

# **Nové trendy a výsledky dosavadního využívání ultravysokomolekulárního polyethylenu v ortopedii**

Klára Zábojníková

---

Bakalářská práce  
2021/2022

 Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická  
Ústav technologie tuků, tenzidů a kosmetiky

Akademický rok: 2021/2022

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: Klára Zábojníková  
Osobní číslo: T19641  
Studijní program: B0711A130009 Materiály a technologie  
Specializace: Biomateriály a kosmetika  
Forma studia: Prezenční  
Téma práce: Nové trendy a výsledky dosavadního využívání ultravysokomolekulárního polyethylenu v ortopedii

## Zásady pro vypracování

Rešeršní bakalářská práce je zaměřena na ultravysokomolekulární polyethylen (UHMWPE), který našel nepostradatelné uplatnění v ortopedii ve formě kluzných vložek kloubních implantátů. Student/ka nejprve provede rešerši na téma UHMWPE, aby se seznámil/a s jeho vlastnostmi a využitím obecně a poté se zaměří na jeho aplikaci v ortopedii. Dále budou shrnuty nejnovější trendy, s důrazem na posledních 5 až 10 let, vedoucí k prodloužení životnosti či zlepšování jiných vlastností UHMWPE v kloubním implantátu. Jelikož se tento materiál zařadil do běžné ortopedické praxe již před několika lety, bude poslední součástí práce zhodnocení dosavadních zkušeností s jeho využíváním. K čerpání informací bude student/ka využívat především databázi Web of Science, Knovel apod., kde lze dohledat nejaktuálnější informace. BP je možno vypracovat v anglickém jazyce.

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam doporučené literatury:

- [1] Kurtz SM. UHMWPE Biomaterials Handbook – Ultra-High Molecular Weight Polyethylene in Total Joint Replacement and Medical Devices (3rd Edition). 2016. Elsevier.
- [2] Oral E, Doshi BN, Fung K et al. Journal of Orthopaedic Research. 2019. 37, 2182-2188. DOI: 10.1002/jor.24393.
- [3] Van Erp JHJ, Massier JRA, Halma JJ et al. Acta Orthopaedica. 2020. 91. DOI: 10.1080/17453674.2020.1730073.
- [4] Cowie RM, Aiken SS, Cooper JJ et al. Bone & Joint Research. 2019, 8, 65-72. DOI: 10.1302/2046-3758.82.BJR-2018-0146.R1.
- [5] Qu S, Liu Y a GONG K. Drug-Loaded UHMWPE to Inhibit Wear Particle-Induced Osteolysis: Processing, Characterization, and Biological Evaluation. Fu J, Jin Z-M a Wang J-M, ed. UHMWPE Biomaterials for Joint Implants [online]. Singapore: Springer Singapore, 2019, 2019-05-24, s. 151-190. Springer Series in Biomaterials Science and Engineering. DOI: 10.1007/978-981-13-6924-7\_6.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Barbora Hanulíková, Ph.D.**  
Centrum polymerních systémů

Datum zadání bakalářské práce: **25. února 2022**

Termín odevzdání bakalářské práce: **20. května 2022**

L.S.

---

**prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.**  
děkan

---

**doc. Ing. Marián Lehocký, Ph.D.**  
ředitel ústavu

## PROHLÁŠENÍ AUTORA BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Beru na vědomí, že:

- bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému a dostupná k nahlédnutí;
- na moji bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3;
- podle § 60 odst. 1 autorského zákona má Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- podle § 60 odst. 2 a 3 autorského zákona mohu užit své dílo – bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- pokud bylo k vypracování bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tj. k nekomerčnímu využití), nelze výsledky bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- pokud je výstupem bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považuji se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

### Prohlašuji,

- že jsem na bakalářské práci pracoval samostatně a použitou literaturu jsem citoval. V případě publikace výsledků budu uveden jako spoluautor.
- že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou obsahově totožné.

Ve Zlíně, dne:

Jméno a příjmení studenta:

.....  
podpis studenta

## **ABSTRAKT**

Bakalářská práce se zabývá studiem nových modifikačních postupů, vývoje a aplikací ultravysokomolekulárního polyethylenu (UHMWPE) pro použití v ortopedii. Nejprve je obecně shrnuta historie, vlastnosti a procesy zapříčiňující selhání komponenty z UHMWPE, která slouží jako spojovací kluzná vložka v kloubních náhradách. Následně jsou diskutovány nové způsoby modifikací UHMWPE pomocí začlenění vitaminů či léčiv do tohoto polymeru a úprav jeho povrchu pro zlepšení vlastností a zvýšení životnosti ortopedických komponent. Hlavním zaměřením této rešeršní práce je zpracování diskuze o nejnovějších typech UHMWPE využívaných v kloubních náhradách a zhodnocení nejvíce používaného typu UHMWPE s vitamínem E. V neposlední řadě jsou uvedeni jednotliví výrobci kloubních náhrad a typy UHMWPE komponent aktuálně používané v ortopedické praxi.

Klíčová slova: UHMWPE, vitamín E, ortopedický implantát, síťování, sterilizace

## **ABSTRACT**

The Bachelor thesis deals with the study of new modification procedures, development and applications of ultrahigh molecular weight polyethylene (UHMWPE) used in orthopaedics. First, the history, properties and processes causing the failure of UHMWPE components, which serve as an articulating insert in joint replacements, are generally summarised. Further, new ways of modification of UHMWPE by the incorporation of vitamins or drugs into this polymer and modification of its surface to improve its properties and thus prolong the life of orthopaedic components are discussed. The research is mainly focused on the discussion of the latest types of UHMWPE used in joint replacements and an evaluation of the most commonly used type of UHMWPE with vitamin E. In addition, a list of several manufacturers of joint replacements and types of UHMWPE components currently used in orthopaedic practice is presented.

Keywords: UHMWPE, vitamin E, orthopaedic implant, crosslinking, sterilization

**Poděkování:**

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucí mé bakalářské práce Ing. Barboře Hanulíkové, Ph.D. za odborné vedení, ochotu, poskytnuté konzultace, velmi cenné rady a čas strávený nad touto prací.

Velké poděkování patří také mé rodině a příteli za jejich trpělivost a podporu během celého studia.

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské/diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

# OBSAH

<b>ÚVOD</b> .....	<b>9</b>
<b>1 POLYETHYLEN</b> .....	<b>10</b>
1.1 VLASTNOSTI POLYETHYLENU .....	10
1.2 VÝROBA A POUŽITÍ POLYETHYLENU .....	10
<b>2 ULTRAVYSOKOMOLEKULÁRNÍ POLYETHLEN</b> .....	<b>13</b>
2.1 STRUKTURA A MECHANICKÉ VLASTNOSTI UHMWPE.....	13
2.2 VÝROBA UHMWPE .....	14
2.3 APLIKACE UHMWPE V ORTOPEDICKÉ PRAXI.....	16
2.3.1 Kolenní náhrady .....	16
2.3.2 Kyčelní náhrady .....	18
2.4 PROBLEMATIKA VYUŽÍVÁNÍ UHMWPE <i>IN VIVO</i> .....	19
2.4.1 Faktory ovlivňující funkčnost náhrady .....	19
<b>3 MODIFIKACE UHMWPE</b> .....	<b>21</b>
3.1 PRVNÍ GENERACE UHMWPE.....	21
3.2 DRUHÁ GENERACE UHMWPE.....	21
3.2.1 Mírně síťovaný UHMWPE .....	23
3.2.2 Vysoce síťovaný UHMWPE.....	23
3.3 TŘETÍ GENERACE UHMWPE .....	24
3.3.1 Sekvenční ozařování UHMWPE.....	24
3.3.2 UHMWPE s vitamínem E.....	25
3.3.3 Vysokotlaký UHMWPE.....	26
3.4 STERILIZACE UHMWPE.....	27
<b>4 PRODLUŽOVÁNÍ ŽIVOTNOSTI A VLASTNOSTI UHMWPE</b> .....	<b>29</b>
4.1 ZAČLENĚNÍ LÉČIVÝCH LÁTEK DO UHMWPE.....	30
4.1.1 UHMWPE s čajovými polyfenoly a chemickým síťováním .....	30
4.2 ZAČLENĚNÍ LÉČIVÝCH LÁTEK DO UHMWPE S POVRCHOVOU ÚPRAVOU .....	31
4.2.1 UHMWPE s gentamycinem.....	33
4.2.2 UHMWPE s obsahem ibuprofenu.....	34
4.2.3 UHMWPE s kyselinou tolfenamovou.....	34
4.3 VYZTUŽENÉ KOMPOZITY Z UHMWPE.....	35
4.3.1 UHMWPE vyztužený uhlíkovými nanotrubičkami .....	35
4.3.2 Nanokompozity HDPE/UHMWPE vyztužené grafen oxidem .....	36
<b>5 ZHODNOCENÍ VYUŽITÍ UHMWPE V PRAXI</b> .....	<b>37</b>
5.2 NEJNOVĚJŠÍ TRENDY VYUŽITÍ UHMWPE .....	38
5.3 ZÁVĚREČNÉ SHRNUTÍ UHMWPE PRO ORTOPEDICKÉ APLIKACE .....	43
<b>ZÁVĚR</b> .....	<b>45</b>

<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....</b>	<b>46</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....</b>	<b>54</b>
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>	<b>56</b>



## ÚVOD

Mezi nejzávažnější problémy pohybového aparátu člověka patří onemocnění kloubů a jejich poranění. Pohybový aparát zajišťuje možnost plynulého a koordinovaného pohybu a už při běžné chůzi je značně zatěžován. Tím dochází k postupnému opotřebení kloubních spojů, které může vést ke snížení pohyblivosti a v konečném důsledku až k úplné ztrátě komfortního pohybu. Jediným finálním řešením těchto problémů je náhrada poškozeného kloubu kloubem umělým. Jedná se o efektivní a často používanou metodu pro léčbu artrózy, kloubních zlomenin, či úrazů. Umělý kloub dokáže plně zastoupit funkci zdravého, avšak jeho zásadní nevýhoda spočívá v nízké životnosti a nutnosti reoperace po přibližně 10–20 letech užívání [1].

Během let se ustanovil design kloubních náhrad, které jsou konstruovány z nosných součástí vyrobených z kovových slitin a kluzných polymerních součástí. Jelikož je nejvíce zatěžovanou částí kloubní náhrady polymerní materiál, je i ukazatelem celé její životnosti. Z toho důvodu se už od počátků vědci zaměřovali na druhy polymerních materiálů a jejich zdokonalování pro tuto aplikaci. V roce 1953 byl Karlem Zieglerem a Guilio Nattaem objeven vysokomolekulární polyethylen (UHMWPE) [2], který mezi polymerními materiály vykazoval nejlepší vlastnosti pro použití v kloubních náhradách. Jako první použil jamku z vysokomolekulárního polyethylenu sir John Charnley při náhradě kyčelního kloubu a od roku 1962 je standardně používaným materiálem [3].

Rychlé opotřebení a uvolňování polymerních částic je hlavní příčinou selhání umělých kloubních náhrad, a proto se na několik desetiletí stalo hlavním předmětem vývoje zdokonalení polymerních materiálů s cílem zvýšit životnost celé náhrady. To bylo dosaženo jak vyladěním konstrukce náhrady (pro koleno, kyčel a další klouby), tak úpravou vlastností UHMWPE, např. dopováním vitamínem E [4, 5]

Cílem bakalářské práce je popsání jednotlivých typů UHMWPE a jeho novodobých modifikací pro využití v ortopedii. Práce shrnuje historii a vývoj UHMWPE, až po jeho nejnovější typy a modifikace a popisuje i současné trendy a typy UHMWPE, které jsou dnes používané při výrobě umělých kloubních náhrad. Jsou uvedeni také výrobci kloubních náhrad a srovnání jejich UHMWPE a aplikací.

## 1 POLYETHYLEN

Největší skupinou syntetických polymerů jsou polyolefiny, které vznikají polymerací uhlovodíků. A právě do této skupiny je polyethylen (PE) zařazen jako nejznámější semikrystalický termoplast. V roce 1898 byl náhodně objeven Hansem von Peckmannem při zahřívání diazometanu [1] a v současné době je jedním z nejběžnějších polymerních materiálů [7]. Můžeme se s ním setkat ve formě plastových sáčků, lahví a například i ve formě masivních plynovodů [8].

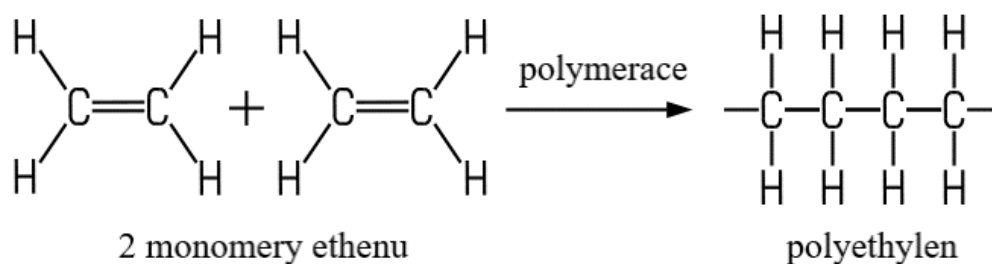
### 1.1 Vlastnosti polyethylenu

Polyethylen je snadno zpracovatelný, houževnatý a pružný termoplast, který lze zpracovat do různých tvarů a forem, včetně trubek. Zvláště výhodná je jeho snadná modifikace během výroby, čímž je schopen poskytnout různé typy lišící se délkou polymerního řetězce, hustotou a krystalinitou. Díky všem těmto vlastnostem mohou být produkty polyethylenu přizpůsobeny pro různá použití [9]. Při zahřívání přechází do plastického stavu a zahřátím nad teplotu tání přechází do stavu taveniny. Jeho mechanické vlastnosti výrazně závisí na rozsahu a typu větvení, krystalové struktuře a molekulové hmotnosti [10]. Stupeň větvení a typ větvení v polymerním řetězci je rozhodující pro velikost a tvorbu krystalizačních útvarů, které se odrážejí ve vlastnostech konkrétního polymeru. Distribuce molekulové hmotnosti je rozhodující směrnicí pro tokové vlastnosti, které jsou důležité při jeho zpracování. V tenkých vrstvách jde o elastický a téměř průhledný plast, jehož čirost roste s rozvětveností makromolekul. Vzhledem k nepolárnímu charakteru má dobré bariérové vlastnosti pro polární rozpouštědla, vodu, zásady i kyseliny. Vykazuje ale špatné bariérové vlastnosti vůči plynům, olejům a tukům, které se částečně zlepšují s nárůstem hustoty. PE je bez zápachu, toxických látek a má vynikající elektroizolační a dielektrické vlastnosti. Všechny typy polyethylenů mají vysokou krystalinitu, což je vlastnost, která uvádí obsah krystalicky uspořádaných oblastí v semikrystalické soustavě. Výhodou vyšší krystalinity je zlepšení tuhosti, tvrdosti, pevnosti v tahu, neprůhlednosti, bariérových vlastností, a tepelné a chemické odolnosti. Nevýhodou zvýšené krystalinity je oproti tomu, snížení odolnosti proti nárazu a propustnosti [6].

### 1.2 Výroba a použití polyethylenu

Polyethylen se vyrábí polymerací ethylenu, jehož základní strukturální jednotkou je metylen – CH<sub>2</sub> –, vyskytující se jako lineární nasycený uhlovodíkový řetězec. Jde o málo reaktivní

plyn s nasládlou vůní, který je obsažen v zemním, koksárenském anebo břidlicovém plynu. Procesy výroby se liší podle typu vyráběného polymeru. Polyethylen s vysokou hustotou (HDPE) se vyrábí při nízkém tlaku (10–80 bar; 70–300 °C) úpravou zemního plynu, nebo katalytickým krakováním ropy do benzínu, zatímco polyethylen s nízkou hustotou (LDPE) se vyrábí při vysokém tlaku (1000–3000 bar; 80–300 °C) procesem polymerace volných radikálů [6, 7]. Zjednodušený proces vzniku polyethylenu je znázorněn na Obr. 1.



Obr. 1. Schéma polymerace PE [2]

Za nejekologičtější způsoby přípravy ethylenu se považuje dehydratace etylalkoholu, vyrobeného z cukrové třtiny, za vzniku bioethylenu. Současnými největšími výrobci polyethylenu jsou Lyondell Basell (Nizozemí), China Petroleum Engineering & Construction Corp (Čína), Dow (USA), SABIC (Saúdská Arábie) nebo Exxon (USA). Moderní syntézy PE jsou podporovány Ziegler-Nattovými katalyzátory na bázi titanu [6].

