

Syntetické bioresorbovatelné polymerní materiály pro chirurgické aplikace

Lucie Majstryszynová

Bakalářská práce
2016



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně

Fakulta technologická

Ústav inženýrství polymerů

akademický rok: 2015/2016

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Lucie Majstryszynová**
Osobní číslo: **T12350**
Studijní program: **B2808 Chemie a technologie materiálů**
Studijní obor: **Polymerní materiály a technologie**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Syntetické bioresorbovatelné polymerní materiály pro chirurgické aplikace**

Zásady pro vypracování:

Cílem teoretické části bakalářské práce bude připravit rešerši pokrývající využití syntetických resorbovatelných polymerů, jejich vlastnosti a aplikace v chirurgii. Praktická část bude věnována studiu fyzikálně-chemických vlastností vybraných komerčních produktů.



Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

BASTIOLI, Catia. Handbook of biodegradable polymers. Shrewsbury: Rapra Technology, 2005, xviii, 534 p. ISBN 9781859573891.

MLEZIVA, Josef a Jaromír ŠŇUPÁREK. Polymery: výroba, struktura, vlastnosti a použití. 2. přeprac. vyd. Praha: Sobotáles, 2000, 537 s. ISBN 8085920727.

SHALABY, Shalaby W a Karen J BURG. Absorbable and biodegradable polymers. Boca Raton: CRC Press, c2004, 289 p. ISBN 0849314844.

SIN, Lee Tin, Abdul R RAHMAT a Wan A RAHMAN. Polylactic acid. Oxford: Elsevier Science [distributor], 2012, 1 v. ISBN 1437744591.

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Pavel Kucharczyk

Centrum polymerních materiálů

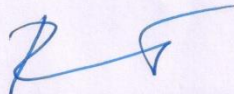
Datum zadání bakalářské práce:

15. ledna 2016

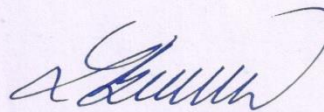
Termín odevzdání bakalářské práce:

20. května 2016

Ve Zlíně dne 1. března 2016



doc. Ing. František Buňka, Ph.D.
děkan



Ing. Lubomír Beníček, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: LUCIE MAJSTRYSZINOVÁ.....

Obor: PMT - FM.....

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby ¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/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 ²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 ³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou/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);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 21.5.2016

Majstryszínová

¹⁾ zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevdělečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

²⁾ 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, § 35 odst. 3:

(3) Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacímu zařízení (školní dílo).

³⁾ 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, § 60 Školní dílo:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užit či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolnosti až do jejich skutečné výše; přitom se přihlídí k vyšší výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Předkládaná práce je věnována syntetickým bioresorbovatelným polymerním materiálům určeným pro chirurgické aplikace. Teoretická část popisuje jednotlivé typy těchto polymerů s důrazem na jejich fyzikálně-chemické vlastnosti. Další kapitoly se pak zabývají mechanismy jejich bioresorbce a konkrétními chirurgickými aplikacemi. Praktická část této práce se zabývá vybranými komerčně dostupnými šicími materiály, studiem jejich složení a změnami, ke kterým dochází během jejich hydrolýzy.

Klíčová slova: bioresorbovatelné polymery, aplikace, biodegradace, polyestery

ABSTRACT

The presented work deals with synthetic bioresorbable polymeric materials intended for surgical applications. The theoretical part describes various types of bioresorbable polymers with an emphasis to their physico-chemical properties. Further chapters describe bioresorption mechanisms and specific surgical applications. In practical part of this thesis a selected commercially available sutures are studied in terms of their physicochemical composition and structural changes during their hydrolytical degradation.

Keywords: bioresorbable polymers, applications, biodegradation, polyesters

Chtěla bych poděkovat vedoucímu mé bakalářské práce Ing. Pavlu Kucharczykovi, Ph.D. za odborné vedení, cenné připomínky a čas strávený v laboratořích při zpracovávání praktické části.

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

OBSAH

ÚVOD	10
I TEORETICKÁ ČÁST	12
1 ZÁKLADNÍ POJMY	13
2 BIORESORBOVATELNÉ POLYMERY	15
2.1 ROZDĚLENÍ.....	15
2.1.1 Přírodní.....	15
2.1.2 Syntetické.....	15
3 SYNTETICKÉ BIORESORBOVATELNÉ POLYMERY	16
3.1 POLYESTERY	16
3.1.1 Polymléčná kyselina (PLA)	16
3.1.2 Polyglykolová kyselina (PGA)	19
3.1.3 Polykaprolakton (PCL)	20
3.1.4 Polydioxanon (PDO).....	22
3.1.5 Poly (laktid-glykolid) (PLGA).....	23
3.2 POLYANHYDRIDY	23
3.3 POLYORTHOESTERY	26
3.4 POLYURETHANY	27
3.5 POLYFOSFAZENY	29
4 MECHANISMY BIORESORBCE	32
4.1 HYDROLYTICKÝ ROZKLAD	32
4.2 ENZYMATICKÝ ROZKLAD	32
4.3 MODELÝ DEGRADACE (EROZE).....	33
4.3.1 Povrchová degradace	33
4.3.2 Objemová degradace.....	34
4.3.2.1 Objemová degradace objemných implantátů.....	35
4.4 REAKCE MATERIÁLŮ S TKÁNÍ	37
5 APLIKACE BIODEGRADOVATELNÝCH POLYMERŮ V CHIRURGICKÉ MEDICÍNĚ	38
5.1 SYNTETICKÉ ŠICÍ PROSTŘEDKY (CHIRURGICKÉ NITĚ)	38
5.2 STENTY	43
5.3 PROSTŘEDKY PRO TKÁŇOVÉ INŽENÝRSTVÍ.....	46
5.4 ORTOPEDICKÉ FIXAČNÍ POMŮCKY	52
II PRAKTICKÁ ČÁST	57
6 CÍLE PRÁCE	58
7 MATERIÁLY A METODY	59
7.1 CHEMIKÁLIE.....	59
7.2 VZORKY	59
7.3 DEGRADAČNÍ EXPERIMENT.....	60
7.4 ANALYTICKÉ METODY.....	60
7.4.1 Skenovací elektronová mikroskopie (SEM)	60
7.4.1.1 Podmínky měření.....	60

7.4.2	Diferenciální snímací kalorimetrie (DSC)	60
7.4.2.1	Podmínky měření	61
7.4.3	Infračervená spektroskopie (FTIR-ATR).....	61
7.4.3.1	Podmínky měření	62
7.5	VÝSLEDKY A DISKUZE	62
7.5.1	SEM analýza a degradace vzorků	62
7.5.2	DSC analýza.....	70
7.5.3	Infračervená spektroskopie (FTIR-ATR).....	75
ZÁVĚR	79
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	80
SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	93
SEZNAM OBRÁZKŮ	95
SEZNAM TABULEK	98

ÚVOD

Bioresorbovatelné polymerní materiály jsou v oblasti medicínálních aplikací používány již několik desetiletí. Ve srovnání s jinými tradičními materiály jako jsou zejména kovy, jejich slitiny a keramika jsou charakteristické svou lehkostí, tažností a snadnou zpracovatelností. Jejich výborná biokompatibilita a bioinertnost se uplatňují právě tam, kde produkt přichází do styku s živou tkání.

V současnosti je známá celá řada syntetických bioresorbovatelných polymerních materiálů, jejichž fyzikálně-chemické vlastnosti se mohou zásadně lišit. To, co je však všechny spojuje je samotný mechanismus jejich biodegradace, resp. bioresorbce. Ten je ve všech případech založený na hydrolýze specifických chemických vazeb, nejčastěji esterových. Z toho důvodu mají zejména polyestery nejširší využití mimo jiné v medicínálních aplikacích. Mezi pravděpodobně nejvýznamnější zástupce této skupiny polymerů můžeme zařadit kyselinu polymléčnou (tzv. polylaktid), dále pak polykaprolakton a polyglykolid. Z dalších skupin polymerních materiálů aplikovaných v medicínálních aplikacích bychom mohli zmínit například polyanhydridy.

Samotný proces bioresorbce všech těchto polymerů je poměrně komplexní záležitostí a zásadně se liší materiál od materiálu. Největší vliv na rychlost má zejména chemická struktura, krystalinita a samozřejmě charakter prostředí, ve kterém má k resorbci docházet (např. pH). Prvotním krokem celého procesu je vždy hydrolytická degradace a samotný průběh lze z makroskopického hlediska rozdělit do dvou mechanismů; tzv. povrchová a objemová degradace. V prvním případě dochází k rozkladu celého materiálu od jeho povrchu (podobně jako se kámen obrušuje ve vodě) a v druhém případě je voda schopna proniknout dovnitř polymeru a k degradaci dochází v celém objemu. Každý průběh nachází své uplatnění v jiné aplikaci. Z hlediska četnosti je objemová hydrolýza častějším případem.

Se syntetickými bioresorbovatelnými polymerními materiály se lze setkat v oblasti chirurgie, kde jsou v mnoha případech nezastupitelné. Bioresorbovatelné polymerní materiály nacházejí široké uplatnění zejména jako šicí materiály a materiály pro ortopedické fixační pomůcky.

Cílem teoretické části této práce bylo shrnout dosavadní stav poznání v oblasti syntetických bioresorbovatelných polymerních biomateriálů využívaných v chirurgii se zaměřením na jejich vlastnosti a aplikace. Experimentální část se zabývá analýzou komerčních

produktů (šicích materiálů). Studovány byly zejména jejich fyzikálně-chemické vlastnosti a změny struktury po simulované hydrolýze. Pro tyto účely byly použity analytické metody diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC), infračervená spektroskopie (FTIR) a skenovací elektronová mikroskopie (SEM).

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 ZÁKLADNÍ POJMY

První kapitola této práce bude věnována stručnému popisu některých termínů, které se v této práci vyskytují a jejichž vymezení je zcela klíčové.

Bioresorpce

Je proces, při němž je polymerní materiál degradován na nízkomolekulární sloučeniny, které jsou poté přirozenou cestou odstraněny z těla (např. metabolicky).

Degradace

Je proces, při kterém dochází k zásadním chemickým změnám ve struktuře polymeru, které mají za následek zhoršení většiny fyzikálních a mechanických vlastností. Hlavním znakem degradace je zkracování délky makromolekulárních řetězců a tedy snižování průměrné molekulové hmotnosti. Degradaci je potřeba oddělit od pojmu stárnutí polymerů.

Biodegradace

Je specifický typ degradace polymerů. Jedná se o proces, při němž dochází k degradaci působením biologických faktorů, hlavně tedy za pomoci enzymů či jiných produktů živých organismů. Biodegradace je poměrně komplikovaný proces, který ve většině případů zahrnuje také hydrolýzu makromolekulárních řetězců. Pojmy biodegradace a bioresorpce se v mnohém překrývají a jsou také často používány ve stejném smyslu. Rozdíl mezi biodegradací a bioresorpcí spočívá v tom, že degradační produkty vzniklé během obou procesů nemusí být v případě biodegradace nutně odstraněny z živého prostředí. Z toho vyplývá, že všechny bioresorbovatelné polymery jsou biodegradabilní. Nicméně naopak to platit nemusí [1].

Produkty biodegradace za přístupu kyslíku jsou oxid uhličitý, voda, biomasa a anorganické sloučeniny jako je třeba amoniak. Produktem biodegradace bez přístupu kyslíku je bioplyn (methan) [2].

Výhoda takovýchto materiálů spočívá v tom, že mohou být použity jako dočasné implantáty. Bioresorbovatelné materiály jsou v těle nahrazovány tkání a není potřeba je

chirurgicky odstranit po vykonání své funkce [3]. Používají se například jako náhrada kovových implantátů, kde je nutná pouze dočasná fixace [4].

Biokompatibilita

Biokompatibilita je schopnost vzájemné snášenlivosti cizích objektů s tělem, do kterého jsou tyto objekty implantovány za účelem náhrady nebo napodobení funkce původní tkáně [5].

Dělení biokompatibilních materiálů:

1. Bioaktivní materiál

Bioaktivní materiál je takový, který vyvolává specifickou biologickou odpověď na rozhraní materiálu, která vede k vazbě mezi tkání a materiálem [6]. K tomu dojde prostřednictvím časově závislé kinetické modifikace povrchu materiálu vyvolané implantací do živé tkáně [7]. Materiály, které vykazují biologickou aktivitu, zahrnují například sloučeniny fosforečnanu vápenatého, bioaktivní skla, bioaktivní sklokeramiku a kompozity s těmito materiály [8].

2. Biotolerantní materiál

Na biotolerantní materiál reagují tkáně tak, že jej obklopí. Okolo materiálu se vytvoří vláknité kapsule, které potlačí vznik akutní zánětlivé reakce, což znamená, že po počáteční reakci s tkání vykazují minimální interakci. Mezi biotolerantní materiály řadíme např. polymethylmethakrylát (PMMA), silikon a sklo.

3. Bioinertní materiál

Bioinertní materiál je takový materiál, který vykazuje minimální interakci s obklopující tkání. Mezi bioinertní materiály řadíme například nerezovou ocel, titan nebo UHMWPE (polyetylen s vysokou molekulovou hmotností) [7].

2 BIORESORBOVATELNÉ POLYMERY

2.1 Rozdělení

2.1.1 Přírodní

Přírodní polymery nebo také biopolymery jsou získávány z obnovitelných zdrojů [9]. Přírodní polymery jako celulóza, přírodní kaučuk nebo hedvábí byly známy již v 19. století. Mnoho z nich jako například celulóza, chitin, chitosan, dextran, kyselina hyaluronová patří mezi biodegradovatelné i bioresorbovatelné polymery [10]. Přírodní polymery vznikají v průběhu růstových cyklů ve všech organismech. Jsou to nejčastěji stavební nebo zásobní látky rostlin a živočichů.

Výhodou přírodních polymerů je zejména jejich nízká toxicita [3]. Pro zlepšení mechanických vlastností nebo pro změnu degradační rychlosti mohou být tyto přírodní polymery chemicky upraveny [10].

2.1.2 Syntetické

Syntetické biodegradovatelné polymery byly poprvé použity jako implantáty v 60. letech 19. století. Byl to chirurgický šicí materiál zvaný Dexon. Další vývoj směřoval k využití biodegradovatelných materiálů pro ortopedii, traumatologii jako fixační pomůcky při zlomeninách, ve farmaceutickém průmyslu jako nosiče léčiv a také jako scaffoldy pro tkáňové inženýrství [3].

3 SYNTETICKÉ BIORESORBOVATELNÉ POLYMERY

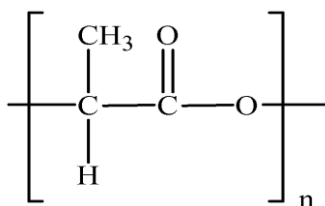
3.1 Polyestery

Polyestery patří mezi nejvíce využívané polymery v biomedicínských aplikacích hlavně z důvodu jejich dobré biokompatibility a možnosti řízení rozkladu. S esterovými vazbami se často setkáváme v přírodě, a proto můžeme očekávat, že syntetické polymery s vhodnou strukturou a esterovou vazbu budou v biologickém prostředí rozložitelné.

Tradičně se syntéza polyesterů provádí polykondenzací s použitím diolů, derivátů kyselin nebo hydroxy kyselin. Tyto postupy mají své nedostatky. Je zde potřeba vysoká teplota, syntéza probíhá pomalu, nastává problém s odváděním produktů reakce a dosažením dostatečného polymeračního stupně. Druhým způsobem, jakým lze syntetizovat polyestery je tzv. otevření kruhu cyklického monomeru (ROP – Ring opening polymerization). Používá se k vytvoření vysoké molekulové hmotnosti a tím získání užitečných mechanických vlastností za relativně mírných reakčních podmínek [11].

3.1.1 Polymléčná kyselina (PLA)

Polymléčná kyselina (polylaktid) je vysoce univerzální, biologicky odbouratelný, alifatický, termoplastický polyester vyráběný z obnovitelných zdrojů, jako je například kukuřice a cukrová řepa. PLA má dobré biodegradabilní a biokompatibilní vlastnosti v lidském těle. Struktura polymléčné kyseliny je znázorněna na Obr. 1.

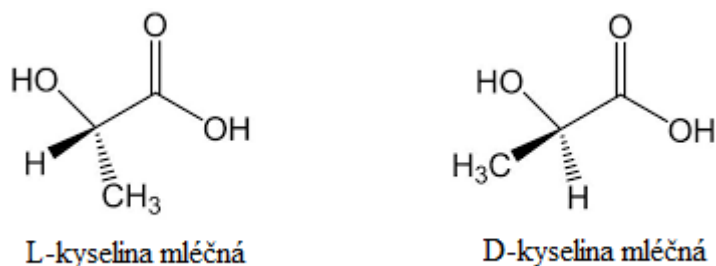


Obr. 1. *Struktura polymléčné kyseliny*

Fyzikální a mechanické vlastnosti mohou být upraveny změnou struktury polymeru. Výrobky připravené ze 100% L-izomeru PLA jsou vysoce krystalické a mají vysoký bod tání. PLA se vyznačuje velkou tvrdostí a pevností, ale také křehkostí (obdobně jako např. polystyrén). Je barevně stálá a odolná vůči působení UV záření [12].

PLA má dobré mechanické vlastnosti, s modulem pružnosti v rozsahu 3,2 – 3,7 GPa a pevností v tahu 55 – 60 MPa. PLA má teplotou skelného přechodu (T_g) v rozmezí

od 65 °C do 70 °C a teplotu tání (T_m) kolem 160 °C až 170 °C [13]. Kyselina mléčná existuje ve dvou stereoizomerech L- a D-kyselina mléčná. Struktura L a D stereoizomerů kyseliny mléčné je znázorněna na Obr. 2. Tyto stereoizomery se chemicky nebo biologicky syntetizují [14].



Obr. 2. Stereoizomery kyseliny mléčné

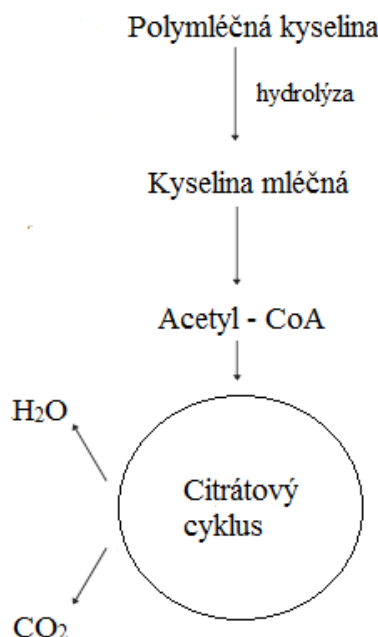
Biologickou cestou se kyselina mléčná získává fermentací sacharidů pomocí mléčných bakterií (hlavně se jedná o bakterie z rodu *Lactobacillus*). Tento fermentační proces vyžaduje kromě bakteriálního kmene také zdroje uhlíku (sacharidy), dusíku (kvasnicový extrakt, peptidy, atd.) a minerálních látek pro umožnění růstu bakterií a produkci kyseliny mléčné. Kyselina mléčná se vyrábí téměř výhradně jako L- isomer a následně z něj vzniká polykondenzací poly (L-mléčná) kyselina (PLLA) s nízkou molekulovou hmotností [15]. Při vhodné volbě kmene mléčných bakterií lze biologickou syntézou získat opticky čistou kyselinu mléčnou. Naproti tomu při chemické syntéze vzniká racemická směs (chemická látka obsahující levotočivý i pravotočivý enantiomer chirální sloučeniny). Optická čistota je důležitá z hlediska získání lepších fyzikálních vlastností a získání stabilnějšího krystalického polymeru. Například teplota tání může být snížena přidávkem D-kyseliny mléčné [16]. Vlastnosti PLA sumarizuje Tab. 1.

Tab. 1. Základní vlastnosti PLA

Vlastnosti	PLA
Modul pružnosti [GPa]	3,2 – 3,7
Pevnost v tahu [MPa]	55 – 60
Teplota skelného přechodu [°C]	65 – 70
Teplota tání [°C]	160 – 170
Prodloužení při přetržení [%]	<10
Rázová houževnatost [kJ/m ²]	20 – 25

PLA se hydrolyticky štěpí na kyselinu mléčnou, která je dále metabolizována v citrátovém cyklu na oxid uhličitý a vodu [17]. Konečné produkty jsou vylučovány dý-

cháním nebo močí. Schéma degradace a metabolizace kyseliny mléčné v lidském těle je znázorněno na Obr. 3.



Obr. 3. Schéma degradace a metabolizace PLA [18]

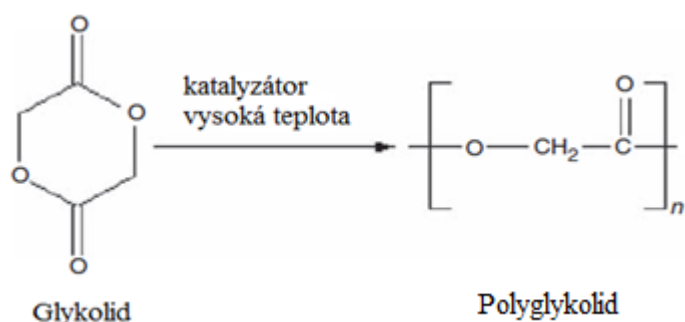
V současné době, vzhledem k dostupnosti na trhu a nízké ceně, má PLA jeden z největších potenciálů mezi biopolyestery [15]. V medicínských aplikacích se používá zejména jako šicí materiál, pro konstrukci ortopedických implantátů a systémů řízeného podávání léků [19]. Příkladem další aplikace je například výroba obalů, ovšem nevýhodou v obalové aplikaci je její propustnost pro plyny, která je menší než například u PET a PP [15]. Vzhledem k mechanismu degradace je PLA ideální pro řadu aplikací v prostředí, kde zachování produktu není žádoucí, jako jsou například zemědělské mulčovací fólie. PLA může být zpracovávána různými výrobními procesy, jako je například vstřikování, vytlačování, vyfukování, tvarování, tvorba filmu, nebo zvlákňování [20].

Syntézu PLA lze obecně provádět několika postupy: 1) Přímou polykondenzací kyseliny mléčné v tavenině za vysoké teploty (160 – 200 °C). Tímto procesem lze zpravidla vyrobit jen nízkomolekulární produkt se špatnými vlastnostmi. 2) Polykondenzací kyseliny mléčné v roztoku s azeotropickým odstraňováním vody. Tento proces je poněkud nákladný, nicméně vede k vysokomolekulárnímu produktu a je v menší míře průmyslově využíván. 3) Polymerace laktidu (cyklického dimeru), tzv. Ring Opening Polymerization (ROP) – je komerčně nejvyužívanější postup, kdy se z nízkomolekulárního PLA připraví laktid,

který se následně polymeruje. Reakce zahrnuje poměrně nákladný proces čištění mezipro-
duktu, nicméně takto získaná PLA vykazuje nejlepší vlastnosti [21].

3.1.2 Polyglykolová kyselina (PGA)

Polyglykolová kyselina je nejjednodušší alifatický polyester a komerčně se využívá od roku 1970 v medicínských aplikacích pro výrobu chirurgických šicích materiálů. Vysoké molekulové hmotnosti je dosaženo otevřením kruhu cyklického diesteru kyseliny glykolové (glykolidu) během ROP – obdobně jako v případě laktidu. Syntézu PGA znázorňuje Obr. 4.



Obr. 4. Syntéza PGA z glykolidu [22]

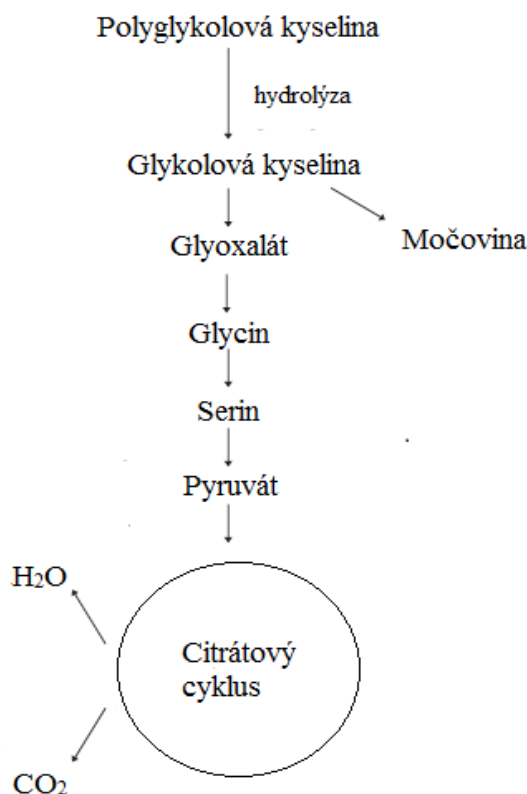
PGA je semikrystalická kyselina s vysokou teplotou tání (T_m) 224 – 226 °C a teplotou skleného přechodu (T_g) 36 °C a je relativně hydrofobní. Tab. 2. sumarizuje některé základní vlastnosti PGA. Degradace probíhá hydrolyzou esterových vazeb a produktem je glykolová kyselina [17].

Tab. 2. Základní vlastnosti PGA

Vlastnosti	PGA
Modul pružnosti [GPa]	7
Teplota skelného přechodu [°C]	36
Teplota tání [°C]	224 – 226
Prodloužení při přetržení [%]	<5
Rázová houževnatost [kJ/m ²]	2

Během své degradace PGA hydrolyzuje na kyselinu glykolovou, ze které vzniká jako vedlejší produkt močovina a glyoxalát, ze kterého vzniká glycin, dále serin a pyruvát, který vstupuje do citrátového cyklu a metabolizuje se na stejné produkty jako kyselina

mléčná v předchozím případě [18]. Schéma degradace a metabolizace PGA je znázorněno na Obr. 5.



Obr. 5. Schéma degradace a metabolizace PGA

3.1.3 Polykaprolakton (PCL)

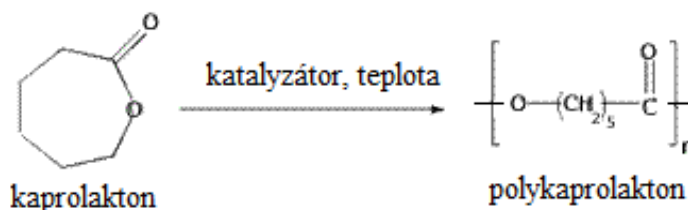
Polykaprolakton je semikrystalický biodegradovatelný polymer s teplotou tání (T_m) 60 °C a teplotou skelného přechodu (T_g) -60 °C. Ve struktuře PCL se pravidelně opakuje pět nepolárních methylenových skupin a jedna relativně polární esterová skupina.

Mechanické vlastnosti jsou podobné polyolefinům, zatímco přítomnost hydrolyticky nestabilní alifaticko-esterové vazby způsobuje, že polymer je biologicky odbouratelný. Rychlost degradace klesá s rostoucí molekulovou hmotností a krystalinitou. Vysoká krystalinita také přispívá ke snížení biodegradability. Vlastnosti PCL sumarizuje Tab. 3.

Tab. 3. Základní vlastnosti PCL

Vlastnosti	PCL
Modul pružnosti [GPa]	0,4
Pevnost v tahu [MPa]	23
Teplota skelného přechodu [°C]	-60
Teplota tání [°C]	60
Teplota krystalizace [°C]	37
Prodloužení při přetržení [%]	4700
Rázová houževnatost [kJ/m ²]	30

Vysokomolekulární polymery a kopolymery PCL se připravují obdobně jako PLA a PGA. Tedy ROP cyklického monomeru, v tomto případě ϵ -kaprolaktonu (Obr. 6.). Polymerační teploty se pohybují v rozmezí od 140 do 150 °C. Polymerace je obvykle katalyzována 2-ethylhexanoátem cínatým a dihydrátem chloridu cíničitého. Molekulová hmotnost se řídí přidáváním různých činidel. Tato kontrolní činidla jsou obvykle voda, primární alkoholy, aminy nebo jiné aktivní vodíkové sloučeniny [23].



Obr. 6. Syntéza polykaprolaktonu [24]

Ačkoliv PCL podléhá biodegradaci kvůli náchylnosti jeho alifatické esterové vazby k hydrolýze, biodegradace PCL je podstatně pomalejší než u poly (α -hydroxy) kyselin, jako je PLA, kvůli kombinaci jeho krystalinity a vysokému obsahu olefinických segmentů [23]. PCL se vyznačuje vysokým stupněm propustnosti pro mnoho látek a je využíván ve zdravotnických a zemědělských oblastech.

V současnosti se PCL díky své biorozložitelnosti používá v medicíně například pro systémy řízeného podávání léků, netkané textilie a syntetické obvazy na rány.

Polykaprolakton je hydrofobní polymer, který degraduje hydrolýzou na kyselinu ϵ -hydroxykapronovou. Poté následuje biodegradace v TCA (dikarboxylová kyselina) cyklu lipasy, jež je produkována mikroorganismy, jako je například *Pseudomonas* a *Penicillium* [24].

3.1.4 Polydioxanon (PDO)

Polydioxanon je bezbarvý, krystalický, biodegradovatelný, syntetický polymer. Ve struktuře tohoto polymeru se opakují ether-esterové jednotky.

