

ULTRAVYSOKOMOLEKULÁRNÍ POLYETHYLEN PRO KLOUBNÍ NÁHRADY SE ZVÝŠENOU ŽIVOTNOSTÍ

MIROSLAV ŠLOUF^a, TAĀANA VACKOVÁ^a,
MARTINA NEVORALOVÁ^a, JANA
MIKEŠOVÁ^a, JIŘÍ DYBAL^a, JAN PILAŘ^a,
ALEXANDER ZHIGUNOV^a, JIŘÍ KOTEK^a,
JANA KREDATUSOVÁ^a a PETR FULÍN^b

^a Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i., Heyrovského nám. 2, 162 06 Praha 6, ^b 1. Ortopedická klinika 1. LF UK a FN Motol, V úvalu 84, 156 06 Praha 5
slouf@imc.cas.cz

Došlo 12.7.13, přijato 6.9.13.

Klíčová slova: ultravysokomolekulární polyethylen, kloubní náhrady, otěr, oxidace

Obsah

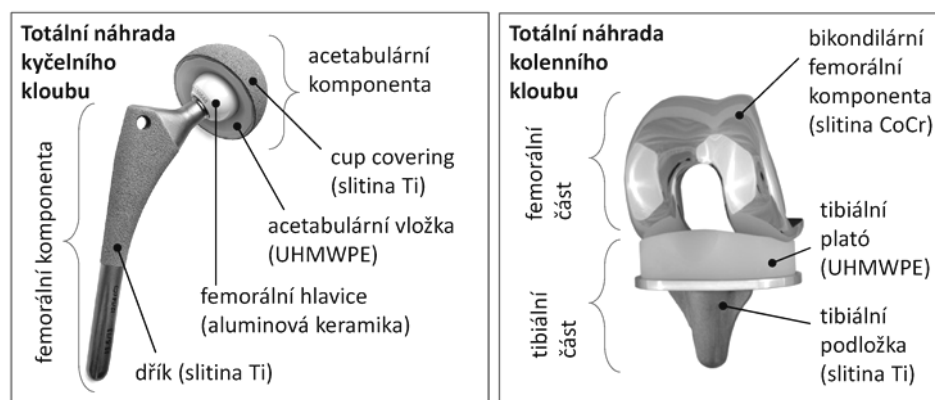
1. Úvod
2. Výroba ultravysokomolekulárního polyethylenu (UHMWPE) pro kloubní náhrady
 - 2.1. Výchozí polymer UHMWPE
 - 2.2. Modifikace UHMWPE
 - 2.3. Charakterizace UHMWPE
3. Síťovaný UHMWPE pro kloubní náhrady s vyšší životností
 - 3.1. Historie kloubních náhrad s UHMWPE vložkou
 - 3.2. Vývoj síťovaného UHMWPE 1. generace na ÚMCH

- 3.3. Srovnání standardního a sekvenčního ozařování
- 3.4. Vývoj síťovaného UHMWPE druhé generace
4. Závěr

1. Úvod

Kloubní náhrady (total joint replacement/arthroplasty, TJR/TJA) se v uplynulých 40 letech staly běžnou metodou léčby onemocnění kloubů (artróza, revmatoidní artritida, ale i traumatologická nebo onkologická onemocnění) v humánní medicíně. Většina operací (> 90 %) se týká kloubů kyčelních (total hip replacement, THR/THA) a kolenních (total knee replacement, TKR/TKA), ale výjimkou nejsou ani náhrady kloubu ramenního, loketního či hlezenního. Podle údajů WHO se nyní ve vyspělých zemích světa implantuje > 1000 kloubních náhrad na 1 milión obyvatel¹. Pokud jde o Českou republiku, ročně se implantuje přibližně 25 tisíc náhrad, z čehož téměř 14 tisíc představují THA, necelých 11 tisíc TKA a zbytek ostatní klouby². Přitom nároky na kvalitu léčby se stále zvyšují. Pacienti očekávají nejen úlevu od bolesti a co nejúplnější obnovení hybnosti postiženého kloubu, ale rovněž dlouhou životnost kloubní náhrady. V neposlední řadě se indikace endoprotézy posouvá do mladšího věku, v němž jsou lidé mnohem aktivnější, čímž se dále stupňují požadavky na odolnost a dlouhodobou životnost kloubních náhrad.

Ultravysokomolekulární polyethylen (ultra-high molecular weight polyethylene, UHMWPE) je již řadu let základním materiálem pro výrobu komponent kloubních náhrad³. Používá se jako artikulační materiál (obr. 1) vzhledem k vynikající biokompatibilitě, dobrým kluzným a vyhovujícím mechanickým vlastnostem. V neposlední



Obr. 1. Typické moderní totální náhrady kyčelního a kolenního kloubu s popisem jednotlivých komponent

řadě se náhrady na bázi UHMWPE vyznačují příznivým poměrem cena/kvalita, takže UHMWPE je v odborné literatuře označován jako tzv. „zlatý standard“ pro kloubní náhrady³ a používá se k výrobě artikulačních komponent kloubu kolenního, ramenního, loketního a hlezenního, jakož i většiny náhrad kloubu kyčelního^{4,5}. V případě kyčelního kloubu lze použít alternativní náhrady využívající párování artikulačních komponent kov–kov (které má ale v poslední době vysoké procento selhání, jsou nevyjasněné vedlejší účinky zvýšené koncentrace iontů kovů v plazmě a v řadě zemí dochází k jejich postupnému stahování z trhu) a keramika–keramika (ale její užití je vzhledem ke křehkosti u jiných kloubů limitováno)⁶. Údaje pro jednotlivé státy i jednotlivá zdravotnická zařízení v rámci daných států se leckdy značně liší, lze však odhadovat, že > 70 % kloubních náhrad ve světě využívá UHMWPE.

