

ULTRAVYSOKOMOLEKULÁRNÍ POLYETHYLEN VE VNITŘNÍM PROSTŘEDÍ LIDSKÉHO TĚLA

MICHAELA VYROUBALOVÁ a ZDENĚK KRULIŠ

Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v. v. i., Heyrovského nám. 2, 162 06 Praha 6
vyroubalova@imc.cas.cz

Došlo 6.4.18, přijato 21.5.18.

Klíčová slova: ultravysokomolekulární polyethylen, *in vivo* prostředí, oxidace, stabilizace, stárnutí

Obsah

1. Úvod
2. Vlastnosti UHMWPE a jeho zpracování pro výrobu kloubních náhrad
 - 2.1. Modifikace vysokoenergetickým zářením
 - 2.2. Vzájemné ovlivnění jednotlivých metod zpracování
3. Degradace a stabilizace UHMWPE
 - 3.1. Oxidační degradace polyethylenu
 - 3.2. Stabilizace UHMWPE
 - 3.2.1. Primární antioxidanty
 - 3.2.2. Sekundární antioxidanty
 - 3.2.3. Kombinace primárních a sekundárních antioxidantů
 - 3.2.4. Stíněné aminy jako antioxidanty
4. Závěr

1. Úvod

Ultravysokomolekulární polyethylen (UHMWPE) je standardně používaný materiál pro komponenty totálních kloubních náhrad. UHMWPE totiž vykazuje vedle biokompatibility také velmi dobré kluzné vlastnosti a pro tuto aplikaci vyvážený komplex mechanických vlastností. Kluzné povrchy však patří k nejzatěžovanějším částem kloubní náhrady a rychlost jejich opotřebení je rozhodujícím faktorem životnosti celé náhrady. Z hlediska životnosti kloubní náhrady jsou kritické zejména dvě vlastnosti UHMWPE: odolnost vůči otěru a odolnost vůči oxidační degradaci.

Během několika desetiletí klinického používání byla postupně struktura tohoto materiálu ještě modifikována radiací k dosažení vhodného stupně sesíťování. Následnou tepelnou úpravou jsou pak eliminovány volné radikály.

Takto získaný polymer vykazuje výrazně vyšší odolnost vůči otěru při zachování přijatelné oxidační stability.

Odolnost materiálu proti oxidační degradaci je nejdůležitějším faktorem určujícím životnost příslušné náhrady v daných podmínkách. Pro polyolefiny byly vyvinuty účinné stabilizátory, které jsou většinou komerčně dostupné. Pro uvažované lékařské aplikace však není podle hygienicko-toxikologických kritérií většina průmyslově používaných aditiv přijatelná a musí se hledat vhodné náhrady. V literatuře existuje řada studií zaměřených na metodiku urychleného stárnutí UHMWPE simulujících *in vivo* prostředí, kterému je materiál reálně vystaven v průběhu své životnosti. Nicméně žádná z těchto metodik nedokáže dostatečně uspokojivě simulovat reálné *in vivo* stárnutí UHMWPE v lidském organismu.

Ve snaze posoudit co nejpodrobněji kvalitu (hlavně životnost) polyethylenové komponenty byla vyvinuta celá řada metod, které umožňují dosti přesně vlastnosti UHMWPE vyhodnotit. Zdá se, že v současné době se kvalita tohoto materiálu, jakož i podmínky jeho zpracování a skladování blíží hranici prakticky dosažitelných možností. Neznamená to však, že všechny možnosti zlepšení užitných vlastností UHMWPE jsou již zcela vyčerpány.

Četnost aplikace totálních náhrad velkých kloubů vykazuje stále se zvyšující trend. Náhrada zdevastovaného kloubu zcela zásadním způsobem zlepšuje kvalitu života pacientů a umožňuje jim návrat k profesním i zájmovým činnostem před jejich zraněním či onemocněním. Vývoj konstrukce a materiálů kloubních náhrad zasahuje do řady oborů a ani pro odborníka v některém z dotčených oborů není snadné se v této problematice orientovat. Považujeme tedy za užitečné přispět tímto článkem aspoň skromným dílem k pochopení nejdůležitějších faktorů ovlivňujících životnost kloubních náhrad a zhruba zmapovat stav poznání v této oblasti.

2. Vlastnosti UHMWPE a jeho zpracování pro výrobu kloubních náhrad

2.1. Modifikace vysokoenergetickým zářením

Charakteristická struktura UHMWPE, jehož krystalická fáze je ve formě lamel rozptýlena v amorfní matici, uděluje tomuto materiálu výhodnou kombinaci mechanických vlastností pro artikulující komponenty umělého kloubu. Je to především nízká frikce v kombinaci s vysokou houževnatostí a únavovou odolností, která byla důvodem pro zavedení tohoto materiálu v konstrukci kloubních náhrad. Navzdory těmto vlastnostem je polyethylenová část kloubu jeho nejslabším článkem. Při dlouhodobé artikulaci polyethylenové jamky a ocelové či keramické hlavice do-

cházi k otěru provázenému uvolňováním polyethylenových částic do okolí kloubní náhrady, iniciaci zánětlivého procesu a v konečné fázi pak může dojít až k osteolýze a uvolnění náhrady. V průběhu klinické praxe se ukázal další vývoj modifikovaného UHMWPE jako nanejvýš potřebný. Výhody síťování polyethylenu ionizujícím zářením jsou dostatečně známy již z technické praxe, ovšem v jiných souvislostech. Vznik trojrozměrné sítě vede k žádoucímu potlačení otěru, a proto je tato modifikace UHMWPE pro kloubní náhrady zvláště vhodná¹.

