

Polymerní biomateriály pro medicínální aplikace

Aleš Otáhal

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: **Aleš OTÁHAL**
Osobní číslo: **T10859**
Studijní program: **B2808 Chemie a technologie materiálů**
Studijní obor: **Polymerní materiály a technologie**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Polymerní biomateriály pro medicínální aplikace**

Zásady pro vypracování:

- 1) Zpracujte přehled dosavadního stavu poznání v oblasti polymerních biomateriálů. Dále se zaměřte na vlastní využití těchto materiálů ve zdravotnictví a to jak v běžných tak pokročilých aplikacích.
- 2) V rámci experimentální práce se zaměřte na kvantitativní analytické stanovení antibakteriální přísady, stříbra, ve zdravotnických prostředcích sloužících pro krytí a hojení ran. Vyberte komerčně dostupné produkty a množství stříbra se pokuste detekovat metodou atomové absorpční spektrometrie, kterou definujete a optimalizujete.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

1) DAVIS, J.R. Handbook of materials for medical device. ASM International, 2003, ISBN: 0-87170-790-X

2) RATTNER, B.D., HOFMAN, A. S., SCHOEN, F. J., LEMONS, J. E. Biomaterials Science- An introduction to Materials in Medicine. Academic press, ISBN: 9780123746269

3) Jagur-Grodzinski, J. Polymers for tissue engineering, medical devices, and regenerative medicine. Concise general review of recent studies. Polymers for advanced Technologies. 2006, 17, p. 395-418

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

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 užit 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, považuji se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně, 19.5.2013


.....

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

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

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

²⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:

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

³⁾ zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní dílo:

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

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

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělků 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 přihlédne k výši výdělků dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

ABSTRAKT

Předkládaná práce je věnována polymerním biomateriálům používaných ve zdravotnických aplikacích. V první kapitole jsou stručně popsány typy biomateriálů v dnešní době běžně dostupných. Další kapitoly se pak zabývají konkrétními polymery využívaných v medicínských aplikacích spolu s popisem jejich základních vlastností a aplikací. Pozornost je věnována také tzv. biokompozitům a nanostrukturovaným biomateriálům a jejich využití v lékařství. V závěru teoretické části jsou shrnuty základní poznatky věnované sterilizaci a antimikrobiální úpravě těchto produktů. Praktická část se zabývá studiem vybraných komerčně dostupných krycích materiálů obsahujících antibakteriální látku – stříbro. V jednotlivých produktech byla stanovena koncentrace tohoto prvku metodami ED-XRF a AAS.

Klíčová slova: polymerní biomateriály, aplikace polymerů v medicíně, antibakteriální stříbro.

ABSTRACT

The present work deals with polymeric biomaterials used in medical applications. In the first chapter, common types of biomaterials are briefly described. Other chapters summarized the specific polymers used in medical applications along with description of their basic properties and applications. Attention is also paid to description of biocomposites and nanostructured biomaterials as well as their utilization in the area of medicine. At the end of the theoretical part the basic knowledge about sterilization and antimicrobial treatment are discussed. The practical part of this work deals with the study of selected commercially available products used as wound dressing, which contain antibacterial substance - silver. It's concentration in these products was determined by the methods ED - XRF and AAS.

Keywords: polymeric biomaterials, applications of polymers in medicine, antibacterial silver.

Děkuji svému vedoucímu bakalářské práce Ing. Pavlu Kucharczykovi za odborné vedení v laboratořích, za užitečné rady při psaní této práce a za jeho trpělivost během naší spolupráce.

Dále bych chtěl poděkovat Ing. Gabriele Jandíkové za spolupráci v laboratořích při provádění praktické části.

Velké poděkování patří také mé rodině a mým blízkým za podporu a pomoc během celého studia, za vytváření příjemného zázemí a za poskytnutí finanční podpory, bez těchto aspektů by to jinak nešlo.

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

Ve Zlíně, 29.5.2013.

.....