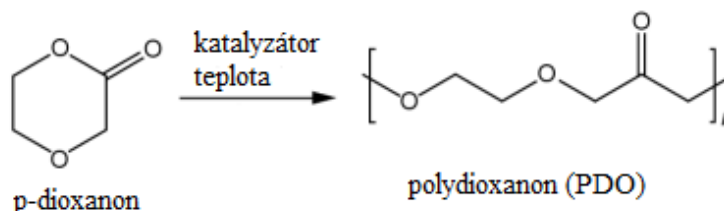
Pro PDO je charakteristická teplota skelného přechodu v rozmezí od $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Polydioxanon se zpravidla vytlačuje do vláken. Při výrobě je potřeba dbát na to, aby byl PDO zpracováván při nejnižší možné teplotě, a tím se zabránilo jeho spontánní depolymeraci zpět na monomer. Etherová skupina kyslíku v hlavním řetězci polymeru je zodpovědná za jeho flexibilitu. Některé základní vlastnosti PDO sumarizuje Tab. 4.

Tab. 4. Základní vlastnosti PDO

Vlastnosti	PDO
Modul pružnosti [GPa]	1,5
Pevnost v tahu [MPa]	6,3 – 48,3
Teplota skelného přechodu [$^{\circ}\text{C}$]	$-10 - 0$
Teplota tání [$^{\circ}\text{C}$]	106
Teplota krystalizace [$^{\circ}\text{C}$]	37
Prodloužení při přetržení [%]	60 – 600

Polydioxanon se používá na výrobu chirurgických šicích materiálů. Další biomedicínské aplikace jsou v oblasti ortopedie, plastické chirurgie, dávkování léčiv, kardiovaskulárních implantátů a tkáňového inženýrství.

PDO se připravuje ROP polymerací monomeru p-dioxanonu za podmínek obdobných jako v případě předchozích cyklických monomerů [25]. Schéma syntézy PDO je znázorněno na Obr. 7.

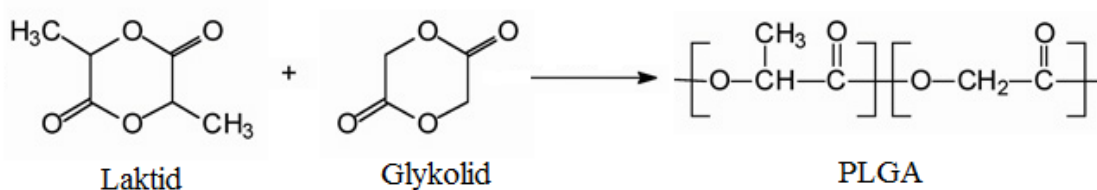


Obr. 7. Syntéza polydioxanonu [25]

Polydioxanon byl vyroben v roce 1982 jako první monofilamentní, syntetická, vstřebatelná chirurgická nit [26].

3.1.5 Poly (laktid-glykolid) (PLGA)

Kopolymer polylaktidu a polyglykolidu je známý také pod názvem polyglaktin 910. Polymerace monomerů laktidu a glykolidu probíhá obdobně jako u PGA s použitím Lewi-sonových kyselin jako katalyzátorů. PLGA kopolymer se vyrábí polymerací otevřením laktidového a glykolidového kruhu cyklických diesterů kyseliny mléčné a kyseliny glykolové (Obr. 8.). Reakce vyžaduje katalyzátor, nejčastěji oktanát cínatý. Rychlost reakce a konečná molekulová hmotnost kopolymeru je řízena přidáním regulátoru řetězce, což je sloučenina obsahující volné hydroxylové skupiny. Změnou parametrů polymerace, jako je poměr komonomeru, koncentrace katalyzátoru, teplota a doba reakce můžeme měnit výslednou molekulovou hmotnost a složení kopolymeru. PLGA je polymerizován z L-laktidu, protože v případě, že je polymerizován z racemické směsi laktidu dochází až k 50% smrštění materiálu v důsledku vyššího množství amorfni složky. Kopolymer vyrobený z čistých isomerů vykazuje velmi malé smrštění [22].



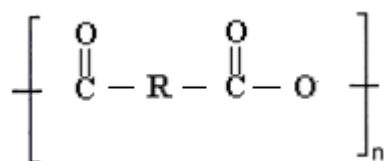
Obr. 8. Syntéza PLGA [22]

Změnou fyzikálně-chemických vlastností lze stanovit dobu uvolňování léčiva v různých typech tkání. Kromě prostředků pro uvolňování léčiv se také používá na výrobu chirurgických šicích materiálů. Pro tuto aplikaci musí kopolymer obsahovat vysokou koncentraci glykolidového monomeru, aby bylo dosaženo dobrých mechanických a degradačních vlastností. Obsah molárních procent glykolidu musí být větší než 70 %, aby byl dosažen krystalický stav [27].

3.2 Polyahdyridy

Polyahdyridy jsou skupinou polymerů s velice dobrou biokompatibilitou. Jedná se o polymery vláknovité [28]. Polyahdyridy se skládají z hydrofóbního hlavního řetězce, v němž se nacházejí ahdyridové vazby podléhající hydrolyze za vzniku dikarboxylových

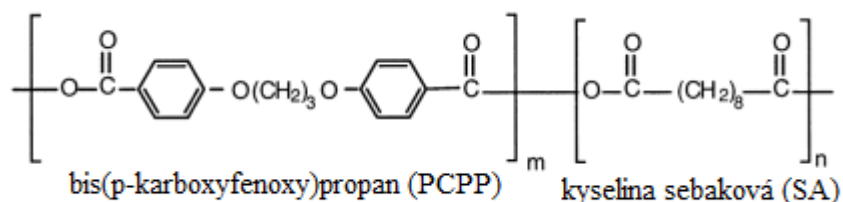
kyselin. Obsahuje dvě místa citlivá na hydrolýzu [29]. Struktura polyanhydridů je znázorněna na Obr. 9.



Obr. 9. Obecná struktura polyanhydridů [30]

Hydrolýza polyanhydridů je katalyzována jak kyselinami, tak bázemi a rychlost hydrolýzy se zvyšuje při zvýšení pH. Polyanhydridy často degradují tzv. povrchovou erozí [29].

Polyanhydridy jsou syntetizovány převážně kondenzační reakcí karboxylových kyselin nebo jejich aktivovaných derivátů - aktivované estery nebo acylchloridy [31]. Fyzikálně-chemické vlastnosti jako je biologická odbouratelnost a biokompatibilita mohou být snadno kontrolovány díky velké škále dostupných monomerů dikarboxylových kyselin a také prostřednictvím kopolymerace těchto monomerů [32]. Používají se jednoduché alifatické dikyseliny (kyselina sebaková nebo kyselina adipová), které degradují během několika týdnů a objemné aromatické dikyseliny, jako je poly (1,3-bis-p-karboxyfenoxy propan anhydrid), který se používá jako kopolymer pro snížení křehkosti [31]. Byly také syntetizovány různé typy polyanhydridů obsahující etherovou, esterovou nebo uretanovou vazbu a zkoumány pro různé medicínské aplikace. Příkladem je kopolymer poly [bis (p-karboxyfenoxy)propan] anhydrid a sebaková kyselina (PCPP-SA), jehož struktura je znázorněna na Obr. 10.



Obr. 10. Struktura poly (PCPP-SA anhydridu) [31]

Alifatické homopolymery, jako je polyanhydrid kyseliny sebakové (PSA) jsou vysoce krystalické a mají velmi vysokou rychlost degradace, která značně omezuje jejich použití. Snížení rychlosti rozkladu PSA je možné provést kopolymerací s vysoce hydrofobními alifatickými monomery, jako jsou lineární dimery mastných kyselin. Oproti tomu

aromatické polyanhydridy mají velmi vysokou hydrolytickou stabilitu [33] a mohou degradovat až po dobu několika let [28]. Mají také velmi vysoké teploty tání, které je ale činí obtížně zpracovatelnými. Bylo zjištěno, že anhydridové vazby mezi alifatickými karboxylovými kyselinami degradují rychleji než u aromatických karboxylových kyselin, což znamená, že rychlost degradace závisí na struktuře polymeru a typech použitých monomerů. To vedlo k vývoji různých alifaticko – aromatických polyanhydridů, jejichž vlastnosti lze upravit změnou poměrů monomerů.

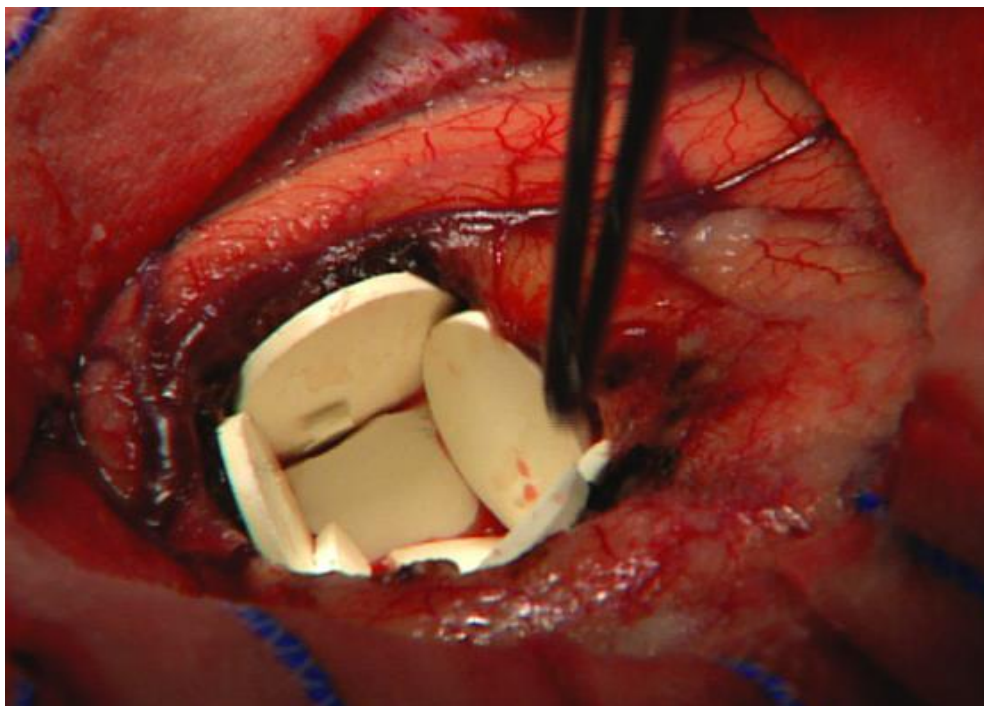
Díky rychlé degradaci a špatným mechanickým vlastnostem je použití polyanhydridů omezeno na výrobu systémů dodávání léčiv. Za účelem zlepšení mechanických vlastností polyanhydridů se do struktury začleňují imidové segmenty a vytvoří se tak poly (anhydridy-ko-imidy). Některé poly (anhydridy-ko-imidy), jako je poly [pyromellitylimidoalanin-ko-1,6-bis (p-karboxy fenoxi) hexan] byly zkoumány jako scaffoldy pro tkáňové inženýrství [34]. Téměř všechny polyanhydridy vykazují určitý stupeň krystalinity, což se projevuje jejich krystalickou teplotou tání. Teplota tání aromatických polyanhydridů je vyšší než u alifatických polyanhydridů a často se nachází v blízkosti oblasti tepelného rozkladu.

Většina polyanhydridů se rozpouští v rozpouštědlech, jako je dichlormethan a chloroform. Aromatické polyanhydridy jsou mnohem méně rozpustné než alifatické [32]. Polyanhydridy mají řadu výhod. Jsou produkovatelné z dostupných a levných zdrojů, vytvářejí dobře definovanou polymerní strukturu, jejíž rychlost degradace je dobře vypočítatelná. Alifatické polyanhydridy jsou snadno zpracovatelné za nízké teploty a sterilizovatelné gama zářením. Produkty degradace jsou dikarboxylové kyseliny, které lidské tělo dokáže metabolizovat. Polyanhydridy musí být skladovány při teplotách pod 0 °C bez vlhkosti z důvodu jejich hydrolytické nestability. Při pokojové nebo vyšší teplotě, mohou spontánně depolymerizovat [29]. Degradční produkty těchto polymerů mají antitrombotické a protizánětlivé vlastnosti. Aktivní polymery jako jsou poly (anhydrid estery) stimulují tvorbu nových tkání [35].

Gliadel

PCPP-SA se používá jako matrice pro řízené podávání chemoterapeutické látky BCNU (karmustin) pod obchodním názvem Gliadel. Gliadel umožňuje uvolňování karmustinu po dobu 2 až 3 týdnů [36]. Obr. 11. znázorňuje umístění Gliadelu do nádorové

dutiny. Karmustin (beta-chloro-nitrosourea) je cytostatikum, které alkylačním procesem poškozuje DNA buněk, znemožňuje tak dělení a způsobuje jejich smrt [37]. Používá se při léčbě glioblastomu, což je zhoubný nádor mozku [36].

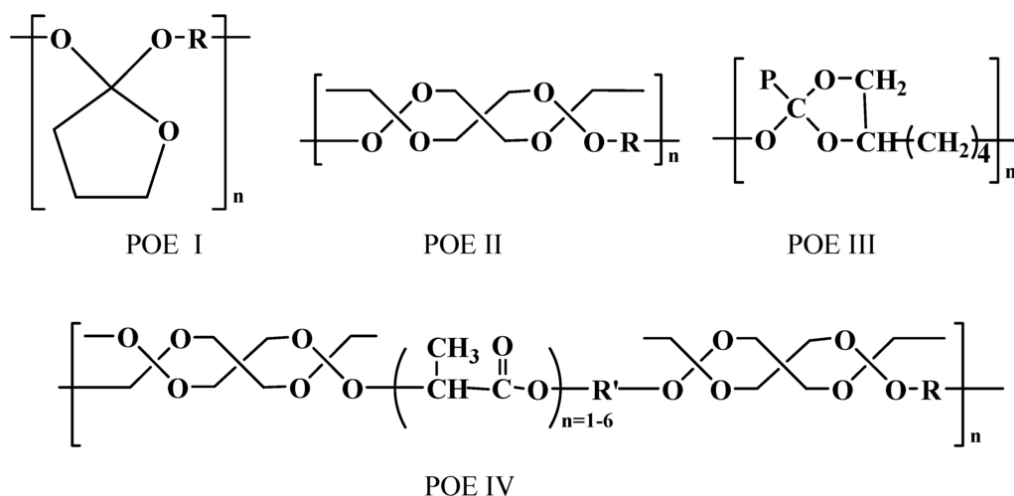


Obr. 11. Umístění Gliadelu do nádorové dutiny [38]

3.3 Polyorthoestery

Polyorthoestery (Obr. 12.) jsou hydrofobní, ale obsahují hydrolytické vazby citlivé na kyseliny. Existují dva hlavní typy polyorthoesterů. První typ polyorthoesterů (POE I) se připravuje transesterifikací 2,2-diethoxytetrahydrofuranu s dialkolem a je známý pod obchodním názvem Chonomer nebo Alzamer. Alzamer se používá pro řízené uvolňování antikoncepce. Při hydrolýze tyto polymery uvolňují kyselý vedlejší produkt, který autokatalyzuje proces degradace, což vede k rychlejšímu rozkladu, který se zrychluje s časem. Tyto polymery degradují povrchovou erozí, hlavně díky hydrofobicitě matrice [35]. Další typ polyorthoesterů, který byl syntetizován je založený na reakci diketen acetalu 3,9-bis(ethyliden-2,4,8,10-tetraoxaspiro-5,5-undekanu) (DETOSU) s různými dioly. Tyto polyorthoestery neuvolňují kyselý vedlejší produkt po hydrolýze, a tudíž neumožňují autokatalyticky zrychlit degradaci. Konzistenci materiálu lze měnit výběrem diolů s různými stupni pružnosti řetězce. Mohou tak být získány tvrdé a křehké polymery i polymery gelo-

vité konzistence [39]. Výběrem různých diolů a katalyzátorů pro syntézu můžeme také měnit molekulovou hmotnost vzniklého polymeru.



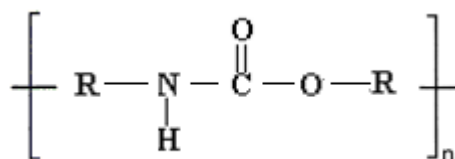
Obr. 12. *Struktury polyorthoesterů*

Polyorthoestery degradují povrchovou erozí. Rychlost degradace může být řízena přidáním kyselých nebo zásaditých pomocných látek. Polyorthoestery jsou viskózní, hydrofobní, pastovité materiály při pokojové teplotě i při poměrně vysoké molekulové hmotnosti. Pastovitá vlastnost umožňuje začlenění terapeutických látek za velmi mírných podmínek (při nízké teplotě a bez použití rozpouštědel). Polymerní eroze a uvolňování léčiva by mělo probíhat současně, aby nebyly v tkáni přítomné žádné polymerní zbytky poté, co byly uvolněny všechny molekuly léčiva. To je možné pouze, je-li polymer degradován povrchovou erozí a proto musí být extrémně hydrofobní s velmi labilními vazbami. Polyorthoestery se používají pro řízené dodávání několika druhů léčiv, jako jsou antikoncepční steroidy (norethisteron), narkotičtí antagonisté (naltrexon), polypeptidy (inzulinu) [35]. Také byly studovány pro léčení pooperační bolesti, osteoarthritis a očních onemocnění [40].

3.4 Polyurethany

Polyurethany obsahují ve struktuře opakující se urethanové skupiny. Poprvé byly vyrobeny společností Bayer v roce 1937. Obecná struktura polyuretanů je znázorněna na Obr. 13. Tyto polymery jsou obvykle vyráběny prostřednictvím reakcí diisokyanátů s polyolem. Výsledné polymery jsou segmentované blokové kopolymery s polyolovým měkkým (pružným) segmentem s nízkou teplotou skelného přechodu (tj. pod 25 °C) a tvrdým seg-

mentem z diisokyanátu, často v kombinaci s uhlovodíkem pro prodloužení řetězce [39]. Na okraji flexibilních a pevných segmentů jsou uretanové skupiny tvořeny reakcí -NCO skupiny (z isokyanátu) a -OH skupiny (z polyolů). Při reakci isokyanátu s prodlužovačem řetězce se tvoří urethanové nebo močovinnové skupiny. Urethanové skupiny jsou tvořeny při použití prodlužovače řetězce zakončeného -OH skupinou (glykoly, glycerol). Močovinnové skupiny jsou vytvořeny pomocí prodloužení řetězce zakončené -NH₂ skupinou (např. di-kyandiamid). Močovinnová skupina se také vytváří při reakci -NCO skupiny s vodou a vedlejším produktem reakce je CO₂ [41].



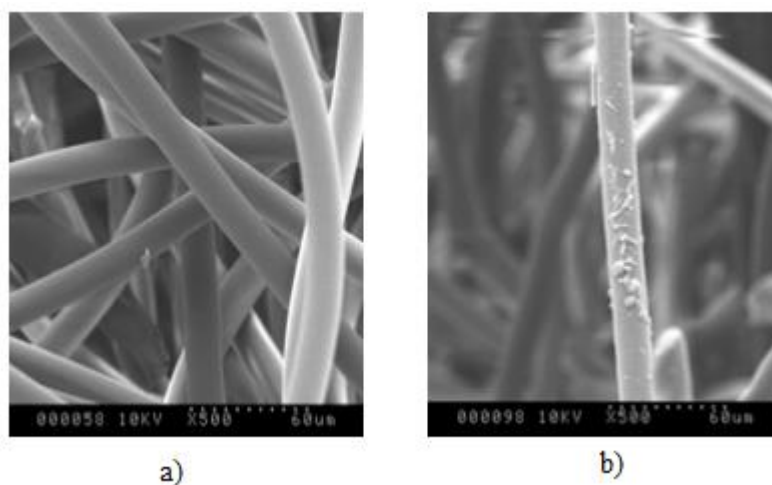
Obr. 13. *Obecná struktura polyurethanů*

Polyurethany se používají téměř 50 let v biomedicínských aplikacích, zvláště jako materiály pro styk s krví v kardiovaskulárních náhradách. Polyuretany se používají pro různé aplikace tkáňového inženýrství, jako jsou rekonstrukce menisku, léčba myokardu a cévní tkáně. Biologicky odbouratelné polymery jsou vyrobeny z biokompatibilních diisokyanátů, jako je lysin-diisokyanát nebo hexamethylen diisokyanát, jejichž produkty degradace nejsou pro tělo toxické. Uretanová vazba v podstatě nepodléhá rozkladu za fyziologických podmínek. Proto lze biologicky odbouratelný polyurethan získat pouze přidáním měkkých polyolových segmentů, které jsou rozložitelné. U těchto polymerů zahrnuje mechanismus biologického rozkladu hydrolytické štěpení esterové vazby v segmentech kopolymeru (např. ε-kaprolaktonu a L-laktidu), což vede k tvorbě nízkomolekulárních nede-gradovatelných tvrdých segmentů, které jsou vylučovány z těla prostřednictvím jater nebo ledvin.

Další z aplikací polyuretanů je výroba materiálů s řízeným podáváním léčiv (Epidel) [38]. Většina sypkých polyuretanů je syntetizována polyadiční reakcí, přičemž polyuretanové pěny jsou vyráběny polykondenzační reakcí, při které vzniká nízkomolekulární vedlejší produkt (nejčastěji oxid uhličitý) [42].

Epidel

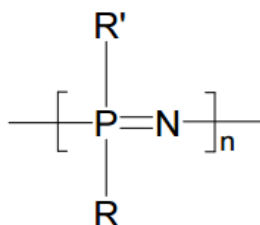
Epidel je protiinfekční polymer uvolňující léčivo používaný pro implantabilní zdravotnické prostředky [43]. Epidel může být například nanesen na katetry, které se zavádějí do těla. K uvolňování léčiv dochází přímo z materiálu, a zabrání se tak růstu biofilmu na povrchu implantátu. Na rozdíl od tradiční vrstvy stříbra, která se používá jako protiinfekční činidlo, mají implantáty potažené Epidelem schopnost odolávat infekci až 90 dní [39]. Obr. 14. srovnává povrch Epidelem potažených a nepotažených implantátů.



Obr. 14. (a) implantát potažený Epidelem, (b) implantát bez Epidelem [43]

3.5 Polyfosfazený

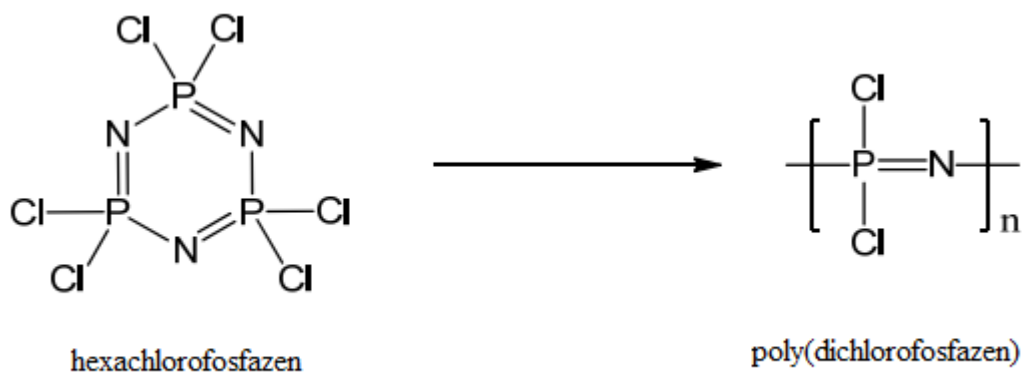
Polyfosfazený mají dlouhý hlavní řetězec s atomy dusíku a fosforu. Na fosfor jsou připojeny dvě postranní skupiny (Obr. 15.).



Obr. 15. Obecná struktura polyfosfazený [44]

Vlastnosti polyfosfazenů lze měnit navázáním různých postranních skupin. Výchozím materiálem pro syntézu polyfosfazenů (Obr. 16.) je trimer připravený z chloridu fosforečného a chloridu amonného. Tepelnou ROP syntézou se získá vysoce reaktivní mezipro-

dukt, který reaguje v roztoku s mnoha nukleofily za vzniku organofosfazenů. Získá se hydrolyticky stabilní polymer, ale substitucí specifických vedlejších skupin můžeme vytvořit rozložitelný polymer. Reakce se provádí obecně při pokojové teplotě v tetrahydrofuranu nebo v roztocích aromatických uhlovodíků [44].



Obr. 16. Polymerizace poly(dichlorofosfazenu) otevřením kruhu (ROP) hexachlorofosfazenu [44]

Hmotnostní průměr molekulové hmotnosti těchto polymerů je obvykle větší než 15 000 g/mol. Polyfosfazen nesoucí fluoralkoxy postranní skupinu patří mezi hydrofobní, syntetické, bionerní polymery. Tyto polymery mohou být použity jako povlaky pro jiné materiály. Příkladem je teflon, který je pružný a snadno se připravuje. Jsou vysoce biokompatibilní a proto jsou tyto materiály vhodné jako náhrada srdeční chlopně, cévních protězy nebo jako potahové materiály pro kardiostimulátory a jiná implantabilní zařízení.

Při degradaci polyfosfazenů se anorganický řetězec hydrolyzuje na kyselinu fosforečnou, amoniak a odpovídající postranní řetězec.

Polyfosfazený obsahující ester aminokyseliny v postranním řetězci byly první syntetizované biologicky odbouratelné polyfosfazený. Tyto deriváty polyfosfazenů se připravují reakcí poly (dichlor fosfazenu) s ethylestery aminokyselin a dipeptidů. Jsou degradovány hydrolyticky na ethanol, glycin, fosfát a amoniak. Rychlost degradace je závislá na povaze aminokyselin. Tyto polyfosfazený jsou částečně krystalické. Polyfosfazený vynikají výbornou biokompatibilitou, možností řízené degradace a jsou využívány hlavně jako materiály pro řízené podávání léčiv. Nevykazují žádné podráždění, buněčnou toxicitu nebo zánět tkáně [35]. Vyrábí se z nich pelety nebo filmy pro podávání léků, které se obvykle vyrábějí lisováním nebo odléváním rozpouštědla, protože jsou rozpustné v celé řadě rozpouštědel [45].

Tab. 5. *Degradační produkty a využití bioresorbovatelných polymerů*

Materiál	Produkt degradace	Aplikace
PLA	Mléčná kyselina	šicí materiály, scaffoldy, stenty, ortopedické implantáty, systémy řízeného podávání léčiv
PGA	Glykolová kyselina	šicí materiály, scaffoldy, stenty, ortopedické implantáty, systémy řízeného podávání léků
PLGA	Mléčná a glykolová kyselina	ortopedické implantáty, scaffoldy, šicí materiály, systémy řízeného podávání léčiv
PCL	Kyselina ϵ -hydroxykapronová	systémy řízeného podávání léčiv, scaffoldy, šicí materiály, stenty
PDO	<i>p</i> -dioxanon	šicí materiály, ortopedické implantáty, systémy řízeného podávání léčiv, kardiovaskulární implantáty scaffoldy, stenty

4 MECHANISMY BIORESORBCE

Jak již bylo naznačeno v předchozích kapitolách, bioresorbce (či biodegradace) a její průběh je poměrně komplexní proces, který lze ale pro většinu bioresorbovatelných polymerů shrnout do dvou fází:

A) Štěpení makromolekul na kratší segmenty, postupně až na monomery.

Tato fáze probíhá zpravidla hydrolytickou nebo enzymatickou cestou, přičemž pro přírodní bioresorbovatelné polymery (např. celulóza) je typický enzymatický rozklad, u drtivé většiny syntetických bioresorbovatelných polymerů převládá hydrolýza.

B) Eliminace takto vzniklých látek z těla (vyloučením či metabolizováním)

Konečnými produkty hydrolytického či enzymatického rozkladu bioresorbovatelných syntetických polymerů jsou zpravidla samotné monomery. Např.: kyselina mléčná, kyselina glykolová, kyselina sebaková. V případě např. polyurethanů je situace o něco složitější, jelikož se jedná o látky obsahující několik výchozích složek.

Mechanismy a modely jak průběhů prvotního štěpení makromolekul, tak následná eliminace vzniklých produktů budou podrobněji diskutovány v dalších kapitolách.

4.1 Hydrolytický rozklad

Hydrolytická degradace polymeru je definována jako štěpení chemických vazeb v hlavním řetězci polymeru působením vody za vzniku oligomerů a následně monomerů.

V prvním kroku voda přichází do kontaktu s hydrolyticky labilními vazbami buď přímým kontaktem s povrchem, nebo prosáknutím do polymerní matrice. Dále dochází k hydrolýze vazeb. Hydrolytické reakce mohou být katalyzovány kyselinami, zásadami, solemi nebo enzymy [46].

Hydrolytický rozklad je závislý na rychlosti příjmu vody do polymerního prostředí a na pH obklopujícího média. Rychlost absorbce vody závisí například na hydrofobicitě, krystalinitě polymeru, porozitě a objemu polymeru. Čím vyšší hydrofobicita, tím menší propustnost vody do polymeru [47].

4.2 Enzymatický rozklad

Enzymy jsou biologické katalyzátory, které katalyzují biologické reakce obdobně jako ty chemické. Snižují aktivační energii, což vede ke zrychlení chemické reakce

v prostředí, ve kterém by za normálních podmínek probíhala reakce špatně nebo by neprobíhala vůbec.

K enzymatické degradaci dochází v různé míře v závislosti na typu polymeru. Enzymatická degradace zahrnuje proteolytickou a glykolytickou degradaci. Degradace syntetických polymerů probíhá pomocí enzymů uvolněných fagocyty, makrofágy a neutrofilů přítomnými v ráně. Tyto buňky se snaží prostřednictvím svých enzymů natrávit cizí materiál. Enzymy usnadňují extracelulární degradační procesy, které postupně snižují molekulovou hmotnost a mění strukturu makromolekul [48]. Většina polymerních materiálů je zřídka degradována enzymatickou degradací [49]. Schopnost polymeru enzymaticky degradovat je ovlivněna jeho fyzikálními a chemickými vlastnostmi. Mezi degradační enzymy patří například proteináza K a esteráza [50].