Pro síťovaný UHMWPE první generace platí, že výrazně zlepšení odolnosti vůči otěru a oxidativní degradaci, tj. hlavních příčin selhání kloubních náhrad, je dosaženo za cenu mírného zhoršení mechanických vlastností, což ovšem kvalitu a životnost kloubních náhrad také snižuje².

Kromě vymezení radiační dávky byl tedy dále studován také vliv způsobu ozáření materiálů na jeho vlastnosti. Způsob sekvenčního ozařování měl síťovanému UHMWPE zajistit zlepšené mechanické vlastnosti a stál tedy u zrodu tzv. UHMWPE druhé generace. Při dosavadním způsobu síťování se UHMWPE ozáří definovanou dávkou a následuje tepelná úprava pomocí přetavení. Tím se eliminují všechny zbytkové radikály, avšak za cenu zhoršení mechanických vlastností UHMWPE. Ozáření polyethylen se také může temperovat pod teplotou tání, tedy tepelně upravit způsobem, který se v případě kovů nazývá žíhání (annealing). Při tomto žíhání se eliminuje většina volných radikálů (ne všechny), avšak negativní vliv na mechanické vlastnosti materiálu je menší. Při sekvenčním ozařování se UHMWPE ozáří ve třech krocích, přičemž po každém kroku následuje tepelná úprava žíháním (annealing). Celková radiační dávka je tedy stejná, ale mechanické vlastnosti (zejména únavové) by podle autorů sekvenčního procesu měly být lepší než u standardního radiačního síťování^{3,4}.

Sekvenční síťování UHMWPE se dostalo i do výroby a klinické praxe. Porovnáním obou uvedených způsobů síťování se zabýval tým Ústavu makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i., vedený M. Šloufem. Na základě rozsáhlé experimentální studie dospěl k závěru, že struktura a vlastnosti různých typů UHMWPE při stejné celkové radiační dávce nezáleží na počtu ozařovacích cyklů, ale na poslední tepelné úpravě. Sekvenční ozařování tudíž vede k síťovanému polymeru, který se neliší od jiných typů UHMWPE první generace tepelně upravovaných temperací (annealing)².

Ozáření polyethylenu ionizujícím zářením má však také vedlejší negativní vliv na životnost materiálu. Na tuto skutečnost se přišlo již v souvislosti s radiační sterilizací implantátů. Sterilizace tělních implantátů gama zářením vede v případě UHMWPE k vzniku volných radikálů, které reagují s kyslíkem. Difuze kyslíku, která následně probíhá v materiálu implantátu po celou dobu jeho životnosti, má za následek oxidaci materiálu, štěpení polymerních řetězců a v důsledku toho zhoršení mechanických vlastností⁵.

Modifikace základního UHMWPE materiálu gama zářením sice zvyšuje oxidační poškození, ale zlepšuje zpracovatelnost⁶. Gama záření v prostředí se sníženým

obsahem kyslíku vede k štěpení řetězců a následnému sesítování⁷. Na druhé straně bylo prokázáno, že výsledná struktura a mechanické vlastnosti závisí převážně na finálním kroku tepelného zpracování (žíhání nebo přetavení), zatímco počet ozařovacích cyklů významně neovlivňuje experimentální hodnoty².

2.2. Vzájemné ovlivnění jednotlivých metod zpracování

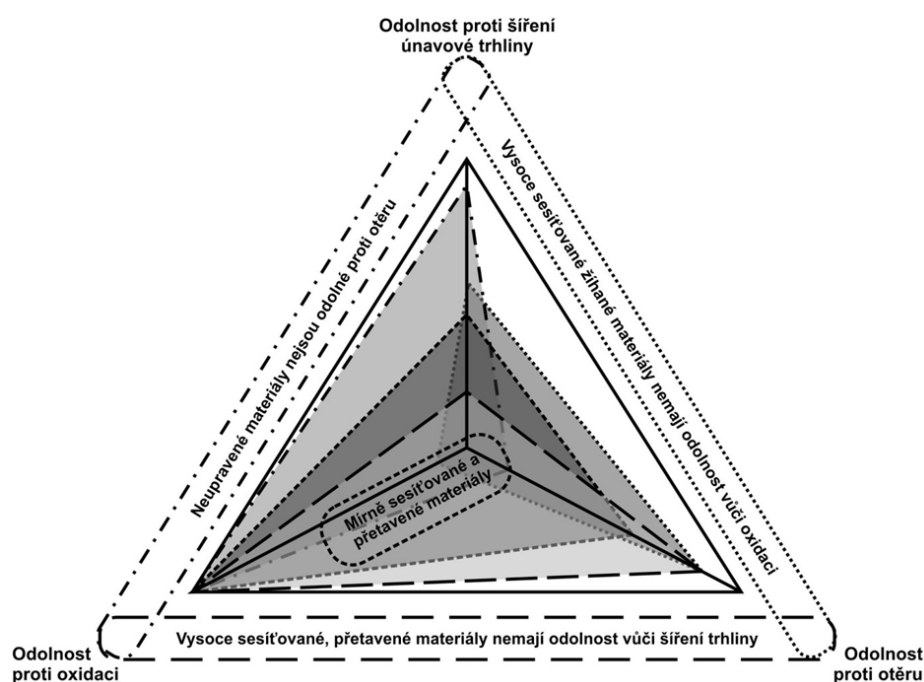
Jednotlivé metody zpracování mají vliv na výsledné materiálové vlastnosti a není vždy možné jednoznačně určit, jaký způsob zpracování zvolit pro dosažení požadovaného výsledku. Z materiálového hlediska zpravidla existuje kompromis mezi jednotlivými vlastnostmi, jako jsou odolnost proti šíření únavové trhliny a odolnost proti otěru. Tuto problematiku demonstruje obr. 1, kde vrcholy trojúhelníků na každé ose určují vlastnosti materiálů s určitým typem zpracování. Neupravený UHMWPE má dobrou únavovou a oxidační odolnost, ale špatnou odolnost proti opotřebením. Vysoké sesítění s následným přetavením znamená lepší otěruvzdornost a oxidační stabilitu, ale nižší odolnost proti šíření únavových trhlin. Vysoké sesítění v kombinaci s žíháním vytváří dobrou odolnost proti opotřebením a šíření únavových trhlin, ale materiál je více citlivý na oxidaci. Mírné sesítění spojené s přetavením vytváří dobrou oxidační stabilitu, ale jen částečnou odolnost vůči otěru a šíření únavové trhliny⁸. Při studiu strukturálních změn UHMWPE při jeho modifikaci působením ionizačního záření bylo zjištěno, že vybrané mechanické vlastnosti, zejména odolnost vůči otěru, nezávisí jen na radiační dávce a podmínkách tepelné úpravy, ale vykazují výraznou závislost také na radiačním dávkovém příkonu⁹. Kloubní náhrady podle tohoto vynálezu jsou průmyslově vyráběny a aplikovány v klinické praxi.

