznej: namagnesowanie sieci powoli się zmniejsza (relaksacja) i uwalniana jest energia w postaci sygnału radiowego (tzw. echa). Szybkość powrotu do stanu równowagi, określana mianem relaksacji, zależy od otoczenia jądra atomu wodoru (wiązań chemicznych i innych sąsiadujących atomów). Natężenie fali echa zależy natomiast od stężenia jąder atomów wodoru w próbce. Analizując te dwie wielkości, można uzyskać cenne dane o stężeniu i przestrzennym rozkładzie atomów wodoru w badanym obiekcie oraz wiązań chemicznych, w jakich występuje. Za pomocą skomplikowanych technik dane te są przekształcane w obrazy będące przestrzenną mapą sygnałów radiowych. Kontrast pomiędzy tkankami zależy od czasu, jaki upływa od wyemitowania impulsu wzbudzającego do momentu rejestracji sygnału oraz przedziału czasowego pomiędzy impulsami radiowymi.

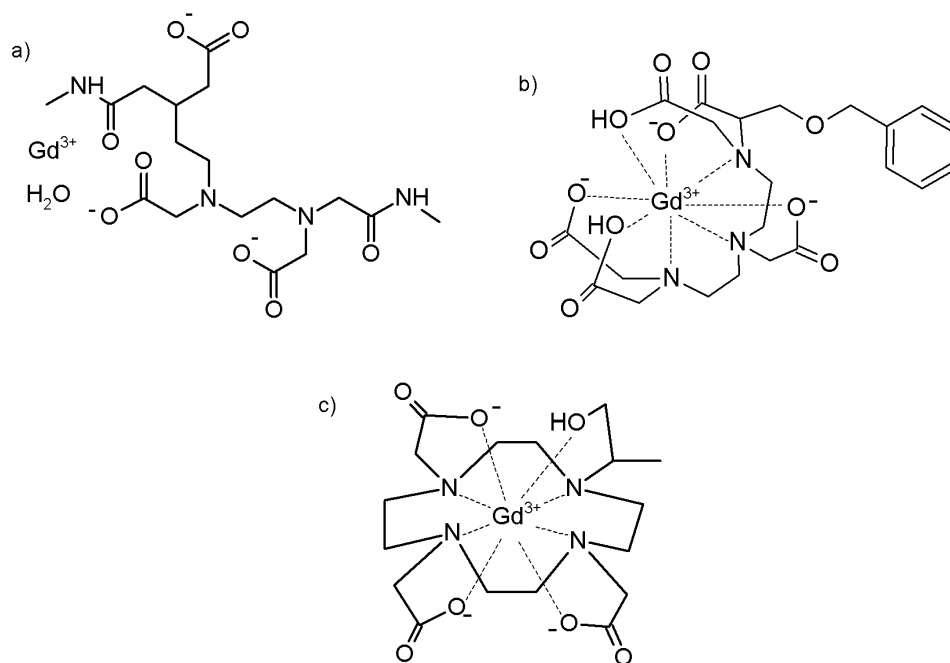
Wyróżnia się dwa rodzaje relaksacji: T1 i T2. Czas, w którym spiny wrócą do ustawienia zgodnie z liniami, to czas relaksacji podłużnej (T1). Jednocześnie zanika magnetyzacja poprzeczna (T2). Czasy T1 i T2 są wartościami stałymi, różnymi dla różnych tkanek. Na przykład płyny ustrojowe charakteryzują się niskimi wartościami T1 i wysokimi wartościami T2, w przeciwieństwie do tkanki tłuszczowej czy białek [23].

16.2. Pozytywne środki kontrastowe

Wykonanie niektórych rodzajów badań metodą rezonansu magnetycznego wymaga dożylnego podania środka kontrastowego. Jako środki kontrastowe są używane związki zawierające niesparowane elektrony o małym lokalnym polu magnetycznym, powodującym skrócenie czasów relaksacji T1 i T2 protonów otoczenia przez efektywną wymianę pomiędzy

dzy wodą wolną i wodą związaną w otocze hydratacyjnej podanego preparatu. Na podstawie właściwości magnetycznych stosowanych środków kontrastowych dzieli się je na pozytywne i negatywne. Środkami kontrastowymi pozytywnymi są paramagnetyki skracające czas relaksacji T1, oparte na związkach gadolinu, manganu, dysprozu i żelaza. Obecnie w praktyce klinicznej wykorzystuje się paramagnetyki, których podstawowym składnikiem jest gadolin – pierwiastek ziem rzadkich – należący do lantanowców. Kontrasty gadolino-we są rozpuszczalne w wodzie, wchłaniają się z układów krążenia i pokarmowego i są szybko wydalone przez nerki.

Poniżej (rys 16.1) podano kilka przykładów związków gadolinu stosowanych w diagnostyce medycznej. Są to kompleksy jonu Gd^{3+} z różnego rodzaju ligandami o dużych stałych trwałości, dzięki czemu jony gadolinu nie są uwalniane do organizmu. Kompleks jest wydalany z organizmu w niezmienionej formie.

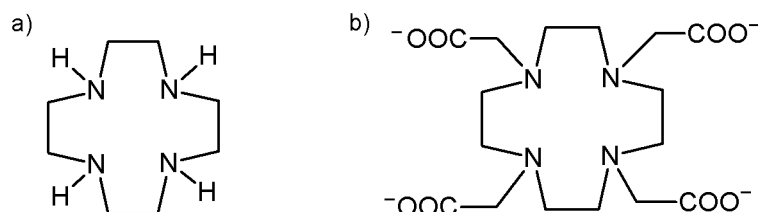


Rys. 16.1 Struktura wybranych kompleksów gadolinu:
a) gadodiamid; b) kwas gadobenowy; c) gadoteridol

Gadodiamid jest podawany dożylnie przed badaniem, w celu zobrazowania tkanek z nieprawidłowym unaczynieniem. **Kwas gadobenowy** jest paramagnetycznym środkiem kontrastowym wykorzystywanym w diagnostyce obrazowej wątroby i ośrodkowego układu nerwowego. **Gadoteridol** stosuje się głównie do obrazowania ośrodków układu nerwowego.

Ze względu na coraz większe upowszechnianie się techniki MRI poszukuje się nowych związków kontrastujących w celu zminimalizowania dawki podawanego kontrastu, i tym samym wyeliminowania działań niepożądanych, takich jak nudności, zawroty głowy itp. Wiele badań poświęcono kompleksowi gadolinu z cyklenem i jego pochodnymi. Cyklen (1,4,7,10-tetraazacyklododekan) to związek cykliczny o budowie pokazanej na rys. 16.2a.

Odpowiednia modyfikacja cząsteczki cyklenu, polegająca głównie na wprowadzaniu na azoty łańcuchów bocznych zawierających atomy zdolne do tworzenia wiązań koordynacyjnych, pozwala na otrzymanie stabilnego kompleksu gadolinu. Jednym z najtrwalszych i najbardziej inertnych związków gadolinu stosowanych obecnie w technice MRI jest $[\text{Gd}(\text{DOTA})\text{H}_2\text{O}]$, znany pod nazwą handlową DOTAREMA. Budowa ligandu tworzącego kompleks została pokazana na rys. 16.2b.



Rys. 16.2. Struktura: a) cyklenu;
b) DOTA (kwas 1,4,7,10-tetraazacyclododekon-1,4,7,10-tetraoctowy)

Możliwość modyfikacji cząsteczki cyklenu jest praktycznie nieograniczona, dlatego w literaturze przedmiotu można znaleźć wiele prac dotyczących tego zagadnienia [18]. Można wyróżnić przyłączanie kompleksu gadolinu do łańcuchów polimerowych, wprowadzanie do cząsteczki cyklenu pochodnych fosforowych, wprowadzanie bocznych łańcuchów zdolnych do kompleksowania innych metali, np. itru, europu.

16.3. Negatywne środki kontrastowe

Negatywne środki kontrastowe skracają czas relaksacji T_2 , obniżając intensywność sygnału w tkance wzmocnionej preparatem. Obraz tkanki wzmocnionej jest wówczas ciemniejszy. Do tych związków należą superparamagnetyki w postaci nanocząstek. Rdzeniem cząstki jest zazwyczaj magnetyt Fe_3O_4 lub maghemit $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ o średnicy 5–10 nm. Rdzeń pokrywa się otoczką, np. polisacharydową lub peptydową, w celu stabilizacji cząstki, co daje łączny wymiar cząstki około 100 nm [30, 45].

17. RADIOFARMACEUTYKI.

DIAGNOSTYKA SCYNTYGRAFICZNA

17.1. Radiofarmaceutyki

Radiofarmaceutyki to związki chemiczne, zawierające w swej strukturze radioaktywny atom, posiadające właściwości odpowiednie do podawania ludziom w celach diagnostycznych i terapeutycznych. Chemiczne i fizyczne właściwości radiofarmaceutyków z jednej strony powinny zapewnić dostarczenie, rozmieszczenie i wydalenie radioaktywności z narządów zgodnie z przeznaczeniem, z drugiej zaś strony związki te powinny być bezpieczne w użyciu.

Promieniowanie można określić jako emisję cząstek i rozchodzenie się energii w przestrzeni. Podstawowymi rodzajami promieniowania emitowanymi przez nuklidy promieniotwórcze są cząstki α i β oraz promieniowanie γ i X.

Większość radionuklidów charakteryzuje dostatecznie długi czas rozpadu, pozwalający na ich wytworzenie i przeprowadzenie w postaci odpowiednią dla potrzeb medycyny nuklearnej. Istnieje jednak wiele użytecznych medycznie nuklidów, których okres połowicznego rozpadu jest na tyle krótki, że wyklucza możliwość przygotowania radiofarmaceutyku w ostatecznej formie. Stosuje się wówczas generatory radionuklidów. Generator to urządzenie zawierające długożyciowy nuklid macierzysty rozpadający się do pochodnego radionuklidu krótkożyciowego, służącego do wyznakowania nim nieaktywnego odczynnika.

Najczęściej wykorzystuje się generator molibden–technet. Zawiera on molibden-99 zaadsorbowany na tlenku glinu w jałowej szklanej kolumnie. Kolumna ta znajduje się w ołowianym pojemniku i jest połączona ze zbiornikiem zawierającym jałowy izotoniczny roztwór chlorku sodu. Molibden-99 (o czasie połowicznego rozpadu $T_{1/2} = 2,78$ dnia) ulega na kolumnie rozpadowi do nuklidu pochodnego technetu-99m, który jest emitерem promieniowania γ ($T_{1/2} = 6$ h). Generator umożliwia otrzymanie roztworu soli nadtechnecjanu sodu poprzez wymywanie technetu ^{99m}Tc roztworem chlorku sodu. Roztwór ten nadaje się do natychmiastowego podania doustnie lub dożylnie lub do otrzymywania radiofarmaceutyków, np. albuminy znakowanej technetem do badań scyntygraficznych.

Wprowadzenie radionuklidu do cząsteczki może zachodzić różnymi drogami:

- **wymiana izotopowa** – polega na zastąpieniu jednego lub kilku atomów w cząsteczce izotopem promieniotwórczym tego samego pierwiastka. W ten sposób otrzymuje się np. *o*-jodohipuran sodu znakowany jodem-131, stosowany do badania nerek;
- **wbudowanie radionuklidu w procesie syntezy chemicznej związku** – otrzymane tak związki nie mają wartości jako radiodiagnostyki, ale są bardzo użyteczne w badaniach metabolizmu leków;

- **biosynteza** – wykorzystuje się drobnoustroje hodowane na pożywkach zawierających izotopy pierwiastków, które mają się znaleźć w radiofarmaceutyku;
- **wprowadzenie radionuklidu do cząsteczki poprzez utworzenie wiązań koordynacyjnych** – metal jako znacznik radioizotopowy łączy się z cząsteczką organiczną zawierającą atomy azotu, tlenu lub siarki, poprzez utworzenie wiązań koordynacyjnych z tymi atomami.

