

Bioresorbovatelné polymery pro zdravotnické aplikace

Veronika Nečasová

Bakalářská práce
2013



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav inženýrství polymerů
akademický rok: 2012/2013

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Veronika NEČASOVÁ**
Osobní číslo: **T10622**
Studijní program: **B2808 Chemie a technologie materiálů**
Studijní obor: **Polymerní materiály a technologie**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Bioresorbovatelné polymery pro zdravotnické aplikace**

Zásady pro vypracování:

- 1) Zpracujte přehled dosavadního stavu poznání v oblasti bioresorbovatelných polymerů. Pozornost věnujte převážně syntetickým bioresorbovatelných polymerům a jejich aplikacím. Zaměřte se na vlastní proces bioresorpce polymerů a faktory, které tento děj ovlivňují.
- 2) V rámci experimentální práce charakterizujte antimikrobiální vlastnosti komerčního bioresorbovatelného šicího materiálu Vicryl. Pomocí vhodné analytické metody stanovte koncentraci obsažené antimikrobiální látky, triclosanu. Výsledky přehledně zpracujte.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

- 1) HUAYU, T., ZHAOHUI, T., XIULI, Z., XUESI, C., XIABIN, J. Biodegradable synthetic polymers: Preparation, functionalization and biomedical application. Progress in Polymer Science 2012, 37, p. 237? 280.
- 2) ULERY, B. D., NAIR, L. S., LAURENCIN, C. T. Biomedical Applications of Biodegradable Polymers. Journal of Polymer Science B - Polymer Physics. 2011, 49, p. 832?864.
- 3) RATTNER, B.D., HOFMAN, A. S., SCHOEN, F. J., LEMONS, J. E. Biomaterials Science- An introduction to Materials in Medicine. Academic press, ISBN: 9780123746269
- 4) Knižní a časopisecké databáze dostupné prostřednictvím knihovny UTB ve Zlíně.

Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Pavel Kucharczyk
Centrum polymerních materiálů

Datum zadání bakalářské práce:

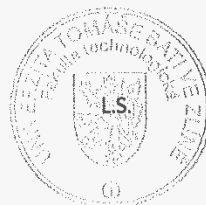
11. února 2013

Termín odevzdání bakalářské práce:

31. května 2013

Ve Zlíně dne 11. února 2013


doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
děkan




doc. Ing. Roman Čermák, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: Nečasová Veronika

Obor: Polymerní materiály a technologie

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 21.5.2025

Nečasová Veronika

²⁾ 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 nevýdělečně 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 požítovat 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.

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, § 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).

⁴⁾ 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 díla:

(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 užít 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 okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlídí k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Předkládaná práce pojednává o typech, vlastnostech a použití bioresorbovatelných polymerních materiálů v lékařských aplikacích. V první části jsou popsány vlastnosti polymerů obecně a dále pak termíny související s problematikou bioresorbovatelných polymerů a jejich degradací, respektive resorpcí. V další kapitole jsou podrobně rozebrány nejvýznamnější bioresorbovatelné polymery, přičemž pozornost je věnována zejména synteticky vyráběným. Závěr teoretické části se věnuje jednotlivým aplikacím, jako jsou šicí materiály, implantáty, systémy pro dopravu léčiv, podpurná lešení pro růst buněk a materiály pro krytí ran. V experimentální části byly studovány komerční bioresorbovatelné šicí materiály. Jejich charakterizace byla provedena metodou skenovací elektronové mikroskopie (SEM), kde byl sledován zejména jejich povrch. Dále byla studována antibakteriální úprava jednoho z vybraných materiálů (Vicryl Plus Antibacterial). Byla stanovena koncentrace účinné látky (Irgasan) metodou HPLC a provedeny testy antibakteriální aktivity

Klíčová slova: bioresorpce, bioresorbovatelné polymery, aplikace bioresorbovatelných polymerů, VicrylPlus Antibacterial

ABSTRACT

The presented work deals with the types, properties and utilization of bioresorbable polymeric materials commonly used in medicinal applications. Firstly, the basic properties of polymeric materials are described followed by the terminology related to bioresorbable polymers, their degradation and resorbption, respectively. The next chapter discussed the most significant bioresorbable polymers; particularly the synthetic. The last chapter in the theoretical part of this work was dedicated to various applications such as sutures, implants, drug delivery systems, scaffolds for cell growth and materials for wound dressing. In the experimental part, commercial bioresorbable suture materials were studied. Their characterization was carried out by scanning electron microscopy (SEM), which was useful for study of their surface. We also investigated the antibacterial properties of chosen material (Vicryl Plus Antibacterial). The concentration of active antibacterial substance (Irgasan) was determined by HPLC and testing of antibacterial activity was also carried out.

Keywords: bioresorption, bioresorbable polymers, applications of bioresorbable polymers, Vicryl Plus Antibacterial

Tímto bych chtěla poděkovat svému vedoucími Ing. Pavlu Kucharczykovi za jeho odborné vedení, užitečné rady, které mi byly důležitou pomocí při psaní této bakalářské práce. Další poděkování směřuje paní Ing. Daniele Veselé, která mi byla nápomocna v praktické části bakalářské práce.

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

OBSAH

ÚVOD	10
I TEORETICKÁ ČÁST	11
1 POLYMERY	12
1.1 DĚLENÍ POLYMERŮ.....	12
1.1.1 Základní dělení.....	12
1.1.2 Podle původu.....	13
1.1.3 Dělení podle struktury.....	13
2 POLYMERY V MEDICÍNĚ	16
2.1 ZÁKLADNÍ POJMY.....	16
2.1.1 Zdravotnický prostředek.....	16
2.1.2 Biomateriál.....	17
2.1.3 Biokompatibilita.....	17
2.1.4 Biologické prostředí.....	17
2.1.5 Biorozložitelnost (biodegradabilita).....	17
3 BIORESORBOVATELNÉ POLYMERY	19
3.1 MECHANISMUS RESORPCE.....	19
4 DĚLENÍ BIORESORBOVATELNÝCH POLYMERŮ	22
4.1 PŘÍRODNÍ BIORESORBOVATELNÉ POLYMERY.....	22
4.1.1 Kolagen.....	22
4.1.2 Želatina.....	23
4.1.3 Chitosan (CS).....	23
4.1.4 Kyselina Hyaluronová (HK).....	24
4.1.5 Alginát.....	24
4.2 SYNTETICKÉ BIORESORBOVATELNÉ POLYMERY.....	25
4.3 ALIFATICKÉ POLYESTERY.....	26
4.3.1 Kyselina polyglykolová (PGA).....	26
4.3.2 Polylaktid (PLA).....	27
4.3.3 Polykaprolakton (PCL).....	28
4.3.4 Polydioxanon (PDO).....	29
4.3.5 Poly(laktid-glykolid) (PLGA).....	30
4.4 POLY (ORTHO-ESTERY).....	31
4.5 POLYANHYDRIDY.....	32
4.6 POLYFOSFAZENY.....	34
5 APLIKACE VE ZDRAVOTNICTVÍ	38
5.1 VSTŘEBATELNÉ ŠICÍ MATERIÁLY.....	38
5.2 PODPŮRNÁ LEŠENÍ (SCAFFOLDS).....	38
5.3 PODÁVÁNÍ LÉČIV (ENKAPSULACE).....	39
5.3.1 Druhy systémů podávání léčiv.....	40
5.4 KRYCÍ MATERIÁLY.....	41
5.5 IMPLANTÁTY.....	42
II PRAKTICKÁ ČÁST	44
6 CÍLE PRÁCE	45

7	MATARIÁLY A METODY	46
7.1	CHEMIKÁLIE.....	46
7.2	VZORKY	46
7.3	ÚPRAVA VZORKŮ	47
7.4	ANALYTICKÉ METODY	48
7.4.1	KAPALINOVÁ CHROMATOGRRAFIE	48
7.4.2	UV-VIS SPEKTROSKOPIE	49
7.4.3	SKENOVACÍ ELEKTRONOVÁ MIKROSKOPIE (SEM).....	50
7.4.4	ANTIMIKROBIÁLNÍ TESTY - DIFÚZNÍ.....	51
7.5	VÝSLEDKY A DISKUZE.....	51
7.5.1	UV spektrometrie	51
7.5.2	Stanovení koncentrace Irgasanu v extraktu metodou HPLC	52
7.5.3	ELEKTRONOVÁ MIKROSKOPIE.....	54
7.5.4	ANTIMIKROBIÁLNÍ TESTY	57
7.6	ZÁVĚR.....	59
8	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	60
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....	70
	SEZNAM OBRÁZKŮ	71
	SEZNAM TABULEK.....	73

ÚVOD

Polymery jsou běžnou součástí každodenního života. Používají se pro výrobu nejrůznějších předmětů o různých tvarech, rozměrech, složení a samozřejmě použití. Jedním z odvětví, kde polymerní materiály zaznamenávají nejvýraznější uplatnění je také lékařství. Kromě tradičních polymerních materiálů jako například polyetylénu, polystyrénu či PVC, které se v medicíně aplikují již desítky let se v posledních desetiletích dočkaly rozvoje jiné druhy polymerů, tzv. bioresorbovatelné. Výhodou polymerů oproti například kovům, skle či keramice, které jsou v oblasti medicíny tradičními materiály je zejména jejich odolnost vůči korozi, dobrá kompatibilita s živou tkání, snadné zpracování a mnohdy i nižší cena. Oproti tomu, bioresorbovatelné polymery vykazují jednu unikátní vlastnost, resorbovatelnost v živém organismu (někdy také označovanou jako bioabsorpci). V praxi to znamená, že polymerní molekula degraduje vlivem vnějších vlivů čímž dochází k postupné dezintegraci materiálu až nakonec „zmizí“ úplně. Produktem degradace jsou ve většině případů výchozí látky monomery, často organické kyseliny. Ty nejsou pro organismus toxické a dochází k jejich přirozené přeměně na metabolity nebo odcházejí z těla prostou filtrací. V současné době je známa celá řada těchto typu materiálů, jejich modifikací a užitečných aplikací. Cílem teoretické části této práce bylo shrnout dosavadní stav poznání v oblasti bioresorbovatelných polymerů. Pozornost byla věnována zejména vysvětlením jednotlivých pojmů souvisejících s tematikou, jednotlivým polymerním materiálům a jejich aplikacím v medicíně. Praktická část se pak zabývá studiem konkrétních komerčních produktů, šicích materiálů, vyrobených z bioresorbovatelných polymerů. Hlavním cílem experimentální části studium antibakteriální úpravy jednoho z těchto produktů, materiálu Vicryl Antibacterial. Byla stanovena koncentrace účinné antibakteriální přísady a provedeny srovnávací testy antibakteriální aktivity.

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 POLYMERY

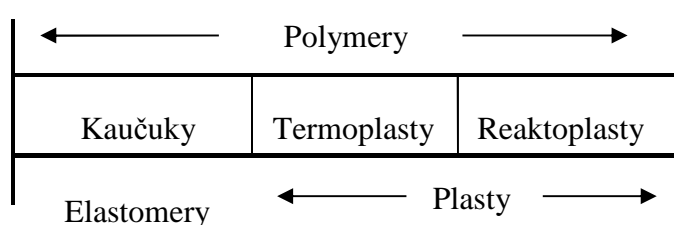
Podle oficiální nomenklatury IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry - Mezinárodní unie pro čistou a užitou chemii) je polymer definován jako „*látká skládající se z makromolekul, což jsou molekuly o vysoké relativní molekulové hmotnosti, v jejíž struktuře se mnohonásobně opakují jednotky skutečně nebo koncepčně odvozené z molekul o nízké relativní molekulové hmotnosti*“ [1]. Obdobně jsou polymery definovány i v normě ČSN ISO 472 (Plasty - názvosloví), kde je možné nalézt i definice celé řady jiných termínů souvisejících s polymery.

1.1 Dělení polymerů

Polymery obsahují ve svých makromolekulách především atomy uhlíku, vodíku, kyslíku, dusíku, ale také chlóru a jiných prvků. To způsobuje jejich neobvykle širokou škálu vlastností a z toho plynoucích aplikací. Z toho důvodu lze polymery dělit podle mnoha faktorů [2].

1.1.1 Základní dělení

Jako základní se používá rozdělení na plasty a elastomery (Viz. Obr. 1).



Obr. 1 Základní dělení polymerů [2].

Elastomery

Jsou polymery s vysokou elasticitou, lze je i za normálních podmínek značně deformovat a to i působením malou silou. Tato deformace je z velké části vratná [2]. Typickým příkladem elastomeru je pryž vyrobená z kaučuku [3].

Plasty

Jsou za normálních podmínek většinou tvrdé a křehké. Při zvýšené teplotě se stávají plastickými a tvarovatelnými [2]. Podle chování během zahřívání se dále dělí na termoplasty a reaktoplasty (termosety). Mezi termoplasty patří například polyetylén (PE) či poly(vinylchlorid) (PVC) z reaktoplastů např. fenolformaldehydové a epoxidové pryskyřice[4].

Termoplasty

Existují jako semikrystalické, amorfní, rozpustné, strukturou lineární nebo rozvětvenou [5]. Při zvýšených teplotách se stávají plastickými, tvarovatelnými a jejich změny jsou vratné a opakovatelné [3]. Některé vykazují vynikající houževnatost a odolnost vůči nárazům (polyamidy) [6].

Termosety (reaktoplasty)

Patří mezi významné materiály používané v mnoha průmyslových odvětvích. Strukturně se jedná o vysoce zesíťované amorfní polymery s velmi dobrými vlastnostmi. Mají vysokou pevnost, dobrou stálost při zvýšených teplotách a odolnost vůči vodě. Jako jedny z nejrozšířenějších termosetů lze uvést například fenol-formaldehydové či nenasycené polyesterové pryskyřice, které se používají na výrobu skleněných kompozitů, např. FIBERGLAS [7].

1.1.2 Podle původu

Přírodní

Polymery produkované biochemickými reakcemi u rostlin, zvířat a mikroorganismů. Jsou biologicky rozložitelné a součástí přírodních cyklů. Od polymerů syntetických se liší chemickou stavbou základního polymerního řetězce, ve kterém je na rozdíl do syntetických polymerů vždy obsažen také kyslík a často i dusík. Jako příklady lze uvést například celulózu nebo přírodní kolagen [3].

Syntetické

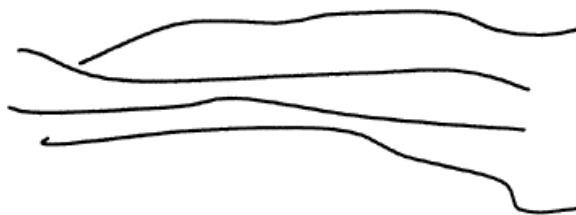
Syntetické polymery tvoří nedílnou součást každodenního života. Jsou to uměle připravené materiály, kdy výchozí surovinu tvoří zejména látky získané ze zpracování ropy a ropných produktů. Z biomedicínského hlediska se dělí do dvou hlavních skupin nerozložitelné a rozložitelné [8]. Jedná se například o polyethylen (PE) polystyren (PS) nebo všechny druhy polyamidů.

1.1.3 Dělení podle struktury

Lineární struktura

Je zobrazena na Obr. 2. Vzniká spojováním dvojfunkčních monomerů během polymerace. Tímto způsobem vzniká nejjednodušší typ makromolekul. Lineární se myslí to, že každá

monomerní jednotka je spojena pouze dvěma sousedícími jednotkami. Není myšleno, že je napřímená [1].



Obr. 2 Lineární struktura polymeru

Větvená struktura

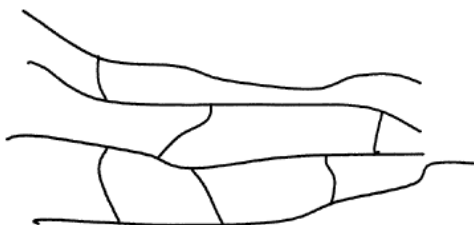
Představují typ makromolekul s postranními řetězci. Vznikají polyreakcí trojfunkčních nebo vícefunkčních monomerních jednotek. Může také vznikat v důsledku vedlejších reakcí při polyreakci dvojfunkčního monomeru. Větvenou strukturu (Obr. 3) makromolekul charakterizuje pomocí polymerizačního stupně, počtem a délkou postranních řetězců [1].



Obr. 3 Větvená struktura

Síťovaná struktura

Je zobrazena na Obr. 4. Jednotlivé makromolekuly jsou zde navzájem chemicky spojeny kovalentní vazbou a tvoří tzv. síť. Polymerní síť vzniká z troj a vícefunkčních monomerů a výsledná produkt je nerozpustný a netavitelný.



Obr. 4 Síťovaná struktura

Příkladem těchto materiálů jsou například pryže a termosety [1].

Existuje i mnoho dalších faktorů, podle kterých jde polymery klasifikovat jako je například: povaha prvků obsažených v hlavním řetězci (organické vs. anorganické), mechanismus vzniku (adiční vs. kondenzační), počet typů opakujících se merů (homopolymer vs. kopolymer), konkrétní typ chemických vazeb v makromolekule (polyestery, polyamidy, polyethery) aj.

2 POLYMERY V MEDICÍNĚ

Aplikace polymerních materiálů ve zdravotnictví je v dnešní době již zcela běžnou záležitostí. Polymery našli uplatnění v různých biomedicínských odvětvích, jako například: tkáňové inženýrství, implantace zdravotnických prostředků, umělých orgánů, protéz a mnoha dalších [9]. Nicméně, v posledních dvou desetiletích došlo k rozvoji nové generace syntetických biologicky rozložitelných polymerů a obdobných přírodních polymerů speciálně vyvinutých pro biomedicínskou aplikaci. Dále došlo k zásadnímu posunu od biologických biomateriálů k biologicky rozložitelným (hydrolyticky a enzymaticky odbouratelným) biomateriálům pro lékařské a související aplikace [10]. S používáním polymerů v medicíně je spojena celá řada termínů, z nichž ty hlavní budou definovány a dále rozvedeny v následující kapitole.

2.1 Základní pojmy

2.1.1 Zdravotnický prostředek

Norma (ČSN EN ISO 10993-1) definuje zdravotnické prostředky jako nástroj, přístroj, zařízení, programové vybavení, materiál nebo jiný předmět, použitelný samostatně nebo v kombinaci, spolu s příslušenstvím, včetně programované vybavení určeného jeho výrobcem ke specifickému použití pro diagnostikované nebo léčebné účely a nezbytného k jeho správnému použití, určeny výrobcem pro použití člověka za účelem:

- a) stanovení diagnózy, prevence, monitorování, léčby nebo mírné choroby
- b) stanovení diagnózy, monitorování, léčby, mírnění nebo kompetence poranění nebo zdravotního postižení
- c) vyšetřování, náhrady nebo modifikace anatomické struktury nebo fyziologického procesu
- d) kontroly počtů

a která neobsahuje své hlavní zamýšlené funkce v lidském těle nebo na jeho povrchu farmakologicky, imunologicky nebo metabolický účinek, jehož funkce však může být takovými účinky podpořena. Za zdravotnický prostředek se považuje i výrobek,

- a) určený k podání léčiva
- b) který obsahuje jako integrální část látku, která při samostatném použití může být považována za léčivo [11].

2.1.2 Biomateriál

Je to neživotaschopný materiál používaný ve zdravotnických prostředcích, které jsou určeny k interakci s biologickým systémem. Umožňují léčení, slouží k náhradě tkání a orgánů [12]. Nejrozšířenějším typem biomateriálů jsou polymery. Podle jejich schopnosti degradace, můžeme polymerní biomateriály klasifikovat na biologicky odbouratelné a biologicky nerozložitelné [13]. Dále mezi biomateriály patří keramika, kovy a kompozity. Základní požadavek na všechny typy biomateriálů je tzv. biokompatibilita [14].

2.1.3 Biokompatibilita

Je snášenlivost látek (zejména materiálů) v biologickém prostředí. Biokompatibilní materiál se posuzuje podle interakce s prostředím, cytotoxického působení, toxikologických a alergických reakcí, karcinogenity, teratogenních či mutagenních reakcí, vlivů na infekční procesy, rozsahu a kvality biodegradace. Důležité je, aby materiál neovlivňoval např. koagulaci, nevyvolával zánětovou reakci, neuvolňoval potencionálně toxické látky apod. [15]. Proto se biokompatibilita implantovaných materiálů opírá o různé parametry v závislosti na hostiteli a materiálu samotném. Hlavní faktory v závislosti na hostiteli jsou: druh, dědičnost, místo implantace, mikroprostředí. Naproti tomu faktory závislé na materiálu, jsou: tvar, velikost, povrchová chemie, drsnost, konstrukce, morfologie, pórovitost, složení, sterilita, kontakt trvání a degradace. Tyto parametry mohou být zodpovědné za změny v intenzitě a délce trvání reakce [16].

2.1.4 Biologické prostředí

Je prostředí, ve kterém se nachází jak polymer, tak i biologičtí činitelé, kteří zodpovídají za poškození polymerních materiálů. Mezi biologické činitele patří mikroorganismy (bakterie a houby), kdy pomocí svých enzymů spotřebovávají látku a tuto látku používají jako svůj zdroj potravy, tak aby původní podoba polymeru vymizela [17].

2.1.5 Biorozložitelnost (biodegradabilita)

Je přirozený proces, při kterém jsou organické látky v živém prostředí převedeny na jednodušší sloučeniny, minimalizované a distribuované prostřednictvím elementárních cyklů (př. cyklus dusíku, uhlíku a síry) [17]. V širším významu tento termín označuje polymer, který je schopen podléhat degradaci v přítomnosti živého prostředí což se projevuje postupným úbytkem hmoty, poklesem užitných vlastností materiálu a používá se zejména v souvislosti s polymery, které jsou vyvinuty k environmentálním účelům (snížení množství odpadu).