Chování materiálu závisí jak na celkové dávce záření, tak na tepelném zpracování. Celková dávka radiace snižuje únavovou odolnost a konečné vlastnosti, ale zvyšuje odolnost proti otěru. Žíhání, oproti opětovnému roztavení, snižuje únavovou odolnost a elastické vlastnosti méně než přetavení, ale zanechává materiál náchylný k oxidaci.

Ve vysoce sesítovaných žíhaných materiálech sekvenční dávky záření a žíhání významně nezmění odolnost vůči únavě nebo oxidaci nad rámec ekvivalentní celkové jednorázové dávky. Zdá se však, že sekvenční dávky záření a žíhání zlepšují odolnost proti opotřebením ve srovnání s ekvivalentní jednorázovou dávkou. Sekvenčně žíhaný materiál je při zpracování podroben větší dávce tepelné energie, což ovlivňuje jak hustotu sesítění, tak chování při opotřebením. Je dobře známo, že zvýšená tepelná energie zvyšuje hustotu sesítění¹⁰ a že zvýšená hustota sesítění zvyšuje odolnost proti otěru ve všech směrech zatížení^{10,11}.

3. Degradace a stabilizace UHMWPE

Kloubní náhrady jsou po implantaci v průběhu hojení zapouzdřeny pojivovou tkání. Uvnitř tohoto tkáňového



Obr. 1. Schematické znázornění závislosti v odolnosti proti šíření únavových trhlin, odolnosti proti otěru a odolnosti proti oxidaci⁸

obalu se artikulující části kloubní náhrady pohybují ve směsi tkáňového moku a synoviální kapaliny. Synoviální kapalina je produkována synoviální membránou vnitřně přiléhající ke kloubnímu pouzdru a slouží k transportu živin do chrupavky kloubu a vyplňuje jeho vnitřní prostor. Synoviální tekutina je dialyzovaná krevní plazma obsahující kyselinu hyaluronovou a polysacharidy produkované synoviálními litorálními buňkami. Složení kapalného prostředí, ve kterém se kloubní náhrada pohybuje, tedy závisí na tom, jak velký zbytek kloubního pouzdra (synoviální membrány) byl při operaci zachován. V případě kolenních kloubních náhrad je kloubní pouzdro zcela odstraněno, při operacích kyčelních náhrad bývá částečně zachováno.

Nejslabším článkem kloubních náhrad je UHMWPE, protože ve srovnání s ostatními materiály náhrady je nejméně rezistentní vůči většině typů poškození. Ve většině případů je tato deteriorace UHMWPE způsobena jeho oxidací a z ní plynoucími změnami užitných vlastností (především otěr, viskoelastické charakteristiky). Stárnutí UHMWPE náhrady je pochopitelně ovlivněno dalšími faktory (hmotnost pacienta, zdravotní stav, životní styl, specifické enzymatické zatížení atp.) a má přirozeně za následek omezení životnosti resp. funkce náhrady. Je tedy žádoucí vědět o poškození materiálu co nejvíce také ve fázi, kdy dochází ke kontaktu s organismem. Posouzení životnosti *in vivo* v reálných podmínkách je ale složitým problémem. Přesné modelování stárnutí *in vivo*, umožňující sledovat kinetiku procesu a rozvoj změn, je prakticky v celém rozsahu stárnutí nemožné, protože elementy vytvořené z UHMWPE nelze vyjmát k analýzám z těla prů-

běžně ve vhodných časových intervalech (reoperace), tak jak je to při procesech *in vitro*. Pro alespoň hrubou představu o stárnutí UHMWPE v lidském organismu uvádíme hlavní předpokládané procesy:

Předimplantační oxidace, tj. narušování polymeru atmosférickou oxidací při výrobě, sterilizaci, skladování a radiační či tepelné úpravě. „Zamrzlé“ volné radikály z radiační úpravy a sterilizace se mohou uplatnit i v postimplantační fázi. Svou roli hraje i molekulární kyslík rozpuštěný ve stopovém množství v materiálu před implantací a možnost jeho aktivace po implantaci. Volné radikály tvořící se v průběhu implantace nelze monitorovat. Určitá možnost je při sledování residuálních volných radikálů. O jejich původu lze však pouze spekulovat.

