

P O L I M E R Y

MIESIĘCZNIK POŚWIĘCONY CHEMII, TECHNOLOGII I PRZETWÓRSTWU POLIMERÓW

JAN ŁUKASZCZYK

Politechnika Śląska

Katedra Fizykochemii i Technologii Polimerów

ul. M. Strzody 9, 44-100 Gliwice

Polimerowe i kompozytowe cementy kostne oraz materiały pokrewne

Cz. I. KLASYCZNE CEMENTY METAKRYLANOWE I ICH MODYFIKACJA

POLYMERIC AND COMPOSITE BONE CEMENTS AND RELATED MATERIALS. Part I. CLASSICAL METHACRYLIC CEMENTS AND THEIR MODIFICATIONS

Summary — A review (76 references) of the classical methacrylic osseous cements and the solutions aimed to maximize the durability of cured materials, to minimize the necessity of hip arthroplasty revision as well as to find of such materials usefulness in the other orthopedic cases, was done. The compositions and requirements concerning the bone cements have been discussed (Table 1). Mechanical properties of rigid tissues and the materials used in orthopedics (Table 2) have been compared. The problems related to methacrylic cements' use were presented. Various ideas focused on the improvement of application properties of the bone cements' type materials as well as on their readjustments to the other than arthroplasty aims were presented. The solutions based on the modification of application procedure, physical modification — *e.g.* introduction of fibrous fillers, changes of granulometric composition or liquid or powder component parts — or chemical modifications based on the cement chemical composition change. Chemical modification was realized by replacing of the classical initiation system: benzoyl peroxide — dimethyltoluidine with another initiation systems, replacing of PMMA, in powder component, with another polymers as well as total or partial replacing of methyl methacrylate in a liquid part of cement with another monomers (Table 3). These monomers are chosen from higher methacrylates, methacrylates with functional groups including hydroxyalkyl ones, and aliphatic or aromatic dimethacrylates *e.g.* 2,2'-bis[4-(2-hydroxy-3-methacryloiloxypropoxy) phenyl] propane (bis-GMA), known from composite dental fillings.

Key words: bone cements, poly(methyl methacrylate), use properties, physical modification, chemical modification.

OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA CEMENTÓW KOSTNYCH I ICH ZASTOSOWANIA

Klasyczne, handlowe cementy kostne są to układy dwuskładnikowe typu ciecz/proszek, w których stosunek obu tych składników wynosi zwykle, odpowiednio, 20 ml/40 g. Po ich zmieszaniu, zawarty w fazie ciekłej monomer — z reguły metakrylan metylu (MMA) — spęcznie ziarenka polimeru stanowiącego proszek, co przejawia się tym, że cement uzyskuje konsystencję ciasta, a następnie polimeryzuje. W wyniku tego płynny albo ciastowaty materiał w ciągu kilku lub kilkunastu minut zamienia się w materiał stały, który w chwili zestalenia ma już ok. 80 % końcowej wytrzymałości mechanicznej. Przed zestaleniem, materiał o konsystencji ciasta umieszcza się w otworze w kości ręcznie, a materiał w postaci pseudoplastycznej cieczy — za pomocą strzykawki lub specjalnego aplikatora.

Tego typu cementy są podobne do wcześniejszych kompozytowych materiałów stomatologicznych. W skład proszku wchodzi polimer, np. poli(metakrylan metylu) (PMMA) otrzymany w polimeryzacji suspensyjnej, inicjator [zwykle nadtlenuk benzoilu (BPO)] oraz, ewentualnie, napelniacz i/lub środek kontrastujący, np. siarczan baru bądź ditlenek cyrkonu. Część ciekła oprócz monomeru zawiera aktywator — trzeciorzędową aminę, np. *N,N'*-dimetylo-*p*-toluidynę (DMPT) — oraz niewielką ilość inhibitora polimeryzacji, np. hydrochinonu.

Omawiane cementy kostne znalazły zastosowanie w latach 60. jako materiał do umocowania protez stawu biodrowego w otworach wydrążonych w kości [1]. Materiał taki, po zmieszaniu składników, w postaci płynnej lub półpłynnej wprowadza się do szczeliny pomiędzy protezą a kością; po zestaleniu się jest on zdolny do przenoszenia obciążeń mechanicznych w miejscu jego wprowadzenia.

W związku z rozwojem technik operacyjnych oraz opanowaniem produkcji różnych protez stawowych, cementy kostne wykorzystuje się obecnie również do mocowania protez stawu kolanowego, barkowego itd. Wersje cementów o małej lepkości są też użyteczne w operacjach kręgosłupa, w przypadku tzw. kompresyjnego złamania kręgu, a nowsze wersje cementów i podobnych materiałów zawierające promotory adhezji oraz wypełniacze biologicznie aktywne — również do spajania odłamków kości, a także uzupełniania jej ubytków.

Jak każdy biomateriał, cementy kostne powinny spełniać podstawowe warunki biokompatybilności i biofunkcjonalności. Pierwotnie przez biokompatybilność rozumiano brak jakichkolwiek oddziaływań pomiędzy materiałem a żywą tkanką, czyli innymi słowy całkowitą obojętność materiału pozostającego w kontakcie z tkanką. Największą obojętność, a więc i najlepszą biokompatybilność w tym znaczeniu, wykazują metale szlachetne. W miarę opanowywania produkcji nowych materiałów oraz rozwoju medycyny definicja ta okazywała się często niewystarczająca i dyskwalifikująca no-

we materiały, zwłaszcza polimery, które w określonych zastosowaniach mogły być użyteczne w medycynie nie wskutek swojej obojętności fizjologicznej, ale wręcz przeciwnie, dzięki zdolności do wywoływania określonej reakcji organizmu. W związku z tym w 1987 r. Williams sformułował nowe pojęcie biokompatybilności, zgodnie z którym materiał uważać można za biokompatybilny, jeśli w kontakcie z żywą tkanką wywołuje reakcję odpowiednią do określonego zastosowania [2, 3]. Wymagania te dotyczą materiału, zawartych w nim dodatków i substancji towarzyszących, a także ewentualnych produktów jego degradacji, korozji itp.

Przez biofunkcjonalność rozumie się zdolność biomateriału lub wykonanej z niego kształtki do spełniania określonych funkcji wynikających z jego zastosowania, np. zdolność do przenoszenia i dystrybucji obciążeń, przenoszenia dźwięku, przepuszczania światła itd.

W przypadku cementów kostnych podstawowym kryterium biokompatybilności jest zwykle obojętność fizjologiczna, a kryterium biofunkcjonalności — zdolność do wypełniania pustych przestrzeni i zestalania się w nich oraz statyczna i dynamiczna wytrzymałość mechaniczna, porównywalna z wytrzymałością otaczającej tkanki kostnej, jak również trwałość w warunkach istniejących w organizmie. Niezbędne do praktycznego stosowania są odpowiednie właściwości reologiczne, od których zależy możliwość wprowadzenia materiału do miejsca ubytku kości, oraz właściwy czas upływający od chwili zmieszania składników do zestalenia materiału, czyli czas życia. Jak w przypadku innych biomateriałów, istotna jest możliwość sterylizacji.

W specyficznych zastosowaniach pożądana jest określona aktywność biologiczna, a nawet biodegradowalność i zdolność resorpcji, jak również inne właściwości. Ze względu na inne niż umocowanie protez zastosowania pojawiły się też nowe pojęcia i określenia biomateriałów stosowanych w chirurgii kostnej i utwardzanych w miejscu stosowania, np. wypełniacze ubytków kostnych oraz substytutu kości.