Pokud je polymer navržen jako biodegradabilní a je používán v medicíně, pak se zpravidla označuje jako bioabsorbovatelný nebo bioresorbovatelný [18].

3 BIORESORBOVATELNÉ POLYMERY

Biologicky odbouratelné polymerní materiály představují dominantní skupinu polymerů. Chemické vazby, které se v těchto polymerech vyskytují, jsou zejména esterové, etherové amidové a anhydridového typu. Tyto vazby jsou náchylné k hydrolýze čímž snadno dochází k primárnímu snížení molekulové hmotnosti polymerů. Štěpení polymerních řetězců může být katalyzováno enzymy, ale také se může uskutečnit bez působení biologických katalyzátorů [19]. Tyto polymery degradují in vivo, buď na produkty které jsou běžnými metabolity odvedeny z těla, nebo na produkty které mohou být odstraněny z těla bez dalších metabolických přeměn [20]. In vivo degradaci bioresorbovatelných polymerů popisujeme jako strukturní nebo chemickou změnu implantátu vlivem interakce mezi složkami živé tkáně a samotným implantátem [21]. Je nutné, aby alespoň jeden krok v procesu degradace prostřednictvím metabolismu byl za přítomnosti přirozeně se vyskytujících organismů [17]. Po implantaci biomedicínského polymeru do těla by neměla proběhnout žádná nežádoucí reakce [21]. Kritéria pro výběr biologicky rozložitelného polymeru jako biomateriál jsou následující: nesmí být toxický, mutagenní, teratogenní, rychlost rozkladu a mechanické vlastnosti materiálu by měli odpovídat předpokládanému použití [17].

3.1 Mechanismus resorpce

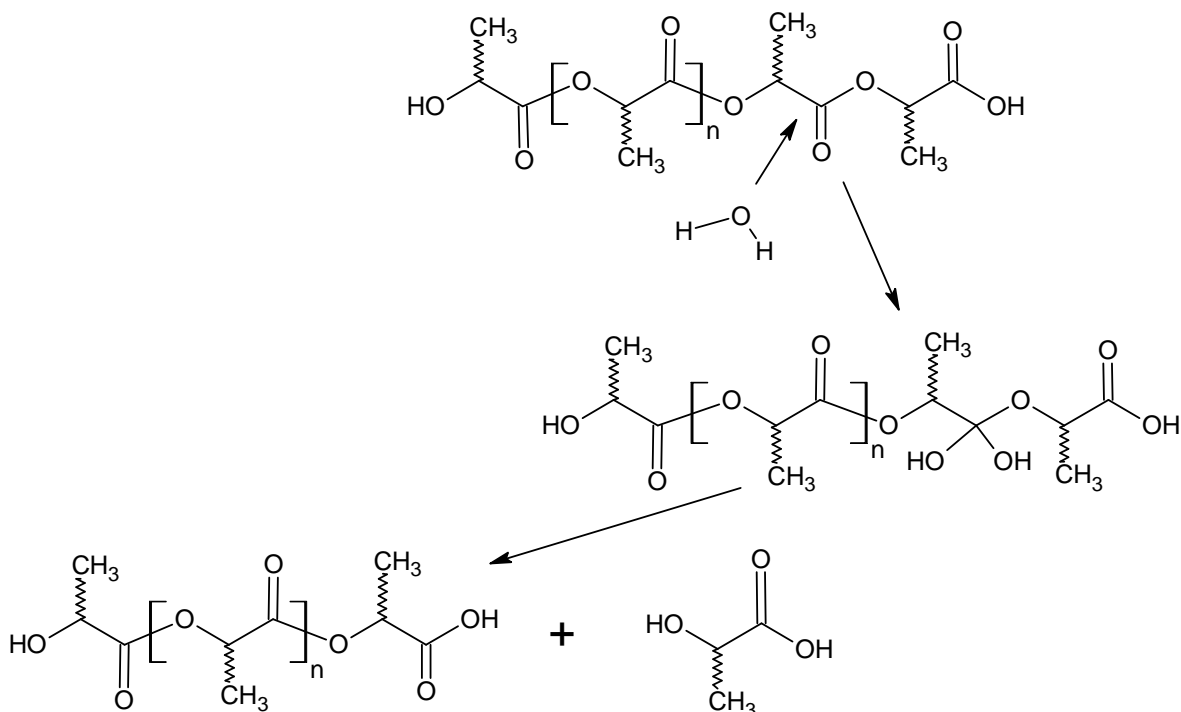
Enzymatická degradace

Dochází k ní v různé míře v závislosti na typu polymeru. Patří zde proteolytická a glykolytická degradace. Makromolekuly, které se nacházejí v lidské tkáni jako například kolagen, fibrinogen, kyselina hyaluronová jsou velmi náchylné k enzymatické degradaci stejně jako i některé syntetické polymery. Principem je rozklad primárních vazeb pomocí působení enzymů, které jsou uvolňovány makrofágy, fagocity a neurotrofily například z poraněné tkáně. Tyto enzymy se snaží strávit cizí implantovaný materiál a to i v případě bioresorbovatelných materiálů, které vyvolávají minimální imunitní odpověď podobnou běžné zánětlivé reakci v důsledku poranění [22].

Hydrolytická degradace

Je nejčastějším mechanismem, kdy chemické vazby v polymerním řetězci reagují s molekulami vody, čímž dochází k jejich rozpadu za vzniku kratších řetězců. Hydrolytická degradace je ovlivněna zejména těmito čtyřmi faktory: chemickou reaktivitou polymerních vazeb (jejich typem), rychlosti difuze reaktantů, produktů či vody, vazbami mezi jednotlivými makromolekulami termodynamickou interakcí voda-polymer. Mezi polymery, které

degradují prostřednictvím tohoto mechanismu jsou zejména polyestery, polyorthoestery a polyanhydridy. Znázornění rozštěpení esterové vazby v molekule polylaktidu (PLA) je zobrazeno na Obrázku 5.



Obr. 5 Schéma hydrolytické degradace [23]

Proces samotné hydrolyzy probíhá zpravidla v několika krocích. Nejprve voda difunduje dovnitř polymeru, přičemž rychlost difuze je řízena hydrofilitou materiálu. Poté dojde k rozkladu primárních vazeb a postupné ztrátě molekulové hmotnosti a veškerých vlastností materiálů. Jsou popsány dva základní chování polymerů během hydrolyzy, tzv. homogenní a heterogenní eroze [24].

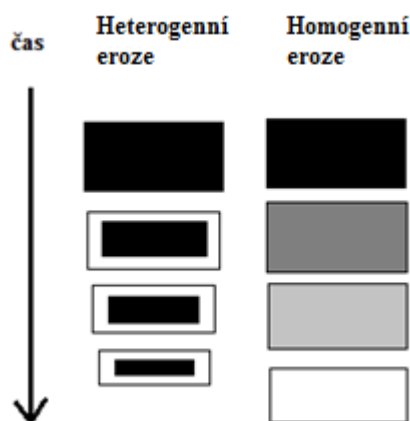
Homogenní eroze

Neboli objemová eroze, je mechanismus, kdy dochází k hydrolyze při konstantní rychlosti v celé polymerní matici. Obecně polymery podléhající homogenní erozi jsou více hydrofilní než ty, které podléhají heterogenní erozi [25]. Samotný průběh je graficky zobrazen na Obrázku 6. Homogenní erozi podléhají například polyestery [26]. Zvláštností, která může v některých případech nastat při tomto mechanismu je rozdíl v rychlosti degradace uvnitř materiálu (konkrétního výrobku, např. implantátu) a na jeho povrchu, resp. ve vrstvách blízko k povrchu. Jestliže má výrobek dostatečně velké rozměry (cca >2 mm) rychlost hyd-

rolýzy uvnitř je zpravidla rychlejší než na jeho povrchu. To je zajímavý fenomén a příčinou je autokatalýza hydrolýzy vznikajícími nízkomolekulárními produkty (většinou kyseliny). Ty nemohou zevnitř materiálu difundovat ven do okolního prostředí, hromadí se proto uvnitř a urychlují hydrolýzu [27].

Heterogenní eroze

Neboli povrchová eroze, je proces, kdy se polymer narušuje pouze na povrchu a udržuje svoji integritu během degradace. Heterogenní erozi podléhají polyanhydridy, což je způsobeno jejich hydrofobicitou, kdy voda nemůže efektivně difundovat dovnitř matrice [25]. Na obrázku č. 7 je znázorněna homogenní a heterogenní eroze.



Obr. 6 Průběh heterogenní a homogenní eroze [28]

Faktory ovlivňující degradaci

Hlavními faktory, které ovlivňují degradaci a resorpci jsou především teplota, pH, chemická stabilita jednotlivých hydrolyticky citlivých skupin v řetězci, hydrofobní/hydrofilní charakter opakujících se jednotek, morfologie polymeru, molekulová hmotnost a dále přítomnost katalyzátoru, změkčovadel, příprava a geometrie implantovaného zařízení. U morfologie záleží, jestli je polymer krystalický, amorfní či semikrystalický. Čím větší je stupeň krystalinity tím je rychlost degradace pomalejší, protože se voda hůře dostává do polymerního řetězce. Svou roli zde může sehrát i samotná výroba finálního produktu. Je-li například produkt vyroben z roztoku polymeru, může během odpařování vznikat porézní struktura, kterou bude voda mnohem lépe difundovat a rychlost degradace může být vyšší než například u produktu připraveného z taveniny [29].

4 DĚLENÍ BIORESORBOVATELNÝCH POLYMERŮ

Ačkoliv by se v zásadě daly bioresorbovatelné polymery dělit podle stejných kritérií jaké byly popsány v úvodu této práce, z praktického hlediska se budeme dále používat jen rozdělení podle původu: přírodní a syntetické.

4.1 Přírodní bioresorbovatelné polymery

Jsou polymery, které se přirozeně nacházejí v přírodě. Většinou se jedná o stavební či zásobní látky rostlin a živočichů. Díky jejich zpravidla složitější stavbě oproti syntetickým polymerům je jejich zpracování a manipulace komplikovanější. Jejich největší výhodou oproti syntetickým polymerům je přirozené štěpení pomocí enzymů zaručující, že implantát bude metabolizován pomocí fyziologických mechanismů [30]. Mají jedinečné mechanické vlastnosti a výbornou biokompatibilitu [31]. Nevýhodou je fakt, že mají tendenci rychle se v těle měnit [20].

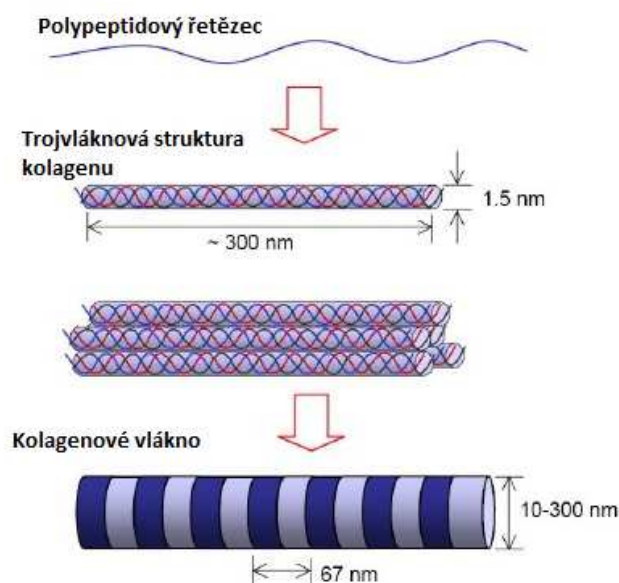
Přírodní bioresorbovatelné polymery používané ve zdravotnictví:

- Kolagen
- Želatina
- Chitosan
- Kyselina hyaluronová
- Alginát

4.1.1 Kolagen

Kolagen je po chemické stránce protein (bílkovina) poměrně tuhá a tvrdá. Je základním konstrukčním materiálem pro většinu orgánů a vyskytuje se v mnoha různých tkáních lidského těla. Jeho struktura je tvořena troj šroubovicí, jak je zobrazeno na Obrázku 7. [32]. Hlavním zdrojem kolagenu jsou především zvířecí kůže ze skotu a prasat. Vlastnosti kolagenu jako jsou mechanická pevnost, absorpce tekutin nebo hemostatická činnost se liší v závislosti na druhu a umístění v organismu. V živých organismech hraje významnou roli jako nosná složka krevních cév, šlach, kostí a svalů. Kolagen tvoří téměř 30% všech bílkovin v lidském těle [12]. Je široce využíván pro farmaceutické účely, jako jsou enkapsulační systémy pro dávkování léčiv a to hlavně z důvodu jeho dobré biokompatibility, nízké antigenity a biorozložitelnosti. Kolagenní gely byly jedním z prvních přírodních materiálů používaných v tkáňovém inženýrství. Biologicky rozložitelné systémy na bázi kolagenu sloužily jako 3D lešení pro buněčné kultury [32]. Dosud bylo identifikováno 28 druhů kolagenů

z toho byly prozkoumány typy I, II, III, V a IX. Kolagen typu I, II, III a V tvoří podstatnou část v kostech, chrupavce, šlachách, kůži a ve svalech [33].



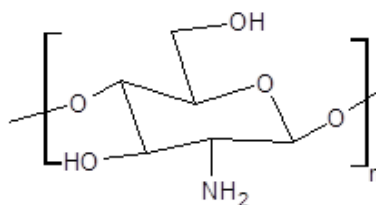
Obr. 7 Vznik kolagenního vlákna [34]

4.1.2 Želatina

Je přírodní polymer složený z 19 aminokyselin spojených peptidovou vazbou. Může být hydrolyzována různými proteolytickými enzymy zpět na původní aminokyseliny nebo peptidové komponenty [17]. Získává se hydrolytickou degradací přirozeně se vyskytujícího kolagenu. Pro její vlastnosti jako je netoxičita, nekarcinogenita a biologická rozložitelnost má široké uplatnění v biomedicíně a farmacii. Nevýhodou želatiny je, že se rozpouští v koloidním solu při teplotách nad 37°C a při pokojové teplotě vytváří gel. Z tohoto důvodu se často želatina síťuje nebo kombinuje se syntetickými polymery, aby byla zachována vláknitá struktura. Ve formě tzv. „lešení“ (scaffolds) se používá na hojení ran, nervů, zubů, kostí, kůže a cévních stentů [33].

4.1.3 Chitosan (CS)

Chitosan je lineární semikrystalický polysacharid [35]. Strukturně je tvořen z β -(1,4) D-glukosaminu a N-acetyl-D-glukosaminu. Struktura CS je znázorněna na Obr. 8.

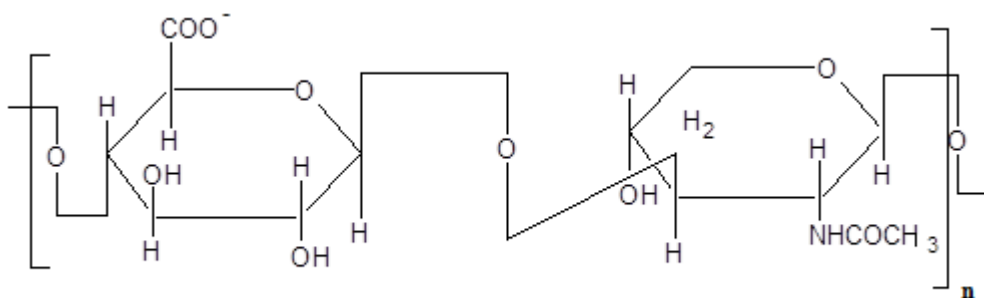


Obr. 8 Chemická struktura chitosanu

Chitosan je netoxický, vykazuje antibakteriální aktivitu, biodegradabilitu a biokompatibilitu [36]. Vyrábí se diacetylací chitinu, který je hlavní složkou exoskeletů koryšů [37]. CS je metabolizován lysozomy, které pozvolna rozkládají polymer na neškodné produkty (amino cukry) a ty jsou plně absorbovány v lidském těle [38]. Vzhledem k jeho dobrým vlastnostem je široce používaným materiálem pro biomedicínské aplikace, např. lešení ve tkáňové inženýrství, dopravu léčiv, obvazové materiály, separační membrány či antibakteriální nátěry [36].

4.1.4 Kyselina Hyaluronová (HK)

Je vysokomolekulární lineární polysacharid glykolové kyseliny a N-acetylglukosaminu spojený β 1-3 a β 1-4 glykosidickou vazbou [39]. Molekulová hmotnost bývá obvykle v rozmezí od 10^4 do 10^7 Da. Struktura tohoto polymeru je znázorněna na Obr. 9

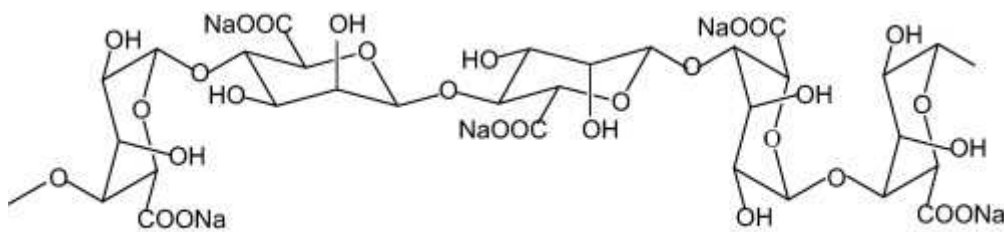


Obr. 9 Struktura kyseliny hyaluronové

HK je hlavní intracelulární složkou pojivových tkání, kde hraje důležitou roli v mazání, buněčné diferenciaci a růstu buněk [40]. Dříve se HK extrahovala z kohoutích hřebenů, nyní se vyrábí fermentačním procesem pomocí nepatogenního kmene bakterie *Streptococcus sp.* [41]. Degradace HK probíhá enzymaticky za pomoci tří typů enzymů: hyaluronidázy, glukuronidázy a β -N-acetyl hexosaminidázy. Kromě enzymatické degradace se také přirozeně štěpí v organismu pomocí volných kyslíkových radikálů [42]. Jelikož má významnou strukturní, reologickou, fyziologickou a biologickou funkci najdeme její využití hlavně v kosmetice, biomedicíně a potravinářském průmyslu [41].

4.1.5 Alginát

Alginát je ve vodě rozpustný polysacharid sestávající se z bloků propojených v poloze 1-4 α -L-guluronové kyseliny a β -D-mannuronové kyseliny [43]. Struktura alginátu je znázorněna na Obrázku 10.



Obr. 10 Struktura alginátu

Jako přírodní kopolymer se vyskytuje ve vodních řasách a také jako exopolysacharid bakterií. Jelikož má ve své struktuře spoustu hydroxylových a karboxylových skupin distribuovaných podél řetězce je vhodný pro chemickou funkcionalizaci. V přítomnosti dvojmocných kationtů (např. Ca^{2+}) tvoří hydrogel [44]. Rozpustnost alginátu ve vodě se řídí třemi parametry 1) pH 2) iontová síla roztoku 3) přítomnost iontů v gelových rozpouštědlech. Pro rozpustnost alginátu, je nezbytné, aby hodnota pH byla nad určitou kritickou hodnotou, při které dojde k deprotonizaci karboxylových skupin. Rozpuštěním v organických mediích dojde k vytvoření tetrabutylamonohydroxidové soli. Algináty podléhají enzymatické degradaci za pomoci lyáz a β -eliminačním mechanismu za vzniku nenasycených sloučenin. Rychlost degradace se zvyšuje nad hodnotou pH 10 a hodnotou nižší než 5. Nad pH 10, probíhá degradace pomocí β -eliminačního mechanismu a pod hodnotou pH 5 je většinou degradace řízena kyselé katalyzovanou hydrolýzou. Kromě toho je Alginát také náchylný k degradaci při neutrálním pH v přítomnosti redukčních látek. V současné době je alginát využíván ve formě krycích materiálů na chronické a akutní rány [45].

4.2 Syntetické bioresorbovatelné polymery

Syntetické polymery mají oproti přírodním tyto výhody [20]:

- Mohou se vyrábět tvářením a vytlačováním do požadovaných tvarů a velikostí.
- Během syntézy lze zpravidla řídit molekulovou hmotnost a tím i vlastnosti polymeru
- Obecně vyvolávají menší imunitní odpověď a antigenitu na organismus.
- Díky jejich syntetické pružnosti je možné vyvinout takové polymery mající široké spektrum vlastností s vynikající reprodukovatelností

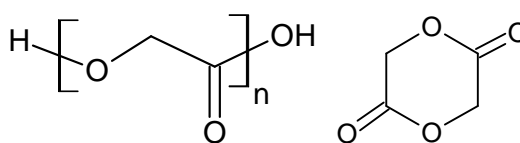
Syntetické bioresorbovatelné polymery lze podle chemické struktury dělit na: polyestery, poly (ortho-estery), polyanhydridy, polyfosfazeny, poly (alkylkyanoakryláty), poly (ester-amidy), polyuretany, poly (ester-uretany). Další část tohoto textu bude věnována prvním čtyřem výše uvedeným skupinám.