Mechanodegradace vzniká namáháním komponenty (délkou a rychlostí pohybu pacienta), zátěží (hmotností), věkem a zdravotním stavem pacienta.

Biooxidace se rozhodující měrou podílí na prostorovém rozložení změn v implantátu i na možném otěru spojeném s tvorbou mikročástic. Specificky se při ní uplatňují různé typy oxidantů odlišných od oxidace atmosférické, nadmolekulární struktura a fyzikální vlastnosti materiálu. Hlavním deteriorantem je kyslík rozpuštěný nerovnoměrně v tělních tekutinách (v tucích se rozpouští podstatně více než ve vodných roztocích), jehož oxidační účinek je podporován působením enzymů.

Termický proces: Tělesná teplota synergizující mechanickou degradaci a jakkoli iniciovanou oxidací.

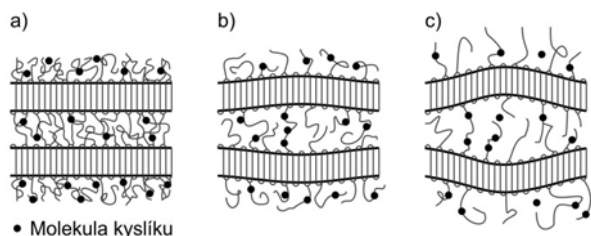
UHMWPE je oxidačně atakován již v procesu výroby a zpracování. Značné nebezpečí představují post-iradiační

efekty (radiooxidace atmosférickým kyslíkem). Předoperační období nutno tudíž považovat za potenciálně oxidačně citlivou fázi. V prostředí agresivních tělních tekutin obsahujících proteolytické enzymy a nezanedbatelnou koncentraci volných radikálů je polyethylen oxidačně atakován především na povrchu. Oxidace vede ke ztvrdnutí a zkrěhnutí povrchové vrstvy polyethylenu. Přes řadu studií, které se věnují problematice stárnutí kloubních náhrad vyrobených z UHMWPE, nebyl přesný mechanismus oxidace UHMWPE v prostředí lidského těla doposud popsán. Ve skutečnosti je oxidace UHMWPE složitý sled různých kaskádovitých reakcí, jejichž průběh není zcela znám¹². Aerobní a anaerobní oxidačně-redukční reakce, probíhající enzymaticky (působením dehydrogenasy a oxidasy) mezi buňkami, vedou ke vzniku značně velkého počtu volných radikálů různé stability¹³. Přítomnost molekuly polyethylenu v těsné blízkosti buňky vede k interferenci s těmito reakcemi, jejímž důsledkem je oxidačně-redukční degradace polyethylenu probíhající radikálovým mechanismem. V literatuře existuje řada studií zaměřených na metodiku urychleného stárnutí UHMWPE simulujících *in vivo* prostředí, kterému je materiál reálně vystaven v průběhu své životnosti. Nicméně žádná z těchto metodik nedokáže dostatečně uspokojivě simulovat reálné *in vivo* stárnutí UHMWPE v lidském organismu.

3.1. Oxidační degradace polyethylenu

V základní formě je UHMWPE složen z krystalických (lamelových) a amorfních vrstev v matici amorfního materiálu (obr. 2a). Kyslík z okolního prostředí vstupuje do méně hustého amorfního polymeru, kde může lépe probíhat difuze. Shromažďuje se na vnějších stranách krystalických vrstev, kde už se možnost difuze snižuje. V případě UHMWPE ozařovaného gama zářením kyslík reaguje s volnými radikály, které pomalu migrují do amorfních oblastí. Kyslík napadá krystalické oblasti, přetváří je na amorfní a rozrušuje sendvičovou strukturu (obr. 2b). V konečné fázi dochází k tvorbě dutin a mikrotrhlínek v důsledku lokálních napětí, která zpětrhají řetězce molekul (obr. 2c)¹⁴.

Polyethylen je při zpracování a následně pak v průběhu své aplikace oxidován především na terciárních uhlících v místech větvení řetězce. V prvním případě se jedná o vysokoteplotní proces v podmínkách omezené přítomnosti



Obr. 2. Model oxidace UHMWPE¹⁴

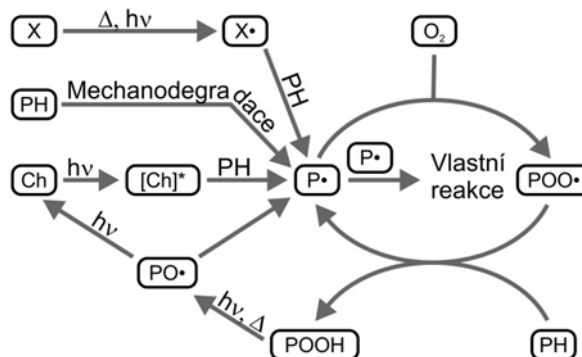
kyslíku. Při dlouhodobé aplikaci v oxidačním prostředí bez přítomnosti slunečního záření se jedná o proces označovaný jako autoxidace nebo termické stárnutí (LTHA = Long Term Heat Aging).