4.3 Modely degradace (eroze)

Erozi je označován fyzikální rozpad polymerní matrice v důsledku degradace. Po inkubaci voda proniká do polymerní matrice, postupuje směrem ke středu materiálu a indukuje štěpení řetězce. Po dosažení dostatečně nízké molekulové hmotnosti se vytvoří degradační produkty, které difundují a rozpustí se v degradačním prostředí. Produkty jsou dále transportovány ven z polymerní matrice.

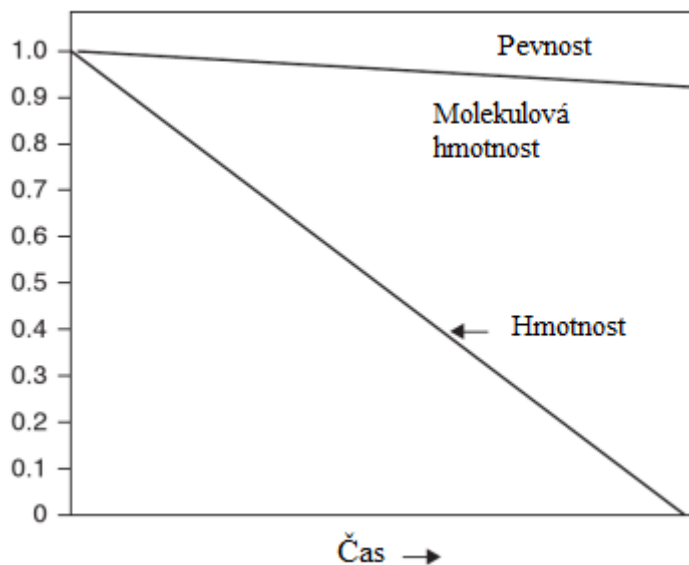
V závislosti na mechanismu eroze jsou polymery klasifikovány do dvou skupin na polymery povrchově erodující a objemově erodující.

4.3.1 Povrchová degradace

V případě pomalého průniku vody ve srovnání s rychlostí štěpení vazeb, je ztráta hmotnosti materiálu omezena na povrchové vrstvy. Mechanické vlastnosti zůstávají více či méně beze změny s časem, přičemž hmota materiálu se rychle zmenšuje. Velikost materiálu (tělesa) se tedy postupně zmenšuje, ale objem zůstává nedegradován. V případě ideální povrchové eroze je její rychlost přímo úměrná vnějšímu povrchu. Obr. 17. znázorňuje schéma povrchové eroze. Povrchově erodující materiály jsou často upřednostňovány před objemově erodujícími kvůli předvídatelnosti procesu. Povrchové eroze lze však obtížněji dosáhnout, protože mnoho polymerů není dostatečně hydrofóbních, aby zabránily vniknutí vody a degradaci vnitřku materiálu rychleji než degraduje povrchová vrstva. Příkladem tohoto typu degradace jsou například polyanhydridy. Graf průběhu povrchové eroze je znázorněn na Obr. 18.



Obr. 17. Schéma povrchové eroze



Obr. 18. Graf průběhu povrchové eroze [11]

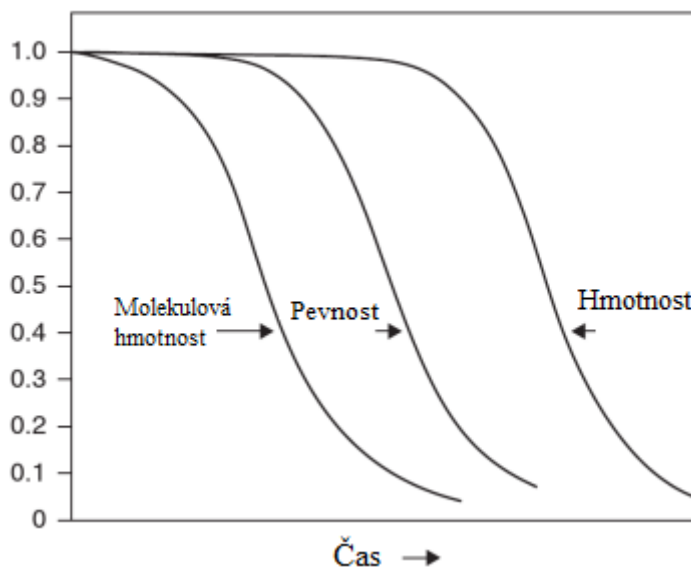
4.3.2 Objemová degradace

V případě, že průnik vody probíhá rychleji než eroze polymerní matrice, degradace probíhá v celé matici a materiál je degradován v celém objemu. Toto chování se označuje jako objemová eroze, která je někdy označována jako homogenní eroze, protože ztráta hmoty probíhá při více či méně jednotné rychlosti v celé matici. Když degradace postoupí na kritický stupeň, materiál se rozpadne. Obr. 19. znázorňuje schéma objemové eroze.

Zpočátku nemá pokles molekulové hmotnosti vliv na mechanické vlastnosti materiálu. V určitém okamžiku však snížení molekulové hmotnosti vede k poklesu mechanických vlastností materiálu (Obr. 20.). Čím více koncových karboxylových skupin vzniká, rychlost hydrolytické reakce se zvyšuje. Ke ztrátě hmotnosti materiálu začne docházet, když se degradační produkty stanou rozpustnými ve vodě.



Obr. 19. Schéma objemové eroze [50]

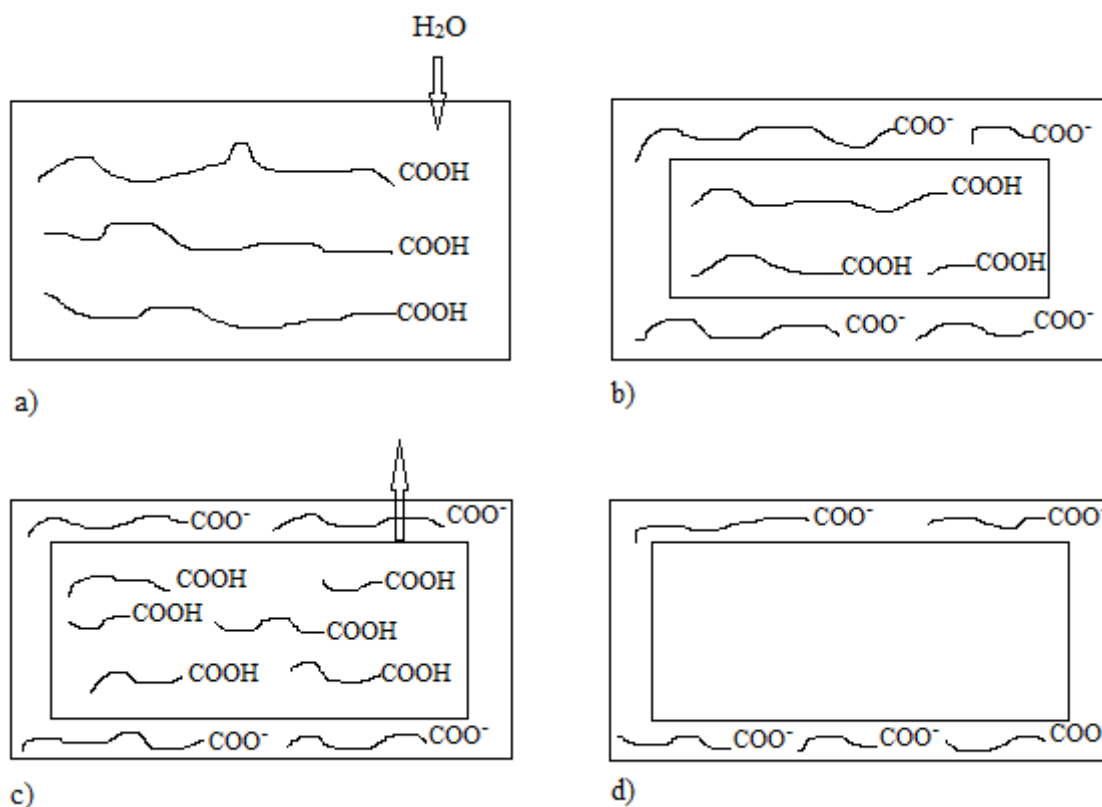


Obr. 20. Graf průběhu objemové eroze [35]

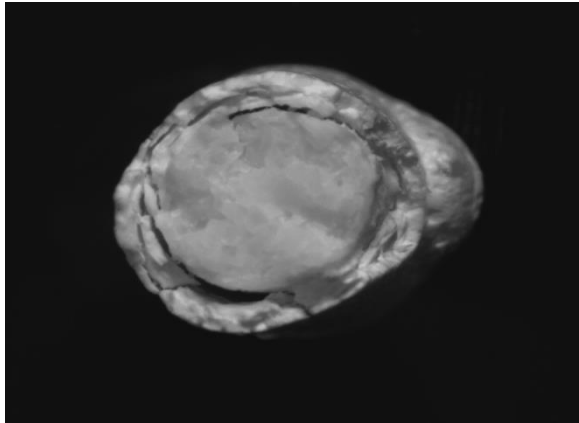
4.3.2.1 Objemová degradace objemných implantátů

V případě objemové degradace implantátů s větším objemem (rozměrem) je polymerní matrice nejprve homogenní, což znamená, že průměrná molekulová hmotnost je stejná v celé matrici. Po umístění materiálu do vodného prostředí voda proniká do matrice a to vede k hydrolytickému štěpení labilních vazeb. Uvažujme například polyesterový materiál: Na počátku probíhá degradace v objemu homogenně. Každá rozštěpená esterová vazba tvoří novou koncovou karboxylovou skupinu, která autokatalyticky urychluje hydrolytickou reakci zbývajících esterových vazeb. Autokatalytická reakce je větší uvnitř materiálu než na povrchu ze dvou důvodů. Prvním důvodem je, že karboxylové skupiny přítomné na povrchu jsou neutralizovány a ztrácejí svou katalytickou funkci. Dalším důvodem je, že pokud rozpustné oligomerní sloučeniny vznikají uvnitř, rozpustné oligomery, které jsou v blízkosti povrchu, mohou opouštět matrici před celkovou degradací. Zatímco ty, které se nachází uvnitř, mohou jenom obtížně difundovat z matrice. Větší autokatalytická reakce uvnitř matrice vede k povrchové a vnitřní diferenciaci. V průběhu degradace se tvoří stále více koncových karboxylových skupin uvnitř matrice, které urychlují vnitřní degradaci a povrchovou a vnitřní diferenciaci. V materiálu se nacházejí dva druhy makro-

molekul degradující různou rychlostí. Dutá struktura uvnitř materiálu se vytvoří, když se vnitřní materiál zcela přemění na rozpustné oligomery a ty se rozpustí ve vodním prostředí [51]. Obr. 21. znázorňuje průběh objemové degradace objemných implantátů. Obr. 22. znázorňuje ušní implantát degradující objemovou erozí.



Obr. 21. Schéma objemové degradace objemných implantátů. (a) absorpce vody, (b) vnitřní autokatalýza a povrchová a vnitřní diferenciaci, (c) difúze rozpustných oligomerů, (d) tvorba duté struktury [51]



Obr. 22. Ušní implantát degradující objemovou erozí

4.4 Reakce materiálů s tkání

Každý implantovaný materiál je pro lidské tělo cizí, proto vyvolává tkáňovou reakci. Po implantaci polymerního zařízení se projeví normální počáteční zánětlivá reakce, která vede ke granulaci tkáně obklopující implantát v období jednoho až tří týdnů. V časných stádiích se polymorfonukleární leukocyty a později makrofágy, obrovské buňky a velké jednojaderné buňky shromažďují kolem implantátu. Následuje rozklad a bioabsorpce, která probíhá prostřednictvím makrofágů a velkých buněk. Čím rychlejší proces degradace, tím silnější tkáňová reakce. Intenzita tkáňové reakce závisí na množství, charakteru rozkladu a souvisejících změnách v morfologii implantovaného materiálu, jakož i charakteristiky tkáňe, ve které je materiál implantován [52].

5 APLIKACE BIODEGRADOVATELNÝCH POLYMERŮ V CHIRURGICKÉ MEDICÍNĚ

Syntetické bioresorbovatelné polymery se hojně využívají v klinické praxi například v ortopedii, dentální medicíně a chirurgii. Nejčastěji používané polymery patří do skupiny alifatických polyesterů, jako jsou poly-L-mléčná kyselina, polykaprolakton a kyselina polyglykolová. Alifatické polyestery se používají pro fixaci tkání (kostní šrouby, dlahy, ploténky), jako systémy řízeného podávání léčiv, prostředky pro zakrývání a uzavírání ran (chirurgické sponky). Nicméně každý materiál má své nedostatky, které omezují jeho aplikaci [53]. Následující kapitola se věnuje aplikacím biodegradovatelných polymerů v chirurgii.

5.1 Syntetické šicí prostředky (chirurgické nitě)

Šicí nit je vlákno z přírodního nebo syntetického materiálu, které se používá pro ligaci cév a spojování tkání dohromady. Ideální šicí materiál by měl vykazovat minimální tkáňovou reakci, mít dostatečnou pevnost v tahu, bezpečnost uzlu, měl by být nepříznivý pro růst bakterií a snadno sterilizovatelný. Dále by měl být nealergenní a nekarcinogenní. Pokud je vstřebatelný, jeho ztráta pevnosti v tahu se musí shodovat s rychlostí hojení rány [52]. Syntetické šicí prostředky byly vynalezeny v 60. letech 20. století. Šicí materiály jsou obvykle klasifikovány podle nasákavosti v biologické tkáni, velikosti, fyzikální konfiguraci (monofilamentní, multifilamentní) a typu povrchových materiálů používaných k usnadnění kluzných vlastností. Čtyři nejdůležitější vlastnosti šicích materiálů jsou (1) fyzikální a mechanické, (2) manipulační, (3) biologické a (4) vlastnosti biologického rozkladu [54]. Syntetické absorbovatelné šicí materiály musí být krystalické, aby měly dobrou pevnost v tahu a odolnost vůči degradaci hydrolýzou. Velmi nízká krystalinita nebo úplně amorfní stav materiálu může zapříčinit rychlou degradaci a takový materiál proto není vhodný k šití ran.

Výroba chirurgických nití

Výroba chirurgických nití je podobná výrobě ostatních syntetických vláken. Surovina je polymerizována a polymer je následně extrudován na vlákno. Vlákno se poté natahuje mezi dvěma válci až na pětinasobek své původní délky při teplotě vyšší než je jeho teplota skelného přechodu. Při výrobě multifilamentních nití jsou jednotlivá vlákna navinu-

ta na cívky, které jsou nasazeny na splétací stroje, které automaticky vytvoří vícevláknennou strukturu. Po spletení jsou nitě znovu napínány a nataženy o 20 %. Nitě pak prochází přes horký válec a tímto procesem jsou odstraněny nerovnosti povrchu (chloupky, hrudky). Poté jsou nitě umístěny do žíhací pece, kde jsou vystaveny vysoké teplotě a napětí, což srovná krystalickou strukturu polymerních vláken do jednoho řetězce. Některé druhy chirurgických nití jsou potaženy povrchovým materiálem. Nitě jsou vedeny lázní s povlakovým materiálem ve formě roztoku nebo ve formě husté pasty [55].

Úprava povrchu chirurgických nití

Šicí materiály, zejména pletené, jsou často potaženy jiným materiálem, který usnadňuje jejich kluzné vlastnosti. Povrchové materiály snižují odpor tkáně při průchodu jehly a usnadňují posunutí uzlu při jeho vázání.

Použití povlaků závisí na tom, zda je nit absorbovatelná nebo neabsorbovatelná. Vstřebatelné povlaky jsou například Poloxamer 188 a stearan vápenatý s kopolymerem kyseliny glykolové (GA) a kyseliny mléčné (LA). Neabsorbovatelné nitě mohou být potaženy voskem, silikonem nebo fluorokarbonem. Tyto materiály by měly mít chemické vlastnosti podobné materiálu, z něhož je nit vyrobena.

Při operaci je důležité, aby nitě byly barevné a dobře viditelné. Mohou být použity pouze FDA – schválené barviva a nátěry. Některá povolená barviva jsou: oxidy chromu, kobaltu, hliníku, citrát železito-amonný, pyrogallol, D&C modř č. 9, D&C modř č. 6, D&C zeleň č. 5 a D&C zeleň č. 6 [53].

Sterilizace

Se vzrůstající znalostí bakteriologie se vyvíjejí nové způsoby sterilizace, které vyhovují různým typům chirurgických nití. Mezi nejnámější metody sterilizace patří autoklavování s volným přístupem vody, které je ovšem aplikovatelné pouze na druhy materiálů, které nemohou být při tomto procesu poškozeny. Mezi další metody patří sterilizace působením suchého tepla při 154 °C, sterilizace ethylenoxidem a sterilizace ozářením buď beta, nebo gama zářením. Sterilizace ozařováním má mnoho výhod oproti starším metodám. Nitě jsou sterilizovány v konečném uzavřeném obalu, což eliminuje jakékoliv nebezpečí rekontaminace. Dávka záření je větší, než je nezbytné, aby byly zneškodněny i rezistentní sporující organismy. Výhodou sterilizace pro některé materiály může být i zlepšení jejich vlastností [55].

Druhy šicích materiálů

Dexon

Dexon je vícevláknová šicí nit vyrobená z PGA, jež byla vynalezena v roce 1971 [56]. Nit z kyseliny polyglykolové je relativně pevná a tažná a dá se porovnat například s polyglaktinem 910 a nylonem [55]. Po 15 dnech od implantace Dexon ztrácí více než 80 % své původní pevnosti. Po 28 dnech si tento materiál zachovává pouze 5 % své původní pevnosti v tahu, a zcela absorbovaný je v rozmezí od 90 do 120 dnů.

Dexon vyvolává slabší tkáňovou reakci než přírodní kolagen, nicméně nevýhodou je, že bakterie mohou snáze pronikat skrz vícevláknovou strukturu Dexonu do tkáně v případech, že je použit k šití vnější kůže.

V roce 1977 byl vyroben Dexon S. Jeho jemnější vlákna, silnější a hladší struktura nabízí optimální třecí vlastnosti podobné hedvábí. Třetí generace nití z polyglykolové kyseliny je Dexon Plus, který má povrch potažen Polaxamerem 188. Netoxický Polaxamer 188 je dobře rozpustný ve vodných roztocích, a proto se rychle vstřebává v tkáni, což má za následek vznik nitě bez povlaku a tím lepší soudržnost uzlu v porovnání s jinými povrchově upravenými materiály [57]. Dexon se používá pro šití podkožních a intradermálních ran a také v břišní a hrudní chirurgii [56].

Polyglaktin 910 (Vicryl)

Polyglactin 910 je pletená syntetická chirurgická nit složená z kyseliny glykolové a kyseliny mléčné v poměru 9:1. Tento materiál je více hydrofobní a odolnější vůči hydrolyze než PGA [55]. Povrch Vicrylu se upravuje polyglaktinem 370 a steárátem vápenatým pro zlepšení jeho průchodnosti tkání [53]. Absorpce probíhá stejným mechanismem jako u nití z PGA a má podobné vlastnosti co se týká ztráty pevnosti v tahu za čas. Polyglactin 910 vyvolává převážně mononukleární buněčnou reakci a je dobře tolerován v mnoha typech ran. Materiál si zachovává pouze 8 % své původní pevnosti v tahu po 28 dnech. Vicryl kompletně absorbuje po 60 – 90 dnech po implantaci, což je méně než u PGA [57]. Šicí materiál se poměrně rychle odbourává a je možné jej použít v rychle se hojících tkáních, jako jsou sliznice [53].

Vicryl Plus

Vicryl Plus se skládá z kopolymeru glykolidu (90 %) a laktidu (10 %). Nit obsahuje Igracare MP (triklosan monofosfát), který působí antibakteriálně. Používá se k šití měk-

kých tkání s výjimkou očních, kardiovaskulárních a neurologických tkání [58]. Zachovává si pevnost 14 – 28 dní po implantaci. Antibakteriální úprava poskytuje ochranu proti kolonizaci bakteriemi, jako jsou *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Methicillin*. Struktura je multifilamentní [56].

Polydioxanon (PDS)

Polydioxanon se vyrábí jako monofilamentní nit na rozdíl od Vicrylu nebo Dexonu. Nit z polydioxanonu ztrácí 26 % své pevnosti v tahu po 14 dnech, 42 % po 28 dnech a 86 % po 56 dnech. Absorpce je kompletní přibližně 182 dní po implantaci. Má větší pružnost než PGA a polyglaktin 910. Polydioxanon je degradován hydrolýzou [55]. Vzhledem k tomu, že je monofilní, jeho afinita pro mikroorganismy je menší než je tomu v případě Vicrylu nebo Dexonu. PDS je tužší než pletené nitě, snadněji prochází tkání, snižuje tak reaktivitu tkáně a riziko infekce rány [57]. Používá se k šití ran, na které působí větší napětí. Nejčastěji se používá pro šití střední části břicha (*linea alba*) [53].

Polyglykonát (Maxon)

Polyglykonát zvaný Maxon je kopolymer složený z glykolové kyseliny a trimethylen karbonátu v poměru 2:1 [56]. Polyglykonát je monofilamentní a používá se k šití ran, které se hojí dlouhou dobu. Má dobrou pevnost v tahu a malou nebo žádnou absorpci v průběhu kritického období hojení rány. Vlastnosti jsou podobné polydioxanonu. Nit se vstřebává působením makrofágů mezi 6 – 7 měsíci po implantaci [57]. Maxon je vhodný pro uzavírání střední části břicha [53].

Glykomer 631 (Biosyn)

Glykomer 631 je kopolymer glykolidu, dioxanonu a trimethylenkarbonátu a používá se na výrobu monofilamentních nití. Je to po oceli nejsilnější dostupný monofilamentní šicí materiál. Čtvrtina jeho pevnosti mizí po 14-ti dnech od implantace a jen 40 % pevnosti zůstává po třech týdnech. K úplné absorpci dochází po 90 – 110 dnech. Glykomer 631 je vhodný pro uzavírání břišní dutiny a šití měkkých tkání vyžadující silný, ale vstřebatelný materiál (svaly) [53].

Monosyn

Monosyn je monofilamentní chirurgická nit složená z 75 % glykolidu a 25 % ϵ -kaprolaktonu. Monosyn je blokový kopolymer, který obsahuje měkký a tvrdý segment. Funkcí měkké části je zlepšení kluzu v tkáni (ohebnost), zatímco tvrdá část zajišťuje pev-

nost [59]. Monosyn ztrácí 50 % své pevnosti po 14 dnech. Úplná absorpce trvá 60 – 90 dní od implantace [57]. Monosyn se používá pro šití subkutikulárních ran (hluboké rány pod horními vrstvami kůže) [60].

Chirlac

Chirlac rapid je syntetický, pletený chirurgický šicí materiál z glykolové kyseliny. Materiál má povrchovou úpravu, která je neantigenní a není fibroproduktivní. Postupná ztráta pevnosti v tahu a absorpce probíhá hydrolyzou. Polymer je degradován na glykolovou kyselinu, která je následně vstřebána a metabolizována. Ke kompletní ztrátě původní mechanické pevnosti dochází po 12 – 14 dnech. Chirlac rapid je určen pro spojení měkkých tkání všude tam, kde je vhodná krátkodobá podpora rány a kde je vhodná rychlá absorpce šicího materiálu. Chirlac rapid je určen pro šití kůže, v dětské chirurgii, gynekologii (episiotomie), v oční chirurgii (sutura spojivky) a zubní chirurgii pro šití sliznice dutiny ústní [61].

Monotime

Monotime je chirurgická nit z polydioxanonu. Patří mezi pomalu degradující materiály. K úplné absorpci dochází po 6 – 7 měsících. Vyvolává minimální tkáňovou reakci, má dobrou biokompatibilitu, bezpečnost uzlu, vysokou odolnost v agresivních biologických tekutinách (moč, žluč, pankreatická tekutina). Povrch je potažen silikonem. Používá se k šití šlach, vazů a kloubních pouzder [62].

Safil

Safil je multifilamentní pletený šicí materiál z polyglykolové kyseliny. Je potažen glykonátem. K úplné degradaci dochází po 60 – 90 dnech po implantaci. Používá se v plastické chirurgii, gynekologii, urologii, traumatologii a ortopedii, dále k šití gastrointestinálního traktu, podkoží, břišní stěny [63].

Polysorb

Splétaná nit Polysorb je složena z laktomeru (kopolymer glykolidu a laktidu). Je potažena směsí kopolymeru kaprolaktonu a glykolidu a stearyl-laktátu vápenatého. Vynikají dobrou pevností během kritického období hojení ran, dobrou bezpečností uzlu a dobrou manipulací. Používají se při šití měkkých tkání a v oční chirurgii. Polysorb vyvolává minimální akutní zánětlivou reakci v tkáních. Ztráta pevnosti v tahu probíhá prostřednictvím hydrolyzy. K úplné absorpci dochází mezi 56 – 70 dní po implantaci [64].

5.2 Stenty

Biologicky resorbovatelné stenty poskytují oporu arteriální stěny pouze v průběhu léčení a umožňují postupné mechanické zatěžování tkáně v průběhu degradace stentu. Polymerní stenty umožňují také dlouhodobější dávkování léčiva do cévní stěny.

Mezi polymerní materiály, které se již používají nebo jsou potenciálně vhodné pro výrobu stentů patří alifatické polyestery, polyorthoestery a polyanhydridy. Poly-L-mléčná kyselina, poly-D,L-mléčná kyselina, poly 3-kaprolakton a kyselina polyglykolová jsou nejčastěji používané materiály pro výrobu biologicky vstřebatelných stentů. PLLA a PDLA mají vysokou pevnost v tahu, která umožňuje vytvoření robustní mechanické konstrukce, ale vyžaduje dlouhou dobu rozkladu. PGA a PCL mají menší pevnost, ale vyšší rychlost degradace. Kombinací těchto materiálů získáváme materiály s větší pružností.

Rozklad těchto materiálů probíhá prostřednictvím hydrolýzy esterové vazby v hlavním řetězci polymeru. Částečným štěpením řetězce degraduje polymer na částice o velikosti 10 – 40 μm , které mohou být fagocytovány a metabolizovány na oxid uhličitý a vodu, které se úplně vstřebají [65]. Biodegradovatelné polymerní materiály mohou tvořit buď celou strukturu stentu, nebo mohou být použity jako povlak na kovové stenty. Kovový stent s polymerní vrstvou na povrchu je lépe snášen tkání a navíc může být povlak využit k podávání léčiva do cévy [66]. Stenty obsahují léčiva jako je rapamycin, paklitaxel a dexamethason. Příkladem biologicky odbouratelného materiálu, který se používá jako povrchová vrstva stentů je poly-bis-trifluorethoxy fosfazen [67].

Stent Igaki-Tamai

Igaki-Tamai stent (Obr. 23.) byl historicky prvním biodegradabilním stentem poprvé implantováním u člověka v roce 1998 v rámci klinického experimentu. Je to samorozpínací stent, vyrobený z biodegradabilního polymeru PLLA. Stejně jako ostatní polymerní materiály je vhodný například pro pacienty, kteří mají alergii na kov. Stent má klikatou spirálovitou konstrukci o tloušťce 0,17 mm. Délka stentu je 12 mm. Vstřebává se do tkáně po 12 - 18 měsících od implantace. Na obou koncích stentu je zlato, které má funkci identifikace stentu pomocí RTG. Degraduje objemovou erozí, což stentu umožňuje zachování tvaru do určitého stádia absorpce [68].



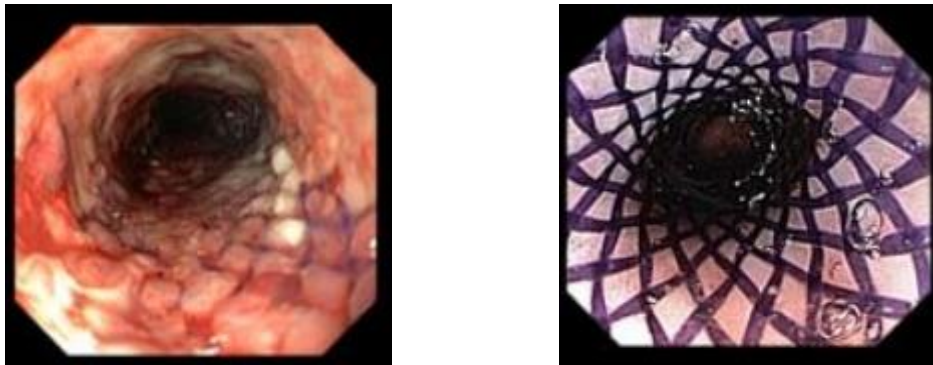
Obr. 23. *Stent Igaki-Tamai [69]*

BD - Stent (Ella-BD)

BD – stent je vyráběný v České Republice z polydioxanonu. Používá se k léčbě benigní striktury jícnu (zúžení). Stent je k dispozici v rozloženém tvaru a bezprostředně před umístěním musí být vložen do aplikátoru s traumatickými dilatačními špičkami. Stent je navržen tak, aby udržel integritu a radiální síly po dobu nejméně 8 týdnů po implantaci. Rozklad stentu nastává 11 – 12 týdnů po implantaci. Tyto stenty mají průměr 25 mm s délkou v rozmezí 60 až 135 mm [70]. Rozpad stentu je znázorněn na Obr. 24. a Obr. 25.