4.3 Alifatické Polyestery

Alifatické polyestery patří mezi nejvíce používané biologicky odbouratelné polymery v medicínských aplikacích. Jsou obvykle syntetizovány buď polykondenzací, nebo tzv. Ring opening polymerací (polymerace cyklických monomerů) [46]. Zejména pak alifatické polyestery, jako je poly (ϵ -kaprolakton) (PCL), polyaktid (PLA) a polyglykolid (PGA), jsou skupinou biodegradabilních a biokompatibilních polymerů, které jsou v posledních desetiletích široce využívány v biomedicínských aplikacích [47]. Degradace alifatických polyesterů probíhá především pomocí hydrolýzy s následnou resorpcí nebo prostým vyloučením nízkomolekulárních produktů z organismu. Enzymatická degradace těchto materiálů je však také možná. Degradace probíhá buď heterogenním, nebo homogenním mechanismem a její rychlost je řízena obecnými faktory popsány v předchozích kapitolách, tzn. Teplotou, pH prostředí, krystaliniku atd. [46].

4.3.1 Kyselina polyglykolová (PGA)

Je nejjednodušší poly-hydroxy kyselina. Má velmi dobré mechanické a degradační vlastnosti [48]. Jejím monomerem je kyselina glykolová, kterou lze nalézt v přírodě v cukrové třtině, řepě a hroznech, kde je však obsažena pouze ve stopovém množství. Průmyslově se vyrábí reakcí kyseliny chloroctové s hydroxidem sodným. PGA lze vyrobit i z dimeru kyseliny glykolové tzv. glykolidu (Obrázek 11), což je produkt dehydratace hydroxyoctové kyseliny. [49]. PGA je biokompatibilní a v těle degraduje hydrolyticky na výchozí produkt kyselinu glykolovou [48].



Obr. 11 Chemická struktura PGA a glykolidu

PGA je tvrdý, vysoce krystalický polymer s podílem krystalinity 45-55 % a proto vykazuje vysoký E-modul s velmi nízkou rozpustností v organických rozpouštědlech [49]. Molekulová hmotnost PGA je obvykle v rozmezích 20 000 - 140 000 g.mol⁻¹ a proto jej lze termoplasticky zpracovávat, například do formy vláken [50]. Teplota skelného přechodu je v rozmezí 35 – 40 °C a teplota tání okolo 225 - 230 °C [51]. PGA je náchylný k hydrolytické degradaci prostřednictvím rozštěpení esterových vazeb a degradace má formu homogenní eroze. Materiály vyrobené z PGA ztrácí polovinu své pevnosti po 2 týdnech a 100 % po 4 týdnech. Zcela se vstřebává do organismu během 4-6 měsíců. Díky své vynikající schopnosti tvořit vlákna a biologické rozložitelnosti je vhodným materiálem pro vstřeba-

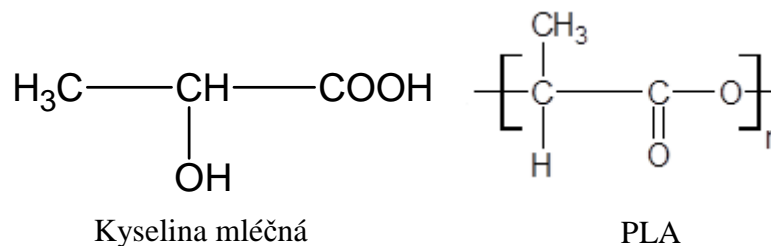
telné šicí materiály. Tyto vlastnosti měli za následek vytvoření šicí nitě s názvem Dexon [50]. Tabulka 1 sumarizuje základní mechanické vlastnosti PGA.

Tab. 1 Mechanické vlastnosti PGA

Veličina	PGA
Hustota [g.cm^{-3}]	1,5
Modul pružnosti [GPa]	6
Pevnost v tahu [MPa]	60
Prodloužení při přetržení [%]	1,5

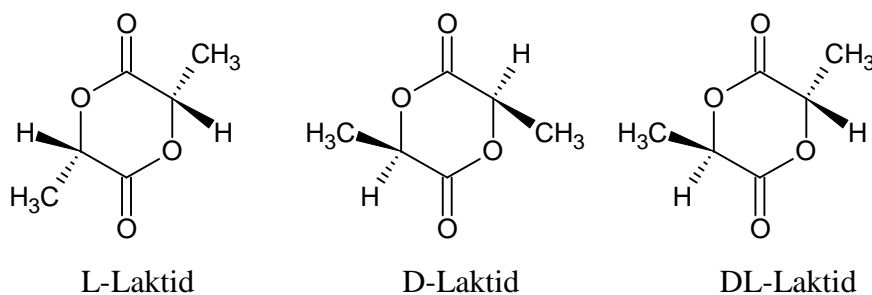
4.3.1 Polylaktid (PLA)

Polylaktid, neboli kyselina polymléčná patří do stejné skupiny jako PGA. Jedná se o semikrystalický biologicky rozložitelný termoplastický polymer s relativně vysokým bodem tání a výbornými mechanickými vlastnostmi. Teplota skelného přechodu PLA je 55 - 65 °C a teplota tání 170 – 180 °C, a pevnost v tahu okolo 32 MPa [52]. Struktura PLA je znázorněna na Obr. 12.



Obr. 12 Struktura PLA a jeho monomeru

Monomerem pro výrobu PLA je kyselina mléčná, neboli 2-hydroxy propanová. Je to jedna z nejrozšířenějších karboxylových kyselin vyskytující se v přírodě a připravující se chemickou syntézou nebo fermentačním procesem z melasy, bramborového škrobu nebo dextrózy z kukuřice [53,54]. PLA existuje v několika různých formách (stereoisomery - L, D a DL), které jsou znázorněny na Obr. 13.



Obr. 13 Stereoisomery laktidu

Jednotlivé isomery se liší v prostorovém uspořádání metylové skupiny, což se ve struktuře polymeru projeví jejím nahodilým uspořádáním což má za následek pokles krystalinity. Z tohoto důvodu je DL-PLA amorfni polymer s teplotou skelného přechodu 55 až 60 ° C. Vzhledem ke své povaze amorfniho polymeru vykazuje mnohem menší pevnost (~ 1,9 GPa), ve srovnání s poly (L-laktidem). Tento polymer ztrácí svou pevnost během 1-2 měsíců v podmínkách fyziologického prostředí. Protože se jedná o polymer s malou pevností a rychlejší rychlosti rozkladu ve srovnání s poly (L-laktid), nachází uplatnění v oblasti řízeného uvolňování léčiv a enkapsulacích obecně [55]. PLA se synteticky připravuje buď polykondenzací D- nebo L- kyseliny mléčné nebo otevíráním laktidového kruhu.[56] Technika otevírání laktidového kruhu má výhodu v tom, že vzniká produkt s vysokou molekulovou hmotností (>100 000 g.mol⁻¹) na rozdíl od polykondenzace, kde vzniká produkt s nižší molekulovou hmotností (cca do 50 000 g.mol⁻¹) [57]. Fyzikální vlastnosti a biodegradabilitu lze regulovat přidáním komonomerní složky nebo racemátu (D-a L-isomeru) [52]. Degradace PLA probíhá hydrolyticky ve dvou krocích. V prvním kroku dochází vlivem difuze vody k hydrolyze esterové vazby v hlavním řetězci. Vzniklý produkt, kyselina mléčná, je součástí fyziologických procesů na buněčné úrovni, kde dále degraduje na netoxické produkty vodu a oxidu uhličitý a tyto vedlejší produkty jsou následně odstraněny pomocí Krebsova cyklu [58]. PLA nachází v biomedicínálních aplikacích využití podobně jako PGA. V tomto případě se však využívají jeho výborné mechanické vlastnosti a zejména dobrá zpracovatelnost pro konstrukci různých fixačních implantátů. Také doba degradace je delší než v případě PGA [46]. Tabulka 2 sumarizuje základní mechanické vlastnosti L - PLA a DL – PLA.

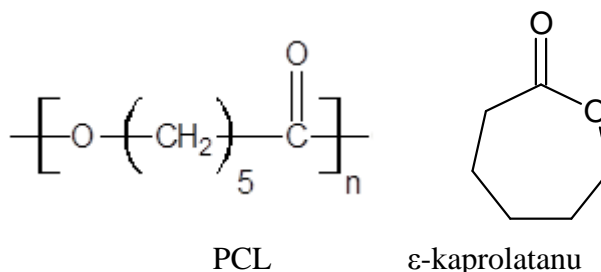
Tab. 2 Tabulka mechanických vlastností L-PLA a DL-PLA

Veličina	L-PLA	DL-PLA
Hustota [g.cm ⁻³]	1,24	1,24
Modul pružnosti [GPa]	2,7	1
Pevnost v tahu [MPa]	15,5	27,6
Prodloužení při přetržení [%]	3	2

4.3.2 Polykaprolakton (PCL)

PCL je hydrofobní, semikrystalický, měkký polymer, s T_g (-60 °C) a T_m (55 – 60 °C), chemicky se taktéž řadí mezi polyestery [59]. PCL má nízkou pevnost v tahu přibližně 23 MPa, ale velmi vysoké prodloužení při přetržení (4700 %) jeho molekulová hmotnost se pohybuje od 3000 do 80 000 g.mol⁻¹. Příprava tohoto polymeru se provádí otevíráním cyk-

lického monomeru (ϵ -kaprolactamu, Obr. 14). PCL je rozpustný v chloroformu, dichlormethan, oxidy chloridů, benzen, toluen, cyklohexan naopak je nerozpustný v acetonu, 2-butanonu, ethyl-acetátu, alkoholu a ropném etheru [60]. Chemická struktura PCL je znázorněna na Obr. 14

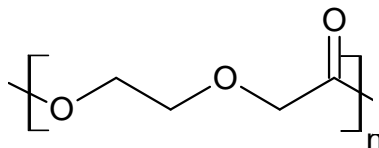


Obr. 14 Chemická struktura PCL a ϵ -kaprolatanu

Nicméně jeho špatná hydrofilicita, nízká teplota tání a pomalá rychlost degradace výrazně omezuje jeho použití. Tyto nevýhody lze zlepšit kopolymerací ϵ -kaprolaktamu s jinými estery, jako je laktid, glykolid a methakrylát, což výrazně rozšiřuje jeho aplikace v lékařství [47]. Vzhledem k tomu, že je více hydrofobní než PLA nebo PGA je jeho doba rozkladu mnohem delší, řádově 2-3 let. Snížení doby rozkladu lze pomoc přidáním komonomerů, například glykolidu [61]. V současné době, se PCL používá v několika biomedicínských aplikacích, jako je dlouhodobé uvolňování léčiv (enkapsulace), tkáňového inženýrství regenerací pokožky, lešení pro podporu růstu fibroblastů a osteoblastů, nanokompozity pro regeneraci kostí [47]. Kopolymer ϵ -kaprolaktamu s glykolidem vytváří méně tuhé vlákna ve srovnání s polyglykolovými a v současné době se používá jako mnofilní šicí materiál (MONACRYLS) Další bioresorbovatelný kopolymer složený z ϵ -kaprolaktonových, glykolidových, laktidových a poly (ethylenglykolových) jednotky byl vyvinut, jako prostředek pro dodávání léků (SynBiosyss) [10].

4.3.3 Polydioxanon (PDO)

Je polymer, ve kterém se střídá polyester-etherová skupina. Tato struktura (Obr. 15) má za následek, že je PDO vysoce krystalický, měkký s teplotou skelného přechodu okolo -10°C . Monomerem je 2-dioxanon, získaný reakcí kyseliny monochlór octové s disodiem glykoxidu. Polymerace probíhá v přítomnosti organických katalyzátorů jako je diethylzinek nebo zirkonium acetylacetonát při pokojové teplotě. Struktura PDO je znázorněna na Obr. 15.



Obr. 15 Struktura PDO

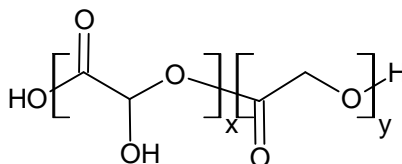
Jeho nevýhodou je depolymerace, která probíhá za zvýšené teploty (130 – 190 °C) [61]. Proto je nutné tento materiál zpracovávat za co nejnižší teploty tak aby se zabránilo spontánní depolymeraci zpět na paradioxan. Typické použití PDO je ve formě monofilamentního šicího materiálu. Jako steh, vykazuje vysokou flexibilitu, nezávislou na průměru, vyšší sílu zadržení, pomalejší míry absorpce a nižší zánětlivé reakce ve srovnání s Vicrylem (poly (lactid-glycolid)) a Dexonem (poly (glykolová kyselina)) [62]. Dále je velmi biokompatibilním materiálem, který v prvních 3 týdnech ztrácí asi 50 % své pevnosti a po 6 měsících je plně absorbován [62]. Tabulka 3 sumarizuje základní mechanické vlastnosti PDO.

Tab. 3 Mechanické vlastnosti PDO

Veličina	PDO
Hustota [$\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$]	1,34 - 1,38
Teplota skelného přechodu [°C]	106 – 115
Modul pružnosti [MPa]	30
Pevnost v tahu [MPa]	6,3 - 48,3
Prodloužení [%]	60 – 600

4.3.4 Poly(laktid-glykolid) (PLGA)

Je jedním z nejvíce používaných biodegradabilním kopolymerů. Jeho degradace vede k jednoduchým metabolitům kyseliny mléčné a kyseliny glykolové (Obr. 16).



Obr. 16 Struktura PLGA

Vzhledem k tomu, že tyto dva monomery jsou endogenní a snadno metabolizovány v těle přes Krebsův cyklus, je jejich minimální systémová toxicita spojena s použitím PLGA pro enkapsulaci léčiv nebo jako biomateriál [63]. Může být termoplasticky zpracováván do téměř jakéhokoliv tvaru a velikosti. Je rozpustný v širokém rozmezí běžných rozpouštědel

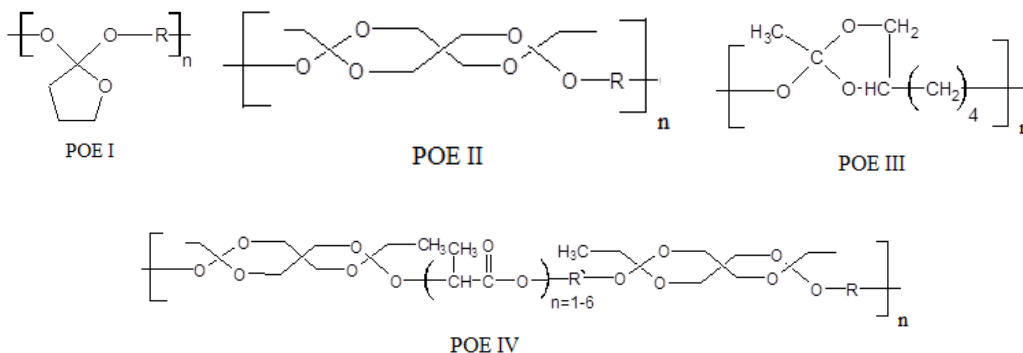
včetně chlorovaných, acetonu nebo ethyl-acetátu. Díky přítomnosti metylesterových skupin v PLA je tento kopolymer více hydrofóbní než PGA a proto i pomaleji degraduje. Samotné fyzikální vlastnosti PLGA závisí na mnoha faktorech jako je: molekulová hmotnost, poměr výchozích monomerů, povrchový tvar, velikost prostředku a skladovací teplota. Mechanická pevnost je ovlivněna molekulovou hmotností a polydisperzitou. Nejpoužívanějším materiálem je VICRYL, který obsahuje 10 % PLA a 90 % PGA [64]. Tabulka 4 sumarizuje základní mechanické vlastnosti PLGA

Tab. 4 Mechanické vlastnosti DL-PLA/PGA v poměru 50:50 a 75:25

Veličina	DL-PLA/PGA	
	50:50	75:25
Hustota [g.cm ⁻³]	1,3	1,3
Modul pružnosti [GPa]	1	1,38
Pevnost v tahu [MPa]	41,4	41,4
Prodloužení při přetržení [%]	2	2,5

4.4 Poly (ortho-estery)

Je poměrně zvláštní skupina polymerů označovanými pod názvy POE I, POE II, POE III, POE IV viz Obr. 17



Obr. 17 Chemická struktura POE I, II, III a IV

POE I je prvním připraveným polymerem tohoto typu. Původně byl označen jako Chronomer, později Alzamer. Připravuje se reakcí trans-cyklohexandimetanolu s dialkolem. Vložením do vodného prostředí degraduje na γ -butyrolaktam a dialkohol. Vzhledem k tomu, že orto-esterová vazba je citlivá na hydrolýzu musí být polymer stabilizován např. Na_2CO_3 , aby se zabránilo autokatalytické hydrolýze. Tento polymer se využívá při léčbě popálenin, při dodávání omamné látky naltrexon a také v řadě ortopedických aplikací.

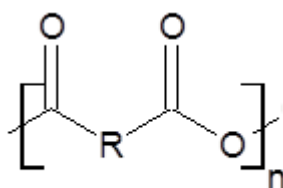
POE II je typem velice hydrofobního poly (ortho-esteru) s velmi pomalým průběhem degradace. Z tohoto důvodu, se do polymeru přidává malé množství kyselých pomocných látek. Poté lze rychlost degradace regulovat buď změnou pKa nebo koncentrací pomocné látky. Dobrých výsledků se dosáhlo použitím kyseliny sebakové jako pomocné látky.

POE III se v současné době vyvíjí na univerzitě v Ženevě. Pokud R bude $-(CH_2)_4-$ jedná se o polotuhý polymer i při pokojové teplotě i když jeho molekulová hmotnost je jen $35 \text{ kg} \cdot \text{mol}^{-1}$. Tato vlastnost poskytuje řadu výhod např. při začleňování léčiva do polymeru stačí pouhé smíchání, není třeba žádné rozpouštědlo ani zvýšená teplota. Používá se v očních aplikacích.

Ze všech čtyř skupin, pouze POE IV splňuje všechny potřebné vlastnosti žádané na trhu. Od POE II se liší tím, že ve své struktuře má zabudované segmenty laktidové nebo glykolidové, které působí jako skryté kyselé katalyzátory [65]. Dominantní vlastností je syntéza, která umožňuje snadnou a opakovatelnou výrobu tohoto polymeru, který má požadované mechanické a tepelné vlastnosti, stejně jako je požadovaná eroze při uvolňování léčiv, které se může lišit od několika dnů až mnoha měsíců. Dále je velmi stabilní při pokojové teplotě, skladuje se za bezvodých podmínek a eroze je především povrchová [66].

4.5 Polyanhydridy

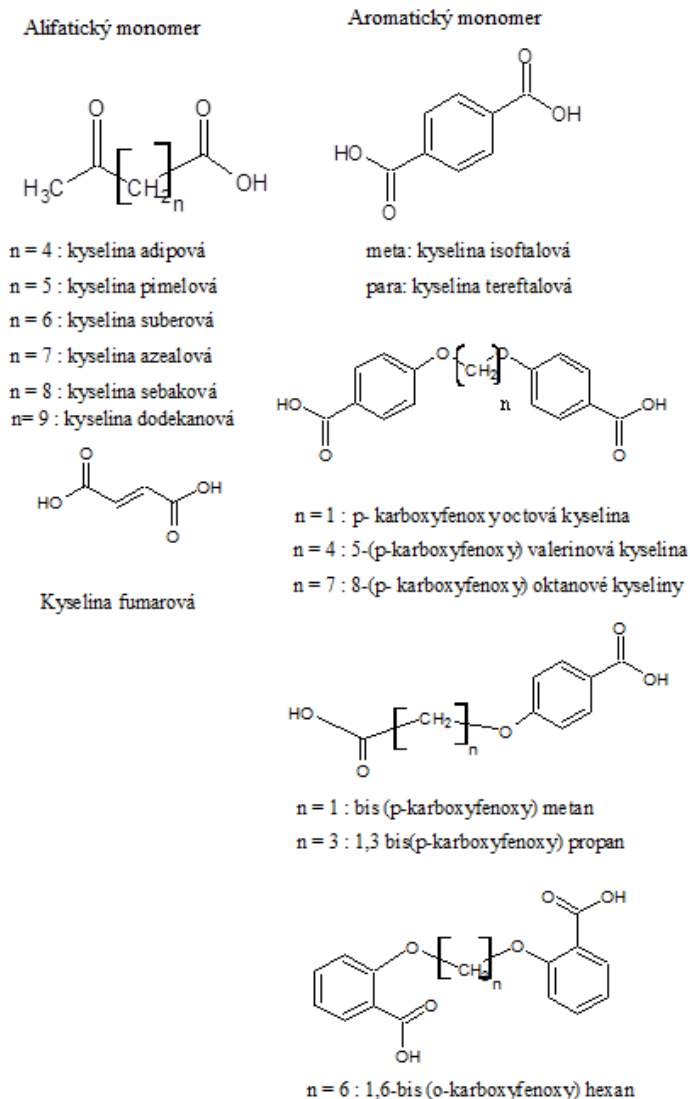
Tvoří jednu z nejširších tříd bioresorbovatelných polymerů. Strukturně jsou polyanhydridy tvořené z hydrofobní části s hydrolyticky nestabilními anhydridovými vazbami Obr. 18 [67].