Jak už bylo uvedeno výše, způsob, jakým je polyethylen vyráběn, výrazně ovlivňuje jeho molekulovou strukturu, která je rozhodujícím faktorem pro konečné vlastnosti polymeru. Existují tři základní typy polyethylenu. Lineární HDPE s molekulovou hmotností 200000–500000 g/mol, rozvětvený LDPE s molekulovou hmotností 30000–50000 g/mol a ultravysokomolekulární polyethylen (UHMWPE) s molekulovou hmotností až 1500000 g/mol [7]. Mezi další, neméně důležité typy polyethylenu, patří středněhustotní polyethylen (MDPE), lineární nízkohustotní polyethylen (LLDPE) a zesít'ovaný polyethylen (XPE) [6].

LDPE je vysoce rozvětvený polymer s nízkou krystalinitou (okolo 40 %), vyšší flexibilitou a transparentností ve srovnání s jinými typy polyethylenů. Z těchto důvodů se proto většinou používá při výrobě archů a filmů. HDPE má lineárnější morfologii a tím i vyšší krystalinitu (60–80 %) a teplotu tání (130–135 °C) než LDPE (teplota tání 105–110 °C) [9]. LLDPE

se vyznačuje kratšími, nejednotně rozmístěnými postranními řetězci, které mu udělují lepší mechanické vlastnosti, vyšší teplotu tání (okolo 122 °C) a nižší průhlednost ve srovnání s LDPE [6].

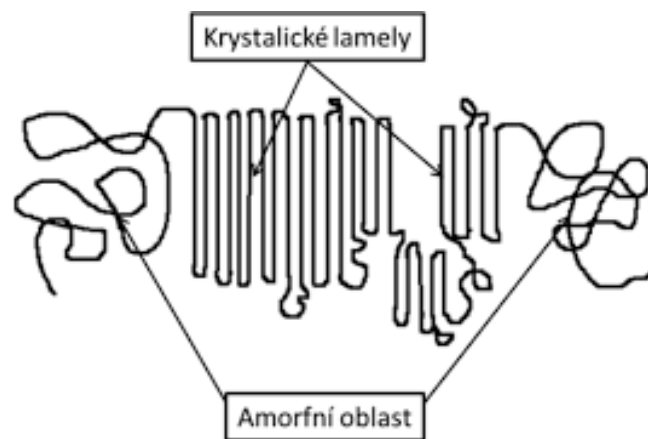
Různé typy polyethylenů, jsou vhodné pro rozdílné aplikace. Všechny typy jsou ale značně citlivé na působení UV záření, a proto se musí pro venkovní aplikace stabilizovat například přídavkem sazí. PE je jedním z nejrozšířenějších plastů na světě, který se využívá v několika průmyslových odvětvích (automobilový průmysl, elektro průmysl, obaly atd.) ve formě fólií, trubky, plastových dílů, tašek, izolačních plášťů kabelů, apod. [12]. Konkrétně, HDPE má využití při výrobě krabic na mléko, lahví na čisticí prostředky, hraček nebo nádrží na brzdovou kapalinu, zatímco LDPE nalezneme například při výrobě ohebných vík a fólií. Polyethyleny typu UHMWPE, kterými se bude práce nadále zabývat, jsou pak vzhledem k jejich vynikajícím kluzným vlastnostem využívány jako primární materiály pro součásti totálních kloubních náhrad [1, 9].

## 2 ULTRAVYSOKOMOLEKULÁRNÍ POLYETHLEN

Polyethylen s ultra vysokou molekulovou hmotností (UHMWPE, z anglického *ultra high molecular weight polyethylene*) je vysoce orientované termoplastické vlákno s vysokou krystalickou strukturou a krystalinitou více než 90 %. Jde o jedinečný polymer s vynikajícími fyzikálními a mechanickými vlastnostmi. Nejpozoruhodnější jsou jeho chemická inertnost, mazivost, odolnost proti nárazu a odolnost proti otěru. Tyto vlastnosti UHMWPE byly využívány už od padesátých let v celé řadě průmyslových aplikací včetně sběračů pro textilní stroje, běžců pro linky na plnění lahví, nárazníků a vleček pro lodě. Více než 90 % UHMWPE vyrobeného na světě využívá průmysl. V posledních 50ti letech se UHMWPE používá také v ortopedii jako kluzný ložiskový materiál v umělých kloubech [14].

### 2.1 Struktura a mechanické vlastnosti UHMWPE

UHMWPE používaný v ortopedických aplikacích nese často označení lékařský (*medical grade*) UHMWPE. Jedná se o lineární homopolymer, který se skládá z atomu vodíku a uhlíku. Řetězec pevného polymeru UHMWPE je tvořen spojením mnoha molekul plynného ethylenu  $C_2H_4$  za vzniku dlouhé molekuly se vzorcem  $(-C_2H_4-)_n$ , kde polymerační stupeň  $n$  dosahuje hodnot kolem 200000 [15]. Jinak řečeno, molekulární řetězec UHMWPE obsahuje až 400000 atomů uhlíku. Řetězce ale v konečném výsledku podléhají náhodné ukončovací reakci, díky čemuž dochází k velkému rozptylu délek vznikajících řetězců a v polymeru je tak vždy směs řetězců s různými délkami. Prášek nebo vločky UHMWPE jsou vysoce krystalické (60–75 %). Po roztavení a následné rekrytalizaci ale dlouhé polyethylenové řetězce inhibují uspořádání molekul do krystalových domén, krystalinita se sníží na 50–55 % a dojde ke vzniku krystalických lamel [16]. Na Obr. 2 je znázorněno uložení krystalických lamel v amorfních oblastech, které jim umožňuje komunikovat s okolními lamelami pomocí vazebných molekul. Lamely rozptylují viditelné světlo, takže UHMWPE má při pokojové teplotě bílý, neprůhledný vzhled, zatímco při teplotách nad teplotou tání lamel, kolem 137 °C, se stává průsvitným [1, 13].



Obr. 2. Schéma morfologie UHMWPE [1]

Díky této charakteristické struktuře má tento polymer velmi vysokou odolnost vůči otěru, nízký koeficient tření, a i značnou pevnost, houževnatost, odolnost proti únavě materiálu (odolnost vůči opakovanému zatěžování materiálu) a v neposlední řadě i velmi dobrou biokompatibilitu [15]. Kombinací všech těchto vlastností je UHMWPE nejvíce využívaným materiálem pro výrobu artikulačních vložek totálních kloubních náhrad. Pojem „artikulační“ zde značí kloubní spojení kostí [15].

## 2.2 Výroba UHMWPE

V roce 1955 byla ve firmě Ruhrchemie AG (Německo) zahájena komerční výroba UHMWPE pomocí Zieglerova procesu a v tomtéž roce byl i materiál poprvé uveden na veletrhu polymerů. Od tohoto roku je prášek UHMWPE dodnes vyráběn společností Ruhrchemie AG (v současnosti známé jako Celanese). Mimoto současnou produkci zajišťuje mnoho dalších výrobců, mezi které patří například firma Mitsubishi Chemical Advanced Materials nebo firma Polybeautify Sci-Tech [1, 11, 16, 17].

Hlavními surovinami pro výrobu UHMWPE je ethylen, který se za vhodně stanovených podmínek (koncentrace, tlaku, teploty) spojuje do extrémně dlouhých řetězců UHMWPE. Toto spojování do dlouhých řetězců je řízeno katalyzátory, které vedou reakci žádoucím směrem. Výroba UHMWPE je rozdělena do dvou základních kroků [1, 11, 13].

V prvním kroku je UHMWPE polymerizován z ethylenu do formy pryskyřičného prášku, jenž je tvořen zrny o velikosti zhruba 0,1 mm. Výrobu lékařského UHMWPE, který je ve formě vysoce čistého pryskyřičného prášku, se dříve zabývala společnost Celanese a vyráběla ji pod názvem Chirulen P. V současnosti vyrábí pryskyřici Typu 1 a Typu 2 s obchodními názvy GUR 1020 a GUR 1050. Zkratka GUR vznikla z počátečních písmenek

slov: Granular, UHMWPE a Ruhrchemie. Polymery GUR 1020 a GUR 1050 se od sebe liší molekulovou hmotností a délkou řetězce (GUR 1020 má 3500000 g/mol; GUR 1050 má 5000000 g/mol). Dříve firma Celanese zajišťovala i výrobu pryskyřic GUR 1120 a GUR 1150, kde číslice 1 na druhém místě značila obsah stearátu vápenatého v UHMWPE. Ten byl dříve využíván pro snadnější výrobu, jelikož působí jako aditivum, které zachycuje zbytkové složky katalyzátoru, které mohou potenciálně korodovat konverzní zařízení a působí také jako lubrikant a uvolňovací činidlo. Výroba těchto typů pryskyřic s přídavkem stearátu vápenatého byla v roce 2002 ukončena. Od roku 2009 je firmou Celanese dodávána prášková forma GUR 1020-E a 1050-E s obsahem vitamínu E. V současné době ale není firma Celanese jediným výrobcem tohoto pryskyřičného prášku a jeho produkce je zajišťována několika celosvětově působícími firmami [6, 15, 21].

V druhém kroku výroby je tzv. konsolidací již polymerovaný prášek UHMWPE přeměněn za vysokých teplot a tlaků na kompaktní materiál (desky, tyče nebo přímo tvar artikulační vložky implantátu). Tento krok výroby může do značné míry ovlivnit nadmolekulární strukturu polymeru i jeho fyzikální vlastnosti, a proto celý proces vyžaduje správnou kombinaci teploty, tlaku a času. Nyní jsou užívány čtyři základní technologie konsolidace [15, 17].

a) První technologie nazývána jako *lisování UHMWPE* spočívá v lisování prášku. V závislosti na velikosti lisu se vyrobená deska UHMWPE může pohybovat v rozmezí  $1 \times 2$  m až  $2 \times 4$  m s tloušťkou 30–80 mm. Tlakové a teplotní podmínky jsou obvykle nastaveny na přibližně 230 °C a 10 MPa a doba lisování může být až 24 hodin [22]. Produktem jsou velké desky UHMWPE, které se následně upravují na tyče, aby se usnadnily následné operace obrábění přímo výrobcí ortopedických implantátů. Konečný tvar základního materiálu UHMWPE dnes tedy není nutně diktován metodou konverze. Dnes jsou lisované desky GUR 1020 a GUR 1050 komerčně vyráběny společnostmi Orthoplastic (dříve známé jako Orthoplastics Medical) a MediTech, Celanese byl také výrobcem lisovaných UHMWPE, ale v roce 1994 zastavil výrobu procesem lisování [1, 16, 19, 20].

b) Druhá technologie, tzv. „*ram extrusion*“, je založena na slisování a extruzi prášku. Produktem jsou tyče o průměrech od 20–80 mm, ze kterých se pak finální výrobek získává jako v předešlém případě obráběním. Společnosti vyrábějící lékařský UHMWPE touto technologií jsou MediTech a Westlake plastics [15, 22, 24, 25].

c) Třetí technologií je lisování za horkého izostatického tlaku, tzv. „*HIPing*“. Tento proces na rozdíl od technologie lisování a ram extrusion zahrnuje aplikaci hydrostatického tlaku plynu při zvýšených teplotách [26]. Hlavním výrobcem UHMWPE touto technologií je firma Zimmer Biomet (USA), kterou je proces označován jako ArCom [27]. Výroba začíná vytvořením válcové tyče pomocí izostatického lisování za studena, které vytlačuje většinu vzduchu. Následně jsou tyče slisovány v peci HIP (*hot isostatic pressure*, horký izostatický tlak) v sáčku naplněném argonem, aby se zabránilo degradaci UHMWPE. Výsledný materiál tyče je izotropní a může být považován za lisovanou formu pryskyřice. Požadované implantáty jsou poté vyrobeny z „izoformovaného“ tyčového materiálu soustružením nebo frézováním [15, 26].

d) Jako poslední, čtvrtou technologií je tzv. „*přímé lisování*“ (DCM, *direct compression moulding*), někdy také nazývané síťové lisování. Při této výrobě je pryskyřičný prášek vtlačen do formy, která má tvar odpovídajícího finálního produktu a následně zahříván při řízeném tlaku. Tímto způsobem je pryskyřice převedena přímo na hotový produkt. Výhodou DCM je extrémně hladká povrchová úprava získaná úplnou absencí stop po obrábění na artikulační ploše. Kromě toho lze v případě potřeby dosáhnout i vyšších zpracovatelských tlaků. Přestože je tento proces pomalý, může být při něm dosaženo větší kontroly nad tlakem a teplotou než při běžném lisování, čímž se zlepšují vlastnosti materiálu implantátu [16].

Po výrobě musí být komponenty lékařského UHMWPE před distribucí zabaleny a sterilizovány.

## 2.3 Aplikace UHMWPE v ortopedické praxi

V posledních třiceti letech je ultravysokomolekulární polyethylen hlavním materiálem využívaným pro výrobu komponent kloubních endoprotéz, kde se používá jako artikulační materiál. U těchto ortopedických aplikací je kladen důraz především na odolnost, pevnost a stálost. Většinou jde o endoprotézy týkající se kloubů kyčelních a kolenních, výjimkou nejsou ale ani náhrady ramenních, hlezenních či loketních kloubů. První použití UHMWPE pak bylo zaznamenáno při výrobě jamek pro náhradu kyčelního kloubu a to v 60. letech 20. století [15, 28, 29].

### 2.3.1 Kolenní náhrady

Totální endoprotéza kolena začala jako koncept v polovině 19. století, kdy Jules P'Eau navrhl, že vytvořením umělých kloubů by se mohl obnovit pohyb v lidském kloubu.

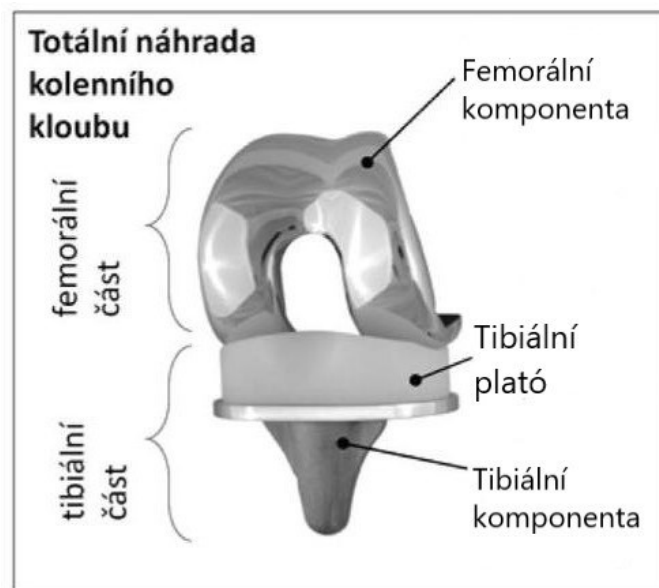


V 60. letech 20. století byl Frankem Gunstonem navržen design implantátu, ve kterém byl poprvé použit UHMWPE. V 70. letech dvacátého století následně došlo k dalším čtyřem adaptacím UHMWPE pro náhradu kolenního kloubu a v roce 1976 byla vytvořena první totální endoprotéza kolenního kloubu. Design této endoprotézy se skládal z jediné kovové femorální komponenty (*femur*, kost stehenní) s dlouhým dříkem do stehenní kosti artikulující s tibiální komponentou (*tibia*, kost lýtková) z UHMWPE. Tyto konstrukce vyvinuté v 70. letech jsou stále základem většiny kolenních endoprotéz, které se používají dodnes. Náhrada kolenního kloubu je dnes obecně považována za účinnou a nákladově efektivní léčbu posledního stádia artrózy kolene (postižení kloubních ploch, a především chrupavek mezi kostí stehenní a holenní) [6, 14, 30].

Současná artroplastika kolenního kloubu zahrnuje širokou škálu chirurgických zákroků. Pojmem artroplastika rozumíme operaci k obnovení funkce kloubu, nejčastěji formou kloubní endoprotézy. Podle míry poškození kolenního kloubu mohou být provedeny celkové nebo částečné náhrady, v obou případech hraje komponenta z UHMWPE primární roli, a může být umístěna naproti kovové komponentě, nebo v některých případech naproti chrupavce [6].

Většina dnešních kolenních endoprotéz je složena ze tří částí, které jsou uvedené na Obr. 3.

- Femorální komponenta – z keramického nebo kovového materiálu.
- Tibiální komponenta – vyrobena obvykle z titanu a fixována kostním cementem.
- Tibiální plató – komponenta z UHMWPE s kluzným povrchem, umístěná mezi femorální a tibiální částí [28].