Radiofarmaceutyki są przygotowywane jako proste roztwory soli lub jako złożone związki organiczne (np. znakowana ^{125}I albumina ludzka). Można również stosować znakowane komórki, np. erytrocyty (^{51}Cr i $^{99\text{m}}\text{Tc}$), leukocyty (^{111}In) i płytki krwi (^{111}In). Radiofarmaceutyki są wykorzystywane przede wszystkim w diagnostyce medycznej (emitery γ), rzadziej jako terapeutyki (emitery β). Metody terapeutyczne wykorzystują emitowane przez radionuklidy promieniowanie β , które po zaabsorbowaniu przez tkanki może się przyczynić do zniszczenia chorych tkanek. Warunkiem skuteczności terapii izotopowej jest uzyskanie dostatecznie dużej dawki promieniowania w tkance zmienionej patologicznie, przy możliwie najmniejszej ekspozycji innych tkanek i narządów. Przydatność kliniczną wykazują tylko takie związki, które zdecydowanie intensywniej gromadzą się w tkance docelowej niż w jej otoczeniu, np. chlorek strontu 89 – kości, jod 131 – tarczyca [20, 49].

17.2. Diagnostyka scyntygraficzna

Scyntygrafia jest metodą uzyskiwania obrazu narządów za pomocą niewielkich dawek izotopów promieniotwórczych w postaci radiofarmaceutyków. Radiofarmaceutyki są zwykle podawane bezpośrednio do naczyń (scyntygrafia perfuzyjna), wyjątkowo doustnie (scyntygrafia wentylacyjna) i charakteryzują się wybranymi właściwościami farmakodynamicznymi tzn. swoiste gromadzenie radiofarmaceutyku w danym narządzie zależy od określonej funkcji tego narządu.

Podstawową zaletą metod izotopowych jest badanie czynności narządu: przepływu krwi, filtracji moczu pierwotnego, przepływu żółci w przewodach wątrobowych itp. Rozmieszczenie izotopów, oraz drogi ich przepływu, wydzielania i wydalania obrazuje się na monitorze komputera przy użyciu urządzeń zwanych scyntygrafami albo gammakamerami.

Do diagnostyki używa się najczęściej izotopów należących do klasy IV radiotoksyczności, tzn. o małej radiotoksyczności, emitujących promieniowanie γ o energii do 600 keV.

Najczęściej używanym radioizotopem jest technet 99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), rzadziej używa się jodu 131 (^{131}I), talu 201 (^{201}Tl) i galu 67 (^{67}Ga).

Metody scyntygraficzne są często stosowane do diagnozowania zatorowości płucnej. W badaniu tym wykorzystuje się filtrujące właściwości łożyska naczyniowego płuc. Przed badaniem podaje się dożylnie mikrosfery lub makroagregaty albuminy (o średnicach około 15–50 μm), znakowane ^{99}Tc lub ^{131}I . Cząstki te, jako większe niż średnice naczyń włosowatych, zostają w nich zatrzymane. Izotop radioaktywny umożliwia ocenę rozmieszczenia cząstek w płucach. Upośledzenie przepływu krwi przez pewien obszar ujawnia się jako zanik lub zmniejszenie radioaktywności w tym obszarze. Choremu podaje się dożylnie znakowane cząstki o aktywności 7,5–11,0 MBq. Jest to dawka podobna do tej, jaką zostaje napromieniowany człowiek podczas dwukrotnego badania RTG płuc. W przypadku stosowania ^{131}I gruczoł tarczycy należy zablokować płynem Lugola.

Metody scyntygraficzne stosuje się również do oceny pracy gruczołu tarczycy, wątroby, nerek, do badania mięśnia sercowego, jam serca i naczyń.

18. KAPSUŁKI, MIKROSFERY, LIPOSOMY

Kapsułki są stałą postacią leku, przeznaczoną do podawania doustnego, doodbytniczego lub dopochwowego. Kapsułkę stanowi zbiorniczek (powłoczka), wewnątrz którego znajduje się substancja lecznicza, ewentualnie z dodatkiem substancji pomocniczych. Po zażyciu kapsułki otoczka ulega rozpuszczeniu, uwalniając substancję leczniczą.

Szczególnym przypadkiem opakowania leku są mikrokapsułki, nanokapsułki oraz liposomy. Przyjmując pewne uproszczenia, do tych postaci można zaliczyć również mikrosfery.

18.1. Kapsułki

Kapsułki mają kształt kulisty lub cylindryczny. Materiałem służącym do ich wykonania jest najczęściej skrobia lub żelatyna. Kapsułki skrobiowe wytwarza się przez wysuszenie mieszaniny skrobi z wodą w odpowiednio podgrzanej formie, nadającej im właściwy kształt. Zasadniczą wadą kapsulek skrobiowych jest podatność na skażenia mikrobiologiczne, łamliwość i mięknięcie pod wpływem wilgoci.

Częściej stosowane są kapsułki żelatynowe. Kapsułki żelatynowe, wytworzone z wody i żelatyny, są przezroczyste. Można je barwić na dowolne kolory za pomocą barwników dopuszczonych do użytku w przypadku leków. Kapsułki białe, nieprzepuszczalne dla światła, zawierają w swym składzie dwutlenek tytanu (TiO_2). Wyróżnia się dwa typy kapsulek: twarde i miękkie. W kapsułkach twardych zawartość wody wynosi 16%. Kapsułki miękkie zawierają dodatkowo glicerol jako plastifikator, w ilości nawet do 60%.

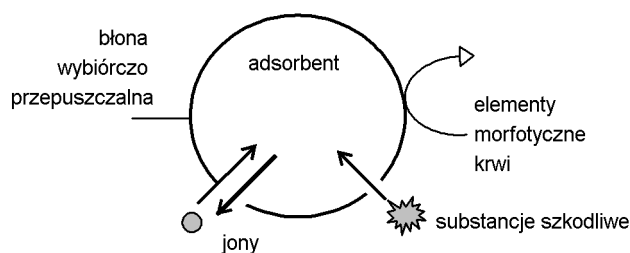
W celu dodatkowego zabezpieczenia kapsulek przed działaniem wilgoci można je powlekać makrogolem, metylocelulozą, etylocelulozą. Makrogle to glikole polioksyetylenowe, które powstają na drodze kondensacji tlenu etylenu i wody. W zależności od długości łańcucha polimerowego są materiałem płynnym lub stałym. Poza wykorzystaniem do powlekania tabletek i kapsulek, stosowane są również jako rozpuszczalniki, zazwyczaj w połączeniu z wodą. Obecnie, ze względu na zagrożenie skażenia żelatyny prionami, coraz większego znaczenia nabierają kapsułki zbudowane z pochodnych celulozy, np. hydroksypropylometylocelulozy (hypromeloza) [20].

18.2. Mikrokapsułki

Mikrokapsułki znajdują zastosowanie m.in. w rolnictwie, medycynie, przemyśle papierniczym, spożywczym czy farmaceutycznym. Mikrokapsułki wykorzystywane w farmacji to kapsułki wielkości 5–1000 μm (przeciętnie 100–500 μm). Składają się z rdzenia

i otoczki. Rdzeń stanowi substancja lecznicza, która może mieć postać stałą, ciekłą lub gazową. Otoczkę mogą tworzyć związki naturalne i syntetyczne. Do jej produkcji stosuje się żelatynę, gumę arabską, pochodne celulozy, polialkohol winylowy, poliamidy, polipropylen, poliwinylpirolidon. Dzięki zastosowaniu mikrokapsułkowania substancję czynną można odizolować od środowiska zewnętrznego, zmniejszyć toksyczność substancji czynnej, zamaskować smak i zapach czy oddzielić od siebie dwa reagujące ze sobą składniki leku. W zależności od rodzaju otoczek następuje szybsza lub wolniejsza dyfuzja substancji czynnej przez otoczkę. Co więcej, istnieje możliwość doboru substancji otoczkującej, tak aby otoczka ulegała trawieniu w określonym fragmencie układu pokarmowego. Na przykład mikrokapsułkowanie kwasu acetylosalicylowego (składnika leczniczego popularnej Aspiryny lub Polopiryny) powoduje, że lek jest uwalniany wolniej i w dalszym odcinku przewodu pokarmowego, dzięki czemu zmniejsza się jego drażniące działanie na błony śluzowe żołądka. Dopuszczony do obrotu w Polsce preparat M-Eslon w postaci kapsułek wypełnionych mikrokapsułkami zapewnia przedłużone uwalnianie morfiny u pacjentów, u których konieczne jest uśmierzanie bólu w przebiegu choroby nowotworowej. Istotne znaczenie, zwłaszcza u chorych z zaburzeniem połykania czy odżywianych przez zgłębnik, ma możliwość otwarcia kapsułki i podawania samych mikrokapsułek (zmieszanych z płynem) bez niekorzystnych zmian w procesie kontrolowanego uwalniania leku. W celu zwiększenia trwałości mikrokapsułkuje się antybiotyki, enzymy oraz witaminy, głównie A, D, B i C [20, 55].

W medycynie mikrokapsułki znalazły zastosowanie jako adsorbenty w kolumnach do usuwania substancji toksycznych z krwi [20, 56]. Metoda ta, zwana hemoperfuzją, w sytuacjach ciężkiego zatrucia jest czasem jedynym sposobem ratowania życia. Zasadę działania mikrokapsułek w hemoperfuzji ilustruje rys. 18.1.

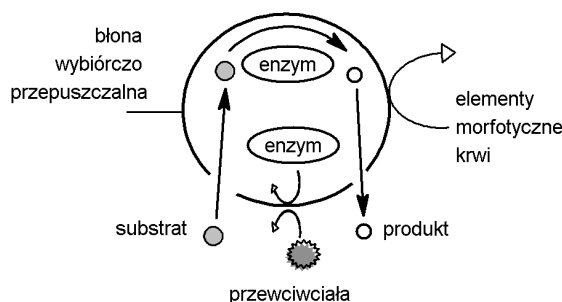


Rys.18.1. Schemat działania mikrokapsułek w hemoperfuzji

Dzięki zastosowaniu mikrokapsułek jako adsorbentów nie dochodzi do zatorów przetaczanej krwi, krew nie ulega zubożeniu w składniki morfotyczne (krwinki), gdyż nie przenikają one przez wybiórczo przepuszczalną błonę, wytwarzaną głównie z pochodnych celulozy. Dodatkowo powierzchnię otoczki mikrokapsułki można poddać modyfikacji pochodną heparyny, dzięki czemu zapobiega się krzepnięciu krwi w czasie trwania procesu hemoperfuzji.

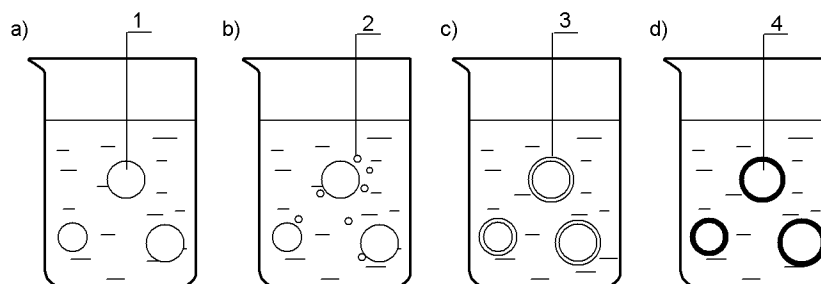
Innym interesującym przykładem jest mikrokapsułkowanie całych komórek, enzymów lub przeciwciał. Dzięki polimerowej otoczce, która charakteryzuje się wybiórczą przepuszczalnością możliwa jest wymiana substancji odżywczych i produktów przemiany materii z otoczeniem. Z drugiej strony otoczka chroni zawartość przed odpowiedzią immunologiczną organizmu. Zasada działania mikrokapsułki z enzymami została pokazana na rys. 18.2. Przykładowo, mikrokapsułkowany niebezpieczny szczep *Escherichia coli* wyposażony w gen enzymu rozkładającego mocznik jest z powodzeniem stosowany do obniżania stężenia mocznika, podwyższonego na skutek choroby nerek [20, 56].