Obr. 18 Struktura polyanhydridu

Díky své výborné biologické rozložitelnosti a biokompatibilitě se uplatňují v biomedicínských aplikacích jako je podávání léků. Polyanhydridy se dají syntetizovat jak z acilových monomerů polykondenzací tak i reakcí dvojných kyselin s anhydridem kyseliny octové, chloridovými kyselinami nebo fosgenem. Biodegradace těchto polymerů probíhá hydrolýzou anhydridových vazeb, přičemž vykazují průběh povrchové eroze. [68]. Polyanhydridy se dělí na alifatické polyanhydridy, nenasycené polyanhydridy, aromatických polyanhydridy, alifaticky-aromatické homopolyanhydridy, poly (ester-anhydridy) a poly (ether-anhydridy)

[49]. U alifatických polyanhydridů probíhá degradace dny až týdny na rozdíl od aromatických polyanhydridů kde degradace trvá několik měsíců až let [46]. Monomery používané pro syntézu polyanhydridů jsou znázorněny na Obr. 19 :



Obr. 19 Monomery pro syntézu polyanhydridů [46]

Alifatické polyanhydridy

První materiály, které byly zkoumány v oblasti enkapsulace a uvolňování léčiv. Homopolymery jsou často problematické materiály díky vysoce krystalické fázi s nepříznivými mechanickými vlastnostmi. Např. kyselina sebaková, která má obsah krystalické fáze 66 %. Mikrostruktura tohoto materiálu se skládá z krystalické a amorfni fáze což má zásadní význam pro mechanismus eroze. Erozi přednostněji postihuje část amorfni než krystalická. Zbylé alifatické polyanhydridy jsou pevné, krystalické s teplotou tání okolo 85 °C,

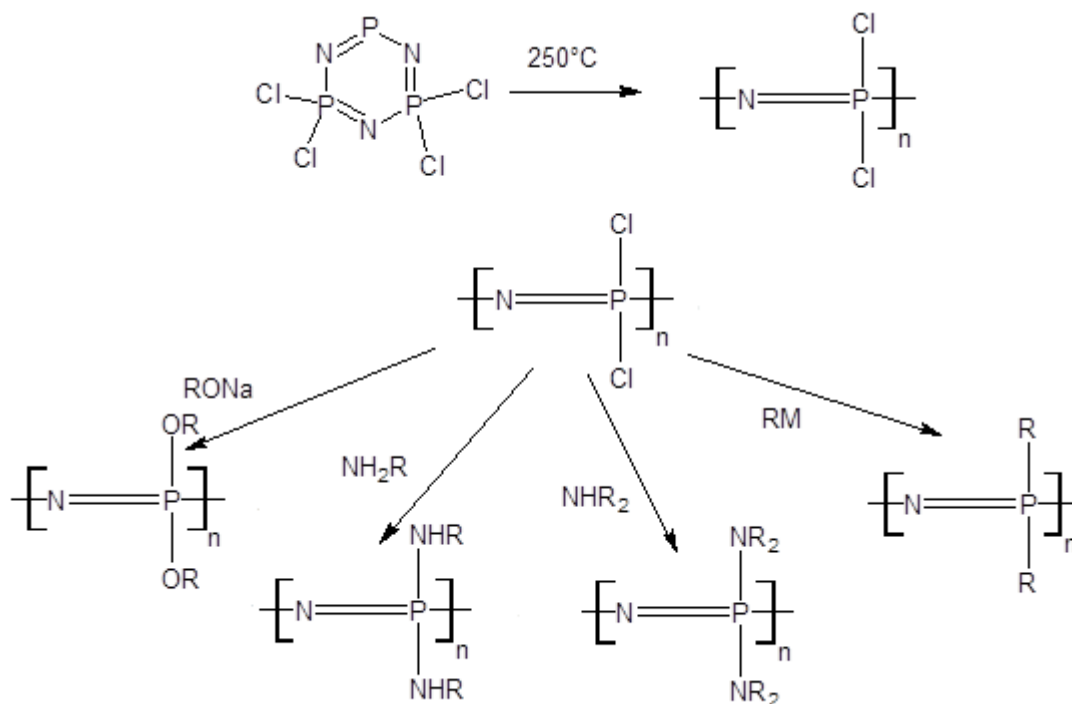
která se zvyšuje s délkou řetězce. In vivo eroze u polyanhydridů závisí na délce monomerního řetězce. Dlouhé řetězce (7 - 10 methylenových jednotek) ztrácí 20 %, zatímco krátké řetězce (4 - 6 methylenových jednotek) ztrácí 70 % své hmotnosti během 48 hodin. Díky rychlé erozi materiálu jsou alifatické polyanhydridy nevhodným materiálem pro biomedicínské a farmaceutické aplikace [69].

Aromatické polyanhydridy

Rozvoj aromatických polyanhydridů je velmi pomalý díky nízké úrovni degradace a hydrofobního charakteru, což je nevhodné pro medicínské aplikace. Např. 1,3 bis(p-karboxyfenoxi)propan je materiál s extrémně nízkou rychlostí eroze a s vysokým bodem tání ~240 °C, což jej dělá nesnadno zpracovatelným. Kromě toho je jeho rozpustnost v organických rozpouštědlech špatná [69].

4.6 Polyfosfazen

Jedná se o vysokomolekulární lineární polymery, jejichž struktura je tvořena střídavě se opakujícími atomy dusíku a fosforu nesoucí na sobě boční skupiny. Syntéza polyfosfazenů probíhá následovně, v prvním kroku vzniká z reakce hexachlortrifosfazenu v tavenině při teplotě 250 °C polydichlorfosfazen. Ten díky reaktivní vazbě P-Cl reaguje téměř se všemi nukleofily [70]. Syntéza je vidět na Obrázku 20.



Obr. 20 Příprava polyfosfazenů [70]

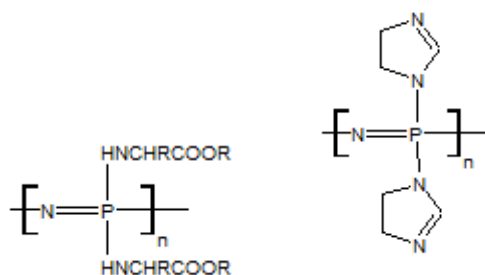
Příkladem můžou být primární nebo sekundární aminy a organokovové činidla. Vlastnosti tohoto polymeru jako je stabilita, rozložitelnost, elektrická vodivost, flexibilita a další parametry jsou ovlivněny typem substituentů na atomu fosforu. Navíc, polyfosfazený nesoucí postranní skupiny, jako jsou aminoestery kyselin, imidazoly, alkoholy i vícesytné jsou hydrofilní a rozložitelné na neškodné produkty. Většina z poly(organofosfazenů) je ve vodě stabilní, ale polymery obsahující esterové skupiny aminokyselin jsou nestabilní. Díky tomu je výhodné je používat na krátkodobé implantáty, šicí materiály, matrice pro podávání léků a lešení pro tkáňové inženýrství. Produkty degradace jsou fosfáty, amoniak a ostatní v závislosti na bočních skupinách. Elastické vlastnosti polyfosfazenů jsou dány malými pružnými substituenty, např. lineární boční skupiny – OC₂H₅ nebo – OCH₃. Z tohoto důvodu jsou tyto polymery použity jako nízkoteplotní elastomery. U krystalických polyfosfazenů je pozorována krystalická fáze jako důsledek molekulární symetrie [71]. Tabulka 5 sumarizuje vztah mezi strukturou a vlastnostmi některých polyfosfazenů.

Tab. 5 Vztah mezi strukturou a vlastnostmi některých polyfosfazenů

VZOREC	VLASTNOSTI (použití)	T _g [°C]	T _m [°C]
[NP(NHC ₆ H ₅) ₂] _n	Sklovitý	91	-
[NP(OC ₆ H ₅)(OC ₆ H ₄ C ₆ H ₅ -p)] _n	Sklovitý	43	-
[NP(OC ₆ H ₅)(OC ₆ H ₄ C ₆ H ₅ -o)] _n	Sklovitý	24	-
[NP(OC ₆ H ₄ COOEt) ₂] _n	Termoplast (film)	7,5	127
[NP(OC ₆ H ₅) ₂] _n	Termoplast (film, vlákna)	8	390
[NP(OC ₆ H ₅)(OC ₆ H ₄ C ₂ H ₅)] _n	Elastomer	10	-
[NP(O(CH ₂) ₈ CH ₃) ₂] _n	Elastomer	56	-
[NP(OCH ₂ CF ₃) ₂] _n	Termoplast (film, vlákna)	66	242
[NP(OCH ₃) ₂] _n	Elastomer	76	-
[NP(OC ₂ H ₅) ₂] _n	Elastomer	84	-
[NP(OC ₃ H ₇) ₂] _n	Elastomer	100	-
[NP(OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂] _n	Elastomer	105	-

Amino polyfosfazený

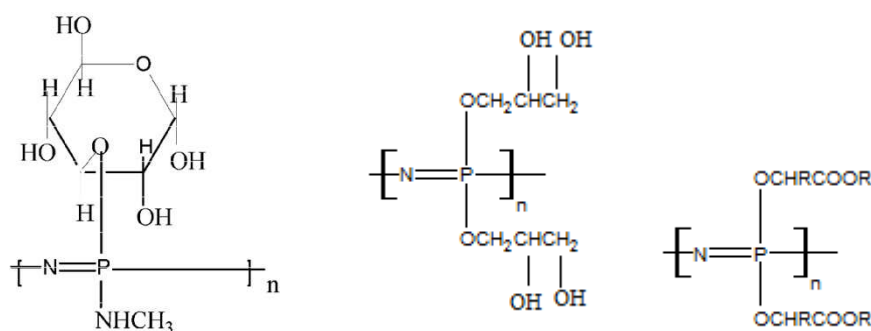
Tvoří největší a rozsáhle studovanou skupinu biologicky rozložitelných polyfosfazenů. První syntéza hydrolytických amino polyfosfazenů byla provedena v roce 1966. Od té doby byla syntetizovaná řada dalších amino polyfosfazenů, mezi ně patří fosfazený s amino estery kyselin a imidazolem (Obr. 21). Polymery s těmito substituenty jsou vhodnými biomateriály [70].



Obr. 21 Chemická struktura polyfosfazený s boční skupinou typu amino esteru kyseliny a imidazolu

Alkoxy polyfosfazeny

I přesto, že hlavní třídou biodegradovatelných polyphosphazenů jsou aminované fosfazeny, bylo zjištěno, že některé substituované alkoxy fosfazeny jsou také hydrolyticky nestabilními. Např. glycerol substituovaný polyfosfazen (Obr. 22), byl první tohoto druhu. Hydrogely tohoto polymeru byly syntetizovány zesítním s různými síťovadly, jako je chlorid a adipoyl hexamethylendiisokyanát. V poslední době byly syntetizovány další alkoxy-substituované estery polyfosfazenu obsahující kyselinu glykolovou a mléčnou jako vedlejší skupinu (Obr. 22). Tyto polymery nejsou krystalické a hydrolyzují mnohem rychleji, než například PLA a PGA [70].



Obr. 22 Chemická struktura polyfosfazenu se substituenty, glukóza; glycerol a α -hydroxy ester.

5 APLIKACE VE ZDRAVOTNICTVÍ

5.1 Vstřebatelné šicí materiály

Šicí materiály jak už přírodní nebo syntetické slouží k uzavírání ran. Jejich hlavní funkcí je udržovat tkáň pospolu po chirurgickém zákroku nebo úrazu. Ideální šicí materiál by měl být zcela biologicky inertní, neměl by způsobit tkáňovou reakci, snadno manipulovatelný a lehce vytvářet uzel. Navíc by měl mít ještě tyto následující vlastnosti:

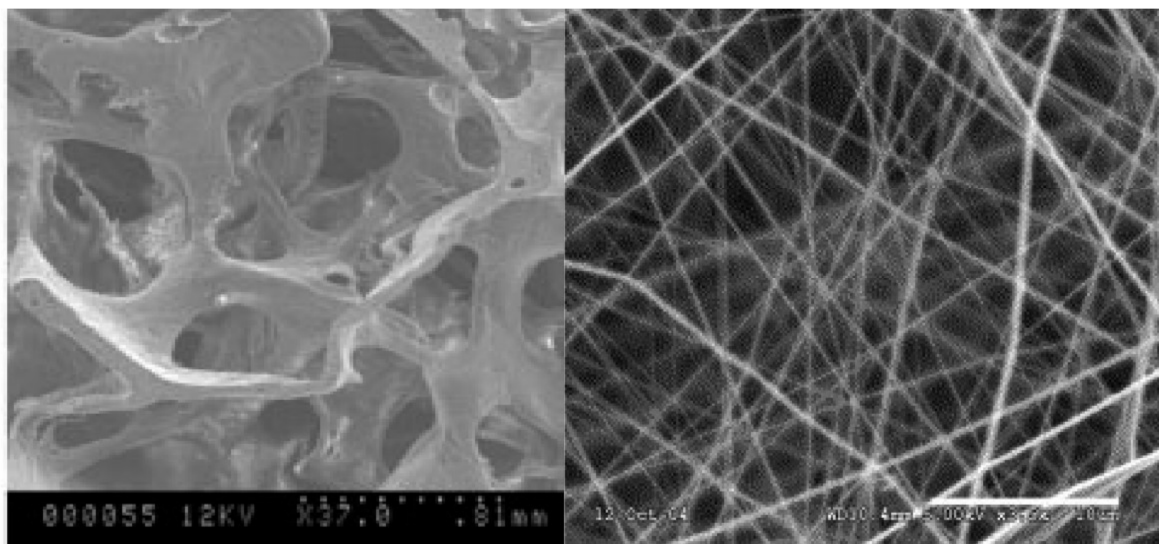
- nesmí podporovat růst buněk
- snadná sterilizace
- žádná alergická a mutagenní reakce
- snadná rozložitelnost

Na obalu každého šicího materiálu by mělo být zmíněno: tloušťka vlákna, typ vlákna, pevnost v tahu, modul pružnosti, relaxační napětí a dotvarování [72]. Většinou jsou vyrobeny buď z kolagenu, nebo syntetického polymeru [73]. Pokud jsou vyrobeny z přírodních polymerů, podléhají enzymatické degradaci a syntetické podléhají zpravidla hydrolytické degradaci. Některé z těchto materiálů jsou určeny k rychlejší absorpci, zatímco jiné jsou chemicky ošetřeny tak, aby se prodloužil čas jejich absorpce [74]. Synteticky vstřebatelné šicí materiály jsou první volbou ve většině postupů, aby se zabránilo vzniku reakce na cizí těleso – vyjímaje místa vystavená trvalému mechanickému namáhání. Tyto materiály mají výhodu oproti nevstřebatelným v tom, že po jejich aplikaci není potřebný další chirurgický zákrok [75]. Šicím materiálům je věnována praktická část této práce a zde jsou také ukázány některé konkrétní komerčně dostupné produkty.

5.2 Podpůrná lešení (scaffolds)

Mají funkci dočasné nosné konstrukce pro připojení buněk, jejich množení a diferenciaci k vytvoření extracelulárního matrixu (ECM). Je to právě ECM, která poskytuje strukturální integritu tkáně. Je nezbytné, aby lešení, které napodobuje strukturu a vlastnosti lidské tkáně bylo řízeno makroskopickým procesem tvorby tkáně. Ideální lešení by měla mít následující vlastnosti: rozsáhlou síť propojených pórů tak, aby buňky mohly migrovat, množit se a připojovat hluboko uvnitř lešení, kanály, přes které se kyslík a živiny dostávají do lešení a odpadní produkty ven, biokompatibilitu s vysokou afinitou, správný tvar, mechanickou pevnost a schopnost biodegradace [76]. Účelem je oprava a regenerace ztracené či poškozené tkáně nebo orgánu. Lešení je navrženo a vyrobeno tak, aby se podobalo anatomic-

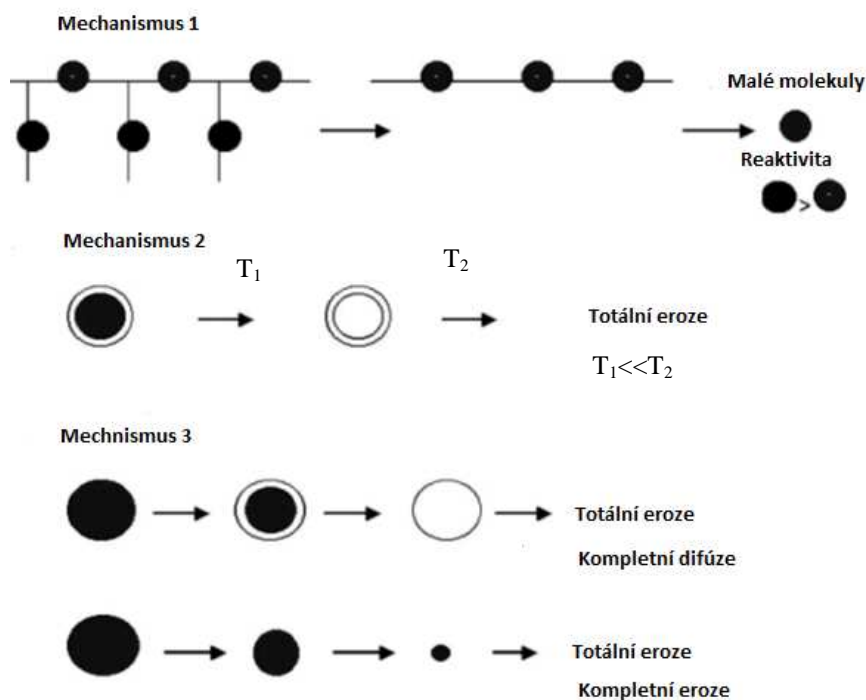
ké struktury a funkci původní tkáně nebo orgánu. Existují různé typy lešení jako porézní, mikrosférické, hydrogelové, vláknité nebo polymer-biokeramické kompozitní [77]



Obr. 23 Snímek ze skenovacího elektronového mikroskopu PLGA porézního (vlevo) a vláknitého (vpravo) lešení [78]

5.3 Podávání léčiv (enkapsulace)

Je systém, který slouží k dodávání léčebných prostředků na požadované místo v těle a poskytuje včasné uvolňování terapeutik. Některá léčiva mají optimální rozsah koncentrací při kterých je získán maximální účinek. Při koncentraci nad nebo pod se mohou stát jedovatými nebo ztratit terapeutický účinek [79]. Řízené uvolňovací systémy jsou navrženy k tomu, aby kontrolovali působení léčiva v průběhu času, napomáhali lékům přechod přes fyziologickou bariéru a chránit lék před předčasným uvolněním. Mechanismus podávání léčiv lze rozdělit na 3 typy (Obrázek 24). V mechanismu č. 1 je lék připojen na polymerní řetězce, který má vazby vysoce náchylné k hydrolýze. Postupnou hydrolýzou dochází k uvolňování částí řetězců a tak i samotné účinné látky. V mechanismu č. 2 je lék obklopen biodegradovatelným polymerem, který slouží jako rezervoár. Po určité době se daný lék z rezervoáru uvolní. V mechanismu č. 3 popisuje homogenní rozptýlení léku v biologicky rozložitelném polymeru. Lék je poté uvolněn erozí polymeru, difúzí nebo kombinací [25].



Obr. 24 Mechanismy uvolňování léčiv [25]

5.3.1 Druhy systémů podávání léčiv

Rozpouštěcí řízený systém

U tohoto mechanismu je kontrolní krokem rozpustnost. Lék je ukotven v pomalu rozpouštějící nebo erodované matrici s povrchovou úpravou. Látka se pomalu rozpouští a lék je uvolněn.

- Enkapsulace – Léčivo je potaženo nebo zapouzdřeno mikrobalovací technikou. Materiály pro zapouzdření či potažení jsou celulóza, polyetylen glykol, polymethylmetakrylát nebo vosky. Rychlost rozpustnosti závisí na rozpustnosti samotné látky a tloušťce povlaku.
- Matrix – je systém, který se také nazývá monolit, což znamená, že lék je homogenně rozptýlen do kontrolujícího média. Jako média se používají vosky.

Difúzní řízený systém

Tento systém se vyznačuje tím, že rychlost uvolňování léčiv je závislá na difúzi inertní ve vodě nerozpustné membrány. Existují dva typy difúzních zařízení: Rezervoární a matrix difúzní systém.

Rozpouštěcí a difúzní řízený systém

Lék je zapouzdřen v částečně propustné membráně. Póry v membráně jsou vzhledem k rozpustnosti vytvořené tak aby, povolili vstup vodního média do membrány a tím dojde k rozpouštění nebo umožní difúzi léčiva ven z membrány.

Pronikání vody

- Botnáním – Tento typ systému je nejprve zcela suchý, po vložení do vodného prostředí začne absorbovat vodu nebo jiné tělesné tekutiny. Tím dojde k zvyšování vodného obsahu, k zvětšování ok sítě polymeru a lék těmito oky difunduje do vnějšího okolí.
- Osmoticky – Tyto systémy jsou tvořeny polopropustnou membránou vyrobenou z biokompatibilních polymerů (např. acetát celulózy) kdy uvnitř je lék, buď osmoticky aktivní, nebo kombinace neaktivního léku s osmoticky aktivní solí např. NaCl. Léčivo se postupně uvolňuje pomocí osmotického gradientu.

Hydrogely

Trojrozměrné struktury tvořené především hydrofilními polymery. Jsou nerozpustné díky příčným vazbám, které poskytují integritu a vytváří tak síťovanou strukturu. Poskytují ochranu lékům, peptidům a proteinům. Díky těmto vlastnostem mohou být použity v mnoha různých systémech s řízeným uvolňováním. Tyto mechanismy jsou klasifikovány na základě jejich řízeného uvolňování. Lze je tedy použít v difúzním, bobtnajícím a chemickém systému uvolňování léčiv [80].