Oba termooxidační procesy při zpracování a dlouhodobé aplikaci lze charakterizovat jako volnoradikálové řetězové reakce popsané cyklickým schématem (obr. 3). Cyklické schéma vysvětluje tvorbu C-centrovaného radikálu (polymerní alkyl P•) z uhlovodíkového polymeru PH mechanodegradací (při zpracování) nebo termickou iniciací rozpadem „nečistoty“ X (iniciátor, např. peroxidické vazby vzniklé při výrobě autoxidací). Radikál P• se tvoří víceméně nahodile na různých místech uhlíkatého skeletu polymeru PH. V nepřítomnosti kyslíku (při zpracování) podléhá P• autoreakcím (rekombinaci, síťování, disproportionaci).

Za přítomnosti kyslíku se P• oxiduje v energeticky výhodném procesu na O-centrovaný radikál, alkylperoxy POO•. Tato reakce vede nejen k prvnímu nebezpečnému kyslíkatému (i když nestálému) produktu, ale je už součástí propagačního cyklu v řetězovém procesu. Radikál POO• vede po reakci s polymerem PH ke vzniku nebezpečného iniciátoru, alkylhydroperoxidu POOH, a současně ke tvorbě nového radikálu P•. Proces se cyklicky opakuje v řetězové reakci. Na tvorbě P• se pak už také podílí homolýza POOH na alkoxylový radikál, který při přenosové reakci s PH vede k dalšímu polymernímu alkylu P•.

Pokud je polyethylen vystaven také ionizačnímu záření (radiační síťování UHMWPE) dochází k jeho fotooxidaci. Je to také cyklický proces (obr. 3), v němž hrají významnou roli reakce označené symbolem „hv“. Jsou to fotolýza iniciujících nečistot X, excitace chromoforů Ch vedoucí k radikálům P• a fotolýza alkylhydroperoxidů POOH. Další rozdíl od autoxidace představuje fotolýza alkoxylových radikálů, která vede jednak ke vzniku nových chromoforů Ch (typicky: karbonylových sloučenin >CO) a současně ke štěpení makromolekul Norrishovými reakcemi.

Oxidační procesy jsou typicky heterogenní, charakterizované tvorbou koncentračních gradientů produktů degradace, změnami morfologie, molární hmotnosti, hustoty,



Obr. 3. Termooxidační procesy – cyklické schéma¹⁵

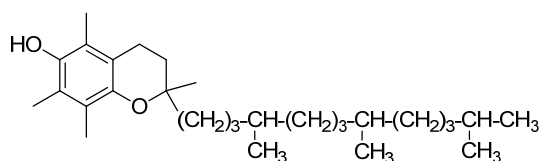
volných objemů, což vše ovlivňuje materiálové vlastnosti stárnoucích polyolefinů.

3.2. Stabilizace UHMWPE

Vzhledem k tomu, že významnou součástí deteriorace implantátů jsou oxidační procesy (biooxidace ovlivněná termicky), lze je za podmínek aplikace považovat za jediné možné artefakty, které lze zpomalit, ne však vyloučit, ať už byly iniciovány jakkoliv. Procesy probíhají v těle nezadržitelně. Mechanodegradaci ani termický vliv nelze vůbec omezit. Teoreticky potenciálně použitelná stabilizující aditiva jsou ze skupiny antioxidantů – lapačů volných radikálů (CB-AO) a antioxidantů deaktivujících hydroperoxydy (HD-AO), a to ve formě velmi čistých syntetických preparátů, anebo – s určitým omezením – látek přírodního původu¹³. Rozhodující faktory aplikace těchto látek jsou vedle jejich účinnosti toxicita vůči organismu, biorezponsibilita k fyziologii prostředí, rozpustnost – kompatibilita s matricí ovlivněné rozložením ve hmotě její morfologii. V tomto přiblížení je přes jejich účinnost třeba eliminovat HD-AO (termické stabilizátory a synergisty) ze skupiny organických sloučenin trojvazného fosforu a organické sulfidy. Důvodem jsou i produkty jejich transformace^{16,17}. Teoreticky velký výběr je ve skupině stabilizátorů s vlastnostmi lapačů radikálů (CB-AO), z nichž je však třeba eliminovat všechny látky se strukturou aromatických aminů (potenciální mutageny nebo karcinogeny). V úvahu přicházejí různé stericky stíněné fenoly a potenciálně, avšak s omezením, i vybrané dusíkaté heterocykly. Mechanismy působení a možnosti použití těchto látek jsme studovali velmi podrobně^{16,18}.

Zájem se pochopitelně soustřeďuje na přírodní fenolické látky, jichž je popsána celá řada^{19,20}. Některé mají aplikační povolení ve farmacii, v medicíně či potravinářství. Problémem je však cena, reprodukovatelnost vlastností a čistoty a aplikační forma. Je tudíž pochopitelná snaha využít oxidační vlastnosti syntetických analogů přírodních látek. Zájem se soustřeďuje na syntetické vitaminy C a E či jejich deriváty. Volnou kyselinu askorbovou nelze použít. Hlavní pozornost přitahuje „syntetický vitamin E“, D,L- α -tokoferol, který nemá přesné složení přírodního vitamínu E. Jeho chemie je známa do detailů a syntetická forma v kvalitě pro obalové polyolefiny byla odzkoušena i v UHMWPE²¹.