UHMWPE komponenta je nejvíce zatěžovaná částí kloubní náhrady, takže celková životnost TJA je určena zejména kvalitou polymeru. Z materiálového hlediska existují dvě hlavní příčiny selhání kloubních náhrad: otěr a oxidace. Otěr polymeru UHMWPE vzniká při vzájemném pohybu polymerních a kovových částí kloubní náhrady. Z povrchu polymeru se uvolňují složitým adhesivně-abrasivně-únarovým mechanismem zvaným otěr (wear) mikroskopické otěrové částice (wear debris; typická velikost 0,1–10 μm), které po čase začnou v těle způsobovat zánětlivé reakce a vedou až k aseptickému uvolnění kloubní náhrady a nutnosti reoperace^{6,7}. Oxidace polymeru UHMWPE (přesněji řečeno oxidativní degradace) je způsobena reakcí polymeru s kyslíkem nebo jeho reaktivními sloučeninami. K oxidativní degradaci dochází již při výrobě UHMWPE, dále při skladování, a konečně i po implantaci v těle, protože kyslík a jeho reaktivní sloučeniny jsou přítomny i v lidském organismu. Při oxidativní degradaci dochází ke štěpení polymerních řetězců (mechanismem zvaným Bollandův cyklus⁸), které je provázeno zhoršením užitečných vlastností materiálu, včetně klíčové odolnosti vůči otěru.

Mnoho výzkumných týmů a firem po celém světě se snaží modifikovat vlastnosti UHMWPE tak, aby polymer vykazoval maximální odolnost vůči zmíněným dvěma hlavním materiálovým příčinám selhání kloubních náhrad. Do samotného polymeru nelze podle současných předpisů přidat žádný umělý stabilizátor nebo síťovací činidlo, jak je obvyklé v jiných technických aplikacích, protože přítomnost cizích látek by porušila požadovanou medicínskou čistotu a biokompatibilitu. Jediným v současnosti povoleným stabilizátorem je vitamin E (přesněji řečeno, přidává se α -tokoferol; vitamin E je směsí tokoferolů a tokotrienolů, z nichž α -tokoferol je nejúčinnější antioxidant). K modifikaci UHMWPE se proto používá vhodné kombinace různých fyzikálních postupů, zpravidla různých typů ozařování, tepelných úprav a sterilizace. Ozařování ionizujícím zářením (gama záření nebo urychlené elektrony) za vhodných podmínek vede k síťování polymeru (vzájemné propojení molekul do trojrozměrné sítě), které je spojeno se zvýšením odolnosti vůči otěru⁹. Následující tepelné úpravy eliminují zbytkové radikály po ozařování,

které urychlují oxidativní degradaci¹⁰; existují dva základní typy teplotních úprav: zahřátí pod bod tání UHMWPE ($T_m \approx 140\text{ }^\circ\text{C}$) se nazývá annealing (AN) a zahřátí nad bod tání se označuje jako remelting (RM)^{10,11}. Sterilizace je nezbytným posledním krokem výroby implantátů, přičemž moderní sterilizační postupy (pomocí ethylenoxidu nebo plasmy) mohou životnost kloubních náhrad také prodloužit^{6,11,12}.

Jelikož je mnoho možností, jak modifikace UHMWPE provádět (různé radiační dávky, teplotní režimy aj.), existuje celá škála modifikovaných typů UHMWPE pro TJA, přičemž každý významnější výrobce zpravidla používá a propaguje vlastní postup¹². Tato práce popisuje jeden z úspěšných způsobů modifikace UHMWPE, který byl vyvinut a patentován Ústavem makromolekulární chemie AV ČR¹³. V roce 2007 byly kloubní náhrady založené na tomto typu UHMWPE zavedeny do výroby firmou Beznoska Kladno. Vývoj se ale nezastavil, a proto v závěru práce popisujeme i nejnovější trendy^{6,11,14}.

2. Výroba UHMWPE pro kloubní náhrady

2.1. Výchozí polymer UHMWPE

Pro většinu experimentů byl použit standardní medicínský UHMWPE (Chirulen 1020, MediTech, Německo, $M_w \approx 2 \cdot 10^6\text{ g mol}^{-1}$). U několika srovnávacích experimentů byl použit vysokohustotní polyethylen VHMWPE (very high-molecular weight polyethylene; typ Liten DSX, Litvinov, ČR; $M_w \approx 1 \cdot 10^5\text{ g mol}^{-1}$).

2.2. Modifikace UHMWPE

Ozařování ionizujícím zářením v laboratorních podmínkách bylo provedeno pomocí gama záření v ÚJV Řež (zářič ⁶⁰Co; cit.⁹); ozařování pomocí urychlených elektronů probíhalo ve spolupráci s Institutem polymerního výzkumu v Drážďanech (zdroj urychlených elektronů ELV-2; cit.¹⁰). Průmyslové ozařování UHMWPE ve standardních, certifikovaných, provozních podmínkách bylo prováděno na zakázku ve firmě MediTech (Vreden, Německo); zde lze zvolit gama záření i urychlené elektrony¹⁴.

Tepelné úpravy v laboratorních podmínkách byly prováděny v horkém lisu (Fontijne^{9,10,15}), kde lze podmínky ohřevu/chlazení zvolit. Průmyslové tepelné úpravy byly prováděny na zakázku ve firmě MediTech (Vreden, Německo¹⁴), kde je možné zvolit buď annealing (AN; zahřátí na 110 $^\circ\text{C}$) nebo remelting (RM; zahřátí na 150 $^\circ\text{C}$) a okolní atmosféru, zatímco režim ohřevu a chlazení je pevně dán (firemní know-how).

Stabilizace UHMWPE vitaminem E byla prováděna smícháním práškového polyethylenu s kapalným vitaminem E (koncentrace 1000 ppm) a následným míšením v tavenině. Experimenty probíhaly jak na pracovišti autorů práce (laboratorní měřítko, míšení v rotačním hnětiči Plasti-Corder, f. Brabender), tak ve firmě MediTECH (provozní měřítko, míchání pomocí firemních postupů na pracovišti Vreden, Německo).

