

POSTRADIAČNÍ STÁRNUTÍ IMPLANTÁTŮ Z VYSOKOMOLEKULÁRNÍHO POLYETHYLENU

JITKA ROTSCHOVÁ

Ústav makromolekulární chemie, Akademie věd České republiky, Heyrovského nám. 2, 162 06 Praha
e-mail: rotsch@imc.cas.cz

Došlo 11.4.02, přepracováno 27.4.02, přijato 17.5.02.

Klíčová slova: UHMWPE, kloubní endoprotézy, sterilizace, oxidační degradace

Obsah

1. Úvod
2. Vliv sterilizace na degradaci polyethylenu
3. Analýza produktů degradace
4. Závěr

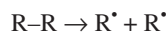
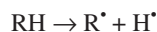
1. Úvod

V posledních třiceti letech je vysokomolekulární polyethylen (UHMWPE) hlavním materiálem používaným pro výrobu různých komponent kloubních endoprotéz (poprvé byl implantován jako kyčelní kloub v roce 1964). Ačkoli byl vybrán z ostatních typů polyethylenu jako nejvhodnější po stránce chemické i fyzikální i pro svou dobrou biokompatibilitu, ukázalo se, že komponenty ortopedických implantátů z UHMWPE mají poměrně krátkou životnost v biologickém prostředí lidského těla (*in vivo*). Dochází k únavě a opotřebování materiálu (deformace povrchových vrstev, vznik trhlin) a k osteolýze. Následkem toho jsou po relativně krátké době nutné reoperace pacientů. U vyoperovaných implantátů byly zjištěny změny mechanických, fyzikálních i chemických vlastností. Tyto změny jsou způsobeny kombinací oxidační degradace při zpracování i sterilizaci před použitím a mechanické degradace a biodegradace v živém organismu.

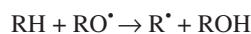
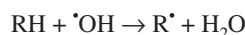
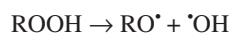
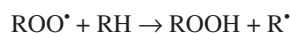
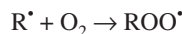
2. Vliv sterilizace na degradaci polyethylenu

Jedním z nejdůležitějších procesů je degradace γ -zářením při sterilizaci před lékařskými aplikacemi. Tento způsob sterilizace je v praxi používán nejčastěji (výjimečně se sterilizuje ethylenoxidem). Obvykle se používá zdroj záření ^{60}Co , dávky záření 2,5 Mrad a rychlosti 0,2–1,5 Mrad.h⁻¹ (cit.¹). Vliv ozařování na molekulovou strukturu, morfologii krystalů a mechanické vlastnosti UHMWPE byl několikrát studován s různými výsledky v závislosti na velikosti dávek záření, rychlosti ozařování, expozičních časech, teplotě a sterilizačním prostředím². Podle dosavadních poznatků může být implantát sterilizací znehodnocen tak, že se po několika letech rozpadá.

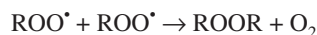
Při expozici polymeru γ -zářením je iniciační reakcí homolytické štěpení vazeb C–H nebo C–C za tvorby radikálů:



kde R představuje polymerní řetězec. Radikály H[•] mají krátkou životnost a okamžitě zanikají. Polymerní radikály R[•] (primární alkyldradikály) mohou reagovat mnoha dalšími způsoby, např. rekombinací, disproporcionací nebo přenosem řetězce^{3–5}. Rekombinací se obnovuje původní molekula polyethylenu, disproporcionace způsobuje štěpení polymerních řetězců a vznik dvojných vazeb, přenos vede k sífování. V přítomnosti kyslíku rozpuštěného v polymeru nebo kyslíku, který proniká difuzí zvnějšku, probíhají oxidační reakce radikálů R[•] za tvorby peroxyradikálů, alkoxyradikálů a hydroperoxidů:



Terminálními reakcemi vznikají dialkylperoxydily a zároveň zanikají radikály:



Hydroperoxydily a dialkylperoxydily jsou nestálé a snadno reagují na karbonylové sloučeniny (aldehydy, ketony, kyseliny, estery), které jsou konečnými produkty těchto reakcí. Při tom se tvoří nové alkyldradikály reagující dále řetězovým mechanismem. S časem se zvyšuje jak rozsah oxidace, tak rozsah štěpení řetězců.