Obecnie prowadzone są badania nad mikrokapsułkami otwieranymi laserowo, które mogą się okazać cenne w walce z nowotworami. Wykazano, że lek transportowany w tej postaci do wnętrza guza zostaje uwolniony po rozpuszczeniu matrycy pod wpływem naświetlania.



Rys. 18.2. Zasada działania mikrokapsułki z enzymem

Mikrokapsułki można otrzymać różnymi metodami. Jedną z nich jest metoda koacerwacji, polegającej na rozdzielaniu faz w roztworze koloidu lub polimeru i utworzeniu dwóch lub więcej faz ciekłych. Koacerwację można przeprowadzić w środowisku wodnym i bezwodnym. Rdzenie zawieszają się lub emulguje w wodnym roztworze materiału otoczkującego (np. żelatyny, gumy arabskiej). Następnie, na skutek zmiany temperatury, pH, stężenia czy dodatku elektrolitu do roztworu, następuje wydzielanie się koloidu substancji otoczkującej. Początkowo powstają ciekłe kropelki substancji otoczkującej, które następnie osadzają się na rdzeniach i tworzą wokół nich ciekłą otoczkę. Otoczkę została się przez dalszą desolwatację. Na rys. 18.3 przedstawiono schematycznie etapy mikrokapsułkowania metodą koacerwacji.



Rys. 18.3. Otrzymywanie mikrokapsulek metodą koacerwacji: a) rdzeń zawieszony w wodnym roztworze materiału otoczkującego; b) wydzielanie się kropelek koacerwatu; c) otaczanie rdzenia przez ciekły koacerwat; d) zestalanie się otoczki i tworzenie mikrokapsulek; 1 – rdzeń, 2 – kropelki koacerwatu, 3 – otoczkę z ciekłego koacerwatu, 4 – mikrokapsułki

Inną metodą otrzymywania kapsulek jest metoda polimeryzacji międzyfazowej. Substancję leczniczą oraz monomer rozpuszcza się lub rozprasza w rozpuszczalniku niemieszającym się z wodą (np. oleje roślinne lub syntetyczne, tłuszcze zwierzęce). Po dodaniu tej mieszaniny do wody powstaje emulsja typu olej w wodzie. Faza olejowa przybiera formę kulistych miceli, w których są uwięzione cząsteczki substancji aktywnej i monomeru. Przez podgrzanie lub dodanie katalizatora wywołuje się polimeryzację. W wyniku reakcji powsta-

je polimer, nierozpuszczalny ani w wodzie, ani w oleju, który gromadzi się na powierzchni miceli. Utworzone w ten sposób mikrokapsułki oddziela się, przemywa i suszy. Znane są inne metody mikrokapsułkowania, m.in. metoda topliwej dyspersji, metoda z zastosowaniem bębna obrotowego, metoda fluidyzacyjna, metoda ekstruzji [20, 55].

18.3. Nanokapsułki

Kuliste kapsułki o średnicy 10–500 nm są nazywane nanokapsułkami. Najprostszą metodą produkcji nanokapsulek jest zastosowanie metody polimeryzacji międzyfazowej, polegającej na zmieszaniu substancji aktywnej z roztworem monomerów kopolimeru zawierającego cząsteczki hydrofobowe i hydrofilowe. Po dodaniu wody monomery tworzą kuliste nanocząstki, w których znajduje się substancja aktywna. Utwardzenie nanokapsułki zachodzi na drodze polimeryzacji. Aby zwiększyć trwałość nanokapsulek, poddaje się je liofilizacji. Liofilizowane nanokapsułki mają postać sypkiego proszku, który przed podaniem łatwo rozproszyć w wodzie lub roztworze chlorku sodu. Ze względu na małe rozmiary zakłada się możliwość podawania nanokapsulek dożylnie bez obawy spowodowania zatoru.

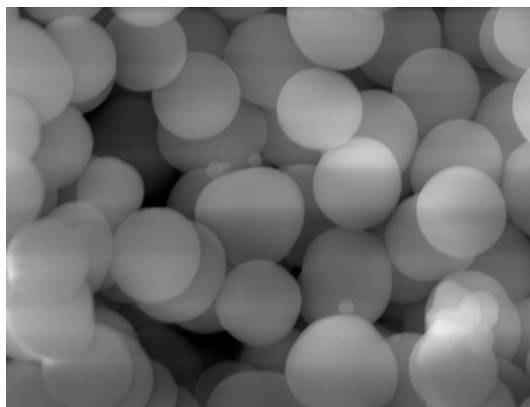
Nanokapsułki mogą się okazać przydatne w leczeniu cukrzycy. Doustne podawanie insuliny, choć mniej uciążliwe niż iniekcje, niestety jest mało skuteczne. Zamknięcie insuliny wewnątrz polimerowych nanokapsulek pozwoli być może, aby po podaniu preparatu doustnie jego działanie było bardziej efektywne. Do uformowania insulinowych nanokapsulek zastosowano metodę kompleksowania polielektrolitów, w której wykorzystuje się zdolność samoczynnego łączenia się dwóch odmiennie naładowanych makrocząsteczek (jednej o ładunku dodatnim – polikationu, drugiej o ładunku ujemnym – polianionu) dzięki oddziaływaniom elektrostatycznym. W zależności od zastosowanego polimeru, chitozanu i jego pochodnych, nanokapsułki mają różne właściwości fizykochemiczne, m.in. wydłużony czas uwalniania insuliny do otoczenia. Oczekuje się, że po podaniu doustnym insulina byłaby uwalniana przez ponad 5 godzin.

Innym interesującym przykładem jest materiał opatrunkowy z systemem nanokapsulek, które uwalniają antybiotyki tylko w obecności bakterii patogennych. Wewnątrz nanokapsulek są zamknięte antybiotyki oraz środki barwiące. W momencie, kiedy bakterie wydzielają toksyny i enzymy atakujące ludzką tkankę, zniszczeniu ulegają również ściany nanokapsulek. Antybiotyk oraz barwnik zostają uwolnione, co można łatwo zaobserwować, ponieważ opatrunek zmienia barwę. Proponowany system będzie szczególnie przydatny przy leczeniu ofiar poparzeń, w których łatwo o infekcję rany, a zbyt późne wykrycie infekcji może doprowadzić do śmierci pacjenta.

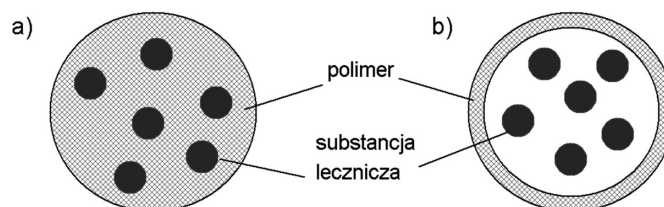
18.4. Mikrosfery

Mikrosfery to jedna z postaci leków o przedłużonym działaniu. Są to polimerowe kuleczki o średnicy 1–500 μm (rys. 18.4).

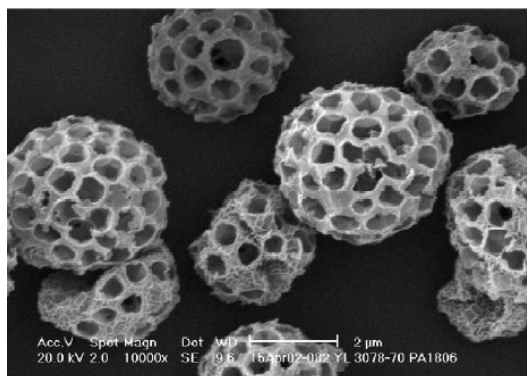
Różnica między mikrosferami i mikrokapsułkami polega na tym, że w mikrosferach substancja lecznicza jest rozpuszczona lub zawieszona w matrycy polimerowej (rys. 18.5a), natomiast w mikrokapsułkach substancja lecznicza jest tylko otoczona błoną polimerową (rys. 18.5b).



Rys. 18.4. Zdjęcie mikrosfer uzyskane za pomocą mikroskopu elektronowego



Rys. 18.5. Różnice pomiędzy mikrosferą i mikrokapsułką. Opis w tekście



Rys. 18.6. Zdjęcie pulmosfer. Zaadaptowane z [14]. Copyright 2003, Elsevier

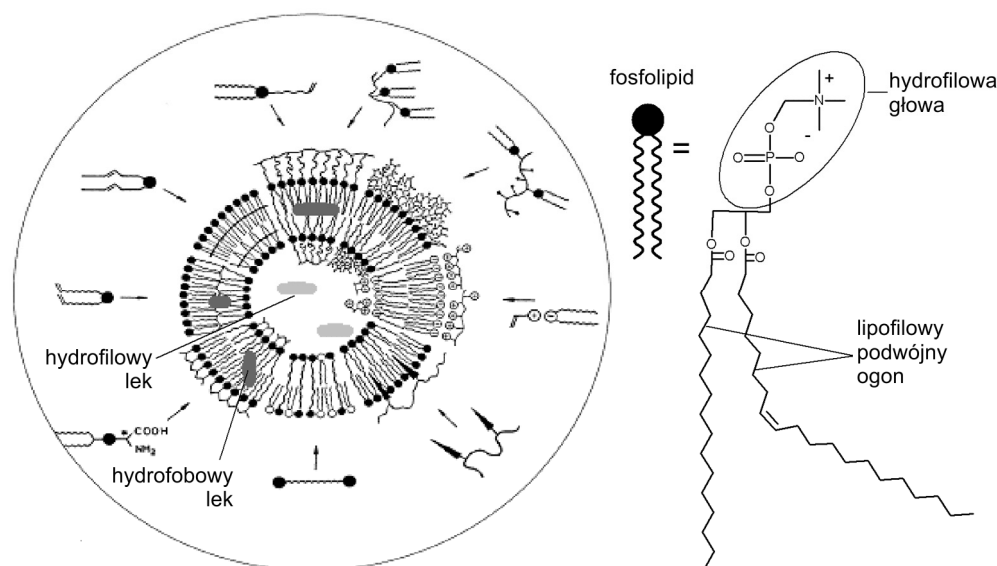
Budowa mikrosfer ma tę przewagę nad budową mikrokapsulek, że ewentualne uszkodzenie matrycy (np. przy rozgryzaniu czy na skutek nieprawidłowego przechowywania) nie ma istotnego wpływu na profil uwalniania substancji leczniczej. Uwalnianie substancji leczniczej z mikrocząstek (mikrosfer i mikrokapsulek) następuje w wyniku powolnej enzymatycznej degradacji polimeru (mechanizm biochemiczny) i jednocześnie penetracji płynu ustrojowego w głąb matrycy (mechanizm fizyczny). W konsekwencji substancja lecznicza wydostaje się stopniowo przez mikrokanaly powstające w strukturze polimeru. Warunkiem koniecznym jest, aby polimer będący matrycą mikrocząstek był całkowicie biodegradowalny [20, 61].