5.4 Krycí materiály

Krycí materiály jsou klasifikovány z různých hledisek: Pasivní výrobky, které jsou běžnými obvazovými materiály, jako jsou gázy a tyly, slouží pouze jako krycí materiál pro regeneraci poškozené tkáně. Druhým typem materiálu jsou interaktivní materiály obsahující filmy nebo pěny, které jsou průhledné a propustné pro vodní páru a atmosférický kyslík. Tyto materiály na bázi např. hydrogelu kyseliny hyaluronové, jsou dobrými bariérami proti pronikání bakterií do rány. Posledními typy obvazů jsou bioaktivní materiály nebo jinými slovy aktivní materiály jako jsou hydrokoloidy, algináty, kolageny a chitosany. Tyto materiály nejsou vhodné pro akutní a chronické rány, které se potřebují rychle zahojit. Pro tyto účely byly vyvinuty funkcionalizované biologické a biochemické obvazy. Jednou z hlavních výhod těchto obvazů je chemicky upravený povrch podobající se fyziologickému prostředí pro rychlejší hojení ran. Tyto materiály jsou vyrobeny z kolagenu, alginátu a želatiny. V poslední době se také využívají biopolymery, které obsahují účinné látky, jako jsou antibiotika a antimikrobiální látky, které slouží proti znečištění a infekci [81].

Podrobnější popis jednotlivých typů krycích materiálů a jejich funkce jsou sumarizovány v následujících odstavcích.

Gázy – Představují obalový materiál vyrobený z tkané či netkané textilie. Výhodou je levnost, dostupnost a univerzálnost. Naopak nevýhodou je častá výměna, musí být často v kombinaci s jiným materiálem, protože by se mohla držet na poranění a není vhodná pro vlhké poranění.

Filmy – tyto materiály jsou především z polyuretanu. Propustné pro kyslík a vodní páru. Na poraněném místě se mohou nechat po dobu až jednoho týdnu bez vyměnění. Používají se na popálení a proleženiny typu I a II. Nepoužívají se pro silné výtoky z rány.

Pěny – tyto obvazy jsou tvořeny z filmů, které jsou potaženy gelem nebo polyuretanem, který je hydrofilní povahy. Používají se na proleženiny, popáleniny, bércové vředy, kožní štěpy a diabetické vředy. Výhodné jsou především komfortnost, méně častá výměna, Nevýhody může být vyžadován sekundární odvaz na udržení pěny na ráně, nelze použít na přiškvařenou ránu nebo ránu neodvodněnou.

Hydrokoloidní obvazy – představují materiál s velmi velkou savostí a s koloidními částicemi jako jsou metylcelulóza, pektin, želatina, které bobtnají do gelové hmoty po styku s výtokem z rány. Mají silně lepící podklad. Používají se na popáleniny, proleženiny a bércové vředy. Dále jsou nepromokavé a nepropustné pro bakterie, ale nelze je použít v přítomnosti infekce.

Alginátové obvazy – obsahují soli odvozené od určitých druhů hnědých mořských řas. Mohou být tkané nebo netkané tvořící hydrofilní gel po styku s výtokem v ráně. Používají se na bércové vředy a velmi silně vytékající rány. Výhodou je, že jej lze použít i na rány s infekcí. Nevýhodou je vyžadované sekundární krytí [82].

5.5 Implantáty

Z historického hlediska se vstřebatelné implantáty pro opravu zlomenin začaly používat ve formě čepů a tyčí v roce 1960. Složitější implantáty jako jsou šrouby či drobné destičky se začaly využívat na konci roku 1970 a na začátku roku 1980. Většina vstřebatelných implantátů je složena z PGA, PLA a polyparadioxanů, protože jsou rozložitelné, vstřebatelné v těle, mají fyzikální a chemické vlastnosti nezbytné pro fixační implantáty [83]. Čepy a šrouby se vyrábějí z PGA, ostatní implantáty jako jsou kolíky, tyče, cvočky a desky jsou z PLA. Nevýhodou vstřebatelných implantátů je nižší pevnost, vyšší cena a v některých případech i nežádoucí biologická reakce [84].

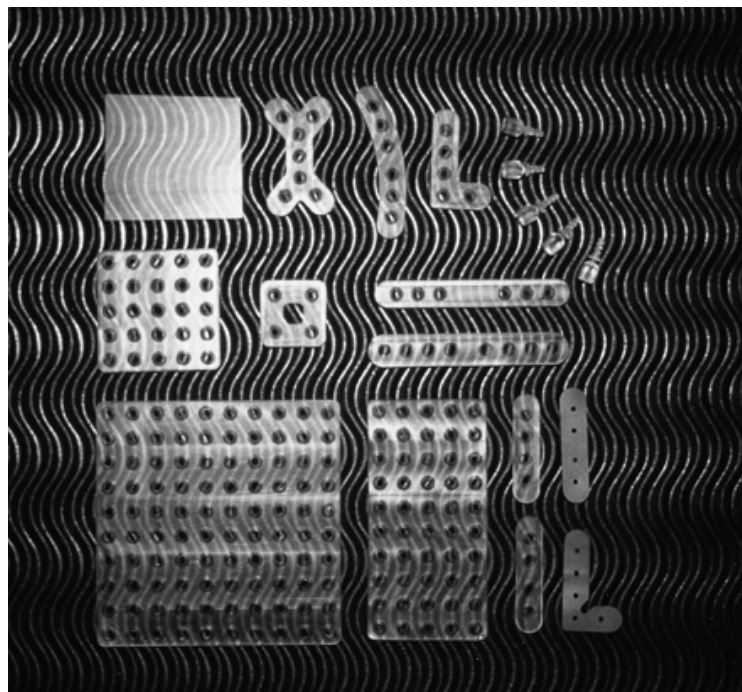
Ortopedické fixační implantáty

Mezi tyto druhy implantátů řadíme kostní desky, které se používají při hojení zlomených nebo roztržených kostí. Aplikují se na zlomeniny v oblasti obličejové (nosu, čelisti nebo očních důlků). Výhodami oproti kovovým implantátům je modul pružnosti blížící se lidské kost, postupnou resorpcí implantátu není nutná následující operace kvůli odstranění implantátu [85]. Příklady ortopedických fixačních implantátů:

Inion S-1 je biologicky odbouratelný jednoúrovňový systém vyrobený z L-Laktidu a D,L-Laktidu pro použití na přední krční páteř. Není použitelný pro jiné oblasti páteře [86]. Na Obr. 25 můžeme vidět fixační pomůcku Inion S-1 a na Obr. 26 další typy fixačních pomůcek.



Obr. 25 Fixační pomůcka Inion S-1 [86]



Obr. 26 Různé tvary fixačních chirurgických pomůcek [83]

II. PRAKTICKÁ ČÁST

6 CÍLE PRÁCE

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

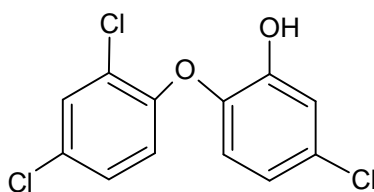
1. Vyberte vhodné vzorky komerčních vstřebatelných a nevstřebatelných chirurgických šicích materiálů (4 - 8). Studujte rozdíly ve struktuře a jednotlivé materiály porovnejte.
2. Produkt obsahující antibakteriální přísadu (Vicryl Plus Antimicrobial) podrobte extrakci a metodou HPLC stanovte množství antimikrobiální látky (Irgasan). Výsledek vyjádřete v hmotnostních procentech připadajících na samotný materiál.
3. Proveďte sérii antibakteriálních testů produktu Vicryl Plus Antimicrobial a srovnajte jejich účinnost se stejným typem materiálu bez antibakteriální úpravy. Účinnost studujte na gram pozitivních i gram negativních typech bakterií.

7 MATARIÁLY A METODY

7.1 Chemikálie

Etanol (96 %), acetonitril (HPLC čistota, Chromservis), ultračistá demineralizovaná voda, Irgasan (HPLC čistota, Sigma Aldrich), Fyziologický roztok (0,9 % NaCl)

IRGASAN – je antimikrobiální přísada běžně používaná ve spotřebitelských a zdravotnických výrobcích jako jsou ústní vody, zubní pasty a v poslední době i u šicích materiálů pro svou schopnost inhibovat růst široké škály bakterií. Kromě biomedicínských účinků, bylo zjištěno, že vykazuje významné protizánětlivé účinky. Chemicky je to 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy) fenyl což je bílá krystalická látka se slabě fenolovým zápachem. Dále je nerozpustný ve vodě, ale dobře rozpustný v metanolu, etanolu, dietyleru a v silně zásaditých roztocích např. 1M roztok NaOH. Struktura Irgasanu je znázorněna na Obr. 27 [87].



Obr. 27 Struktura IRGASANU

7.2 Vzorky

Byly použity následující komerčně dostupné vzorky chirurgických šicích materiálů.

Vicryl Plus antibacterial

Je synteticky, vstřebatelnou a sterilní chirurgickou nití. Je to kopolymer složený z 10 % laktidem, 90% glykolidem a také stearanem vápenatým. Na povrchu je pokryt antibakteriální látkou Irgasan což je jedna z nejčistších forem širokospektrálního antibakteriální látky. V těle vytváří inhibiční zónu pro patogeny, které nejčastěji způsobují infekci v ráně. Těmito patogeny jsou: *Staphylococcus aureus*, epidermidis a Methicillin což je rezistentní kmen. Je v podobě bezbarvé (přírodní) nebo barvené většinou fialové. Je určen k použití pro měkké tkáně, střeva, ortopedické a plastické chirurgii. Naopak se neužívá v oční, kardiovaskulární a neurologické chirurgii. Pevnost toho materiálů se ztrácí během 5 týdnů, kdy v prvních dvou týden udržuje pevnost na 75 %, v třetím týdnu na 50 % a ve čtvrtém 25 %. Zcela je vstřebán po 56 až 70 dnech [74].

Vicryl plus

Jeho vlastnosti a složení je stejné, jako u mikrobiálního akorát nemá na povrchu antibakteriální látku.

Safil

Vstřebatelný, pletený, synteticky potažený šicí materiál. Vyrobený čistě z kyseliny glykolové. Vlastnosti tohoto materiálu jsou tyto: vysoká pevnost v tahu, vynikající uzlení, hladký průnik tkání a snadná manipulace. Degradace u tohoto materiálu probíhá hydrolyticky. Resorpce tohoto materiálu je taková, že 50 % své pevnosti ztrácí po 18 dnech a 0 % pevnosti je po 28 až 35 dnech. Kompletní resorpce nastává po 60 až 90 dnech. Využívá se v břišní chirurgii, gynekologii, ortopedii, urologii a neurochirurgii [88].

Polysorb lactomer

Je kopolymer glykolu a laktidu. Na povrchu je potažen vrstvou směsi kaprolaktanu, glykolidu a stearyl-mléčnanem sodným. Vyrábí se buď bezbarvý (přírodní) nebo barevný (fialový) [89]. Tyto nitě vyvolávají minimální zánětlivou reakci v tkáních díky postupnému zapouzdření šicího materiálu. Degradace probíhá hydrolyticky, kdy je kopolymer (glykolid/laktid) rozložen na glykolovou a mléčnou kyselinu. Tyto kyseliny jsou následně absorbovány a metabolizovány v těle. V prvních dvou týdnech je pevnost 80 % a přibližně 30 % po třech týdnech. Kompletní resorpce je mezi 56. a 70. dnem [90]. Sterilizuje se etylen oxidem. Je určen k použití u měkkých tkání a v oční chirurgii ne však u kardiovaskulární a nervové tkáně [89].

Ethibond Excel

Neabsorbovatelná, pletená, sterilní chirurgické šicí nit z polyetylenotereftalátu. Připravuje se z vláken o vysoké molekulové hmotnosti, s dlouhými řetězci lineárních polyesterů, které mají opakující se aromatické kruhy jako integrální součást. Je rovněž pokrytý polybutylatem nebo poly {oxy-1,4 butanedioly (1,6-dioxo-1,6 hexanediyl)}. Tento vysoce přilnavý povlak je poměrně nereaktivní neabsorbovatelná sloučenina, která se chová jako mazadlo. Zlepšuje tím mechanické a fyzikální vlastnosti neupraveného materiálu a pronikání tkání na rozdíl od materiálu pleteného a bez povlaku. Jeho barva je zelená [91].

7.3 ÚPRAVA VZORKŮ

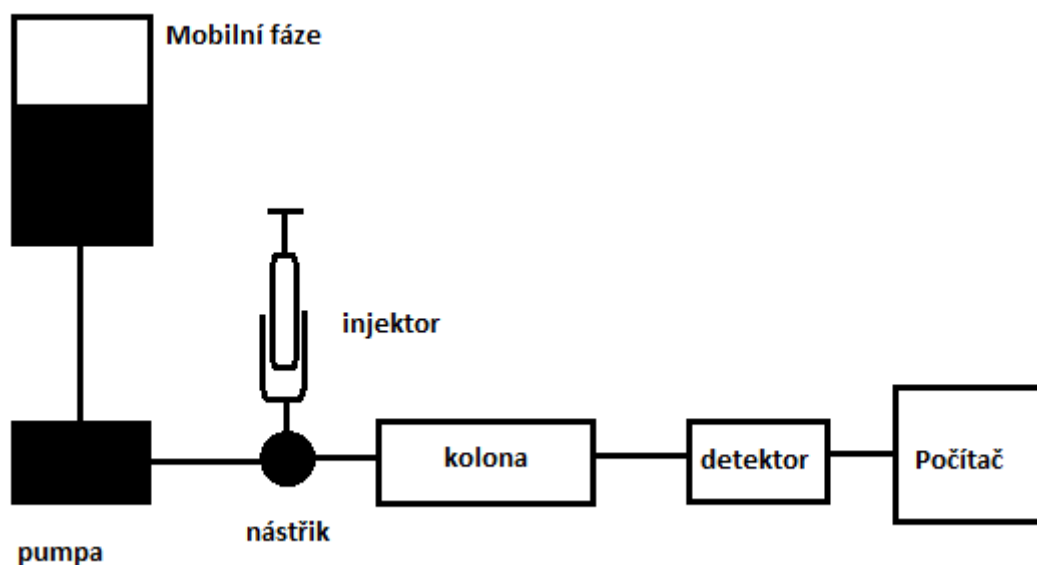
Bylo odváženo přibližně ale přesně cca 0,0518 g vzork Vicryl plus antimicrobial a 0,0251g Vicryl plus. Ten byl dále nastříhán na menší části o délce cca 1 cm, vložen do 5 ml odměrné baňky a doplněn 96 % alkoholem po rysku. Etanol byl použit z toho důvodu, že je

v něm účinná látka Irgasan dobře rozpustná. Takto připravené baňky byly uzavřeny a vloženy do sušárny na 50 °C po dobu 7 dní. Po uplynutí této doby bylo z jednotlivých baňek odebráno 1 ml extraktu, který byl dále přefiltrován přes 450 nm stříkačkový filtr do viálky pro chromatografickou analýzu. Žádné ředění nebylo prováděno a paralelně byly prováděny vždy 3 experimenty.

7.4 ANALYTICKÉ METODY

7.4.1 KAPALINOVÁ CHROMATOGRRAFIE

Je typem chromatografie, ve které je mobilní fází kapalina (nejčastěji směs vody s vhodným organickým rozpouštědlem). Principem metody je separace jednotlivých složek analytu na vhodnou stacionární fází, která se v tomto případě označuje jako kolona. Základem úspěšné separace jsou vzájemné interakce mezi složkami analytu (vzorku známých či neznámých látek rozpuštěných ve vhodném rozpouštědle) a materiálem stacionární fáze. Ta může být jak vysoce polární, tak nepolární. Důležitou volbu zde hraje i výběr mobilní fáze - kapaliny, která neustále cirkuluje skrz stacionární fází a „vymývá“ složky analytu směrem do detektoru. Jako detektory se s výhodou používají zařízení pracující na principu měření změny absorpce UV záření (UV detektory), vodivostní detektory či v poslední době hojně používané hmotnostní spektrometry, které umožňují identifikaci zcela neznámých látek [92]. Celé schéma kapalinového chromatografu je znázorněno na Obr. 28. Mobilní fáze je kontinuálně pumpována vysokotlakou pumpou a v místě před kolonou dochází k nástřiku vzorku (manuálně nebo pomocí autosampleru). Objemy nástřiku se pohybují v řádech desítek µl. Na samotné koloně dojde k separaci jednotlivých složek a ty jsou následně detekovány jedním či soustavou detektorů.



Obr. 28 Obecné schéma kapalinového chromatografu

Podmínky při analýze byly následující: Kapalinový chromatograf Waters s UV detektorem nastaveným na vlnové délky 220 a 280 nm (Waters 2487), binární pumpou a autosamplerm. Mobilní fází byla směs H_2O /acetonitril (60/40) při průtoku $1 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ a objem nástříku $20 \mu\text{l}$. Jako stacionární fáze byla zvolena kolona typu C18 (XSelect CSH, $4.6 \times 250 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$, Waters) termostatovaná na $30 \text{ }^\circ\text{C}$. K vyhodnocení výsledků byl použit software Empower.

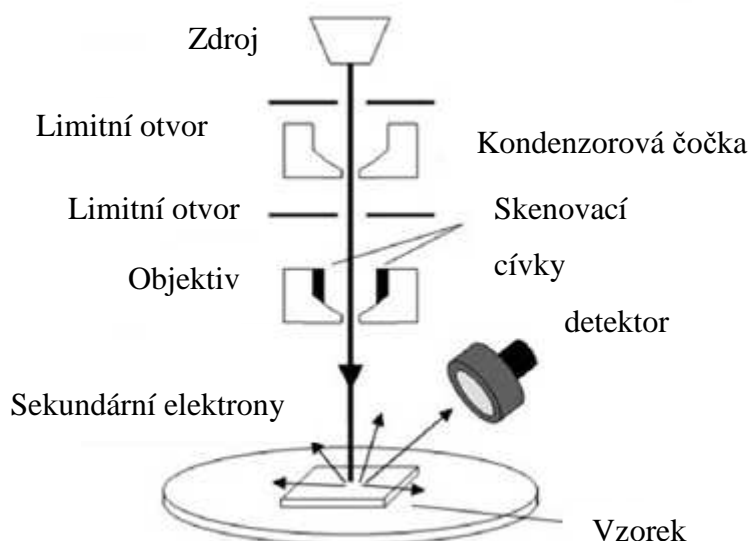
7.4.2 UV-VIS SPEKTROSKOPIE

Podstatou této metody měření je absorpce ultrafialového a viditelného záření zředěnými roztoky molekul. Při absorpci záření dochází k excitaci valenčních elektronů, nacházející se v molekulových orbitalech. UV-VIS spektra měříme na spektrometru. Spektrometry jsou konstruovány jak jednopaprskové tak dvoupraprskové. Spektrometr je složený ze zdroje záření, optické prvky pro vedení paprsku přístroje, prvek pro výběr vlnové délky, zařízení pro vzorek (např. pro kyvetu) a detektor elektromagnetického záření [92].

V této práci byl použit přístroj Helios γ (Thermo Scientific) s měřením v rozsahu vlnových délek 190-350 nm. Měření probíhalo za pokojové teploty v křemenné kyvetě s optickou dráhou 10 mm.

7.4.3 SKENOVACÍ ELEKTRONOVÁ MIKROSKOPIE (SEM)

Přístrojem v elektronové mikroskopii je skenovací elektronový mikroskop, který je určený k pozorování povrchů nejrůznějších objektů. Do jisté míry jej lze považovat za analogii světelného mikroskopu s tím rozdílem, že u elektronového mikroskopu je obraz tvořen pomocí sekundárního signálu (sekundární elektrony). Další výhodou tohoto mikroskopu je, že v komoře preparátů vzniká při interakci elektronů se vzorkem kromě sekundárního signálu ještě řada dalších např. RTG záření, Augerovy elektrony, katodoluminiscence. Tyto signály dávají dalších informací o vzorku jako je např. prvkové složení vzorku, nebo kvantitativní zastoupení jednotlivých prvků ve vzorku. Zdrojem v elektronové mikroskopii je žhavené wolframového vlákno, které je zdrojem primárních elektronů. Jiným typem zdroje je např. lanthanoid hexadoridová katoda. Primární elektrony prochází přes limitní otvor ke kondenzorové čočce, která má za úkol co nejvíce ztenčit paprsek dopadající na povrch vzorku. Takto ztenčený paprsek prochází přes další limitní otvor k objektivu, který je opatřený skenovacími cívkami. Tyto cívky rozhýbávají svazek primárních elektronů, než dopadne na povrch vzorku. Nakonec tento svazek dopadne na povrch vzorku a dojde k uvolnění sekundárních elektronů, které zachycuje detektor a ten přenáší informace do počítače [93].



Obr. 29 – Schéma skenovacího elektronového mikroskopu

Vzorek byl před samotným měřením pokovován Au a měření bylo prováděno při napětí 10 keV.

7.4.4 ANTIMIKROBIÁLNÍ TESTY - DIFÚZNÍ

Escherichia coli

Patří do skupiny gramnegativních fakultativně anaerobních tyčinek a čeledi Enterobakterií. Je nejprozkoumanějším mikrobiálním druhem díky tomu, že slouží jako modelový organismus pro biochemické, fyziologické a genetické studie. Je známo několik druhů *Escherichia coli*, které způsobují nejčastěji onemocnění průjmové, úplavici nebo infekci močových cest. Jejich kultivace není náročná [94].