Oxidační reakce probíhají ve velkém rozsahu při ozařování a skladování na vzduchu, v menším rozsahu i při výrobě, kdy do polymeru volně difunduje atmosférický kyslík. Protože mobilita polymerních řetězců při vysoké molekulové hmotnosti UHMWPE (4 miliony) je velmi malá, vzniklé makroradikály přetrvávají v aktivním stavu v materiálu po mnoho let a jsou schopné kdykoli za vhodných podmínek, např. při styku s difundovaným kyslíkem, reagovat. Důsledkem jsou změny fyzikálních a mechanických vlastností polymeru, které jsou projevem postradiačního stárnutí. Štěpení polymerních řetězců zvyšuje mobilitu molekul a vede k následné krystalizaci. Zvyšuje se hustota, snižuje molekulová hmotnost, vznikají karbonylové skupiny, mění se napětové vlastnosti a další mechanické vlastnosti – jako lomivost, tvrdost, odolnost vůči tečení (creepu), únavě materiálu apod. Zvyšuje se i množství

nízkomolekulárních extrahovatelných složek, zatímco jejich molekulová hmotnost se snižuje. Limitujícím faktorem těchto postradiačních procesů je difuze atmosférického kyslíku do hmoty polymeru.

3. Analýza produktů degradace

Hlavní část literatury z posledních let se týká právě studia mechanismu postradiačního stárnutí implantátů z UHMWPE sterilizovaných γ -zářením a analýzami oxidačních produktů vznikajících při postradiačních reakcích. Tyto reakce probíhají již před použitím při skladování (někdy i po řadu let) na vzduchu. Přitom dochází k zásadním degradačním změnám. Studium radikálů s dlouhou životností při postradiačním stárnutí pomocí ESR spektroskopie se zabývá literatura^{6,7}. Tato technika se používá k monitorování vzniku a životnosti radikálů, ke studiu jejich přeměn apod. K detekci peroxylátek byla použita Ramanova spektroskopie^{8,9}. Infračervená spektroskopie (IČ) s technikami Fourierovy transformace a odrazového měření je široce používána ke studiu oxidační degradace polymerů. Hlavní oblasti v IČ spektrech pro detekci vzniku produktů a sledování změn jejich koncentrace během stárnutí jsou oblast volných a asociovaných skupin OH hydroperoxidů ($3190\text{--}3640\text{ cm}^{-1}$), oblast karbonylů ($1670\text{--}1785\text{ cm}^{-1}$), oblast dvojných vazeb (přibližně 1645 a $850\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$), z toho oblast vinylnů (909 a 995 cm^{-1}), vinylidenů (888 cm^{-1}) a vinylenů (965 cm^{-1}) (cit.^{1,3-5,10-18,26,31}). Stupeň degradace charakterizují v IČ spektrech indexy absorpčních pásů definované jako poměr absorpce studovaného pásu k absorpenci referenčního pásu (jeho velikost se nemění během degradace a odpovídá tloušťce vzorku) počítané buď z výšky nebo plochy odpovídajících píků. Pro UHMWPE jsou uváděny referenční pásy (absorbance CH skupin jak v amorf- ní, tak v krystalické oblasti PE) s vlnočty $1360\text{--}1370$, 1458 , 1468 a 2020 cm^{-1} (cit.^{1,4,5,11,26,31}). Pro vzorky UHMWPE s nízkým až středním stupněm oxidace je absorpce referenčního pásu relativně nezávislá na rozsahu oxidace a je přímo úměrná tloušťce vzorků. Pro značně zoxidované vzorky nebo pro velmi tenké a naopak velmi tlusté vzorky však toto přesné neplatí a může dojít ke značným nepřesnostem v kvantitativním vyhodnocení rozsahu oxidace²⁶. Nejčastěji je pro kvantitativní analýzy užíván tzv. karbonylový index CI, který charakterizuje změny v oblasti karbonylů (např. $CI = A_{1720}/A_{1370}$) (cit.⁹) a hydroxylový index HI. Ten se neměří přímo z absorpce peroxylátek (nízká široká maxima), ale po přeměně na nitráty s absorpčními pásy 1276 a 1632 cm^{-1} pro ROOH (cit.³²). Touto metodou lze zároveň zjistit změny krystalinity jako poměr absorpce „krystalického“ a „amorfního“ pásu (A_{1894}/A_{1303} nebo A_{1473}/A_{1463}) (cit.^{8,10,14,31}) v kombinaci s metodou DSC (cit.^{1,14,19,20}). Změny morfologické struktury byly studovány pomocí elektronové mikroskopie^{10,12,14,16,21}. Mechanickými změnami se zabývá literatura^{20,22-24}.