Aleš Otáhal

OBSAH

ÚVOD.....	10
I. TEORETICKÁ ČÁST	11
1 BIOMATERIÁLY	12
1.1 VYMEZENÍ ZÁKLADNÍCH POJMŮ A POŽADAVKŮ NA BIOMATERIÁLY	12
1.2 ROZDĚLENÍ BIOMATERIÁLŮ	14
1.2.1 KOVY A JEJICH SLITINY	14
1.2.2 POLYMERY	14
1.2.3 KERAMIKA	15
1.2.4 KOMPOZITY.....	15
1.3 MEDICINÁLNÍ APLIKACE BIOMATERIÁLŮ	15
1.4 POLYMERY	17
1.4.1 OBECNÉ ROZDĚLENÍ POLYMERŮ	17
1.4.2 RESORBOVATELNÉ POLYMERY	19
1.4.3 NERESORBOVATELNÉ POLYMERY	20
2 POLYMERNÍ BIOMATERIÁLY VE ZDRAVOTNICTVÍ.....	21
2.1 POLYETYLEN (PE).....	21
2.2 POLYPROPYLEN (PP)	23
2.3 POLYTETRAFLUORETYLEN (PTFE).....	24
2.4 POLY(ÉTER ÉTER KETON) (PEEK)	24
2.5 POLYSTYREN (PS)	25
2.6 ORGANOKŘEMIČITÉ SLOUČENINY.....	26
2.7 POLYMETYLMETAKRYLÁT (PMMA).....	27
2.8 POLYAKRYLONITRIL (PAN)	27
2.9 HYDROGELY	28
2.10 POLYVINYLCHLORID (PVC)	29
2.11 POLYVINYLALKOHOL (PVAL).....	30
2.12 POLYAMIDY (PA).....	31
2.13 POLYETYLENTEREFTALÁT (PET).....	32
2.14 POLYURETANY (PUR)	33
2.15 BIORESORBOVATELNÉ POLYMERNÍ MATERIÁLY	34
2.15.1 KYSELINA POLYMLÉČNÁ (PLA).....	34
2.15.2 POLYDIOXANON (PDO)	36
2.16 BIOPOLYMERY	37
2.16.1 CELULÓZA	37
2.16.2 CHITOSAN.....	38
2.16.3 KOLAGEN.....	39
3 BIOKOMPOZITY	40
4 NANOAPLIKACE POLYMERNÍCH BIOMATERIÁLŮ	44

4.1	NANOSCAFFOLDY (NANOLEŠENÍ)	44
4.2	NOSIČE LÉČIV (DRUG DELIVER SYSTEMS)	46
5	DALŠÍ VLASTNOSTI POLYMERNÍCH BIOMATERIÁLŮ	48
5.1	STERILIZACE	48
5.2	ANTIMIKROBIÁLNÍ PŘÍSADY	49
II.	PRAKTICKÁ ČÁST	52
6	CÍLE PRÁCE	53
7	POPIS POUŽITÝCH VZORKŮ	54
7.1	POUŽITÉ METODY	57
8	VÝSLEDKY A DISKUZE	62
8.1	KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ ELEMENTÁRNÍ ANALÝZA METODOU ED-XRF	62
8.2	KVANTITATIVNÍ STANOVENÍ STRĚBRA METODOU AAS	65
	ZÁVĚR	67
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	68
	SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK	78
	SEZNAM OBRÁZKŮ	81
	SEZNAM TABULEK	83

ÚVOD

Polymerní materiály jsou v oblasti medicínálních aplikací již zcela běžnou záležitostí. Oproti jiným tradičním materiálům jako například kovy a keramika vynikají svou lehkostí, tažností, snadnou zpracovatelností a mnohdy i cenou. Díky své výborné biokompatibilitě a inertnosti se uplatňují právě tam, kde produkt přichází do styku s živým organismem.

Dá se říci, že prakticky všechny polymery, které známe z běžného života lze uplatnit i ve zdravotnictví. Některé však musí být speciálně upraveny, např. PVC nesmí obsahovat některé typy změkčovadel. Z konstrukčních polymerů, které se uplatňují v medicínálních aplikacích je to pak zejména UHMWPE a PEEK, které se využívají například pro konstrukci některých implantátů. Ze skupiny bioresorbovatelných, tedy těch, které se dokážou v těle zcela rozložit, se používá zejména polylaktid, a to pro své výborné mechanické a degradační vlastnosti. Z této skupiny nachází uplatnění i polydioxanon ve formě vstřebatelných šicích materiálů. Mezi přírodní polymery aplikované v lékařství pak můžeme zahrnout hlavně kolagen ve formě krycích materiálů nebo šicích vláken.

Speciálním příkladem využití polymerů, a to nejen v medicíně, jsou kompozitní a nanostrukturované systémy. První zmíněné jsou speciální materiály, které kombinují vlastnosti polymeru a plniva (minerální, organické). Materiály vynikají hlavně lehkostí a mechanickou silou. Nanostrukturované systémy jsou používány hlavně v oblasti tkáňového inženýrství, kde slouží jako porézní podpory pro růst a šíření buněk.

Cílem teoretické části této práce bylo shrnout dosavadní stav poznání v oblasti polymerních biomateriálů se zaměřením na jejich vlastnosti a aplikace, a to jak běžné, tak i pokročilé. Experimentální část se zabývá elementární analýzou komerčních produktů pro krytí a podporu hojení ran obsahujících antibakteriální přísadu – stříbro. Stanovení koncentrace tohoto prvku bylo provedeno metodami energiově disperzní rentgenové fluorescenční analýzy (ED-XRF) a atomové absorpční spektroskopie (AAS).

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 BIOMATERIÁLY

Během posledních několika desetiletí byl učiněn velký pokrok v lékařských a farmaceutických odvětvích po celém světě. Je také známo, že tento vývoj přímo souvisí s objevením nových druhů materiálů označovaných pojmem biomateriály.