Staphylococcus aureus

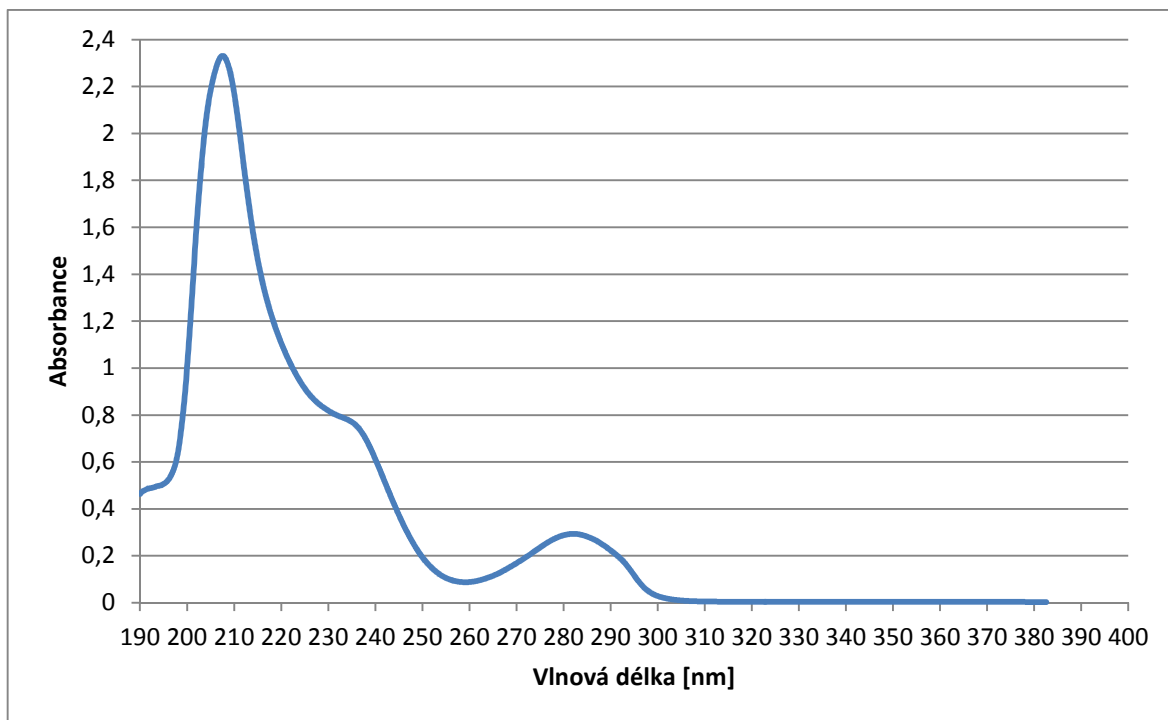
Patří do skupiny pyogenních koků. Jsou to grampozitivní koky, růstově nenáročné a seskupené do hloučku.[94] Od jiných druhů se liší tím, že kromě aerobního metabolismu můžou žít i metabolismem anaerobním. Tvoří žluté až oranžové kolonie. Jelikož patří mezi patogenní druhy způsobují angínu, hnisavé onemocnění kůže, hnisání ran a hnisavé onemocnění poraněných kostí [95].

Všechny nástroje byly před použitím sterilizovány. Z petriho misek byly setřeny předem nakultivované bakterie *Escherichia coli* a vloženy do zkumavky s fyziologickým roztokem NaCl a homogenizovány. Takto připravený roztok s bakteriemi byl vatovou tyčinkou nanesen všemi směry na 4 petriho misky s předem připraveným médiem agaru. Tento postup byl opakován pro i pro druhou bakterii *Staphylococcus aureus*. Na takto připravené petriho misky byl pomocí pinzety umístěn kousek studované nitě VICRYL antimicrobial a Vicryl plus (bez antimikrobiální úpravy). Takto připravené substráty byly poté kultivovány v sušárně při teplotě 35 °C po dobu jednoho dne. Nakonec byly měřeny průměry inhibiční zón a výsledky vyfotografovány.

7.5 VÝSLEDKY A DISKUZE

7.5.1 UV spektrometrie

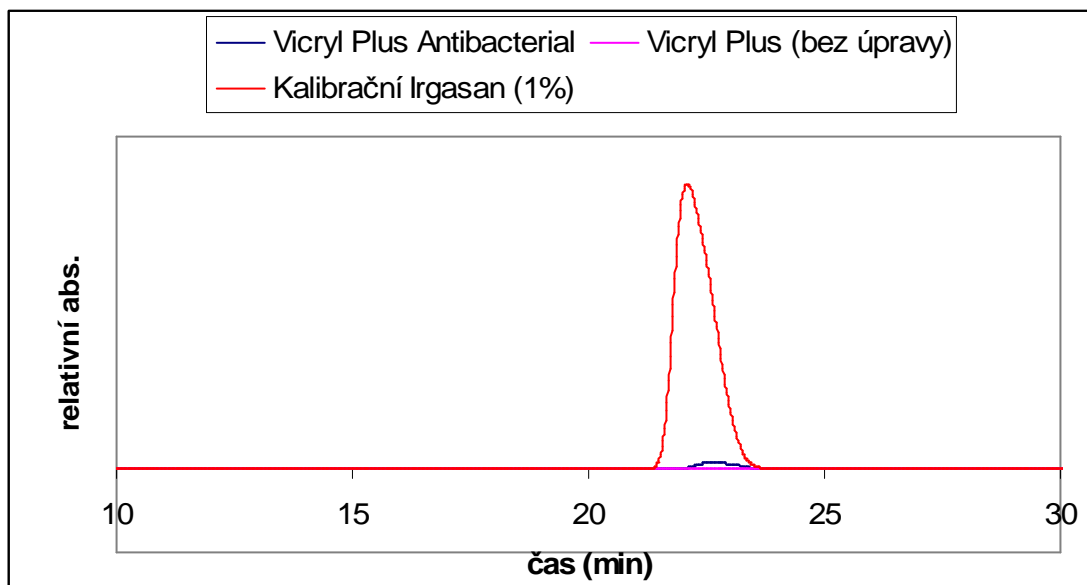
V Grafu 1 můžeme vidět UV spektrum komerčního vzorku antimikrobiální látky Irgasan. Absorbční maxima byly nalezeny ve vlnových délkách 206 nm a 281 nm. Naměřené spektrum je shodné se spektry této látky nalezenými v literatuře [87].



Graf 1 UV spektrum Irgasanu

Informace o absorpčních maximech byly použity při nastavení UV detektoru v HPLC stanovení Irgasanu. Místo vlnové délky 206 nm, kde bylo nalezeno maximum absorpce byla zvolena vlnová délka 220 nm z důvodu vysoké absorpce mobilní fáze při nízkých vlnových délkách a tedy vysokého šumu.

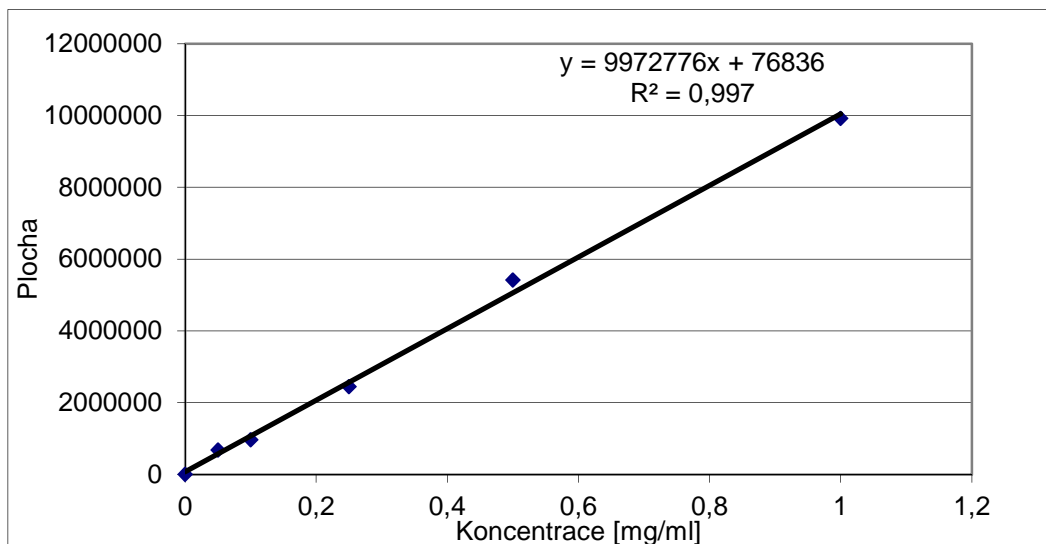
7.5.2 Stanovení koncentrace Irgasanu v extraktu metodou HPLC



Graf 2 Chromatogramy extraktů ze studovaných vzorků a čistého Irgasanu (220 nm).

Graf 2 ukazuje chromatogramy získané z kapalinového chromatografu s UV detekcí při 220 nm. Můžeme vidět, že pík čistého Irgasanu má stejný retenční čas (22 min.) jako pík detekovaný v extraktu ze vzorku Vicryl Plus Antimicrobial. To znamená, že látkou detekovanou ve vzorku je opravdu Irgasan. Oproti tomu ve vzorku šicího materiálu Vicryl Plus, který by neměl obsahovat antimikrobiální látku nebyl Irgasan detekován. Mírný posun v retenčních časech mezi čistým Irgasanem a extraktem byl pravděpodobně způsoben nestejnou koncentrací nástřiku na kolonu.

Kalibrační křivka sestavená z měření 6 koncentračních bodů je zobrazena v Grafu 3. Byla vynášena závislost plochy chromatografických píků Irgasanu na koncentraci jejich roztoků v alkoholu. V oblasti koncentrace 0 – 1 hm. % byla závislost lineární s rovnicí kalibrační přímky: $y = 9972776x + 76836$ a hodnotou spolehlivosti $R^2 = 0,997$.



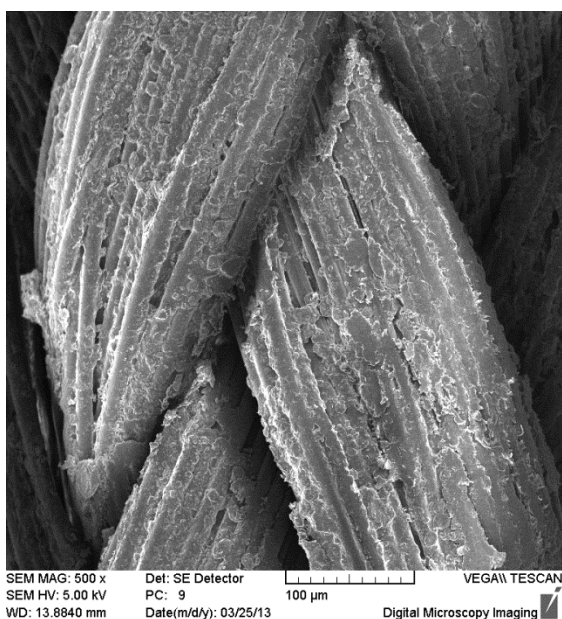
Graf 3 Kalibrační křivka pro Irgasan v ethanolu při 220 nm.

Tab. 6 Výsledné koncentrace IRGASANU ve sledovaném vzorku
(Vicryl Plus Antimicrobial)

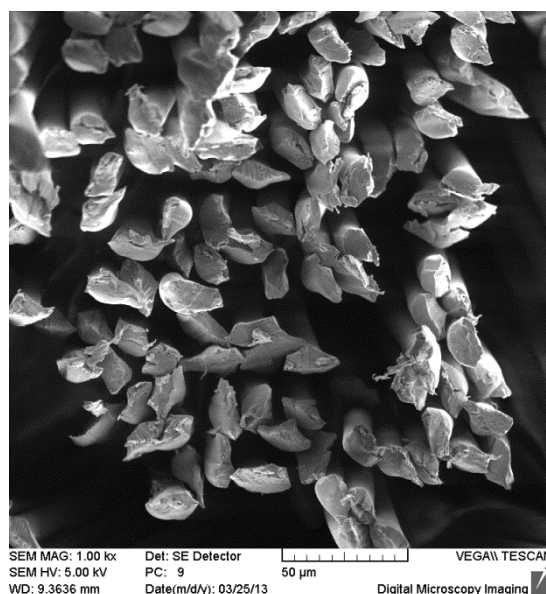
Č. měření	Vzorek	Koncentrace IRGASANU [hm. %]	Průměrná koncentrace [hm. %]	Směrodatná odchylka
1	Vicryl Plus Antimicrobial	0,036	0,032	0,0045
2	Vicryl Plus Antimicrobial	0,032		
3	Vicryl Plus Antimicrobial	0,027		
1	Vicryl Plus	Nedetekována		
2	Vicryl Plus	Nedetekována		
3	Vicryl Plus	nedetekována		

Z kalibrační přímky a plochy píků naměřených v komerčních vzorcích Vicryl Plus Antimicrobial a Vicryl Plus byly stanoveny koncentrace antimikrobiální látky. Výsledky byly shrnuty v Tabulce 6 a průměrná koncentrace ze tří paralelních měření byla stanovena 0,032 hm. %. Ve vzorku neobsahujícím antibakteriální úpravu nebyl Irgasan detekován.

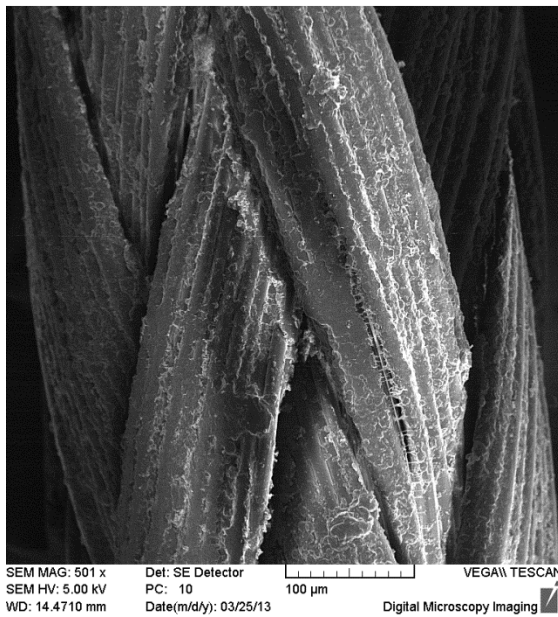
7.5.3 ELEKTRONOVÁ MIKROSKOPIE



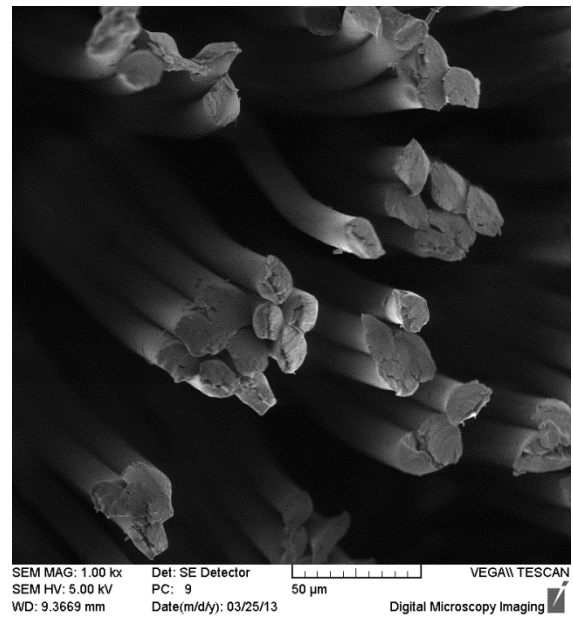
Obr. 30 Snímek z elektronového mikroskopu (povrch), materiál Vicryl Plus Antimicrobial



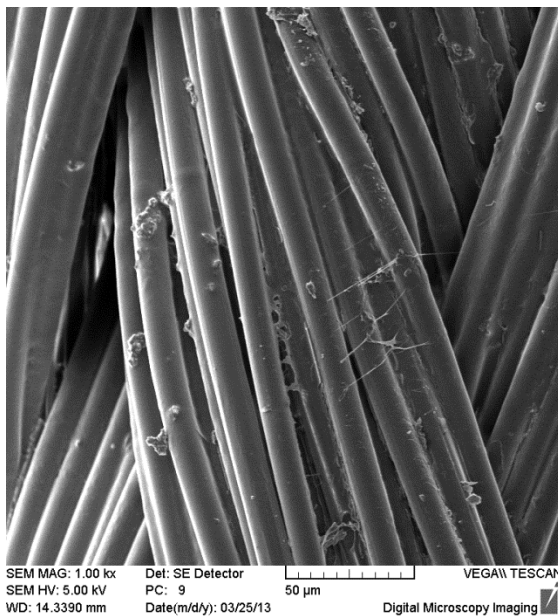
Obr. 31 Snímek elektronového mikroskopu (řez); materiál Vicryl Plus Antimicrobial



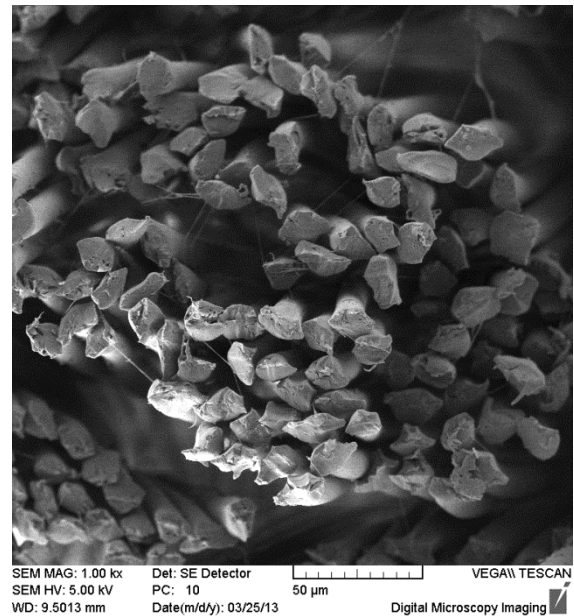
Obr. 32 Snímek z elektronového mikroskopu (povrch); materiál Vicryl Plus



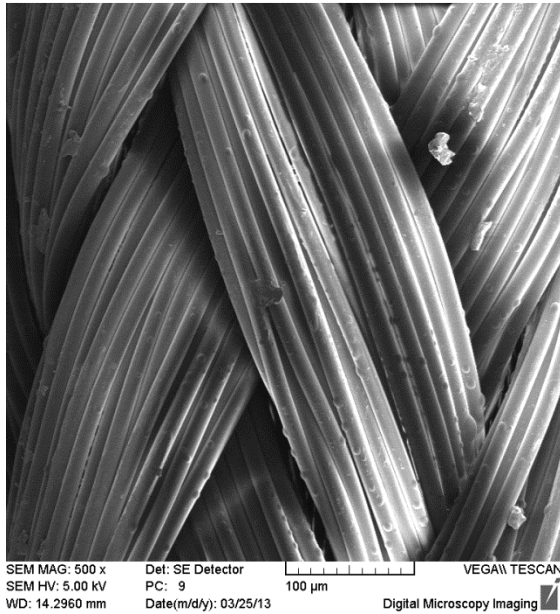
Obr. 33 Snímek z elektronového mikroskopu (řez); materiál Vicryl Plus



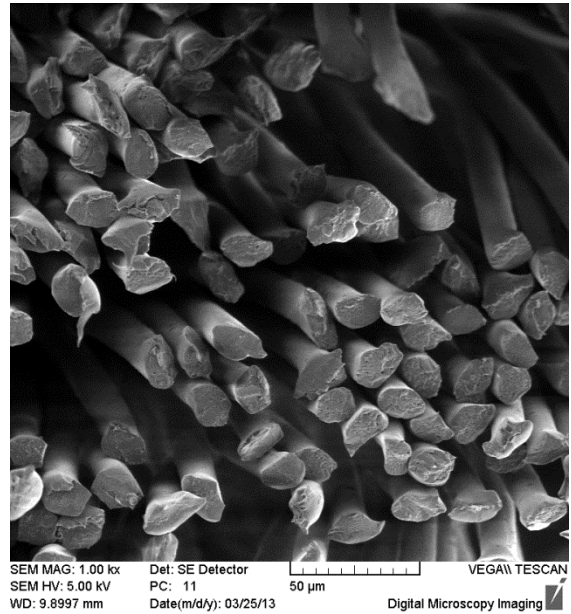
Obr. 34 Snímek z elektronového mikroskopu (povrch); materiál Polysorb



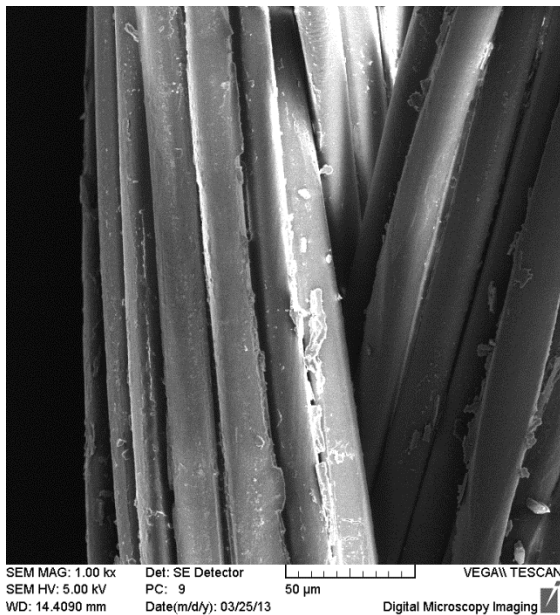
Obr. 35 Snímek z elektronového mikroskopu (řez); Polysorb