Jako první popsali zvýšení oxidační stability polyethylenu inkorporací tokoferolů (vitamínu E) již v roce 1982 Doležel a Adamírová²². Určitý průlom v této oblasti umožnila technická dostupnost syntetického D,L- α -tokoferolu. Syntetický D,L- α -tokoferol (I) je často nesprávně uváděn v technické literatuře také jako vitamin E, ačko-



liv α -tokoferol tvoří jen jednu ze složek přírodního vitamínu E.

Účast α -tokoferolu ve stabilizačním procesu a ve funkci CB-AO popisuje obecně reakce (1):



v níž je tokoferol usančně uváděn jako AH, tj. donor vodíku při vázání alkyperoxydu. Nevyhnutelným produktem reakce (1) je radikál A \cdot (obecně fenoxyl, v tomto případě tokoferoloxyl) a polymerní hydroperoxid POOH. Reakce (1) současně indikuje potřebu deaktivovat vzniklý POOH heterolytickým štěpením deaktivátory (HD-AO). Je to oxido-redukční proces (2), při němž se POOH redukuje na neškodný alkohol POH, zatímco deaktivátor (HD-AO, fosfit nebo sulfid) se v procesu „sebeobětování“ („sacrificial“) oxiduje na fosfát nebo sulfoxid.



Tento antioxidační mechanismus platí *in vivo* i *in vitro*. Studie mechanismu složitých přeměn α -tokoferolu²³ založené na rozboru modelových přeměn ukazují prokazatelnou deaktivaci radikálů POO \cdot a potenciální deaktivaci radikálů P \cdot některým z produktů přeměn tokoferolu, především chinonmenthidem nebo benzylovým radikálem.

Vedle vitamínu E pak byly uváděny jako antioxidanty polyethylenu další biologicky bezpečné substance. Hahn popsal antioxidační účinek karotenoidů, především β -karotenu na UHMWPE²⁴. Později bylo popsáno několik postupů zlepšujících odolnost UHMWPE vůči otěru založených na kombinaci přísady α -tokoferolu a radiačního sesítení. V některých dokumentech je popsáno míchání α -tokoferolu do práškového UHMWPE s jeho následným zpracováním a radiačním sesítením^{25,26}, v dalších je popsána difuze α -tokoferolu přímo do výrobků z UHMWPE, obvykle za zvýšené teploty^{27,28}. Nevýhodou první z těchto uvedených technik je nižší dosažená síťová hustota UHMWPE v porovnání s nestabilizovaným materiálem a z toho vyplývající i horší odolnost vůči otěru. Druhý způsob, založený na difuzi, pak neposkytuje prakticky žádnou jistotu, v jaké koncentraci byl antioxidant do materiálu inkorporován. Zušlechtní užžitných vlastností UHMWPE pro medicínské aplikace, které by mělo uvedené nedostatky odstranit, je založeno na stabilizaci materiálu účinkem kombinace vybraných flavonoidů s vybranými aminokyselinami před jeho radiačním sesítením²⁹.

Materiál s vmíchaným vitamínem E nebo syntetickým α -tokoferolem vykazuje sice menší krystalinitu, ale také větší odolnost proti otěru a pevnost. α -Tokoferol v základním materiálu zvyšuje mobilitu polymerních řetězců vedoucí k jejich reorganizaci a více organizovanému uspořádání³⁰ a tak oddaluje poškození oxidačními procesy.

Tento stabilizátor má však některé nevýhody: snižuje hustotu sesítení, během zpracování se vstřebává a způsobuje změnu barvy materiálu díky tvorbě meziproduktů. Všechny tyto nevýhody mohou být překonány použitím stabilizátorů typu HALS (Hindered Amine Light Stabili-

zers). Ty nebrání sesíťování, a k vychytávání volných radikálů dochází až po ozáření materiálu, což umožňuje použití nižší celkové koncentrace stabilizátorů. Zároveň stabilizátory HALS neovlivňují zabarvení materiálu. Jejich biokompatibilita musí být ještě prokázána, ale lze konstatovat, že mají velký potenciál jako stabilizátory pro UHMWPE implantáty³¹.

3.2.1. Primární antioxidanty

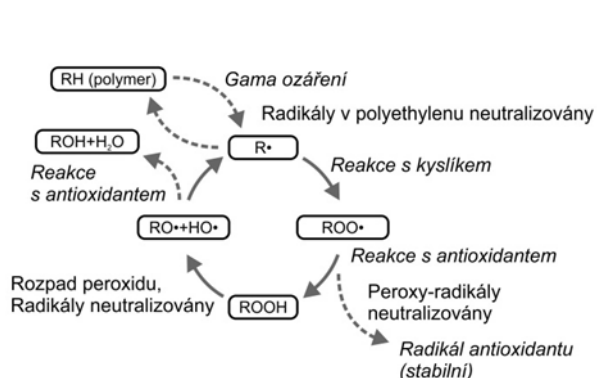
Primární antioxidanty, zastoupeny typicky stíněnými fenolovými sloučeninami, jsou navrženy tak, aby přenesly radikál vodíku na reaktivní volný radikál, čímž ho neutralizují a následně se přemění na stabilní, nereaktivní radikál. Tyto stíněné fenoly se proto často označují jako lapáče radikálů, protože se účastní různých fází procesu řetězové reakce, čímž znemožňují degradační cyklus (obr. 4). Stíněné fenoly se mohou navzájem lišit molární hmotností, počtem stíněných fenolových skupin v molekule, těkavostí a rozpustností v polymeru. Sloučeniny s vyšší molární hmotností jsou méně těkavé a účinnější při vyšších teplotách a delších expozičních časech³².