KLASYCZNE METAKRYLANOWE CEMENTY KOSTNE

Przykładem klasycznego metakrylanowego cementu kostnego może być produkt firmy Stryker Howmedica Osteonics (USA) o nazwie „Surgical Simplex® P Radiopaque Bone Cement”, który w postaci pozbawionej środka kontrastującego wprowadzono na rynek już w 1962 r. Według informacji producenta [4], część proszkowa tego cementu zawiera 75 % mas. kopolimeru metakrylan metylu/styren, 15 % mas. PMMA, śladową ilość BPO i 10 % mas. BaSO₄; we wcześniejszych materiałach firmowych firmy Howmedica podano też, że składnik ciekły składa się z 97,4 % obj. metakrylanu metylu, 2,6 % obj. *N,N*-dimetylo-*p*-toluidyny oraz 75±15 ppm hydrochinonu.

Istnieje obecnie wiele produktów handlowych o charakterze cementów kostnych, np. „Palacos® R”, „Pala-

med[®], „Osteopal[®]”, „Copal[®]” (Biomet Merck, Altdorf, Szwajcaria), „CMW[®]1” i „CMW[®]3” [DePuy International Ltd (CMW Laboratories), Blackpool, Wielka Brytania], „Sulfix[®]6” (Sulzer Brothers Ltd, Winterthur, Szwajcaria), „Zimmer[®] Regular”, „Zimmer[®]LVC” (Zimmer Incorporated, Indiana, USA) lub „Bonelock[®]” (Polymers Reconstructive A/S, Farum, Dania).

Duża różnorodność klasycznych cementów kostnych wynika z zapotrzebowania związanego z rosnącą liczbą zabiegów całkowitej lub częściowej wymiany stawów (150 000 rocznie w samych Stanach Zjednoczonych [5])

leksowej oceny ortopedycznych cementów kostnych przyjętą przez FDA Orthopedic Devices Branch (USA) wraz z obszernym zestawieniem literatury dotyczącej tematu przedstawiono w publikacji [8]. W znacznym stopniu metodologia ta jest zbieżna z wymaganiami normy ISO dotyczącej akrylowych cementów kostnych [9], które zestawiono w tabeli 1.

Norma przewiduje ponadto m.in. badanie stabilności części ciekłej (monomerycznej) oraz badanie zależności czasu użyteczności mieszaniny w postaci płynnej lub w postaci ciasta od temperatury.

Tabela 1. Wybrane wymagania w stosunku do cementów akrylowych według ISO

T a b l e 1. Selected requirements for acrylic cements according to ISO

Rodzaj materiału	Czas:		Maksymalna temperatura utwardzania °C	Wytrzymałość na:		Moduł przy zginaniu GPa
	uzyskania konsystencji ciasta, min	utwardzenia min		ściskanie MPa	zginanie MPa	
Nieutwardzony, do wprowadzenia strzykawką	—	6,5—15	90±5	—	—	—
Nieutwardzony, do użytku w postaci ciasta	≤ 5±1,5	3—15	90±5	—	—	—
Utwardzony	—	—	—	≥ 70	≥ 50	≥ 1,8

oraz stwierdzeniem przydatności tego typu materiałów w innych przypadkach ortopedycznych, a także w chirurgii kręgosłupa. Często producenci klasycznych cementów kostnych opracowują ich warianty różniące się lepkością, rodzajem i zawartością środka kontrastującego oraz obecnością innych dodatków, co pozwala na dobranie materiału najlepiej nadającego się do określonego zastosowania.

Dla uzmysłowienia skali problemu warto przypomnieć, że w ciele człowieka znajduje się ponad 200 kości, a uszkodzenia układu mięśniowo-kostnego dotyczą corocznie w samych Stanach Zjednoczonych ok. 28,5 mln ludzi, co stanowi ponad połowę wszystkich urazów. Wiąże się to w pewnym stopniu z coraz częstszymi przypadkami osteoporozy w krajach rozwiniętych, czemu sprzyja zarówno sposób odżywiania, jak i zwiększająca się średnia długość życia. W USA na osteoporozę cierpi 28 mln osób, z czego 80 % stanowią kobiety, a choroba ta powoduje szczególną podatność na uszkodzenia kości, z których znaczna część wymaga interwencji chirurgicznej. Jeszcze większa liczba osób, bo 30 mln, cierpi na reumatoidalne zmiany stawów i stanowi potencjalną grupę odbiorców cementów kostnych [6].

Duże zapotrzebowanie na materiały typu cementów kostnych oraz ponad 40-letnie doświadczenie ich użytkowania umożliwiły dość dokładne poznanie problemów związanych ze stosowaniem oraz ustaleniem wymagań dotyczących ich właściwości. Krytyczny przegląd literatury dotyczącej charakterystyki mechanicznej i jej badania opublikował ostatnio G. Lewis [7], jednak jest to tylko jedna grupa właściwości decydujących o przydatności cementu kostnego. Metodologię komp-

Jako czas do osiągnięcia konsystencji ciasta (*dough time*) przyjmuje się zwykle czas upływający od chwili zmieszania składników do uzyskania przez mieszaninę takiej konsystencji, że nie przykleja się do rękawiczki lateksowej. Czas utwardzania (*setting time*) to czas upływający od chwili zmieszania składników do osiągnięcia połowy maksymalnego przyrostu temperatury.

Podczas opracowywania nowych cementów kostnych konieczne jest m.in. uwzględnienie następujących wymagań [5]:

- cement powinien dać się kształtować, formować lub wtryskiwać, aby wypełnić skomplikowane wewnętrzne zagłębienia w kości;
- cement musi być utwardzalny *in situ* i uzyskiwać właściwości mechaniczne wystarczające do tego, aby mógł przenosić obciążenia wynikające z funkcji miejsca stosowania;
- cement powinien utrzymywać mechaniczną zwarłość dostatecznie długo, zapewniając dzięki temu użyteczną stabilizację wszczepu;
- cement nie może wykluczać odbudowy kości.

KOMPLIKACJE ZWIĄZANE Z WYKORZYSTANIEM CEMENTÓW KLASYCZNYCH

Wymienione w poprzednim punkcie wymagania wynikają z określonych problemów praktycznych pojawiających się w warunkach stosowania cementów kostnych. Są to m.in.:

- zbyt krótki czas życia utrudniający wypełnienie pustych przestrzeni w kości lub zbyt długi czas potrzebny do zestalenia w wyniku polimeryzacji;

- niewłaściwa lepkość i brak płynności;
- toksyczność monomerów oraz ich skłonność do wyciekania z cementu do otaczającej tkanki przed utwardzeniem, a także zbyt duża zawartość monomeru resztkowego po polimeryzacji;
- degradacja polimeru podczas sterylizacji;
- zbyt duży egzotermiczny efekt polimeryzacji;
- zbyt duży skurcz polimeryzacyjny;
- niewystarczająca wytrzymałość mechaniczna statyczna i zmęczeniowa utwardzonego cementu.

Czas jaki upływa od zmieszania składników do zeskalenia materiału nie może być zbyt krótki, bo utrudniałoby to wprowadzenie i wypełnienie cementem przestrzeni pomiędzy kością a protezą. Niepożądany jest jednak również zbyt długi czas utwardzania, m.in. ze względu na przenikanie toksycznego monomeru do otaczającej tkanki i dalej do krwioobiegu. Na szybkość polimeryzacji, a więc i na czas utwardzania, wpływa głównie układ inicjujący, ale także wszystkie czynniki oddziałujące na temperaturę cementu podczas polimeryzacji. Czas utwardzania zależy m.in. od temperatury składników przed zmiesaniem, temperatury pojemników oraz narzędzi używanych do przygotowania i wprowadzania cementu, wymiaru oraz kształtu otworu w kości itd.