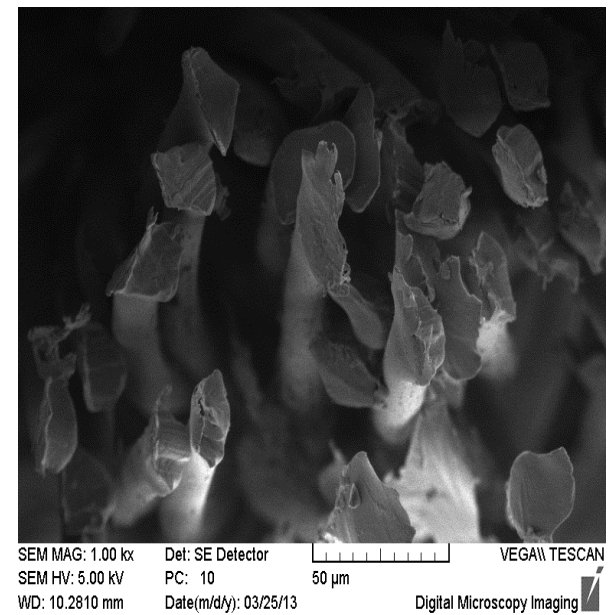
Obr. 36 Snímek z elektronového mikroskopu (povrch); materiál Safil



Obr. 37 Snímek z elektronového mikroskopu (řez); materiál Safil



Obr. 38 Snímek z elektronového mikroskopu (povrch); materiál Ethicon



Obr. 39 Snímek z elektronového mikroskopu (řez); materiál Ethicon

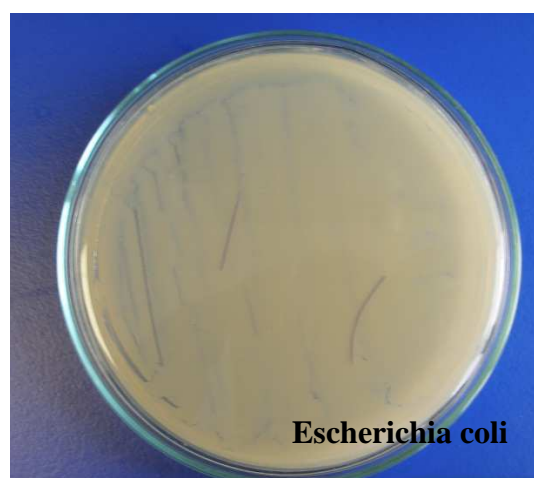
Na Obrázcích 30 – 39 můžeme vidět snímky povrchů a průřezů šicích materiálů studovaných v této práci pořízených elektronovým a optickým mikroskopem. Mezi jednotlivými materiály jsou zcela patrné některé rozdíly. Jedná se hlavně o povrchovou úpravu obou Vicrylů a Ethiconu, která je dobře vidět na snímcích povrchů vláken z elektronového mi-

kroskopu. Naproti tomu materiály Polysorb a Safil vykazovaly hladké povrchy bez viditelné úpravy. Všechny studované šicí materiály se skládaly z jednotlivých vláken o průměrech kolem 25 μm s výjimkou Ethiconu, kde byl naměřen průměr jednotlivých vláken cca 40 μm . Vlákná byla spředená do svazků a nejednalo se tedy o tzv. monofilní vlákna. Průměrné tloušťky spředených svazků (nití) se od sebe také lišily. Vicryl Plus Antimicrobial (614 μm), Vicryl Plus (403 μm), Safil (568 μm), Ethicon (233 μm) a Polysorb (438 μm).

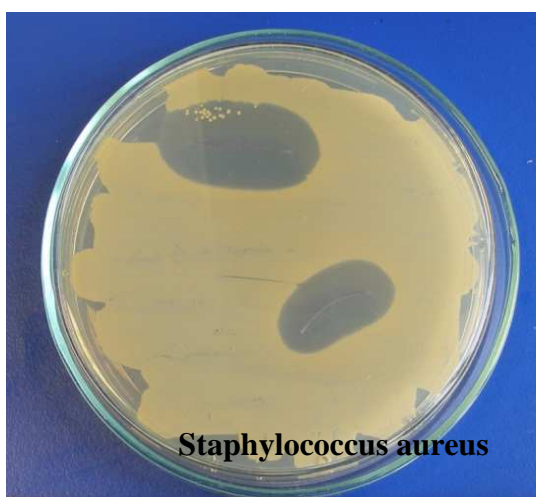
7.5.4 ANTIMIKROBIÁLNÍ TESTY



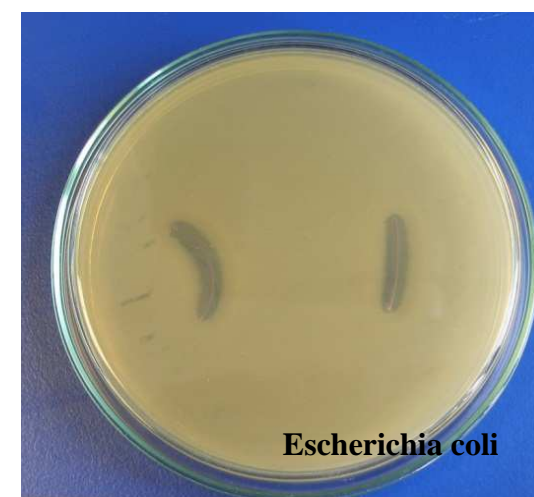
Obr. 40 Snímek z Antimikrobiálního difúzního testu; materiál Vicryl Plus



Obr. 41 Snímek z Antimikrobiálního difúzního testu; materiál Vicryl Plus



Obr. 42 Snímek z Antimikrobiálního difúzního testu; materiál Vicryl Plus Antimicrobial



Obr. 43 Snímek z Antimikrobiálního difúzního testu; materiál Vicryl Plus Antimicrobial

Výsledky z difúzních antimikrobiálních testů byly sumarizovány na Obrázcích 40 - 43. Jak můžeme vidět, materiál Vicryl Plus nevykazoval žádné inhibiční zóny ani na jednom kme-

ni studovaných bakterií. To bylo zcela určitě spojeno s absencí antimikrobiální úpravy povrchu materiálu. Na druhou stranu v případě Vicryl Plus Antimicrobial jsme mohli pozorovat viditelné inhibiční zóny o průměrné šířce 8,9 mm v případě bakterie SA a 2,4 mm v případě bakterie EC. Větší inhibiční zóna a tedy i antimikrobiální účinek vůči bakterii *Staphylococcus aureus* lze zdůvodnit jednodušší stavbou buněčné stěny a tedy snazší difuze účinné látky dovnitř bakterie.

7.6 ZÁVĚR

Polymery jsou látky složené z velmi dlouhých molekul, ve kterých se pravidelně opakují jejich základní stavební jednotky, mery. Existuje celá řada kritérií, podle kterých lze tyto unikátní materiály dělit. Ať už je to podle chemické či nadmolekulární struktury, původu nebo jen podle způsobu vzniku. Polymery vykazují širokou škálu vlastností od tvrdých a křehkých až po extrémně elastické a měkké.

Právě těchto a mnoha dalších unikátních vlastností jsou tyto materiály hojně využívány ve zdravotnictví. Tam se nejvíce uplatňují vlastnosti jako biologická inertnost neboli biokompatibilita a v některých specifických případech také bioresorbovatelnost. Ta může být chápána jako schopnost materiálu degradovat ve fyziologickém prostředí na produkty neškodné lidskému organismu, přičemž dochází k úplnému vstřebání materiálu. Důvodem relativně snadné degradaci je specifická chemická struktura těchto polymerů, které ve svých řetězcích obsahují chemické vazby snadno štěpitelné zpravidla hydrolyticky (vodou) nebo enzymaticky. Mezi hydrolyticky senzitivní bioresorbovatelné polymery patří hlavně syntetické alifatické polyestery na bázi kyseliny polymléčné a polyglykolové, polykaprolakton a polydioxanon, dále pak polyanhydridy a polyfosfazeny. Poslední zmíněné jsou poměrně „exotické“ polymery, jelikož obsahují ve své struktuře anorganické atomy fosforu. Naproti tomu enzymaticky degradovatelné jsou vesměs všechny polymery přírodního původu, z těch nejvíce používaných v lékařství je to kolagen, želatina, chitosan, alginát a kyselina hyaluronová. Stejně jako u běžných nedegradovatelných polymerů i tyto lze připravit v různých modifikacích o různých na míru šitých vlastnostech, např. rychlosti bioresorpce. Co se týče aplikací těchto materiálů v medicíně, v současnosti jsou nejvíce využívány v oblastech šicích materiálů (vstřebatelných), doprava a podávání léčiv, materiálů pro krytí a hojení ran, implantátů a tzv. lešeních (scaffold) pro podporu růstu buněk a poškozených tkání. Všechny tyto materiály mají v medicínálních aplikacích velkou budoucnost a dá se předpokládat jejich ještě větší využití. V praktické části byly studovány komerčně dostupné biodegradabilní šicí materiály zejména na bázi polylaktidu. Byly porovnávány jejich struktury pomocí elektronového skenovacího mikroskopu. Jednotlivé materiály se lišily zejména povrchovou úpravou a průměrem jednotlivých vláken. Materiál Vicryl Plus Antibacterial obsahoval povrchovou antibakteriální úpravu látkou Irgasan. Úkolem této práce bylo určit její koncentraci. Ta byla stanovena metodou HPLC na 0,032 %.

8 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] PROKOPOVÁ, Irena. *Makromolekulární chemie*. Vyd. 1. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2004, 207 s. ISBN 8070805544.
- [2] DUCHÁČEK, Vratislav. *Polymery: výroba, vlastnosti, zpracování, použití*. Vyd. 3., přeprac. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2011, 276 s. ISBN 978-80-7080-788-0.
- [3] KROISOVÁ, Dora. *Biodegradovatelné polymery - úvod do problematiky*. Vyd. 1. Liberec: Technická univerzita v Liberci, 2009, 78 s. ISBN 978-80-7372-468-9
- [4] MLEZIVA, Josef a Jaromír ŠŇUPÁREK. *Polymery: výroba, struktura, vlastnosti a použití*. 2. přeprac. vyd. Praha: Sobotáles, 2000, 537 s. ISBN 8085920727.
- [5] MÜLLER, G. a B. RIEGER. Propene based thermoplastic elastomers by early and late transition metal catalysis. *Progress in Polymer Science* [online]. 2002, roč. 27, č. 5, s. 815-851 [cit. 2013-01-23]. DOI: 10.1016/S0079-6700(01)00030-2. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079670001000302>
- [6] VAN DE VELDE, Kathleen a Paul KIEKENS. Thermoplastic pultrusion of natural fibre reinforced composites. *Composite Structures* [online]. 2001, roč. 54, č. 2-3, s. 355-360 [cit. 2013-01-23]. DOI: 10.1016/S0263-8223(01)00110-6. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0263822301001106>
- [7] GUO, Qipeng, Pedro FIGUEIREDO, Ralf THOMANN a Wolfram GRONSKI. Phase behavior, morphology and interfacial structure in thermoset/thermoplastic elastomer blends of poly(propylene glycol)-type epoxy resin and polystyrene-butadiene. *Polymer* [online]. 2001, roč. 42, č. 26, s. 10101-10110 [cit. 2013-01-23]. DOI: 10.1016/S0032-3861(01)00562-6. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0263822301001106>
- [8] SCRIVENS, James H a Anthony T JACKSON. Characterisation of synthetic polymer systems. *International Journal of Mass Spectrometry* [online]. 2000, roč. 200, č. 1-3, s. 261-276 [cit. 2013-01-23]. DOI: 10.1016/S1387-3806(00)00322-5. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1387380600003225>
- [9] JAGUR-GRODZINSKI, Joseph a Anthony T JACKSON. Biomedical application of functional polymers. *Reactive and Functional Polymers* [online]. 1999, roč. 39, č. 2, s. 99-138 [cit. 2013-01-23]. DOI: 10.1016/S1381-5148(98)00054-6. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1381514898000546>
- [10] CUNLIFFE, David, Sivanand PENNADAM a Cameron ALEXANDER. Synthetic and biological polymers—merging the interface. *European Polymer Journal*. 2004, vol. 40, issue 1, s. 5-25. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2003.10.020.

- [11] ČSN EN ISO 10993. *Biologické hodnocení prostředků zdravotnické techniky- Část 1: Hodnocení a zkoušení*. Český normalizační institut: Český normalizační institut, 2004
- [12] HOLLINGER, Jeffrey O. *An introduction to biomaterials*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis, c2012, xix, 624 s. ISBN 978-1-4398-1256-3
- [13] TIAN, Huayu, Zhaohui TANG, Xiuli ZHUANG, Xuesi CHEN a Xiabin JING. Biodegradable synthetic polymers: Preparation, functionalization and biomedical application. *Progress in Polymer Science* [online]. 2012, roč. 37, č. 2, s. 237-280 [cit. 2013-01-30]. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2011.06.004. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S007967001100092X>
- [14] BINYAMIN, Gary, Bilal M. SHAFI, Carlos M. MERY, Xuesi CHEN a Xiabin JING. Biomaterials: A primer for surgeons. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2006, roč. 15, č. 4, s. 276-283. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2006.07.007.
- [15] VOKURKA, Martin a Jan HUGO. *Velký lékařský slovník*. 9., aktualiz. vyd. Praha: Maxdorf, c2009, xv, 1159 s. ISBN 978-80-7345-202-5
- [16] FOURNIER, E., C. PASSIRANI, C.N. MONTERO-MENEI, J.P. BENOIT a Xiabin JING. Biocompatibility of implantable synthetic polymeric drug carriers: focus on brain biocompatibility. *Biomaterials* [online]. 2003, roč. 24, č. 19, s. 3311-3331 [cit. 2013-02-10]. DOI: 10.1016/S0142-9612(03)00161-3. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961203001613>
- [17] CHANDRA, R, C. PASSIRANI, C.N. MONTERO-MENEI, J.P. BENOIT a Xiabin JING. Biodegradable polymers: focus on brain biocompatibility. *Progress in Polymer Science*. 2003, roč. 23, č. 7, s. 1273-1335. DOI: 10.1016/S0079-6700(97)00039-7.
- [18] Biodegradable polyesters for medical and ecological applications. *Macromol. Rapid Commun*[online]. 2000, roč. 21, č. 3, s. 117-132 [cit. 2013-02-26]. Dostupné z: <http://stuff.mit.edu/afs/athena.mit.edu/course/10/10.569/www/ikadaPEreview.pdf>
- [19] BASTIOLI, Catia. *Handbook of biodegradable polymers* [online]. Rapra Technology, 2005 [cit. 2013-02-21]. ISBN 978-185-9573-891.
- [20] BURG, Karen J a Shalaby W SHALABY. *Absorbable and biodegradable polymers*. Boca Raton, Florida: CRC Press, c2004, 289 s. ISBN 0849314844
- [21] AN, Yuehuei H. *Internal fixation in osteoporotic bone* [online]. New York: Thieme, 2002 [cit. 2013-02-26]. ISBN 15-889-0087-8.

- [22] D., Eglin a Alini M. DEGRADABLE POLYMERIC MATERIALS FOR OSTEOSYNTHESIS: TUTORIAL. *European Cells and Materials*. 2008, roč. 18, s. 80-91. ISSN 1473-2262.
- [23] HU, Hsin-Tai, Tsai-Chin SHIN, Sheng-Yang LEE, Chien-Chung CHEN a Jen-Chang YANG. *Polymer Degradation and Stability*. 2011, roč. 96, č. 8, s. 1522-1529. DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2011.04.020
- [24] LYU, SuPing a Darrel UNTEREKER. Degradability of Polymers for Implantable Biomedical Devices. *International Journal of Molecular Sciences* [online]. 2009, roč. 10, č. 9, s. 4033-4065 [cit. 2013-02-21]. DOI: 10.3390/ijms10094033. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1422-0067/10/9/4033/>
- [25] SHAH, Nimish R..K. MEWADA a Tejal SHAH. Application of biodegradable Polymers in Controlled drug Delivery. *international conference on current trends in technology*. 2011.
- [26] SACKETT, Chelsea K. a Balaji NARASIMHAN. Mathematical modeling of polymer erosion: Consequences for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011, roč. 418, č. 1, s. 104-114. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.11.048.
- [27] NAIR, Lakshmi S. a Cato T. LAURENCIN. Polymers as Biomaterials for Tissue Engineering and Controlled Drug Delivery. *Tissue Engineering I* [online]. Springer Berlin Heidelberg, 2006, s. 47 [cit. 2013-05-26]. DOI: 10.1007/b137240. Dostupné z: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/b137240>
- [28] BURKERSRODA, Friederike von, Luise SCHEDL, Achim GÖPFERICH a D. Sakthi KUMAR. Why degradable polymers undergo surface erosion or bulk erosion: A Review. *Biomaterials*. 2002, roč. 23, č. 21, s. 4221-4231. DOI: 10.1016/S0142-9612(02)00170-9.
- [29] HARTMANN, Mark POLYLACTIDE, A NEW THERMOPLASTIC FOR EXTRUSION COATING [online]. 2001 [cit. 2013-04-22]. Dostupný z WWW: <http_ww0.knovel.com_knovel2_databook_pdf_295_7EA6A9C5E6305BC86EFA38CCE58676BA.pdf#xml=http_ww0.knovel.com_knovel2_XML_highlight>.
- [30] RATNER, B. *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press, c2004, xii, 851 s. ISBN 0-12-582463-7
- [31] BOCCACCINI, A. Bioresorbable and bioactive polymer/Bioglass® composites with tailored pore structure for tissue engineering applications. *Composites Science and Technology* [online]. 2003, vol. 63, issue 16, s. 2417-2429 [cit. 2013-05-27]. DOI: 10.1016/S0266-3538(03)00275-6.
- [32] JOSHI, JAYR; PATEL, RONAK P. ROLE OF BIODEGRADABLE POLYMERS IN DRUG DELIVERY. *Int J Curr Pharm Res*, 4.4: 74-81.

- [33] SELL, Scott A., Patricia S. WOLFE, Koyal GARG, Jennifer M. MCCOOL, Isaac A. RODRIGUEZ a Gary L. BOWLIN. The Use of Natural Polymers in Tissue Engineering: A Focus on Electrospun Extracellular Matrix Analogues. *Polymers* [online]. 2010, roč. 2, č. 4, s. 522-553 [cit. 2013-03-19]. DOI: 10.3390/polym2040522. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2073-4360/2/4/522/>
- [34] Observing the Levels of Alignment and Organisation in Collagen Structures Using Atomic Force Microscopy by JPK Instruments. *Azonano* [online]. © 2013 [cit. 2013-04-25]. Dostupné z: <http://www.azonano.com/article.aspx?ArticleID=2267>
- [35] CROISIER, Florence, Christine JÉRÔME, S.V. NAIR, H. TAMURA, Isaac A. RODRIGUEZ a Gary L. BOWLIN. Chitosan-based biomaterials for tissue engineering: A Focus on Electrospun Extracellular Matrix Analogues. *European Polymer Journal* [online]. 2013, roč. 49, č. 4, s. 780-792 [cit. 2013-03-19]. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2012.12.009.
- [36] JAYAKUMAR, R., M. PRABAHARAN, S.V. NAIR, H. TAMURA, Isaac A. RODRIGUEZ a Gary L. BOWLIN. Novel chitin and chitosan nanofibers in biomedical applications: A Focus on Electrospun Extracellular Matrix Analogues. *Biotechnology Advances* [online]. 2010, roč. 28, č. 1, s. 142-150 [cit. 2013-03-24]. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2009.11.001. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0734975009001852>
- [37] KURITA, Keisuke, Chandra P. SHARMA, S.V. NAIR, H. TAMURA, Isaac A. RODRIGUEZ a Gary L. BOWLIN. Chitin and Chitosan: Functional Biopolymers from Marine Crustaceans. *Marine Biotechnology* [online]. 2006, roč. 8, č. 3, s. 203-226 [cit. 2013-03-24]. DOI: 10.1007/s10126-005-0097-5. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10126-005-0097-5>
- [38] SONIA, T.A., Chandra P. SHARMA, S.V. NAIR, H. TAMURA, Isaac A. RODRIGUEZ a Gary L. BOWLIN. An overview of natural polymers for oral insulin delivery: A Focus on Electrospun Extracellular Matrix Analogues. *Drug Discovery Today* [online]. 2012, roč. 17, č. 13-14, s. 784-792 [cit. 2013-03-24]. DOI: 10.1016/j.drudis.2012.03.019.
- [39] DAY, Anthony J, John K SHEEHAN, Jun SUN, Guocheng DU a Jian CHEN. Hyaluronan: polysaccharide chaos to protein organisation. *Current Opinion in Structural Biology*. 2001, roč. 11, č. 5, s. 617-622. DOI: 10.1016/S0959-440X(00)00256-6.
- [40] COLLINS, Maurice N., Colin BIRKINSHAW, Jun SUN, Guocheng DU a Jian CHEN. Application of a novel cavern volume controlled culture model to microbial hyaluronic acid production by batch culture of *Streptococcus zooepidemicus*. *Carbohydrate Polymers* [online]. 2013, roč. 92, č. 2, s. 1262-1279 [cit. 2013-03-24]. DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.10.028. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0144861712010478>
- [41] LIU, Long, Miao WANG, Jun SUN, Guocheng DU a Jian CHEN. Application of a novel cavern volume controlled culture model to microbial hyaluronic acid pro-

- duction by batch culture of *Streptococcus zooepidemicus*. *Biochemical Engineering Journal* [online]. 2010, roč. 48, č. 2, s. 141-147 [cit. 2013-03-30]. DOI: 10.1016/j.bej.2009.09.002. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1369703X09002897>
- [42] NEČAS, J., et al. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinarni Medicina*, 2008, 53.8: 397-411.
- [43] GEORGE, Meera, T. Emilia ABRAHAM, Jun SUN, Guocheng DU a Jian CHEN. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: Alginate and chitosan — a review. *Journal of Controlled Release* [online]. 2006, roč. 114, č. 1, s. 1-14 [cit. 2013-03-30]. DOI: 10.1016/j.jconrel.2006.04.017. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016836590600201X>
- [44] YANG, Ji-Sheng, Ying-Jian XIE, Wen HE, Guocheng DU a Jian CHEN. Research progress on chemical modification of alginate: A review. *Carbohydrate Polymers*. 2011, roč. 84, č. 1, s. 33-39. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.11.048.
- [45] PAWAR, Siddhesh N., Kevin J. EDGAR, Jun SUN, Guocheng DU a Jian CHEN. Alginate derivatization: A review of chemistry, properties and applications. *Biomaterials*. 2012, roč. 33, č. 11, s. 3279-3305. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.01.007.
- [46] ALBERTSSON, Ann-Christine. *Degradable aliphatic polyesters*. Berlin: Springer, c2002, viii, 179 s. ISBN 3-540-42249-8.
- [47] DAI, Weifeng, Jiayun ZHU, Aoyu SHANGGUAN, Meidong LANG a Jian CHEN. Synthesis, characterization and degradability of the comb-type poly(4-hydroxyl- ϵ -caprolactone-co- ϵ -caprolactone)-g-poly(l-lactide): A review. *European Polymer Journal* [online]. 2009, roč. 45, č. 6, s. 1659-1667 [cit. 2013-04-02]. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2009.03.010. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014305709001177>
- [48] MONTES DE OCA, H., I.M. WARD, Aoyu SHANGGUAN, Meidong LANG a Jian CHEN. Structure and mechanical properties of PGA crystals and fibres: A review. *Polymer* [online]. 2006, roč. 47, č. 20, s. 7070-7077 [cit. 2013-04-02]. DOI: 10.1016/j.polymer.2006.07.045. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0032386106008925>
- [49] WEI, X. W., G. GUO, C. Y. GONG, M. L. GOU a Zhi YONG QIAN. Chapter 12. Biodegradable Polymers: Research and Applications. [online]. s. 365 [cit. 2013-04-10]. DOI: 10.1039/9781849733458-00365. Dostupné z: <http://ebook.rsc.org/?DOI=10.1039/9781849733458-00365>
- [50] PILLAI, C. K. S. a C. P. SHARMA. Review Paper: Absorbable Polymeric Surgical Sutures. *Journal of Biomaterials Applications* [online]. 2010-11-29, roč. 25, č.