Existuje několik definic tohoto pojmu, které se od sebe významně neliší a jsou všeobecně akceptovány. Zde jsou uvedeny některé z nich:

„Biomateriály jsou neživotaschopné materiály používané ve zdravotnictví, které jsou určeny k interakci s biologickými systémy“ [1].

„Biomateriály jsou látky navrženy tak, aby sloužili k interakci s živými systémy, ať už samostatně nebo jako součást komplexního systému“ [2].

„Biomateriály můžou být klasifikovány jako přírodní nebo syntetické materiály určené rozšířit, nahradit, opravit nebo regenerovat orgány, tkáň nebo buňky“ [3].

Pod pojmem biomateriály si tedy můžeme představit všechny materiály používané na výrobu zařízení nahrazujících část nebo funkci lidského těla. Biomateriály se buď uměle syntetizují, nebo se získávají přírodní cestou (např. kolagen). Tyto látky přicházejí do přímého kontaktu s živou tkání a fyziologickým prostředím, proto jsou na ně kladeny mnohem vyšší nároky než na materiály, které jsou ve styku s organismem přes definovanou bariéru (např. kůži) [4].

Uměle připravené biomateriály, které mají široké spektrum vlastností, se v praxi používají pro náhrady nemocné, poškozené nebo nevyvinuté části skeletu, pro náhrady chybějících částí těla nebo pro opravu vrozených a patologických deformací [5]. Biomateriály a zdravotnické prostředky z nich vyrobené se běžně používají jako protézy v kardiovaskulární, ortopedické, zubní, oční a rekonstrukční chirurgii, dále jako chirurgické šicí materiály, bioadheziva a zařízení pro kontrolované uvolňování léčiv [1].

1.1 Vymezení základních pojmů a požadavků na biomateriály

Jak již bylo zmíněno v předchozí kapitole, vzhledem k použití biomateriálů v přímém kontaktu s živými organizmy, je jasné, že nároky na ně kladené, jsou mnohem vyšší, než u materiálů pro řekněme běžné aplikace [6].

Obecné požadavky na biomateriály:

- Materiál musí být biokompatibilní a biostabilní.
- Životnost by měla být úměrná danému použití.
- Musí být schopen snášet vysoké a proměnlivé napětí během aplikace (musí mít dostatečné mechanické vlastnosti).
- Materiál by měl mít odpovídající permeabilitu a zpracovatelnost.

Je-li daný biomateriál konstruován jako degradabilní, pak musí navíc splňovat další podmínky jako:

- Změna vlastností s postupnou degradací materiálu by měla být předvídatelná.
- Doba degradace musí odpovídat době léčby nebo regenerace.
- Produkty vznikající během degradace materiálu musí být neškodné a být odstranitelné z organismu, např. bioresorbci [7].

Biokompatibilita

Schopnost materiálu vyvolávat přijatelnou odezvu hostitele při dané specifické aplikaci [8]. Biokompatibilita není jednoznačně popsaná vlastnost, ale širší pojem, který může být definován jako vzájemná snášenlivost umělých implantátů s hostitelskou tkání, kde biokompatibilní materiál nebudí žádnou patologickou odezvu. Zjednodušeně se dá říct, že se jedná o látkovou snášenlivost materiálů v biologickém prostředí [9].

Biostabilita (biostabilní materiály)

Schopnost materiálu udržet jeho fyzikální a mechanickou celistvost po implantaci do živé tkáně [10].

Degradabilita (degradace)

Nežádoucí změna vlastností (změna molekulové hmotnosti, či struktury) materiálu, v závislosti na čase. Degradují i polymerní materiály, které jsou aplikovány do živého organismu vlivem agresivního živého prostředí.

- Biodegradace - biologický rozklad, který je speciálním případem fyzikální a chemické degradace, při které dochází k rozpadu dané látky působením biologických činitelů. Při biodegradaci dochází ke zjednodušení a rozpadu původních struktur, které mohou, ale nemusí být biokompatibilní [4].

- Bioabsorbce – proces, při kterém dochází k biodegradaci a následnému vstřebání rozložených částí polymeru do těla. Tyto produkty jsou eliminovány přirozenou cestou, tzn. buď jednoduchou filtrací, nebo přirozeným metabolismem [11].

Bioaktivita

Schopnost materiálu vyvolat specifickou biologickou odpověď na rozhraní materiálu, což má za následek vytvoření vazby mezi tkání a materiálem [12].

1.2 ROZDĚLENÍ BIOMATERIÁLŮ

1.2.1 Kovy a jejich slitiny

Kovy jsou nejrozšířeněji používané materiály pro nosné implantáty. Mezi kovové implantáty patří dráty nebo šrouby k zafixování zlomeniny, totální kloubní náhrady (umělé klouby) pro kyčle, kolena, ramena nebo kotníky. Kovové implantáty se také používají v obličejové a kardiovaskulární chirurgii a jako zubní materiály. Ačkoliv mnoho kovů a jejich slitin je používáno na medicíně, nejpoužívanější je nerezová ocel, čistý titan nebo slitiny titanu a kobaltu [13].