Duża lepkość cementów przewidzianych do wprowadzania przy użyciu strzykawki może spowodować, że czas wprowadzania do miejsca stosowania staje się dłuższy niż czas upływający do zeskalenia, może także utrudnić wypełnienie nierówności w otworze w kości. Z kolei, w razie małej lepkości materiału, w niektórych przypadkach może on wyciekać z miejsca stosowania.

W przeciwieństwie do polimeru, monomer nie jest obojętny dla zdrowia pacjenta. MMA jest wprawdzie umiarkowanie toksyczny, ale w bezpośrednim otoczeniu utwardzanego cementu jego stężenie może być stosunkowo duże. Resztkowy monomer powoli dyfunduje do otoczenia i przedostaje się do krwioobiegu.

Obydwie składowe cementu należy sterylizować, co może powodować degradację polimeru zawartego w składowej proszkowej. Stwierdzono, że sterylizacja radiacyjna promieniami γ prowadzi do znaczniejszego zmniejszenia ciężaru cząsteczkowego polimeru oraz wytrzymałości zmęczeniowej utwardzonego cementu niż w przypadku sterylizacji tlenkiem etylenu [10]. Ze względu na cykliczność obciążeń np. stawu biodrowego i zmęczeniowy charakter zniszczenia cementu w warunkach *in vivo* [11–13], jego wytrzymałość zmęczeniowa jest bardzo istotna.

Jak już wspominaliśmy, silnie egzotermiczny charakter polimeryzacji MMA powoduje duży wzrost temperatury polimeryzującej porcji cementu, która może dochodzić nawet do 124 °C [2]. Ta wysoka temperatura jest przyczyną wielu niekorzystnych skutków fizycznych i biologicznych prowadzących do pogorszenia właściwości mechanicznych cementu oraz obluźnienia osadzenia układu proteza/cement w kości. Podwyższona tem-

peratura powoduje też tworzenie w masie pęcherzyków par monomeru (temperatura wrzenia MMA 98–100 °C) oraz wzrost objętości pęcherzyków powietrza uwieczonych w tej masie w trakcie mieszania składników. W sumie wywołuje to nie tylko zwiększenie porowatości utwardzonego cementu i tym samym pogorszenie jego właściwości mechanicznych, ale również prowadzi do zmniejszenia nawet o 22 % objętości podczas ostygnięcia [14] i do powstania luzów pomiędzy kością a protezą. Wysoka temperatura powoduje też denaturację kolagenu w warstwie kości przylegającej do utwardzonego cementu, zanik tkanki kostnej i wypełnienie jej tkanką łączną, która jest zbyt słaba mechanicznie by prawidłowo przenosić obciążenia pomiędzy protezą a kością.

Maksymalna temperatura zależy od zawartości w układzie zarówno wolnych rodników, jak i wiązań podwójnych oraz od szybkości ich polimeryzacji. Zmniejszenie zawartości układu inicjującego oraz obniżenie temperatury początkowej zmniejsza wprawdzie szybkość generowania wolnych rodników i szybkość egzotermicznej polimeryzacji, ale też przedłuża czas zeskalenia materiału i może zwiększyć zawartość monomeru resztkowego, co jest niekorzystne. Ograniczenie udziału wiązań podwójnych w układzie można osiągnąć w wyniku zwiększenia zawartości składników nieaktywnych, np. polimeru, co powoduje jednak pogorszenie właściwości reologicznych nieutwardzonego cementu i utrudnia jego wprowadzenie w otwór lub szczelinę oraz mechaniczne zakotwiczenie w otaczającej tkance kostnej. Skład cementu musi być więc kompromisem między często przeciwstawnymi wymaganiami.

Właściwości mechaniczne cementu powinny być zbliżone do właściwości współpracującej z nim tkanki kostnej. Niewskazane jest użycie materiału zarówno słabszego niż otaczająca tkanka kostna, jak i bardziej wytrzymałego i sztywnego. W jednym i drugim przypadku prowadzi to do przebudowy otaczającej tkanki kostnej, której wytrzymałość związana z gęstością dopasowuje się do istniejącego w niej (lub występującego cyklicznie) naprężenia.

Jednym z podstawowych problemów w chirurgii ortopedycznej jest niezgodność sztywności pomiędzy kością a implantem, ponieważ podział obciążeń pomiędzy te elementy bezpośrednio wiąże się właśnie z ich sztywnością. Bardziej sztywny implant przenosi większe obciążenia niż kość, co nazywane jest przesłanianiem naprężeń (*stress-shielding*), a niedostateczne obciążenie kości powoduje wzrost jej porowatości, osłabienie, a nawet zanik [15]. Zjawisko to obserwowano wielokrotnie w przypadku bezcementowej artroplastyki, gdyż protezy metalowe lub ceramiczne mają moduł sprężystości 10–20 razy większy niż tkanki kostne (tabela 2), a więc niezgodność sztywności jest tam bardzo duża.

Mniejsza niezgodność sztywności istnieje pomiędzy kością a polimerami. Niekorzystna przebudowa tkanki kostnej zachodzi zgodnie z prawem Wolfa, według którego im większe naprężenia, tym większa gęstość kości

Tabela 2. Niektóre właściwości mechaniczne tkanki kostnej oraz wybranych biomateriałów ortopedycznych
 Table 2. Some mechanical properties of osseous tissue and selected orthopedic biomaterials

Materiał	Ściskanie		Rozciąganie		Zginanie	Lit.
	wytrzymałość MPa	moduł MPa	wytrzymałość MPa	moduł MPa	wytrzymałość MPa	
Tkanka zbita (kier. wzdłużny)	— 166	— —	133 123	1770 —	— —	[5], [6]
Tkanka zbita (kier. poprzeczny)	—	—	52	1280	—	[5]
Tkanka zbita	130—220	—	80—150	—	—	[16]
	200	—	123	—	—	[6]
	—	—	7,4	400	—	[5]
Tkanka gąbczasta	5—10	—	5—10	—	—	[16]
	5	50—100	—	—	—	[17]
Stal nierdzewna			586	190 000		[5]
Stop Co-Cr			1085	210 000		[5]
Stop Ti			965	116 000		[5]
PMMA	105	—	65	3200	110	[19]
Cementy metakrylanowe	65—100	2140—2760	25—50	2410—2760	50—82,3	[18]
„Simplex P”	92,3		35,9		60,1	[4]
„Palacos® R”	87,8			2701	72,2	[20]
„Copal®”	82,0±2,3			2623±79	64,0±2,8	[20]
„Cortross” (cement dimetakrylanowy)	210		56,7	8000		[6]

i odwrotnie [5]. Właściwości mechaniczne kości zależą od rodzaju tkanki i kierunku obciążenia oraz stanu badanej próbki, gdyż właściwości kości żywej są inne niż właściwości próbek kości martwej.

Z punktu widzenia współdziałania implantu najważniejsza jest sztywność, którą charakteryzuje moduł Younga, natomiast właściwości mechaniczne cementów kostnych charakteryzuje się najczęściej oceniając ich wytrzymałość na ściskanie. Jest to bowiem najważniejsza użytkowa właściwość mechaniczna; rzadziej wykorzystuje się do tego celu wytrzymałość na zginanie. Właściwości cementów w istotnym stopniu zależą od sposobu przygotowania próbki oraz warunków wykonania pomiaru [7]. Tabela 2 zawiera zestawienie niektórych statycznych właściwości mechanicznych tkanek kostnych oraz kilku biomateriałów używanych w ortopedii.