2.3. Charakterizace UHMWPE

Pro charakterizaci struktury a vlastností UHMWPE jsme použili širokou škálu metod, jejichž přesný popis přesahuje rozsah této práce. Proto dále uvádíme jen přehled použitých metod s odkazy na podrobnější popis v našich předchozích studiích^{9,10,14–16}. Ještě detailnější popis metod charakterizace UHMWPE pro TJA lze najít ve specializované knize³.

Molekulární struktura UHMWPE byla charakterizována pomocí infračervené spektroskopie (IR), elektronové spinové rezonance (ESR) a měření rozpustného podílu. IR spektroskopie poskytuje oxidační index a *trans*-vinylenový index. Oxidační index (OI, relativní koncentrace karbonylových vazeb C=O) je úměrný okamžitému oxidačnímu poškození materiálu, zatímco *trans*-vinylenový index (VI; relativní koncentrace *trans*-vinylenových vazeb C=C) je úměrný absorbované radiační dávce⁹. ESR křivky poskytují informace o zbytkových radikálech po ozáření: z tvaru křivky lze usuzovat na typ radikálů a z plochy píků je možno odhadnout koncentraci zbytkových radikálů (FRC, free radical concentration^{10,14}) v jednotkách mol g⁻¹. Pomocí měření rozpustného podílu (rozpustnost UHMWPE v xylenu při 138 °C) dostáváme informaci o stupni zesíťování polymeru^{9,10}.

Nadmolekulární struktura UHMWPE byla zkoumána pomocí difrakčních metod (SAXS/WAXS – maloúhlový/ širokoúhlový rozptyl paprsků X, cit.^{9,10,14}), mikroskopických metod (EM – rastrovací a transmisní elektronová mikroskopie¹⁶) i termických metod (DSC – diferenční skenovací kalorimetrie^{10,14,15}). Vyjmenované metody poskytují následující parametry: celkový podíl krystalické fáze (krystalinita, CR), průměrná vzdálenost mezi krystalickými a amorfními oblastmi (dlouhá perioda, LP) a průměrná tloušťka krystalických lamel (l_c).

Mechanické vlastnosti UHMWPE byly charakterizovány jednak pomocí (makroskopických) tahových zkoušek (ASTM D638-03), jednak pomocí (mikroskopických) metod SPT (small punch test, ASTM F2183-02) a MH (měření mikrotvrdoosti¹⁷). Výhodou SPT a MH měření je skutečnost, že testovací tělíska lze snadno a reprodukovatelně připravit (frézováním, řezáním), a to i z malých a nepravidelných UHMWPE vložek. SPT měření poskytují tři základní parametry: PL (peak load), UL (ultimate load) a UD (ultimate displacement), které přibližně odpovídají – v uvedeném pořadí – parametrům ze standardních tahových zkoušek (σ_Y , σ_B , ϵ_B), tj. mezi kluzu, pevnosti a tažnosti. MH měření poskytují zejména hodnotu mikrotvrdoosti H, která je úměrná makroskopické mezi kluzu podle Taborova vztahu (rovnice (I))^{14,15}.

Otěr UHMWPE byl měřen ve spolupráci s firmou Beznoska (Kladno, Česká republika). Experimenty probíhaly na otěrovém stroji vlastní konstrukce i na komerčním otěrovém stroji OrthoPOD (cit.^{9,14}). V obou případech jde o tzv. vícesměrové otěrové stroje typu pin-on-disk (multidirectional pin-on-disk), u kterých se při měření pohybuje UHMWPE váleček (pin) po kovovém kotouči (disk). Rychlost otěru byla vyhodnocena jako relativní

úbytek hmotnosti testovaného materiálu vůči standardnímu (panenskému, nemodifikovanému) UHMWPE.

3. Síťovaný UHMWPE pro kloubní náhrady s vyšší životností

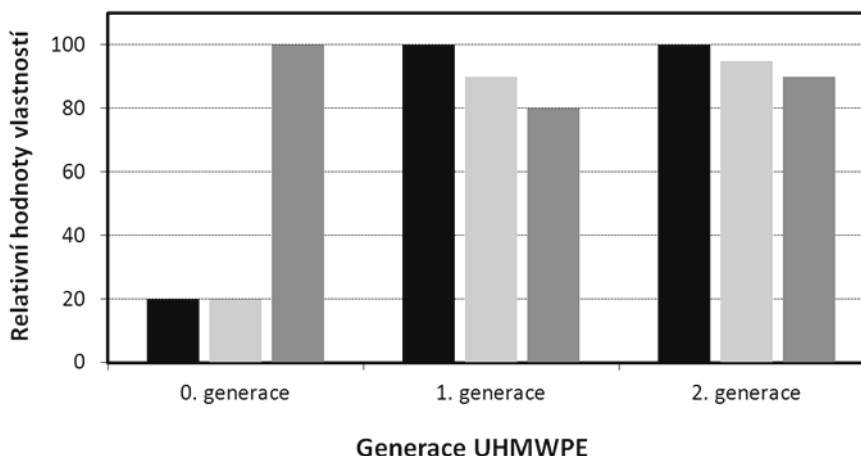
3.1. Historie kloubních náhrad s UHMWPE vložkou

V roce 1962 implantoval Sir Charnley první totální kyčelní náhradu s UHMWPE vložkou¹⁸ a toto datum je považováno za počátek éry moderní endoprotetiky. V průběhu 70. a 80. let minulého století si UHMWPE vydobyl na poli kloubních náhrad roli standardního materiálu, ale začaly se objevovat i první problémy. Kloubní náhrady zpravidla dobře fungovaly prvních 10 let (jedná se samozřejmě o průměrný údaj, s četnými odchylkami v obou směrech), ale pak se začaly projevovat potíže spojené s otěrovými částicemi a/nebo oxidací polyethylenové komponenty¹⁹. V 90. letech se ukázalo, že odolnost UHMWPE vůči otěru a oxidativní degradaci lze zvýšit pomocí síťování, ke kterému dochází při interakci UHMWPE s ionizujícím zářením za vhodně nastavených podmínek (při nevhodných podmínkách může dojít naopak ke štěpení polymerních řetězců, které užité vlastnosti polymeru výrazně snižuje). Pokud po síťování následuje vhodný typ tepelné úpravy a sterilizace, kterými se minimalizuje množství zbytkových radikálů po ozáření, zvýší se též odolnost vůči oxidativní degradaci. Zesíťovaný polymer připravený shora naznačeným způsobem se často označuje jako síťovaný UHMWPE první generace¹².