Výhodou kovových biomateriálů je dobrá pevnost, kujnost a tuhost. Naopak nevýhodou je jejich náchylnost vůči korozi, velká hustota a horší opracovatelnost [4].

1.2.2 Polymery

Jsou to materiály, které nabízí největší všestrannost ve vlastnostech a zpracování mezi všemi biomateriály. V medicíně je využíváno širokého spektra polymerů. Používají se v oční a neurologické chirurgii, dále jako obličejové protézy, tracheální výztuže, části jater nebo ledvin, srdeční komponenty, umělé čelisti a kyčelní nebo kolenní klouby. Použití se našlo i u dočasných terapií, jako je hemodialýza, angioplastika, elektrochirurgie a k léčení ran [13].

Velkou výhodou polymerů je dobrá elasticita a snadná výroba. Mezi nevýhody patří nízká pevnost, deformace časem a degradace [4]. Tento typ biomateriálů bude podrobně popsán v dalších kapitolách této práce.

1.2.3 Keramika

Keramika je anorganická nekovová pevná látka, připravená z práškových materiálů a má krystalickou strukturu tvořenou ze sloučenin kovových a nekovových prvků jako je hliník (Al_2O_3), vápník (CaO) nebo křemík a dusík (Si_3N_4). Atomy keramických materiálů jsou drženy pohromadě chemickou vazbou, nejčastěji kovalentní a iontovou [14]. Má širokou škálu použití jako materiál v zubním lékařství, a to na korunky, cementy a umělé chrupy. Nicméně jejich použití v jiném odvětví biomedicíny není tak rozsáhlé v porovnání s polymery nebo kovy. Špatná lomová houževnatost keramiky vážně omezuje její využití pro nosné aplikace. Některé keramické materiály jsou používány pro kloubní náhrady a na opravu nebo zvětšení kostí [13].

Její výhodou je vysoká biokompatibilita, pevnost v tahu a odolnost proti korozi, ale nevýhodou je křehkost, pevnost v tlaku a nízká elasticita [4].

1.2.4 Kompozity

Kompozitní materiály se skládají ze dvou a více různých materiálů a fází, které jsou kombinovány s cílem zlepšit fyzikální, mechanické nebo biologické vlastnosti. Struktury kompozitů jsou navrženy tak, aby splňovaly velmi specifické požadavky jako například vysokou pevnost nebo tuhost.

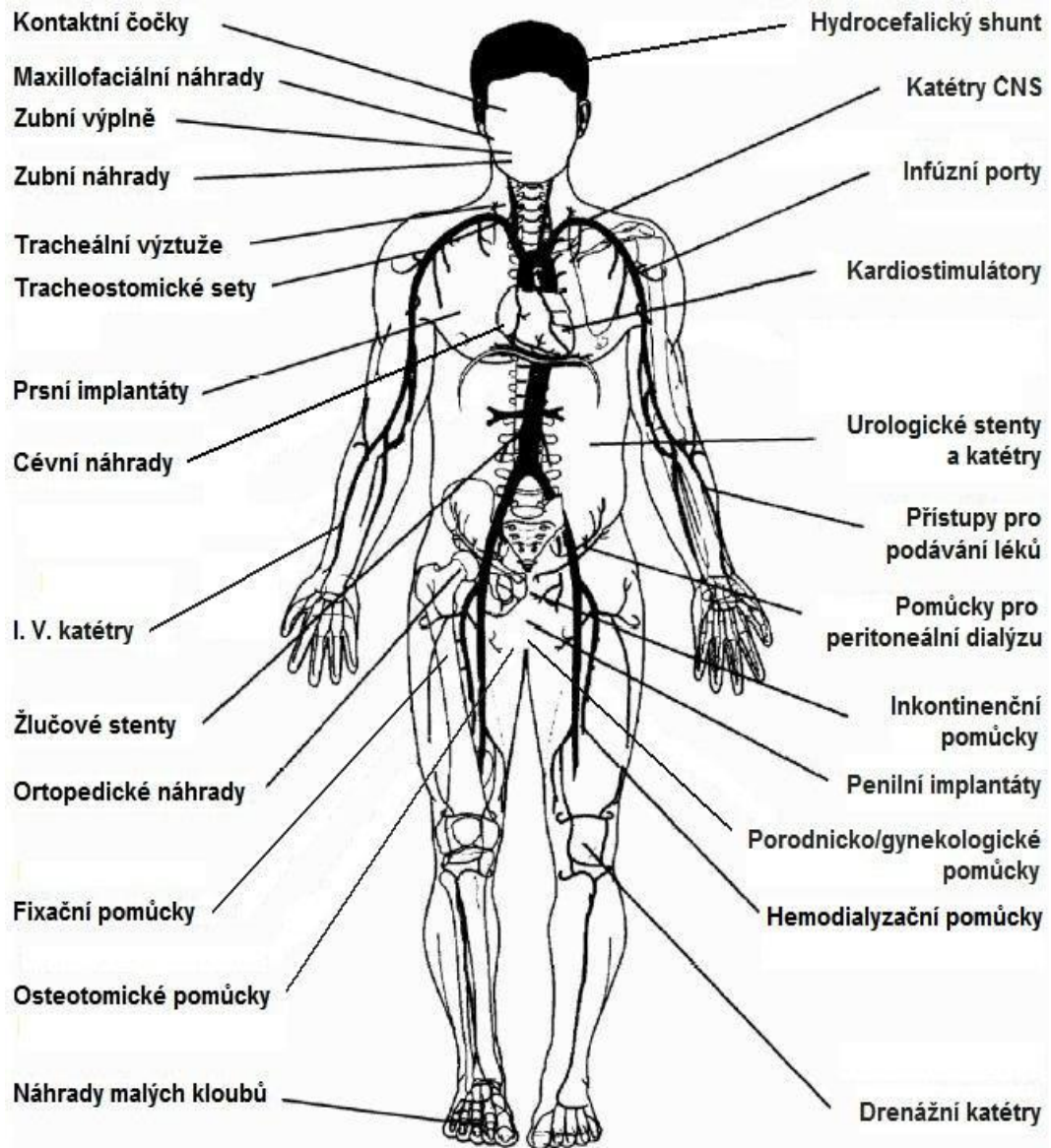
V lékařské technologii se kompozitní materiál skládá především z polymerní matrice a vláken, sloužících jako vyztužující fáze. Místo vláken lze však také použít např. inorganické látky v závislosti na tom, jakých finálních vlastností je potřeba dosáhnout.