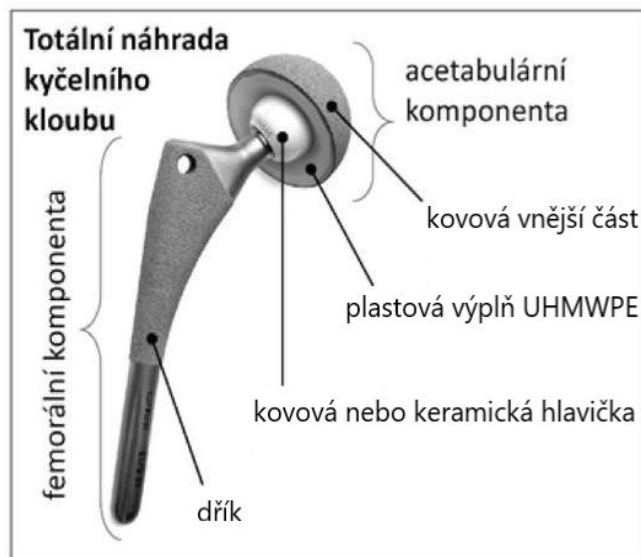
Obr. 3. Totální náhrada kolenního kloubu [31]

### 2.3.2 Kyčelní náhrady

Náhrady kyčelního kloubu se začaly využívat v běžné praxi na konci 60. let minulého století. Původní design "dvojitého šálku" navržený v roce 1958 sirem Johnem Charleym napodoboval přirozený kloub. Jamka kyčelního kloubu (*acetabulum*) byla nahrazena tenkou skořápkou polytetrafluorethylenu (PTFE) a povrch hlavičky kosti stehenní (*caput femoris*) byl nahrazen kuličkou z PTFE. Celkový design prošel ještě několika změnami a finální verze byla roku 1960 poprvé zavedena klinicky. Až v roce 1962 došlo k použití UHMWPE při výrobě totální endoprotézy kyčle a jejímu klinickému zavedení. Toto datum je pak považováno za počátek éry moderní endoprotetiky a v dnešní době patří k nejrozšířenějším kloubním náhradám [32, 33].

Každý implantát se skládá ze dvou částí uvedených na Obr. 4.

- Acetabulární komponenta – složena z kovové vnější části a plastové výplně UHMWPE, která je v přímém styku s hlavičkou. Tato komponenta nahrazuje kloubní jamku [28, 34].
- Femorální komponenta – složena z hlavičky a dříku, kdy hlavička je kovová nebo keramická. Nahrazuje krček a hlavičku stehenní kosti [28, 34].



Obr. 4. Totální náhrada kyčelního kloubu [31]

V posledním desetiletí se přešlo k trendu používání femorálních hlav s větším průměrem. Podle studií [25, 35] zvýšená velikost femorálních hlav snížila počet případů dislokace (vykloubení) po náhradě kyčelního kloubu, jelikož větší hlavy umožňují větší rozsah pohybu před tím, než dojde k tzv. femoroacetabulárnímu impingementu, což je postižení kyčelního kloubu, ke kterému dochází nikoli následkem statické zátěže, ale následkem pohybu. Příčinou je nesprávný tvar, resp. orientace artikulujících ploch [28, 29].

## 2.4 Problematika využívání UHMWPE *in vivo*

Implantáty musí být koncipovány tak, aby se co nejvíce minimalizovaly negativní účinky spojené se zaváděním cizího materiálu do těla, a aby měly co nejdelší životnost. Úspěch celé implantace a funkčnosti náhrady záleží na mnoha faktorech jako je tvar a materiál endoprotézy, kvalita kostí, typ fixace implantátu, volba operační techniky, pooperační péče a rehabilitace, a nakonec i na zvolené cílové skupině pacientů [36].

### 2.4.1 Faktory ovlivňující funkčnost náhrady

Od svého uvedení na trh zůstává UHMWPE nejčastěji používaným ložiskovým materiálem v kloubních náhradách. Ze všech součástí kloubní náhrady je nejvíce zatěžovanou částí a zároveň i nejslabším článkem, a proto jeho kvalita a míra opotřebení udává životnost celé náhrady. Z materiálového hlediska existují dva hlavní faktory způsobující selhání polyethylenové komponenty a tím i celé náhrady. Prvním faktorem je uvolňování částic tzv. otěr a druhým faktorem je delaminační opotřebení v důsledku oxidace [14, 36].

- Otěr materiálu vzniká při vzájemné artikulaci polymerní a kovové či keramické části kloubní náhrady. Následkem otěru se začnou z povrchu polymeru uvolňovat mikroskopické částice, které se uvolňují do okolí kloubní náhrady. Tyto částice aktivují kaskádu imunitních reakcí, jejichž výsledkem je aktivace osteoklastů, následná osteolýza a v konečném důsledku uvolnění implantátu [6, 14].
- Oxidativní degradace UHMWPE vede k oxidační nestabilitě, která ohrožuje životnost kloubní náhrady v důsledku snížení důležitých mechanických vlastností, včetně únavy a odolnosti proti opotřebení [37]. Je způsobena reakcí polymeru s kyslíkem nebo jeho reaktivními sloučeninami, přičemž dochází ke štěpení polymerních řetězců. Oxidace je úzce spojena se sterilizační metodou. UHMWPE sterilizovaný ethylenoxidem neoxiduje, zatímco při sterilizaci pomocí vysokoenergetického záření ve vzduchu (např.  $\gamma$  záření) vykazuje vysokou úroveň oxidace. Oxidace po vysokoenergetickém zpracování má za následek štěpení řetězců v UHMWPE, čímž se snižuje molekulová hmotnost a mechanické vlastnosti nosných povrchů, což v konečném důsledku představuje velký problém z hlediska křehkosti a životnosti polymerních povrchů [37]. Dalším problémem je, že oxidační degradace probíhá i během skladování, a i po implantaci v těle [6, 14].

Jako další příčiny selhání implantátu lze uvést nemateriálové faktory, například alergickou reakci, která může být během procesu implantace a následné rekonvalescence vyvolána antibiotiky, anestetiky, či jinými léky nebo kovovými součástmi endoprotézy a dále celkové odmítnutí endoprotézy, kdy imunitní systém zaútočí na cizí materiál vložený do těla, což vede k zánětlivé reakci [6].

### 3 MODIFIKACE UHMWPE

Pomocí modifikací dokážeme významně ovlivnit strukturu a vlastnosti základního polymeru UHMWPE. Aby byla zachována biokompatibilita nelze do samotného UHMWPE přidat síťovací činidla či umělé stabilizátory, a proto se materiál upravuje ozařováním, tepelnými úpravami a na závěr se vždy sterilizuje. Ozářením ionizujícím zářením, za vhodných podmínek, dojde k síťování polymeru neboli propojení molekul do trojrozměrné sítě. Tímto síťováním se dosáhne zvýšení odolnosti vůči otěru a následnou tepelnou úpravou se eliminují zbytkové radikály po ozáření, které by urychlovaly oxidativní degradaci a zakončení proběhne sterilizací [1, 15].

I přes to, že základní polymery UHMWPE jsou si navzájem strukturou a vlastnostmi velmi podobné, existuje široká škála různých typů UHMWPE s odlišnými vlastnostmi. Ke vzniku těchto rozdílných typů dochází modifikací základního polymeru a dle těchto modifikačních procesů a způsobu sterilizace se UHMWPE rozděluje do tří základních generací [15, 16].

#### 3.1 První generace UHMWPE

První generace se úspěšně používaly v kloubních náhradách zhruba od 70. do 90. let minulého století, kdy byl využíván pouze sterilizovaný UHMWPE bez dalších modifikací struktury a často se označoval jako konvenční UHMWPE. Sterilizace byla původně chemického typu například parami formaldehydu. Tento postup byl hygieniky odmítnut z hlediska nedostačující likvidace sporulujících mikroorganismů. Pro zlepšení kvality sterilizace byla zavedena technologie zahrnující ozáření komponent 25–40 kGy za plného přístupu vzduchu. Po určité době se ale ukázalo, že tato metoda způsobuje okamžitou i dlouhodobou oxidativní degradaci UHMWPE. Oba tyto procesy jsou spojeny se zhoršením odolnosti vůči otěru a dalších mechanických vlastností, což se v konečném důsledku projeví snížením životnosti kloubních náhrad. Další vývoj tedy vedl k modifikaci struktury UHMWPE tak, aby se mechanické vlastnosti a odolnost vůči otěru zvýšily [1, 6, 15, 38].

#### 3.2 Druhá generace UHMWPE

Při výrobě UHMWPE druhé generace bylo hlavním cílem zvýšení odolnosti vůči otěru a oxidativní degradaci při udržení stávajících mechanických vlastností první generace. K získání takového materiálu bylo potřeba provést modifikaci struktury, která by takové zvýšení odolnosti zapříčinila. V chemii bylo v té době již dobře známo, že proces síťování, vyvolaný ozařováním, měl potenciál zvýšit odolnost proti opotřebení. Proto byly koncem

devadesátých let navrženy zesíťované UHMWPE, u kterých se modifikační úpravy prováděly působením ionizujícího záření s následnou tepelnou úpravou a sterilizací [2, 10, 11, 14].

V prvním kroku dochází k ozáření pomocí gama paprsků nebo urychlených elektronů. Tyto typy ozáření vedou k vytvoření příčných kovalentních vazeb mezi jednotlivými molekulami polymeru a tím k síťování polymerních řetězců tzv. cross-linking. Síťováním stoupá molekulová hmotnost a mírně klesají základní mechanické vlastnosti, jako je pevnost, tažnost a houževnatost. Velikost radiační dávky při ozařování pak určuje stupeň síťování, podle kterého rozlišujeme dva typy polyethylenu – mírně síťovaný a vysoce síťovaný [1, 11, 14, 35].

Síťování UHMWPE pomocí ionizujícího záření sebou nese ale jen výhody. Po ukončení ozařování zůstává v materiálu část rozštěpených molekul ve formě zbytkových radikálů, které mohou reagovat se vzdušným kyslíkem a tím způsobovat oxidativní degradaci [14]. Proto je pro zachování mechanických vlastností nezbytné odstranit tyto volné radikály zachycené v krystalické fázi.

U UHMWPE 2. generace se odstranění provádí pomocí tepelných úprav bezprostředně ihned po ozařování, přičemž jsou využívány dva typy tepelných úprav [39]:

1) *Remelting* (tavení) – zahřátí na teplotu 150 °C, což odpovídá teplotě těsně nad teplotou tání polymeru (138–141 °C). Při tomto procesu lze odstranit všechny radikály zachycené v krystalické fázi, ale zároveň dochází ke snížení krystalinity, což vede ke snížení únavové odolnosti ve srovnání s UHMWPE 1. generace [14, 38].

2) *Annealing* (zahřívání) – zahřátí polymeru těsně pod teplotu tání (přibližně 120 °C) [14], kdy nedochází k zásadnímu zhoršení mechanických vlastností jako u remeltingu, ale za cenu neúplného odstranění všech radikálů [1].

Jelikož by u annealingu mohl oxidační proces v důsledku neúplného odstranění radikálů probíhat během skladování a *in vivo* po implantaci, dává většina producentů UHMWPE 2. generace přednost remeltingu [1, 14].

Posledním krokem při výrobě je sterilizace. Ta je u implantátů nezbytná, a proto je součástí výroby u všech generací UHMWPE. Kromě sterilizace pomocí gama záření, která má však negativní dopady, jak již bylo uvedeno u UHMWPE 1. generace, lze použít další dva modernější přístupy. Sterilizaci pomocí ethylenoxidu nebo sterilizaci pomocí plazmy. Oba

tyto přístupy neovlivňují vlastnosti materiálu a oproti sterilizaci gama zářením mají velkou výhodu, protože po nich nezůstávají zbytkové radikály [6, 15].

Díky svým vlastnostem postupně vytlačil v případě totálních endoprotéz kyčelního kloubu UHMWPE 2. generace v USA i Evropě standartní UHMWPE 1. generace [15].

### 3.2.1 Mírně síťovaný UHMWPE

Obecně platí, že konvenční UHMWPE vykazuje dobrou odolnost proti oxidaci a únavě, ale má nízkou odolnost proti opotřebení. Během výroby mírně síťovaného (*moderately crosslinked*) UHMWPE je polymer vystaven radiační dávce záření kolem 50 kGy, což odpovídá dávce gama záření, která se používala při starších typech sterilizace. Nejde tedy úplně o cílenou modifikaci a můžeme říct, že většina starších typů UHMWPE byla vlastně mírně síťovaná. V současnosti se výrobní postupy mezi různými polyethylenovými vložkami dostupnými na trhu liší. Tyto rozdíly v ozařovací dávce, typu tepelného zpracování a sterilizační metodě ovlivňují biomechanické vlastnosti, a to vede ke vzniku UHMWPE s rozdílnými výsledky a profily opotřebení [14, 40].

### 3.2.2 Vysoce síťovaný UHMWPE

U vysoce síťovaného (*highly crosslinked*) UHMWPE je použita vyšší dávka záření než u mírně síťovaného, a to od 50 do 100 kGy. Taková dávka již odpovídá cílené modifikaci polymeru pomocí záření. Podle tepelného zpracování rozlišujeme dva různé typy vysoce síťovaného UHMWPE, které vykazují rozdílné vlastnosti. Při zahřátí nad teplotu tání označujeme polymerní materiál jako přetavený a při zahřátí těsně pod teplotu tání uvádíme materiál jako teplotně upravený (*annealing*). Přetavený vysoce síťovaný UHMWPE vykazuje dobrou odolnost proti oxidaci a opotřebení, ale má špatné únavové vlastnosti. Oproti tomu teplotně upravený vysoce síťovaný UHMWPE má dobrou odolnost proti únavě a opotřebení, ale špatnou proti oxidaci [14, 40, 41].

Existují dva postupy, kterými se UHMWPE 2. generace ozařuje za účelem síťování – standardní a sekvenční ozařování. Rozdíl mezi nimi spočívá ve způsobu provedení ozáření, jelikož celková radiační dávka je u obou metod stejná. Při standardním ozařování je UHMWPE ozářen určitou dávkou a následuje tepelná úprava pomocí *remeltingu* nebo pomocí *annealingu*. Při sekvenčním ozařování je polymer ozářen ve třech krocích, přičemž po každém kroku následuje teplotní úprava pomocí *annealingu*. Podle autorů procesu sekvenčního ozařování by měly být mechanické vlastnosti lepší než

u UHMWPE po standardním ozáření a oxidační stabilita po sekvenčním ozáření by měla být dostatečná, v důsledku třech teplotních úprav pomocí annealingu [28].

Sekvenční síťování UHMWPE se dostalo do výroby i klinické praxe, ale na základě rozsáhlé experimentální studie se dospělo 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 zesíťovaného UHMWPE druhé generace [24, 39].

### 3.3 Třetí generace UHMWPE

V současnosti se nejvíce vyvíjí a studuje třetí generace UHMWPE. Hlavním smyslem při výrobě je vyhnout se tepelné úpravě pomocí remeltingu, která zhoršuje mechanické vlastnosti polymeru, ale přitom zachovat vyšší odolnost vůči otěru i oxidační degradaci, které jsou charakteristické pro UHMWPE první generace. Jelikož samotným sekvenčním ozařováním nedochází k vylepšení mechanických vlastností bez snížení odolnosti vůči oxidaci, byl pro vývoj třetí generace UHMWPE použit antioxidant jako příměs do materiálu za účelem zlepšení únavových vlastností a oxidační stability. V současnosti je nejvyužívanějším antioxidantem pro medicínální UHMWPE biokompatibilní vitamin E neboli  $\alpha$ -tokoferol. Jeho hlavní úlohou je eliminovat zbytkové radikály a tím odstranit nutnost použití remeltingu pro jejich likvidaci. Odolnost vůči síťování polymeru je závislá na způsobu ozařování a koncentraci přidaného vitaminu E. Při nastavení vhodných podmínek (koncentrace vitaminu E, radiační dávka, dávková rychlost aj.) lze dosáhnout požadovaných vlastností UHMWPE pro danou aplikaci (vysoká odolnost vůči otěru, vysoká odolnost vůči oxidaci, vyvážené mechanické vlastnosti). K výrobě UHMWPE 3. generace existují celkem 3 postupy [6, 28, 43, 44].

#### 3.3.1 Sekvenční ozařování UHMWPE

Jak už bylo uvedeno při srovnání standardního a sekvenčního ozařování, spočívá tento postup výroby v rozdělení celkové radiační dávky a celkové tepelné úpravy do tří kroků. Tepelná úprava je mírnější, protože je založena na ohřátí polymeru těsně pod teplotu tání (annealing). Mechanické vlastnosti jsou zachovány na úrovni panenského polymeru, ale není zaručeno odstranění veškerých zbytkových radikálů. Toto několikastupňové ozařování bylo vyvinuto za účelem dosažení vyváženého mechanického výkonu a odolnosti proti oxidaci [3, 40, 42].



