

**Barbara Kołodziejska**

**Praca doktorska: *Kompozyt kolagen/wielopodstawiony apatyt jako materiał kośćcozastępczy***

### **Streszczenie**

Tkanka kostna jest porowatą, hierarchiczną strukturą chemicznie zbudowaną z kolagenu typu I, apatyty biologicznego (nanokrystalicznego apatyty fosforanowo-wapniowego) oraz wody. Opisywana jest często jako naturalny kompozyt o specyficznej mikroarchitekturze determinującej jej unikatowe właściwości: lekkość przy jednoczesnym zapewnieniu odpowiedniej twardości i elastyczności. Wyjątkową cechą tkanki kostnej jest jej zdolność do ciągłej przebudowy (ang. *remodeling*) i samodzielnej naprawy mikrouszkodzeń. Zachwianie równowagi pomiędzy procesami resorpcji i kościotworzenia jest podstawą rozwoju chorób kostnych. Wiele schorzeń tkanki kostnej (nowotwory, przerzuty nowotworowe, infekcje kostne, osteoporoza czy skomplikowane złamania) wiąże się z koniecznością interwencji chirurgicznej.

We współczesnej implantologii poszukuje się sztucznych materiałów kośćcozastępczych mogących pełnić funkcję rusztowania dla nowopowstającej tkanki kostnej, a jednocześnie wysoce biozgodnych, bioaktywnych, bioresorbowalnych oraz niewywołujących odpowiedzi immunologicznej. Materiały tego typu muszą charakteryzować się odpowiednią porowatością, wytrzymałością mechaniczną oraz korzystnymi właściwościami fizykochemicznymi.

Materiały kośćcozastępcze obecne na rynku wytwarzane są często na bazie syntetycznego mikrokryształicznego, niepodstawionego apatyty fosforanowo-wapniowego, którego cechuje niska resorbowalność i bioaktywność. W ostatnim czasie wiele ośrodków naukowych prowadzi badania nad modyfikacją struktury syntetycznego hydroksyapatyty jonami, otrzymując materiały mono- i dwupodstawione. Analiza fizykochemiczna otrzymanych apatyty dowodzi, że zazwyczaj mają one charakter nanokrystaliczny i cechuje je znacznie lepsza rozpuszczalność niż czystego, niepodstawionego hydroksyapatyty. Ponadto, w ostatnim latach rośnie zainteresowanie materiałami kompozytowymi, które poza składnikiem mineralnym zawierają syntetyczny bądź naturalny polimer nadający większą elastyczność i wytrzymałość.

Głównym celem badawczym niniejszej rozprawy było otrzymanie wysoce biozgodnego i bioresorbowalnego kompozytu, który przypominałby składem chemicznym, morfologią oraz strukturą tkankę kostną. W niniejszej pracy skoncentrowałam się na otrzymaniu

nanokrystalicznego apatyty fosforanowo-wapniowego imitującego apatyty biologiczny. Zdecydowałam się na wprowadzenie do jego struktury najczęściej występujących „zanieczyszczeń” apatyty kostnego, czyli jonów  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  oraz  $\text{CO}_3^{2-}$ . Ze względu na dobrze udokumentowaną aktywność antyresorpcyjną, osteogenną i antybakteryjną postanowiłam wbudować dodatkowo jony  $\text{Zn}^{2+}$ . Otrzymane materiały proszkowe zostały poddane szczegółowej analizie fizykochemicznej oraz wstępnej ocenie cytotoksyczności *in vitro*.

Następnie wielopodstawiony apatyty wykorzystałam do otrzymania kompozytów na bazie polimeru pochodzenia naturalnego – kolagenu. Korzystałam z różnych rodzajów kolagenu, aby ostatecznie wybrać najkorzystniejszą formuację do otrzymania wielofunkcyjnych materiałów kompozytowych będących dodatkowo nośnikami leków. Konwencjonalna farmakoterapia schorzeń kostnych nie jest łatwa i skuteczna, między innymi z powodu słabego ukrwienia tkanki kostnej. Dokostne dostarczanie leków mogłoby zwiększyć efektywność terapii, przy jednoczesnym zniwelowaniu działań niepożądanych występujących przy podaniu ogólnoustrojowym.

Kolejnym krokiem było wzbogacenie kompozytów o dodatek różnych biopolimerów, co pozwoliło na stworzenie nowej formy biomateriału – trójwymiarowych granułek. Badałam wpływ obecności dodatkowych składników organicznych na właściwości fizykochemiczne materiałów, ich biokompatybilność, a także na kinetykę uwalniania leku i jonów ( $\text{Mg}^{2+}$  oraz  $\text{Zn}^{2+}$ ) ze struktury kompozytu.

Na podstawie uzyskanych wyników, stwierdziłam, że otrzymane materiały kompozytowe mogłyby pełnić rolę wielofunkcyjnych wypełnień kostnych i opatrunków, które uwalniałyby substancję leczniczą i jony bezpośrednio w docelowym miejscu działania, lecząc stany zapalne po zabiegach chirurgicznych czy hamując nadmierne krwawienia, przy jednoczesnej odbudowie i regeneracji tkanki kostnej.

Przedstawione w niniejszej rozprawie wyniki badań mają charakter podstawowy. Otrzymane biokompatybilne materiały zainspirowane budową tkanki kostnej wykazują pożądane właściwości fizykochemiczne i biologiczne. W dalszych etapach należałoby zaplanować badania *in vivo*, aby sprawdzić możliwości aplikacyjne otrzymanych biomateriałów szczególnie w chirurgii stomatologicznej oraz do regeneracji ubytków kostnych.

Prowadzone przez mnie badania mają charakter interdyscyplinarny. Łączą wiedzę z zakresu nowoczesnej farmacji, inżynierii biomateriałowej, chemii materiałów oraz analizy fizykochemicznej. Niniejsza rozprawa składa się z cyklu opublikowanych prac dotyczących

syntezy i badań fizykochemicznych proszkowych wielopodstawionych apatytów oraz materiałów kompozytowych. Poniższe rozdziały stanowią zwięzły opis podstaw teoretycznych, metodologii badań oraz uzyskanych wyników, których poszerzeniem i uzupełnieniem są monografie naukowe zamieszczone na końcu niniejszej rozprawy.

**Słowa kluczowe:** biokompozyt; kolagen; hydroksyapatyt; materiał biomimetyczny; regeneracja tkanki kostnej; wielopodstawiony apatyt; dostarczanie leków, cynk

*Barbara Kotodziejka*