Pro síťovaný UHMWPE 1. generace platí, že výrazné zlepšení odolnosti vůči otěru a oxidativní degradaci (hlavní příčiny selhání THA) je dosaženo na úkor mírného zhoršení mechanických vlastností (které hrají, vedle otěru a oxidace, klíčovou roli u TKA)^{12,14}. Po přelomu století se objevily první výsledky klinických studií, které potvrdily zvýšení odolnosti vůči otěru a oxidaci pro síťovaný UHMWPE 1. generace u THA (cit.²⁰). Cílem dalšího výzkumu se stal tzv. síťovaný UHMWPE 2. generace, který by vykazoval stejná zlepšení jako v případě 1. generace, ale mechanické vlastnosti by byly co nejbližší panenskému UHMWPE. Výhodou takového materiálu by byla například skutečnost, že by se dal bez obav použít nejen pro kyčelní, ale i pro kolenní kloubní náhrady. Schématicky rozdíl mezi nesíťovaným UHMWPE a síťovanými polymery první a druhé generace ukazuje obr. 2. Následující text se zabývá vývojem síťovaných typů UHMWPE přímo na pracovišti autorů této práce.

3.2. Vývoj síťovaného UHMWPE 1. generace na ÚMCH

V 90. letech 20. století byly v klinické praxi pozorovány výrazné a nevysvětlitelné rozdíly v délce životnosti kloubních náhrad od různých výrobců. Některé tehdy moderní komponenty vykazovaly opotřebení po 5–10 letech. Z iniciativy 1. LF UK a FN Motol byl proto na počátku



Obr. 2. Schématické znázornění rozdílů mezi jednotlivými generacemi UHMWPE pro kloubní náhrady: jako 0. generace se označují nesíťované polymery sterilizované klasickým gama-ozářením, pojem 1. generace zahrnuje síťované polymery s následující tepelnou úpravou a zpravidla též modernější metodou sterilizace pomocí ethylenoxidu nebo plasmu a 2. generace označuje síťované polymery, které mají mechanické vlastnosti téměř na úrovni panenského polymeru; ■ odolnost vůči otěru, ■ odolnost vůči oxidaci, ■ mechanické vlastnosti

prvního desetiletí našeho století na Ústavu makromolekulární chemie AV ČR sestaven společný tým, jehož cílem bylo vyvinout metody objektivního srovnání kvality různých typů UHMWPE a pokud možno i vlastní postup výroby skutečně kvalitního síťovaného UHMWPE, který by bylo možno vyrábět v České republice a udržet tak krok se světovým vývojem. V prvních experimentech se nám podařilo prokázat, že důležitý vliv na stupeň zesíťování polymeru a oxidačního poškození polymeru má dosud opomíjený parametr – dávková rychlost neboli radiační dávka, kterou je polymer ozářen za jednotku času⁹. To lze doložit např. měřením komplexní viskozity taveniny UHMWPE, která je úměrná stupni zesíťování (obr. 3a). Tento fakt se stal základem patentovaného postupu¹³, na jehož základě byl připraven UHMWPE s výrazně vyšší odolností vůči otěru (obr. 3b).

Vliv radiační dávky, dávkové rychlosti a typu tepelné úpravy na strukturu a mechanické vlastnosti se velmi nápadně projeví při měření oxidačních indexů a mikrotvrdostí (obr. 4). Oxidační indexy (OI, obr. 4a) jsou mírou okamžitého oxidačního poškození vzorku. Mikrotvrdost (H , obr. 4b) propojuje morfologii (reaguje na změny mikrostruktury materiálu) a makroskopické mechanické vlastnosti (je úměrná mezi kluzu) – viz dále rovnice (1) a (2).

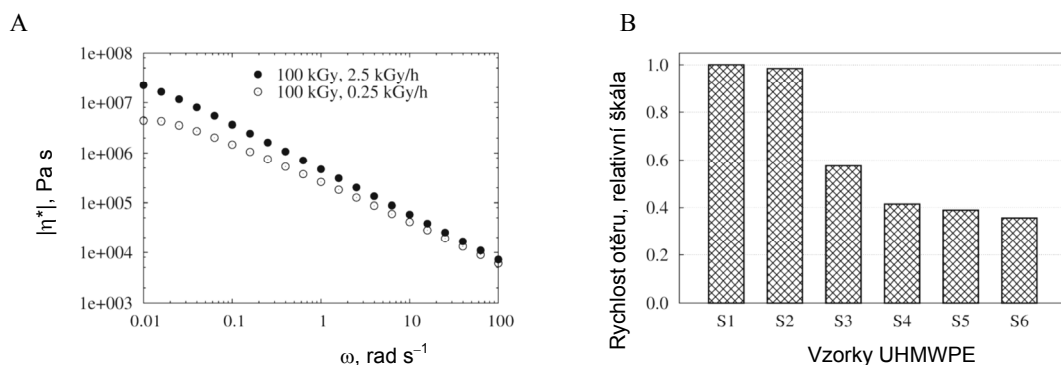
Pro vysvětlení strukturních změn a mechanických vlastností materiálu na obr. 4 je třeba připomenout několik faktů z našich předchozích studií^{9,10,14–16}: (i) remelting (RM) vede k vyššímu oxidačnímu poškození materiálu než annealing (AN), zejména pokud se provádí za přítomnosti vzduchu, (ii) nižší dávková rychlost znamená vyšší oxidační poškození, protože celkově delší doba ozařování dává více času pro degradační reakce s kyslíkem, (iii) materiály

tepelně upravené pomocí RM zpravidla vykazují nižší celkovou krystalinitu (CR) a průměrnou tloušťku lamel (l_c) ve srovnání s teplotně neupraveným materiálem, zatímco u AN je tomu naopak, (iv) oxidační poškození bývá provázáno mírným nárůstem CR a l_c v důsledku přednostního štěpení napjatých molekul na okraji lamel a následné dodatečné krystalizace, (v) mikrotvrdost (H) a mez kluzu (σ_Y) semikrystalických polymerů jsou úměrné sobě navzájem a navíc též shora zmíněným parametrům krystalické struktury (CR, l_c):