### 3.3.2 UHMWPE s vitamínem E

K nárůstu mezinárodního zájmu o vývoj vitamínu E jako antioxidantu pro UHMWPE lékařské kvality, došlo během posledních 15 let. První vědecké práce na toto téma z Japonska [46] a Rakouska [47, 48] se začaly objevovat ve vědecké literatuře v letech 1999 až 2002, ale nedávný nárůst povědomí o vitamínu E v ortopedii lze připisat úsilí prof. Luigiho Costy a jeho spolupracovníků na univerzitě v Turíně, kteří v září 2003 zorganizovali první mezinárodní setkání věnované zlepšení UHMWPE pro totální kloubní náhrady. Před shromážděním odborníků z celého světa prof. Costa ukázal, jak mohou být základní chemické reakce vedoucí k oxidaci UHMWPE (sterilizovaného gama zářením) účinně blokovány vhodným antioxidantem, a doporučil vitamín E jako vhodného kandidáta pro použití v ortopedickém UHMWPE [49]. Vitamín E je nepolární látka, nerozpustná v polárním vodném prostředí, a naopak dobře rozpustná v nepolárních polyolefinech (mezi které patří i UHMWPE). Začleněním vitamínu E do UHMWPE dochází ke zvýšení odolnosti polymeru proti oxidaci. Tato schopnost vitamínu E, ochránit UHMWPE proti oxidaci, pochází z jeho fenolické hydroxylové skupiny, která daruje proton schopný reagovat a kombinovat se s volnými radikály vytvořenými při oxidaci polynenasycených mastných kyselin. Tímto poskytnutím protonu dojde k blokování řetězové reakce radikálů a tím k omezení oxidační kaskády UHMWPE. Smícháním vitamínu E s UHMWPE ale nedochází jen ke zlepšení vlastností. Za hlavní nevýhodu je považována zvýšená odolnost této směsi vůči síťování zářením, která závisí na způsobu ozařování a koncentraci antioxidantu. Existují dvě metody pro začlenění vitamínu E do UHMWPE. Jedná se o smíchání vitamínu E s UHMWPE a dopování UHMWPE vitamínem E, jak je schematicky uvedeno na Obr. 5 [49, 50].

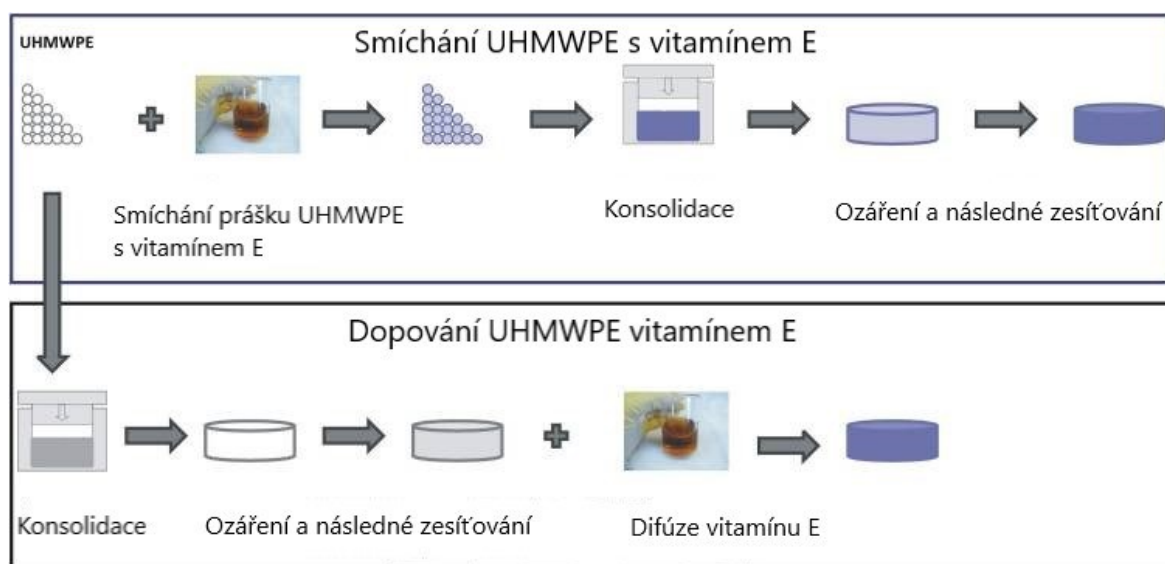
#### 3.3.2.1 Smíchání UHMWPE s vitamínem E

První metoda výroby UHMWPE smíchaného s vitamínem E zahrnuje tři hlavní kroky. Prvním krokem je smíchání prášku UHMWPE s určitým množstvím vitamínu E (používá se cca 1000 ppm, tj. 0,1 %) před konsolidací, což vede k homogenní distribuci vitamínu E v polyethylenové komponentě [51]. Po konsolidaci je směs síťována pomocí ionizujícího záření. Přítomnost vitamínu E během ozařování chrání polymer před oxidací, ale snižuje účinnost síťování. Proto musí být koncentrace vitamínu E a následná dávka záření optimalizovány tak, aby se dosáhlo UHMWPE odolného současně vůči opotřebení i oxidaci.

Následná tepelná úprava je mírnější než u předešlých typů UHMWPE. Posledním krokem je sterilizace, která je shodná se sterilizací u UHMWPE 2. generace [1, 33, 45, 48].

### 3.3.2.2 Dopování UHMWPE vitamínem E

Druhou metodou začlenění vitamínu E do polyethylenové vložky je difúze vitamínu E do UHMWPE po síťování. Hlavním cílem této metody je dostat dostatek vitamínu E do součástí implantátu, aby byl materiál chráněn před dlouhodobou oxidací. Zásadní rozdíl oproti smíchání UHMWPE s vitamínem E je již v prvním kroku, kdy se UHMWPE pouze ozáří. V druhém kroku je zesíťovaný polymer ponořen do roztoku vitamínu E zahřátého na vysokou teplotu. Při daných podmínkách dojde k difúzi vitamínu dovnitř polymeru a vycytání zbytkových radikálů. Hlavní výhodou dopování je vyšší účinnost síťování polymeru, která je dána nepřítomností vitamínu E při ozařování. Díky tomu nedochází ke snižování účinnosti síťování a může být do materiálu začleněno větší množství vitamínu E. Nevýhodou však je, že polymer zůstává nechráněný proti oxidaci během ozařování a při skladování, dokud není začleněn vitamín E. Další nevýhodou je pak nutnost tepelného ozáření, aby došlo k homogenizaci antioxidantu v polyethylenové vložce [6, 44, 51].



Obr. 5. Schéma výroby UHMWPE smíchaného a dopovaného vitamínem E [44]

### 3.3.3 Vysokotlaký UHMWPE

Další technologií pro modifikaci UHMWPE je vytvoření vysokotlakého (*high pressure*) UHMWPE. Principem je zahřátí semikrystalického polymeru UHMWPE na teplotu přesahující jeho teplotu tání, vystavení hydrostatickému tlaku a následné ochlazení na

teplotu, při které je schopen krystalizovat pod zvýšeným tlakem. Účelem je získání polymeru s lepšími mechanickými vlastnostmi. Příkladem vysokotlakého, krystalizovaného UHMWPE je Hylamer. Ačkoliv výsledný UHMWPE vykazuje zlepšené mechanické vlastnosti a odolnost proti šíření únavových trhlin, je jeho průměrná životnost u ortopedických náhrad kratší [6, 52].

### 3.4 Sterilizace UHMWPE

Při zlepšování vlastnosti UHMWPE a zvyšování jeho životnosti je kromě modifikací taktéž důležité zaměřit se na vývoj procesů jeho sterilizace. Energie použitá při sterilizačních procesech indukuje rychlé stárnutí, oxidaci a další povrchové jevy, které vedou ke křehkosti materiálu a oxidativní degradaci. Sterilizační procesy mohou být rozděleny na chemické a fyzikální. Chemická sterilizace může být s kapalnými nebo plynnými materiály, jako je ethylenoxid a plynné plazma. Fyzikální metody jsou na druhé straně založeny na vysoké teplotě nebo tlaku, jako je ionizující záření, gama záření, ultrafialové světlo a jiné. V současné době mnoho výrobců upouští od konvenčního gama záření a začínají se nejčastěji používat metody sterilizace ethylenoxidem (EtO), plazmatem peroxidu vodíku (HPP) a parním autoklávováním. Vědci se snaží neustále zlepšovat vlastnosti UHMWPE pomocí změn geometrie, modifikací a začlenění léčiv. Z důvodu těchto neustálých změn je výzkum vlivů různých procesů sterilizace neustálou výzvou. I přes několik studií není zatím známo, která z uvedených metod, s ohledem na dlouhodobé účinky na pacienty, je nejvhodnější [66, 67, 68].

#### 3.4.1 Sterilizace parním autoklávováním

Sterilizace autoklávem je jednou z nejběžnějších technik, které zajišťují úplnou dekontaminaci rychlým, ekonomickým a spolehlivým způsobem. Autokláv se skládá z tlakové komory s vodní párou, která dosahuje teploty 134 °C, do které je vložen materiál, který má být sterilizován. Celý proces probíhá v cyklech a ve vymezeném časovém úseku. Nevýhodou je, že polymery jsou termosenzitivní a jejich řetězce se mohou rozkládat hydrolýzou nebo ztrácet stabilitu během aseptických cyklů, což ohrožuje aplikaci v kloubní artroplastice [53].

#### 3.4.2 Sterilizace ethylenoxidem

Další technikou, která je dlouhodobě používaná k neutralizaci bakterií, virů a spór v produktech citlivých na teplo je sterilizace ethylenoxidem (EtO). Tento proces probíhá

plynnou difuzí směsi ethylenoxidu a oxidu uhličitého v blízkosti sterilizovaných povrchů po stanovenou dobu. Ke sterilizaci dochází obvykle během několika hodin a účinnost závisí na podmínkách, tzn. vlhkosti, času a teplotě. Polymery s nízkou teplotou tání mohou být sterilizovány touto technikou pouze, pokud je následně provedeno provzdušňování, aby bylo zaručeno úplné uvolnění zbytkového plynu, který produkuje nežádoucí toxický odpad. Dalším problémem může být vznik nežádoucích fyzikálně-chemických modifikací. Práce s EtO také vyžaduje vysoké bezpečnostní standardy a vysoké náklady, což omezuje jeho použití ve většině běžných laboratorních zařízení [4, 53].

### 3.4.3 Sterilizace plazmatu

Populární alternativou v posledních letech je nízkoteplotní plazmový proces, který se často nazývá metoda studeného plazmatu. Jedná se o rychlý a čistý proces, který je provozován v širokém rozsahu teplot, včetně teploty pokojové. Při procesu dochází k expozici vzorku reaktivním druhům generovaným plynovou ionizací s následnou eliminací patogenů. Plazma je generováno radiofrekvenčním zdrojem, přičemž biocidní účinek nastává v důsledku tvorby reaktivních druhů, které napadají nukleofilní místa v mikroorganismech a inaktivují je. Při tomto procesu je plazma považováno za komplementární detoxikační činidlo k hlavnímu činidlu, kterým je peroxid vodíku. Sterilizace plazmatem je rychlá a nezpůsobuje žádnou následnou toxicitu. Nevýhodou však je selektivní modifikace, která je vyvolána plazmatem v semikrystalických materiálech. Dochází k vyšší míře leptání v amorfních oblastech a tím se zvyšuje povrchová krystalinita [53, 54].

## 4 PRODLUŽOVÁNÍ ŽIVOTNOSTI A VLASTNOSTI UHMWPE

Se zlepšením kvality života a rychlým rozvojem lékařského průmyslu je kladen velký nárok na funkčnost a životnost umělých kloubních náhrad. Kromě odolnosti proti opotřebením, oxidační stability a mechanické výkonnosti je zásadní i antimikrobiální odolnost, aby došlo k co největšímu snížení pravděpodobnosti infekce, která je poměrně častým jevem při interakci kloubní náhrady s okolními tkáněmi. Jako hlavní příčiny selhání implantátu se uvádí aseptické uvolnění tvořící 28–30 % případů a infekce, která se podílí na selhání funkce implantátu z 15–20 %. Výsledky mnoha klinických a preklinických studií prokázaly, že kombinace materiálu implantátu spolu s jeho designem (velikost, topografie, povrchová úprava) je určující pro jeho náchylnost k infekci. Hlavní příčinou vzniku infekce je buněčná adheze a následný vznik biofilmu, který představuje biologicky aktivní matici pro buňky a hlavní formu mikrobiálního života. Za účelem zamezení této tvorby biofilmů, byly studovány různé metody a strategie pro kontrolované dodávání léčiv, které by byly schopny se uvolňovat po delší dobu. UHMWPE může být upraven pro distribuci léčiva, aniž by bylo ohroženo mechanické a tribologické chování, a proto je atraktivním materiálem pro začlenění antibakteriálních a protizánětlivých látek. Ideální antibakteriální povrch by měl mít antibakteriální účinky vůči širokému spektru mikroorganismů, nízkou lokální nebo systémovou toxicitu a zároveň by měl podporovat hojení kostí. Mezi další vlastnosti, které jsou vítané, patří cenová dostupnost, optimální zpracovatelnost a snadná manipulace [50, 51, 52].

Další kroky vývoje UHMWPE směřovaly k výrobě kompozitů vyztužených různými výplňovými materiály. Cílem bylo zlepšení pevnosti současných komponent UHMWPE v celkové kloubní artroplastice, aniž by byly obětovány jejich další vynikající vlastnosti, jako je biokompatibilita, chemická stabilita a odolnost proti opotřebením. Už v roce 1970 byly pro ortopedické implantáty zvažovány kompozity vyztužené uhlíkovými vlákny (*carbon fibre reinforced*) CFR-UHMWPE, a dokonce byly i komerčně zavedeny firmou Zimmer. Tyto kompozity s uhlíkovými vlákny byly klinicky využívány až do roku 1980. Další vývoj vedl k vytvoření kompozitů z UHMWPE posílených nanočásticemi hydroxyapatitu (HA) pro bioaktivní aplikace, jako jsou kostní náhrady. V posledním desetiletí představují potenciální pokrok v biomateriálech moderní kompozity UHMWPE na bázi uhlíku, jako jsou uhlíkové nanotrubičky (*carbon nano tubes*, CNT) a grafen [58, 59].

Při celkovém zlepšování vlastností UHMWPE bylo prokázáno, že zásadně závisí na funkci, kterou bude v náhradách plnit, což se odvíjí od typu náhrady. Crosslinked-UHMWPE se ukázal jako slibný materiál pro totální artroplastiku kyčle ve srovnání s konvenčním UHMWPE. V totální kolenní náhradě však tento materiál neprokázal stejný výkon, což je způsobeno více směrnými cyklickými pohyby kolena v kombinaci se snížením mechanických vlastností a únavové odolnosti pozorované u zesíťovaného UHMWPE. Konvenční UHMWPE byl proto shledán vhodnější volbou pro výrobu artikulační komponenty kolenní náhrady a zůstává spolu s UHMWPE s vitamínem E preferovanou volbou materiálu pro tento účel [59].

Následující kapitoly shrnují nové trendy, kterými se výzkum modifikací UHMWPE ubírá, a které mají velký potenciál pro budoucí aplikaci v klinické praxi.

## 4.1 Začlenění léčivých látek do UHMWPE

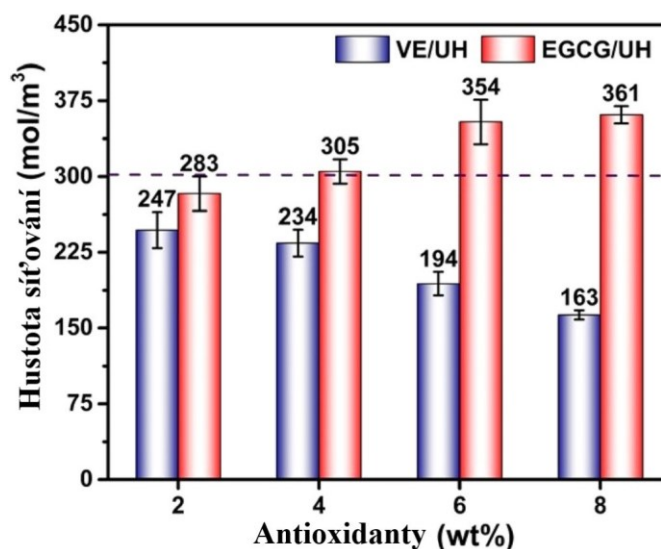
Inovativní metody výroby implantátů s antibakteriálními vlastnostmi, pomocí začlenění léků, jsou velmi žádoucí a těží z cíleného účinku na místo infekce. UHMWPE s obsahem antibiotik byl vyroben začleněním vysoce excentrických antibiotických klastrů. Navzdory dobrému antibakteriálnímu účinku *in vivo* existují i vedlejší toxické účinky způsobené nadměrným uvolňováním antibiotik spojených s výskytem rezistentních bakterií. Jako výhodné se ukázalo začlenění čajových polyfenolů do UHMWPE, které jsou schopny vykazovat antibakteriální aktivitu. Ačkoli byly získány pozitivní výsledky, tento druh technologie je stále ve fázi předklinického testování [6, 56, 60].