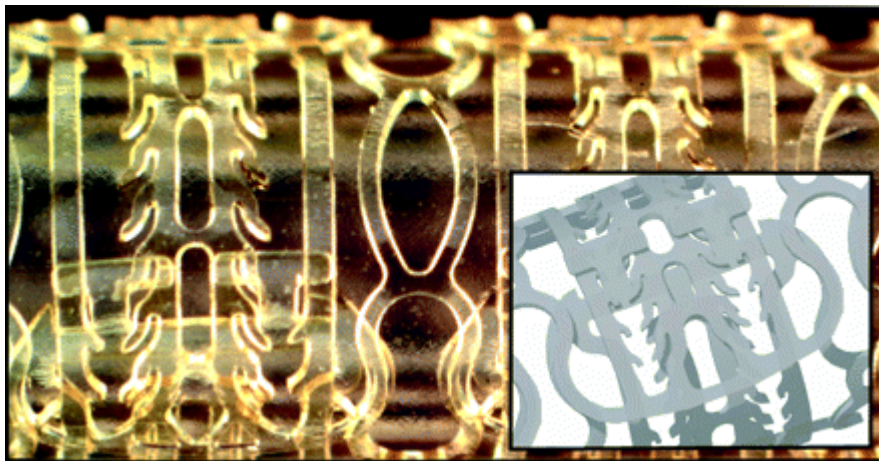
Obr. 24. *Spontánní rozpad biologicky rozložitelného jícnového stentu (Ella-BD) po 18 měsících působením pokojové teploty [70]*



Obr. 25. (a) stent po rozvinutí, (b) stent po 4 týdnech od implantace [71]

REVA stent

REVA stent (Obr. 26.), je vyroben z absorbovatelného tyrosinu odvozeného z polykarbonátového polymeru, který je metabolizován na aminokyseliny, ethanol a oxid uhličitý. Je roztažitelný a doba degradace je přibližně 2 roky. Degradční doba je závislá na molekulové hmotnosti polymeru. REVA stent vyniká dobrými mechanickými vlastnostmi [67].

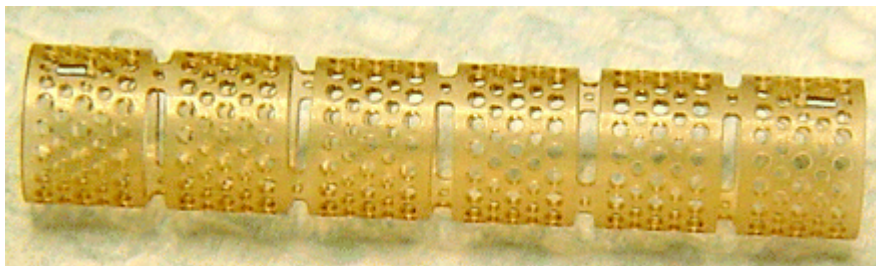


Obr. 26. REVA stent [67]

IDEAL stent

IDEAL stent (Obr. 27.) je plně vstřebatelný koronární stent z polyanhydridu, v jehož řetězci je obsažena kyselina salicylová. Tento stent má antiproliferační a protizánětlivé vlastnosti. Na jeho povrchu je sirolimus, což je antibiotikum, které se uvolňuje po dobu 30 dní. Je roztažitelný a degradace trvá 9 – 12 měsíců. Degraduje na salicylát, oxid

uhličité a vodu. Kyselina salicylová uvolňující se při hydrolýze působí protizánětlivě. Stent je impregnován jódem pro identifikaci rentgenovými paprsky [71].



Obr. 27. IDEAL stent [71]

5.3 Prostředky pro tkáňové inženýrství

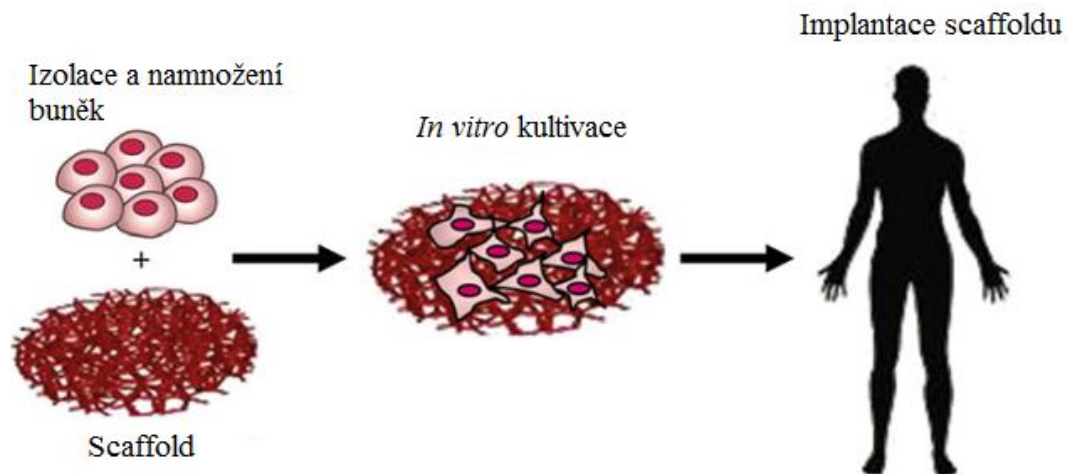
Tkáňové inženýrství je interdisciplinární obor, který vyvíjí biologické náhražky pro obnovení nebo zlepšení funkce poškozených tkání a orgánů. Jako interdisciplinární věda spojuje znalosti buněčné biologie, materiálových věd a chirurgie. Nová funkční tkáň se vyrábí z živých buněk a matric nebo tzv. scaffoldů (lešení) z materiálů přírodních, syntetických nebo z kombinací těchto dvou materiálů [72].

Většina z technik tkáňového inženýrství používá syntetické 3D lešení, které je implantováno na místo poškozené tkáně. Tyto scaffoldy slouží jako skelety a poskytují buňkám oporu, ve které se mohou zachytit, rozmnožovat a tvořit extracelulární matici. V ideálním případě by měl scaffold degradovat předem definovanou rychlostí tak, aby byla jeho počáteční struktura plynule nahrazována regenerovanou tkání hostitele. Předčasná degradace by mohla vést ke zhroucení struktury, protože by tkáň nestihla získat vhodné mechanické vlastnosti. Naopak, dlouhá doba degradace by mohla zpozdit nebo zcela přerušit vývoj nové tkáně [73]. Porézní syntetické biodegradabilní polymery jsou vhodné materiály pro tuto aplikaci vzhledem k jejich mikrostruktuře, biokompatibilitě, biodegradabilitě a nízkým nákladům na výrobu [74].

Obr. 28. znázorňuje postup přípravy scaffoldu pro implantaci. Scaffoldy jsou osazeny kmenovými buňkami, následně jsou kultivovány *in vitro* a poté implantovány do těla pacienta. Požadavky na scaffold se liší podle konkrétní tkáně, která má být nahrazena.

Mezi nejčastěji používané syntetické biopolymery pro tyto aplikace v tkáňovém inženýrství patří zejména PLA, PGA, PLGA a PCL.

Scaffolds se v tkáňovém inženýrství používají k výrobě náhrad kostí, chrupavek, vazů, kůže, cévních tkání, nervové tkáně, a kosterních svalů a také jako systémy pro řízené dodávání léčiv, bílkovin a DNA [75].



Obr. 28. Příprava scaffoldu pro implantaci [50]

Ideální scaffold by měl mít takové mechanické vlastnosti, které odpovídají místu implantace a také musí být dostatečně silný, aby umožnil chirurgickou manipulaci během implantace [76]. Struktura pórů by měla být vzájemně propojená pro zajištění buněčné penetrace a odpovídající difuzi živin do buněk v konstrukci. Porézní struktura také umožňuje šíření odpadních produktů ze scaffoldů. Důležitá je velikost pórů, protože jsou-li póry příliš malé, buňky se na nich neuchytí. Póry musí být propojeny tak, aby všechny buňky byly ve vzdálenosti do 200 mikrometrů od krve s cílem poskytnout přenos kyslíku a živin. Mezi nejčastější konstrukce scaffoldů patří síťoviny, houby, pěny a vlákna. [73].

Výroba scaffoldů

Elektrostatické zvlákňování (Electrospinning)

Elektrostatické zvlákňování je metoda, která využívá elektrické pole k výrobě vláken z polymerních roztoků nebo tavenin polymerů. V procesu elektrostatického zvlákňování se vyrábí vlákna v rozmezí od 50 nm do 1000 nm a více. Vysoké napětí působí na kapku tekutiny na konci kapiláry, ta se stává nabitou a elektrostatické odpuzování

působí proti povrchovému napětí kapky polymeru. Zvýšením elektrického potenciálu se prodlužuje kapka polymeru na špičce kapiláry a tvoří se kónický tvar známý jako Taylorův kužel. Vlákno se suší na vzduchu a je odpařováno rozpouštědlo. Vlákna se shromažďují na otáčejícím se nebo uzemněném kolektoru. Výhodou je, že proces nevyžaduje vysoké teploty [77].

Vymývání částic a odstranění rozpouštědla (Solvent casting and particulate leaching (SCPL))

Tato metoda umožňuje přípravu struktur s pravidelnou porézností, ale s omezenou tloušťkou. Polymer se rozpustí ve vhodném organickém rozpouštědle a poté se roztok odlévá do formy naplněné částicemi porogenu. Porogenem může být anorganická sůl, jako je chlorid sodný, krystaly sacharózy, kuličky želatiny nebo parafinu. Velikost částic porogenu ovlivní velikost pórů lešení. Rozpouštědlo se nechá úplně odpařit a struktura ve formě se ponoří do lázně s látkou, která rozpustí porogen (voda v případě chloridu sodného). Po rozpouštění porogenu vzniká pórovitá struktura. Nevýhodou SCPL je použití organických rozpouštědel, které musí být pečlivě odstraněny, způsobují totiž poškození buněk [78].

Sublimační sušení (Freeze-drying)

Tato technika nevyžaduje použití pevného porogenu jako metoda SCPL. Polymer je rozpuštěn ve vhodném rozpouštědle (např. kyselina polyléčná v dichlormethanu), k roztoku polymeru se přidá voda, kapaliny se smísí a vznikne emulze. Emulze se odleje do formy a rychle se zmrazí ponořením do kapalného dusíku. Zmrazená emulze je následně lyofilizována, dojde k odstranění rozptýlené vody a rozpouštědla a vznikne tuhá porézní polymerní struktura. Nevýhodou je, že velikost pórů je relativně malá a pórovitost je často nepravidelná.

Zpěňování plynem (Gas Foaming)

Metoda zpěňování plynem využívá jako porogen plyn. Vzorek polymeru se připraví pomocí lisování ve vyhřívané formě a umístí se do komory, kde je vystaven vysokému tlaku plynu po dobu několika dnů. Tlak uvnitř komory se postupně snižuje až na hodnotu atmosférického tlaku. Během tohoto postupu se tvoří póry díky přítomnosti plynu, který pak opustí polymer.

3D tisk

Tento proces vytváří objekty z digitálních dat. Nejprve se vytvoří geometrický model v CAD softwaru. Podle těchto dat 3D tiskárna vytvoří požadovanou konstrukci z polymerní taveniny nebo roztoku. Výhodou je přesná požadovaná poréznost a velikost částic, nízká výrobní cena a rychlost, které umožňují snadnější vývoj nových scaffoldů [79].

BioCell Printing

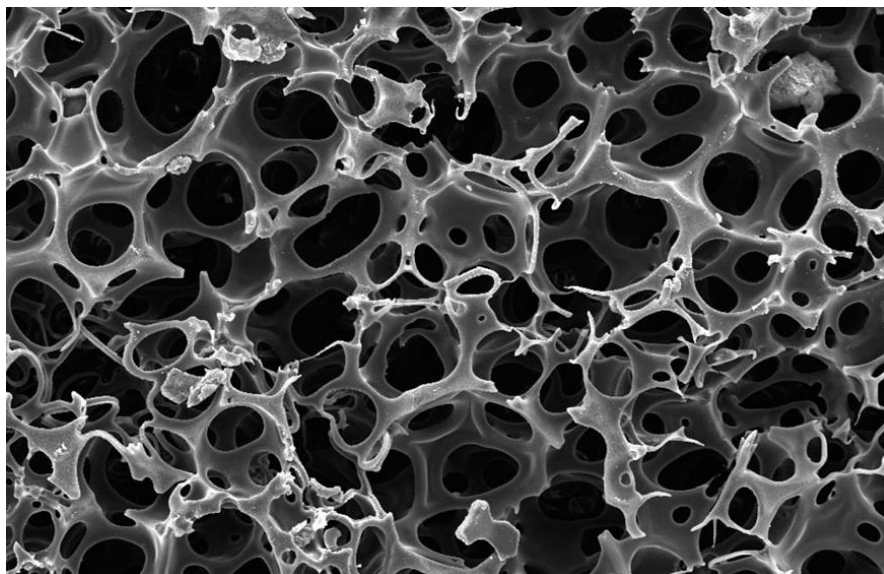
Tato metoda umožňuje integraci a synchronizaci různých stádií výroby 3D scaffoldu (výroba, sterilizace, osázení buňkami, *in vivo* kultivace) bez manuálního zásahu, čímž se snižuje riziko kontaminace a zlepšuje se tak potenciál pro klinickou aplikaci. Biocell se skládá ze čtyř samostatných, ale integrovaných zón pro výrobu buněčných a nebuněčných konstruktů. V první zóně (konstrukční zóna) tiskárna vyrábí 3D lešení za použití polymerních materiálů a poté robotické rameno přenáší vzniklý konstrukt do zóny 2, kde probíhá sterilizace pomocí fyzikálních nebo chemických procesů. Po sterilizaci je konstrukt osázen buňkami a bioaktivními molekulami. Nakonec je konstrukt osázený buňkami vložen do bioreaktoru kde probíhá kultivace za působení vhodných dynamických podmínek charakteristických pro konkrétní tkáň [80].

Druhy scaffoldů

Pórovité scaffoldy

Pórovité scaffoldy (Obr. 29.) se používají v aplikacích tkáňového inženýrství, a to zejména pro růst kostí nebo pro vaskularizaci orgánů. Porézní síť má podobnou strukturu jako extracelulární matrice (ECM) a umožňuje buňkám efektivně komunikovat se svým prostředím. Pórovitá polymerní lešení poskytují fyzikální povrch, na kterém mohou buňky produkovat vlastní ECM, inhibuje růst adherentních buněk, poskytuje lepší transport živin do středu konstruktů přes porézní síť propojených kanálů a omezuje velikost shluků buněk, ve kterých se mohou potenciálně vyvinout nekrotická centra. V závislosti na výběru rozpouštědla a podmínek separace fází mohou vzniknout buď náhodné, nebo orientované struktury pórů.

Syntetické biologicky rozložitelné polymery, jako jsou PLLA, PGA, PLGA, PCL, PDLLA se používají jako materiály pro výrobu porézního lešení [73].

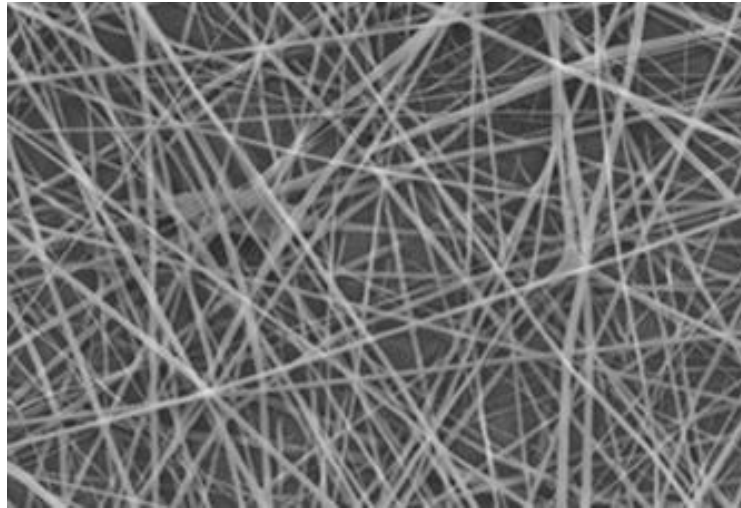


Obr. 29. Pórovité lešení [81]

Vláknité scaffoldy

Použitím nanovláken je možné napodobit strukturu přirozené lidské tkáně v měřítku nanometrů. Velká plocha povrchu a objem nanovláken v kombinaci s jejich mikropórovitnou strukturou podporuje buněčnou adhezi, proliferaci, migraci a diferenciaci. Nanovláken se používají jako lešení v tkáňovém inženýrství pro léčbu pohybového aparátu (kosti, chrupavky, vazy, kosterní svaly), dále pro léčbu kůže, cév, nervového systému a jako prostředky pro řízené dodávání léčiv, proteinů a DNA. Přírodní a syntetické polymery používané pro výrobu nanovláken pro biomedicínské aplikace jsou například kolagen, želatina, chitosan, HA, hedvábí, PLA, PU, PCL, PLGA.

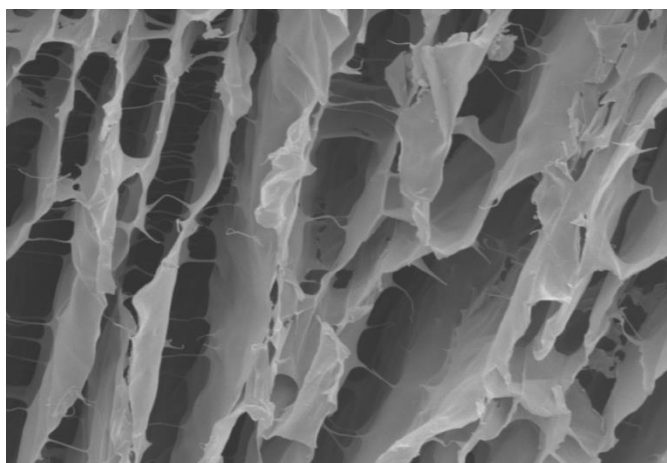
Většina polymerních nanovláken nemá funkční skupiny a proto musí být tyto funkční skupiny přimíchány do polymeru nebo naneseny na povrch (např. ligandové molekuly a adhezivní proteiny). Léky, růstové faktory a geny se přimíchávají přímo do roztoku polymeru a tyto polymery slouží pro přípravu systémů s řízeným uvolňováním léčiv [73]. Obr. 30. znázorňuje strukturu vláknitého lešení.



Obr. 30. *Vláknité lešení [82]*

Scaffoldy na bázi hydrogelu

Hydrogely jsou vyrobeny buď ze syntetických, nebo přírodních polymerů, které jsou zesíťovány prostřednictvím kovalentních nebo nekovalentních vazeb. Biokompatibilní hydrogely jsou v současné době používány k hojení chrupavek, regeneraci kostí a jako nosiče pro podávání léčiv. Hydrogel s růstovým faktorem může podporovat vývoj a diferenciaci buněk v nově vytvořených tkáních. Hydrogely podporují migraci buněk, abiogenezi (tvorba cév), mají vysoký obsah vody a umožňují rychlou difuzi živin. Bioresorbovatelné hydrogely se vyrábí z přírodních (kolagen, želatina, chitosan) i syntetických polymerů (PLA) [73]. Obr. 31. znázorňuje strukturu lešení na bázi hydrogelu.



Obr. 31. *Lešení na bázi hydrogelu [82]*

5.4 Ortopedické fixační pomůcky

Ačkoliv fixace kosti kovem je účinná metoda pro kostní léčbu, kost a kov mají zcela odlišné mechanické vlastnosti. Konstanta elasticity kosti je pouze desetinná oproti implantované oceli, přičemž její pevnost v tahu je 10 krát nižší. Kost je po vyjmutí kovového implantátu křehká, protože nebyla během procesu hojení dostatečně zatížená. Odstranění kovového implantátu může tedy vést k oslabení kostí a následným zlomeninám. Oproti tomu biodegradovatelné implantáty se mohou přizpůsobit dynamickému hojení kosti prostřednictvím snižování množství nosného materiálu. Dochází tak k pozvolnému zatěžování kosti. V průběhu několika měsíců zavedený materiál degraduje a není třeba jej operativně odstranit [83]. Další nevýhodou kovových implantátů je riziko vzniku koroze v těle. Některé kovové implantáty vyrobené například z nerezavějící oceli způsobují problémy při vyšetření MRI (magnetická rezonance), protože zkreslují výsledky. Nevýhodou keramických implantátů je malá pružnost a křehkost [52].

Pro tyto aplikace se využívá PGA, PLA, PHD a polydioxanon a jejich kopolymery [84].

Bioresorbovatelné fixační šrouby

Na výrobu biorozložitelných fixačních šroubů se používá PLA, PGA, poly (L-laktid-ko-glykolid), poly (L-laktid-ko-D,L-laktid).

Jedním z komerčních výrobků je například BioScrew, který se používá při operacích měkkých tkání, jako jsou křížové vazy, dále při léčbě holenních a stehenních kostí. Vyrábí se z PLLA [85]. Obr. 32. zobrazuje příklady biorozložitelných fixačních šroubů.



Obr. 32. *Bioresorbovatelné fixační šrouby [85]*

Bioresorbovatelné fixační kolíky

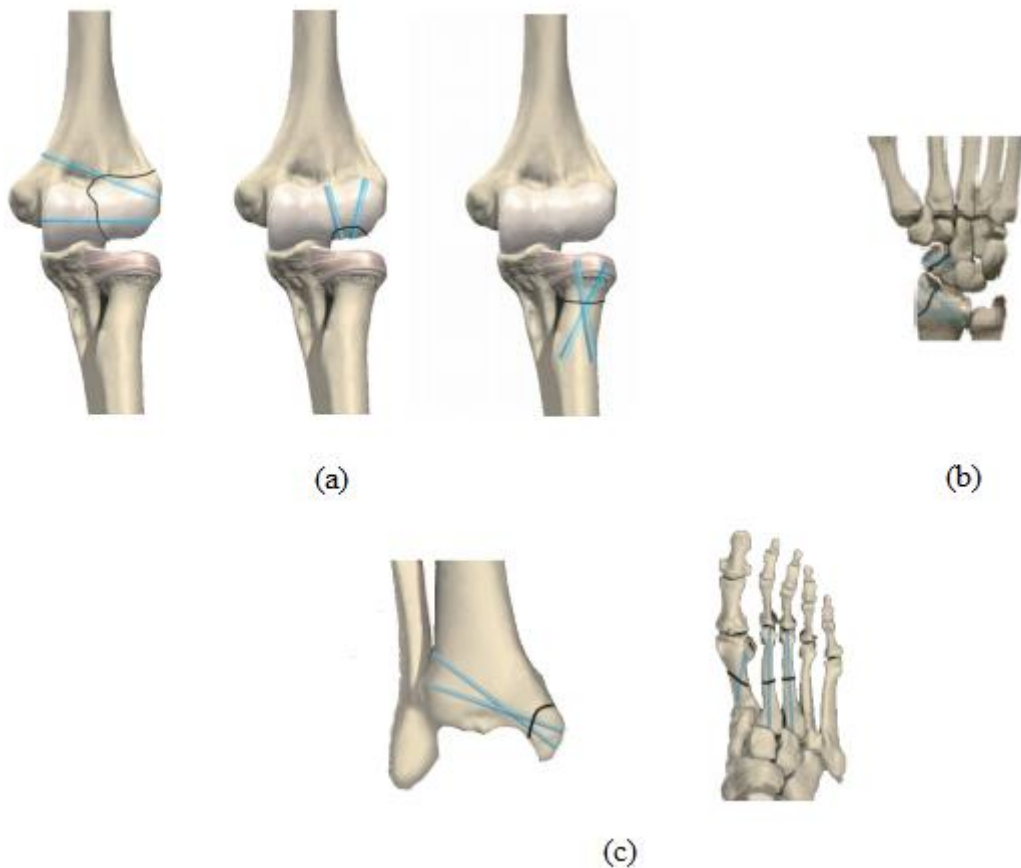
Na výrobu fixačních kolíků se používá polydioxanon, poly (L-laktid-ko-glykolid), poly (L-laktid-ko-D,L-laktid). Jedním z komerčních výrobků je Orthosorb, který je vyroben z PDO. Absorpce probíhá přibližně 6 měsíců. Průběh degradace je znázorněn na Obr. 33. Udrží si přibližně 85 % pevnosti v tahu dva týdny po operaci a přibližně 60 % pevnosti v tahu čtyři týdny po operaci. Vstřebatelný kolík Orthosorb je dobře přijímán tělem, nedochází k nežádoucí reakci tkáně (podráždění nebo zánět). Používá se na fixaci malých kostí, jako jsou články prstů a pro léčbu kolenních i loketních chrupavek.



Obr. 33. *Vizuální model průběhu degradace fixačního kolíku v tkáni [86]*

Polymerní kolíky nejsou rentgenokonstrastní, tudíž nelze hodnotit jejich umístění po operaci. Nevýhodou je také vysoká cena. Nemůže být použit pro osteoporotické zlome-

niny a zlomeniny, u kterých se předpokládá dlouhá doba hojení. Obr. 34. znázorňuje příklady implantace fixačních kolíků v různých kostech.



Obr. 34. Příklady implantace fixačních kolíků: (a) zlomeniny pažní a vřetenní kosti, (b) zlomeniny dlaně a zápěstí, (c) zlomeniny chodidla a kotníku [87]

Bioresorbovatelné fixační hřebíky

Biotrak fixační hřebíky (Obr. 35) jsou vyrobeny z PLLA. Tyto implantáty umožňují fixaci a kompresi zároveň a zabraňují rotaci. Biotrak se vstřebává do těla během 2 až 5 let. Používá se pro léčbu osteochondrálních zlomenin horních a dolních končetin, artrodézy, radiální a ulnární zlomeniny [88].



Obr. 35. *Fixační hřebík [88]*

Bioresorbovatelné fixační pomůcky pro kraniální a maxilofaciální chirurgii

Komerčně vyráběné implantáty Inion CPS (Obr. 36.) jsou založeny na biologicky odbouratelné polymerní směsi, která se skládá z L-laktidu, D,L-laktidu, polyglykolidu a poly (trimethylen karbonátu). Jsou vhodné pro léčbu kraniofaciálních traumat u dětí, zlomenin lebky, střední části obličeje a horní a dolní čelisti. Implantáty se působením teplé vody (55 ° C) stávají poddajnými a snadno se tak adaptují na kost. Dají se také snadno stříhat nůžkami. Zachovávají si 70 % mechanické pevnosti po 9 týdnech od implantace. Resorpce probíhá po dobu 2 – 4 let. V dětské chirurgii se resorbovatelné implantáty používají hlavně z důvodu malého rizika omezení růstu tkání [87].



Obr. 36. *Kraniální implantát Inion CPS [87]*

II. PRAKTICKÁ ČÁST

6 CÍLE PRÁCE

Na základě zadaných úkolů byly stanoveny následující cíle praktické části této práce:

1. Metodou elektronové mikroskopie (SEM) studovat rozdíly ve struktuře vybraných vzorků komerčních vstřebatelných chirurgických šicích materiálů.
2. Studovat tepelné vlastnosti jednotlivých materiálů metodou diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC) a popsat jejich chování. Dále pak metodou infračervené spektroskopie (FTIR) ověřit jejich chemické složení.
3. Simulovat hydrolýzu jednotlivých materiálů za zrychlených podmínek a pomocí elektronové mikroskopie popsat změny ve struktuře materiálů.

7 MATERIÁLY A METODY

7.1 Chemikálie

Ultračistá H₂O, polydioxanon (Sigma Aldrich)

7.2 Vzorčky

Bylo studováno celkem 8 vybraných komerčních šicích materiálů. Jejich složení a povrchová úprava jsou shrnuty v Tab. 6. Většina těchto informací byla získána od výrobce, případně z dostupné literatury. Průměry zde udané byly naměřeny pomocí elektronové mikroskopie. Doplňující informace k jednotlivým vzorkům jsou taktéž součástí teoretické části této práce (viz. kapitola 5.1)

Tab. 6. Shrnutí materiálového složení vzorků

Vzorek	Materiál vlákn	Povrchová úprava	Struktura	Průměr nitě [μm]	Průměr vlákna [μm]
Vicryl	PGA/PLA (90:10)	kalciumstearát, polyglaktin 370 ^b	MuF ^c	620	11
Vicryl Plus	PGA/PLA (90:10)	kalciumstearát, polyglaktin 370 ^b , triclosan	MuF ^c	570	11
Polysorb L-13	PGA/PLA (90:10)	PCL/PGA + Kalcium stearoyl-laktylát	MuF ^c	510	12
Polysorb LL-223	PGA/PLA (90:10)	Není známo	MuF ^c	430	13
Safil	PGA	100% PGA	MuF ^c	530	14
Chirlac rapid	PGA	Ano, složení neznámé	MuF ^c	190	16
Monosyn	Glykonát ^a	žádná	MoF ^d	250	-
Monotime	PDO	žádná	MoF ^d	440	-

^a kopolymer: 72% glykolid, 14% trimethylkarbonát, 14% ε-kaprolakton

^b polyglaktin 370 = kopolymer (PGA/PLA 30:70)

^c MuF – multifilamentní

^d MoF – monofilamentní

7.3 Degradční experiment

Degradční experiment probíhal v H₂O (ultra čistá) při teplotě 50 °C. Zvýšená teplota byla zvolena z důvodu urychlení degradace. Vzorek nitě o délce (6 cm) byl ustřižen a vložen do skleněné lahvičky (25 ml), do které bylo následně přidáno 20 ml H₂O. Každý vzorek byl umístěn do jedné lahvičky a ty byly přesunuty do sušárny, kde zůstaly po dobu experimentu – 30 dní. Po uplynutí této doby byla voda z lahvičky vylita tak, aby nit zůstala uvnitř. Prázdná lahvička s nití byla vysušena při teplotě 50 °C po dobu 48 hodin. Na suchých vzorcích byla provedena mikroskopická analýza.