Dostępne w Polsce preparaty zawierające mikrosfery są przeznaczone do podawania domięśniowego lub podskórnego, w których matrycę stanowią polimery α -hydroksykwasów. Na świecie dostępne są ponadto preparaty mikrosfer podawane do kieszonki zębowej w leczeniu przewlekłego zapalenia przyzębia (Arestin zawierający antybiotyk – minocyklinę), domięśniowo raz w miesiącu w leczeniu alkoholizmu (Vivitrol zawierający naltrekson) czy mikrosfery wytworzone z albuminy, wykorzystywane w diagnostyce do badania echa serca.

Osobną grupą mikrocząstek są pulmosfery. Są to cząstki o bardzo dużej porowatości i małej gęstości, dzięki czemu można je podawać wziewnie (rys. 18.6). Pulmosfery otrzymuje się metodą suszenia rozpyłowego. Cząstki są stabilizowane przez układ fosfolipidów. Dzięki swojej strukturze docierają do płuc łatwiej niż tradycyjne proszki [14].

18.5. Liposomy

Liposomy to sferyczne pęcherzyki, których rdzeń stanowi kropelka wody otoczona podwójną błoną lipidową. Liposomy otrzymywane sztucznie w laboratorium powstają z fosfolipidów i mają średnice od 10 nm do 1 μ m. Fosfolipidy to związki o charakterze amfifilowym, które w wodzie przyjmują takie położenie, aby część hydrofobowa nie miała kontaktu z wodą. Liposomy mogą być jednowarstwowe, zbudowane z jednej podwójnej otoczki, oraz wielowarstwowe. Opracowano kilka metod otrzymywania liposomów. Jedną z nich polega na rozpuszczeniu fosfolipidów w rozpuszczalniku organicznym i odparowaniu rozpuszczalnika w obracającej się kolbie okrągłodennej. Do tak utworzonego filmu fosfolipidowego wlewa się wodny roztwór substancji leczniczej i wytrząsa. Powstają wówczas liposomy wielowarstwowe, które rozbija się na mniejsze, jednowarstwowe za pomocą ultradźwięków. Inna technika opiera się na rozpuszczeniu fosfolipidów wraz z substancją leczniczą w rozpuszczalniku organicznym i suszeniu rozpyłowym tak otrzymanego roztworu. Otrzymany proszek po rozproszeniu w wodzie tworzy różnej wielkości liposomy wielowarstwowe.



Rys. 18.7. Budowa liposomu jednowarstwowego z uwzględnieniem lokalizacji substancji leczniczej oraz możliwością modyfikacji liposomu

Liposomy są wykorzystywane m.in. jako nośniki leków. Substancje lecznicze rozpuszczalne w wodzie umiejscawiają się w warstwie wodnej liposomu, natomiast hydrofobowe – w części hydrofobowej fosfolipidu (rys. 18.7). Możliwa jest również modyfikacja liposomu. Wprowadza się grupy funkcyjne, zarówno na powierzchnię zewnętrzną, jak i wewnętrzną, za pośrednictwem których możliwe jest unieruchomienie leku. Wykorzystuje się oddziaływania międzycząsteczkowe oraz wiązania kowalencyjne, w zależności od budowy chemicznej substancji aktywnej.

19. NOŚNIKI LEKÓW. NANOCZĄSTKI W MEDYCYNIE

Nośniki leków to materiały, które muszą być biozgodne, najlepiej bioresorbowalne lub biodegradowalne, nietoksyczne, o odpowiedniej trwałości, kontrolowanym czasie rozpadu oraz odpowiednich właściwościach fizycznych i mechanicznych. Biomateriały jako nośniki leków umożliwiają kontrolę i stabilność uwalniania leku w organizmie. Dodatkowo możliwe jest skierowanie leku w miejsce, w którym stężenie substancji aktywnej powinno być największe. Wyzwaniem dla dzisiejszego przemysłu farmaceutycznego jest udoskonalenie leków w taki sposób, aby eliminowały komórki rakowe przy jednoczesnym jak najmniejszym uszkodzeniu zdrowych komórek gospodarza.

Jako nośniki leków stosuje się materiały ceramiczne, szkło-ceramiczne, polimery biodegradowalne, nanocząstki metaliczne i inne, np. liposomy, dendrymery, nanorurki węglowe, nanorurki polipeptydowe, fulereny.

Wśród materiałów implantacyjnych stosowanych jako nośniki leków szczególne miejsce zajmują bioceramika hydroksyapatytowa i cementy kostne. Hydroksyapatyty ze względu na swe właściwości są stosowane przede wszystkim jako nośniki leków do kości. Miejscowe podawanie leku do kości pozwala zmniejszyć dawkę leku w stosunku do wymaganej przy podaniu konwencjonalnym. Pozwala to na ochronę organizmu przed niepożądanym działaniem leku. Materiałom typu ceramika czy tworzywa sztuczne, przeznaczonym na nośniki leków, stawiane są ściśle określone wymagania odnośnie, porowatości otwartej i całkowitej, wielkości i kształtu porów oraz odpowiednich właściwości mechanicznych. Szybkość uwalniania i ilość uwolnionego leku zależą głównie od właściwości fizycznych biomateriału (zwłaszcza jego mikrostruktury), sposobu umiejscowienia leku w implancie (układ homo- lub heterogeniczny), a także od rodzaju zawartej w nim substancji leczniczej i jej cech fizykochemicznych.

Z materiałów ceramicznych i szkłoceramicznych można również otrzymywać nanocząstki w postaci nanosfer, nanorurek, nanokapsulek. Powierzchnię nanocząstek można modyfikować metodami chemicznymi i fizycznymi, tak aby możliwe było przyłączenie substancji leczniczej. Lek można również zamknąć wewnątrz nanocząstki.

W ostatnich latach duże zainteresowanie w medycynie, jako nośniki leków zyskały polisacharydy, takie jak alginiany czy chitozan. Alginiany ze względu na właściwości hydrofilowe cechują się wysokim powinowactwem do wodnych roztworów antybiotyków. Ponadto w żywym organizmie pod wpływem działania płynów ustrojowych dochodzi do powolnego ich rozpuszczania i kontrolowanego uwalniania leku w czasie.

Mikrosfery, nanokapsułki czy liposomy również można traktować jako nośniki leków. Zostały one omówione w rozdziale 18.

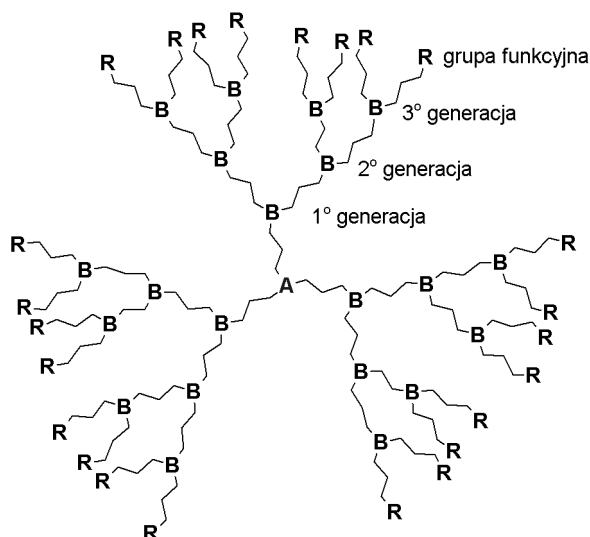
Szczególne miejsce w systemach kontrolowanego uwalniania leków zajmują nanocząstki. Wykorzystuje się nanocząstki metali (np. srebra, złota) lub tlenków metali (np. dwutlenku

tytanu, tlenków żelaza) oraz nanocząstki innego rodzaju, jak np. nanorurki węglowe, fulereny, dendrymery, kropki kwantowe. Konstruowanie efektywnych nośników leków na poziomie nanoskopowym jest jednym z wyzwań nowoczesnej nauki.

Dendrymery to wysoce rozgałęzione makrocząstki o kulistym kształcie, wymiarach 3–5 nm i budowie schematycznie pokazanej na rys. 19.1.

Dendrymery mogą służyć jako nośniki leków, w których leki są związane wiązaniem kowalencyjnym lub są immobilizowane za pomocą innych oddziaływań, np. za pomocą wiązań wodorowych, oddziaływań elektrostatycznych lub na zasadzie pułapkowania leku we wnętrzu dendrymeru.

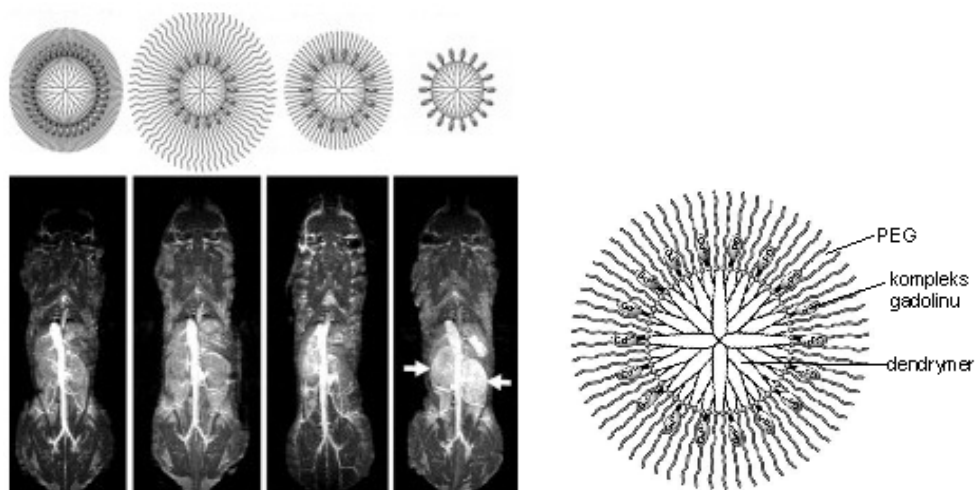
Fragmenty dendrymeru mogą zawierać różnego rodzaju ugrupowania, np. aminy pierwszorzędowe, grupy hydroksylowe, grupy karboksylowe, które łatwo można zjonizować i wykorzystać do unieruchomienia leków o charakterze jonowym, np. ibuprofen, ketoprofen. Ponadto do grup tych, zwłaszcza, gdy występują na zewnętrznej powierzchni dendrymeru, można przyłączyć lek za pomocą wiązań kowalencyjnych.