Zniszczenie cementu kostnego jako materiału mocującego protezę stawu w kości ma charakter zmęczeniowy, gdyż poddawany jest on obciążeniom cyklicznym. Na przykład, w przypadku protezy stawu biodrowego w ciągu roku jest ona wraz ze współpracującym z nią cementem obciążana milion do dwóch milionów razy [5]. Z tego względu coraz większego znaczenia nabiera charakterystyka zmęczeniowa utwardzonych cementów kostnych. Częstotliwość działania obciążeń w zakresie 1—10 Hz nie wywiera wyraźnego wpływu na trwałość cementu [21], jednak statyczna wytrzymałość mechaniczna zmniejsza się z czasem działania obciążeń dyna-

micznie zmiennych. Stwierdzono, że po 10 milionach cykli wytrzymałość cementów „Palacos R”, „Simplex P” i „CMW 3” wynosi, odpowiednio, zaledwie 17,8, 14,2 i 10,4 MPa [20]. Z kolei producent cementu „Simplex P” podaje, że cement ten wytrzymuje ok. trzykrotnie większą liczbę cykli niż cementy „CMW” [4].

Różnice właściwości mechanicznych różnych cementów kostnych zestawionych w tabeli 2 wynikają zarówno z różnicy w składzie tych cementów, jak i ze sposobu przygotowania próbek do badań. Wiadomo przecież, że na właściwości utwardzonego materiału wpływa wiele czynników, takich jak temperatura początkowa składników przed zmieszaniem, temperatura i rodzaj środowiska pozostającego w kontakcie z utwardzonym cementem, sposób mieszania składników bądź dodatkowe operacje, którym poddaje się mieszaninę składników. Właściwości cementu zależą nawet od rodzaju rękawiczek chirurgicznych będących w kontakcie z mieszaniną składników [22]. Z tego względu ocenę właściwości cementów często prowadzi się w sposób porównawczy, badając kilka materiałów, zapewnia to bowiem maksymalną powtarzalność sposobu przygotowania próbek [4, 5, 7, 10, 23—26]. Zarówno protezy stawów oraz wykorzystywane w operacji cementy kostne, jak i cały zestaw mają ograniczoną żywotność, co powoduje niekiedy potrzebę następnej operacji. Ze statystyk norweskich wynika, że spośród pacjentów którzy przeżyli co najmniej 25 lat po wymianie stawu biodrowego w latach

1970—1972 23 % wymagało następnej operacji, głównie wskutek tzw. aseptycznego obluzowania protezy [27]. Statystyka obserwacji w krótszym okresie czasu wykazuje, że konieczność powtórnej (tzw. rewizyjnej) operacji występuje częściej wskutek obluzowania części udowej niż panewki protezy stawu biodrowego [28].

W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa konieczności wykonywania powtórnej, trudnej operacji, jak również w wyniku konieczności dopasowania właściwości cementów do potrzeb wynikających z zastosowania do celów innych niż wymiana stawu biodrowego, zaproponowano liczne modyfikacje procedury aplikacyjnej oraz modyfikacje materiału — zarówno fizyczne, jak i chemiczne. Część z tych modyfikacji znalazła zastosowanie w praktyce.

MODYFIKACJE APLIKACYJNE

Tradycyjny sposób przygotowania cementu polega na ręcznym zmieszaniu składników w otwartym naczyniu i wprowadzeniu kompozycji do otworu w kości za pomocą strzykawki lub odczekaniu kilku minut do chwili, aż w wyniku spęczniania ziarenek polimeru przez monomer mieszanina uzyska konsystencję ciasta, które ręcznie wpycha się w otwór w kości, po czym do plastycznej jeszcze masy wciska się protezę. W trakcie mieszania składników w cemencie zostają uwięzione pęcherzyki powietrza, których liczba oraz wymiary zależą od sprawności operatora. Wzrost temperatury w trakcie utwardzania powoduje zwiększenie wymiaru pęcherzyków, a porowatość utwardzonego cementu przyczynia się do pogorszenia jego wytrzymałości, zwłaszcza wytrzymałości zmęczeniowej [13, 18, 29].

W celu ograniczenia niekorzystnego wpływu porowatości na właściwości mechaniczne utwardzonego cementu zaproponowano następujące usprawnienia przygotowania cementu:

- wirowanie ciekłej mieszaniny składników (*centrifugation*) [30],
- mieszanie próżniowe składników i odgazowanie ciekłej mieszaniny (*vacuum mixing*) [10, 31],
- utwardzenie cementu pod ciśnieniem (*pressurization*) [32].

Każda z tych operacji pozwala na uzyskanie materiałów o znacznie lepszych właściwościach mechanicznych wskutek ograniczenia porowatości, jednak różne są możliwości ich praktycznego wykorzystania w warunkach sali operacyjnej, kiedy chirurg od chwili zmieszania składników ma zaledwie kilka lub kilkanaście minut na umieszczenie ciekłego bądź plastycznego materiału w otworze albo w zagłębieniu kości, a następnie na umieszczenie protezy w jeszcze plastycznym materiale i ewentualne skorygowanie jej położenia. Z tego względu obecnie największe znaczenie ma mieszanie składników cementu w zamkniętych pojemnikach o różnej konstrukcji, wykonanych z tworzywa sztucznego i podłączonych do próżni, co pozwala na usunięcie z ciekłej

mieszaniny ewentualnych pęcherzy. Wcześniejsze rozwiązanie mieszalników umożliwiały stosowanie podciśnienia ok. 30 kPa, nowsze pozwalają na uzyskanie podciśnienia ≥ 70 kPa [33].

Zmniejszenie liczby oraz wymiarów porów zależy od rodzaju zestawu (mieszalnika i pompki), ale w każdym przypadku porowatość cementów o małej i średniej lepkości jest wyraźnie mniejsza niż w razie mieszanina ręcznego [34]. Pomimo prostoty rozwiązania, wytrzymałość zmęczeniowa materiału otrzymanego z zastosowaniem mieszania próżniowego jest około dwa razy większa niż wytrzymałość takiego samego cementu przygotowanego w wyniku mieszania ręcznego w naczyniu otwartym [29], choć wpływu takiego nie stwierdzono w wykonanych wcześniej modelowych badaniach porównawczych ośmiu różnych cementów; w przypadku cementu „Zimmer Dough Type” zauważono nawet, że odporność na siły ścinające próbek cementu mieszanych ręcznie w naczyniu otwartym była większa [35]. Można z tego wnioskować, że mieszanie próżniowe nie jest celowe w przypadku cementów o dużej lepkości. W każdym jednak przypadku mieszanie próżniowe w naczyniu zamkniętym zmniejsza lub całkowicie eliminuje kontakt operatora z parami monomeru.

W praktyce, cement o konsystencji ciasta, niezależnie od sposobu mieszania składników, często poddaje się działaniu niewielkiego ciśnienia (mechaniczny ucisk) już po umieszczeniu go w otworze kości, co ogranicza wzrost ewentualnych pęcherzy wskutek podniesienia temperatury. Tego rodzaju działanie jest jednak ograniczone w czasie, gdyż protezę można umieścić w utwardzającym się cemencie tylko przed zanikiem jego plastyczności.