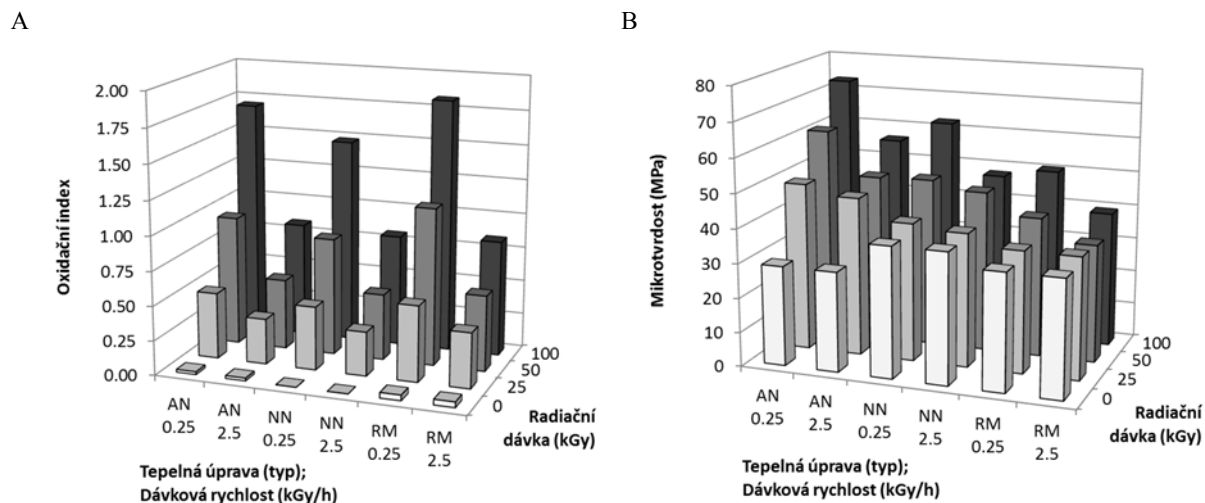
$$H = 3\sigma_Y \quad (1)$$

$$H = w_c \frac{H_c^0}{1 + b/l_c} \quad (2)$$

kde w_c je hmotnostní podíl krystalické fáze (úměrný CR), H_c^0 je mikrotvrdost nekonečně tlustého krystalu a b je konstanta související s povrchovou a deformační energií krystalů²¹. Zkombinováním výše uvedených poznatků můžeme jednoznačně interpretovat změny mikrotvrdosti na obr. 4b: (a) H roste s radiační dávkou, protože při ozařování na vzduchu dochází kromě síťování též ke štěpení řetězců na povrchu lamel, které je spojené s nárůstem CR, l_c (rovnice (2)); (b) nárůst H je nejvyšší pro vzorky tepelně upravované pomocí AN (nárůst l_c), střední pro tepelně neupravované vzorky označené NN (žádná změna l_c) a nejnižší pro vzorky tepelně upravované pomocí RM (snížení l_c); (c) nižší dávková rychlost se projeví zvýšenou oxidací (obr. 4a), která způsobuje štěpení řetězců, nárůst CR a tím i mikrotvrdosti (obr. 4b).



Obr. 3. Síťovaný UHMWPE první generace: (A) vliv dávkové rychlosti na stupeň zesítnění – komplexní viskozita při nižších frekvencích je úměrná stupni zesítnění (oscilační smykové měření taveniny polymeru při 170 °C); (B) vliv síťování na odolnost vůči otěru – série šesti vzorků s různým typem modifikace: S1 = panenský polymer, S2 = polymer podrobený pouze remeltingu, S2–S6 polymery síťované gama zářením (zleva doprava: 50, 75, 100, 125 kGy)



Obr. 4. Vliv radiační dávky (0, 25, 50 a 100 kGy gama záření), dávkové rychlosti (2,5 kGy/h a 0,25 kGy/h) a typu tepelné úpravy (NN = žádná úprava, AN = annealing, RM = remelting) na (A) oxidační poškození a (B) mikrotvrdość UHMWPE

Ukázali jsme, že při ozařování UHMWPE jsou výsledné vlastnosti materiálu ovlivněny nejen celkovou radiační dávkou, ale též dávkovou rychlostí. Záleží i na dalších parametrech, jako jsou vnější podmínky při ozařování (typ záření, okolní atmosféra aj.) a podmínky při následných krocích (teplotní úpravy, sterilizace). Pokud jde výslovně o dávkovou rychlost, ovlivněny jsou prakticky všechny vlastnosti: stupeň zesítnění (obr. 3a) a tudíž i odolnost vůči otěru (obr. 3b), oxidační poškození materiálu (obr. 4a) a mechanické vlastnosti (obr. 4b).