Rys. 19.1. Schemat budowy dendrymeru

Często zewnętrzną powierzchnię dendrymeru modyfikuje się za pomocą polarnego związku, np. glikolu polietylenowego, w celu otrzymania struktury, która jest hydrofobowa wewnątrz i hydrofilowa na zewnątrz. Umożliwia to zatrzymywanie hydrofobowych substancji leczniczych wewnątrz dendrymeru (enkapsulacja) oraz substancji polarnych w otoczkę polimerowej. Dodatkowo otoczka z hydrofilowego polimeru zwiększa rozpuszczalność dendrymeru w płynach ustrojowych oraz wydłuża czas cyrkulacji dendrymeru w układzie krążenia. W dendrymerach można enkapsulować leki przeciwnowotworowe (metotreksat, fluorouracyl (5-FU), cisplatyna); leki przeciwbakteryjne, przeciwgrzybiczne (m.in. tiokonazol, sole srebra); leki przeciwzapalne (ibuprofen, indometacyna); leki używane do diagnostyki w okulistyce (fluoresceina, tropikamid, pilokarpina) [8, 9, 16, 32, 39]. Znane są również przykłady zastosowania dendrymerów jako nośników kontrastów stosowanych w badaniu metodą rezonansu magnetycznego. Główną zaletą tego rozwiązania jest dłuższy czas cyrkulacji kontrastu w układzie krążenia. Wykazano, że zwłaszcza większe

dendrymery (np. dziewiątej generacji) mogą stanowić użyteczną platformę dla kompleksów jonów gadolinu. Ponieważ synteza dendrymerów wyższych generacji jest skomplikowana, czasochłonna i kosztowna, próbowano wykorzystać również mniejsze dendrymery, np. czwartej lub piątej generacji, modyfikowane od zewnętrznej strony glikolem polietylenowym, jako nośniki kompleksów gadolinowych. Badania na szczurach wykazały, że w zależności od wielkości rdzenia dendrymeru i grubości otoczki czas cyrkulacji nośników w organizmie oraz czas relaksacji kontrastu są różne. Na rys. 19.2 pokazano zdjęcia szczura, uzyskane za pomocą obrazowania rezonansem magnetycznym, po wprowadzeniu do jego układu krwionośnego kontrastu, czyli kompleksów gadolinu przyłączonych do różnego rodzaju dendrymerów. Obrazy zarejestrowano po 1 godzinie od podania kontrastu. Wyraźnie widać, że tylko w ostatnim przypadku, czyli dla dendrymeru czwartej generacji bez otoczki polimerowej, następuje wzmocnienie sygnału w nerkach, co świadczy o akumulacji nośnika z kontrastem w tych organach. W pozostałych przypadkach, gdzie dendrymery z kontrastem posiadały otoczkę polimerową, czas cyrkulacji nośników był znacznie dłuższy. Pozwala to stwierdzić, że dendrymery czwartej i piątej generacji modyfikowane polimerem stanowią obiecującą platformę dla konstruowania nowych kontrastów stosowanych w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego.



Rys. 19.2. Zdjęcia szczura otrzymane w metodzie rezonansu magnetycznego po podaniu kontrastu na nośniku w postaci różnych dendrymerów. Zaadaptowane z [31]. Copyright 2011, Elsevier

Nanorurki węglowe i fulereny. Nanocząstki te, oprócz zastosowań w elektronice i inżynierii materiałowej, mogą być również wykorzystywane w farmacji i medycynie, między innymi jako nośniki leków lub do monitorowania transportu wewnątrzkomórkowego. Przykładowo, nanorurki węglowe poddano modyfikacji chemicznej w taki sposób, aby możliwe było kowalencyjne przyłączenie antybiotyku – amfoterycyny B – oraz barwnika – fluoresceiny, która pozwalała na kontrolę transportu wewnątrzkomórkowego otrzymanego nośnika z lekiem. Badania cytotoksikologiczne nie wykazały żadnej szkodliwości otrzymanego układu [66]. W analogiczny sposób do nanorurek i fulerenów można przyłączać inne substancje lecznicze.

Jednościenne nanorurki węglowe silnie absorbują promieniowanie z zakresu bliskiej podczerwieni (NIR). Właściwość tę można wykorzystać do kontrolowanego za pomocą

światła uwalniania substancji aktywnej z nanorurkowego nośnika. Pochłonięte promieniowanie NIR, powodując miejscowe ogrzanie, powodowałoby uwalnianie leku z nośnika.

Nanocząstki metaliczne. Pośród nanocząstek metalicznych największe zastosowanie mają nanocząstki metali szlachetnych, srebra, złota, platyny. Zwłaszcza nanocząstki złota (nanozłoto) są wykorzystywane jako nośniki leków, ze względu na stabilność i nieszkodliwość oraz łatwość modyfikacji chemicznej poprzez reakcję z tiolami. Dodatkową zaletą jest nieskomplikowana procedura wytwarzania nanocząstek złota, które mogą mieć różne kształty i wymiary. Nanocząstki złota otrzymuje się na drodze redukcji kwasu chlorozłotowego HAuCl_4 za pomocą cytrynianu trójsodowego lub borowodorku sodu NaBH_4 . Nanocząstki złota łatwo reagują z tiolami, które tworzą otoczkę stabilizującą metaliczny rdzeń oraz umożliwiają dalszą modyfikację powierzchni.

Poza nanozłotem, w medycynie i naukach pokrewnych znalazły zastosowanie nanocząstki miedzi, srebra, platyny i żelaza.

Związki platyny są wykorzystywane w chemioterapii do zwalczania niektórych rodzajów raka, m.in. białaczki. Nanoplatyna działając w krwi, wspomaga proces katalitycznego niszczenia komórek rakowych. Forma nanokoloidu platyny wpływa silnie niszcząco na komórki rakowe, nie powodując przy tym ujemnych objawów i skutków, które występują w wyniku podawania platyny w innej postaci.

Nanomiedź wykazuje właściwości biostatyczne, to znaczy hamuje rozwój bakterii i grzybów [15, 55].

20. MATERIAŁY OPATRUNKOWE

Gaza jest produkowana głównie z włókien bawełnianych. Podstawowe walory użytkowe tego materiału to jej higroskopijność, przepuszczalność powietrza (co ułatwia gojenie się ran), spistość (nie rozdziela się na włókna, które mogłyby zanieczyścić ranę), miękkość, łatwość dopasowania kształtu opatrunku do rany. Gazę produkuje się metodą tkacką, polegającą na przeplataniu w określony sposób dwóch układów przędzy w krośnię. Proces technologiczny obejmuje następujące etapy: snucie przędzy, krochmalenie i powlekanie przędzy, tkanie gazy, suszenie. Ostatni etap to obróbka chemiczna, tj. gotowanie w roztworze sody kaustycznej, płukanie, bielenie, np. metodą podchlorynową, płukanie po bieleniu, kąpiel w kwasie siarkowym, ponowne płukanie i suszenie połączone ze zwijaniem. Gaza jest produkowana w postaci dużych zwojów lub jako kompresy gazowe. W przychodniach lekarskich, ambulatoriach i szpitalach stosuje się tampony gazowe, tupfery, setony, specjalistyczne kompresy z rozcięciem w kształcie litery Y i inne.

Włókniny to materiały otrzymywane z włókien syntetycznych (polipropylen, poliester, poliamid) techniką inną niż tkanie. Wytwarza się je poprzez sprasowanie i sklejenie tych włókien pod wpływem nacisku i ciepła. Znajdują zastosowanie do wyrobu opatrunków i kompresów. Mogą zawierać dodatki, np. sole srebra działające przeciwbakteryjnie lub węgiel aktywny, który pochłaniając wysięki z ran, eliminuje nieprzyjemny zapach.

Wata opatrunkowa jest produkowana z mieszanki oczyszczonych i odtłuszczonych włókien bawełnianych oraz wiskozowych (około 36–44% zawartości). Włókna wiskozowe otrzymuje się z celulozy drzewnej, którą poddaje się maceracji wodorotlenkiem sodu. Powstałą w ten sposób alkaliceleulozę poddaje się działaniu disiarczku węgla, a następnie ponownie rozpuszcza w wodorotlenku sodu. W rezultacie uzyskuje się wiskozę, którą poddaje się procesowi dojrzewania i filtracji. Formowanie włókna odbywa się w dwóch kąpielach: koagulacyjnej i plastyfikacyjnej. Następnie włókna poddaje się desulfuryzacji, suszeniu i bieleniu. Ze względu na to, że wata jest wyrobem niejałowym i włóknistym, nie należy jej stosować bezpośrednio na rany. Używa się jej do przemywania otarć naskórka, skaleczeń i miejsc do iniekcji, po nasączeniu płynnymi środkami dezynfekującymi, oraz jako materiału chłonnego do celów opatrunkowych i higienicznych, jako podkładu pod gips, do okładów i kompresów.

Wata celulozowa (lignina) jest wytwarzana z drewna drzew iglastych i liściastych, przy czym im więcej włókien pochodzących z drzew iglastych, tym lepszy gatunek waty. Wata celulozowa ma postać arkuszy składających się z warstewek podobnych do marszczonej bibuły. Stosuje się ją do dezynfekcji skóry (po nasączeniu środkiem odkażającym) oraz jako podkład chłonny.

Bandaż to opaska z gazy, bawełny, wełny, gumy lub innego materiału, używana do owijania (bandażowania) części ciała. Bandaże nieelastyczne są przeznaczone do mocowa-

nia opatrunków. Bandaże elastyczne stosuje się w terapii urazów układu ruchowego oraz schorzeń układu żylnego i limfatycznego, a także do przytrzymywania opatrunków. Do produkcji opasek elastycznych stosuje się przędzę poliamidową lub poliuretanową typu lycra oraz przędzę bawełnianą lub bawełnopodobną.

Plastry są opatrunkami charakteryzującymi się tym, że na nośnik nałożona jest warstwa klejąca, utrzymująca wyrób na skórze. Na podłożu plastra – nośniku – znajduje się wkład mający bezpośredni kontakt z raną. Plastry wykonuje się z elastycznej i wytrzymałej tkaniny, np. bawełnianej, lub z włókniny z tworzywa sztucznego, na której znajdują się warstewka kleju akrylowego oraz wkład chłonny. Zewnętrzna warstwa wkładu chłonnego jest pokryta mikrosiateczką, która zapobiega przywieraniu opatrunku do rany.

Przylepce, podobnie jak plastry, są wykonane z elastycznej włókniny lub tkaniny pokrytej warstewką kleju. Natomiast w przeciwieństwie do plastrów przylepce nie mają wkładu, przez co są polecane do przyklejania, mocowania bądź podtrzymywania niewielkiego, ale niezależnego opatrunku na ranie.

Opatrunki specjalistyczne, to opatrunki o właściwościach dostosowanych do określonych wymagań, np. stosowane w rozległych oparzeniach, w profilaktyce odleżynowej, itp.

Medisorb A jest sterylnym opatrunkiem przeznaczonym do stosowania bezpośrednio na ranę, wykonanym z alginianów wapnia. Włókna tego opatrunku reagują z wydzieliną rany, tworząc delikatny, wilgotny żel, który stwarza warunki sprzyjające gojeniu. Żel dodatkowo chroni przed urazami mogącymi wystąpić w kontakcie z opatrunkiem zewnętrznym i minimalizuje ryzyko powstania urazu podczas zmiany opatrunku. Medisorb A umożliwia wymianę gazową, nie pozwala na wyciek wydzieliny na obszar zdrowej skóry zapobiegając jej maceracji. Żel, który przy zmianie opatrunku pozostaje w ranie daje się łatwo wypłukać przy użyciu 0,9% roztworu soli fizjologicznej.

Opatrunek **Medisorb F** wykonany z poliuretanu ma postać cienkiej, foliowej błony, umożliwia przenikanie tlenu do rany i odprowadzanie pary wodnej na zewnątrz. Medisorb F utrzymuje odpowiednią wilgotność rany, uniemożliwiając tworzenie się strupa. Dzięki temu, że jest przezroczysty, pozwala też na wizualną kontrolę rany w trakcie procesu gojenia. Medisorb F jest wodoodporny, chroni skórę przed działaniem wilgoci i zanieczyszczeniem; nie przepuszcza mikroorganizmów. Zmniejsza także tarcie pomiędzy skórą i podłożem, co korzystnie wpływa na zabezpieczenie miejsc szczególnie narażonych na powstanie ran. Może być stosowany w profilaktyce przeciwoleżynowej.

Medisorb H jest opatrunkiem złożonym z warstwy hydrokoloidowej i cienkiej pianki poliuretanowej. Medisorb H umożliwia migrację tlenu i pary wodnej, a jednocześnie nie przepuszcza bakterii. W kontakcie warstwy hydrokoloidowej z wydzieliną z rany powstaje spójny żel, który dzięki odpowiedniej wilgotności sprzyja gojeniu się rany. Utworzony żel nie przylega do rany, przez co nowo utworzona tkanka nie jest narażona na uraz podczas usuwania bądź zmiany opatrunku. Lekko kwaśny odczyn wytworzony pod opatrunkiem likwiduje ryzyko infekcji, przyspieszając ziarninowanie. Opatrunek Medisorb H jest polecany do leczenia owrzodzeń podudzi. Przyspiesza proces oczyszczania i ziarninowania rany dzięki utrzymywaniu wilgotnego środowiska.