Pro použití v ortopedii a traumatologii jsou kompozitní materiály zajímavé zejména kvůli jejich nízké hmotnosti a schopnosti nepropouštět rentgenové záření [15].

Výhodou kompozitních materiálů je výroba na míru či vysoká pevnost, naopak nevýhodou je někdy obtížná a nákladná produkce [4].

1.3 Medicinální aplikace biomateriálů

Pod pojmem medicinální aplikace si můžeme představit všechny aplikace biomateriálů související s člověkem. V současné době se biomateriály velmi hojně využívají a možnosti jejich aplikací stále rostou díky rozvoji úprav stávajících látek a objevu nových materiálů. Na obrázku 1 je uveden stručný přehled použití materiálů v lidském organismu [4].



Obrázek 1 - Použití biomateriálů [4]

Vysvětlení některých pojmů u obrázku č. 1 [4]:

- *Hydrocefalický shunt* – ventil, který odvádí přebytečný mozkomíšni mok do jiné části těla, kde může být vstřebán
- *Katétra* – trubička nebo hadička, která může být doplněná o další přístroje k vyšetřování, zavádění implantátů, vyprazdňování nebo vyplachování tělesných dutin
- *Katétry CNS* – katétry pro centrální nervový systém, jako je mozek a mícha
- *Maxillofaciální náhrady* – náhrady horní čelisti nebo tváře
- *Tracheální výztuže* – implantáty průdušnice, např. stenty nebo kanyly
- *Tracheostomické sety* – zařízení potřebné pro tvorbu umělého otvoru v průdušnici

- *I. V. katétry* – nitrožilní katétry
- *Osteotomické pomůcky* – osteotomie znamená protěti kostí, nejčastěji pilou; pomůcky k úpravě osové odchylky, prodloužení nebo zkrácení kostí, např. šrouby
- *Inkontinenční pomůcky* – při nedostatečné činnosti svěračů (únik moči nebo stolice)
- *Drenážní katétry* – odvádějí sekret nebo tělesné tekutiny z rány či tělesné dutiny dlahy, dráty, hřeby
- *Pomůcky pro peritoneální dialýzu* – stále zavedené katétry do břišní dutiny, jimiž se napouští a vypouští dialyzační roztok při peritoneální dialýze, dochází tedy k čištění krve při selhání ledvin