3.3. Srovnání standardního a sekvenčního ozařování

V roce 2005 přišla skupina amerických výzkumníků s myšlenkou, že síťovaný UHMWPE se zlepšenými mechanickými vlastnostmi – neboli UHMWPE 2. generace – lze připravit tzv. sekvenčním ozařováním²². Při standardním ozařování (XL) se UHMWPE ozáří jistou dávkou (např. 90 kGy) a následuje tepelná úprava pomocí RM (eliminuje všechny zbytkové radikály, ale negativní vliv na mechanické vlastnosti je vyšší) nebo pomocí AN (eliminuje většinu zbytkových radikálů, ale negativní vliv

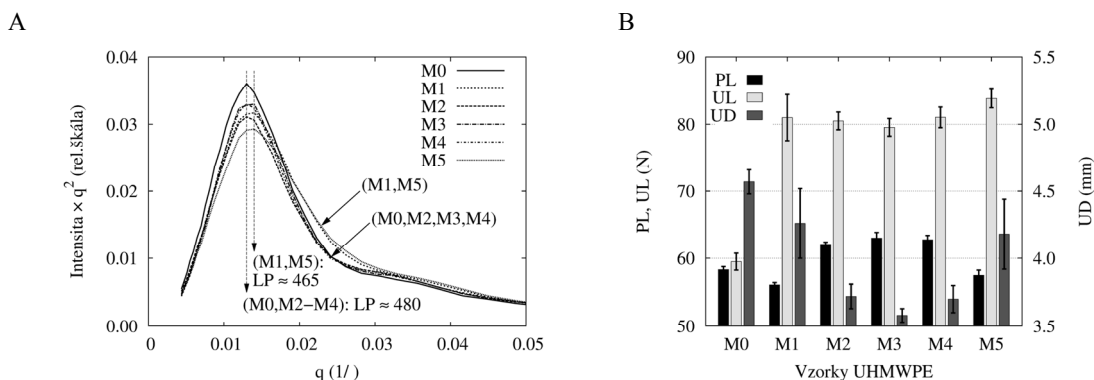
na mechanické vlastnosti je nižší). Při sekvenčním ozařování (SXL) se polymer ozáří ve třech krocích (např. dávkou 30 kGy/krok), přičemž po každém kroku následuje teplotní úprava pomocí AN. Celková radiační dávka je tedy v obou uvedených příkladech stejná, ale mechanické vlastnosti (zejména únavové) by podle autorů procesu SXL měly být lepší než u standardního XL. Oxidační stabilita po SXL by měla být dostatečná, protože po třech teplotních úpravách pomocí AN má materiál obsahovat jen nevýznamnou koncentraci radikálů.

Sekvenčně ozařované typy UHMWPE pro TJA se koncem první dekády našeho století objevily i na trhu v České republice. Proto jsme se rozhodli XL a SXL porovnat. Připravili jsme rozsáhlou sérii vzorků, označených M0–M5. Všechny vzorky pocházely ze stejné výrobní série UHMWPE a byly modifikovány ve standardních provozních podmínkách, které se používají pro výrobu medicijního UHMWPE. První vzorek (M0) byl nemodifikovaný, panenský UHMWPE. Všechny ostatní vzorky (M1–M5) byly ozářeny celkovou dávkou 75 kGy gama záření, a to následovně: vzorek M1 – jednokrokové ozáření a teplotní úprava RM; vzorky M2, M3, M4 – jedno-, dvou- a tříkrokové ozáření a po každém ozařovacím cyklu teplotní úprava AN; vzorek M5 – tříkrokové ozáření jako u vzorku M4, ale poslední tepelná úprava pomocí RM. Vzorky byly charakterizovány z hlediska molekulární struktury (metody IR, ESR), nadmolekulární struktury (EM, SAXS, WAXS, DSC) i mechanických vlastností (MH, SPT, otěr). Kompletní výsledky shrnuje naše předchozí práce¹⁴, vybrané výsledky obr. 5.

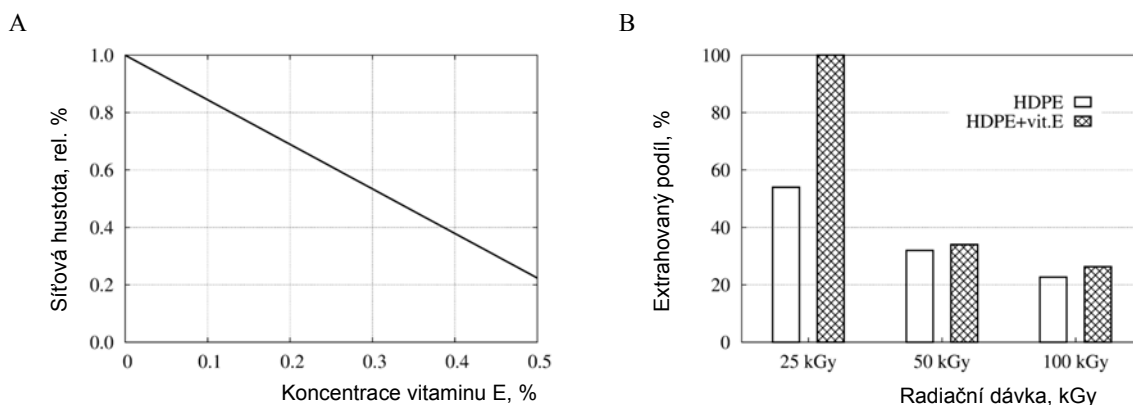
SAXS křivky (obr. 5a) poskytují informace o nadmolekulární struktuře polymeru. Z polohy maxima můžeme vypočítat dlouhou periodu ($LP = 2\pi/q$), která je úměrná průměrné tloušťce lamel l_c (cit.¹⁶). Zobecněním dostáváme, že každý bod SAXS křivky odpovídá určité tloušťce lamel.

Podle SAXS měření se vzorky dělí do dvou skupin. První skupinu tvoří panenský polymer (M0) a vzorky, u kterých proběhla finální teplotní úprava pomocí annealingu (vzorky M2–M4, dále AN-vzorky). Ve druhé skupině jsou vzorky s finální teplotní úpravou pomocí remeltingu (vzorky M1 a M5, dále RM-vzorky). Panenský polymer a AN-vzorky mají o něco vyšší hodnotu LP, což je v souladu se skutečností, že úprava pomocí AN vede k lamelám srovnatelné nebo vyšší tloušťky ve srovnání s panenským UHMWPE¹⁴. Rameno napravo od hlavního maxima u RM-vzorků svědčí o přítomnosti většího množství drobnějších lamel, vzniklých v důsledku zahřátí zesíťovaného materiálu nad T_m , kdy existující uzly sítě působí jako sterické překážky zabráňující růstu tlustších lamel¹⁰. Můžeme shrnout, že při stejné celkové radiační dávce (75 kGy) sledovaný parametr nadmolekulární struktury (LP) nezávisí na počtu ozařovacích cyklů, ale na typu poslední tepelné úpravy (RM vs. AN).