### 4.1.1 UHMWPE s čajovými polyfenoly a chemickým síťováním

I přes to, že vitamín E zlepšuje oxidační stabilitu UHMWPE nese s sebou i negativní vlastnost, a to, že snižuje účinnost síťování a omezuje jeho použití při vysoké koncentraci. Z tohoto důvodu se vědci zaměřili na hledání antioxidantu, který bude zlepšovat oxidační stabilitu UHMWPE a zároveň nebude mít negativní vlastnosti na zpracování materiálu. Jako vhodné pro tento účel se ukázaly čajové polyfenoly, co jsou přírodní účinné látky extrahované z čajovníků. Jsou široce dostupné jako antioxidanty v různých oblastech, např. konzervace potravin, zdravotní péče a kosmetika. Díky několika hydroxylovým skupinám na aromatických kruzích jsou čajové polyfenoly schopny snadněji darovat protony než vitamin E, a tím vykazovat silnější oxidační stabilitu. Oproti vitamínu E vykazují při vyšším procentu zastoupení i vyšší hustotu síťování, jak je znázorněno na Obr. 6, kde zkratka

VE/UH značí UHMWPE s vitamínem E a zkratka EGCG/UH značí UHMWPE s epigalokatechin galátem. Další výhodou oproti vitaminu E je jejich schopnost bakteriostáze.

Takto stabilizovaný UHMWPE je připravován smícháním čajového polyfenolu epigalokatechin galátu (EGCG) s chemickým iniciátorem P130, který je při výrobě použit právě za účelem zvýšení hustoty síťování. Tímto chemickým síťováním je docílena možnost optimalizace hustoty síťování pomocí kontroly obsahu peroxidu. Po smíchání a tepelné konsolidaci jsou vytvořeny fyzikální sítě, které jsou následně chemickým iniciátorem síťovány. Dojde tak k imobilizaci čajových polyfenolů na řetězcích UHMWPE chemickou reakcí, což umožňuje regulaci uvolňování čajových polyfenolů a tím řízenou bakteriostázi. Výsledný materiál vykazuje tedy nejen vysokou hustotu síťování, která se zvyšující se koncentrací antioxidantů ještě roste, ale také pozoruhodnou oxidační odolnost a vynikající antibakteriální vlastnosti. Díky těmto zajímavým vlastnostem jsou vysoce síťované směsi čajových polyfenolů s UHMWPE slibným materiálem pro aplikaci kloubních náhradách [51, 56, 55].



Obr. 6. Hustota síťování VE/UH a EGCG/UH [61]

## 4.2 Začlenění léčivých látek do UHMWPE s povrchovou úpravou

Při dalších studiích bylo zjištěno, že UHMWPE obsahující čajové polyfenoly bez úpravy povrchu uvolňuje epigalokatechin galát rychle a krátkodobě bez dlouhodobé stability uvolňování. Z tohoto důvodu se další výzkumy zaměřovaly především na vhodnou úpravou povrchu a použití resorbovatelných polymerů nesoucích léčivo. Cílem bylo vytvořit strukturu, která bude schopna léčivo uvolňovat dlouhodobě [55].

Testováním a studii byly objeveny následující dva způsoby úpravy povrchu, které jsou fotograficky znázorněny na Obr. 7.

a) Elektrostatický nástřik

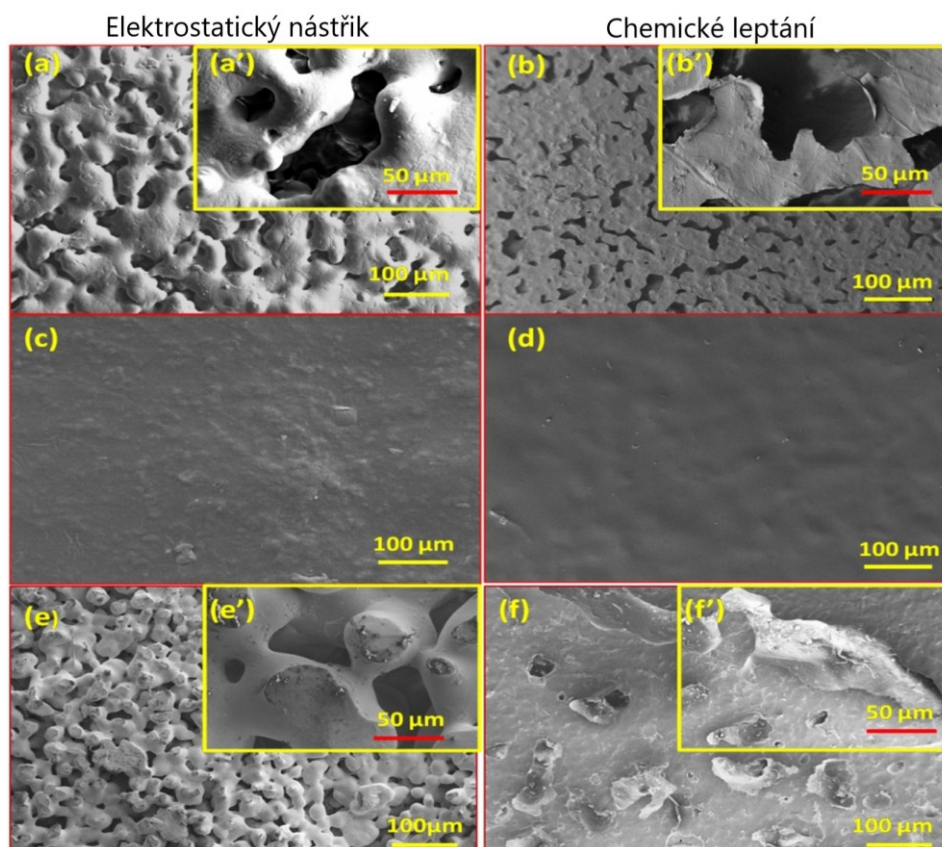
Elektrostatický práškový nástřik (ES) se používá pro zajištění porézního povrchu UHMWPE, jak je uvedeno na Obr. 7 a. Tento typ modifikace povrchu se nazývá proces povlakování. Elektrostatický nástřik nabízí rovnoměrnou rychlost nanášení, protože všechny práškové částice mají stejnou elektrickou polaritu při vymrštění ze stříkací pistole a jsou rovnoměrně deponovány na podklad pomocí odpuzování náboje. Výsledkem je porézní povrch vyplněný biologicky odbouratelným polymerem obsahující antibiotika nebo jiná léčiva (Obr. 7 c) [55].

b) Chemické leptání s následnou lyofilizací

Chemické leptání (Obr. 7 b) je jednou z široce používaných modifikačních metod, které mění jak povrchové chemické složení, tak topografii vlákna. Povrch UHMWPE je při této modifikaci upraven tak, že vznikne tenká porézní povrchová vrstva technikou leptání a následnou lyofilizací na bázi rozpouštědel. Takto vytvořený povrch s póry je následně vyplněn resorbovatelným polymerem, který obsahuje antibiotika nebo jiná léčiva (Obr. 7 d) [54, 61].

Při srovnání těchto dvou způsobů úpravy povrchu dosahuje povrch UHMWPE po ES nástřiku větší stabilitu v uvolňování léčiva až po 860 hodin, zatímco povrch upravený chemickým leptáním dokáže uvolňovat léčivo po kratší dobu 626 hodin. Naproti tomu je ale míra dodávání léků vyšší u chemicky leptaného povrchu. Nevýhodou úpravy ES nástřikem oproti chemickému leptání je snížení mechanických a tribologických vlastností UHMWPE, což je způsobeno vyšší porézností povrchu polymeru po uvolnění léčiva, jak je uvedeno na Obr. 7 e. Chemicky leptaný povrch si po uvolnění léčiv (Obr. 7 f) zachovává své mechanické a tribologické vlastnosti stejně jako nemodifikovaný povrch [55, 63].



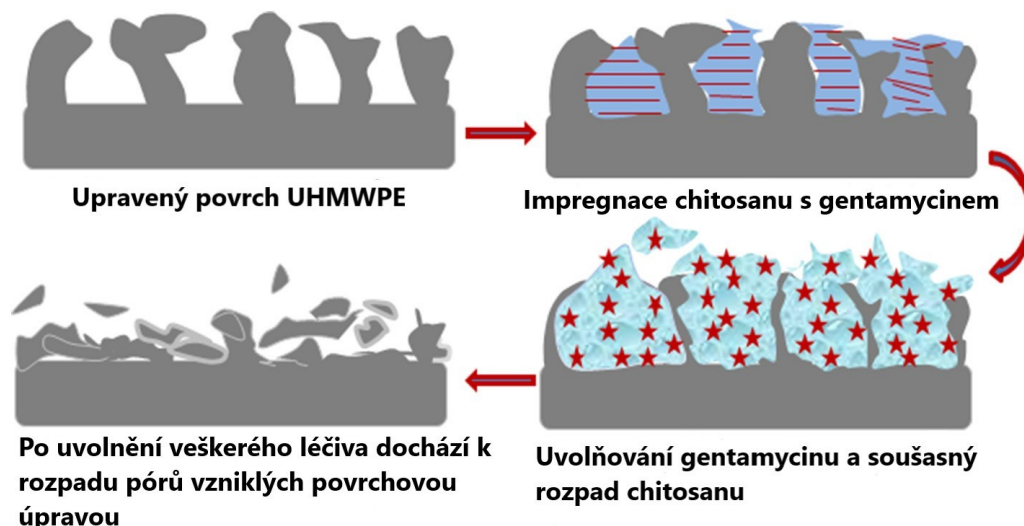


Obr. 7. Fotografie povrchu UHMWPE při použití dvou různých metod modifikací [55]

#### 4.2.1 UHMWPE s gentamycinem

V přípravě modifikovaného UHMWPE s gentamycinem je použito pro úpravu povrchu chemického leptání s následnou lyofilizací. Jako odbouratelný polymer nesoucí léčivo je zde použit chitosan. Je to přírodní biologicky odbouratelný polymer, který vykazuje biokompatibilitu, bioaktivitu, netoxicitu a další biologické a fyzikálně-chemické vlastnosti, které z něj činí atraktivní materiál nejen pro biomedicínské použití. Jako léčivo je zde gentamicin, což je prototyp aminoglykosidu se širokým spektrem účinku a používá se k léčbě mnoha typů bakteriálních infekcí, zejména těch, které jsou způsobeny gram pozitivními organismy. První krok při přípravě takto modifikovaného UHMWPE je vytvoření upravené povrchové vrstvy chemickým leptáním. Následně je roztok chitosanu promíchán s léčivem a impregnován do vytvořeného porézního povrchu. Chitosan má zde dvě hlavní funkce, a to jako nosič léčiva a také jako lapač volných radikálů, čímž zabraňuje oxidaci. Celkový proces od impregnace chitosanu s léčivem, následné uvolňování léčiva až po rozpad pórů je znázorněn na Obr. 8. [63].

Takto modifikované povrchy jsou schopny uvolňovat léčivo kontrolovaným způsobem až po dobu 26 dnů a zároveň prokazují zlepšení tribologických vlastností, jako je snížení koeficientu tření a míry opotřebení. Jde o jednu z nových generací implantátů uvolňujících léčiva, které slouží k léčbě počáteční infekce v místě chirurgického zákroku [58, 59, 60].



Obr. 8. Proces impregnace chitosanu s léčivem, uvolňování léčiva a rozpad póru [64]

#### 4.2.2 UHMWPE s obsahem ibuprofenu

Tato úprava je založena na začlenění ibuprofenu (IBU) do polymerní matrice UHMWPE. IBU je protizánětlivý lék patřící do skupiny NSAID (nesteroidní protizánětlivé léky), který se používá při pooperační léčbě, nebo také pro léčbu lokální bolesti a zánětů spojených s artritidou. IBU-UHMWPE byl připraven smícháním polymeru a léčiva a následnou konsolidací směsi. Přidání IBU do matrice UHMWPE má za následek mírné snížení mechanických vlastností, ale vede k vyššímu procentu uvolňování léčiva. Navzdory dopadu na mechanické vlastnosti byly získané výsledky uspokojivé a takto připravený IBU-UHMWPE nachází využití především pro snížení zánětlivé reakce po implantaci [66].

#### 4.2.3 UHMWPE s kyselinou tolfenamovou

Kyselina tolfenamová patří do skupiny NSAID. Je běžně používána k úlevě od bolesti při migrénách a má antibakteriální vlastnosti proti různým bakteriálním kmenům, včetně stafylokoků, které jsou spojeny s více než 70 % infekcí protetických kloubů [67]. Hlavním důvodem pro začlenění kyseliny tolfenamové do UHMWPE bylo poskytnutí analgetického a antibiotického účinku v kloubních náhradách. Při testování takto upraveného UHMWPE

byly prokázány vynikající antibakteriální vlastnosti proti stafylokokům a vzhledem k hydrofobitě kyseliny i pomalejší a dlouhodobější uvolňování léku (>30 dní) [68].

Ačkoliv UHMWPE s kyselinou tolfenamovou vykazuje dostatečnou antimikrobiální aktivitu, předpokládá se, že by bylo výhodné používat UHMWPE raději v kombinaci s běžně používanými antibiotiky, jako je například gentamicin. Problémem by mohlo být dlouhodobé užívání NSAID, jelikož by mohly narušovat hojení kostí a metabolismus chrupavkové tkáně, nebo potlačovat nábor, aktivaci a aktivitu hostitelských imunitních buněk. Z tohoto důvodu je potřeba dalších studií, které budou posuzovat potenciální kombinované účinky UHMWPE s kyselinou tolfenamovou a antibiotiky na antibakteriální aktivitu a vývoj rezistence vůči antibiotikům [68].

### **4.3 Vyztužené kompozity z UHMWPE**

Jedním z dalších přístupů ke zlepšení mechanických a oxidačních vlastností UHMWPE je vyvinutí nových strategií pro výrobu jeho směsí a kompozitů. Pro aplikace nosných implantátů se jako matricové materiály používají jak UHMWPE, tak HDPE. Jako výztužné materiály se používají nejčastěji uhlíkové nanotrubičky a grafen. Hlavní funkcí těchto výztužných materiálů je zlepšení mechanických vlastností a odolnosti proti opotřebení [69].

#### **4.3.1 UHMWPE vyztužený uhlíkovými nanotrubičkami**

Vyztužení polymerní matrice UHMWPE pomocí CNT je jedním z možných řešení k překonání problému nízké pevnosti polymeru, která způsobuje tvorbu úlomků při opotřebení. Tyto úlomky následně vedou ke komplikacím, vzniku zánětu a v konečném důsledku i uvolnění implantátu. V několika studiích bylo dokázáno, že vyztužení polymerních matic uhlíkovými nanotrubičkami jak v sytké formě, tak ve formě povlaku vedlo k významnému zlepšení mechanických vlastností z hlediska tvrdosti a odolnosti proti opotřebení. Tento pozitivní vliv je připisován mechanickým vlastnostem CNT, jako je pevnost v tahu, vysoká tuhost a vynikající elektrické a tepelné vlastnosti. Přidání CNT k UHMWPE snížilo koeficient tření a míru opotřebení až o 48 % ve srovnání s čistým UHMWPE. Tvrdost a modul pružnosti kompozitu CNT-UHMWPE se zvýšily až o 37 % díky vytvoření efektivních center CNT pro sdílení zatížení. Bylo taky prokázáno, že implantáty tvořené takto vyztuženým UHMWPE s obsahem léčiva, vykazují zlepšení mechanického a tribologického chování ve srovnání s nemodifikovaným povrchem UHMWPE. Předpokládá se tedy, že povrchově modifikovaná CNT-UHMWPE kompozitní

vložka acetabulárního pohárku bude fungovat lépe než nemodifikovaný UHMWPE, a to jak mechanicky, tak biologicky, s další výhodou, která spočívá ve schopnosti uvolňování léčiv a antibakteriální účinnosti [63, 70, 71].