3.2.2. Sekundární antioxidanty

Sekundární antioxidant může přerušit degradační cyklus jiným způsobem, a to reakcí s hydroperoxydy, které se v systému tvoří. Běžně používané chemikálie obsahují převážně různé fosfity. Fosfity chemicky redukuje hydroperoxydy na alkoholy a samy přechází na fosfáty (obr. 5). Jedná se o účinný způsob ochrany polymeru během zpracování, zvláště když polymer prochází vícečetnými úpravami³².

3.2.3. Kombinace primárních a sekundárních antioxidantů

Kombinace primárního a sekundárního antioxidantu je obzvláště účinná při minimalizaci degradace, jelikož jejich účinky jsou synergické. Volba konkrétní kombinace stabilizátorů a úroveň stabilizace je ovlivněna teplotní historií polymeru spolu s požadovanou životností. Tímto způsobem je polymer chráněn během zpracování i po celou dobu své životnosti³².



Obr. 4. Oxidační degradační cyklus v přítomnosti stíněných fenolů³²

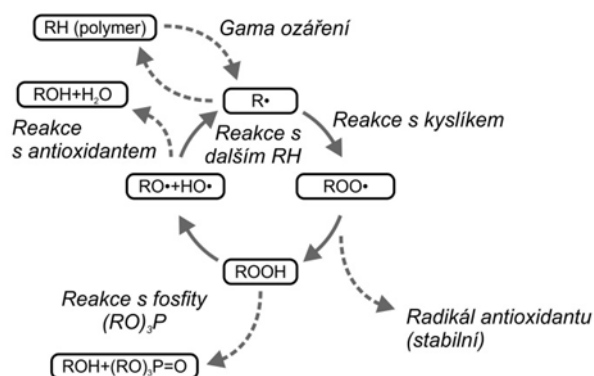
3.2.4. Stíněné aminy jako antioxidanty

Stabilizátory typu HALS reagují s volnými radikály, které se vytvářejí, když vysokoenergetické záření způsobí rozpad chemické vazby v polymeru. HALS však lze také použít k zajištění tepelné stability v určitém teplotním rozmezí. Molekula HALS je ve skutečnosti regenerována eliminací volných radikálů, takže HALS jsou často velmi účinné jako dlouhodobé stabilizátory. Reakční schéma (obr. 6) ilustruje fungování stabilizátorů HALS.

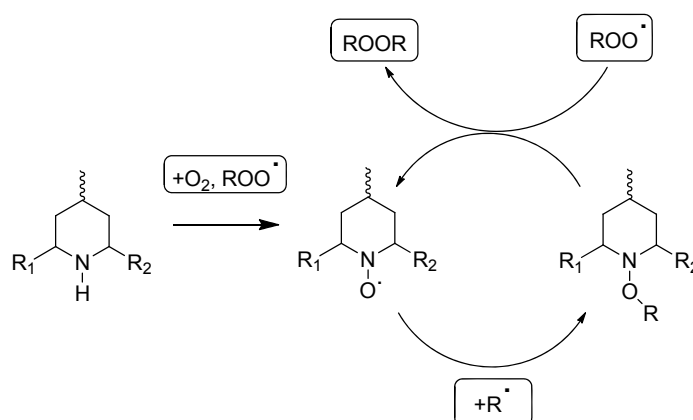
Stíněné fenoly v kombinaci s fosfáty jsou velmi efektivní stabilizátory díky jejich využitelnosti za vysokých teplot, zatímco stíněné fenoly v kombinaci s HALS poskytují vynikající dlouhodobou ochranu při nižších teplotách. I když jsou HALS běžně používány zejména k zajištění ochrany proti UV záření, jsou zároveň i vynikajícími dlouhodobými tepelnými stabilizátory při teplotách, které nejsou příliš vysoké³².

4. Závěr

Dlouhodobá oxidační stabilita, vysoká odolnost vůči otěru a vysoká houževnatost UHMWPE jsou základním předpokladem dlouhodobé životnosti kloubní náhrady. V ideálním případě by nemělo k selhání kloubní náhrady v důsledku opotřebení její artikulující části vůbec docházet a kloubní náhrada by při správné aplikaci měla pacientovi vydržet až do konce jeho dnů. V tomto ohledu bylo v posledních třech desetiletích mnoho vykonáno a životnost kloubních náhrad se ku prospěchu pacientů velmi významně zvýšila. V České republice se výzkumem a vývojem materiálu na bázi UHMWPE pro kloubní náhrady s vysokou životností zabývá především Ústav makromolekulární chemie v úzké návaznosti jak na výrobce kloubních náhrad společnost Beznoska v Kladně, tak na 1. Ortopedickou kliniku Fakultní nemocnice Motol. Díky koordinovanému úsilí všech zúčastněných se podařilo vyvinout a do výroby zavést nové typy modifikovaného UHMWPE se zvýšenou životností a málo se obecně ví, že



Obr. 5. Oxidační degradační cyklus v přítomnosti stíněných fenolů a fosfitů³²

Obr. 6. Oxidační degradační cyklus v přítomnosti HALS³²

nové typy kloubních náhrad Beznoska již svou životností předčí i obdobné výrobky renomovaných výrobců z Evropy i USA. Výsledky výzkumu a vývoje posledních let ocenila TA ČR v roce 2016 cenou v kategorii Řešení pro kvalitu života a Cenou budoucnosti. Přes všechna dílčí zlepšení však nebylo ještě dosaženo ideální životnosti materiálu kloubních náhrad a je v zájmu všech jejich potenciálních uživatelů (kdo může říci, že jím není) ve výzkumu a vývoji v tomto směru pokračovat.