Oprócz modyfikacji sposobu przygotowania cementu, zaproponowano ogrzewanie protezy metalowej przed jej umieszczeniem w cemencie [36]. W wyniku badania wpływu temperatury części udowej protezy (*femoral stem*), doprowadzanej do czterech różnych wartości temperatury w przedziale 0—50 °C, na właściwości mechaniczne i porowatość utwardzonego cementu („Simplex P”, „Zimmer Osteobond”, „Zimmer Regular” i „Palacos R”) stwierdzono zróżnicowane oddziaływanie na różne właściwości cementów; podsumowano to stwierdzeniem, że ogrzanie protezy pozwala na oszczędzenie czasu bez pogorszenia właściwości mechanicznych.

Pewnego rodzaju modyfikacją procedury aplikacyjnej była również koncepcja zastąpienia tradycyjnego układu ciecz/proszek układem ciecz/ciecz [37]. Autorzy założyli, że zaletą takiego układu będzie ułatwienie zarówno mieszania w naczyniu zamkniętym, jak i wprowadzania mieszaniny w miejsce przeznaczenia, a także wyeliminowanie zależności właściwości cementu od doświadczenia i sprawności chirurga. Obydwie cieczce były roztworami PMMA w MMA (80 g/100 ml), przy czym jedna zawierała inicjator, a druga aktywator. Badania dotyczące różnych zawartości BPO i DMPT

w obydwu roztworach wykazały, że większość kompozycji charakteryzowała się maksymalną temperaturą i czasem utwardzania, a także odkształceniem maksymalnym zbliżonym do odpowiednich właściwości handlowego cementu „Simplex P”, natomiast wytrzymałość na zginanie oraz moduł były o ok. 50 % większe niż utwardzonego produktu handlowego. Wydaje się, że koncepcja ta ma istotnie sporo zalet, gdyż jeden z cementów nowej generacji („Cortross”), wprowadzany obecnie na rynek, jest układem zbliżonym, typu pasta/pasta, którego dwa składniki mieszają się samoczynnie w głowicy specjalnego aplikatora w takiej ilości, jaka jest wtlaczana w miejsce przeznaczenia [6].

MODYFIKACJE FIZYCZNE

Klasyczne metakrylanowe cementy kostne typu ciecz/proszek zawierają w części proszkowej PMMA lub kopolimer metakrylan metylu/styren o ciężarze cząsteczkowym $(1-5) \cdot 10^5$ [18, 38] i o różnym uziarnieniu. W celu korzystnej zmiany właściwości aplikacyjnych oraz mechanicznych utwardzonego cementu zaproponowano m.in. dwie następujące modyfikacje o charakterze fizycznym, niezwiązane ze składem chemicznym polimeru:

— zmiana wymiarów oraz rozkładu wymiarów ziaren polimeru,

— stosowanie napełniaczy włóknistych.

Wymiary i polidispersyjność ziaren wpływają na płynność cieczy pseudoplastycznej, jaką jest cement kostny przed utwardzeniem. W 1996 r. ukazały się dwie prace, w których przedstawiono wyniki badań nad wpływem składu granulometrycznego polimeru zarówno na właściwość reologiczną, jak i na przebieg utwardzania oraz właściwości mechaniczne cementu utwardzonego [39, 40]. Stwierdzono w nich, że zmiany tego składu wyraźnie wpływają na przebieg utwardzania (maksymalna temperatura, czas) ale, praktycznie biorąc, nie zmieniają statycznych właściwości mechanicznych. Z tych badań wynika, że korzystne jest użycie polimeru o średnich wymiarach ziaren (50—60 μm) i dość szerokim ich rozkładzie (10—140 μm), podczas gdy badany dla porównania handlowy cement „CMW” zawierał mikrosfery PMMA przeciętnej średnicy ok. 21 μm i o rozkładzie wymiarów w przedziale 5—50 μm . Obserwowane obniżenie maksymalnej temperatury utwardzania autorzy tłumaczą pośrednim wpływem wymiarów i polidispersyjności ziaren na warunki wymiany ciepła wydzielanego wskutek polimeryzacji, gdyż małe ziarna PMMA (<20 μm) ulegają rozpuszczeniu w monomerze, co zwiększa lepkość fazy ciekłej i utrudnia wymianę ciepła.

W celu zwiększenia wytrzymałości mechanicznej, zwłaszcza zmęczeniowej, do cementu wprowadzano różne napełniacze, przede wszystkim włókniste: włókna węglowe i grafitowe [41], druciki (0,5—1,0 mm) ze stali nierdzewnej lub stopu kobaltowo-chromowego [42],

włókna tytanowe [43], szklane [44] oraz polimerowe — polietylenowe [45] i aramidowe [46]. Włókna długości 1,5—13 mm, wprowadzane do cementów kostnych standardowych lub o małej lepkości w ilości do ok. 10 %, poprawiały statyczną wytrzymałość mechaniczną oraz wytrzymałość zmęczeniową [18], pomimo, że w przypadku niektórych włókien (np. polietylenowych i stalowych) obserwowano małą przyczepność pomiędzy matrycą PMMA a włóknem. W kilku publikacjach ujawniono również niejednorodny rozkład włókien w utwardzonym cemencie, a to powoduje niejednorodność właściwości mechanicznych. Podstawową wadą tego rodzaju kompozytów jest jednak pogorszenie płynności mieszaniny i zdolności do intruzji, czyli wnikania w pory gąbczastej tkanki kostnej i wydrążone w niej otwory, a cechy te decydują o dobrym mechanicznym zakotwiczeniu cementu w kości. Z tego powodu kompozyty takie, jak się wydaje, nie znajdują zastosowania w praktyce klinicznej. Mniejszą poprawę wytrzymałości mechanicznej uzyskano stosując jako napełniacz sproszkowane kości [47]. Praktyczne znaczenie w niektórych nowych cementach kostnych mają napełniacze mineralne (ziarniste lub proszkowe) tzw. bioaktywne, wprowadzane jednak głównie w innym celu.


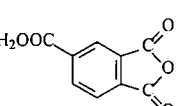
MODYFIKACJE CHEMICZNE

Zaproponowano szereg zmian składu klasycznych cementów metakrylanowych, a to w celu zmniejszenia efektu termicznego polimeryzacji oraz skurczu polimeryzacyjnego, ograniczenia niekorzystnych skutków obecności monomeru resztkowego, zwiększenia przyczepności do tkanki kostnej i/lub przyczepności matrycy polimerowej do ziaren napełniacza, zwiększenia wytrzymałości itd. Modyfikacje polegały na zmianie składu układu inicjującego, zastąpieniu w składniku proszkowym PMMA innym polimerem oraz zastąpieniu w składniku ciekłym części lub całości metakrylanu metylu innymi monomerami.

Większość badań nad nowymi układami inicjującymi poświęcono możliwości zastąpienia DMPT innymi aktywatorami typu amin trzeciorzędowych o mniejszej toksyczności [48—51]. Wykorzystano m.in. alkohol 4-dimetyloaminobenzylowy (DMOH), metakrylan 4-dimetyloaminobenzylowy (DMMO) oraz laurynian 4-*N,N*-dimetyloamino-benzylowy (DML) [48]. Aminy te okazały się wprawdzie mniej toksyczne niż DMPT, ale poza mniejszą na ogół aktywnością i obniżeniem maksymalnej temperatury utwardzania nie stwierdzono innego korzystnego wpływu na właściwości cementu. Praktyczne zastosowanie znalazła dihydroksyetylo-*p*-toluidyna (DHEPT) wykorzystana jako aktywator w cemencie „Cortross” [6]. W cemencie „Bonemite R” do inicjowania polimeryzacji zastosowano boran tri-*n*-butylowy, jednak nie stwierdzono przewagi tego cementu nad inicjowanym tradycyjnie innym cementem handlowym — „CMW R” [52].