7.4 Analytické metody

7.4.1 Skenovací elektronová mikroskopie (SEM)

Rastrovací elektronový mikroskop využívá soustředěný svazek vysokoenergetických elektronů k vytvoření signálů na povrchu pevných vzorků a k tvorbě výsledného obrazu. Signály, které pochází z interakce elektron-vzorek, umožní sledovat externí morfologii (texturu) a také chemické složení, krystalické struktury a orientace materiálů, kterými je vzorek tvořen. SEM má vysokou hloubku ostrosti a vysoké rozlišení. Rastrovací elektronový mikroskop se skládá z elektronové trysky, dvou kondenzátorových čoček, čoček objektivu, systému detekce elektronů a sadou deflektorů. Všechny části působí ve vakuu. Elektronová tryska je zdrojem elektronů a urychluje je na energii v rozmezí od 1 do 30 keV [89].

7.4.1.1 Podmínky měření

SEM mikroskopie byla provedena na přístroji Phenom PRO s použitím držáku pro nevodivé vzorky. Urychlovací napětí bylo 5 kV a materiály nebyly nijak povrchově upravovány před snímáním. Analýza průměru vláken byla provedena pomocí programu ImageJ.

7.4.2 Diferenciální snímací kalorimetrie (DSC)

Diferenciální skenovací kalorimetrie, je tepelná analytická metoda, která sleduje, jak se mění tepelná kapacita materiálu v závislosti na teplotě. Vzorek o známé hmotnosti je chlazen nebo ohříván a změny jeho tepelné kapacity jsou sledovány jako změny toku tepla.

To umožňuje detekci fázových přechodů, jako jsou tání, krystalizace či skelný přechod. Je možné také sledovat například vytvrzování pryskyřic. Protože většina materiálů vykazuje přechody, DSC je používáno v mnoha průmyslových odvětvích, včetně farmacie, výroby polymerů a například výroby polovodičů a elektroniky. Největší výhodou DSC je snadnost a rychlost, se kterou je možné naměření přechodů v materiálech. V tekutých krystalech, kovech a léčivech umožňuje DSC studovat stupeň čistoty. DSC je nejběžnější technikou termické analýzy a využívá se pro kontrolu procesů, zjištění kvality výrobků a ve výzkumných a vývojových laboratořích [90].

7.4.2.1 Podmínky měření

Pro analýzu byl použit přístroj Mettler Toledo DSC1 STAR System. Vzorčky o váze 5-10 mg byly umístěny do hliníkové pánvičky a celé měření probíhalo za inertní N₂ atmosféry (30 ml.min⁻¹). Teplotní program byl následující:

Počáteční teplota 0 °C (1 min). První ohřev: 0 – 250 °C (10 °C.min⁻¹). Prodleva 1 min 250 °C. Chlazení: 250 – 0 °C (10 °C.min⁻¹). Prodleva 1 min. Druhý ohřev: (10 °C.min⁻¹). Z výsledků byly stanoveny teploty skelného přechodu, tání a krystalizace (°C) a entalpie spojené s táním a krystalizací (J.g⁻¹).

7.4.3 Infračervená spektroskopie (FTIR-ATR)

FTIR (Fourier transform infrared) je zkratka pro Fourierovu metodu infračervené spektroskopie [91]. FTIR spektrometr generuje záření, které prochází vzorkem přes interferometr do detektoru. Poté je signál zesílen a převeden na digitální signál pomocí zesilovače a analogově-digitálního převodníku. Nakonec je signál přenášen do počítače, v němž se provádí Fourierova transformace [92].

Infračervená oblast se rozděluje na blízkou infračervenou oblast (0,8 – 2,5 μm), střední infračervenou oblast (2,5 – 20 μm) a vzdálenou infračervenou oblast (20 – 1000 μm). Infračervená absorpční spektroskopie je metoda, která slouží k určení struktury molekul. Při vystavení infračervenému záření, molekula selektivně absorbuje záření určitých vlnových délek a dochází ke změně dipólového momentu molekuly. V důsledku toho, vibrační energetické hladiny molekul přecházejí ze základního stavu do excitovaného stavu. Intenzita absorpčních píků souvisí se změnou dipólového momentu a s přechodem energie

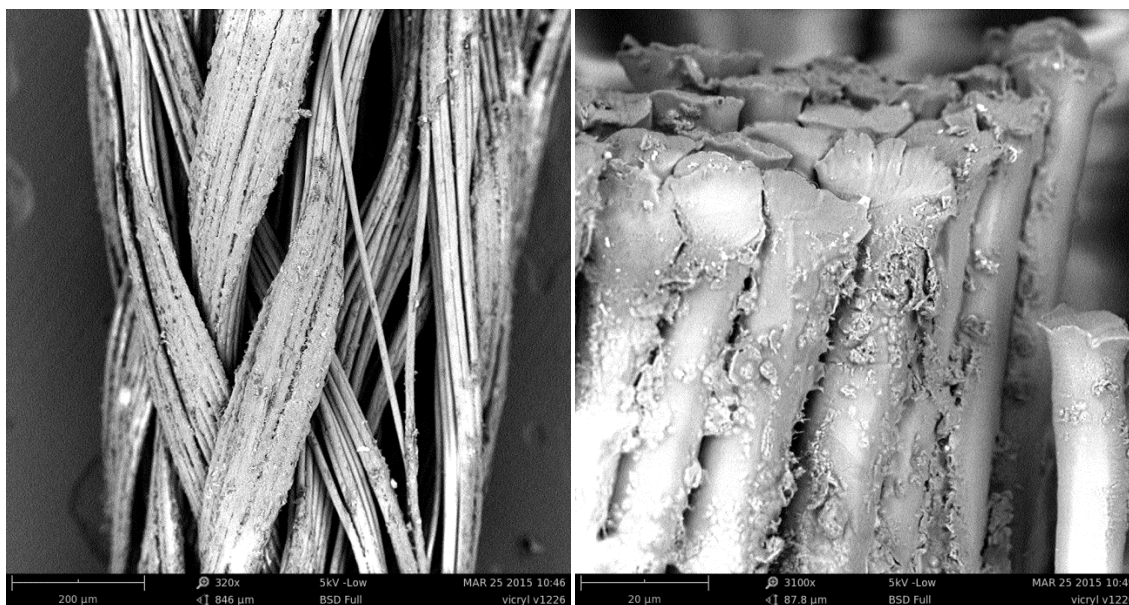
tických hladin. Prostřednictvím infračervené spektroskopie je možné analyzovat plynné, kapalné a pevné vzorky [91].

7.4.3.1 Podmínky měření

Pro stanovení fyzikálně-chemických vlastností jednotlivých vzorků byl použit FTIR spektrometr Nicolet iS5 v ATR módu (Attenuated Total Reflectance). Krystal byl typu ZnSe, počet skenů byl nastaven na 64 s rozlišením 2 cm^{-1} . Měřeno bylo vždy náhodné místo na vlákně.

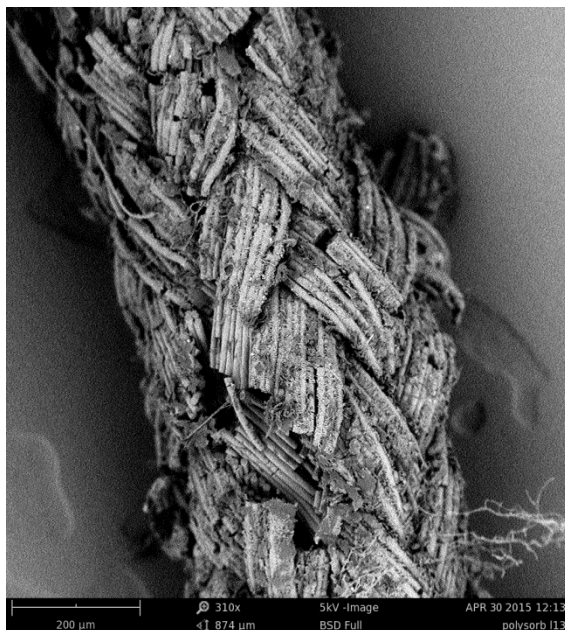
7.5 Výsledky a diskuze

7.5.1 SEM analýza a degradace vzorků

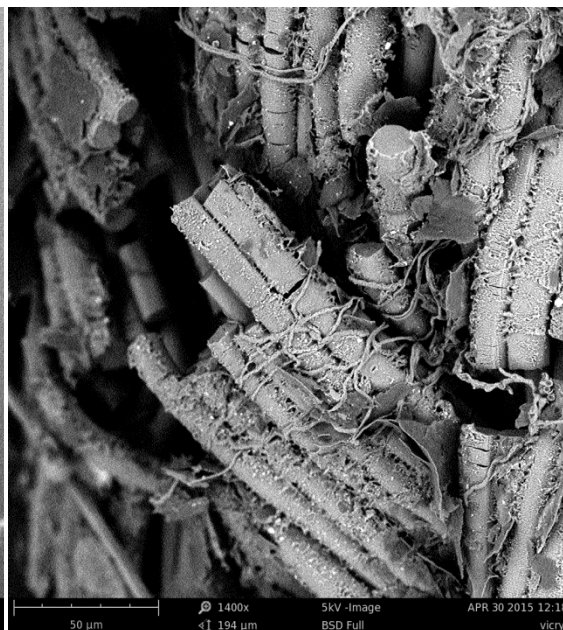


Obr. 37. Snímek z elektronové mikroskopie, Vicryl před degradací

Obr. 38. Snímek z elektronové mikroskopie, Vicryl před degradací (detail vláken)

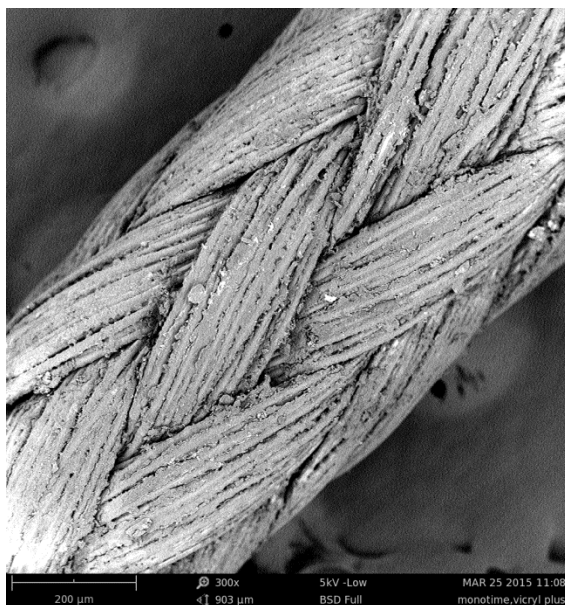


Obr. 40. Snímek z elektronové mikroskopie, Vicryl po degradaci

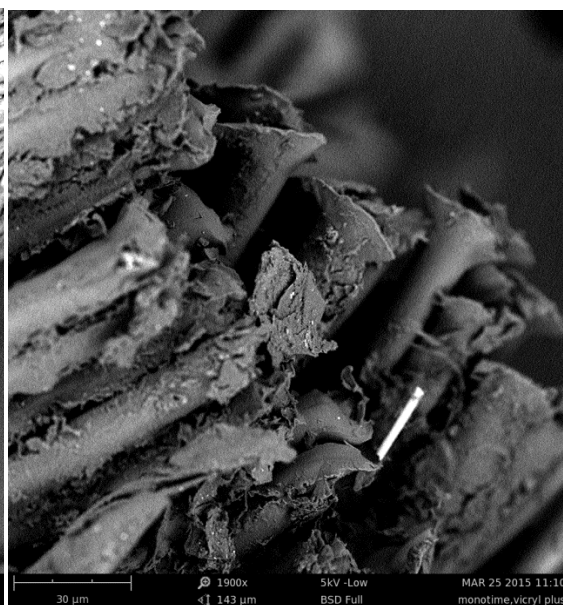


Obr. 39. Snímek z elektronové mikroskopie, Vicryl po degradaci (detail vláken)

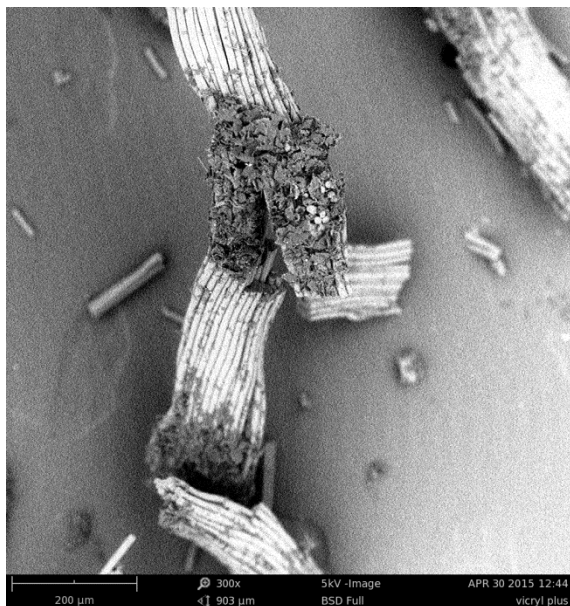
Na obrázcích 37. a 38. můžeme vidět snímky z elektronového mikroskopu materiálu Vicryl před degradací. Je viditelné, že materiál je multifilamentní a potažen kalciumsteárátem a polyglaktinem 370. Průměr nitě je cca 670 µm, průměr jednoho vlákna je cca 11 µm. Vicryl po degradaci vidíme na obrázcích 39. a 40. Je patrné, že nit se rozpadala v celém objemu. Na dotek se drolila na malé úlomky. Povrchová vrstva zůstala zachována.



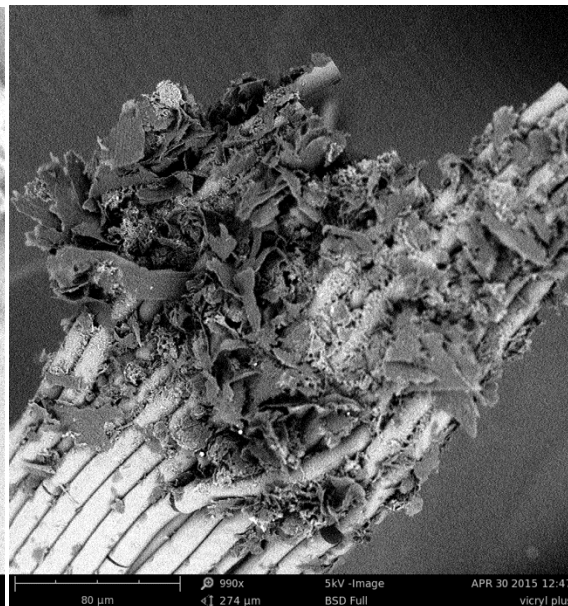
Obr. 42. Snímek z elektronové mikroskopie, Vicryl Plus před degradací



Obr. 41. Snímek z elektronové mikroskopie, Vicryl Plus před degradací (detail vláken)

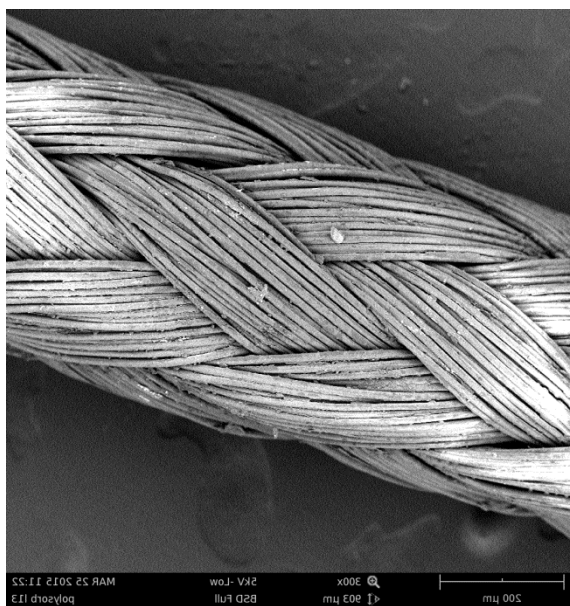


Obr. 44. Snímek z elektronové mikroskopie, Vicryl Plus po degradaci

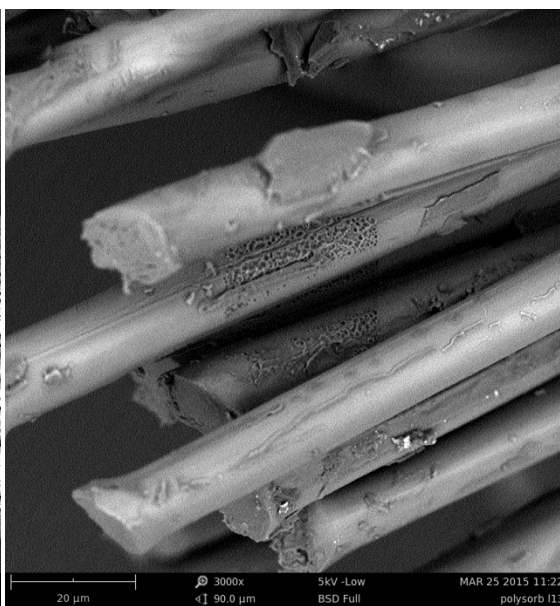


Obr. 43. Snímek z elektronové mikroskopie, Vicryl Plus po degradaci (detail vláken)

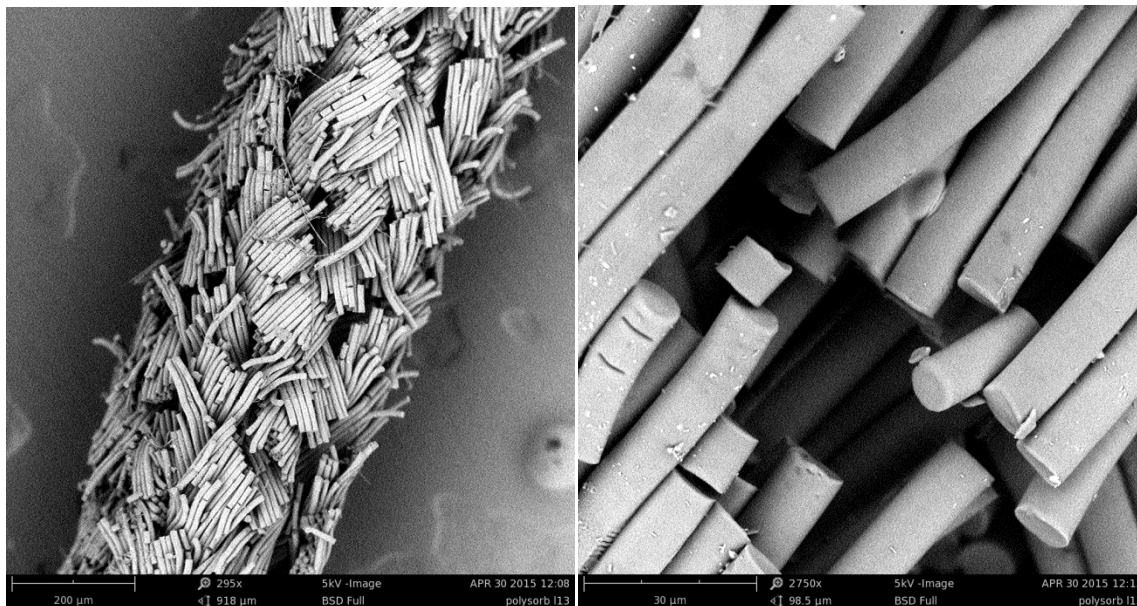
Multiflamentní materiál Vicryl Plus před degradací je znázorněn na obrázcích č. 41. a 42. a je na něm zřetelně viditelná povrchová antibakteriální vrstva Irgasan z kalciumstearatu, polyglaktinu 370 (PGA/PLA 30:70) a triklosanu. Snímky po degradaci jsou na obrázcích č. 43. a 44. a je na nich patrné, že nit se rozpadala po větších celcích.



Obr. 46. Snímek z elektronové mikroskopie, Polysorb L-13 před degradací



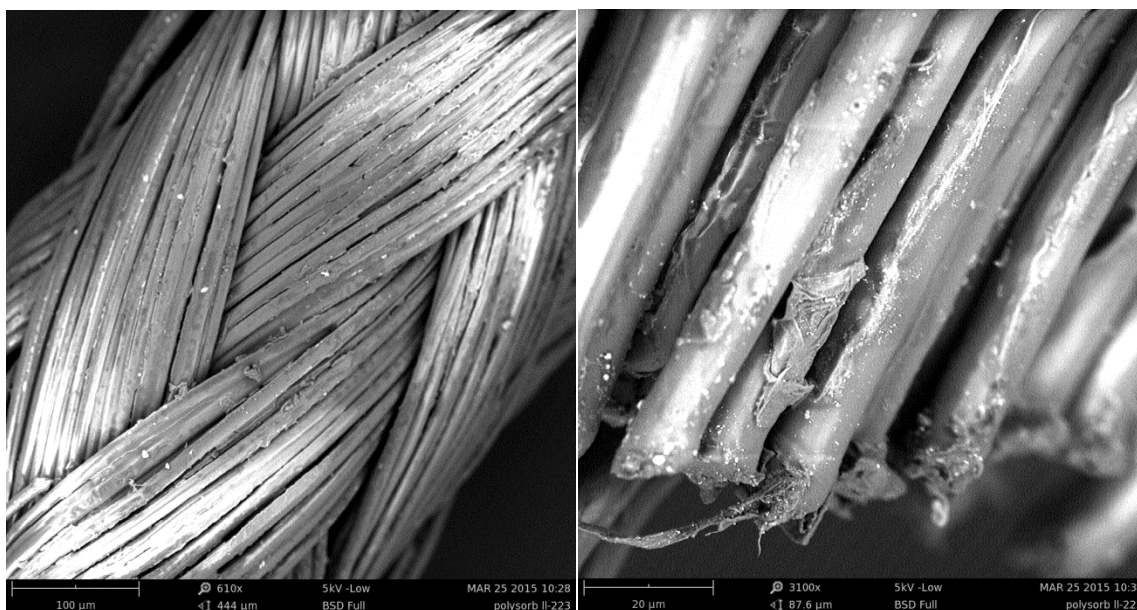
Obr. 45. Snímek z elektronové mikroskopie, Polysorb L-13 před degradací (detail vláken)



Obr. 48. Snímek z elektronové mikroskopie, Polysorb L-13 po degradaci

Obr. 47. Snímek z elektronové mikroskopie, Polysorb L-13 po degradaci (detail vláken)

Na obrázcích č. 45. a 46. je Polysorb L-13 před degradací a je na nich viditelná povrchová vrstva z PCL/PGA a kalciumstearoyllaktylátu. Průměr nitě je okolo 500 μm a průměr samostatného vlákna je 12 μm . Na snímcích po degradaci (obrázky č. 47. a 48.) je zřejmé, že se jednotlivá vlákna rozpadala na malé kousky a nit se drolila.



Obr. 50. Snímek z elektronové mikroskopie, Polysorb LL-223 před degradací

Obr. 49. Snímek z elektronové mikroskopie, Polysorb LL-223 před degradací (detail vláken)

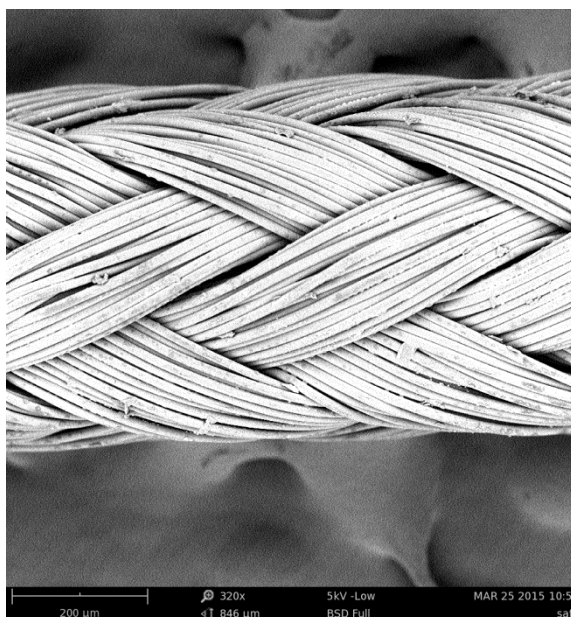


Obr. 51. Snímek z elektronové mikroskopie, Polysorb LL-223 po degradaci

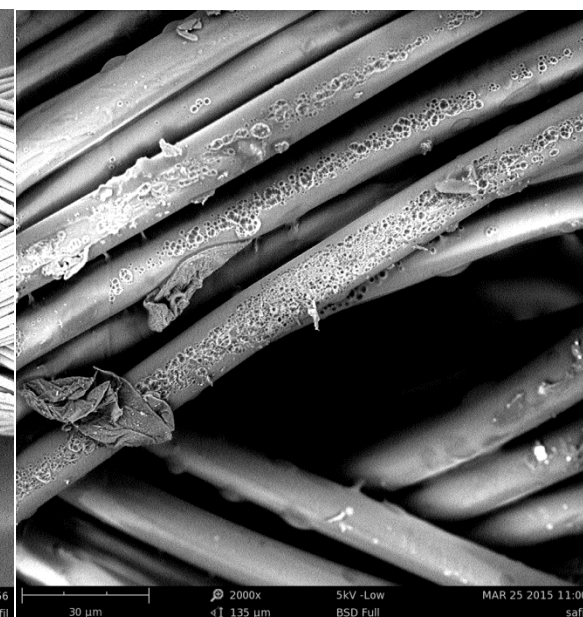


Obr. 52. Snímek z elektronové mikroskopie, Polysorb LL-223 po degradaci (detail vláken)

Na obrázcích č. 49. a 50. jsou snímky z elektronového mikroskopu pro multifila-
mentní materiál Polysorb LL-223 a je na nich viditelná povrchová vrstva. Průměr nitě byl
cca 430 µm a průměr jednotlivých vláken cca 12 µm. Výsledkem degradace byly útržky
větších celků (obrázky 51. a 52.).



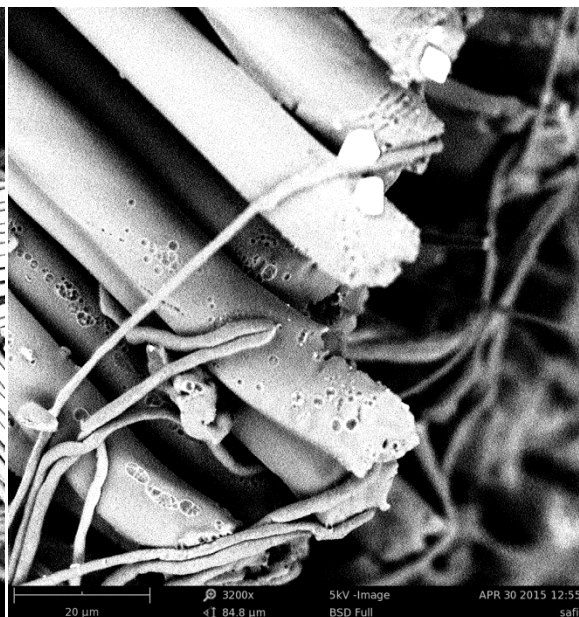
Obr. 54. Snímek z elektronové mikroskopie, Safil před degradací



Obr. 53. Snímek z elektronové mikroskopie, Safil před degradací (detail vláken)

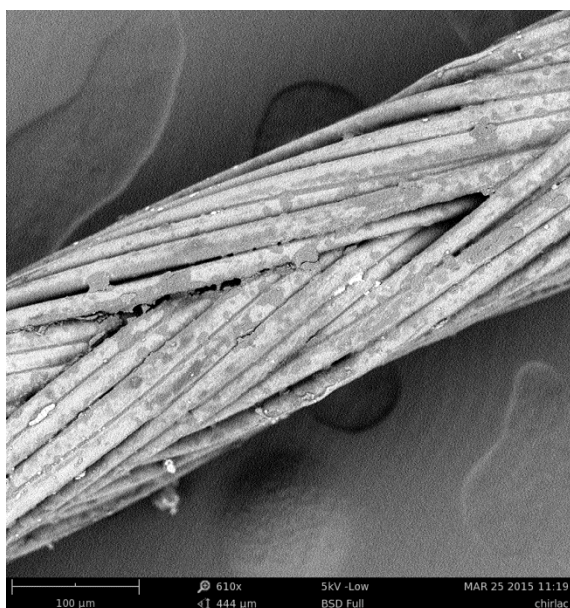


Obr. 56. Snímek z elektronové mikroskopie, Safil po degradaci

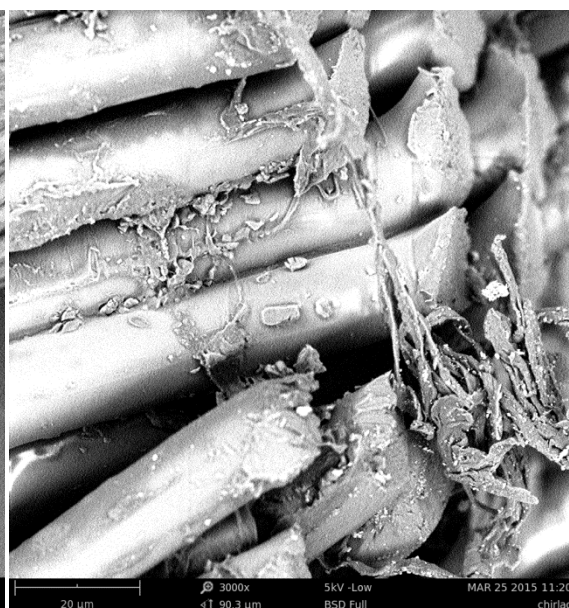


Obr. 55. Snímek z elektronové mikroskopie, Safil po degradaci (detail vláken)

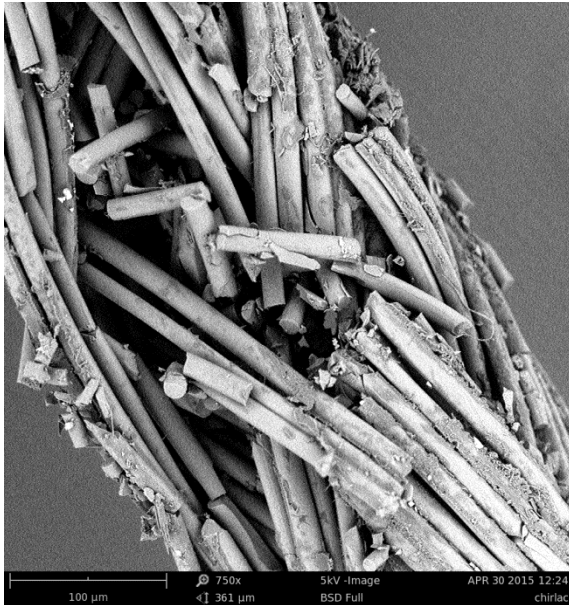
Na obrázcích 53. a 54. je materiál Safil, na kterém je viditelná povrchová úprava 100 % PGA. Nit měla průměr 533 μm a samostatné vlákno mělo průměr okolo 13 μm . Obrázky č. 55. a 56. znázorňují Safil po degradaci. Nit po degradaci vypadala podobně jako Vicryl.