#### **4.3.2 Nanokompozity HDPE/UHMWPE vyztužené grafen oxidem**

Za účelem dalšího zlepšení biokompatibility a životnosti náhrad byly vytvořeny nanokompozity z HDPE a UHMWPE vyztužené grafen oxidem (GO). Přidáním HDPE k UHMWPE dochází ke zlepšení mechanických vlastností UHMWPE a zároveň i ke zlepšení jeho zpracovatelnosti. GO je díky svým vlastnostem dobře využitelný jako vyztužný materiál, který zvyšuje tribologické vlastnosti a působí jako lapač volných radikálů vyvolaných radiací při sítování či sterilizaci, čímž zlepšuje odolnost proti opotřebení polymeru. Sterilizace je u těchto nanokompozitů prováděna gama paprsky o dávce 25 kGy, čímž je docíleno zlepšení celkové tvrdosti a koeficientu tření. Výsledkem takto vyrobených kompozitů je materiál vykazující větší odolnost vůči oxidaci, větší tvrdost, koeficient třetí a samozřejmě netoxicitu [69].

## 5 ZHODNOCENÍ VYUŽITÍ UHMWPE V PRAXI

V současnosti je UHMWPE stále nejpoužívanějším materiálem pro výrobu artikulačních komponent v kloubních náhradách. Na trhu existuje pestrá škála různých typů UHMWPE, které se navzájem liší radiačními úpravami, tepelnými úpravami a sterilizací. Jak bylo uvedeno v předchozí kapitole, v posledních letech se tato škála rozrůstá o další typy vzniklé modifikací UHMWPE za účelem zlepšení jeho vlastností a tím i životnosti celé náhrady. Mezi tyto nejnovější a stále studované úpravy patří modifikace pomocí biokompatibilních stabilizátorů, vyztužení UHMWPE ve formě kompozitů, začlenění léčiv do UHMWPE, modifikace povrchu a v neposlední řadě vývoj nových způsobů sterilizace.

Všech tyto modifikace a způsoby sterilizace určují finální vlastnosti materiálu, a tím i vhodnost jeho použití v odlišných typech kloubních náhrad [72].

### 5.1 Srovnání UHMWPE různých generací

Ze všech generací a typů UHMWPE je momentálně výrobci nejvíce používaný síťovaný UHMWPE dopovaný vitamínem E. I přes jeho dominanci ale stále nalezneme výrobky s použitím UHMWPE jiných generací. S neustálým testováním a vývojem kloubních náhrad je trh plný variací UHMWPE, které jsou upraveny různými modifikacemi. Základem je však stále jejich dělení do tří generací. Je důležité uvést, že terminologie při označování různých generací UHMWPE není jednotná. Například řada autorů označuje uvedený UHMWPE 1. generace pouze jako nemodifikovaný UHMWPE, UHMWPE 2. generace je nazýván síťovaný UHMWPE 1. generace a UHMWPE 3. generace je uváděn jako síťovaný UHMWPE 2. generace. Z tohoto důvodu je důležité se při porovnávání různých typů UHMWPE řídit konkrétními vlastnostmi materiálu, a nejen jeho zařazením do určité kategorie. Základní rozdělení generací podle vlastností UHMWPE, které je obecné a slouží pro jasnou orientaci mezi typy materiálu je následující [5, 41].

- UHMWPE 1. generace: základní odolnost vůči otěru, nižší odolnost vůči oxidativní degradaci, dostatečné mechanické vlastnosti [5].
- UHMWPE 2. generace: zvýšená odolnost vůči otěru, zvýšená odolnost vůči oxidativní degradaci, mírně zhoršené mechanické vlastnosti oproti první generaci [5].
- UHMWPE 3. generace: zvýšená odolnost vůči otěru, zvýšená odolnost vůči oxidativní degradaci, lepší mechanické vlastnosti než UHMWPE 2. generace, srovnatelné nebo dokonce lepší než u UHMWPE 1. generace [5].

U nových typů UHMWPE dochází kromě modifikací povrchu ještě k optimalizování vlastností pro určitý typ náhrady např. pro náhradu kyčelního kloubu. I když jde o materiál, který vykazuje značné výhody pro kyčelní náhradu, nemusí být tou nejlepší možností např. pro kolenní náhradu, protože v případě jiných kloubů mohou být tyto výhody zastíněny poklesem mechanické odolnosti. Proto je při volbě typu UHMWPE důležité jeho funkce ve výrobku a místo, kde bude použit. V současné době jsou již vyvinuty metody pro objektivní měření vlastností UHMWPE a jejich změn, což umožňuje jasné vysvětlení klinicky pozorovaných rozdílů v životnosti různých typů UHMWPE [5, 14].

## 5.2 Nejnovější trendy využití UHMWPE

Ve zdravotnickém sektoru je dnes nabízena celá řada kloubních a kyčelních náhrad, a proto se výrobci snaží vyvíjet a nabízet co nejnovativnější a nadčasové produkty. Výrobci není produkován jen jeden určitý typ modifikace UHMWPE, který by byl označen za nejpřívětivější, ale způsoby modifikací a samotné typy artikulačních vložek se u různých výrobců liší [72, 73].

Z klinického hlediska bylo zjištěno několik skutečností:

- 1) V oblasti kyčelních kloubních náhrad prakticky všichni významní výrobci dodávají síťované typy UHMWPE, které se vyznačují zvýšenou odolností vůči otěru. Nesíťované typy UHMWPE pro kyčelní kloubní náhrady lze považovat za zastaralé a překonané [72].
- 2) Většina výrobců přešla na moderní způsob sterilizace pomocí etylenoxidu nebo plynné plazmy [72].
- 3) Trendem je použití přírodního stabilizátoru – vitamínu E. Nejde ale o univerzální použití pro všechny typy UHMWPE, protože stabilizace musí být kombinována s vhodnými postupy, aby nedocházelo ke zvýšenému oxidačnímu poškození [72].

Způsoby výroby i modifikace komponent UHMWPE se velmi liší v závislosti na výrobcích, a proto je dále uvedeno několik předních výrobců kloubních náhrad, jimi užívané typy UHMWPE a specifika jejich kloubních náhrad.

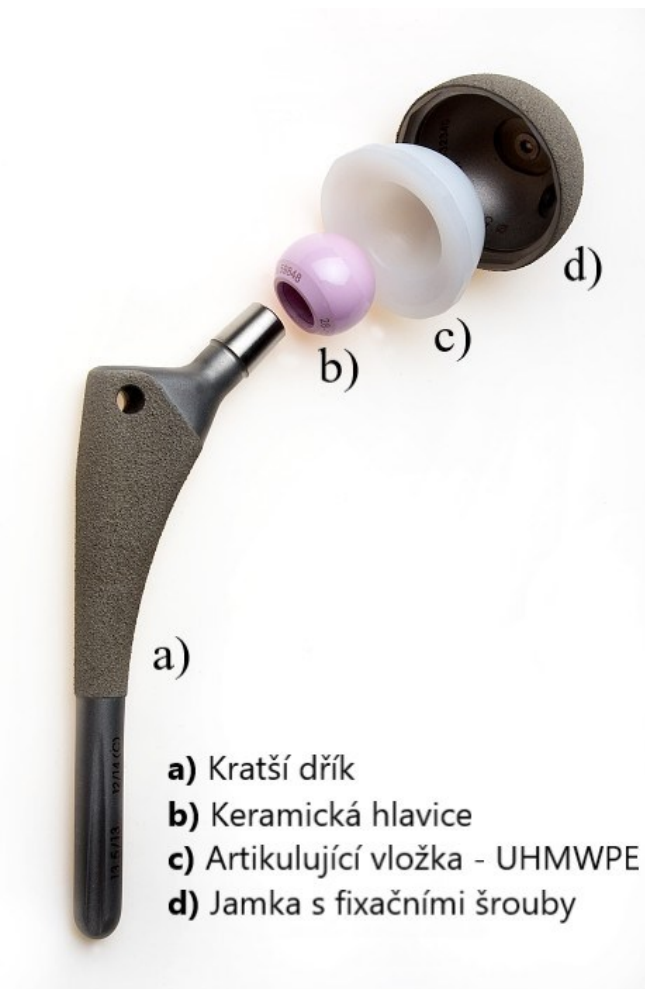
**BEZNOSKA s.r.o. (ČR)**

Za největšího českého výrobce a producenta ortopedických implantátů je považována firma BEZNOSKA s.r.o., která začala s výrobou v Kladně už v roce 1969. První náhradní kyčelní kloub vyrobili v roce 1972 a od tohoto roku jejich produkce stále roste. Materiály společnost nakupuje v zahraničí (Německo, USA) a náhrady jsou většinou vyrobeny ze slitin titanu nebo ze speciální antikorozi oceli a umělé kloubní jamky jsou vyráběny z UHMWPE [73, 74].

V současné době v ortopedických implantátech používají síťovaný UHMWPE obohacený vitamínem E. Síťování je prováděno ozářením gama paprsky, což v sobě nese významné riziko oxidačního poškození materiálu. Z tohoto důvodu firma v roce 2016 ve spolupráci s výzkumníky z Ústavu makromolekulární chemie Akademie věd ČR začala hledat způsob, jak prodloužit životnost kloubních náhrad a snížit tak množství potřebných reoperací (operace, při níž je implantát vyjmut a vložen nový). Z dostupných zdrojů vyplývá, že byl vyvinut nový způsob modifikace a stabilizace UHMWPE, přičemž chemická podstata stabilizátoru je shodná s vitamínem E a materiál je tedy plně biokompatibilní [74, 75].

Vedení firmy uvedlo, že zavedení této nově vyvinuté modifikace do klinické praxe, bude možné v průběhu jednoho až tří let, a na konzervativním českém trhu v horizontu pěti a více let. Firma BEZNOSKA s.r.o. zatím stále na svých stránkách neuvedla zavedení nově modifikovaných UHMWPE v praxi [74, 75].

Současně vyráběná endoprotéza kyčelního kloubu firmou BEZNOSKA s.r.o. se skládá z částí uvedených na Obr. 9.



Obr. 9. Endoprotéza kyčelního kloubu [74]

### Zimmer Biomet (USA)

Společnost Zimmer Biomet nejenže vyrábí a prodává, ale také navrhuje a vyvíjí ortopedické výrobky, včetně umělých kloubů kolen, kyčlí, ramen, loktů, chodidel a kotníků a zubních protéz. Působí ve více než 40 zemích po celém světě a patří mezi hlavní světové producenty v tomto oboru. Ve svých náhradách používá jimi vyvinutý vysoce síťovaný polyethylen Vivacit-E s antioxidační ochranou. Vysoce síťovaný polyethylen (HXPE) vyrábí pomocí vysokodávkového elektronového záření, kterým dojde k plnému síťování rozštěpených makromolekulárních řetězců s prakticky nulovým zanecháním volných radikálů. Tímto procesem se vytváří trojrozměrná struktura, která je odolnější vůči otěru a rychlost opotřebení je u ní 10x nižší než u konkurenčních materiálů. Oxidační stabilita Vivacit-E HXPE je následně podpořena navázáním vitamínu E přímo do



polyethylenového řetězce, čímž dochází k nepřetržité stabilizaci materiálu, a tím i k zabránění oxidační degradaci polyethylenu [27].

Firma uvádí, že takto modifikovaná polyethylenová vložka vykazuje zlepšené vlastnosti a prodlužuje celkovou životnost kloubních náhrad [27].

### **B.Braun (N)**

B. Braun je německá zdravotnická společnost, která je dodavatelem zdravotnických prostředků a technologií. V České republice působí od roku 1993 a skládá se z B. Braun Medical a B. Braun Avitum. Široké spektrum produktů divize Aesculap zahrnuje především ortopedický endoprotetický program. Při výrobě umělých kloubů používá společnost pro výrobu artikulačních vložek vysoce síťovaný polyethylen smíchaný s vitamínem E pod obchodním názvem Vitelene®. Tyto Vitelenové® vložky jsou vyráběny pomocí CNC technologie a sterilizovány ethylenoxidem. Společnost uvádí, že Vitelene® nepotřebuje žádné tepelné zpracování, a díky své vynikající odolnosti proti opotřebením a oxidaci a vyváženým mechanickým vlastnostem představuje nejnovější generaci vysoce síťovaného polyethylenu pro totální artroplastiku kyčle [76].

V kyčelních náhradách kombinuje společnost artikulační materiál Vitelene s acetabulárními pohárkovými systémy Aesculap Plasmafit®, Plasmafit® Dual Mobility nebo Plasmafit® Revision, které jsou voleny podle přesného typu kyčelní náhrady a jejího použití. Polokulovité acetabulární pohárky mají laserem slinutou titanovou strukturu, a jejich povrch je upraven zdrsněním. Tato úprava povrchu je uváděna pod obchodním názvem Plasmapore® a díky své drsnosti má poskytovat silné spojení s kostí. Poslední částí náhrady je dřík, který společnost vyrábí ve více variantách, které se volí podle způsobu ukotvení náhrady. Celá jejich konstrukce má celkem pět možností kotvení šroubů, což by ve výsledku mělo ještě zvyšovat celkovou stabilitu. Kyčelní náhrada a acetabulární pohárkový systém Plasmafit® od společnosti B.Braun jsou znázorněny na Obr. 10. [76].



Obr. 10. Kyčelní náhrada a acetabulární pohárkový systém Plasmafit® od B Braun [76]

### DePuy J&J

Společnost DePuy Synthes je součástí Johnson & Johnson Medical Devices Companies. Firma dlouhodobě spolupracuje s Dr. Joelem Mattou, který prosazoval chirurgickou techniku předního přístupu, která je známá jako ANTERIOR ADVANTAGE™ MATTA METHOD™. Tento chirurgický postup náhrady kyčelního kloubu je oproti tradičním operačním přístupům spojen s menší bolestivostí, rychlejším zotavením a zkrácením délky pobytu po zákroku v nemocnici. Právě společnost DePuy J&J se zaměřuje na výrobu kyčelních náhrad, u kterých je možné použít chirurgickou metodu předního přístupu [77].

Společnost vyrábí více variant jak kyčelních dříků, tak acetabulárních komponent, ze kterých je pak složena celková kyčelní náhrada podle potřeb pacienta. Jednou z variant kyčelních dříků je ACTIS® Total Hip System. Tento typ byl společností navržen pro použití s operativními přístupy šetřícími tkáň, jako je minimálně invazivní přední přístup, ale i pro tradiční přístupy v chirurgii totální náhrady kyčelního kloubu. Systém kyčle ACTIS, který je uveden na Obr. 11, je složen z mediálního límce, který poskytuje větší primární stabilitu ve srovnání s nelímcovým stonkem a dříku ve tvaru trojitého kužele, jehož povrch je upraven přidáním 35 mikronové vrstvy hydroxyapatitu. Tato úprava má obchodní název DUOFIX HA Coating a umožňuje lepší biologickou fixaci na kost [77].



*Obr. 11. Kyčelní náhrada ACTIS® Total Hip Systémem a acetabulární komponentou PINNACLE Hip Solutions [77]*

Mezi často používané varianty acetabulárních komponent patří systém PINNACLE Hip Solutions, který je složen z acetabulárního kalíšku, polyethylenové vložky ALTRX a keramické hlavy BIOLOX delta umístěné na polyethylenové vložce ALTRX (uveden na Obr. 12). Acetabulární kalíšek je vyroben ze slitiny titanu a jeho povrch je upraven porézními povlaky GRIPTION nebo POROCOAT, které umožňují biologickou fixaci. Vložky ALTRX jsou vyrobeny z UHMWPE (na obrázku průhledná komponenta) a jejich výrobní proces je navržen tak, aby optimalizoval rovnováhu mezi snížením opotřebení, mechanickou integritou a oxidační stabilitou [77].

### **5.3 Závěrečné shrnutí UHMWPE pro ortopedické aplikace**

Při porovnání složení kloubních náhrad u jednotlivých firem lze říct, že všechny preferují využití UHMWPE dopovaného vitamínem E. První rozdíl můžeme pozorovat ve stupni síťování, kdy společnosti Celanese, Zimmer Biomet a B.Braun medical používají vysoce síťovaný polyethylen, zatímco firma BEZNOSKA s.r.o. využívá pouze síťovaný UHMWPE a u firmy DePuy J&J není stupeň síťování přesně uveden. Každá z těchto firem vyrábí artikulační komponenty pod jiným názvem, který však ve všech případech ukrývá použití síťovaného UHMWPE dopovaného vitamínem E. Hlavní rozdíly se vyskytují až při

celkovém složení a designu kloubních náhrad, kdy každá společnost vyrábí mnoho různých typů, které se liší svým tvarem a složením podle místa usazení a rozsáhlosti poškození kloubu, který je nahrazován. Lze tedy říct, že síťovaný UHMWPE dopovaný vitamínem E je v současné době základním materiálem pro výrobu artikulačních komponent u všech těchto firem.