Z měření IČ spekter^{2,4,15} bylo zjištěno, že při dlouhodobém skladování (několik let) s časem prudce roste koncentrace karbonylových skupin. Zpočátku se tvoří karbonyly jen na povrchu, později byly zjištěny i v podpovrchových vrstvách. Časem vzrůstá podpovrchová koncentrace karbonylů, takže v určité fázi je jejich koncentrace pod povrchem (jeden a více mm) vyšší než na povrchu. Maximum koncentrace karbonylů je v hloubce 2 mm . Názory na to, proč je v této hloub-

ce CI maximální, se různí^{9,32}. Tvoří se převážně ketony (při 1713 cm^{-1} absorpce dialkylketonů). Např. po 285 dnech stárnutí vzrostla koncentrace karbonylových skupin ze 7.10^{-5} na $1.1.10^{-3}$ skupin CO na monomerní jednotku (cit.³). V oblastech polymeru s větší koncentrací karbonylů (tzv. „bílé pásy“) roste hustota a krystalinita. Po několika letech dochází v těchto místech k úplné ztrátě původních mechanických vlastností, tj. ke zkrěhnutí a praskání materiálu. Podobné změny probíhají i během implantace v lidském těle^{1,25,26}, kdy se tyto procesy kombinují s chemickými a mechanickými vlivy biologického prostředí. S dobou implantace se dále zvyšuje hustota. Zvýšení je nižší na vnější straně jamky, kde je menší kontakt se synoviální kapalinou. Změny závisejí i na velikosti namáhání. Minimální změny hustoty byly zaznamenány uprostřed hmoty jamek. S dobou implantace se zvyšuje i koncentrace nízkomolekulárních látek. Z IČ spekter jsou patrné nárůsty koncentrace vazeb C–O (1172 cm^{-1}) a karbonylů RCOOR (1715 cm^{-1}), C=O (1720 cm^{-1}), RCHO (1733 cm^{-1}), COOR (1740 cm^{-1}). Nejvíce roste aldehydový pás^{19,27,28}. Změny jsou opět menší na vnější straně jamek. S těmito změnami souvisí i následná krystalizace a pokles průměrné molekulové hmotnosti. Snížení molekulové hmotnosti v povrchové vrstvě vyoperovaných implantátů je až desateronásobné¹¹. Příčinou různé oxidační rychlosti ve vnější a vnitřní části kloubní jamky a různorodosti oxidačních produktů je pravděpodobně vliv agresivního prostředí synoviální kapaliny, která obsahuje peroxidy, např. H_2O_2 , a jejich složení se u různých pacientů liší.

4. Závěr

Ze studií prováděných jednak na modelových systémech, jednak na implantátech po vyjmutí z lidského těla vyplývá, že celkový rozsah oxidace značně kolísá v závislosti na typu a způsobu zpracování polymeru, na atmosféře, době a intenzitě ozařování, na době a způsobu skladování (způsob balení a teplota) a době použití *in vivo*.

V poslední době je proto věnována značná pozornost zlepšení odolnosti medicijního UHMWPE vůči oxidační degradaci neklasickými způsoby (UHMWPE totiž v těchto případech nelze stabilizovat klasickými chemickými antioxidanty, výjimkou je pouze použití vitamínu E jakožto přírodního stabilizátoru³³). Nejrychlejší cestou ke zlepšení odolnosti UHMWPE pro lékařské aplikace, tj. ke snížení koncentrace radikálů ve sterilizovaných vzorcích, je zahřívání materiálu na vyšší teplotu. Tím se dosáhne zvýšení pohyblivosti řetězců polymeru a síťování. Pro vztah mezi reakční teplotou a rychlostí platí Arrheniova rovnice. Toto tzv. ztužování teplem (annealing) popisuje literatura^{4,6}. Výsledky závisejí na době a podmínkách tohoto procesu. Ve vzduchu je proces rychlejší než ve vakuu. Např. zahříváním sterilizovaného UHMWPE na 85 °C na vzduchu po dobu 120 h byly zničeny všechny volné alkyldradikály⁶. Moderní metody využívají kombinace zahřívání vzorků (až do teploty tání) ve vakuu a pak další sterilizace ethylenoxidem k ochraně proti znovuvytvoření radikálů, popř. doplněné ještě vymrazováním^{29,30}. Další možností, jak zvýšit odolnost, je zabránění přístupu vzduchu k implantátům z vysokomolekulárního polyethylenu při sterilizaci a skladování. Byly vyvinuty speciální vakuové obalové folie nepropustné pro kyslík, do kterých se součástky zatavují už před sterilizací⁹.

Autorka děkuje za finanční podporu Akademii věd České republiky, Program podpory cíleného výzkumu a vývoje, projekt č. S4050009.

