

Nowe zastosowania krzemionki

W dziedzinie nauk farmaceutycznych badania z zakresu chemii fizycznej (farmacji fizycznej) dotyczą też opracowań preformulacyjnych – projektowania i tworzenia postaci (formy) leku np. z wykorzystaniem biomateriałów. Badania te mają szczególne znaczenie w inżynierii biomedycznej w eksperymentalnych pracach nad tworzeniem nowoczesnych implantów.

Aktualnym problemem medycyny rekonstrukcyjnej jest stworzenie i aplikacyjne zastosowanie biomateriału kościostępczego, który swoimi właściwościami byłby zbliżony do tkanek kostnych uszkodzonych lub usuniętych na skutek procesów chorobowych, np. zmian nowotworowych. Pożądane jest również, aby taki biomateriał stymulował naturalne procesy wzrostu tkanki kostnej i wspomagał jej regenerację, z jednoczesnym uwalnianiem niezbędnych substancji leczniczych bezpośrednio do miejsca zmienionego chorobowo (ryc. 1).

Idealnym składnikiem biomateriału kościostępczego jest minerał hydroksyapatyt – fosforan wapnia występujący m.in. w kościach ludzkich, odpowiadający za ich wytrzymałość mechaniczną. Wykorzystuje się go zwłaszcza w tworzywach ceramicznych, które należą do powszechnie stosowanych biomateriałów odbudowujących strukturę kości. Wysoka stabilność fizykochemiczna hydroksyapatytu, jego porowata struktura oraz biogodność umożliwiają wykorzystanie tego materiału w procesie tworzenia implantów pełniących podwójną funkcję: nośnika substancji leczniczych oraz systemu regenerującego uszkodzoną tkankę kostną. Szczególne miejsce zajmują tu bioszklą oraz kompozyty będące materiałami wysoce biogodnymi, charakteryzujące się zdolnością do formowania na swojej powierzchni biologicznie aktywnego hydroksyapatytu. Powstały powierzchniowy hydroksyapatyt umożliwia naturalne i trwałe połączenie biomateriału z otaczającą go tkanką kostną, eliminując tym samym konieczność ponownej interwencji chirurgicznej w celu usunięcia implantu.

Jednym ze sposobów umożliwiających otrzymanie wyżej opisanych materiałów jest metoda zol-żel, która jak wynika z danych piśmiennictwa, jest jedną z najbardziej obiecujących technologii wytwarzania biomateriałów. Do głównych zalet

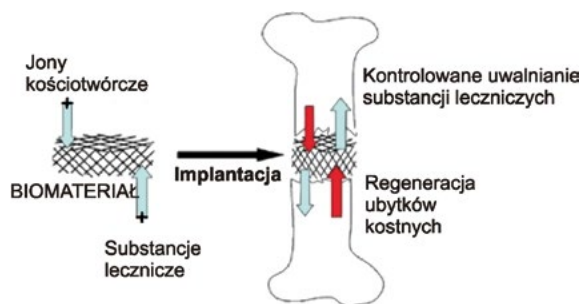
metody zol-żel należy przede wszystkim proste i ekonomiczne przeprowadzenie syntezy zgodnie z zasadami „zielonej chemii”. Materiały uzyskane tą metodą charakteryzują się wyjątkową czystością, homogennością i fizykochemiczną stabilnością. Typowa procedura zol-żel umożliwia otrzymanie porowatych matryc tlenkowych o nieuporządkowanej strukturze w formie kserożeli, aerożeli, monolitów, proszków czy włókien. Matryce te służą coraz częściej do powlekania powierzchni metalowych implantów metodą cienkich warstw. Modyfikując parametry syntezy metodą zol-żel można uzyskać także szereg materiałów krzemionkowych o uporządkowanej strukturze wewnętrznej i doskonałych właściwościach adsorpcyjnych dla substancji leczniczych.

Badania nad zastosowaniem metody zol-żel do otrzymania matryc krzemionkowych pełniących zarówno funkcję nośnika substancji leczniczych, jak i funkcję materiału kościostępczego prowadzone są w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej GUMed od kilkunastu lat.