Tabela 3. Przykłady monomerów wykorzystywanych do zastępowania metakrylanu metylu w klasycznych polimetakrylanowych cementach kostnych

Table 3. Examples of the monomers used for replacing of methyl methacrylate in the classical polymethacrylic osseous cements

Symbol	Nazwa	Wzór	Lit.
BMA	metakrylan butylu	$\text{CH}_2=\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	[53, 54, 56]
THFMA	Metakrylan tetrahydrofurfurylu	$\text{CH}_2=\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{COOCH}_2\text{-}$ 	[54]
TEGMA	metakrylan glikolu etoksy-trietylenowego	$\text{CH}_2=\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{CO}[\text{OCH}_2\text{CH}_2]_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$	[57]
HEMA	Metakrylan 2-hydroksyetylu	$\text{CH}_2=\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	[54, 58]
HPMA	metakrylan 1-hydroksypropylu	$\text{CH}_2=\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	[59, 60]
MAc	kwas metakrylowy	$\text{CH}_2=\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{COOH}$	[61]
4-META	bezwodnik 4-metakryloiloksyetylotrimelitowy	$\text{CH}_2=\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OOC-}$ 	[62—66]
bis-GMA	2,2'-bis[4-(2-hydroksy-3-metakryloiloksypropoksy)fenylo]propan	$\left[\text{CH}_2=\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-C}(\text{CH}_3)_2 \right]_2$	[6, 67, 68]
bis-EMA	2,2'-bis[4-(metakryloiloksy-etoksy)fenylo]propan	$\left[\text{CH}_2=\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-C}(\text{CH}_3)_2 \right]_2$	[6, 67, 68]
TEGDMA	dimetakrylan glikolu trietylenowego	$\text{CH}_2=\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{CO}[\text{OCH}_2\text{CH}_2]_3\text{OOC}=\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{CH}_2$	[6, 67, 68]
LUDM	dimetakrylan diuretanolizyny	$\text{CH}_2=\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OOCNH}(\text{CH}_2)_4\text{CHNHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{OOC}=\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}\text{CH}_2$	[69]

Stosowany w klasycznych cementach typu ciecz/proszek suspensyjny PMMA lub kopolimer metakrylan metylu/styren zastępowano polimerami wyższych metakrylanów — poli(metakrylanem etylu) (PEMA) [53, 54] oraz poli(metakrylanem butylu) (PBMA) [18]. Te trzy polimery metakrylanowe różnią się temperaturą zeszklenia wynoszącą 105 °C (PMMA), 65 °C (PEMA) lub 20 °C (PBMA) [19]. Wywiera to wpływ na sztywność i inne właściwości mechaniczne polimeru w temperaturze fizjologicznej, jednak na zachowanie się cementu wpływają również właściwości matrycy, którą w każdym przypadku był PMMA. Nie dziwi więc brak jednoznacznej oceny korzyści wynikającej z zastąpienia PMMA innymi polimerami.

Efekty zastąpienia części lub całości MMA w składniku ciekłym innymi monomerami badane były częściej i w szerszym zakresie niż wprowadzanie nowych polimerów, a niektóre koncepcje znalazły już zastosowanie praktyczne. Monomery wykorzystywane do zastępowania monomeru „klasycznego” MMA można podzielić na trzy grupy (tabela 3):

— wyższe metakrylany: metakrylan butylu (BMA) [53, 54, 56], tetrahydrofurfurylu (THFMA) [54] i glikolu etoksytrietylenowego (TEGMA) [57];

— metakrylany z grupami funkcyjnymi: metakrylan 2-hydroksyetylu (HEMA) [54, 58], metakrylan 1-hydroksypropylu (HPMA) [59, 60], kwas metakrylowy [61] i bezwodnik 4-metakryloiloksyetylotrimelitowy (4-META) [62—66];

— dimetakrylany: dimetakrylan eteru glicydylowego bisfenolu A (bis-GMA), etoksyłowanego bisfenolu A (bis-EMA), glikolu trietylenowego (TEGDMA) [6, 67, 68] oraz diuretanolizyny (LUDM) [69].

BMA jest nieco mniej toksyczny niż MMA [53] i powoduje obniżenie maksymalnej temperatury utwardzania. Polimer PBMA jest mniej sztywny niż PMMA, a więc bardziej zbliżony do tkanki kostnej, ale wytrzymałość na rozciąganie PBMA jest dwukrotnie mniejsza niż PMMA [18]. Homo- i kopolimery THFMA są znane z dobrej biokompatybilności, a spolimeryzowane układy THFMA/HEMA — z małego skurczu polimeryzacyjnego. Homopolimer THFMA i jego kopolimery z HEMA

charakteryzują się złożonym mechanizmem pochłaniania wody, czego przejawem jest m.in. nieoczekiwane zmniejszenie równowagowej zawartości wody w kopolimerach wskutek wprowadzenia do homopolimeru THFMA hydrofilowego komonomera, jakim jest HEMA [70]. W próbach modyfikacji cementów, THFMA wprowadzono jako składnik ciekły w kompozycjach z PEMA jako składnikiem proszkowym. HEMA miał zwiększyć hydrofilowość powierzchni utwardzonego cementu, co ma znaczenie w oddziaływaniu z żywą tkanką. Stwierdzono jednak, że kolonizacja powierzchni (*surface attachment*) utwardzonego materiału przez komórki, m.in. ludzkie osteoblasty, zmniejsza się wskutek obecności HEMA w kopolimerze [54].

W składniku ciekłym cementu do 60 % MMA zastępowano TEGMA, co pozwoliło na obniżenie maksymalnej temperatury utwardzania, a ponadto na zmniejszenie zawartości toksycznego monomeru resztkowego oraz skurczu polimeryzacyjnego [57]. Niekorzystne skutki skurczu polimeryzacyjnego mogą być kompensowane pęcznieniem utwardzonego cementu w zetknięciu z wodą lub płynami fizjologicznymi. Zastąpienie części MMA hydrofilowym TEGMA spowodowało, że cement pozostający w kontakcie ze środowiskiem wodnym wykazywał mniejszą wytrzymałość na ściskanie, mniejszy moduł sprężystości przy rozciąganiu i większe wydłużenie względne. Można to przypisać zarówno obecności merów ze stosunkowo długim łańcuchem bocznym, jak i plastyfikującemu wpływowi pochłoniętej wody. Analiza fraktograficzna wykazała dobrą przyczepność pomiędzy pierwotnymi ziarnami PMMA, a matrycą kopolimeru MMA-TEGMA [57].

Podobny wpływ na właściwości cementu stwierdzono w przypadku użycia komonomerów hydrofilowych zawierających grupę hydroksylową (HEMA, HPMA) [54, 58, 59], jednak w tym przypadku w razie dużej zawartości HPMA w składniku ciekłym (do 80 %) obserwowano słabą przyczepność pomiędzy matrycą kopolimeru MMA/HPMA i pierwotnymi ziarnami PMMA. Poprawę przyczepności udało się uzyskać dzięki wprowadzeniu HPMA do polimeru zawartego w części proszkowej (kopolimer MMA/HPMA), jak również zwiększając udział składnika ciekłego w utwardzanej mieszance ciecz/proszek [60]. Użycie bardziej reaktywnego kwasu metakrylowego przyspiesza utwardzenie bez wyraźnego wpływu na temperaturę zeszklenia kopolimeru [61].