1.4 Polymery

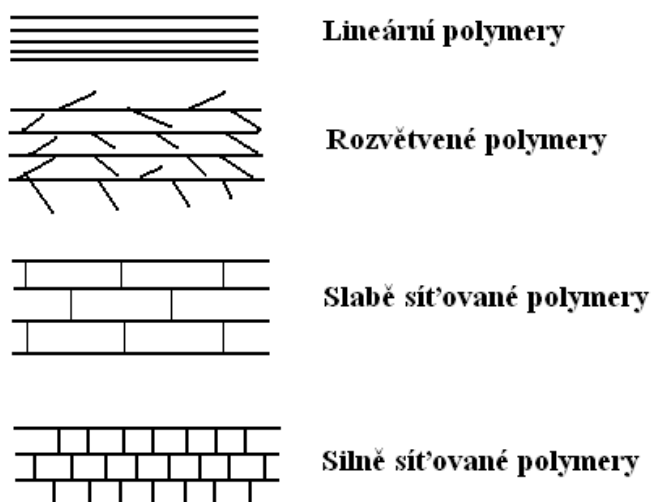
Polymery jsou látky, tvořené makromolekulami, pro které je charakteristické mnohonásobné opakování jednoho nebo více druhů atomů nebo skupin atomů (merů) navzájem spojených ve velkém počtu.

poly = mnoho; meros = část; monos = jediný; oligo = několik

Mery jsou pozůstatky ze spojujících se výchozích molekul – monomerů. Látka tvořená jen několika konstitučními jednotkami (mery) se nazývá *oligomer* a velké množství opakujících se konstitučních jednotek se označuje jako *polymer* [16].

1.4.1 Obecné rozdělení polymerů

Obecně lze polymery dělit podle mnoha charakteristik jako např. chemická povaha (polyestery, polyamidy, aj.), nadmolekulární struktura (amorfní, semikrystalický), struktura řetězce (lineární, větvený, síťovaný – viz. Obrázek 2), původ (přírodní, syntetický) a našla by se i celá řada jiných kritérií pro rozdělení.



Obrázek 2 - Tvary makromolekul [17]

Amorfní polymer

Řetězce se nacházejí ve zcela nahodilých konformacích, které jsou z energetických důvodů svinuty do tvaru statistických klubek. Nejsou schopny se vzájemně pravidelně uspořádat v prostoru a ani vytvořit pravidelnou strukturu.

Semi-krystalické polymery

Řetězce jsou schopny se pravidelně ukládat v prostoru a vytvářet určité struktury podobné nízkomolekulárním krystalickým látkám. U semi-krystalických polymerů vždy nacházíme fázi amorfní i krystalickou, které jsou navzájem různě rozloženy. Při nízkém obsahu krystalického podílu se vytvářejí shluky částí řetězců rovnoběžně orientované, které jakoby „plavou“ v amorfní fázi. Při vyšším nebo vysokém obsahu krystalické fáze pozorujeme vznik krystalických, plošných útvarů, které nazýváme lamely [18].

Jedno ze základních rozdělení polymerů je na **přírodní a syntetické**. Syntetické se dále dělí na elastomery, termoplasty a reaktoplasty.

Přírodní polymery

Jsou výchozími látkami pro výrobu biodegradabilních výrobků. Mezi přírodní polymery řadíme látky polymerního charakteru, které se vyskytují v přírodě v živých organismech. Biopolymery mají na rozdíl od syntetických polymerů jasně definovanou délku molekuly,

vyznačují se pravidelnou stavbou z několika přesně definovaných základních jednotek a také mají přesně definované prostorové uspořádání [19].

Existují čtyři hlavní typy [20]:

- kaučuky (suchý kaučuk, uzený kaučuk, světlá krepa)
- polysacharidy (celulóza, škrob, amyulóza)
- bílkoviny (kolagen, kasein, keratin, myosin)
- nukleové kyseliny (ribonukleová a deoxyribonukleová)

Syntetické polymery

Polymery označované jako syntetické se v přírodě nevyskytují, ale vznikají činností člověka. Jsou vyrobeny chemickou syntézou [20]. Jejich výhodou je širší spektrum uplatnění. Na rozdíl od přírodních polymerů můžeme jejich vlastnosti modifikovat tak, aby vyhovovaly požadavkům určité aplikace. K výrobě a ke zpracování můžeme využít velkého množství technologií [4].

Dělíme je na [21]:

- *termoplasty*: působením tepla měknou a lze je opakovaně roztavit a ochlazením převést zpět do tuhého stavu; např.: PE, PP, PS, PTFE, PVC, PMMA, PEEK, PEOX, PET
- *reaktoplasty*: zahříváním nevratně přecházejí do nerozpustného a netavitelného stavu, dříve označovány jako termosety; např.: PUR, fenoplasty, aminoplasty, pryskyřice
- *elastomery (kaučuky)*: polymery, které rychle obnovují původní tvar a rozměry, které měly před deformací malým napětím; např.: IR, SBR, BR, CR, EPM, NBR

Z hlediska polymerních biomateriálů, tedy polymerů využívaných v medicíně v přímém kontaktu s živým organismem se často setkáváme s dělením na tzv. resorbovatelné a neresorbovatelné.