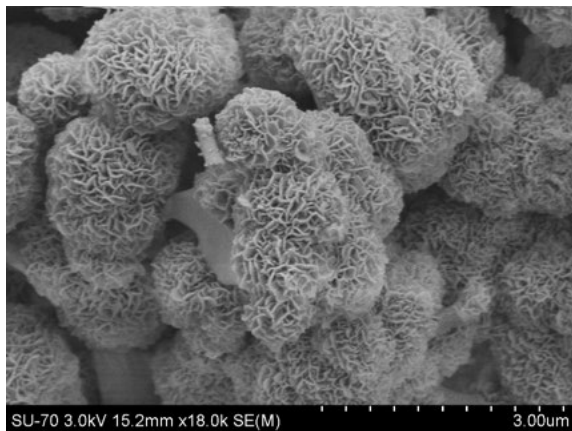
Obecnie w zespole: dr hab. Magdalena Prokopowicz, dr Katarzyna Czarnobaj, mgr Adrian Szewczyk (doktorant) i prof. Wiesław Sawicki, kierownik Katedry realizowany jest grant Narodowego Centrum Nauki pt. *Otrzymanie i ocena fizykochemiczna mezoporowatych matryc tlenkowych jako nośników w modelu implantu do kości o celowanym – kontrolowanym uwalnianiu chlorowodorku dokсорubicyny i metronidazolu* oraz prowadzona praca statutowa.

Mezoporowate matryce tlenkowe na bazie krzemionki o uporządkowanej w skali nanometrycznej strukturze otrzymywane są przy użyciu trójwymiarowych struktur związków powierzchniowo czynnych – surfaktantów (m.in. bromek cetylotrimetyloamonowy – CTAB) jako szablonów struktury porowatej, wokół których tworzy się uporządkowana sieć krzemionkowa. W pierwszym etapie procesu zol-żel substraty mieszaniny reakcyjnej: etanolany krzemu, wapnia i fosforu ulegają hydrolizie, a następnie kondensują wokół uporządkowanych struktur surfaktantu, tworząc tlenkową sieć SiO_2 - CaO - P_2O_5 . Gotowy produkt w postaci uporządkowanego mezoporowatego materiału otrzymuje się poprzez usunięcie surfaktantu z wnętrza porów otrzymanego materiału w procesie wyprażania wysokotemperaturowego (ryc. 2).

Otrzymane tą metodą mezoporowate materiały charakteryzują się unikatowymi właściwościami fizykochemicznymi. Produkt ma postać proszku w skali mikrometrycznej, posiada heksagonalnie uporządkowaną strukturę o powierzchni właściwej rzędu $1000 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$, objętości porów około $1 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ i ich wielkości ok. 5 nm. Tak otrzymany porowaty materiał może pełnić funkcję nośnika substancji leczniczej, która wprowadzona zostaje do materiału w procesie adsorpcji. Ponadto, obecne na powierzchni materiału grupy silanolowe (SiOH) oraz dodatek związków wapnia i fosforu w wzajemnym sto-



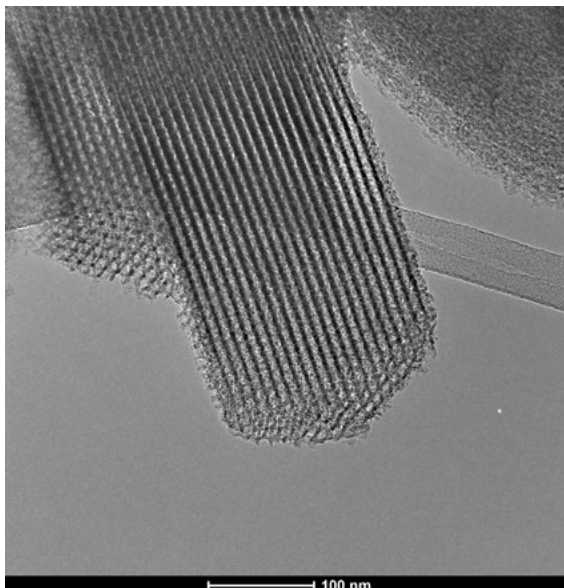
Ryc. 1.