Z hlediska SPT (obr. 5b) se zkoumané materiály dají rozdělit do tří skupin: nemodifikovaný polymer (M0), AN-vzorky (M2–M4) a RM-vzorky (M1, M5). Jak je uvedeno v experimentální části, parametry SPT křivek přibližně odpovídají parametrům tahových zkoušek ($PL \sim \sigma_Y$, $UL \sim \sigma_B$, $UD \sim \epsilon_B$). Pro semikrystalické polymery platí, že mez kluzu, σ_Y , roste s krystalinitou a tloušťkou lamel, pevnost, σ_B (v tlaku, tj. při SPT zkouškách), roste se stupněm zesíťování a tažnost, ϵ_B (v tahu i tlaku), se stupněm zesíťování klesá. Pro interpretaci výsledků je třeba dodat, že krystalinita vzorků mírně klesala v následujícím pořadí¹⁴: (M2–M4) > (M0) > (M1, M5). Hodnoty PL tudíž klesaly ve stejném pořadí jako CR a l_c (vyšší krystalinita a tlustší lamely korelují s nárůstem meze kluzu). Hodnoty UL byly u všech vzorků v rámci experimentální chyby stejné (deformační zpevnění díky síťování, stejná radiační dávka). Hodnoty UD byly u všech síťovaných vzorků nižší



Obr. 5. Srovnání struktury a vlastností pro standardně a sekvenčně ozařované polymery UHMWPE: (a) SAXS křivky a hodnoty LP, (b) výsledky SPT měření ukazující parametry PL, UL a UD se směřodatnými odchylkami. Všechny vzorky byly ozářeny celkovou radiační dávkou 75 kGy. Vzorky, u nichž byl finální teplotní úpravou annealing (M2–M4) vykazují analogické vlastnosti bez ohledu na počet ozařovacích cyklů; totéž platí pro vzorky, u nichž byl finální teplotní úpravou remelting (M1, M5); panenský polymer (M0) tvoří samostatnou skupinu. Podrobnější popis vzorků v textu a cit.¹⁴



Obr. 6. Vliv stabilizace vitamínem E na síťování UHMWPE a VHMWPE: (A) relativní snížení hustoty uzlů sítě v UHMWPE v závislosti na rostoucí koncentraci vitamínu E; převzato z cit.²⁴; (B) extrahovatelný podíl při rozpouštění VHMWPE (nestabilizovaného a stabilizovaného 0,1 % vitamínu E) v xylenu (při 138 °C), který byl radiačně síťován (gama záření, dávková rychlost 2,5 kGy/h); extrahovatelný/rozpuštěný podíl je nepřímo úměrný stupni zesíťování

než u M0 (snížení tažnosti kvůli síťování, přičemž u AN vzorků byl efekt ještě výraznější – vyšší CR koreluje s nižší tažností). I mechanické vlastnosti byly tedy určeny poslední tepelnou úpravou, nikoli počtem ozařovacích cyklů.

Všechny ostatní experimenty (IR, ESR, EM, WAXS, MH, odolnost vůči otěru) potvrdily¹⁴, že struktura a vlastnosti různých typů UHMWPE při stejné celkové radiační dávce nezáleží na počtu ozařovacích cyklů, ale na poslední tepelné úpravě. Ke stejnému závěru dospěla další nezávislá studie²³. Sekvenční ozařování tudíž vede k síťovanému polymeru, který se neliší od jiných typů UHMWPE 1. generace tepelně upravovaných pomocí AN.

3.4. Vývoj síťovaného UHMWPE druhé generace

Při výrobě síťovaného UHMWPE 2. generace se snažíme vyhnout tepelné úpravě pomocí RM, která zhoršuje únavové vlastnosti polymeru^{6,11–14}, ale přitom chceme zachovat vyšší odolnost vůči otěru i oxidativní degradaci, které jsou charakteristické pro polymery 1. generace (obr. 2). V předchozí kapitole jsme ukázali, že sekvenční ozařování nevede k cíli – výsledkem je polymer s lepšími mechanickými vlastnostmi, ale nižší odolností vůči oxidativní degradaci, protože AN nezlikviduje všechny zbytkové radikály po ozařování. Další možnosti nabízí využití vitamínu E, který zbytkové radikály eliminuje, takže jejich likvidace pomocí RM není nutná. Pokud přidáme do UHMWPE malou koncentraci vitamínu E (~0,1 %), síťovací účinnost ionizujícího záření se sice o něco sníží (obr. 6a), ale při vyšších dávkách k zesíťování dojde (obr. 6b), přičemž se oxidační stabilita zvýší²⁴. Vhodným nastavením podmínek (koncentrace vitamínu E, radiační dávka, dávková rychlost aj.) lze dosáhnout požadované kombinace klíčových vlastností UHMWPE pro danou aplikaci (vysoká odolnost vůči otěru, vysoká odolnost vůči

oxidaci, vyvážené mechanické vlastnosti). V této oblasti probíhá intenzivní výzkum a vývoj jak ve světě, tak na pracovišti autorů této práce. Výsledkem by měly být kloubní náhrady vyznačující se ještě vyšší životností^{6,11,24}.

Závěr

Ultravysokomolekulární polyethylen (ultrahigh molecular weight polyethylene, UHMWPE) zůstává klíčovým materiálem pro výrobu moderních kloubních náhrad velkých lidských kloubů (total joint replacement/arthroplasty, TJR/TJA). Mezi nejčastěji nahrazované klouby patří kyčel a koleno, ale nahrazují se i klouby ramenní, loketní a hlezenní. Vložky z UHMWPE jsou nejzatěžovanějšími součástmi kloubních náhrad, takže hlavními materiálovými příčinami selhání TJA jsou otěr a oxidativní degradace polymeru. Odolnost vůči otěru (uvolňování mikroskopických částic z povrchu UHMWPE) se zvyšuje síťováním polymeru pomocí ionizujícího záření, zatímco oxidační stabilita (vyšší odolnost polymeru vůči štěpení řetězců, které je spojeno se zhoršováním mechanických vlastností) se zlepšuje kombinací vhodných tepelných úprav a šetrných sterilizačních postupů. Nejnovějším trendem je další zlepšování vlastností s využitím biokompatibilního stabilizátoru – vitamínu E. V tomto přehledném referátu shrnujeme vývoj nejmodernějších typů síťovaného UHMWPE, které by měly do budoucna zaručit vyšší životnost kloubních náhrad.