1.4.2 Resorbovatelné polymery

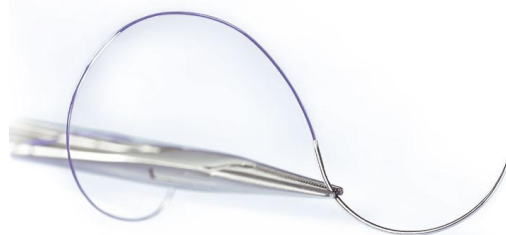
Stejně jako u ostatních typů biomateriálů, které se používají v lékařství, musí i tyto splňovat několik biologických a technických požadavků. Produkty z nich by měly udržovat přiměřené mechanické vlastnosti *in vivo* po požadovanou dobu a rozkládat se v efektivní míře.

Degradace neboli rozklad implantátu se projeví rozkladem na menší části, ztrátou pevnosti a snížením molekulové hmotnosti polymeru. Rychlost rozkladu a tkáňové reakce jsou silně ovlivněny chemickým složením materiálu a do určité míry i mechanickými vlastnostmi. Prostředky vyrobené z bioresorbovatelných polymerů mohou překonat problémy spojené s kovovými materiály, jako jsou namáhání materiálu, nutnost odstranění materiálu, sklon ke korozi, opotřebení a tvoření nánosu. Bioresorbovatelné polymery dokázaly, že jsou dobré materiály pro řadu prostředků v úrazové chirurgii. Nicméně modifikace a optimalizace jsou stále zapotřebí. Trojrozměrné porézní struktury různých geometrických forem nabízejí do budoucna dobrý potenciál pro výrobu implantátů v tkáňovém inženýrství [22].

Mezi přírodní resorbovatelné polymery patří např. polysacharidy nebo polypeptidy. Mezi resorbovatelné syntetické polymery patří například polylactid (PLA), polyglykolid (PGA) nebo polydioxanon (PDO) [23].

1.4.3 Neresorbovatelné polymery

Jsou to materiály, které se nerozkládají, čili nejsou vstřebávány biologickým prostředím. Jsou považovány za bezpečné a tedy biokompatibilní. Tyto polymery se používají hlavně pro výrobu vláken jako např. nevstřebatelný šicí chirurgický materiál (Obr. 3) [24]. Vstřebatelný šicí materiál ztrácí svou pevnost v tahu během 2 – 3 měsíců, kdežto neresorbovatelný si udrží svou sílu déle než 2 – 3 měsíce [25].



Obrázek 3 - Neresorbovatelný šicí materiál [26]

Příklady neresorbovatelných polymerů: [14,27]

-PMMA, PETP, PUR, POM, PEEK, PA, UHMWPE, PTFE, NYLON

2 POLYMERNÍ BIOMATERIÁLY VE ZDRAVOTNICTVÍ

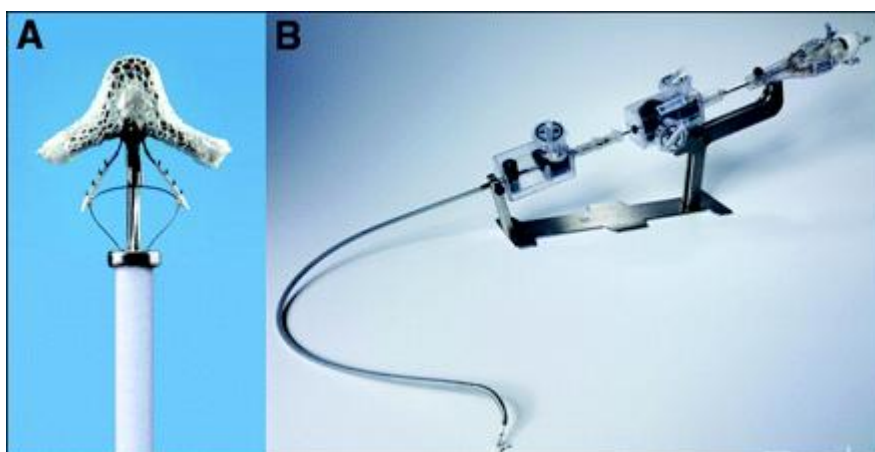
2.1 POLYETYLEN (PE)

Polyetylen patří do skupiny polyolefinů, což jsou termoplasty vyráběné polymerací alkenů. Je to semikrystalický polymer s více či méně rozvětvenou strukturou, která má zásadní vliv na vlastnosti materiálu. Polyetylen a všechny jeho formy, stejně jako všechny ostatní polyolefiny, je neresorbovatelný. Běžně se vyrábí v několika modifikacích – v závislosti na hustotě.