LITERATURA

1. Eyerer P., Cai Ke Yu: *J. Biomed. Mater. Res.* **18**, 1137 (1984).
2. Premnath V., Harris W. H., Jasty M., Merrill E. W.: *Biomaterials* **17**, 1741 (1996).
3. Birkinshaw C., Buggy M., Daly S., O'Neill M.: *Polym. Degrad. Stab.* **22**, 285 (1988).
4. O'Neill P., Birkinshaw C., Leahy J. J., Buggy M., Ashida T.: *Polym. Degrad. Stab.* **49**, 239 (1995).
5. Costa L., Luda M. P., Trossarelli L.: *Polym. Degrad. Stab.* **55**, 329 (1997).
6. O'Neill P., Birkinshaw C., Leahy J. J., Barklie R.: *Polym. Degrad. Stab.* **63**, 31 (1999).
7. Trieu H. H., Thomas D. E., Shah J. M., Haggard W. O., Conta R. L., Parr J. E.: *ASTM Spec. Tech. Publ.* **1307**, 109 (1998).
8. Chenery D. H.: *Biomaterials* **18**, 415 (1997).
9. Coote C. F., Hamilton J. V., Mc Gimpsey W. G., Thompson R. W.: *J. Appl. Polym. Sci.* **77**, 2525 (2000).
10. Goldman M., Gronsky R., Long G. G., Pruitt L.: *Polym. Degrad. Stab.* **62**, 97 (1998).
11. Brach del Prever E. M., Crova M., Costa L., Dallera A., Camino G., Gallinaro P.: *Biomaterials* **17**, 873 (1996).
12. Baker D. A., Hastings R. S., Pruitt L.: *Polymer* **41**, 795 (2000).
13. Lee A. W., Santerre J. P., Boynton E.: *Biomaterials* **21**, 851 (2000).
14. Zuo Q., Hulbert S. F.: *Adv. Sci. Technol.* **28**, 145 (1999).
15. Daly B. M., Yin J.: *J. Biomed. Mater. Res.* **42**, 523 (1998).
16. Poggie R., Takeuchi M., Averill R., Nasser S.: *ASTM Spec. Tech. Publ.* **1307**, 120 (1998).
17. Goldman M., Lee M., Gronsky R., Pruitt L.: *J. Biomed. Mater. Res.* **37**, 43 (1997).
18. Costa L., Luda M. P., Trossarelli L.: *Polym. Degrad. Stab.* **58**, 41 (1997).
19. Carotenuto G., Nicolais L.: *Polym. News* **21**, 395 (1996).
20. Deng M., Shalaby S. W.: *J. Biomed. Mater. Res.* **54**, 428 (2001).
21. Kurtz S. M., Pruitt L. A., Crane D. J., Edidin A. A.: *J. Biomed. Mater. Res.* **46**, 112 (1999).
22. Edidin A. A., Jewett C. W., Kalinowski A., Kwarteng K., Kurtz S. M.: *Biomaterials* **21**, 1451 (2000).
23. Kurtz S. M., Rimmnac C. M., Bartel D. L.: *J. Biomed. Mater. Res.* **43**, 241 (1999).
24. Kennedy F. E., Currier J. H., Plumet S., Duda J. L., Gestwick D. P., Collier J. P., Currier J. H., Dubourg M.-C.: *J. Tribol.* **122**, 332 (2000).
25. Muratoglu O. K., Imlach H., Jasty M., Harris W. H.: *ASTM Spec. Tech. Publ.* **1307**, 79 (1998).
26. Shen F.-W., Yu Y.-J., Mc Kellop H.: *J. Biomed. Mater. Res.* **48**, 203 (1999).
27. Costa L., Luda M. P., Trossarelli L., Brach del Prever E. M., Crova M., Gallinaro P.: *Biomaterials* **19**, 1371 (1998).
28. Carotenuto G., Di Palo M., Marino G., Ambrosio L., Nicolais L.: *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* **8**, 481 (1997).
29. Chiesa R., Tanzi M. C., Alfonsi S., Paracchini L., Moscatelli M., Cigada A.: *J. Biomed. Mater. Res.* **50**, 381 (2000).
30. Saum K. A., Sanford W. M., Dimaio W. G., Howard E. G.: *Patent Appl.* WO 9814223A19 (1998); *Chem. Abstr.* **128**, 286415 (1998).
31. Tretinnikov O. N., Fujita S.-I., Ogata S., Ikada Y.: *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* **37**, 1503 (1999).
32. Yu Y.-J., Shen F.-W., McKellop H. A., Salovey R.: *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **37**, 3309 (1999).
33. Tomita N., Kitakura T., Onmori N., Ikada Y., Aoyama E.: *J. Biomed. Mater. Res.* **48**, 474 (1999).

J. Rotschová (*Institute of Macromolecular Chemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague*): **Postirradiation Ageing of High-Molecular-Weight Polyethylene Implants**

The review summarizes literature data on degradation changes of UHMWPE prosthetic implants during γ -radiation sterilization, storage and implantation in human body. Extensive oxidative changes may reduce the resistance of implants to wear, provoke osteolysis and shorten clinical life of prostheses. Therefore the extent of oxidation must be characterized by special analytical methods.