Medisorb P jest sterylnym, wielowarstwowym, półprzepuszczalnym opatrunkiem typu pianka. Chroni przed zewnętrznym urazem, ułatwia bezbolesne zmiany opatrunku i przede wszystkim utrzymuje odpowiednią wilgotność w ranie. Składa się z następujących elementów:

- warstwy przylepnej wiążącej opatrunek ze zdrową częścią skóry bez przylegania do rany (kontakt z wydzieliną rany pozbawia ją przylepności);
- warstwy hydrożelu cechującej się dużą zdolnością pochłaniania wydzieliny;

-
- miękkiej pianki odprowadzającej nadmiar wydzieliny dzięki stworzeniu warstwy stanowiącej ochronę rany przed urazem mechanicznym;
 - zewnętrznej błony poliuretanowej przepuszczającej powietrze i parę wodną, a nieprzepuszczalnej dla bakterii.

Medisorb G ma postać przezroczystego żelu, który tworzy wilgotne środowisko oraz delikatnie nawadnia i oczyszcza ranę z tkanki martwiczej. Nawilżenie tkanki martwiczej ułatwia przebieg procesu autolizy, czyli naturalnego rozpuszczania tkanek martwiczych. Opatrunek wchłania rozpuszczone resztki wraz z nadmiarem wydzieliny. Usunięcie martwej tkanki jest zasadniczym etapem inicjującym proces gojenia się rany. Opatrunek nie przylega do powierzchni rany, co minimalizuje ryzyko uszkodzenia zdrowych komórek i sprawia, że jego zmiana jest bezbolesna dla pacjenta. Medisorb G może być stosowany w przypadku ran z martwicą suchą lub rozplywną o różnej głębokości odleżyn, owrzodzeń podudzi, oparzeń I i II stopnia.

21. GIPS, OPASKI GIPSOWE. POLIMEROWE OPASKI USZTYWNIAJĄCE

Gips jest stosowany w chirurgii do unieruchamiania kości po urazach. Gips słabo rozpuszcza się w wodzie, nieco lepiej zaś w kwasach nieorganicznych, niektórych solach, w wodnym roztworze cukru. Jest złym przewodnikiem ciepła.

Najczęściej występuje w postaci dwuwodnej ($\text{CaSO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$), czyli dihydratu. Gips dwuwodny zawiera około 21% wody. Po podgrzaniu go do ponad 110°C traci $3/4$ wody krystalizacyjnej i staje się gipsem półwodnym (półhydrat); $\text{CaSO}_4 \times \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$. Przy podgrzaniu powyżej 200°C traci zupełnie wodę i występuje w postaci anhydrytu (CaSO_4). Półwodzian zmieszany z wodą na półpłynną papkę o konsystencji śmietany tęższe w ciągu 5–10 minut, dając twardą zbitą masę (dwuwodzian), która składa się z iglastych, przeplatających się nawzajem kryształów gipsu. Procesowi twardnienia towarzyszy wydzielanie znacznych ilości ciepła i zwiększanie objętości.

Na twardość stężałego gipsu wpływa wiele czynników, takich jak: kształt kryształów, ich wielkość, ilość wody użytej do rozrabiania proszku gipsowego, katalizatory i inhibitory dodawane do gipsu. Gips podczas wiązania pobiera około 33% więcej wody, niż stracił w czasie wypalania. Zbyt mała ilość wody powoduje, że zarobiona masa będzie zbyt gęsta i nie rozprowadzi się homogenicznie podczas mieszania. Natomiast jeśli użyjemy więcej wody, jej nadmiar pozostanie w gipsie, rozluźniając wiązania kryształów, a gips po stwardnieniu będzie kruchy i porowaty.

Tradycyjne zakładanie gipsu polega na pokryciu gipsem unieruchamianego fragmentu, wcześniej zabezpieczonego opatrunkiem z waty i gazy.

Wygodniejsze w użyciu są gotowe **opaski gipsowe**. Proces ich produkcji polega na naniesieniu na gazę bawełnianą gęstej alkoholowej zawiesiny drobno sproszkowanego gipsu półwodnego z lepiszczem (np. poliwinylpirolidon, metyloceluloza) oraz substancjami modyfikującymi. Zawiesina znajduje się w wannach, natomiast zanurzana w niej gaza jest stopniowo odwijana z bębna. Gaza z naniesioną masą gipsową jest suszona w suszarkach tunelowych, a następnie cięta i zwijana na szpulach. Opaski gipsowe należy chronić przed wilgocią. W tym celu stosuje się opakowania foliowe. Przed założeniem opaski gipsowej należy zanurzyć ją w wodzie na kilka sekund, odcisnąć nadmiar wody i owijać unieruchamiany fragment bez rozciągania materiału. Ostateczną twardość uzyskuje się po kilku minutach.

Longety gipsowe są przeznaczone do tworzenia łusek gipsowych oraz odcinkowych, dodatkowych wzmocnień opatrunku gipsowego o dowolnej długości. Ich warstwowość ułatwia proces formowania łusek bez konieczności układania warstw z tradycyjnej opaski, co przyczynia się do oszczędności czasu i materiału.

Polimerowe opaski usztywniające. W ostatnich latach tradycyjne opaski gipsowe powoli ustępują miejsca polimerowym opaskom usztywniającym. Opaski te w przeciwieństwie do gipsowych nie są kruche, są przezroczyste dla promieni rentgenowskich, odporne na działanie wody, ale jednocześnie przepuszczalne dla pary wodnej i gazów, są też lekkie i wytrzymałe. Obecnie produkuje się je z prepolimeryzowanej żywicy poliuretanowej, która pod wpływem wilgoci ostatecznie polimeryzuje, tworząc tzw. sieciujące wiązania uretanowe, co prowadzi do usztywnienia struktury.

Prepolimeryzowaną żywicą pokrywa się różnego rodzaju dzianiny z włókien naturalnych i syntetycznych, m.in. szklanych, poliestrowych, bawełnianych. W zależności od zastosowanego włókna opaski różnią się wytrzymałością i plastycznością.

Przed założeniem opaski należy ją zanurzyć na kilka sekund w letniej wodzie. Wówczas materiał staje się plastyczny. Powierzchnię ciała chorego należy zabezpieczyć specjalnym podkładem (tkanina poliestrowa) i nałożyć opaskę. Czas na założenie opaski wynosi około 2–3 minuty, czas wiązania to 3–7 minut, a osiągnięcie końcowej wytrzymałości następuje po 20–30 minutach.

22. SPRZĘT MEDYCZNY JEDNORAZOWEGO UŻYTKU

Do sprzętu medycznego jednorazowego użytku zalicza się cewniki, igły iniekcyjne, strzykawki, igły chirurgiczne zespolone w nicią, wenflony itp.

Cewniki. Ze względu na zastosowanie dzieli się na:

- urologiczne – służą do opróżniania pęcherza, lub aplikowania leków do jego wnętrza. Są to elastyczne rurki, wykonane ze zmiękzonego polichlorku winylu, kauczuku silikonowego, poliuretanu lub lateksu kauczuku naturalnego;
- gastrologiczne – są stosowane w diagnostyce przewodu pokarmowego, do odżywiania, do drenażu dróg żółciowych itp. Powinny być odporne na działanie kwasów żołądkowych, żółci i enzymów trawiennych. Podstawowym materiałem do ich produkcji jest zmiękczony polichlorek winylu;
- do odsysania górnych dróg oddechowych – są wykonywane ze zmiękzonego polichlorku winylu. Stosuje się je do usuwania nadmiaru wydzielin i udrażniania górnych dróg oddechowych;
- rurki intubacyjne i tracheotomijne – są stosowane w terapii oddechowej i anestezjologii. Mają postać rurki wykonanej np. ze zmiękzonego polichlorku winylu, wyposażonej w mankiet uszczelniający;
- donaczyniowe i dosercowe (rys. 22.1) – są wykorzystywane w odżywianiu pozajelitowym, do nawadniania, do transfuzji krwi, hemodializy, długotrwałego podawania leków, w diagnostyce kardiologicznej, w torakochirurgii. Ze względu na wydłużony czas kontaktu z krwią nie powinny wykazywać działania hemolizującego i uszkadzającego elementy krwi. Struktura ich powierzchni nie powinna wpływać na przepływ krwi i formowanie się skrzepów. Do produkcji tego typu cewników stosuje się politetrafluoroetylen, poliuretany, kauczuk silikonowy, polietylen, zmiękczony polichlorek winylu. Do wszystkich tych materiałów dodaje się kontrasty radiologiczne (np. siarczan baru, wolfram, tantal), co daje możliwość obserwacji wprowadzonego do organizmu cewnika za pomocą badania RTG.



Rys. 22.1. Kaniula donaczyniowa

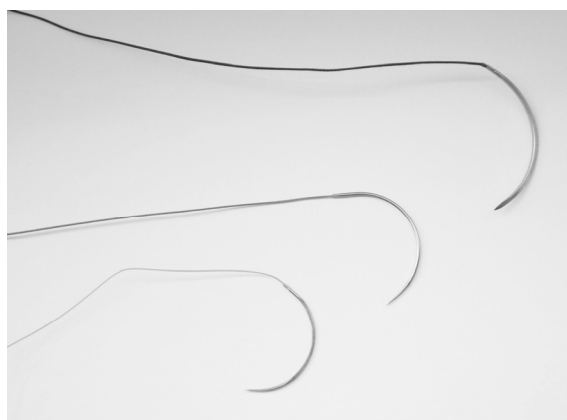
Strzykawki są traktowane jako krótkotrwałe opakowanie leków. Obecnie stosuje się strzykawki jednorazowego użytku, wykonane z tworzyw sztucznych, które wyparły stoso-

wane wcześniej strzykawki szklane. Strzykawka składa się z cylindra oraz tłoka, który może, ale nie musi być wyposażony w gumową uszczelkę. Cylindry wykonuje się z wysokiej jakości polipropylenu, tłoki – z niskociśnieniowego polietylenu, a uszczelki – z kauczuku naturalnego lub butylowego. W celu zapewnienia dobrej współpracy tłoka i cylindra powierzchnia wewnętrzna strzykawek pokrywana jest olejem silikonowym. Stosowane są także środki poślizgowe dodawane bezpośrednio do polipropylenu, np. amid kwasu oleinowego. Strzykawki są pakowane w hermetyczne opakowania, zapewniające sterylność zawartości do daty określonej na opakowaniu (rys. 23.2).



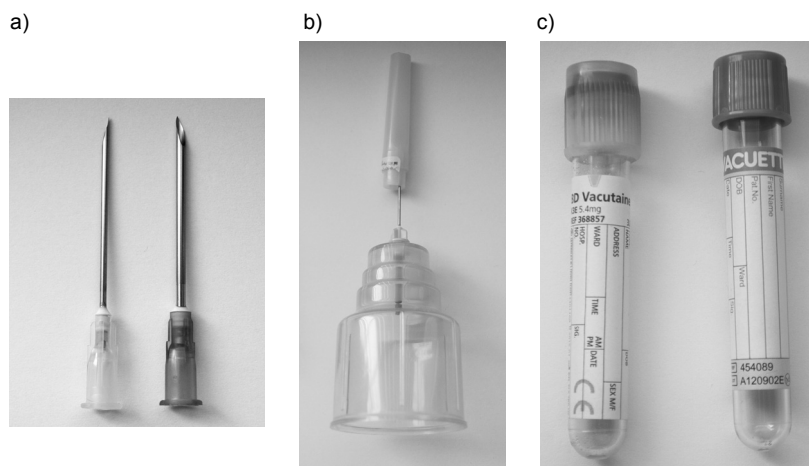
Rys. 22.2. Przykłady strzykawek o różnej objętości

Igły chirurgiczne (rys. 22.3). Do zespalania tkanek za pomocą szwów chirurgicznych używa się dwóch typów igieł chirurgicznych: nawlekanych (wielorazowego użytku; w tej chwili praktycznie niestosowanych) oraz zespolonych z nicią (jednorazowego użytku). Są dzięki temu od razu gotowe do użytku, przez co skraca się czas operacji, oraz atraumatyczne, tzn. uszkodzenia tkanki w czasie przechodzenia igły są minimalne. Do produkcji igieł wykorzystuje się najlepsze gatunki stali kwasoodpornych, hartowanych w taki sposób, aby wykonane z nich igły zginały się, a nie łamały w momencie przekraczania punktu krytycznego.