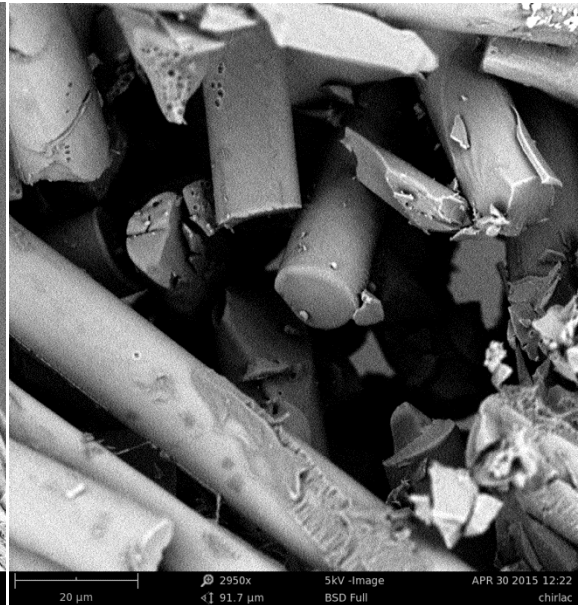
Obr. 58. Snímek z elektronové mikroskopie, Chirlac před degradací



Obr. 57. Snímek z elektronové mikroskopie, Chirlac před degradací (detail vláken)

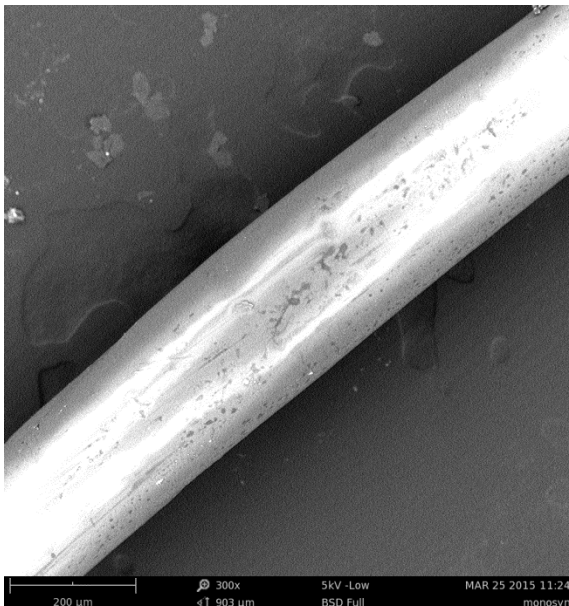


Obr. 60. Snímek z elektronové mikroskopie, Chirlac po degradaci

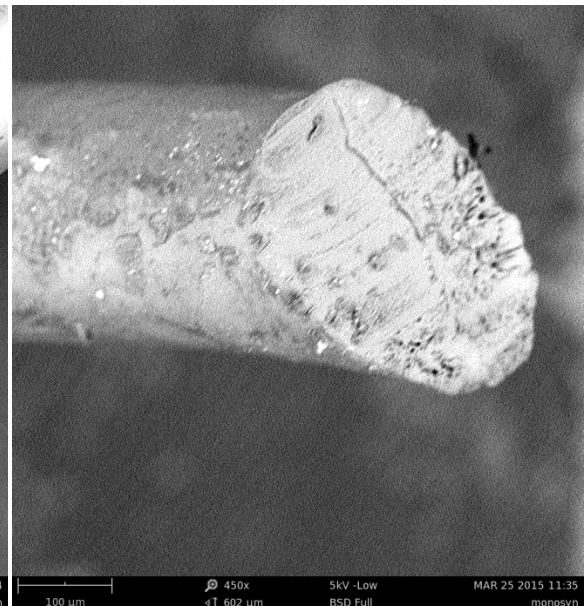


Obr. 59. Snímek z elektronové mikroskopie, Chirlac po degradaci (detail vláken)

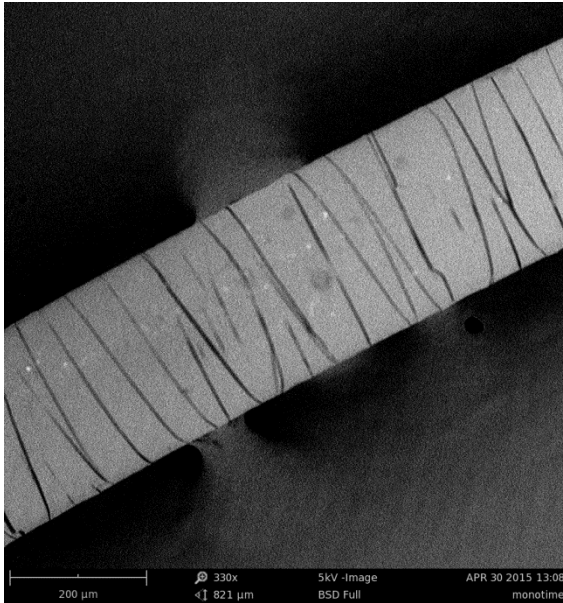
Materiál Chirlac před degradací je znázorněn na obrázcích č. 57. a 58., opět je na něm viditelná povrchová úprava. Průměr nitě byl cca 190 μm a průměr vlákna 16 μm . Na snímcích (obrázek č. 59. a 60.) je zřejmé, že se vlákna více rozpadala uvnitř nitě.



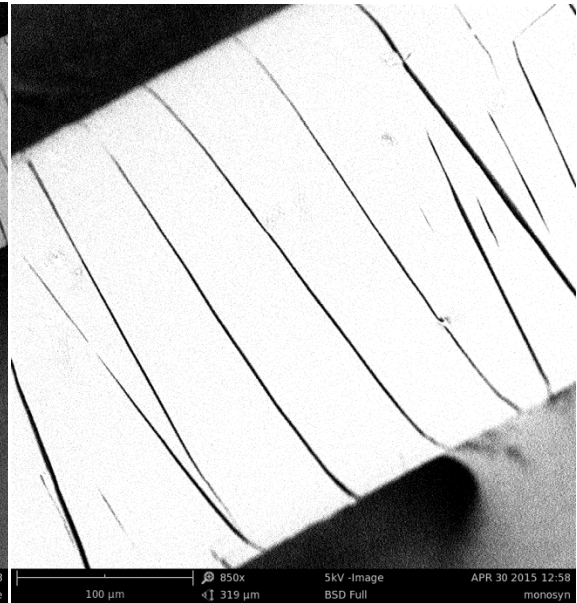
Obr. 62. Snímek z elektronové mikroskopie, Monosyn před degradací



Obr. 61. Snímek z elektronové mikroskopie, Monosyn před degradací (detail vlákna)

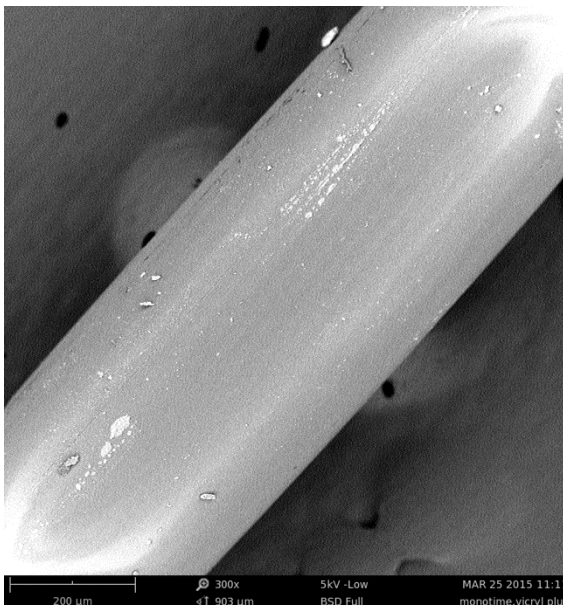


Obr. 64. Snímek z elektronové mikroskopie, Monosyn po degradaci

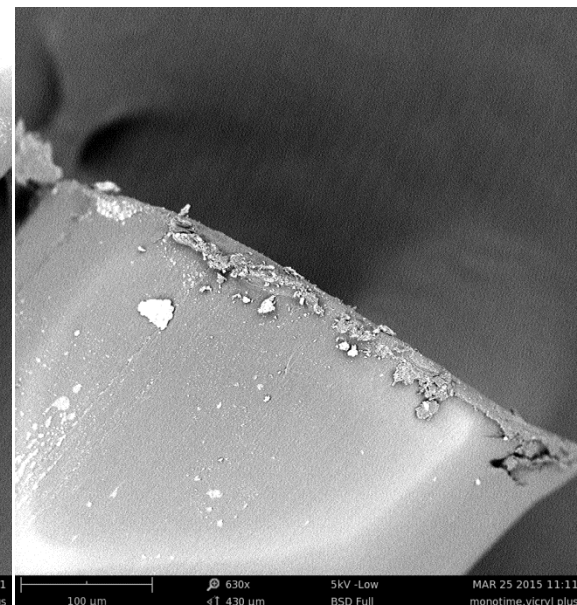


Obr. 63. Snímek z elektronové mikroskopie, Monosyn po degradaci (detail vlákna)

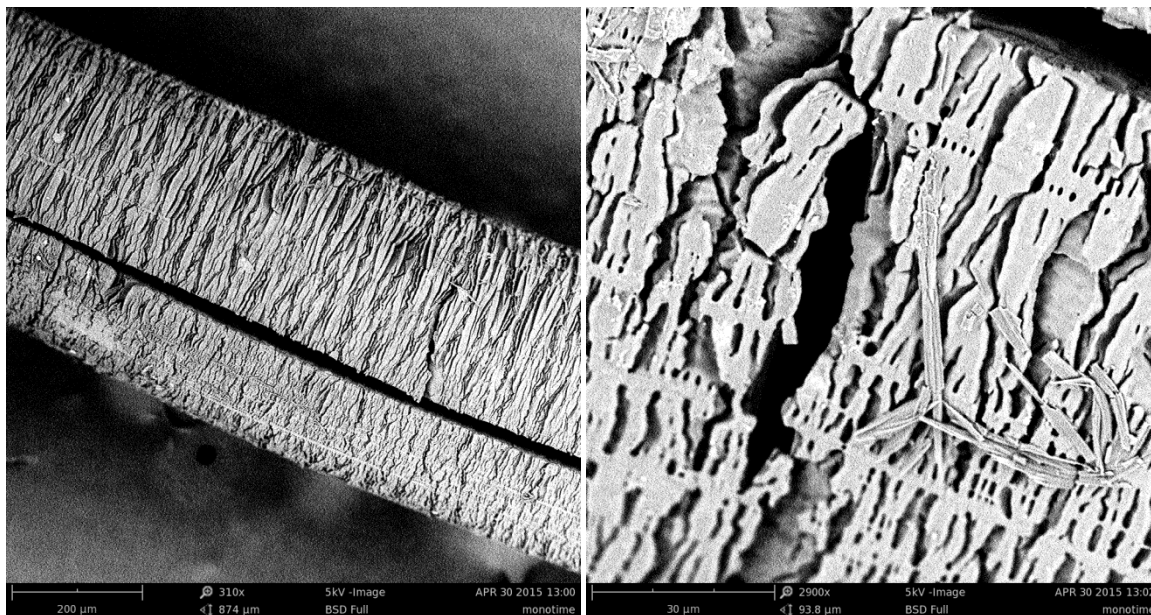
Z obrázků 62. a 63. je na první pohled jasné, že materiál Monosyn je monofilamentní a jeho povrch nevykazuje úpravu. Při degradaci vlákno praskalo a nit se po dotyku lámala (obrázek č. 64. a 65.). Naměřený průměr vlákna byl 250 μm.



Obr. 66. Snímek z elektronové mikroskopie, Monotime před degradací



Obr. 65. Snímek z elektronové mikroskopie, Monotime před degradací (detail vlákna)



Obr. 68. Snímek z elektronové mikroskopie, Monotime po degradaci

Obr. 67. Snímek z elektronové mikroskopie, Monotime po degradaci (detail vlákna)

Obdobně jako Monosyn vypadal před degradací Monotime (obrázek 65. a 66.), ale po degradaci byla na snímcích viditelná příčná prasklina přes celou nit a drobné prasklinky v celém objemu nitě, směřující k velké prasklině (obrázek 67. a 68.). Naměřený průměr vlákna byl 440 μm .

7.5.2 DSC analýza

DSC analýza byla provedena na vzorcích šicích materiálů před jejich degradací. Výsledky DSC analýzy z prvního ohřívacího skenu jsou sumarizovány v Tab. 7.

Tab. 7. Výsledky DSC analýzy během 1. ohřevu

Vzorek	1. ohřev				
	T_g [°C]	T_c [°C]	ΔH_c [J.g ⁻¹]	T_{m1}/T_{m2} [°C]	$\Delta H_{m1}/\Delta H_{m2}$ [J.g ⁻¹]
Polysorb L-13	45	-	-	205,9	-89,5
Polysorb LL-223	-	-	-	209,6	-63
Vicryl	61	-	-	203	-44
Vicryl Plus	60	152	8,9	179/201	-46
Chirlac	-	-	-	65,5/218,7	-1,7/-82,1
Safil	61	-	-	224,2	-80,7
Monosyn	-	-	-	200	-30,4
Monotime	-	-	-	99,7	-76,7

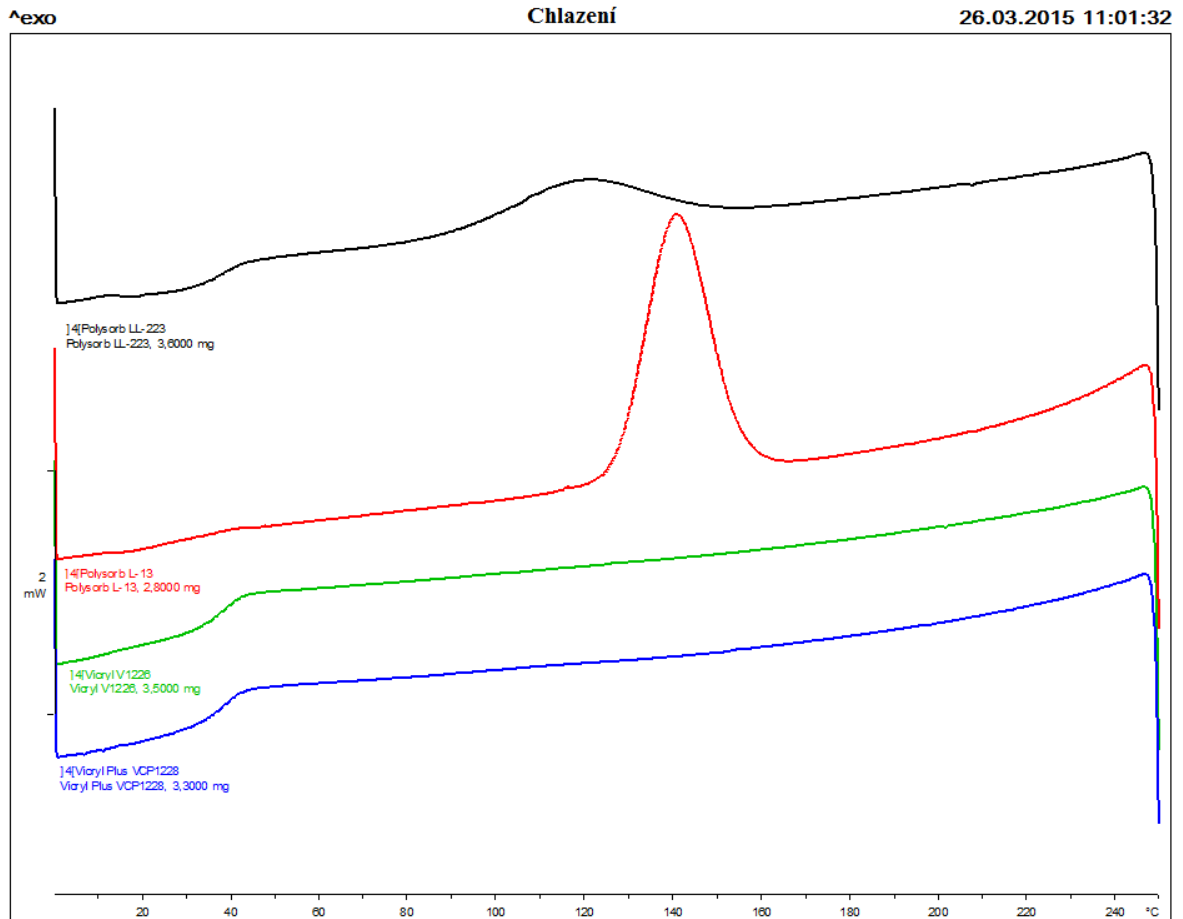
V prvním ohřevu byla u některých materiálů detekována oblast skelného přechodu (Polysorb L13, Polysorb LL-223, Safil, Vicryl, Vicryl plus), což ukazuje na přítomnost amorfni fáze. Studená krystalizace byla zachycena pouze u materiálu Vicryl Plus ($T_c = 152$ °C). Všechny vzorky vykazovaly semikrystalický charakter, jelikož byla detekována jejich teplota tání. Protože tepelná historie jednotlivých vzorků nebyla známa a také kontakt vláken se dnem pánvičky nebyl dokonalý, budou podrobněji diskutovány výsledky získané během chladicího cyklu a druhého ohřevu, kde oba tyto jevy byly eliminovány.

Tab. 8. Výsledky DSC analýzy během chladicího cyklu

Vzorek	Chlazení		
	T_{c1}/T_{c2} [°C]	$\Delta H_{c1}/\Delta H_{c2}$ [J.g ⁻¹]	T_g [°C]
Polysorb L-13	141	81,11	26
Polysorb LL-223	119	17,7	37,1
Vicryl	-	-	38
Vicryl Plus	-	-	37,4
Chirlac	33,3/174,9	0,75/74,9	-
Safil	193,8	79,8	-
Monosyn	114	28,3	-
Monotime	44,3	2,4	-

Tabulka č. 8. a obrázek č. 69. sumarizuje data získaná během chladicího cyklu. Je patrné, že u všech zkoumaných vzorků s výjimkou Vicrylu a Vicrylu Plus docházelo ke krystalizaci z taveniny během chladicího skenu. Jejich krystalizační teploty se pohybovaly v rozmezí 44 – 194 °C v závislosti na druhu materiálu. Důvod, proč nedocházelo ke krysta-

lizaci obou Vicrylů, mohl být spojen s příliš vysokou rychlostí ochlazování. V případě materiálu Chirlac byly zaznamenány dva krystalizační píky a to při 33 °C a 175 °C. Jelikož je tento materiál vyroben ze 100 % PGA, je vyšší T_{c2} spojeno s krystalizací PGA a T_{c1} (33 °C) pravděpodobně s krystalizací povrchové vrstvy. Její složení sice není výrobcem uvedeno, nicméně tato hodnota T_c odpovídá materiálu PCL, který se pro tyto účely často používá.



Obr. 69. Graf DSC analýzy pro chladicí cyklus - Polysorb LL-223, Polysorb L-13, Vicryl, Vicryl Plus

Tab. 9. Výsledky DSC analýzy z 2. ohřevu

Vzorek	2. ohřev				
	T _g [°C]	T _{c1} /T _{c2} [°C]	ΔH _{c1} /ΔH _{c2} [J.g ⁻¹]	T _{m1} /T _{m2} [°C]	ΔH _{m1} /ΔH _{m2} [J.g ⁻¹]
Polysorb L-13	33	167	2,6	200,3	-86,5
Polysorb LL-223	40	101/168	22,4/3	205,1	-65,5
Vicryl	43	105,4	32,5	200	-56,2
Vicryl Plus	40	86/108	43	199,5	-63
Chirlac	-	-	-	54,7/221,4	-0,72/-74,6
Safil	-	-	-	212/221	-80,2
Monosyn	-	89,4	3,1	196,7	-33,6
Monotime	-	45,6/82,7	7	106	-62,7

Tabulka č. 9. a obrázek č. 70. sumarizuje data získaná během druhého ohřevu. Zřetelně byly detekovány teploty skelného přechodu pro oba Polysorby a Vicryly ($T_g = 33 - 43$ °C), zatímco u ostatních vzorků oblast skelného přechodu nalezena nebyla. Důvodem může být příliš pomalý ohřev materiálu a v případě vzorku Monotime (100 % PDO) hodnota T_g leží mimo měřený rozsah (-10 °C). Naměřené hodnoty T_g zhruba odpovídají teoretickým hodnotám pro čistou PGA (35 °C). Přítomnost krystalizačních píků (T_c) během druhého ohřevu u většiny vzorků ukazuje, že během předchozího chladicího cyklu došlo jen k částečné krystalizaci. Materiály Chirlac a Safil nevykazovaly studenou krystalizaci během ohřevu, což bylo způsobeno tím, že zcela zkrystalizovaly během předchozího chlazení, to bylo podpořeno prakticky shodnými hodnotami ΔH_c a ΔH_m z chladicího respektive druhého zahřívacího cyklu. U obou materiálů Vicryl je také patrné, že mají tendenci lépe krystalizovat při ohřevu než při chlazení z taveniny. Přítomnost dvou krystalizačních píků u vzorků Polysorb LL-223, Vicryl Plus a Monotime nebyla zcela objasněna, ale může být spojena s rekrystalizací materiálů do jiných krystalických struktur.

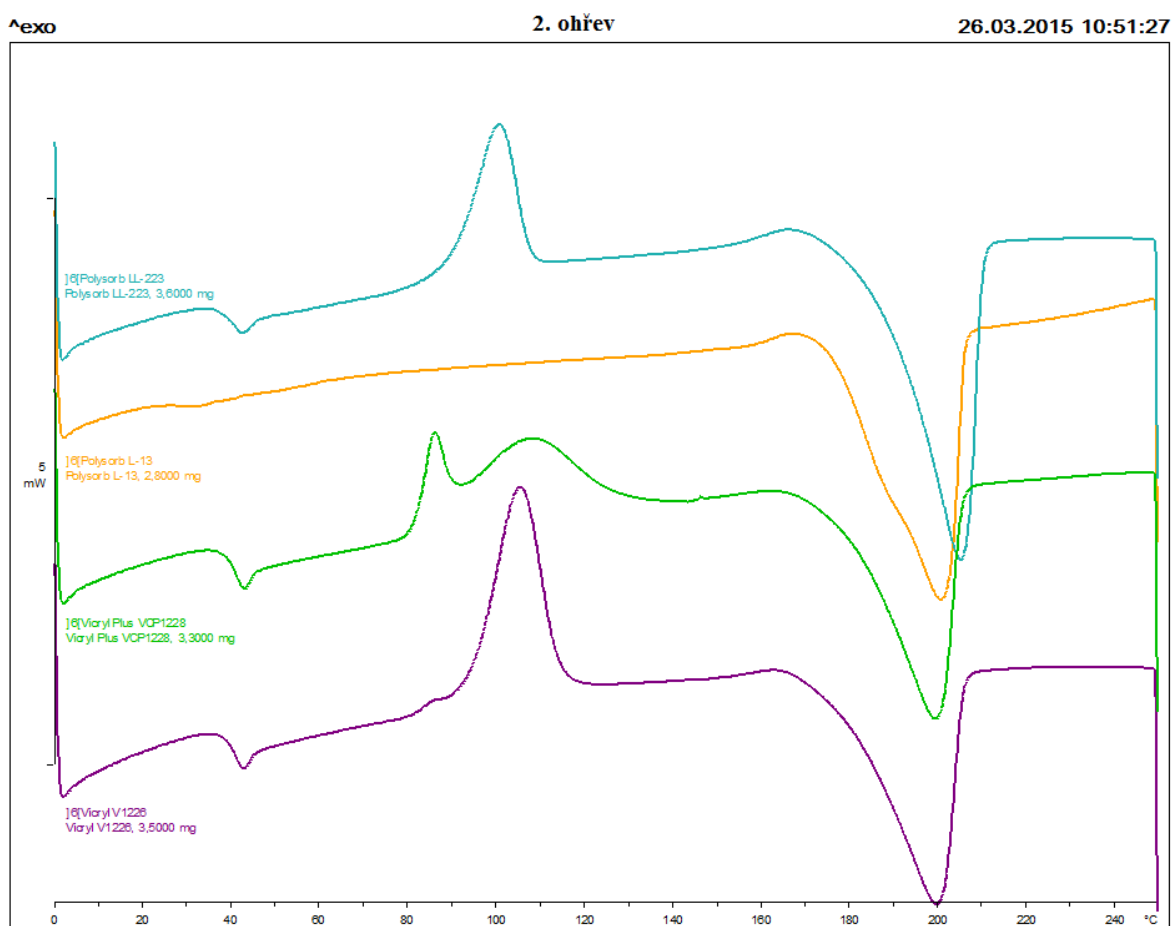
Teploty tání byly jasně zachyceny u všech zkoumaných vzorků. Oba typy Polysorbů a Vicrylů vykazovaly podobné hodnoty T_m okolo 200 °C. Všechny tyto čtyři vzorky jsou kopolymery PGA ($T_m = 225$ °C). Mírný T_m v našem případě je spojen s přítomností kyseliny mléčné v kopolymeru, která snižuje pravidelnost řetězce. Materiály Chirlac ($T_m = 221,4$) a Safil ($T_m = 221$), které jsou vyrobeny z čisté PGA vykazovaly dobrou shodu T_m s teoretickou hodnotou pro PGA. Ve vzorku Chirlac byl opět detekován druhý pík tání (55 °C), což opět ukazuje na přítomnost PCL pravděpodobně v povrchové vrstvě ($T_{mPCL} = 60$ °C). Teplota tání vzorku Monotime taktéž poměrně dobře koresponduje s teoretickou hod-

notou pro čistý PDO (115 °C), ze kterého je materiál vyroben. V případě vzorku Monosyn byla teplota tání nalezena okolo 197 °C, což je poměrně blízko hodnotě pro čistou PGA z jejíž větší části je tento kopolymer tvořen.

Srovnání hodnot ΔH_c (z chladicího a 2. ohřivacího cyklu) a ΔH_m (z 2. ohřivacího cyklu) relativně dobře koresponduje s očekávaným chováním, kdy veškerá krystalická fáze vzniklá během chlazení či studené krystalizace roztála během 2. ohřevu. Matematicky tedy:

$$\Delta H_c (\text{chlazení}) + \Delta H_c (2. \text{ ohřev}) \sim \Delta H_m (2. \text{ ohřev})$$

Odchytky pozorované zejména u vzorků Polysorb LL-223, Vicryl a Vicryl Plus mohou být zapříčiněny chybně vypočtenou hodnotou entalpie přechodů z důvodu jejich částečného překryvu (krystalizace-rekrystalizace/tání).