*Obr. 12. Acetabulární komponenta PINNACLE Hip Solutions [77]*

## ZÁVĚR

UHMWPE hraje zásadní roli jako kluzná artikulační komponenta v různých typech kloubních náhrad. I když se v běžné klinické praxi využívá již desítky let, stále s sebou tento materiál nese i řadu negativních vlastností (uvolňování částic otěrem, oxidace), jejichž eliminace je stále předmětem výzkumu.

Snaha o snížení otěru UHMWPE u kloubních náhrad vedla v posledních letech k výzkumu a využití nových antioxidantů, které by zlepšovaly oxidační odolnost polymeru, a bylo možné je začlenit do UHMWPE. Současně je kladen také velký důraz na zlepšení povrchové struktury s využitím různých typů modifikací. Jelikož nebyl pro výrobu artikulačních komponent v kloubních náhradách doposud nalezen materiál s lepšími vlastnostmi, než vykazuje UHMWPE, je hlavním cílem výzkumu zaměřen se na jeho úpravu vlastností za účelem dosažení maximální životnosti.

Při vybírání nejvhodnějšího typu UHMWPE pro výrobu jednotlivých náhrad záleží mimo jiné i na způsobu mechanického namáhání. Příkladem je kolenní a kyčelní kloub, u kterých nevykazuje použití stejného typu UHMWPE stejné výsledky. Pro artroplastiku kyčelního kloubu je jako nejvhodnější materiál uveden vysoce síťovaný polyethylen, zatímco při náhradě kolenního kloubu tak dobré vlastnosti nevykazuje. Tento rozdíl je dán právě odlišným mechanickým namáháním během pohybu kolena a kyčle. Oproti tomu můžeme ale říct, že přidání vitamínu E je užitečné pro snížení oxidace u všech typů UHMWPE bez ohledu na typ kloubní náhrady, a proto se v současnosti využívá při výrobě všech typů. [61]

V dnešní pokrokové době jsou rychle vyvíjeny nové typy modifikací zlepšující vlastnosti a životnost UHMWPE. Problémem v jejich zavedení do praxe je nutnost několikaletého testování za prokázáním zvýšení životnosti. Z tohoto důvodu se stále i přes nejnovější způsoby modifikací a objevy nových antioxidantů drží většina výrobců UHMWPE dopovaného vitamínem E.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] FULÍN, P. *Vliv kvality artikulačních UHMWPE vložek na životnost kloubních náhrad* [online]. B.m., nedatováno. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze. Dostupné z: <https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/77935/140047535.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [2] SEILNACHT, Thomas. Polyethen (PE). *Naturwissenschaften unterrichten* [online]. 11. únor 2022. Dostupné z: [https://www.seilnacht.com/Lexikon/k\\_polyet.html](https://www.seilnacht.com/Lexikon/k_polyet.html)
- [3] KURTZ, Steven M. The Origins of UHMWPE in Total Hip Arthroplasty. In: *UHMWPE Biomaterials Handbook* [online]. B.m.: Elsevier, 2016 [vid. 2022-05-10], s. 33–44. ISBN 978-0-323-35401-1. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-323-35401-1.00004-1
- [4] ANSARI, Farzana, Michael D. RIES a Lisa PRUITT. Effect of processing, sterilization and crosslinking on UHMWPE fatigue fracture and fatigue wear mechanisms in joint arthroplasty. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* [online]. 2016, **53**, 329–340. ISSN 17516161. Dostupné z: doi:10.1016/j.jmbbm.2015.08.026
- [5] FULÍN, P., Miroslav ŠLOUF, Jaroslav FENCL a D. POKORNÝ. Nové typy a generace UHMWPE pro kloubní náhrady. *Ortopedie*. 2013, (7), 22–27.
- [6] KURTZ, Steven M. From Ethylene Gas to UHMWPE Component: The Process of Producing Orthopedic Implants. In: *UHMWPE Biomaterials Handbook* [online]. B.m.: Elsevier, 2016 [vid. 2021-11-16], s. 7–20. ISBN 978-0-323-35401-1. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-323-35401-1.00002-8
- [7] ALLAYAROV, Sadulla R., Matthew P. CONFER, Sergei V. DEMIDOV, Georgii V. MALKOV, Svetlana A. BOGDANOVA, Ilgiza F. SHAIMUKHAMETOVA, Vadim G. NIKOLSKY, Yurii V. PERUKHIN, Yuliya V. PODVALNAYA, Igor V. ZYUKIN a David A. DIXON. Joint influence of  $\gamma$ -irradiation and high temperature shear grinding on the IR spectra and surface–energy properties of polyethylene. *Polymer* [online]. 2021, **237**, 124342. ISSN 00323861. Dostupné z: doi:10.1016/j.polymer.2021.124342
- [8] COLE-HAMILTON, David J. Polyethylen aus der Natur. *Angewandte Chemie* [online]. 2010, **122**(46), 8744–8746. ISSN 00448249. Dostupné z: doi:10.1002/ange.201002593
- [9] DHAKAL, Hom Nath a Sikiru Oluwarotimi ISMAIL. Introduction to composite materials. In: *Sustainable Composites for Lightweight Applications* [online]. B.m.: Elsevier, 2021 [vid. 2022-02-11], s. 1–16. ISBN 978-0-12-818316-8. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-818316-8.00001-3
- [10] BASMAGE, Osama M. a Mohamad S.J. HASHMI. Plastic Products in Hospitals and Healthcare Systems. In: *Encyclopedia of Renewable and Sustainable Materials* [online]. B.m.: Elsevier, 2020 [vid. 2022-02-11], s. 648–657. ISBN 978-0-12-813196-1. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-12-803581-8.11303-7

- [11] LOHSE, David J. POLYOLEFINS. In: *Applied Polymer Science: 21st Century* [online]. B.m.: Elsevier, 2000 [vid. 2022-02-11], s. 73–91. ISBN 978-0-08-043417-9. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-08-043417-9/50008-8
- [12] Omnexus. *Omnexus specialchem* [online]. 12. únor 2022. Dostupné z: <https://omnexus.specialchem.com/selection-guide/polyethylene-plastic>
- [13] AGBOOLA, Oluranti, Rotimi SADIKU, Touhami MOKRANI, Ismael AMER a Odunayo IMORU. Polyolefins and the environment. In: *Polyolefin Fibres* [online]. B.m.: Elsevier, 2017 [vid. 2022-02-11], s. 89–133. ISBN 978-0-08-101132-4. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-08-101132-4.00004-7
- [14] BISTOLFI, Alessandro, Fortunato GIUSTRA, Francesco BOSCO, Luigi SABATINI, Alessandro APRATO, Pierangiola BRACCO a Anuj BELLARE. Ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) for hip and knee arthroplasty: The present and the future. *Journal of Orthopaedics* [online]. 2021, **25**, 98–106. ISSN 0972978X. Dostupné z: doi:10.1016/j.jor.2021.04.004
- [15] POKORNÝ, D., Miroslav ŠLOUF a P. FULÍN. Current Knowledge on the Effect of Technology and Sterilization on the Structure, Properties and Longevity of UHMWPE in Total Joint Replacement. *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Čechoslovaca*. 2012, **79**(3), 213–221. ISSN 0001-5415.
- [16] SHEN, F-W. Ultrahigh-molecular-weight polyethylene (UHMWPE) in joint replacement. In: *Biomedical Polymers* [online]. B.m.: Elsevier, 2007 [vid. 2022-02-12], s. 141–173. ISBN 978-1-84569-070-0. Dostupné z: doi:10.1533/9781845693640.141
- [17] STREICHER, R.M. a M. THOMSEN. Polyethylen als Implantatwerkstoff. *Der Orthopäde* [online]. 2003, **32**(1), 23–31. ISSN 0085-4530, 1433-0431. Dostupné z: doi:10.1007/s00132-002-0409-7
- [18] POKORNÝ, D. a Antonín SOSNA. Problematika životnosti kloubních náhrad. *SANQUIS*. 2007, (50), strana 20.
- [19] *Quadrant Engineering Plastic Products a MediTECH* [online]. 11. únor 2022. Dostupné z: <https://www.mcam.com/eu-en/latest-news/current-news/detail-view/news/News/detail/quadrant-engineering-plastic-products-and-meditech-bring-rapid-healing-implant-advancements-to-aa/>
- [20] Celanese. *Celanese* [online]. 12. únor 2022. Dostupné z: <https://www.celanese.com/>
- [21] SLOUF, M., H. SYNKOVA, J. BARDRIAN, A. MAREK, J. KOVAROVA, P. SCHMIDT, H. DORSCHNER, M. STEPHAN a U. GOHS. Structural changes of UHMWPE after e-beam irradiation and thermal treatment. *BMC Muskuloskeletální poruchy*. 2014, (85 B), 240–251.
- [22] PATIL, Nikhil Avinash, James NJUGUNA a Balasubramanian KANDASUBRAMANIAN. UHMWPE for biomedical applications: Performance and functionalization. *European Polymer Journal* [online]. 2020, **125**, 109529. ISSN 00143057. Dostupné z: doi:10.1016/j.eurpolymj.2020.109529

- [23] *Orthoplastics viant company* [online]. 11. únor 2022. Dostupné z: <https://www.orthoplastics.com/>
- [24] *Westlake plastic. Westlake plastic* [online]. 12. únor 2022. Dostupné z: <https://www.westlakeplastics.com/>
- [25] HEDLUNDH, Urban, Lennart AHNFELT, Carl-Henrik HYBBINETTE, Lars WALLINDER, Johan WECKSTRÖM a Hans FREDIN. Dislocations and the Femoral Head Size in Primary Total Hip Arthroplasty: *Clinical Orthopaedics and Related Research* [online]. 1996, **333**, 226–233. ISSN 0009-921X. Dostupné z: doi:10.1097/00003086-199612000-00024
- [26] GUL, Rizwan M., Frederick J. MCGARRY, Charles R. BRAGDON, Orhun K. MURATOGLU a William H. HARRIS. Effect of consolidation on adhesive and abrasive wear of ultra high molecular weight polyethylene. *Biomaterials* [online]. 2003, **24**(19), 3193–3199. ISSN 01429612. Dostupné z: doi:10.1016/S0142-9612(03)00165-0
- [27] Zimmer Biomet. *Zimmer biomet* [online]. 11. únor 2022. Dostupné z: <https://www.zimmerbiomet.cz/>
- [28] ŠLOUF, Miroslav, T. VACKOVÁ, M. NEVORALOVÁ, J. MIKEŠOVÁ, J. DYBAL, J. PILAŘ, A. ZHIGUNOV, J. KOTEK, J. KREDATUSOVÁ a P. FULÍN. Ultravysokomolekulární polyethylen pro kloubní náhrady se zvýšenou životností. *Chemické listy*. 2013, (vol 107 No 10), 783–790.
- [29] LUONGO VÁ, Ngoc Anh. *DEFORMAČNÍ ANALÝZA ACETABULÁRNÍ KOMPONENTY NÁHRADY KYČELNÍHO KLOUBU* [online]. Praha, 2021. Diplomová práce. ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE. Dostupné z: <https://dspace.cvut.cz/handle/10467/93540>
- [30] HOLLAND, Matthew James. *Development of a method for the quantification of volumetric wear on incongruent articulating surfaces of Total Joint Replacement prostheses through the use of coordinate metrology and mathematical fitting techniques* [online]. B.m., 2021. Doctoral thesis. University of Huddersfield. Dostupné z: <http://eprints.hud.ac.uk/id/eprint/35651/1/Holland%20THESIS.pdf>
- [31] KOTANOVÁ, Lucie. *Vyšetřování mikromechanických vlastností UHMWPE* [online]. B.m., nedatováno. Diplomová práce. ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE. Dostupné z: <https://docplayer.cz/106882622-Ceske-vysoke-uceni-technicke-v-praze.html>
- [32] FERGUSON, Rory J, Antony JR PALMER, Adrian TAYLOR, Martyn L PORTER, Henrik MALCHAU a Sion GLYN-JONES. Hip replacement. *The Lancet* [online]. 2018, **392**(10158), 1662–1671. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(18)31777-X
- [33] CHLÁDEK, P. a T. TRČ. Femoroacetabulární impingement syndrom – preartróza kyčelního kloubu. *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Čechoslovaca*. 2007, (74), 354–358.



- [34] MODL, Martin. Totální endoprotéza kyčelního kloubu. *Resurf Med* [online]. Dostupné z: <http://www.r-med.eu/cs/ostatni/totalni-endoproteza-kycelniho-kloubu.html>
- [35] BYSTRÖM, Sven, Birgitte ESPEHAUG, Ove FURNES a Leif HAVELIN. Femoral head size is a risk factor for total hip luxationA study of 42,987 primary hip arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthopaedica Scandinavica* [online]. 2003, **74**(5), 514–524. ISSN 0001-6470. Dostupné z: [doi:10.1080/00016470310017893](https://doi.org/10.1080/00016470310017893)
- [36] COSTA, L., P. BRACCO a E. M. BRACH DEL PREVER. Physicochemical and mechanical properties of UHMWPE 45 years' experience. *Interactive Surgery* [online]. 2007, **2**(3–4), 169–173. ISSN 1778-3739, 1778-3968. Dostupné z: [doi:10.1007/s11610-007-0052-4](https://doi.org/10.1007/s11610-007-0052-4)
- [37] JEFFERIES, C., S. AL-MALAIKA a H.H. SHEENA. New and novel stabilisation approach for radiation-crosslinked Ultrahigh Molecular Weight Polyethylene (XL-UHMWPE) targeted for use in orthopaedic implants. *Polymer Degradation and Stability* [online]. 2021, **183**, 109462. ISSN 01413910. Dostupné z: [doi:10.1016/j.polymdegradstab.2020.109462](https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2020.109462)
- [38] WANG, A, H ZENG, S-S YAU, A ESSNER, M MANELY a J DUMBLETON. Wear, oxidation and mechanical properties of a sequentially irradiated and annealed UHMWPE in total joint replacement. *Journal of Physics D: Applied Physics* [online]. 2006, **39**(15), 3213–3219. ISSN 0022-3727, 1361-6463. Dostupné z: [doi:10.1088/0022-3727/39/15/S12](https://doi.org/10.1088/0022-3727/39/15/S12)
- [39] ORAL, Ebru a Orhun K. MURATOGLU. Highly Cross-Linked UHMWPE Doped with Vitamin E. In: *UHMWPE Biomaterials Handbook* [online]. B.m.: Elsevier, 2016 [vid. 2021-11-16], s. 307–325. ISBN 978-0-323-35401-1. Dostupné z: [doi:10.1016/B978-0-323-35401-1.00018-1](https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35401-1.00018-1)
- [40] YAKKANTI, Ramakanth, Justin OCKSRIDER, Anand PATEL, Matthew KOLEVAR, Rebecca MOORE, Clare M. RIMNAC, Matthew J. KRAAY, Timothy M. WRIGHT, Elexis BARAL a Raymond Paul ROBINSON. Unexpected Wear of a Uniquely Designed Moderately Cross-linked Polyethylene in Total Hip Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty* [online]. 2022, S0883540322001103. ISSN 08835403. Dostupné z: [doi:10.1016/j.arth.2022.01.093](https://doi.org/10.1016/j.arth.2022.01.093)
- [41] WANG, Aiguo, Shi-Shen YAU, Aaron ESSNER, Lizeth HERRERA, Michael MANLEY a John DUMBLETON. A Highly Crosslinked UHMWPE for CR and PS Total Knee Arthroplasties. *The Journal of Arthroplasty* [online]. 2008, **23**(4), 559–566. ISSN 08835403. Dostupné z: [doi:10.1016/j.arth.2007.05.007](https://doi.org/10.1016/j.arth.2007.05.007)
- [42] VYROUBALOVÁ, Michaela a Zdeněk KRULIŠ. ULTRAVYSOKOMOLEKULÁRNÍ POLYETHYLENVE VNITŘNÍM PROSTŘEDÍ LIDSKÉHO TĚLA. *Chemické listy*. **2018**(112), 538–545.
- [43] CEDIVOVOVÁ, Marie. *POSOUZENÍ VHODNOSTI POUŽITÍ ZESÍŤOVANÉHO UHMWPE K VÝROBĚ TIBIÁLNÍ VLOŽKY KOLENNÍCH NÁHRAD*. B.m., nedatováno. Diplomová práce. ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE.