4-META znany jako komonomer adhezyjny w materiałach dentystycznych zastosowano również do modyfikacji cementów kostnych. Zastąpienie kilku procent MMA przez 4-META poprawia adhezję cementu zarówno do protezy metalowej, jak i do kości [62–66], co stwarza możliwość wykorzystania tego typu materiałów nie tylko do mechanicznego zakotwiczenia protez w otworach wydrążonych w kości, ale również do spajania odłamków kości ze sobą oraz z niektórymi typami implantów. Użycie 4-META jako promotora adhezji oka-

zało się konieczne w przypadku cementów metakrylanowych napełnionych hydroksyapatytem, których wytrzymałość mechaniczna drastycznie malała ze wzrostem zawartości tego napełniacza wskutek słabej adhezji pomiędzy matrycą PMMA i ziarnami napełniacza [65].

Niezależnie od modyfikacji omawianych tu klasycznych metakrylanowych cementów kostnych, pod koniec lat 70. podjęto badania nad możliwością wykorzystania w ortopedii monomerów typu dimetakrylanów, przede wszystkim tzw. bis-GMA [67, 68, 71–73]. W porównaniu z monometakrylanami, dimetakrylany są mniej toksyczne, mniej lotne, a produkty ich polimeryzacji zawierają mniej monomeru resztkowego, pomimo, że konwersja wiązań podwójnych w warunkach utwardzania cementów jest mniejsza i wynosi jedynie 55–75 % [74], a według innych badań 30–90 % [73–76]. Teoretycznie biorąc, w warunkach konwersji wiązań podwójnych równej 75 %, ok. 94 % cząsteczek dimetakrylanu ma przynajmniej jedno podwójne wiązanie wbudowane w polimer, co oznacza, że nie mogą one już wyciekać z polimeru [68]. Podstawą nowoczesnych kompozytowych materiałów dentystycznych stał się więc bis-GMA zapewniający mały skurcz polimeryzacyjny i dużą wytrzymałość mechaniczną usieciowanego materiału. Monomer ten ze względu na dość duży ciężar cząsteczkowy pozwala ponadto na obniżenie maksymalnej temperatury polimeryzacji.

Duża lepkość tego związku utrudnia jednak dokładne wypełnienie pustych przestrzeni w tkankach twardej i niemal wyklucza wprowadzenie go tam za pomocą strzykawki; z tego względu musi on być stosowany w mieszaninie z innymi monomerami o mniejszej lepkości. W charakterze takich reaktywnych rozcieńczalników stosuje się zwykle dimetakrylany glikoli oligooksyetylenowych, np. TEGDMA [6, 67, 68].

W celu ograniczenia pęcznienia w środowisku fizjologicznym spowodowanego obecnością drugorzędowych grup wodorotlenowych, część bis-GMA zastępuje się innym monomerem dimetakrylanowym o podobnej budowie, mianowicie bis-EMA [6, 67, 68]. Kompozycje tych monomerów dimetakrylanowych z tzw. bioaktywnymi napełniaczami wykorzystano w nowym rodzaju cementu o nazwie handlowej „Cortross”, wprowadzanego obecnie na rynek [6, 67, 68]. W tego typu materiałach opartych na dimetakrylanach brakuje składnika stanowiącego polimer w postaci proszku, obydwa bowiem składniki są ciekłe i stanowią kompozycję monomerów z napełniaczami mineralnymi, a różnią się tym, że jeden składnik zawiera inicjator nadtlenkowy, a drugi — aktywator aminowy.

Przedstawicielem nowego typu monomerów dimetakrylanowych zawierających naturalny aminokwas jest dimetakrylan diuretanolizyny (LUDM) [69]. Usieciowany polimer otrzymany w wyniku fotopolimeryzacji tego monomeru wykazywał zgodnie z oczekiwaniami dobrą biokompatybilność ocenianą na podstawie adhezji i wzrostu ludzkich osteoblastów. Polimer miał dobre

właściwości mechaniczne (moduł Younga 3740 MPa, wytrzymałość na zginanie 113 MPa), które ulegały jeszcze poprawie po wprowadzeniu hydroksyapatytu w charakterze napełniacza, charakteryzował się też dużą stabilnością termiczną (do 320 °C). Monomer LUDM jest jednak ciałem stałym o temperaturze topnienia 72–73 °C i musi być polimeryzowany w stanie stopionym. Oznacza to, że do ewentualnych zastosowań ortopedycznych trzeba go łączyć z innymi, ciekłymi monomerami, których udział w polimerze lub kompozycji będzie wpływał na właściwości użytkowe materiału.

Spoiwa dimetakrylanowe są wykorzystywane w materiałach nazywanych bioaktywnymi, które ze względu na przeznaczenie nazywa się również napełniaczami dziur w kości (*bone void filler*) powstających wskutek urazów lub procesów chorobowych. Cementy i materiały bioaktywne nie wchodzą jednak w zakres niniejszego opracowania.