Obr. 70. Graf DSC analýzy pro 2. ohřev – Polysorb LL-223, Polysorb L-13, Vicryl, Vicryl Plus

7.5.3 Infračervená spektroskopie (FTIR-ATR)

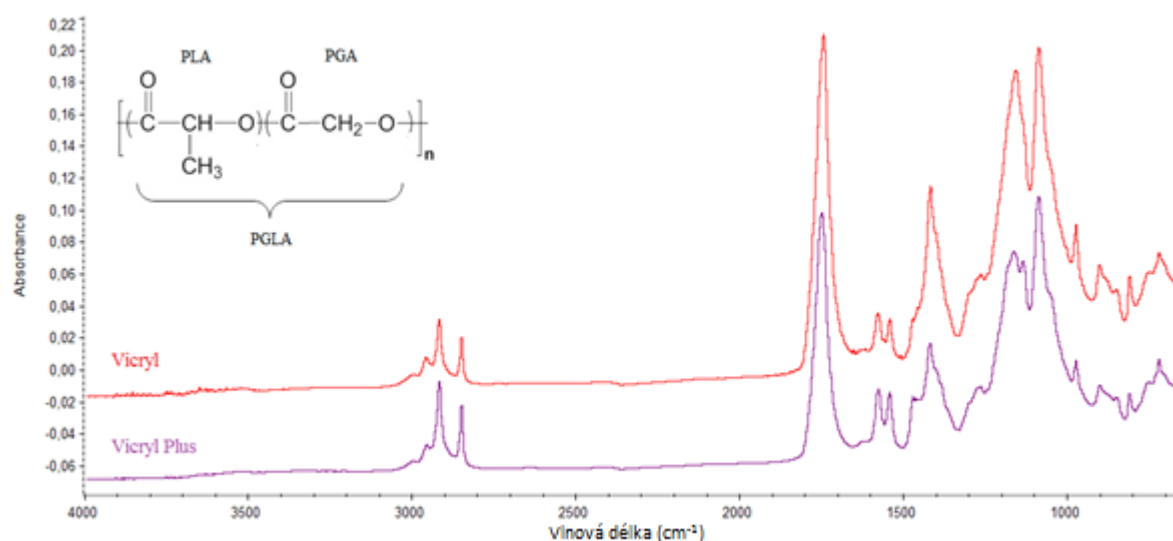
Infračervená spektra jednotlivých vzorků jsou zobrazena na obrázcích 71. - 75.

Vicryl

Nit Vicryl je vyrobena z PGA/PLA (90:10), její spektrum je velice podobné spektru Polysorbu L-13, liší se pouze v přítomnosti dvou menších píků při 1573 cm^{-1} a 1541 cm^{-1} , které pravděpodobně pochází z povrchové úpravy. Vibrace 2906 cm^{-1} a 2852 cm^{-1} patří CH_2 skupině, nejintenzivnější vibrace 1744 cm^{-1} skupině $\text{C}=\text{O}$, signály 1424 cm^{-1} CH_3 a CH_2 skupině a vibrace při 1153 cm^{-1} a 1088 cm^{-1} patří skupině $\text{C}-\text{O}-\text{C}$. Signály $\text{C}=\text{O}$ a $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ pocházejí z esterových vazeb a jejich přítomnost je typická pro všechny studované vzorky v této práci.

Vicryl Plus

Spektrum Vicrylu Plus je téměř shodné se spektrem „obyčejného“ Vicrylu, liší se pouze v intenzitě píků při 2915 cm^{-1} a 2855 cm^{-1} patřící skupině CH_2 a taktéž jsou výraznější píky při 1576 a 1547 cm^{-1} opět pravděpodobně pocházející z povrchové úpravy. Vibrace při 1747 cm^{-1} patří $\text{C}=\text{O}$ skupině, vibrace při 1165 cm^{-1} a 1090 cm^{-1} patří $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ skupině a vibrace při 1419 cm^{-1} CH_3 (z PLA) a CH_2 skupinám. Další mírná odlišnost oproti spektru Vicrylu se nachází na vlnočtu 1135 cm^{-1} , kde se objevil nový signál. Je možné, že je způsoben přítomností látky Triclosanu, který se v materiálu Vicryl nenachází.



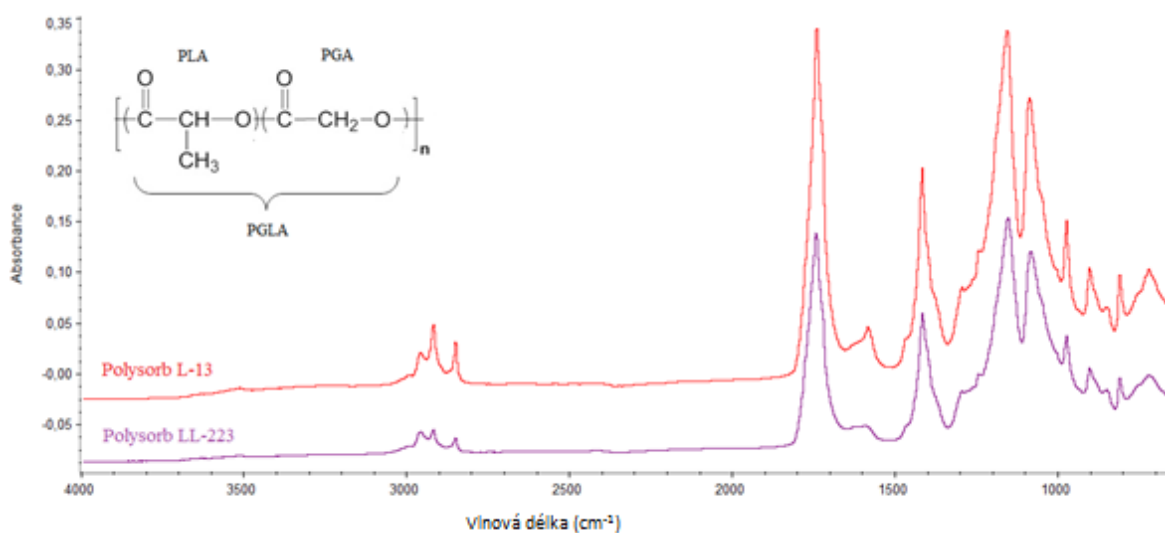
Obr. 71. *Infračervené spektrum Vicrylu a Vicrylu Plus*

Polysorb L-13

Polysorb L-13 je taktéž vyroben z PGA/PLA (90:10). Vibrace při 2918 cm^{-1} patří CH_2 skupině. Nejvýraznější signál při 1744 cm^{-1} opět patří skupině $\text{C}=\text{O}$. Vibrace při 1419 cm^{-1} patří skupinám CH_3 a CH_2 . Oblast mezi $160 - 1500\text{ cm}^{-1}$ se oproti materiálům Vicryl lišila a jen jeden signál na 1585 cm^{-1} byl pozorován, opět pravděpodobně z důvodu odlišné povrchové úpravy nitě. Vibrace při 1159 cm^{-1} patří skupině $\text{C}-\text{O}-\text{C}$.

Polysorb LL-223

Polysorb LL-223 je taktéž vyroben z PGA/PLA (90:10), tudíž jeho spektrum je podobné spektru Polysorbu L-13. Vibrace $2960 - 2855\text{ cm}^{-1}$ patří skupině CH_2 , nejvýraznější vibrace při 1750 cm^{-1} $\text{C}=\text{O}$ skupině, vibrace při 1584 cm^{-1} je pravděpodobně důsledek povrchové úpravy. Vibrace při 1419 cm^{-1} patří CH_3 a CH_2 skupině. Vibrace 1150 cm^{-1} patří $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ skupině.



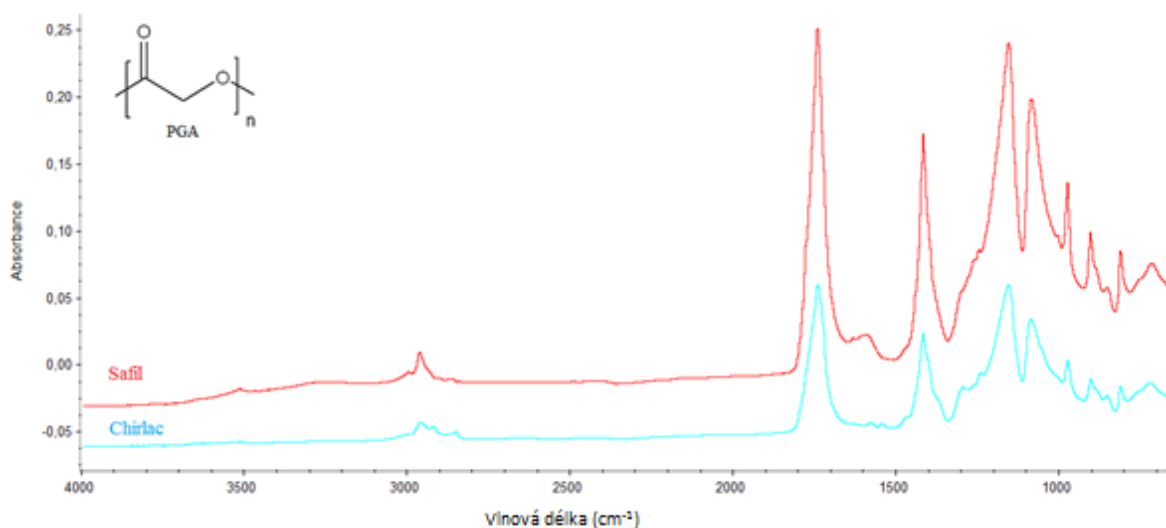
Obr. 72. Infračervené spektrum Polysorbu L-13 a Polysorbu LL-223

Safil

Obdobně bylo naměřeno spektrum u nitě Safil, která je však z čisté kyseliny polyglykolové (PGA). Vibrace při 2964 cm^{-1} patří CH_2 skupině, 1743 cm^{-1} skupině $\text{C}=\text{O}$, 1416 cm^{-1} skupině CH_2 . Vibrace při 1155 cm^{-1} , 1085 cm^{-1} a 975 cm^{-1} patří skupině $\text{C}-\text{O}-\text{C}$. Méně výrazná vibrace při 1585 cm^{-1} by se neměla v materiálu PGA nacházet a její přítomnost nebyla vysvětlena.

Chirlac

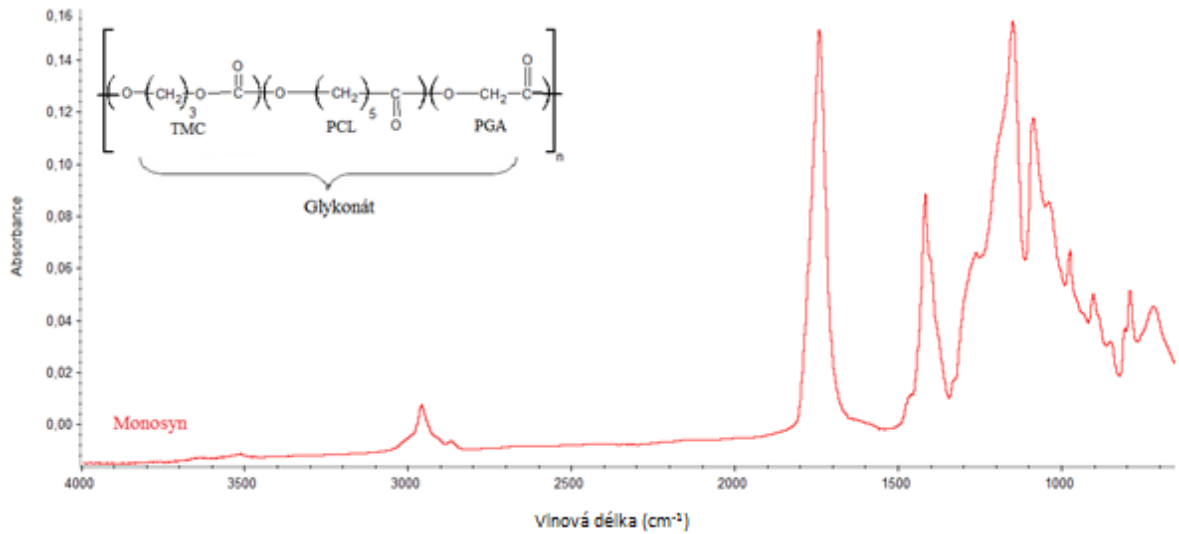
Nit Chirlac je vyrobena z čisté kyseliny polyglykolové a naměřené spektrum bylo tedy porovnáváno s teoretickým spektrem PGA [93]. Nejvýraznější vibrace je při 1745 cm^{-1} a patří skupině C=O. Dalšími výraznými vibracemi jsou vibrace při $1157 - 975\text{ cm}^{-1}$ a patří skupině C-O-C. Vibrace při 1416 cm^{-1} patří skupině CH₂ stejně jako vibrace při 2962 cm^{-1} . Slabé signály při 1540 a 1580 cm^{-1} se ve spektru čisté PGA nevyskytují a je pravděpodobně taktéž důsledkem povrchové úpravy, jejíž původ není výrobcem udáván, nicméně DSC analýza ukázala, že by se mohlo jednat o PCL.



Obr. 73. *Infračervené spektrum Safilu a Chirlacu*

Monosyn

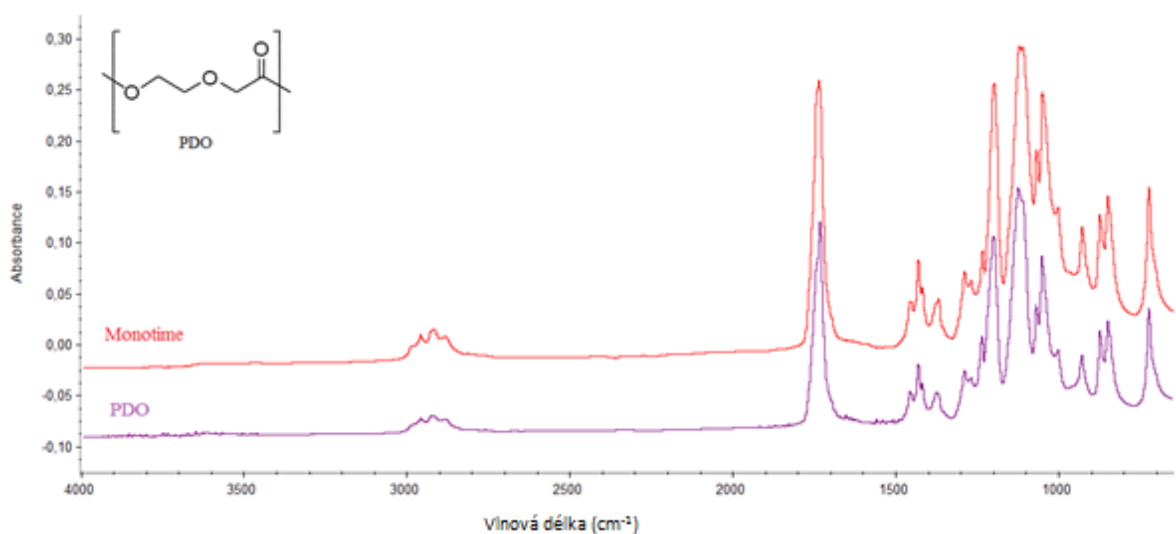
Monosyn je vyroben z glykonátu, kopolymeru PGA, PCL a TMC. Základní signály jsou shodné s předchozími vzorky. Vibrace při 2963 cm^{-1} patří CH₂ skupině. Nejvýraznější pík při 1744 cm^{-1} patří C=O skupině. Vibrace při 1416 cm^{-1} patří CH₂ skupině a vibrace při 1150 cm^{-1} skupině C-O-C. Signály jednotlivých komponent nebylo možno rozeznat z důvodu jejich vzájemných překryvů.



Obr. 74. Infračervené spektrum Monosynu

Monotime

Nit Monotime je vyrobena z čistého PDO. Vibrace při 2960 – 2880 cm⁻¹ patří CH₂ skupině. Vibrace při 1738 cm⁻¹ je nejvýraznější a patří C=O skupině. Vibrace při 1430 cm⁻¹ patří skupině CH₂. Vibrace při 1120 cm⁻¹ patří C-O-C skupině. Naměřené spektrum Monotime bylo téměř shodné s naměřeným spektrem referenčního PDO a to potvrzuje, že nit neobsahuje povrchovou úpravu cizí látkou.



Obr. 75. Infračervené spektrum Monotime a PDO

ZÁVĚR

Polymerní materiály jako takové hrají v medicíně důležitou roli. Jejich speciální skupina tzv. bioresorbovatelných polymerních materiálů pak plní nezastupitelnou roli zejména ve specializovaných odvětvích jako je např. chirurgie.

Teoretická část této práce sumarizuje velkou část syntetických bioresorbovatelných polymerů z hlediska jejich vlastností, přípravy a použití. Další kapitoly se pak věnují samotným degradačním průběhům, které jsou založeny na hydrolytických reakcích. Nejdiskutovanějšími materiály v této práci jsou zejména polyestery. V poslední kapitole jsou diskutovány konkrétní aplikace těchto druhů polymerních biomateriálů a to zejména s důrazem na šicí a ortopedické prostředky a vstřebatelné stenty.

Praktická část této bakalářské práce se věnuje studiu vstřebatelných šicích materiálů na bázi syntetických bioresorbovatelných polymerů. Materiály byly hodnoceny z hlediska jejich tepelného chování a fyzikálně-chemického složení metodami DSC a FTIR. Taktéž byla provedena zrychlená hydrolýza a byly sledovány povrchové změny ve struktuře šicího prostředku a to pomocí elektronové mikroskopie. Výsledky byly sumarizovány, navzájem porovnány a diskutovány v příslušných kapitolách praktické části.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] BY NIIR BOARD OF CONSULTANTS & ENGINEERS. *Complete book on biodegradable plastics and polymers: recent development, properties, analysis, materials & processes*. Delhi, India: Asia Pacific Business, 2006. ISBN 8178330350.
- [2] PLATT, David K. *Biodegradable polymers: market report*. Shrewsbury, Shropshire, U.K.: Rapra Technology, 2006, vi, 158 p. ISBN 9781859575192.
- [3] EDITED BY FRASER J. BUCHANAN. *Degradation rate of bioresorbable materials Prediction and evaluation*. Cambridge: Woodhead Publishing Ltd, 2008. ISBN 1845695038.
- [4] MIDDLETON, John C. a Arthur J. TIPTON. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials* [online]. 2000, vol. 21, issue 23, s. 2335-2346 [cit. 2015-02-25]. DOI: 10.1016/s0142-9612(00)00101-0.
- [5] ROSINA, Jozef, Jana VRÁNOVÁ, Hana KOLÁŘOVÁ a Jiří STANEK. *Biofyzika: Pro zdravotnické a biomedicínské obory* [online]. GradaPublishing a.s., 2013 [cit. 2015-02-28]. ISBN 9788024784984.
- [6] EDITED BY X. ZHAO. *Bioactive materials in medicine design and applications*. Oxford: Woodhead Pub, 2011. ISBN 0857092936. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=dZNwAgAAQBAJ&pg=PA1&dq=bioactive+material+definition&hl=cs&sa=X&ei=OX4IVa39C8GNaJGkgtgK&ved=0CB8Q6AEwAA#v=onepage&q=bioactive%20material%20definition&f=false>
- [7] ZBOROWSKI, M. a J.J. CHALMERS. *Magnetic cell separation*. 1st ed. Amsterdam: Elsevier, 2007. ISBN 9780080553504. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=HMHS6SsOBx4C&pg=PA167&dq=bioactive+and+bioinert+materials+definition&hl=cs&sa=X&ei=Ct4LVZK3BIfsO7rfgZgN&ved=0CDAQ6AEwAg#v=onepage&q=bioactive%20and%20bioinert%20materials%20definition&f=false>
- [8] SHI, Donglu. *Introduction to biomaterials*. Hackensack, NJ: World Scientific, c2006, xiii, 253 p. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=9C-Nta6XWvAC&pg=PA3&dq=bioactive+materials&hl=cs&sa=X&ei=7ecKVf6EM4POygOJj4KQAg&ved=0CEUQ6AEwBQ#v=onepage&q=bioactive%20materials&f=false>

- [9] VROMAN, I a L. TIGHZERT. *Biodegradable Polymers*. MATERIALS. 2009, vol. 2, no. 2 s. 307-344. ISSN:1996-1944.
- [10] *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine*. 3rd ed. Editor B Ratner. Amsterdam: Elsevier, 2013, xxii, 1519 s. ISBN 978-0-12-374626-9.
- [11] ALBERTSSON, Ann-Christine. *Degradable aliphatic polyesters*. New York: Springer, c2002, viii, 179 p. ISBN 9783540422495.
- [12] REN, Jie, Zichao LIU a Tianbin REN. Mechanical and Thermal Properties of Poly(lactic Acid)/Starch/Montmorillonite Biodegradable Blends. *Polymers*. 2007, roč. 15, č. 8, s. 633-638.
- [13] SHALABY, Shalaby W. a Karen J. BURG. *Absorbable and biodegradable polymers*. Boca Raton: CRC Press, c2004, 289 p. ISBN 0849314844.
- [14] SIN, Lee Tin, Abdul R. RAHMAT a Wan A. RAHMAN. *Polymeric Acid*. Oxford: Elsevier Science [distributor], 2012, 1.vydání, ISBN 1437744591.
- [15] LIU, Hongsheng, Fengwei XIE, Long YU, Ling CHEN a Lin LI. Thermal processing of starch-based polymers. *Progress in Polymer Science* [online]. 2009, vol. 34, issue 12, s. 1348-1368 [cit. 2015-03-11]. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2009.07.001.
- [16] JIMÉNEZ, Alfonso a Roxana A. RUSECKAITE. *Lactic acid: production, properties, and health effects*. New York: Nova Biomedical/Nova Science Publishers, c2012, s. 47-64. Progress in food science and technology. ISBN 1620816431.
- [17] SANDERS, Lynda M. a R. HENDREN. *Protein delivery: physical systems*. New York: Plenum Press, c1997, xx, 433 p. ISBN 0306453592. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=uy2VKdsKtawC&pg=PA6&dq=polyglycolic+acid+synthesis&hl=cs&sa=X&ei=TmgAVcDbKoWfygOd14HYDQ&ved=0CCAQ6AEwAA#v=onepage&q=polyglycolic%20acid%20synthesis&f=false>
- [18] *Biocompatibility and fixation properties of absorbable miniplates and screws in growing calvarium an experimental study in sheep*. Helsinki: University of Helsinki, 2000. ISBN 9514591437.
- [19] BAIARDO, Massimo, Giovanna FRISONI, Mariastella SCANDOLA, Michel RIMELEN, David LIPS, Kurt RUFFIEUX a Erich WINTERMANTEL. Thermal and mechanical properties of plasticized poly(L-lactic acid). *Journal of Applied Polymer Science* [online]. 2003, vol. 90, issue 7, s. 1731-1738 [cit. 2015-03-11]. DOI:

- 10.1002/app.12549. Dostupné z:
<http://onlinelibrary.wiley.com.proxy.k.utb.cz/doi/10.1002/app.12549/epdf>
- [20] DRUMRIGHT, R. E., P. R. GRUBER, D. E. HENTON, David HENTON, Patrick GRUBER, Jim LUNT a Jed RANDALL. *Polylactic Acid Technology. Advanced Materials* [online]. 2000, vol. 12, issue 23, s. 1841-1846 [cit. 2015-03-07]. DOI: 10.1201/9780203508206.ch16.
- [21] BELGACEM, Mohamed Naceur a Alessandro GANDINI. *Monomers, polymers and composites from renewable resources*. 1st ed. Boston: Elsevier, 2008, viii, 552 p., [1] p. of plates. ISBN 9780080453163.
- [22] PILLAI, C. K. S. a C. P. SHARMA. Review Paper: Absorbable Polymeric Surgical Sutures. *Journal of Biomaterials Applications* [online]. 2010, vol. 25, issue 4, s. 291-366 [cit. 2015-03-21]. DOI: 10.1177/0885328210384890. Dostupné z: <http://jba.sagepub.com/content/25/4/291>
- [23] EDITED BY ABRAHAM J. DOMB, Edited by Abraham J. Joseph Kost. *Handbook of biodegradable polymers*. Boca Raton, Fla: CRC/Taylor & Francis, 1997. ISBN 1420049364. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=iLjhl6AvfIsC&pg=PA63&dq=polycaprolactone+properties&hl=cs&sa=X&ei=QpABVYP8HoWfygPFpICQCA&ved=0CFEQ6AEwBg#v=onepage&q=polycaprolactone%20properties&f=false>
- [24] SAUNDERS, G. F. Moore and S. M. *Advances in biodegradable polymers*. Shrewsbury, Shrewsbury: Rapra Technology Ltd, 1997. ISBN 1859571182. Dostupné z: https://books.google.cz/books?id=75h7riUYxokC&dq=polyglycolic+acid+properties&hl=cs&source=gbs_navlinks_s
- [25] EDITED BY SANGAMESH KUMBAR, Cato Laurencin. *Natural and synthetic biomedical polymers*. First edition. 2014. ISBN 0123972906. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=QX58AQAAQBAJ&pg=PA8&dq=polydioxanone+properties&hl=cs&sa=X&ei=nXgBVYvVGoT2O6uRgLgP&ved=0CDkQ6AEwAw#v=onepage&q=polydioxanone%20properties&f=false>
- [26] ROBINSON, June K., C. William HANKE, Ashish C BHATIA, Daniel Mark SIEGEL, Alina FRATILA a Thomas E. ROHRER. *Surgery of the Skin: Procedural Dermatology* [online]. 3. vyd. Elsevier Health Sciences, 2014 [cit. 2015-03-12]. ISBN 0323260284. Dostupné z:

https://books.google.cz/books?id=CmckBQAAQBAJ&dq=polydioxanon+properties&hl=cs&source=gbs_navlinks_s

- [27] ORGANISED BY RAPRA TECHNOLOGY, Smithers Rapra Ltd. *Pharmaceutical polymers 2007, Basel, Switzerland, 20th-21st June 2007*. Shrewsbury: Smithers Rapra, 2007. ISBN 1847350178. Dostupné z:

https://books.google.cz/books?id=zjiQ5Tj16FQC&printsec=frontcover&hl=cs&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false

- [28] CHANDRA, R. Biodegradable polymers. *Progress in Polymer Science* [online].