Rys. 22.3. Przykłady zespolonych z nicią igieł chirurgicznych o różnej grubości i krzywiznie

Igły iniekcyjne to rurki ze stali kwasoodpornej osadzonej w nasadce z tworzywa sztucznego (polipropylen lub poliester). Dąży się do zminimalizowania grubości ścian, dzięki czemu zwiększeniu ulega średnica wewnętrzna bez powiększania średnicy zewnętrznej. Wszystkie igły muszą mieć odpowiednią sztywność i sprężystość. Ostrza igieł są specjalnie modelowane w celu ułatwienia penetracji tkanki i zminimalizowania odczuwania bólu przez pacjenta (rys. 22.4a). Stosowane są również zestawy do pobierania krwi żyłnej składające się z igły iniekcyjnej połączonej ze specjalnym uchwytem (rys. 22.4b) oraz zamkniętej probówki, do której krew jest zasysana w czasie pobierania, tak że nie ma ona kontaktu z powietrzem (rys. 22.4c).



Rys. 22.4. Przykłady: a) igieł iniekcyjnych; b) igły iniekcyjnej z uchwytem; c) probówek na krew

23. WYMAGANE WARUNKI PRZECHOWYWANIA I TRANSPORTU NARZĄDÓW LUDZKICH

Od potencjalnych dawców, u których stwierdzono śmierć mózgu albo nieodwracalne zatrzymanie krążenia, można pobrać narządy w celu przeszczepienia.

Przerwanie dopływu krwi do danego narządu powoduje szybką martwicę tkanek tworzących ten narząd. Aby zminimalizować skutki niedokrwienia i umożliwić przeszczepianie narządów o dobrej jakości funkcjonalnej, stosuje się różne techniki ich przechowywania. Należy wyróżnić dwa okresy niedokrwienia przeszczepu:

- **niedokrwienie ciepłe** – narząd nie jest zaopatrywany w krew dawcy, ale też nie jest schłodzony;
- **niedokrwienie zimne** – od wypłukania krwi z narządu i jego schłodzenia do odpowiedniej temperatury, aż do ponownego odtworzenia krążenia u biorcy.

Zabezpieczenie narządów przed uszkodzeniami wywołanymi niedokrwieniem ciepłym zależy głównie od schłodzenia. Obniżenie temperatury tkanek powoduje zmniejszenie ich potrzeb energetycznych. Szkodliwe następstwa niedokrwienia zimnego mogą być łagodzone poprzez działanie wielu różnych związków wchodzących w skład płynów stosowanych do schładzania narządów. Zazwyczaj po pobraniu przeszczepu od dawcy i schłodzeniu istnieje konieczność przechowywania przeszczepu i jego transportu do innego ośrodka. Wówczas pobrany narząd umieszcza się w sterylnym pojemniku z płynem o funkcjach konserwujących i temperaturze pomiędzy 0 a 4°C, zabezpiecza się sterylnym podwójnym workiem plastikowym i zamyka w izotermicznym kontenerze. Obecnie do chłodzenia wykorzystuje się suchy lód, który powinien zapewnić transportowanemu narządowi temperaturę w granicach 0–4°C. Stosowane są także droższe, zapewniające większe bezpieczeństwo pojemniki wyposażone w układy sprężarkowe lub termoelektryczne, choć są one używane głównie do transportu takich organów, jak serce czy nerka.

Zadania płynu konserwującego obejmują:

- zmniejszenie obrzęku komórki i odtworzenie ciśnienia osmotycznego zewnątrzkomórkowego;
- zapobieganie kwasicy wewnątrzkomórkowej;
- ograniczenie poszerzania się przestrzeni międzykomórkowej w momencie perfuzji narządu, co może upośledzać krążenie włosniczkowe i uniemożliwiać dobrą dyfuzję roztworu,
- ograniczenie uszkodzeń reperfuzyjnych, powodowanych przez wolne rodniki, powstałe w narządzie w czasie przechowywania.

W celu ułatwienia wymiany pomiędzy ośrodkami transplantacyjnymi i unifikacji płynów konserwujących narządy przeszczepiane, współcześnie używa się przede wszystkim trzech podstawowych roztworów, a są to:

- **roztwór Euro-Collins** – stworzony w celu przechowywania przeszczepów nerek, zawdzięcza swoją wysoką osmolarność wysokim stężeniom glukozy i potasu. Pozwala na przechowywanie nerek do 48 godzin. Jest on zdecydowanie mniej skuteczny w przypadku przeszczepów wątroby i trzustki, pozwalając na bezpieczne ich przechowywanie do 6–8 godzin;
- **roztwory „kardioplegiczne”**, używane w chirurgii na otwartym sercu od niedawna znajdują zastosowanie jako roztwory do przechowywania przeszczepów serca. Wspólną cechą tych roztworów jest wysokie stężenie potasu i hiperosmolarność. Mimo że jest to najlepiej konserwujący płyn, jego zdolność przechowywania nie przekracza 3–6 godzin. Z tego powodu płyn ten jest wykorzystywany głównie w wypadku, gdy biorca i dawca znajdują się w tym samym ośrodku i czas przechowywania narządu do przeszczepu jest bardzo krótki;
- **roztwór UW** – jest to roztwór, który znacznie zmienił logistykę przeszczepów takich narządów, jak trzustka i wątroba, uprzednio pozbawionych możliwości wymiany pomiędzy ośrodkami i wykonywanymi pod dużą presją upływającego czasu. Roztwór UW pozwala przechowywać wątrobę i trzustkę do 30 godzin, choć zalecany jest okres nie dłuższy niż 24 godziny. Zdolność tego płynu do konserwacji przeszczepów serca znajduje się w fazie badań.

Szczegółowy sposób postępowania określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 4 grudnia 2009 r. w sprawie szczegółowych warunków pobierania, przechowywania i przeszczepiania komórek, tkanek i narządów (Dz.U. 2009, nr 213, poz. 1656).

24. SPOSÓB POSTĘPOWANIA Z ODPADAMI MEDYCZNYMI

Poprzez odpady medyczne rozumie się odpady powstające w związku z udzielaniem świadczeń zdrowotnych oraz prowadzeniem badań i doświadczeń naukowych w zakresie medycyny. Odpady medyczne (igły, strzykawki, krew, wydaliny, opatrunki, tkanki pooperacyjne, farmaceutyki) stwarzają szczególne zagrożenie ze względu na możliwość kontaktu z otoczeniem występujących w nich drobnoustrojów chorobotwórczych, a także z powodu zawartości przeterminowanych leków. Sposób zagospodarowania odpadów medycznych określa Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 lipca 2010 r. w sprawie szczegółowego sposobu postępowania z odpadami medycznymi. (Dz.U. 2010, nr 139, poz. 940) oraz Ustawa o odpadach z dnia 27 kwietnia 2001 r. (Dz.U. 2001, nr 62, poz. 628).

Metody unieszkodliwiania odpadów medycznych i weterynaryjnych muszą spełniać trzy podstawowe wymogi:

- likwidacja zagrożenia infekcyjnego wszystkich typów wchodzących w skład specyficznych odpadów szpitalnych;
- neutralizacja niebezpiecznych związków chemicznych pochodzących z niezaużytych lub przeterminowanych leków i odczynników chemicznych;
- spopielenie (lub grzebanie) odpadów zawierających tkankę; powstały w tym procesie odpad nie powinien być identyfikowalny w formie.

Jedynym dopuszczalnym sposobem niszczenia odpadów medycznych jest spalanie w specjalnie do tego celu stworzonych instalacjach. W skład instalacji wchodzi blok: spalania, odbioru ciepła i oczyszczania spalin.

Piec do spalania odpadów jest zasilany paliwem olejowym, podawanym do dwóch palników: jednego w komorze głównej i drugiego w komorze dopalającej gazy. Zamknięte w workach odpady szpitalne są dozowane do komory zasypowej. Z komory zasypowej przechodzą przez łamacz do komory susząco-odgazowującej. Po odgazowaniu zwęglona masa opada na ruszt obrotowy w dolnej części komory spalania. Spaliny wraz z uwolnionym gazem pirolitycznym są transportowane do komory dopalania. W komorze dopalania następuje wzbogacenie gazów w tlen (powyżej 6%) i dzięki odpowiedniemu przetrzymaniu spalin w tym obszarze (czas przetrzymania 2–3 s) następuje rozkład części palnych i toksycznych. W bloku oczyszczania spaliny są kierowane do cyklonu, gdzie następuje ich odpylenie. Strącone pyły są zawracane do komory spalania. W dalszym procesie oczyszczania spaliny są poddawane absorpcji z chemisorpcją. Proces ten przeprowadza się w płuczkach z mlekiem wapiennym. Pomiędzy komorą dopalania a cyklonem oraz pomiędzy cyklonem a absorberem znajdują się wymienniki ciepła. Ciepło odebrane spalinom wykorzystuje się np. do ogrzewania spalin przed skierowaniem do kominia. Ma to na celu zapobieganie wykraplaniu się wilgoci ze spalin w kominie.

LITERATURA

- [1] Ahmeda W., Sein H., Jackson M., Polini R.: *Chemical vapour deposition of diamond films onto tungsten carbide dental burs*. Tribology International, 2004, vol. 37, 957–964.
- [2] Armentano I., Dottori M., Fortunati E., Mattioli S., Kenny J.M.: *Biodegradable polymer matrix nanocomposites for tissue engineering: A review*. Polymer Degradation and Stability, 2010, vol. 95, 2126–2146.
- [3] Attmann T., Quaden R., Freistedt A., König C., Cremer J., Lutter G.: *Percutaneous heart valve replacement: histology and calcification characteristics of biological valved stents in juvenile sheep*. Cardiovascular Pathology, 2007, vol. 16 (3), 165–170.
- [4] Badr N.A., El Hadary A.A.: *Hydroxyapatite-Electroplated cp-Titanium Implant and Its Bone Integration Potentiality: An In Vivo Study*. Implant Dent., 2007, vol. 16 (3), 297–308.
- [5] Badura R. et. al.: *Badania biogodności nowej generacji cementów kostnych*. Szkło i Ceramika, 1998, nr 49, 14–22.
- [6] Bairo F. et. al.: *Biomaterials for orbital implants and ocular prostheses: Overview and future prospects*. Acta Biomaterialia, 2014, vol. 10, 1064–1087.
- [7] Bapat V.N. et. al.: *Effect of Valve Design on the Stent Internal Diameter of a Bioprosthetic Valve. A Concept of True Internal Diameter and Its Implications for the Valve-in-Valve Procedure*. JACC: Cardiovascular Interventions, 2014, vol. 7 (2), 115–127.
- [8] Beezer A.E., King A.S.H., Martin I.K., Mitchel J.C., Twyman L.J., Wain C.F.: *Dendrimers as potential drug carriers; encapsulation of acidic hydrophobes within water soluble PAMAM derivatives*. Tetrahedron, 2003, vol. 59 (22), 3873–3880.
- [9] Bhadra D., Bhadra S., Jain S., Jain N.K.: *A PEGylated dendritic nanoparticulate carrier of fluorouracil*. Int. J. Pharm., 2003, vol. 257 (1–2), 111–124.
- [10] Bielański A.: *Podstawy chemii nieorganicznej*. Warszawa: PWN 2010.
- [11] *Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna 2000*. Tom 4. *Biomateriały*. Red. S. Błazewicz, L. Stoch. Warszawa: Akademicka Oficyna Wyd. Exit 2003.
- [12] Bischoff F., Bryson G.: *Carcinogenesis through solid state surfaces*. Prog. Exp. Tumor Res. 1964, vol. 5, 85–133.
- [13] Buchholz D.H., Borgia J.F., Ward M., Miripol J.E., Simpson J.M.: *Comparison of Adsol and CPDA-1 blood preservatives during simulated massive resuscitation after hemorrhage in swine*. Transfusion, 1999, vol. 39 (9), 998–1004.
- [14] Chan H.-K., Chew N.Y.K.: *Novel alternative methods for the delivery of drugs for the treatment of asthma*. Advanced Drug Delivery Reviews, 2003, vol. 55 (7), 793–805.
- [15] Chang-Cheng Y. et. al.: *The biomacromolecule-nanoparticle interface*. Nanotoday, 2007, vol. 2 (3), 34–43.