- [44] BRACCO, Pierangiola a Ebru ORAL. Vitamin E-stabilized UHMWPE for Total Joint Implants: A Review. *Clinical Orthopaedics & Related Research* [online]. 2011, **469**(8), 2286–2293. ISSN 0009-921X. Dostupné z: doi:10.1007/s11999-010-1717-6
- [45] SLOUF, Miroslav, Tatana VACKOVA, Martina NEVORALOVA a David POKORNY. Micromechanical properties of one-step and sequentially crosslinked UHMWPEs for total joint replacements. *Polymer Testing* [online]. 2015, **41**, 191–197. ISSN 01429418. Dostupné z: doi:10.1016/j.polymertesting.2014.12.003
- [46] TOMITA, N., T. KITAKURA, N. ONMORI, Y. IKADA a E. AOYAMA. Prevention of fatigue cracks in ultrahigh molecular weight polyethylene joint components by the addition of vitamin E. *Journal of Biomedical Materials Research* [online]. 1999, **48**(4), 474–478. ISSN 0021-9304, 1097-4636. Dostupné z: doi:10.1002/(SICI)1097-4636(1999)48:4<474::AID-JBM11>3.0.CO;2-T
- [47] PARTH, M., N. AUST a K. LEDERER. Studies on the effect of electron beam radiation on the molecular structure of ultra-high molecular weight polyethylene under the influence of  $\alpha$ -tocopherol with respect to its application in medical implants. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* [online]. 2002, **13**(10), 917–921. ISSN 09574530. Dostupné z: doi:10.1023/A:1019892004830
- [48] WOLF, C., T. KRIVÉC, J. BLASSNIG, K. LEDERER a W. SCHNEIDER. Examination of the suitability of  $\alpha$ -tocopherol as a stabilizer for ultra-high molecular weight polyethylene used for articulating surfaces in joint endoprostheses. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* [online]. 2002, **13**(2), 185–189. ISSN 09574530. Dostupné z: doi:10.1023/A:1013834113967
- [49] KURTZ, Steven M., Pierangiola BRACCO, Luigi COSTA, Ebru ORAL a Orhun K. MURATOGLU. Vitamin E-Blended UHMWPE Biomaterials. In: *UHMWPE Biomaterials Handbook* [online]. B.m.: Elsevier, 2016 [vid. 2022-02-17], s. 293–306. ISBN 978-0-323-35401-1. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-323-35401-1.00017-X
- [50] LAN, Ri-Tong, Yue REN, Xin WEI, Li-Zhi TANG, Nouman Ali SHAH, Lu XU, Shi-Shu HUANG, Rizwan M. GUL, Jia-Zhuang XU a Zhong-Ming LI. Synergy between vitamin E and D-sorbitol in enhancing oxidation stability of highly crosslinked ultrahigh molecular weight polyethylene. *Acta Biomaterialia* [online]. 2021, **134**, 302–312. ISSN 17427061. Dostupné z: doi:10.1016/j.actbio.2021.07.041
- [51] VITAS-GROUP, André BUSCH, Marcus JÄGER, Stefan KLEBINGAT, Josef BAGHDADI, Thilo FLÖRKEMEIER, Felix HÜTTER, Thomas M. GRUPP a Marcel HAVERSATH. Vitamin E-blended highly cross-linked polyethylene liners in total hip arthroplasty: a randomized, multicenter trial using virtual CAD-based wear analysis at 5-year follow-up. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* [online]. 2020, **140**(12), 1859–1866. ISSN 0936-8051, 1434-3916. Dostupné z: doi:10.1007/s00402-020-03358-x
- [52] SIMIS, Kathleen S., Alessandro BISTOLFI, Anuj BELLARE a Lisa A. PRUITT. The combined effects of crosslinking and high crystallinity on the microstructural and mechanical properties of ultra high molecular weight polyethylene. *Biomaterials* [online]. 2006, **27**(9), 1688–1694. ISSN 01429612. Dostupné z: doi:10.1016/j.biomaterials.2005.09.033

- [53] MACHADO RODRIGUES, Melissa, Estela K. KERSTNER BALDIN, Cristian Padilha FONTOURA, Leonardo Mathias LEIDENS, Rodrigo Antônio BARBIERI, Rafael FRASSINI, Célia DE FRAGA MALFATTI, Mariana ROESCH-ELY, Carlos Alejandro FIGUEROA a Cesar AGUZZOLI. Overview of sterilization methods for UHMWPE through surface analysis. *Materials Advances* [online]. 2020, **1**(9), 3243–3255. ISSN 2633-5409. Dostupné z: doi:10.1039/D0MA00772B
- [54] RODRIGUES, Melissa Machado, Cristian Padilha FONTOURA, Charlene Silvestrin Celi GARCIA, Sandro Tomaz MARTINS, João Antonio Pêgas HENRIQUES, Carlos Alejandro FIGUEROA, Mariana ROESCH-ELY a Cesar AGUZZOLI. Investigation of plasma treatment on UHMWPE surfaces: Impact on physicochemical properties, sterilization and fibroblastic adhesion. *Materials Science and Engineering: C* [online]. 2019, **102**, 264–275. ISSN 09284931. Dostupné z: doi:10.1016/j.msec.2019.04.048
- [55] MANOJ KUMAR, R., Swati HALDAR, K. RAJESH, Souvik GHOSH a Debrupa LAHIRI. Comparative study on the efficacy of the UHMWPE surface modification by chemical etching and electrostatic spraying method for drug release by orthopedic implants. *Materials Science and Engineering: C* [online]. 2019, **105**, 110117. ISSN 09284931. Dostupné z: doi:10.1016/j.msec.2019.110117
- [56] WANG, Fei-Yu, Yue REN, Ri-Tong LAN, Wan-Qun FU, Zi-Jian CHEN, Shishu HUANG, Rizwan M. GUL, Jing WANG, Jia-Zhuang XU a Zhong-Ming LI. Controlled bacteriostasis of tea polyphenol loaded ultrahigh molecular weight polyethylene with high crosslink density and oxidation resistance for total joint replacement. *Materials Science and Engineering: C* [online]. 2021, **124**, 112040. ISSN 09284931. Dostupné z: doi:10.1016/j.msec.2021.112040
- [57] TONE, Shine, Masahiro HASEGAWA, Giuseppe PEZZOTTI, Leonardo PUPPULIN a Akihiro SUDO. Effect of e-beam sterilization on the in vivo performance of conventional UHMWPE tibial plates for total knee arthroplasty. *Acta Biomaterialia* [online]. 2017, **55**, 455–465. ISSN 17427061. Dostupné z: doi:10.1016/j.actbio.2017.03.040
- [58] NAYAK, Chinmayee a Kantesh BALANI. Effects of reinforcements and GAMMA-IRRADIATION on wear performance of ULTRA-HIGH molecular weight polyethylene as acetabular cup liner in HIP-JOINT arthroplasty: A review. *Journal of Applied Polymer Science* [online]. 2021, **138**(43), 51275. ISSN 0021-8995, 1097-4628. Dostupné z: doi:10.1002/app.51275
- [59] CAMACHO, Nayeli, Stephen STAFFORD, Kristine GARZA, Raquel SURO a Kristina BARRON. Ultra-High Molecular Weight Polyethylene Reinforced with Multiwall Carbon Nanotubes: In Vitro Biocompatibility Study Using Macrophage-Like Cells. *Lubricants* [online]. 2015, **3**(3), 597–610. ISSN 2075-4442. Dostupné z: doi:10.3390/lubricants3030597
- [60] REN, Yue, Fei-Yu WANG, Ri-Tong LAN, Wan-Qun FU, Zi-Jian CHEN, Hao LIN, Shishu HUANG, Rizwan M. GUL, Jing WANG, Jia-Zhuang XU a Zhong-Ming LI. Polyphenol-Assisted Chemical Crosslinking: A New Strategy to Achieve Highly Crosslinked, Antioxidative, and Antibacterial Ultrahigh-Molecular-Weight Polyethylene for Total Joint Replacement. *ACS Biomaterials Science & Engineering*

- [online]. 2021, 7(1), 373–381. ISSN 2373-9878, 2373-9878. Dostupné z: doi:10.1021/acsbio.0c01437
- [61] SHAH, Nouman Ali, Yue REN, Ri-Tong LAN, Jia-Cheng LV, Rizwan M. GUL, Peng-Fei TAN, Shishu HUANG, Lin TAN, Jia-Zhuang XU a Zhong-Ming LI. Ultrahigh molecular weight polyethylene with improved crosslink density, oxidation stability, and microbial inhibition by chemical crosslinking and tea polyphenols for total joint replacements. *Journal of Applied Polymer Science* [online]. 2021, **138**(43), 51261. ISSN 0021-8995, 1097-4628. Dostupné z: doi:10.1002/app.51261
- [62] CHHETRI, Suman a Habiba BOUGHERARA. A comprehensive review on surface modification of UHMWPE fiber and interfacial properties. *Composites Part A: Applied Science and Manufacturing* [online]. 2021, **140**, 106146. ISSN 1359835X. Dostupné z: doi:10.1016/j.compositesa.2020.106146
- [63] MANOJ KUMAR, R., Kanike RAJESH, Swati HALDAR, Pallavi GUPTA, K. MURALI, Partha ROY a Debrupa LAHIRI. Surface modification of CNT reinforced UHMWPE composite for sustained drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* [online]. 2019, **52**, 748–759. ISSN 17732247. Dostupné z: doi:10.1016/j.jddst.2019.05.044
- [64] MANOJ KUMAR, R., Pallavi GUPTA, Sandan Kumar SHARMA, Akshat MITTAL, Manish SHEKHAR, Vijayesh KUMAR, B.V. MANOJ KUMAR, Partha ROY a Debrupa LAHIRI. Sustained drug release from surface modified UHMWPE for acetabular cup lining in total hip implant. *Materials Science and Engineering: C* [online]. 2017, **77**, 649–661. ISSN 09284931. Dostupné z: doi:10.1016/j.msec.2017.03.221
- [65] ARIZMENDI-MORQUECHO, A., A. CHÁVEZ-VALDEZ, C.H. NAVARRO a K.J. MORENO. Performance evaluation of chitosan/hydroxyapatite composite coating on ultrahigh molecular weight polyethylene. *Polymer Testing* [online]. 2013, **32**(1), 32–37. ISSN 01429418. Dostupné z: doi:10.1016/j.polymertesting.2012.10.002
- [66] SILVA, Loise Silveira da, Izabelle de Mello GINDRI, Gean Vitor SALMORIA a Carlos Rodrigo de Mello ROESLER. Physicochemical characterization, drug release and mechanical analysis of ibuprofen-loaded uhmwpe for orthopedic applications. *Polímeros* [online]. 2020, **30**(3), e202034. ISSN 1678-5169, 0104-1428. Dostupné z: doi:10.1590/0104-1428.04220
- [67] MAZUMDER, Md. Mahabob Ullah, Abhijit SUKUL, Sajal Kumar SAHA, Asif Alam CHOWDHURY a Yasir MAMUN. A comprehensive in vitro biological investigation of metal complexes of tolfenamic acid. *Alexandria Journal of Medicine* [online]. 2018, **54**(1), 23–26. ISSN 2090-5068, 2090-5076. Dostupné z: doi:10.1016/j.ajme.2017.02.002
- [68] GIL, Dmitry, Shannon HUGARD, Scott GRINDY, Nikolay BORODINOV, Olga S. OVCHINNIKOVA, Orhun K. MURATOGLU, Hany BEDAIR a Ebru ORAL. Structural and antibacterial properties of NSAID-loaded ultra-high molecular weight polyethylene. *Materialia* [online]. 2020, **12**, 100662. ISSN 25891529. Dostupné z: doi:10.1016/j.mtla.2020.100662

- [69] SHARMA, Vidushi, Suryasarathi BOSE, Biswanath KUNDU, Subhadip BODHAK, Das MITUN, Vamsi Krishna BALLA a Bikramjit BASU. Probing the Influence of  $\gamma$ -Sterilization on the Oxidation, Crystallization, Sliding Wear Resistance, and Cytocompatibility of Chemically Modified Graphene-Oxide-Reinforced HDPE/UHMWPE Nanocomposites and Wear Debris. *ACS Biomaterials Science & Engineering* [online]. 2020, **6**(3), 1462–1475. ISSN 2373-9878, 2373-9878. Dostupné z: doi:10.1021/acsbmaterials.9b01327
- [70] AHMED BADURUTHAMAL, Zahid, Abdul Samad MOHAMMED, A. Madhan KUMAR, Mohamed A. HUSSEIN a Naser AL-AQEELI. Tribological and Electrochemical Characterization of UHMWPE Hybrid Nanocomposite Coating for Biomedical Applications. *Materials* [online]. 2019, **12**(22), 3665. ISSN 1996-1944. Dostupné z: doi:10.3390/ma12223665
- [71] TJONG, S.C. Structural and mechanical properties of polymer nanocomposites. *Materials Science and Engineering: R: Reports* [online]. 2006, **53**(3–4), 73–197. ISSN 0927796X. Dostupné z: doi:10.1016/j.mser.2006.06.001
- [72] FULÍN, P., M. ŠLOUF, H. VLKOVÁ, S. KREJČÍKOVÁ, J. KREDATUSOVÁ a D. POKORNÝ. Comparison of the Quality of the Most Frequently Used New UHMWPE Articulation Inserts of the Total Hip Replacement]. *Acta Chirurgiae Orthopaedicae Et Traumatologiae Cechoslovaca*. 2019, **86**(2), 101–109. ISSN 0001-5415.
- [73] BRACH DEL PREVER, Elena Maria, Alessandro BISTOLFI, Pierangiola BRACCO a Luigi COSTA. UHMWPE for arthroplasty: past or future? *Journal of Orthopaedics and Traumatology: Official Journal of the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology* [online]. 2009, **10**(1), 1–8. ISSN 1590-9921. Dostupné z: doi:10.1007/s10195-008-0038-y
- [74] Beznoska s.r.o. *Beznoska s.r.o.* [online]. 7. březen 2022. Dostupné z: <https://www.beznoska.cz/>
- [75] Technologická agentura ČR. *TA ČR* [online]. 28. únor 2022. Dostupné z: <https://www.tacr.cz/>
- [76] *B.Braun* [online]. Cit. 7.3.2022. Dostupné z: <https://www.bbraun.com/en/>
- [77] *DePuy Synthes* [online]. 4. březen 2022. Dostupné z: <https://www.jnjmedicaldevices.com/en-US/specialty/hip-replacement-prosthesis-femoral-stems>

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

CFR	Uhlíkové vlákna
CNT	Uhlíkové nanotrubičky
DCM	Přímé lisování
EGCG	Epigalokatechin galát
ES	Elektrostatického práškového nástřiku
EtO	Ethylen oxid
g	Gram
HA	Hydroxyapatit
HDPE	Vysoce-hustotní polyethylen
HIP	Horký izostatický tlak
HPP	Plazma peroxidu vodíku
HXPE	Vysoce síťovaný polyethylen
IBU	Ibuprofen
kGy	kiloGray
LDPE	Nízko-hustotní polyethylen
LLDPE	Lineární nízko-hustotní polyethylen
m	Metr
MDPE	středněhustotní polyethylen
mm	Milimetr
mol	Mol
MPa	Megapascal
NSAID	Nesteroidní protizánětlivé léky
PE	Polyethylen
ppm	(Parts per million) Jedna miliontina
PTFE	polytetrafluorethylenu

SA	Autoklávování
UHMWPE	Ultravysokomolekulární polyethylen
XPE	zesíťovaný polyethylen
$\gamma$	Gama
%	Procento
°C	Stupeň Celsia

**SEZNAM OBRÁZKŮ**

Obr. 1. Schéma polymerace PE .....	11
Obr. 2. Schéma morfologie UHMWPE .....	14
Obr. 3. Totální náhrada kolenního kloubu .....	18
Obr. 4. Totální náhrada kyčelního kloubu .....	19
Obr. 5. Schéma výroby UHMWPE smíchaného a dopovaného vitamínem E .....	26
Obr. 6. Hustota síťování VE/UH a EGCG/UH.....	31
Obr. 7. Fotografie povrchu UHMWPE při použití dvou různých metod modifikací.....	33
Obr. 8. Proces impregnace chitosanu s léčivem, uvolňování léčiva a rozpad póru.....	34
Obr. 9. Endoprotéza kyčelního kloubu .....	40
Obr. 10. Kyčelní náhrada a acetabulární pohárkový systém Plasmafit® .....	42
Obr. 11. Kyčelní náhrada ACTIS® Total Hip Systémem a acetabulární komponentou PINNACLE Hip Solutions.....	43
Obr. 12. Acetabulární komponenta PINNACLE Hip Solutions.....	44