Ryc. 2.

sunku molowym Ca:P = 1,67 (zbliżony do stosunku molowego naturalnie występującego w tkance kostnej) sprawiają, iż w odpowiednich warunkach *in vitro* materiały te charakteryzują się aktywnością powierzchniową („bioaktywnością materiałową”), stymulując na swojej powierzchni formowanie się hydroksyapatytu o składzie i morfologii podobnej do struktury tkanki kostnej (ryc. 3).

W prowadzonych w ramach projektu badaniach w Katedrze Chemii Fizycznej uporządkowany mezoporowaty materiał typu $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$ w formie proszku przebadany pod kątem wykorzystania jako potencjalny nośnik substancji leczniczych o działaniu przeciwnowotworowym (chlorowoderek dokso-rubicyny) i przeciwbakteryjnym (metronidazol). Modyfikując morfologię, strukturę wewnętrzną i porowatość materiału oraz kontrolując ilość wprowadzanych do materiału jonów wapnia i fosforu, można modyfikować zarówno szybkość procesu uwalniania – dozowania zaadsorbowanej substancji leczniczej, jak i szybkość formowania się powierzchniowej warstwy hydroksyapatytowej. Ze względu na to, że otrzymane mezoporowate proszki charakteryzują się dodatkowo niską podatnością na kolonizację bakteryjną i nie ulegają korozji w porównaniu do powszechnie stosowanych implantów metalicznych, materiały te stały się bazą do tworzenia nowoczesnej, implantacyjnej, wielozbiornikowej postaci leku. Wykorzystano je z powodzeniem do otrzymania granulatów o różnym kształcie i rozmiarze, stosując np. celulozę mikrokrystaliczną jako substancję wypełniającą oraz etylocelulozę czy szelak jako substancję wiążącą. Uzyskane granulaty cechują się lepszymi właściwościami mechanicznymi w porównaniu do proszków, jednocześnie zachowując zdolność do formowania na swojej



Ryc. 3.

powierzchni hydroksyapatytu, a także modyfikują, np. spalniają uwalnianie substancji leczniczych.

Opracowane nośniki – materiały kościotępcze na bazie mezoporowatych proszków w postaci np. kulistego granulatu zawierającego dokso-rubicynę i metronidazol mogłyby znaleźć potencjalne zastosowanie w inżynierii biomedycznej jako implanty, które w sposób kontrolowany uwalniałyby substancje lecznicze przez nawet kilkadziesiąt godzin bezpośrednio w miejscu zmienionym chorobowo. Korzystna forma aplikacji z punktu widzenia bezpieczeństwa chorego, związana ze zmniejszeniem obciążania całego organizmu pacjenta dużymi dawkami cytostatyku oraz dzięki metronidazolowi, który zwalcza miejscowe nadkażenie bakteryjne tkanki kostnej po interwencji chirurgicznej, może w znaczący sposób zwiększyć skuteczność terapeutyczną.

Obecnie w Katedrze Chemii Fizycznej prowadzone są badania nad nadaniem tym mezoporowatym proszkom formy kulistych granulatów – peletek, które w sposób modelowy są zamknięte w twardej kapsułce żelatynowej. Wykorzystuje się w tym celu technikę ekstruzji i sferonizacji proszków. Mamy duże doświadczenie w stosowaniu tej metody wynikające z szeregu lat badań technologicznych postaci leku w zespole śp. prof. Stanisława Janickiego, kierownika Katedry i Zakładu Farmacji Stosowanej naszej Uczelni w latach 1979-2001.

prof. Wiesław Sawicki,
Katedra i Zakład Chemii Fizycznej

Gratulacje od prorektora

Studenci GUMed: **Iga Kościńska** – zwyciężczyni IV Olimpiady z języka angielskiego w naukach medycznych i **Kamil Iwicki** – laureat Konkursu spotkali się z prorektorem ds. studenckich dr. hab. Tomaszem Smiataczem. Towarzyszyły im mgr Magda Warzocha – opiekun studentów i dr Anna Kuciejczyk, p.o. kierownika Studium Praktycznej Nauki Języków Obcych GUMed. Prorektor pogratulował wszystkim osiągniętego sukcesu oraz wręczył pamiątkowe dyplomy oraz podziękowania. ■