Tato studie byla podporována Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy v rámci Národního programu udržitelnosti I, projektu LO 1507 – Polymery pro pokročilé technologie i kvalitnější život.

LITERATURA

1. Wang A.: US 6 566 451 B2.
2. Slouf M., Kotek J., Baldrian J., Kovarova J., Fencel J., Bouda T.: J. Biomed. Mater. Res., Part B 101B, 414 (2013).
3. Wang A., Zeng H., Yau S. S., Essner A., Manely M., Dumbleton J.: J. Phys. D: Appl. Phys. 39, 3213 (2006).
4. Dumbleton J. H., D'Antonio J. A., Manley M. T., Capello W. N., Wang A.: Clin. Orthop. Relat. Res. 453, 265 (2006).
5. Premnath V., Harris W. H., Jasty M., Merrill E. W.: Biomaterials 17, 1741 (1996).
6. Fan P., Cao Z., Zou H., Luo L., Liu P.: J. Appl. Polym. Sci. 119, 1542 (2011).
7. Lednický F., Šlouf M., Kratochvíl J., Baldrian J., Novotná D.: J. Macromol. Sci., Part B: Phys. 46 521 (2007).
8. Atwood S. A., Van Citters D. W., Patten E. W., Furmanski J., Ries M. D., Pruitt L. A.: J. Mech. Behav. Biomed. Mater. 4, 1033 (2011).
9. Horák Z., Šlouf M., Kruliš Z., Fencel J.: CZ 297 700.
10. Muratoglu O. K., Bragdon C. R., O'Connor D. O., Jasty M., Harris W. H., Rizwan G., McGarry F.: Biomaterials 20, 1463 (1999).
11. Wang A.: Wear 248, 38 (2001).
12. Rocha M., Mansur A., Mansur H.: Materials 2, 562 (2009).
13. Šantavý F.: *Biochemie pro studující medicíny*. Avicenum, Praha 1975.
14. Goldman M., Gronskey R., Long G. G., Pruitt L.: Polym. Degrad. Stab. 62, 97 (1998).
15. Pospíšil J., Pác J., Holčík J.: *Stabilizace polyolefinů*. Academia, Praha 1985.
16. Pospíšil J., Nešpůrek S., v knize: *Handbook of Polymer Degradation* (Hamid S. H., ed.), kap. 6. CRC Press, New York 2000.
17. Pospíšil J., Nešpůrek S., v knize: *Plastic Packaging: Interactions with Food and Pharmaceuticals* (Piringer O. G., Baner A. L., ed.), kap. 3. Wiley, Weinheim 2008.
18. Pospíšil J.: Adv. Polym. Sci. 124, 87 (1995).
19. Pospíšil J.: *Antioxidanty*. Academia, Praha 1968.
20. Pokorný J., v knize: *Oxidation Inhibition in Organic Materials* (Pospíšil J., Klemchuk P. P., ed.), kap. 11. CRC Press, Boca Raton 1990.
21. Oral E., Rowell S. L., Muratoglu O. K.: Biomaterials 27, 5580 (2006).
22. Doležel B., Adamířová L.: CZ 221 404.
23. Al-Malaika S., Issenhuth S.: Polymer 42, 2915 (2001).
24. Hahn D.: US 5 827 904.
25. Schaffner S.: US 6 277 390 B1.
26. Lidgren L., Bengtsson P., Sjövall P., Wesslén B.: US 6 448 315 B1.
27. Muratoglu O. K., Spiegelberg S. H.: WO 2005110276A1.
28. Muratoglu O. K., Spiegelberg S. H.: WO 2004064618B1.
29. Brunner L., Dirix Y., Schmotzer H.: US 8 586 667

- B2.
30. Puppulin L., Leto A., Hasegawa M., Pezzotti G.: *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 39, 247 (2014).
 31. Gijssman P., Smelt H. J., Schumann D.: *Biomaterials* 31, 6685 (2010).
 32. Narayan V., v knize: *UHMWPE Biomaterials Handbook: Ultra High Molecular Weight Polyethylene in Total Joint Replacement and Medical Devices* (Kurtz M, ed.), kap. 19. Elsevier, Amsterdam 2016.

M. Vyroubalová and Z. Kruliš (*Institute of Macromolecular Chemistry, Czech Academy of Sciences, Prague*): **Ultra-high Molecular Weight Polyethylene in the Internal Environment of the Human Body**

Ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) is the most important but, at the same time,

the most vulnerable component of the total joint replacements. It is mainly used in hip and knee replacements. UHMWPE liners are the most loaded components of the implants. Consequently, the main material-related reasons of artificial joint failures are wear and oxidative degradation of the polymer. Resistance to wear is increased by radiation-induced crosslinking. Oxidation stability is enhanced by means of suitable thermal treatment. The most recent trend is to employ a biocompatible stabilizer based on the α -tocopherol in combination with suitable types of steric hindered amines for further improvement and fine-tuning of UHMWPE performance. This review summarizes the recent developments in UHMWPE modifications which should further increase lifespan of total joint replacements.

Keywords: ultra-high molecular weight polyethylene, *in vivo* environment, oxidation, stabilization, aging