1998, vol. 23, issue 7, s. 1273-1335 [cit. 2015-04-10]. DOI: 10.1016/s0079-6700(97)00039-7. Dostupné z:

<http://www.sciencedirect.com.proxy.k.utb.cz/science/article/pii/S0079670097000397>

- [29] STAMBOULIS, Edited by Mike Jenkins and Artemis. *Durability and reliability of medical polymers*. Cambridge, UK: Woodhead Pub, 2012. ISBN 9780857096517. Dostupné z:

https://books.google.cz/books?id=oAlaAgAAQBAJ&pg=PA11&dq=aromatic+polyanhydrides+bioresorbable&hl=cs&sa=X&ei=6GwOVfPXOc_XarffgegL&ved=0CCgQ6AEwAQ#v=onepage&q=aromatic%20polyanhydrides%20bioresorbable&f=false

- [30] LEE, Sunggyu a David HENTHORN. *Materials in Biology and Medicine* [online]. CRC Press, 2012 [cit. 2016-03-13]. ISBN 1439881707. Dostupné z:

https://books.google.cz/books?id=XLLMBQAAQBAJ&dq=polyanhydride+structure&hl=cs&source=gbs_navlinks_s

- [31] RATNER, B. *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine*. 2nd ed. Boston: Elsevier Academic Press, c2004, xii, 851 p. ISBN 0125824637. Dostupné z:

<https://books.google.cz/books?id=Uzmrq7LO7loC&printsec=frontcover&hl=cs#v=onepage&q=anhydride&f=false>

- [32] DUMITRIU, Severian a Valentin POPA. *Polymeric Biomaterials: Structure and Function* [online]. CRC Press, 2013 [cit. 2015-03-22]. ISBN 1420094718. Dostupné z:

<https://books.google.cz/books?id=r0i3BgAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=cs#v=onepage&q&f=false>

- [33] LEE, Kyongbum, David KAPLAN a C CHAN. *Tissue engineering I: scaffold systems for tissue engineering*. New York: Springer, 2006, x, 243 p. ISBN 3540319441. Dostupné z: [https://books.google.cz/books?id=Z1i0W2V0uz8C&pg=PA57&lpg=PA57&dq=Poly%28PCPP-SA+anhydridE%29&source=bl&ots=CweucXnzvd&sig=GM2oREn8M1z1kVweR6U_uJ5WYE8&hl=cs&sa=X&ei=EB4VVffTFYPKOYOkgPgB&ved=0CDIQ6AEwAg#v=onepage&q=Poly\(PCPP-SA%20anhydridE\)&f=false](https://books.google.cz/books?id=Z1i0W2V0uz8C&pg=PA57&lpg=PA57&dq=Poly%28PCPP-SA+anhydridE%29&source=bl&ots=CweucXnzvd&sig=GM2oREn8M1z1kVweR6U_uJ5WYE8&hl=cs&sa=X&ei=EB4VVffTFYPKOYOkgPgB&ved=0CDIQ6AEwAg#v=onepage&q=Poly(PCPP-SA%20anhydridE)&f=false)
- [34] MLEZIVA, Josef a Jaromír ŠŇUPÁREK. *Polymery: výroba, struktura, vlastnosti a použití*. 2. přeprac. vyd. Praha: Sobotáles, 2000, 537 s. ISBN 8085920727.
- [35] SCOTT, Gerald. *Degradable polymers: principles and applications*. 2nd ed. Boston: Kluwer Academic Publishers, c2002, v, 493 p. ISBN 1402007906.
- [36] EDITED BY RYUYA YAMANAKA. *Glioma immunotherapeutic approaches*. 1. New York, N.Y: Springer Science+Business Media, 2012. ISBN 9781461431466.
- [37] EBADI, Manuchair. *Desk reference of clinical pharmacology*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press, 2008. ISBN 9781420047448.
- [38] LESNIAK, Maciej S. a Henry BREM. Targeted therapy for brain tumours. *Nature Reviews Drug Discovery* [online]. 2004, 3(6), 499-508 [cit. 2016-03-16]. DOI: 10.1038/nrd1414. ISSN 1474-1776. Dostupné z: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrd1414>
- [39] EDITED BY ROBERT LANZA, Robert Langer and Joseph P. *Principles of Tissue Engineering*. Fourth edition. London: Academic Press, 2014. ISBN 9780123983701. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=tUxTaZbDdvEC&pg=PT506&dq=polyorthoesters&hl=cs&sa=X&ei=670VVaGdM8HeU9aogZAP&ved=0CFEQ6AEwBg#v=onepage&q=polyorthoesters&f=false>
- [40] BUDDY D. Ratner [et]. *Biomedical engineering desk reference*. London: Academic, 2009. ISBN 9780123746474. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=b8uWIVbd1WgC&pg=PA210&dq=polyorthoesters&hl=cs&sa=X&ei=OrgVVvaulLcJxUoTdgxg&ved=0CCgQ6AEwAQ#v=onepage&q=polyorthoesters&f=false>
- [41] DOMANSKA, Agata a Anna BOCZKOWSKA. Biodegradable polyurethanes from crystalline prepolymers. *Polymer Degradation and Stability* [online]. 2014,

- vol. 108, s. 175-181 [cit. 2015-03-28]. DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2014.06.017. Dostupné z: http://ac.els-cdn.com/S0141391014002547/1-s2.0-S0141391014002547-main.pdf?_tid=e395f886-d541-11e4-8d5c-00000aab0f01&acdnat=1427544149_bd41c2b813d4e9be43e8e2799e6f9f67
- [42] BASTIOLI, Catia. Handbook of biodegradable polymers. Shrewsbury: Rapra Technology, 2005, xviii, 534 p. ISBN 9781859573891.
- [43] Interface Biologics. *Combination drug delivery devices* [online]. [cit. 2015-03-28]. Dostupné z: <http://www.interfacebiologics.com/technology/programmable-drug-delivery-devices.htm>
- [44] TEASDALE, Ian a Oliver BRÜGGEMANN. Polyphosphazenes: Multifunctional, Biodegradable Vehicles for Drug and Gene Delivery. *Polymers* [online]. 2013, vol. 5, issue 1, s. 161-187 [cit. 2015-03-31]. DOI: 10.3390/polym5010161. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2073-4360/5/1/161/>
- [45] LAKSHMI, S, D.S. KATTI, C.T. LAURENCIN, Liyan QIU, Cheng ZHENG, E. SCHACHT, J. VANDORPE, J. CROMMEN, L. SEYMOUR a Alexander K. ANDRIANOV. Biodegradable polyphosphazenes for drug delivery applications: State of Development and Perspectives. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2003, vol. 55, issue 4, s. 45-63 [cit. 2015-03-31]. DOI: 10.1002/9780470478882.ch3. Dostupné z: www.sciencedirect.com
- [46] KATTI, D.S, S. LAKSHMI, R. LANGER, C.T. LAURENCIN, Neeraj KUMAR, Majeti N. V. RAVIKUMAR, Raia SLIVNIAK, Michal Y. KRASKO a Abraham J. DOMB. Toxicity, biodegradation and elimination of polyanhydrides. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2002, vol. 54, issue 7, s. 933-961 [cit. 2015-03-04]. DOI: 10.1002/3527600035.bpol9020.
- [47] AZEVEDO, Helena, S. REIS, L. RUI. Understanding the enzymatic degradation of biodegradable polymers and strategies to control their degradation rate. *Biodegradable systems in tissue engineering and regenerative medicine*. Boca Raton, FL: CRC Press, 2005, 177-201. Dostupné z: <https://repositorium.sdum.uminho.pt/bitstream/1822/14150/1/file.pdf>
- [48] EGLIN, D. a M. ALINI. Degradable polymeric materials for osteosynthesis: tutorial. *European Cells and Materials* [online]. 2008, č. 16, s. 80-91 [cit. 2015-03-25]. DOI: 1473-2262

- [49] LOOS, Katja. *Biocatalysis in Polymer Chemistry* [online]. John Wiley & Sons, 2011 [cit. 2015-03-25]. ISBN 9783527632558. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=E2Vt575GiwIC&pg=PT395&dq=enzymatic+degradati-on+definition&hl=cs&sa=X&ei=qPQSVaGaMsWCPLPEgfAE&ved=0CEkQ6AEwBQ#v=onepage&q=enzymatic%20degradation%20definition&f=false>
- [50] VAN BLITTERSWIJK, Clemens a Jan DE BOER. 2014. *Tissue Engineering: Academic Press Series in Biomedical Engineering* [online]. 2. Academic Press [cit. 2015-05-11]. ISBN 9780124202108. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=Dsw6BAAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=tissue+engineering&hl=cs&sa=X&ei=165QVZ3vDIa5ygPLp4G4DA&ved=0CC0Q6AEwAg#v=onepage&q=tissue%20engineering&f=false>
- [51] PANDEY, A, G. PANDEY a P. ASWATH. Synthesis of polylactic acid-polyglycolic acid blends using microwave radiation. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* [online]. 2008, vol. 1, issue 3, s. 227-233 [cit. 2015-03-11]. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2007.12.001. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com.proxy.k.utb.cz/science/article/pii/S1751616107000392#>
- [52] EDITED BY RUI L. REIS, JULIO SAN ROMÁN., edited by Rui L. Reis, Julio San Román. *Biodegradable Systems in Tissue Engineering and Regenerative*. London: CRC Press, 2004. ISBN 9780203491232. AZEVEDO, Helena S.; REIS, Rui L. Understanding the enzymatic degradation of biodegradable polymers and strategies to control their degradation rate. *Biodegradable systems in tissue engineering and regenerative medicine*. Boca Raton, FL: CRC Press, 2005, 177-201. Dostupné z: <https://repositorium.sdum.uminho.pt/bitstream/1822/14150/1/file.pdf>
- [53] DUMITRIU, Severian. *Polymeric biomaterials*. 2nd ed., rev. and expanded. New York: Marcel Dekker, 2002. ISBN 9780203904671. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=iCm1SJBDZwkC&pg=PA499&dq=vicryl&hl=cs&sa=X&ei=WeAKVe2aH-meywO9v4LIAw&ved=0CEIQ6AEwBQ#v=onepage&q=vicryl&f=false>
- [54] *Odetka a.s.* [online]. [cit. 2015-04-08]. Dostupné z: http://www.odetka.cz/net20/cz/chirurgicke_nite.aspx

- [55] HARLOFF, Jan. Application of Polymers for Surgical Sutures. *Introduction to Polymer Science* [online]. [cit. 2015-03-19].
- [56] SLATTER, Douglas H. *Textbook of small animal surgery*. 3ed ed. Philadelphia: Saunders, 2003, xxviii, 1286, lviii s. ISBN 0721686079. Dostupné z: https://books.google.cz/books?id=B_nh6zSr4wUC&pg=PA236&dq=polyglycolic+acid+suture+usage&hl=cs&sa=X&ei=4ukGVZbkFqK-yg-PSj4HYCQ&ved=0CB8Q6AEwAA#v=onepage&q=polyglycolic%20acid%20suture%20usage&f=false
- [57] LANGLEY-HOBBS, Sorrel J, Jackie DEMETRIOU a Jane LADLOW. *Feline Soft Tissue and General Surgery* [online]. Elsevier Health Sciences, 2013 [cit. 2015-03-21]. ISBN 9780702054204. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=8ZX6AQAQAQBAJ&pg=PA108&dq=glycomer+631+suture&hl=cs&sa=X&ei=83YNVeWNEo72aIecgtgG&ved=0CB8Q6AEwAA#v=onepage&q=glycomer%20631%20suture&f=false>
- [58] *Ethicon* [online]. [cit. 2015-03-26]. Dostupné z: <http://www.ethicon.com/healthcare-professionals/products/wound-closure/absorbable-sutures/coated-vicryl-plus-antibacterial#!description-and-specs>
- [59] EDITED BY MARTIN W. KING, MARTIN W. BHUPENDER S. *Biotextiles as medical implants*. Online-Ausg. Burlington: Elsevier Science, 2013. ISBN 9780857095602. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=0Q1aAgAAQBAJ&pg=PA287&dq=monosyn&hl=cs&sa=X&ei=BcESVdnCLYyiPdnSgcAP&ved=0CCMQ6AEwAA#v=onepage&q=monosyn&f=false>
- [60] *Chirmax* [online]. [cit. 2015-03-26]. Dostupné z: http://www.chirmax.cz/chirmax_multi/index.php?stranka_id=20
- [61] *Peters Surgical* [online]. [cit. 2015-03-26]. Dostupné z: http://www.peters-surgical.com/uploads/MONOTIME_98S132_.pdf
- [62] *B. Braun* [online]. [cit. 2015-03-26]. Dostupné z: <http://www.bbraun.com/cps/rde/xchg/bbraun-com/hs.xsl/products.html?prid=PRID00000875>
- [63] *Covidien* [online]. [cit. 2015-03-26]. Dostupné z: <http://www.nda.ru/reclama/covidien/suture/polysorb.pdf>

- [64] EBERHART, Robert C., Shih-Horng SU, Kytai Truong NGUYEN, Meital ZILBERMAN, Liping TANG, Kevin D. NELSON a Peter FRENKEL. Review: Bioresorbable polymeric stents. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* [online]. 2003, vol. 14, issue 4, s. 299-312 [cit. 2015-03-28]. DOI: 10.1163/156856203321478838. Dostupné z: www.vspub.com
- [65] GERSHMAN, George a Mike THOMSON. *Practical Pediatric Gastrointestinal Endoscopy* [online]. John Wiley & Sons, 2011 [cit. 2015-03-24]. ISBN 9781444354553. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=0tGEHv6gL5EC&printsec=frontcover&hl=cs#v=onepage&q&f=false>
- [66] HUANG, Yanming. *Drug Eluting Stents: Anti-Inflammatory Approach To Prevent Restenosis After Stent Implantation* [online]. Leuven University Press, 2003 [cit. 2015-04-08]. ISBN 9789058673275. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=cXKxYJAaeCwC&pg=PA47&dq=biodegradable+coating+of+metal+stents&hl=cs&sa=X&ei=szQlVeiaN8fZaqvqgJgO&ved=0CCwQ6AEwADgK#v=onepage&q=biodegradable%20coating%20of%20metal%20stents&f=false>
- [67] ORMISTON, J. A. a P. W. S. SERRUYS. Bioabsorbable Coronary Stents. *Circulation: Cardiovascular Interventions* [online]. 2009, vol. 2, issue 3, s. 255-260 [cit. 2015-03-31]. DOI: 10.1161/circinterventions.109.859173. Dostupné z: <http://circinterventions.ahajournals.org/content/2/3/255.full>
- [68] DUCKERS, Henricus J., Elizabeth G. NABEL a Patrick W. SERRUYS. *Essentials of Restenosis: For the Interventional Cardiologist* [online]. Springer Science & Business Media, 2007 [cit. 2015-03-31]. ISBN 9781597450010. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=GzCS9r8F1gIC&pg=PA371&dq=igaki+tamai&hl=cs&sa=X&ei=jQEXVaDrKIryUqKSgqgJ&ved=0CCAQ6AEwAA#v=onepage&q=igaki%20tamai&f=false>
- [69] KOZAREK, Richard A, Todd H BARON a Ho-Young SONG. *Self-expandable stents in the gastrointestinal tract*. New York: Springer, c2013, xii, 310 p. ISBN 1461437458. Dostupné z: https://books.google.cz/books?id=Fpm6_25-jxoC&printsec=frontcover&dq=self-expandable

- ble+stents+in+the+gastrointestinal+tract&hl=cs&sa=X&ei=W7kWVe_XOYS9Ue
OqhNgI&redir_esc=y#v=onepage&q=biodegradable%20&f=false
- [70] Ella-CS. [online]. [cit. 2015-03-28]. Dostupné z: <http://www.ellacs.cz/sx-ella-stent-jicnovy-biodegradabilni-bd-stent.html>
- [71] GONZALO, Nieves, Nieves GONZALO a Carlos MACAYA. Absorbable stent: focus on clinical applications and benefits. *Vascular Health and Risk Management* [online]. 2012 [cit. 2015-03-31]. DOI: 10.2147/vhrm.s22551. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3295634/>
- [72] ATALA, Anthony a David J MOONEY. *Synthetic biodegradable polymer scaffolds*. Boston: Birkhäuser, c1997, xii, 258 p. ISBN 3764339195. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=i2VJjcPJ2jYC&printsec=frontcover&dq=synthetic+biodegradable+scaffolds&hl=cs&sa=X&ei=ZTwpVaT3JYL3UtDEgdAK&ved=0CCEQ6AEwAA#v=onepage&q=synthetic%20biodegradable%20scaffolds&f=false>
- [73] DHANDAYUTHAPANI, Brahatheeswaran, Yasuhiko YOSHIDA, Toru MAEKAWA a D. Sakthi KUMAR. Polymeric Scaffolds in Tissue Engineering Application: A Review. *International Journal of Polymer Science* [online]. 2011, vol. 2011, s. 1-19 [cit. 2015-05-12]. DOI: 10.1155/2011/290602.
- [74] MI, H.-Y., X. JING a L.-S. TURNG. Fabrication of porous synthetic polymer scaffolds for tissue engineering. *Journal of Cellular Plastics* [online]. 2015, **51**(2), 165-196 [cit. 2016-03-16]. DOI: 10.1177/0021955X14531002. ISSN 0021-955x. Dostupné z: <http://cel.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0021955X14531002>
- [75] AGRAWAL, C. Mauli a Robert B. RAY. Biodegradable polymeric scaffolds for musculoskeletal tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research* [online]. 2001, vol. 55, issue 2, s. 141-150 [cit. 2015-04-11]. DOI: 10.1002/1097-4636(200105)55:2<141::aid-jbm1000>3.3.co;2-a. Dostupné z: [http://onlinelibrary.wiley.com.proxy.k.utb.cz/doi/10.1002/1097-4636\(200105\)55:2%3C141::AID-JBM1000%3E3.0.CO;2-J/epdf](http://onlinelibrary.wiley.com.proxy.k.utb.cz/doi/10.1002/1097-4636(200105)55:2%3C141::AID-JBM1000%3E3.0.CO;2-J/epdf)
- [76] O'BRIEN, Fergal J. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Materials Today* [online]. 2011, vol. 14, issue 3, s. 88-95 [cit. 2015-05-12]. DOI: 10.1016/s1369-7021(11)70058-x. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S136970211170058X>

- [77] VASITA, Rajesh a Dhirendra S KATTI. Nanofibers and their applications in tissue engineering. *International Journal of Nanomedicine* [online]. 2006, **1**(1), 15-30 [cit. 2016-03-24]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2426767/>
- [78] CHAN, B. P. a K. W. LEONG. Scaffolding in tissue engineering: general approaches and tissue-specific considerations. *European Spine Journal* [online]. 2008, **17**(S4), 467-479 [cit. 2016-03-24]. DOI: 10.1007/s00586-008-0745-3. ISSN 0940-6719. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00586-008-0745-3>
- [79] G. MIKOS, Antonios a Johnna S. TEMENOFF. Formation of highly porous biodegradable scaffolds for tissue engineering. *EJB Electronic Journal of Biotechnology* [online]. 2000, **3**(2) [cit. 2016-03-24]. ISSN 0717-3458. Dostupné z: <http://www.scielo.cl/pdf/ejb/v3n2/art03.pdf>
- [80] HASHMI, Saleem, Gilmar Ferreira BATALHA, C VAN TYNE a B YILBAS. *Comprehensive Materials Processing* [online]. [cit. 2016-03-29]. ISBN 978-008-1000-205. Dostupné z: https://books.google.cz/books?id=OV9-AgAAQBAJ&dq=biocell+printing&hl=cs&source=gbs_navlinks_s
- [81] SANCHO-TELLO, María, Francisco FORRIOL, Pablo GASTALDI, et al. Time evolution of in vivo articular cartilage repair induced by bone marrow stimulation and scaffold implantation in rabbits. *The International Journal of Artificial Organs* [online]. 2015, **38**(4), 210-223 [cit. 2016-03-29]. DOI: 10.5301/ijao.5000404. ISSN 0391-3988. Dostupné z: <http://www.artificial-organs.com/article/time-evolution-of-in-vivo-articular-cartilage-repair-induced-by-bone-marrow-stimulation-and-scaffold-implantation-in-rabbits>
- [82] GALPERIN, Anna, Rachael A. OLDINSKI, Stephen J. FLORCZYK, James D. BRYERS, Miqin ZHANG a Buddy D. RATNER. Integrated Bi-Layered Scaffold for Osteochondral Tissue Engineering. *Advanced Healthcare Materials* [online]. 2013, **2**(6), 872-883 [cit. 2016-03-29]. DOI: 10.1002/adhm.201200345. ISSN 21922640. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/adhm.201200345>
- [83] MARK, [edited by] Herman F. *Encyclopedia of polymer science and technology*. Concise third edition. 2007. ISBN 0470073691. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=Vfh1AQAAQBAJ&pg=PA103&dq=biodegradable+polydioxanones&hl=cs&sa=X&ei=K0EVVYvBFczjaI3RgIAI&ved=0CCsQ6AEwAQ#v=onepage&q=biodegradable%20polydioxanones&f=false>

- [84] MOSCICKI, Edited by Leon P. B. M. Janssen and Leszek. *Thermoplastic starch a green material for various industries*. Weinheim: Wiley-VCH, 2009. ISBN 3527628223. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=nHbLfoCoMvQC&pg=PA10&dq=biodegradable+polydioxanones&hl=cs&sa=X&ei=yjsVVfbmHYbxaM7AgbAG&ved=0CCEQ6AEwAA#v=onepage&q=polydioxanone&f=false>
- [85] *Conmed* [online]. 2016 [cit. 2016-03-30]. Dostupné z: <http://www.conmed.com/products/knee-fixation.php>
- [86] *Biomet* [online]. 2016 [cit. 2016-03-30]. Dostupné z: http://www.biomet.com/wps/wcm/connect/internet/bde1c132-1b63-4f5b-a3e4-c261b621c2d0/BMET0934+1-GBL.pdf?MOD=AJPERES&CONVERT_TO=url&CACHEID=bde1c132-1b63-4f5b-a3e4-c261b621c2d0
- [87] *Inion* [online]. 2016 [cit. 2016-03-30]. Dostupné z: <http://www.inion.com/>
- [88] *AcuMed* [online]. 2016 [cit. 2016-03-30]. Dostupné z: <http://www.acumed.net/products/screw-pin/biotrak/biotrak-helical-nail>
- [89] KHURSHEED, Anjam. *Scanningelectronmicroscopeoptics and spectrometers*. Hackensack, N.J.: WorldScientificPub. Co., 2011, xiii, 402 p. Dostupné z: https://books.google.cz/books?id=pLO1gT9owEIC&printsec=frontcover&dq=scanning+electron+microscope&hl=cs&sa=X&ei=QXM6VYjcLsz5aIn8geAL&redir_esc=y#v=onepage&q=scanning%20electron%20microscope&f=false
- [90] *PerkinElmer* [online]. [cit. 2015-05-12]. Dostupné z: http://www.perkinelmer.com/in/cmsresources/images/44-74542gde_dscbeginnersguide.pdf
- [91] GRIFFITHS, Peter R a James A DE HASETH. *Fourier transforminfrared-spectrometry*. 2nd ed. Hoboken, N.J.: Wiley-interscience, c2007, xvii, 529 s. Chemicalanalysis, v. 171. ISBN 9780471194040. Dostupné z: https://books.google.co.in/books?id=ZecrNiUkHToC&pg=PA100&lpg=PA100&dq=Digilab+%2B+first+commercial+FTIR&source=bl&ots=5kaX5xpGX4&sig=mc8CIC39zazR6_5_wNI6wXCx9KE&hl=en&sa=X&ei=4Co2UcrqHMnEtAb50IAQ#v=onepage&q&f=true
- [92] *MolecularMaterialsResearch Center* [online]. [cit. 2015-05-12]. Dostupné z: <http://mmrc.caltech.edu/FTIR/FTIRintro.pdf>

- [93] MURUGAN, K. Durai, S. RADHIKA, I. BASKARAN a R. ANBARASAN. Clay catalyzed synthesis of bio-degradable poly (glycolic acid). *Chinese Journal of Polymer Science* [online]. 2008, **26**(4), 393–398 [cit. 2016-04-18]. Dostupné z: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:T5VrgQjpcZAJ:www.cjps.org/EN/article/downloadArticleFile.do%3FattachType%3DPDF%26id%3D11235+%&cd=4&hl=cs&ct=clnk&gl=us>

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

- PMMA - Polymethylmethakrylát
- UHMWPE - Ultra High Molecular Weight Polyethylen (polyetylen s vysokou molekulovou hmotností)
- ROP - Ring Opening Polymerization (polymerace otevíráním cyklů)
- PLA - Polymléčná kyselina (polylaktid)
- UV - Ultrafialové záření
- T_g - Teplota skelného přechodu
- T_m - Teplota tání
- LA - Mléčná kyselina
- PET - Polyethylen
- PP - Polypropylen
- PGA - Polyglykolová kyselina (polyglykolid)
- PCL - Polykaprolakton
- TCA - Trichloroctová kyselina
- PDO - Polydioxanon
- CO₂ - Oxid uhličitý
- PLGA - Poly (laktid-glykolid)
- PHB - Polyhydroxybutyrát
- O₂ - Kyslík
- H₂O - Voda
- PCPP-SA - Kopolymer poly [bis (p-karboxyfenoxi) propan anhydridu] a sebakové kyseliny
- PSA - Poly (sebacinový anhydrid)
- SA - Sebaková kyselina
- BCNU - Karmustin

GBM	- Glioblastom
GA	- Glykolová kyselina
FDA	- Food and Drug Administration
PDLA	- Poly D,L-mléčná kyselina
PLLA	- Poly-L-laktid
RTG	- Rentgenové záření
SCPL	- Solvent casting and particulate leasing
ECM	- Extracelulární matrix
MRI	- Magnetická rezonance
SEM	- Scanning electron microscope (skenovací elektronová mikroskopie)
DSC	- Differential scanning calorimetry (diferenciální snímací kalorimetrie)
FTIR	- Fourier transform infrared spectroscopy (Infračervená spektroskopie)

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1. <i>Struktura polymléčné kyseliny</i>	16
Obr. 2. <i>Stereoizomery kyseliny mléčné</i>	17
Obr. 3. <i>Schéma degradace a metabolizace PLA [18]</i>	18
Obr. 4. <i>Syntéza PGA z glykolidu [22]</i>	19
Obr. 5. <i>Schéma degradace a metabolizace PGA</i>	20
Obr. 6. <i>Syntéza polykaprolaktonu [24]</i>	21
Obr. 7. <i>Syntéza polydioxanonu [25]</i>	22
Obr. 8. <i>Syntéza PLGA [22]</i>	23
Obr. 9. <i>Obecná struktura polyanhydridů [30]</i>	24
Obr. 10. <i>Struktura poly (PCPP-SA anhydridu) [31]</i>	24
Obr. 11. <i>Umístění Gliadelu do nádorové dutiny [38]</i>	26
Obr. 12. <i>Struktury polyorthoesterů</i>	27
Obr. 13. <i>Obecná struktura polyurethanů</i>	28
Obr. 14. <i>(a) implantát potažený Epidelem, (b) implantát bez Epidelu [43]</i>	29
Obr. 15. <i>Obecná struktura polyfosfazenu [44]</i>	29
Obr. 16. <i>Polymerizace poly(dichlorofosfazenu) otevřením kruhu (ROP) hexachlorofosfazenu [44]</i>	30
Obr. 17. <i>Schéma povrchové eroze</i>	34
Obr. 18. <i>Graf průběhu povrchové eroze [11]</i>	34
Obr. 19. <i>Schéma objemové eroze [50]</i>	35
Obr. 20. <i>Graf průběhu objemové eroze [35]</i>	35
Obr. 21. <i>Schéma objemové degradace objemných implantátů. (a) absorpce vody, (b) vnitřní autokatalýza a povrchová a vnitřní diferenciacce, (c) difúze rozpustných oligomerů, (d) tvorba duté struktury [51]</i>	36
Obr. 22. <i>Ušní implantát degradující objemovou erozí</i>	37
Obr. 23. <i>Stent Igaki-Tamai [69]</i>	44
Obr. 24. <i>Spontánní rozpad biologicky rozložitelného jícnového stentu (Ella-BD) po 18 měsících působením pokojové teploty [70]</i>	44
Obr. 25. <i>(a) stent po rozvinutí, (b) stent po 4 týdnech od implantace [71]</i>	45
Obr. 26. <i>REVA stent [67]</i>	45
Obr. 27. <i>IDEAL stent [71]</i>	46
Obr. 28. <i>Příprava scaffoldu pro implantaci [50]</i>	47

Obr. 29. <i>Pórovité lešení [81]</i>	50
Obr. 30. <i>Vláknité lešení [82]</i>	51
Obr. 31. <i>Lešení na bázi hydrogelu [82]</i>	51
Obr. 32. <i>Bioresorbovatelné fixační šrouby [85]</i>	53
Obr. 33. <i>Vizuální model průběhu degradace fixačního kolíku v tkáni [86]</i>	53
Obr. 34. <i>Příklady implantace fixačních kolíků: (a) zlomeniny pažní a vřetenní kosti, (b) zlomeniny dlaně a zápěstí, (c) zlomeniny chodidla a kotníku [87]</i>	54
Obr. 35. <i>Fixační hřebík [88]</i>	55
Obr. 36. <i>Kraniální implantát Inion CPS [87]</i>	56
Obr. 37. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Vicryl před degradací</i>	62
Obr. 38. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Vicryl před degradací (detail vláken)</i>	62
Obr. 39. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Vicryl po degradaci (detail vláken)</i>	63
Obr. 40. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Vicryl po degradaci</i>	63
Obr. 41. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Vicryl Plus před degradací (detail vláken)</i>	63
Obr. 42. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Vicryl Plus před degradací</i>	63
Obr. 43. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Vicryl Plus po degradaci (detail vláken)</i>	64
Obr. 44. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Vicryl Plus po degradaci</i>	64
Obr. 45. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Polysorb L-13 před degradací (detail vláken)</i>	64
Obr. 46. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Polysorb L-13 před degradací</i>	64
Obr. 47. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Polysorb L-13 po degradaci (detail vláken)</i>	65
Obr. 48. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Polysorb L-13 po degradaci</i>	65
Obr. 49. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Polysorb LL-223 před degradací (detail vláken)</i>	65
Obr. 50. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Polysorb LL-223 před degradací</i>	65
Obr. 51. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Polysorb LL-223 po degradaci</i>	66
Obr. 52. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Polysorb LL-223 po degradaci (detail vláken)</i>	66
Obr. 53. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Safil před degradací (detail vláken)</i>	66
Obr. 54. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Safil před degradací</i>	66
Obr. 55. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Safil po degradaci (detail vláken)</i>	67

Obr. 56. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Safil po degradaci</i>	67
Obr. 57. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Chirlac před degradací (detail vláken)</i>	67
Obr. 58. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Chirlac před degradací</i>	67
Obr. 59. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Chirlac po degradaci (detail vláken)</i>	68
Obr. 60. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Chirlac po degradaci</i>	68
Obr. 61. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Monosyn před degradací (detail vlákna)</i>	68
Obr. 62. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Monosyn před degradací</i>	68
Obr. 63. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Monosyn po degradaci (detail vlákna)</i>	69
Obr. 64. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Monosyn po degradaci</i>	69
Obr. 65. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Monotime před degradací (detail vlákna)</i>	69
Obr. 66. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Monotime před degradací</i>	69
Obr. 67. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Monotime po degradaci (detail vlákna)</i>	70
Obr. 68. <i>Snímek z elektronové mikroskopie, Monotime po degradaci</i>	70
Obr. 69. <i>Graf DSC analýzy pro chladicí cyklus - Polysorb LL-223, Polysorb L-13, Vicryl, Vicryl Plus</i>	72
Obr. 70. <i>Graf DSC analýzy pro 2. ohřev – Polysorb LL-223, Polysorb L-13, Vicryl, Vicryl Plus</i>	74
Obr. 71. <i>Infračervené spektrum Vicrylu a Vicrylu Plus</i>	75
Obr. 72. <i>Infračervené spektrum Polysorbu L-13 a Polysorbu LL-223</i>	76
Obr. 73. <i>Infračervené spektrum Safilu a Chirlacu</i>	77
Obr. 74. <i>Infračervené spektrum Monosynu</i>	78
Obr. 75. <i>Infračervené spektrum Monotime a PDO</i>	78

SEZNAM TABULEK

Tab. 1. <i>Základní vlastnosti PLA</i>	17
Tab. 2. <i>Základní vlastnosti PGA</i>	19
Tab. 3. <i>Základní vlastnosti PCL</i>	21
Tab. 4. <i>Základní vlastnosti PDO</i>	22
Tab. 5. <i>Degradační produkty a využití bioresorbovatelných polymerů</i>	31
Tab. 6. <i>Shrnutí materiálového složení vzorků</i>	59
Tab. 7. <i>Výsledky DSC analýzy během 1. ohřevu</i>	71
Tab. 8. <i>Výsledky DSC analýzy během chladícího cyklu</i>	71
Tab. 9. <i>Výsledky DSC analýzy z 2. ohřevu</i>	73