Práce vznikla za podpory projektů TA ČR TA01011406 a IGA MZ ČR NT12229-4/2011.

LITERATURA

1. Fulín P., Pokorný D., Šlouf M., Jahoda D., Sosna A.: *Medicína a umění* 16, 24 (2011).
2. Šlouf M.: Výzkumná zpráva č. T-760, Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i., Praha, 2011. <http://www.beznoska.cz/res/data/008/001166.pdf>, staženo 30. 6. 2013.
3. Kurtz S. M. (ed.): *UHMWPE Biomaterials Handbook*. Elsevier, Amsterdam 2009.
4. Pokorný D., Šlouf M., Fulín P.: *Acta Chir. Orthop. Traum. Čech.* 79, 213 (2012).
5. Fulín P., Barták V., Pokorný D., Jahoda D., Tomaidēs J., Sosna A.: *Acta Chir. Orthop. Traum. Čech.* 78, 524 (2011).
6. Pokorný D., Šlouf M., Fulín P., Daniel M., Sosna A., v knize: *Revizní operace totálních náhrad kyčelního kloubu* (Landor I., Vavřík P., Gallo J., Sosna A., ed.), kap. 3. Maxdorf, Praha 2012.
7. Sosna A., Radonský T., Pokorný D., Veigl D., Horák Z., Jahoda D.: *Acta Chir. Orthop. Traum. Čech.* 70, 6 (2003).
8. Bolland J. L.: *Q. Rev. Chem. Soc.* 3, 1 (1949).
9. Šlouf M., Mikešová J., Fencel J., Synková H., Baldrian J., Horák Z.: *J. Macromol. Sci., Part B: Phys.* 48, 587 (2009).
10. Šlouf M., Synková H., Baldrian J., Marek A., Kovářová J., Schmidt P., Dorschner H., Stephan M., Gohs U.: *J. Biomed. Mater. Res., Part B* 85B, 240 (2008).
11. Brach del Prever E., Bistolfi A., Bracco P., Costa L.: *J. Orthopaed. Traumatol.* 10, 1 (2009).
12. Kurtz S. M., v knize: *UHMWPE Biomaterials Handbook* (Kurtz S. M., ed.), kap. 20. Elsevier, Amsterdam 2009.
13. Horák Z., Šlouf M., Kruliš Z., Fencel J.: CZ 297700.
14. Šlouf M., Kotek J., Baldrian J., Kovářová J., Fencel J., Bouda T., Janigová I.: *J. Biomed. Mater. Res., Part B* 101B, 414 (2013).
15. Lednický F., Šlouf M., Kratochvíl J., Baldrian J., Novotná D.: *J. Macromol. Sci., Part B: Phys.* 46, 521 (2007).
16. Stará H., Šlouf M., Lednický F., Pavlova E., Baldrian J., Starý Z.: *J. Macromol. Sci., Part B: Phys.* 47, 1148 (2008).
17. Balta Calleja F. J., v knize: *Microhardness of polymers* (Balta Calleja F. J., Fakirov S., Ed.), kap. 2. Cambridge University Press, Cambridge 2000.
18. Kurtz S. M.: *UHMWPE Biomaterials Handbook*, str. 38. Elsevier, Amsterdam 2009.
19. Kurtz S. M.: *UHMWPE Biomaterials Handbook*, str. 44. Elsevier, Amsterdam 2009.
20. Digas G., Karrholm J., Thanner J., Herberts P.: *Acta Orthop.* 78, 746 (2007).
21. Balta Calleja F. J., v knize: *Microhardness of polymers* (Balta Calleja F. J., Fakirov S.), kap. 4. Cambridge University Press, Cambridge 2000.
22. Dumbleton J. H., D'Antonio J. A., Manley M. T., Capello W. N., Wang A.: *Clin. Orthop. Rel. Res.* 453, 265 (2006).
23. Morrison M. L., Jani S.: *J. Biomed. Mater. Res., Part B* 90B, 87 (2009).
24. Oral E., Greenbaum E. S., Malhi A. S., Harris W. H., Muratoglu O. K.: *Biomaterials* 26, 6657 (2005).

M. Šlouf^a, T. Vacková^a, M. Nevoralová^a, J. Mikešová^a, J. Dybal^a, J. Pilar^a, A. Zhigunov^a, J. Kotek^a, J. Kredatusová^a and P. Fulín^b (^a *Institute of Macromolecular Chemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague*, ^b *Orthopedic Clinic, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Faculty Hospital Motol, Prague*): **Ultrahigh Molecular Weight Polyethylene for Total Joint Replacements with Longer Lifetime**

Ultrahigh molecular weight polyethylene (UHMWPE) is a key component of modern total joint replacements (TJR). The most frequently replaced human joints are hips and knees, followed by shoulders, elbows, etc. However, UHMWPE liners are the most loaded components of the implants. Consequently, the main material-related reasons of TJR failures are wear and oxidative degradation of the polymer. Resistance to wear (i.e. release of microscopic particles from the polymer surface) is increased by radiation-induced crosslinking. Oxidation stability (i.e. resistance of polymer to chain scissions and deterioration of mechanical properties) is enhanced by means of suitable thermal treatment and sterilization protocols. The most recent trend is to employ a biocompatible stabilizer – vitamin E – for further improvement and fine-tuning of UHMWPE performance. This review summarizes the recent developments in UHMWPE modifications, which come both from the author's institute and from the world, and which should further increase lifespan of total joint replacements.