LITERATURA

- [1] Charnley J.: *J. Bone Joint Surg.* 1960, **42B**, 28. [2] Williams D. F.: „Biofunctionality and Biocompatibility”, w pracy zbiorowej: „Materials Science and Technology” (red. Cahn R. W., Haasen P., Kramer E. J.), t. 14, „Medical and Dental Materials”, VCH, Weinheim 1992. [3] Silver F., Doillon C.: „Biocompatibility. Interactions of Biological and Implantable Materials”, t. 1, „Polymers”, VCH, Nowy Jork 1989. [4] Strona web firmy Stryker Howmedica Osteonics: http://www.howmedica.com/simplex_us/, akces 08.05.2002. [5] Ramakrishna S., Mayer J., Wintermantel E., Leong K.W.: *Composites Sci. Technol* 2001, **61**, 1189. [6] Strona web firmy Orthovita: <http://www.orthovita.com/products>, akces 31.01.03. [7] Lewis G., Nyman K. S.: *J. Biomed. Mater. Res.* 2000, **53**, 748. [8] Demian H. W., McDermott K.: *Biomaterials* 1998, **19**, 1607. [9] ISO 5833, „Implants for surgery — Acrylic resin cements”, 1992. [10] Lewis G., Mladsi S.: *Biomaterials* 1998, **19**, 117.
- [11] Krause W., Mathis R. S.: *J. Biomed. Mater. Res.: Applied Biomaterials* 1988, **22** (A1), 37. [12] Topoleski L. T. D., Ducheyne P., Cuckler J. M.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1990, **24**, 135. [13] James S. P., Jasty M., Davies J., Pichler H., Harris W. H.: *ibid.* 1992, **26**, 651. [14] de Wijn J. R., Driessens F. C. M., Sloof T. J. J. H.: *J. Biomed. Mater. Res. Symp.* 1975, **6**, 99. [15] Whiteside E.: *Clinical Orthopedics* 1989, **247**, 138. [16] Anseth K. S., Shastri V. R.: *Nature Biotechnol.* 1999, **2**, 156. [17] Atanasiou K. A., Zhu C. F., Lanctot D. R., Agraval C. M., Wang X.: *Tissue Eng.* 2000, **6**, 361. [18] Van Krevelen D. W.: „Properties of Polymers”, Elsevier, Amsterdam 1997. [19] Kohn D. H., Ducheyne P.: „Materials for Bone and Joint Replacement”, w: [2] [20] Strona web firmy BIOMED Merck: <http://www.bonecement.com/products>, akces 31.01.2003.
- [21] Lewis G., Janna S., Caroll M.: *Biomaterials* 2003, **24**, 1111. [22] He S., Scott Ch., De Luise M., Edwardds B., Higham P.: *ibid.* 2003, **24**, 235. [23] Fritsch E. W.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1996, **31**, 451. [24] Lewis G.: *ibid.* 1997, **38**, 155. [25] Lewis G.: *Bio-Med. Mater. Eng.* 1999, **9**, 197. [26] Harper E. J., Bonfield W.: *J. Biomed. Mater. Res.* 2000, **53**, 605. [27] Callaghan J., Albright J., Goetz D. D., Olejniczak J. P., Johnston R. C.: *J. Bone Joint Surg.* 2000, **82-A**, 487. [28] Havelin L. I., Espehaug B., Vollset S. E., Enges A., Lars B.: *ibid.* 1995, **77-A**, 1543. [29] Dunne N. J., Orr J. F., Mushipe M. T., Eveleigh R. J.: *Biomaterials* 2003, **24**, 239. [30] Burke D. W., Gates E. J., Harris W. H.: *J. Bone Joint Surg.* 1984, **66**, 1265.
- [31] Wixson R. L., Lautenschlager E. P., Novak M.: *Trans. 31st Orthop. Res. Soc.* 1985. [32] de Wijn J. R., Sloof T. J. J. H., Driessens F. C. M.: *Acta Orthop. Scand.* 1975, **46**, 38. [33] Dunne N. J., Orr J. F.: *Biomaterials* 2001, **22**, 1819. [34] Wang J. S., Toksvig L. S., Muller W. P., Franzen H.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1996, **33**, 115. [35] Geiger M. H., Keating E. M., Ritter M. A., Ginther J. A., Faris P. M., Medding J. B.: *Clinical Orthopaedics Related Res.* 2001, nr 382, 258. [36] Parks M. L., Walsh H. A., Salvati E. A., Li S.: *Clinical Orthop. Rel. Res.* 1998, nr 355, 238. [37] Hasenwinkel J. M., Lautenschlager E. P., Wixson R. L., Gilbert J. L.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1999, **47**, 36. [38] Haas S. S., Brauer G. M., Dickson G.: *J. Bone Joint Surg.* 1975, **57**, 380. [39] Ginebra M. P., Gil F. X., Pascual B., Goni I., Gurruga M., Levenfeld B., Vasquez B., San Roman J.: *J. Mater. Sci.- Mater. Med.* 1996, **7**, 375. [40] Pascual B., Vasquez B.: *Biomaterials* 1996, **17**, 509.
- [41] Ekstrand K., Ruyter I. E., Wellendorf H.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1987, **21**, 1065. [42] Taitsman J. P., Saha S.: *J. Bone Joint Surg.* 1977, **59A**, 419. [43] Topoleski L. T. D., Ducheyne P., Cuckler J. M.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1990, **24**, 135. [44] Beaumont P. W. R., Young R. J.: *J. Mater. Sci.* 1977, **12**, 1845. [45] Pourdeyhimi B., Wagner H. D.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1989, **23**, 63. [46] Pourdeyhimi B., Robinson IV, H. H., Schwartz P., Wagner H. D.: *Ann. Biomed. Mater. Eng.* 1986, **14**, 277. [47] Liu Y. K., Park J. B., Njus G. O., Stienstra D.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1987, **21**, 247. [48] Vazquez B., Elvira C., Levenfeld B. i in.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1997, **34**, 129. [49] Liso P. A., Vazquez B., Rebuelta M., Hernaez M. L., Rotger R., San Roman J.: *Biomaterials* 1997, **18**, 15. [50] Vazquez B., San Roman J., Deb S., Bonfield W.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1998, **43**, 131.
- [51] Vazquez B., Levenfeld B., San Roman J.: *Polym. Intern.* 1998, **46**, 241. [52] Morita S., Kawachi S., Yamamoto H., Shinomiya K., Nakabayashi N., Ishihara K.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1999, **48**, 759. [53] Revell P. A., Braden M., Freeman M. A. R.: *Biomaterials* 1998, **19**, 1579. [54] Hutcheon G. A., Messiou C., Wyre R. M., Davies M. C., Downes S.: *Biomaterials* 2001, **22**, 667. [55] Weightman K. J., Freeman M. A. R., Revell P. A., Braden M., Albrekton B. E. F., Carlson L. V.: *J. Bone Joint Surg.* 1987, **69B**, 558. [56] Borzacchiello A., Ambrosio L., Nicolas L., Harper E. J., Tanner K. E., Bonfield W.: *J. Materials Sci.- Mater. Med.* 1998, **9**, 835. [57] Pascual B., Gurruchaga M., Ginebra M. P., Gil F. J., Planell J. A., Vazquez B., San Roman J., Goni I.: *ibid.* 1999, **20**, 453. [58] Migliaresi C., Capuana P.: *ibid.* 1990, **9**, 141. [59] Pascual B., Goni I., Gurruchaga M.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1999, **48**, 447. [60] Pascual B., Gurruchaga M., Ginebra M. P., Gil F. J., Planell J. A., Goni I.: *Biomaterials* 1999, **20**, 465.
- [61] Chen T., Kusy R. P.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1997, **36**, 190. [62] Ishihara K., Nakabayashi N.: *ibid.* 1989, **23**, 1475. [63] Sakai T., Morita S., Shinomiya K., Watanabe A., Nakabayashi N., Ishihara K.: *ibid.* 2000, **52**, 24. [64] Sakai T., Morita S., Shinomiya K., Watanabe A., Nakabayashi N., Ishihara K.: *ibid.* 2000, **52**, 128. [65] Morita S., Furuya K., Ishihara K., Nakabayashi N.: *Biomaterials* 1998, **19**, 1601. [66] Maniglia A. J., Nakabayashi N., Paparella M. M., Werning J. W.: *American J. Otology* 1997, **18**, 322. [67] Erbe E. M., Clineff T. D., Gualtieri G.: *Eur. Spine J.* 2001, **10**, S147—S152. [68] Pomrink G. J., DiCicco M. P., Clineff T. D., Erbe E. M.: *Biomaterials* 2003, **24**, 1023. [69] Muh E., Zimmermann J., Kneser U., Marquart J., Mulhaupt R., Stark B.: *ibid.* 2002, **23**, 2849. [70] Riggs P. D., Braden M., Tilbrook D. A., Swai H., Clarke R. L., Patel M. P.: *ibid.* 1999, **20**, 435.
- [71] Vainio J.: *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 1978, **92**, 169. [72] Kawanabe K., Tamura J., Yamamuro T., Nakamura T., Kokubo T., Yoshihara S.: *J. Appl. Biomaterials* 1993, **4**, 135. [73] Yamamuro T., Nakamura T., Iida H., Kawanabe K., Matsuda Y., Ido K., Tamura J., Senaha Y.: *Biomaterials* 1998, **19**, 1479. [74] Anseth K. S., Kline L. M., Walker T. A., Anderson K. J., Bowman C. N.: *Macromolecules* 1995, **28**, 2491. [75] Lowell L. G., Standbury J. W., Syrpes D. C., Bowman C. N.: *ibid.* 1999, **32**, 3913. [76] Morgan D. R., Kalahangra S., Shobha H. K., Gunduz N., Stejskal E. O.: *Biomaterials* 2000, **21**, 1897.