- 4, s. 291-366 [cit. 2013-04-10]. DOI: 10.1177/0885328210384890. Dostupné z: <http://jba.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0885328210384890>
- [51] ULERY, Bret D., Lakshmi S. NAIR a Cato T. LAURENCIN. Biomedical applications of biodegradable polymers. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics* [online]. 2011-06-15, roč. 49, č. 12, s. 832-864 [cit. 2013-04-10]. DOI: 10.1002/polb.22259. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/polb.22259>
- [52] VROMAN, Isabelle, Lan TIGHZERT a Cato T. LAURENCIN. Biodegradable Polymers. *Materials* [online]. 2009, roč. 2, č. 2, s. 307-344 [cit. 2013-04-12]. DOI: 10.3390/ma2020307. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/1996-1944/2/2/307/>
- [53] KUCHARCZYK, Pavel. *Kyselina mléčná a syntéza polylaktidu*. Bakalářská práce. Zlín: UTB 2008
- [54] GUPTA, Bhuvanesh, Nilesh REVAGADE a Jöns HILBORN. Poly(lactic acid) fiber: An overview. *Progress in Polymer Science* [online]. 2007, roč. 32, č. 4, s. 455-482 [cit. 2013-04-12]. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2007.01.005. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S007967000700007X>
- [55] NAIR, Lakshmi S., Cato T. LAURENCIN a Jöns HILBORN. Biodegradable polymers as biomaterials: An overview. *Progress in Polymer Science* [online]. 2007, roč. 32, č. 8-9, s. 762-798 [cit. 2013-04-15]. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079670007000664>
- [56] PILLA, SRIKANTH (2011). *Handbook of Bioplastics and Biocomposites Engineering Applications.. Wiley - Scrivener*. Online version available at: http://www.knovel.com/web/portal/browse/display?_EXT_KNOVEL_DISPLAY_bookid=4164&VerticalID=0
- [57] YU, LONG (2009). *Biodegradable Polymer Blends and Composites from Renewable Resources.. John Wiley & Sons*. Online version available at: http://www.knovel.com/web/portal/browse/display?_EXT_KNOVEL_DISPLAY_bookid=3348&VerticalID=0
- [58] SAN ROMÁN, María S., María J. HOLGADO, Beatriz SALINAS a Vicente RIVES. Drug release from layered double hydroxides and from their polylactic acid (PLA) nanocomposites: An overview. *Applied Clay Science* [online]. 2013, roč. 71, č. 6, s. 1-7 [cit. 2013-04-14]. DOI: 10.1016/j.clay.2012.10.014. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169131712002736>
- [59] D'AYALA, Giovanna Gomez, Emilia DI PACE, Paola LAURIENZO, Diletta PANTALENA, Elvira SOMMA a Maria Rossella NOBILE. Poly(ϵ -caprolactone) modified by functional groups: Preparation and chemical-physical investigation. *European Polymer Journal* [online]. 2009, roč. 45, č. 11, s. 3217-3229 [cit. 2013-04-20]. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2009.07.021. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014305709003279>

- [60] WOODRUFF, Maria Ann, Dietmar Werner HUTMACHER a C.T LAURENCIN. The return of a forgotten polymer—Polycaprolactone in the 21st century. *Progress in Polymer Science* [online]. 2010, roč. 35, č. 10, s. 1217-1256 [cit. 2013-04-20]. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2010.04.002. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079670010000419>
- [61] EICHHORN, S. J.; HEARLE, J.W.S.; JAFFE, M.; KIKUTANI, T. (2009). Handbook of Textile Fibre Structure, Volume 1 - Fundamentals and Manufactured Polymer Fibres.. *Woodhead Publishing*. Online version available at: http://www.knovel.com.proxy.k.utb.cz/web/portal/browse/display?_EXT_KNOVEL_DISPLAY_bookid=4365&VerticalID=0
- [62] BOLAND, Eugene D., Branch D. COLEMAN, Catherine P. BARNES, David G. SIMPSON, Gary E. WNEK a Gary L. BOWLIN. Electrospinning polydioxanone for biomedical applications: Preparation and chemical–physical investigation. *Acta Biomaterialia* [online]. 2005, roč. 1, č. 1, s. 115-123 [cit. 2013-04-24]. DOI: 10.1016/j.actbio.2004.09.003. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1742706104000078>
- [63] DANHIER, Fabienne, Eduardo ANSORENA, Joana M. SILVA, Régis COCO, Aude LE BRETON a Véronique PRÉAT. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications. *Journal of Controlled Release* [online]. 2012, roč. 161, č. 2, s. 505-522 [cit. 2013-04-24]. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.01.043. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365912000752>
- [64] MAKADIA, Hirenkumar K., Steven J. SIEGEL, Joana M. SILVA, Régis COCO, Aude LE BRETON a Véronique PRÉAT. Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier: An overview of biomedical applications. *Polymers* [online]. 2011, roč. 3, č. 4, s. 1377-1397 [cit. 2013-04-30]. DOI: 10.3390/polym3031377. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2073-4360/3/3/1377/>
- [65] HELLER, Jorge, John BARR, Steven Y NG, Khadija Schwach ABDELLAUOI a Robert GURNY. Poly(ortho esters): synthesis, characterization, properties and uses. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2002, roč. 54, č. 7, s. 1015-1039 [cit. 2013-03-13]. DOI: 10.1016/S0169-409X(02)00055-8. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X02000558>
- [66] HELLER, J, John BARR, Steven Y NG, Khadija Schwach ABDELLAUOI a Robert GURNY. Poly(ortho esters) â their development and some recent applications: synthesis, characterization, properties and uses. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* [online]. 2002, roč. 50, č. 1, s. 121-128 [cit. 2013-03-13]. DOI: 10.1016/S0939-6411(00)00085-0. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641100000850>

- [67] KUMAR, Neeraj, Robert S LANGER, Abraham J DOMB, C.T LAURENCIN a Robert GURNY. Polyanhydrides: an overview. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2002, roč. 54, č. 7, s. 889-910 [cit. 2013-03-24]. DOI: 10.1016/S0169-409X(02)00050-9. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X02000509>
- [68] KATTI, D.S, S LAKSHMI, R LANGER, C.T LAURENCIN a Robert GURNY. Toxicity, biodegradation and elimination of polyanhydrides: synthesis, characterization, properties and uses. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2002, roč. 54, č. 7, s. 933-961 [cit. 2013-04-24]. DOI: 10.1016/S0169-409X(02)00052-2. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X02000522>
- [69] GÖPFERICH, A, J TESSMAR, R LANGER, C.T LAURENCIN a Robert GURNY. Polyanhydride degradation and erosion: synthesis, characterization, properties and uses. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2002, roč. 54, č. 7, s. 911-931 [cit. 2013-05-01]. DOI: 10.1016/S0169-409X(02)00051-0. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X02000510>
- [70] LAKSHMI, S, D.S KATTI a C.T LAURENCIN. Biodegradable polyphosphazenes for drug delivery applications. *Advanced Drug Delivery Reviews* [online]. 2003, roč. 55, č. 4, s. 467-482 [cit. 2013-05-12]. DOI: 10.1016/S0169-409X(03)00039-5.
- [71] HONARKAR, Hengameh, Azam RAHIMI, Abraham J DOMB, C.T LAURENCIN a Robert GURNY. Applications of Inorganic Polymeric Materials, III: Polyphosphazenes. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly* [online]. 2007, roč. 138, č. 10, s. 923-933 [cit. 2013-05-11]. DOI: 10.1007/s00706-007-0705-3. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00706-007-0705-3>
- [72] PILLAI, C. K. S. a C. P. SHARMA. Review Paper: Absorbable Polymeric Surgical Sutures. *Journal of Biomaterials Applications* [online]. 2010-11-29, roč. 25, č. 4, s. 291-366 [cit. 2013-05-10]. DOI: 10.1177/0885328210384890. Dostupné z: <http://jba.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0885328210384890>
- [73] ALAGIRUSAMY, R.; DAS, A. (2010). Technical Textile Yarns - Industrial and Medical Applications.. *Woodhead Publishing*. Online version available at: http://www.knovel.com/web/portal/browse/display?_EXT_KNOVEL_DISPLAY_bookid=4346&VerticalID=0
- [74] Wound closure manual. *Suture Online* [online]. [cit. 2013-04-27]. Dostupné z: <http://www.sutureonline.com/wound-closure-manual>
- [75] THIEDE A, DIETZ U, *et al.* (2002). Clinical application--suture materials. *Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr* 119: 276-82.
- [76] LIU, C., Z. XIA a J.T. CZERNUSZKA. Design and Development of Three-Dimensional Scaffolds for Tissue Engineering. *Chemical Engineering Research and Design* [online]. 2007, roč. 85, č. 7, s. 1051-1064 [cit. 2013-05-08]. DOI: 10.1205/cherd06196. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0263876207731428>

- [77] 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, roč. 2011, s. 1-19 [cit. 2013-05-07]. DOI: 10.1155/2011/290602. Dostupné z: <http://www.hindawi.com/journals/ijps/2011/290602/>
- [78] SHOICHET, Molly S. Polymer Scaffolds for Biomaterials Applications. *Macromolecules* [online]. 2010-01-26, roč. 43, č. 2, s. 581-591 [cit. 2013-05-12]. DOI: 10.1021/ma901530r. Dostupné z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ma901530r>
- [79] RAFI SHAIK, Mahammad, Madhuri KORSAPATI a Dinakar PANATI. Polymers in Controlled Drug Delivery Systems. *International Journal of Pharma Science* [online]. 2012, roč. 2, č. 4 [cit. 2013-03-24]. 2320-6810. Dostupné z: <http://ijps.aizeonpublishers.net/content/2012/4/ijps112-116.pdf>
- [80] Drug release mechanism and kinetics. *Slideshare* [online]. © 2013 [cit. 2013-05-15]. Dostupné z: <http://www.slideshare.net/vamsikrishnareddy57/drug-release-mechanism-and-kinetics>
- [81] ZAHEDI, Payam, Iraj REZAEIAN, Seyed-Omid RANAIEI-SIADAT, Seyed-Hassan JAFARI a Pitt SUPAPHOL. A review on wound dressings with an emphasis on electrospun nanofibrous polymeric bandages. *Polymers for Advanced Technologies* [online]. 2009, [cit. 2013-05-15]. DOI: 10.1002/pat.1625. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/pat.1625>
- [82] Wound Dressing Selection: Types and Usage. WOUND SOURCE [online]. © 2008-2013 [cit. 2013-05-10]. Dostupné z: <http://www.woundsource.com/blog/wound-dressing-selection-types-and-usage>
- [83] MOHAMED-HASHEM, I. K.; MITCHELL, D. A. Resorbable implants (plates and screws) in orthognathic surgery. *Journal of orthodontics*, 2000, roč.27, č.2, s 198. Dostupné z: <http://jorthod.maneyjournals.org/content/27/2/198.full.pdf+html>
- [84] KONTAKIS, George M., et al. Bioabsorbable materials in orthopaedics. *Acta orthopaedica belgica*, 2007, roč. 73, č. 2, s 159. Dostupné z: <http://www.actaorthopaedicabelgica.be/acta/download/2007-2/02-Kontakis%20et%20al.pdf>
- [85] *Bone Plates* [online]. [cit. 2013-05-10]. Dostupné z: http://webdocs.cs.ualberta.ca/~database/MEMS/sma_mems/bone.html
- [86] Patient Information Spine. *INION* [online]. [cit. 2013-05-13]. Dostupné z: http://www.inion.com/patienteducation/Spine/en_GB/Patient_education_spine/

- [87] GOZZELINO, Giuseppe, Antonio Giovanni DELL' AQUILA a Diana ROMERO. Hygienic coatings by UV curing of diacrylic oligomers with added triclosan. *Journal of Coatings Technology and Research* [online]. 2010, roč. 7, č. 2, s. 167-173 [cit. 2013-05-20]. DOI: 10.1007/s11998-009-9187-z.
- [88] Safil Absorbable. *AESCUPAL* [online]. © 2013 [cit. 2013-03-31]. Dostupné z: <http://www.aesculapusa.com/default.aspx?pageid=1243>
- [89] POLYSORB. *COVIDIEN* [online]. © 2012 [cit. 2013-03-31]. Dostupné z: <http://www.syneture.com/syneture/pagebuilder.aspx?topicID=285>
- [90] Polysorb. *COVIDIEN* [online]. © 2008 [cit. 2013-03-31]. Dostupné z: http://medtechnol.ru/documents/POLYSORB_ENG.pdf
- [91] ETHIBOND EXCEL™ Polyester Suture. *ETHICON* [online]. © 2010-2013 [cit. 2013-03-31]. Dostupné z: <http://www.ethicon.com/healthcare-professionals/products/wound-closure/ethibond-excel-polyester>
- [92] KLOUDA, Pavel. *Moderní analytické metody*. 2., upr. a dopl. vyd. Ostrava: Pavel Klouda, 2003, 132 s. ISBN 80-86369-07-2.
- [93] Elektronová mikroskopie. [online]. © 2001 [cit. 2013-05-18]. Dostupné z: <http://www.paru.cas.cz/lem/book/>
- [94] ŠILHÁNKOVÁ, Ludmila. *Mikrobiologie pro potravináře a biotechnology*. Vyd. 3. [i.e. 4.], opr. a dopl., v nakl. Academia 1. vyd. [i.e. 2. vyd.]. Praha: Academia, 2008, 363 s. ISBN 978-80-200-1703-1.
- [95] SCHINDLER, Jiří. *Mikrobiologie: pro studenty zdravotnických oborů*. 1. vyd. Praha: Grada, 2010, 223 s. ISBN 978-80-247-3170-4.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

IPUC – International Union of Pure and applied Chemistry

PE – Polyetylen

PVC – Polyvinyl chlorid

PS – Polystyren

PMMA – Polymethylmetakrylát

PA 6 – Polyamid 6

PA 12 – Polyamid 12

CS – Chitosan

HK – Kyselina hyaluronová

PGA – Kyselina polyglykolová; (polyglykolid)

PLA – Kyselina polymléšná; (polylaktid)

T_g – Teplota skelného přechodu

T_m – Teplota tání

ROP – Ring Opening Polymerazation (polymerace otevíráním cyklů)

PCL – Poly(ϵ -kaprolakton)

PDO – Polydioxanon

PLGA – Poly(laktid-glykolid)

POE – Polyorthoestery

HPLC – Vysoce účinná kapalinová chromatografie

SC – Staphylococcus aureus

EC – Escherichia coli

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1 Základní dělení polymerů [2]	12
Obr. 2 Lineární struktura polymeru	14
Obr. 3 Větvená struktura.....	14
Obr. 4 Síťovaná struktura	14
Obr. 5 Schéma hydrolytické degradace [23]	20
Obr. 6 Heterogenní a homogenní eroze [28]	21
Obr. 7 Vznik kolagenního vlákna [34]	23
Obr. 8 Chemická struktura chitosanu	23
Obr. 9 Kyselina Hyaluronová	24
Obr. 10 Struktura alginátu	25
Obr. 11 Chemická struktura PGA a glykolidu.....	26
Obr. 12 Struktura PLA a monomeru.....	27
Obr. 13 Stereoisomery laktidu	27
Obr. 14 Chemická struktura PCL a ϵ -kaprolatanu.....	29
Obr. 15 Struktura PDO	30
Obr. 16 Struktura PLGA	30
Obr. 17 Chemická struktura POE I, II, III a IV	31
Obr. 18 Struktura polyanhydridu	32
Obr. 19 Monomery pro syntézu polyanhydridů.....	33
Obr. 20 Příprava polyfosfazenů	35
Obr. 21 Chemická struktura polyfosfazenu s boční skupinou typu amino esteru kyseliny a imidazolu.....	36
Obr. 22 Chemická struktura polyfosfazenů se substituenty, glukóza; glycerol a α - hydroxy ester.	37
Obr. 23 Snímek ze skenovacího elektronového mikroskopu PLGA porézního (vlevo) a vláknitého (vpravo) lešení [78].....	39
Obr. 24 Mechanismy uvolňování léčiv [25]	40
Obr. 25 Fixační pomůcka Inion S-1 [86].....	43
Obr. 26 Různé tvary fixačních chirurgických pomůcek [83]	43
Obr. 27 Struktura IRGASANU.....	46
Obr. 28 Obecné schéma kapalinového chromatografu.....	50
Obr. 29 Schéma skenovacího elektronového mikroskopu.....	50

Obr. 30 Snímek z elektronového mikroskopu (povrch), materiál Vicryl Plus Antimicrobial.....	54
Obr. 31 Snímek elektronového mikroskopu (řez); materiál Vicryl Plus Antimicrobial.....	54
Obr. 32 Snímek z elektronového mikroskopu (povrch); materiál Vicryl Plus	55
Obr. 33 Snímek z elektronového mikroskopu (řez); materiál Vicryl Plus	55
Obr. 34 Snímek z elektronového mikroskopu (povrch); Polysorb	55
Obr. 35 Snímek z elektronového mikroskopu (řez); materiál Polysorb	55
Obr. 36 Snímek z elektronového mikroskopu (povrch); materiál Safil.....	56
Obr. 37 Snímek z elektronového mikroskopu (řez); materiál Safil.....	56
Obr. 38 Snímek z elektronového mikroskopu (povrch); materiál Ethicon.....	56
Obr. 39 Snímek z elektronového mikroskopu (řez); materiál Ethicon.....	56
Obr. 40 Snímek z Antimikrobiálního difúzního testu; materiál Vicryl Plus	57
Obr. 41 Snímek z Antimikrobiálního difúzního testu; materiál Vicryl Plus	57
Obr. 42 Snímek z Antimikrobiálního difúzního testu; materiál Vicryl Plus Antimicrobial.....	57
Obr. 43 Snímek z Antimikrobiálního difúzního testu; materiál Vicryl Plus Antimicrobial.....	57

SEZNAM TABULEK

Tab. 1 Mechanické vlastnosti PGA	27
Tab. 2 Tabulka mechanických vlastností L-PLA a DL-PLA	28
Tab. 3 Mechanické vlastnosti PDO	30
Tab. 4 Mechanické vlastnosti DL-PLA/PGA v poměru 50:50 a 75:25	31
Tab. 5 Vztah mezi strukturou a vlastnostmi některých polyfosfazenů.....	36
Tab. 6 Výsledné koncentrace IRGASANU ve sledovaném vzorku	54

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 UV spektrum Irgasanu.....	52
Graf 2 Chromatogramy extraktů ze studovaných vzorků a čistého Irgasanu (220 nm).	52
Graf 3 Kalibrační křivka pro Irgasan v ethanolu při 220 nm.....	53