-
- [16] Crampton H.L., Simanek E.E.: *Dendrimers as drug delivery vehicles: non-covalent interactions of bioactive compounds with dendrimers*. Polymer International, 2007, vol. 56 (4), 489–496.
- [17] Davenport A., Gura V., Ronco C., Beizai M., Ezon C., Rambod E.: *A wearable haemodialysis device for patients with end-stage renal failure: a pilot study*. Lancet, 2007, vol. 370, 2005–10.
- [18] Dioury F. et al.: *Synthesis of a tricyclic tetraazatriacetic ligand for gadolinium(III) as potential contrast agent for MRI*. Tetrahedron 2007, vol. 63 (1), 204–214.
- [19] Einhorn T.A.: *Current concepts review. Enhancement of fracture-healing*. J Bone Joint Surg Am., 1995, vol. 77, 940–956.
- [20] *Farmacja stosowana*. Podręcznik dla studentów farmacji. Red. S. Janickie, A. Fiebiga, M. Sznitowskiej. Warszawa: Wyd. Lekarskie PZWL 2008.
- [22] Gaggl A., Schultes G.: *Biomechanical properties in titanium implants with integrated maintenance free shock absorbing elements*. Biomaterials, 2001, vol. 22, 3061–3066.
- [23] Gołębiowski M.: *Diagnostyka obrazowa – podstawy teoretyczne i metodyka badań*. Red. B. Pruszyńskiego. Warszawa: Wyd. Lekarskie PZWL 2003, z uaktualnieniami.
- [24] Gura V., Macy A.S., Beizai M., Ezon C., Golper T.A.: *Technical Breakthroughs in the Wearable Artificial Kidney (WAK)*. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009, vol. 4 (9), 1441–1448.
- [25] Hauert R. et al.: *An overview on diamond-like carbon coatings in medical applications*. Surface & Coatings Technology, 2013, vol. 233, 119–130.
- [26] *Hematologia*. Podręcznik dla szkół medycznych. Red. S. Maja, B. Mariańskiej, H. Seyfriedowej. Warszawa: Wyd. Lekarskie PZWL 1996.
- [27] Hunter T.B., Taljanovic M.: *Overview of Medical Devices*. Current Problems in Diagnostic Radiology, 2001, vol. 30, 89–140.
- [28] Hutmacher D.W.: *Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage*. Biomaterials 2000, vol. 21, 2529–2543.
- [29] Kim G.B. et al.: *Novel self-expandable, stent-based transcatheter pulmonic valve: A preclinical animal study*, International Journal of Cardiology, 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.02.005>.
- [30] Kluchova K. et al.: *Superparamagnetic maghemite nanoparticles from solid-state synthesis – Their functionalization towards peroral MRI contrast agent and magnetic carrier for trypsin immobilization*. Biomaterials, 2009, vol. 30, 2855–2863.
- [31] Kojami C. et al.: *Dendrimer-based MRI contrast agents: the effects of PEGylation on relaxivity and pharmacokinetics*. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine, 2011, vol. 7 (6), 1001–1008.
- [32] Kono K., Liu M., Frechet J.M.J.: *Design of Dendritic Macromolecules Containing Folate or Methotrexate Residues*. Bioconjugate Chem. 1999, vol. 10 (6), 1115–1121
- [33] Kulkarni P.A.: *Artificial Blood: A Current Review*. Latest Reviews, 2007, vol. 5 (6)
- [34] Kurkjian C.R., Prindle W.R.: *Perspectives on the History of Glass Composition*. Journal of the American Ceramic Society, 1998, vol. 81 (4), 795–813.
- [35] Kuś W.M., Górecki A., Strzelczyk P., Świąder P.: *Carbon fiber scaffolds in the surgical treatment of cartilage lesions*. Ann. Transplant 1999, vol. 4 (3–4), 101–102.
- [36] Łętowska M., Rosiek A.: *Krew i jej składniki oraz produkty krwiopochodne*. Druk sponsorowany z grantu edukacyjnego Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.
- [37] MacNeil S.: *Biomaterials for tissue engineering of skin*. Materials Today, 2008, vol. 11 (5), 26–35.
- [38] McCabe K.P.: *Biomedical devices containing internal wetting agents*. US Patent 7 052 131 B2, 2006.
- [39] McGrath D.V.: *Dendrimer disassembly as a new paradigm for the application of dendritic structures*. Mol. Pharm., 2005, vol. 2 (4), 253–63.

- [40] Meng X.M. et al.: *Application of CVD nanocrystalline diamond films to cemented carbide drills*. International Journal of Refractory Metals & Hard Materials, 2008, vol. 26, 485–490.
- [41] Meyer U. et al.: *Ultrastructural characterization of the implant/bone interface of immediately loaded dental implants*. Biomaterials, 2004, vol. 25, 1959–1967.
- [42] Moroni L. et al.: *Biomaterials engineered for integration*. Materials Today, 2008, vol. 11 (5), 44–51.
- [43] Nie X., Leyland A., Matthews A.: *Deposition of layered bioceramic hydroxyapatite/TiO₂ coatings on titanium alloys using a hybrid technique of micro-arc oxidation and electrophoresis*. Surface and Coatings Technology, 2000, vol. 125, 407–414.
- [44] Nishimura I. et al.: *Discrete deposition of hydroxyapatite nanoparticles on a titanium implant with predisposing substrate microtopography accelerated osseointegration*. Nanotechnology, 2007, vol. 18, 245101.
- [45] Nitin N. et al.: *Functionalization and peptide-based delivery of magnetic nanoparticles as an intracellular MRI contrast agent*. JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry, 2004, vol. 9 (6), 706–712.
- [46] Norma Międzynarodowa ISO 5833:1992(E). *Implants for surgery – Acrylic resin cements*.
- [47] Pawłowska E., Loba K., Błasiak J., Szczepańska J.: *Właściwości i ryzyko stosowania metakrylanu bisfenolu A i dimetakrylanu uretanu – podstawowych monomerów kompozytów stomatologicznych*. Dent. Med. Probl., 2009, vol. 46 (4), 477–485.
- [48] Prauchner M.J., Pasa V.M.D., Otani S., Otani C.: *Biopitch-based general purpose carbon fibers: Processing and properties*. Carbon, 2005, vol. 43 (3), 591–597.
- [49] *Radiologia*. Red. S. Leszczyński. Warszawa: Wyd. Lekarskie PZWL 1984.
- [50] Rho J.-Y., Kuhn-Spearing L., Zioupos P.: *Mechanical properties and the hierarchical structure of bone*. Medical Engineering & Physics, 1998, vol. 20, 92–102.
- [51] Riess J.G.: *Oxygen Carriers (“Blood Substitutes”) Raison d’Etre, Chemistry, and Some Physiology Blut ist ein ganz besondrer Saft*. Chem. Rev., 2001 vol. 101 (9), 2797–2919.
- [52] Sale S.M., Smedira N.G.: *Total artificial heart*. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 2012, vol. 26 (2), 147–165.
- [53] Singer A.J. et al.: *Closure of lacerations and incisions with octylcyanoacrylate: A multicenter randomized controlled trial*. Surgery, 2002, vol. 131, 270–276.
- [54] Stevens M. et al.: *Biomaterials or bone tissue engineering*. Materials Today, 2008, vol. 11 (5), 18–25.
- [55] Sznitowska M.: *Technologia mikrocząsteczek i nanocząsteczek jako nośników leku*. Farm. Pol., 2001, nr 57, 962–969.
- [56] Szymańska E., Winnicka K.: *Mikrocząstki w leczeniu – właściwości i zastosowanie*. Gazeta Farmaceutyczna 10/2009.
- [57] Tan F., Walshe P., Viani L., Al-Rubeai M.: *Surface biotechnology for refining cochlear implants*. Trends in Biotechnology, 2013, vol. 31 (12), 678–687.
- [58] Tarafder S., Davies N.M., Bandyopadhyay A., Bose S.: *3D printed tricalcium phosphate bone tissue engineering scaffolds: effect of SrO and MgO doping on in vivo osteogenesis in a rat distal femoral defect model*. Biomater. Sci., 2013, vol. 1, 1250–1259.
- [59] Tranoudis I. et al.: *Tensile properties of soft contact lens materials*. Contact Lens & Anterior Eye, 2004, vol. 27, 193–208.
- [60] Trap B. et al.: *Acrylic bone cements: Residuals and extractability of methacrylate monomers and aromatic amines*. J. Appl. Biomaterials, 1992, vol. 3 (1), 51–57.
- [61] Varde N.K., Pack D.: *Microspheres for controlled release drug delivery*. Expert Opinion on Biological Therapy, 2004, vol. 4 (1), 35–51.

-
- [62] Watts D.C.: *Reaction kinetics and mechanics in photo-polymerised networks*. Dental Materials, 2005, vol. 21, 27–35.
- [63] Werner S. et al.: *The effect of microstructured surfaces and laminin-derived peptide coatings on soft tissue interactions with titanium dental implants*. Biomaterials, 2009, vol. 30, 2291–2301.
- [64] Wildemeersch D.: *New frameless and framed intrauterine devices and systems: an overview*. Contraception, 2007, vol. 75 (6), S82–S92.
- [65] Winnicka K.: *Leki okulistyczne w aptece – nowe technologie*. Gazeta Farmaceutyczna 7/2008.
- [66] Wu W. et al.: *Targeted Delivery of Amphotericin B to Cells by Using Functionalized Carbon Nanotubes*. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, vol. 44 (39), 6358–6362.
- [67] Zadeh P.B., Corbett S.C., Nayeb-Hashemi H.: *In-vitro calcification study of polyurethane heart valves.*, Materials Science and Engineering: C, 2014, vol. 35, 335–340.
- [68] Zilla P. et. al.: *Prosthetic heart valves: Catering for the few*. Biomaterials, 2008, vol. 29, 385–406.

WYDAWNICTWO POLITECHNIKI GDAŃSKIEJ

Wydanie I. Ark. wyd. 7,9, ark. druku 7,75, 1054/825

Druk i oprawa: *EXPOL* P. Rybiński, J. Dąbek, Sp. Jawna
ul. Brzeska 4, 87-800 Włocławek, tel. 54 232 37 23