- a) LDPE – *nízkohustotní polyetylen*, vyrábí se radikálovou polymerací, buď v trubkovém nebo v míchaném reaktoru při teplotě 200 °C, krystalinita lineárního nízkohustotního polyetylenu je mezi 50 – 70 %, teplota tání 105 – 115 °C, M_w bývá v rozmezí 30 000 – 300 000 g.mol⁻¹, vyznačuje se dobrými tokovými vlastnostmi
- b) HDPE – *vysokohustotní polyetylen*, vyrábí se iontovou polymerací, která může být suspenzní, roztoková, polymerace v plynné fázi nebo třeba polymerace etylenu s Phillipsovými katalyzátory, krystalinita lineárního vysokohustotního polyetylenu kolísá mezi 65 – 95 %, teplota tání 125 – 136 °C, M_w je 100 000 – 200 000 g.mol⁻¹, má také dobré tokové vlastnosti

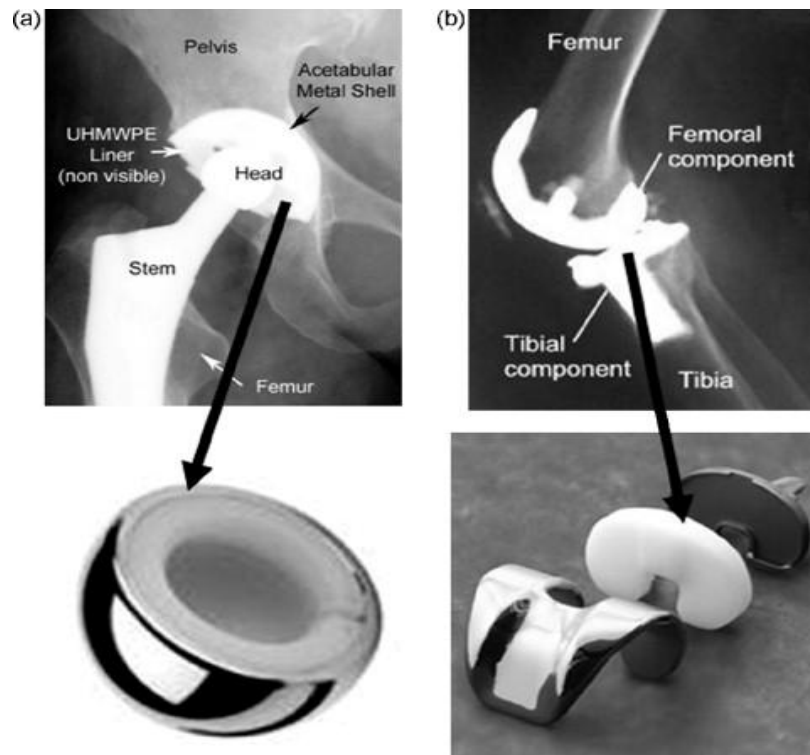
PE má snadnou zpracovatelnost, dobrou chemickou odolnost a zdravotní nezávadnost.

HDPE se v medicíně používá na výrobu katétrů v kardiovaskulární chirurgii a v ortopedii (Obr. 4) [22].



Obrázek 4 - A) - Mitraclip pro rozdělení jednoho ústí dvojčipé chlopně na dvě části
B) - Řízený HDPE katétr pro dopravu implantátu na určené místo [28]

- c) UHMWPE – *ultra vysoce molekulárně hmotnostní PE* – taktéž se vyrábí suspenzní polymerací, avšak molekulová hmotnost M_w bývá $3 - 6 \cdot 10^6 \text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$, oproti HDPE vykazuje podstatně větší houževnatost za nízkých teplot, má velmi vysokou odolnost proti oděru a chemikáliím, odolný je i vůči absorpci vody, nelze jej zpracovávat obvyklými technologiemi, ale například spékáním. UHMWPE se začal používat v 60. letech a dodnes se používá díky velmi nízkému opotřebení a minimální nasákavosti na kloubní náhrady. Omezená životnost je hlavním problémem u totální náhrady kyčelního kloubu, postupem času stárne, odírá se a později rozpadne na menší části. Další nevýhodou je problém s dotvarováním v těle. Několik studií ukázalo, že každým pohybem se z protézy při zatížení produkuje tisíce ošetrových částic (až 300 000/ krok). Teplota tání se pohybuje mezi $135 - 155 \text{ }^\circ\text{C}$, molekulární řetězce jsou velmi dlouhé a téměř zcela lineární bez větvení, což je důvodem vysokého stupně krystalinity. Používá se jako nosný materiál u totálních kloubních protéz kyčle, kolen, ramen, prstů, a zápěstí (Obr. 5) [27].



Obrázek 5 - Rentgenový snímek náhrady a) kyčelního kloubu, b) kolenního kloubu [29]

2.2 POLYPROPYLEN (PP)

Polypropylen je termoplastický elastomer ze skupiny polyolefinů, je to semikrystalický polymer a má podobné fyzikálně – chemické vlastnosti jako polyetylen; je odolný vůči mnoha chemickým rozpouštědlům, bází a kyselin, je fyziologicky nezávadný. Mechanické vlastnosti rostou se zvyšující se krystalinitou, roste tuhost, pevnost a ohybové napětí, ale klesá rázová houževnatost. Normálně je tuhý a pružný zejména při kopolymeraci s etylenem a není resorbovatelný. Má dobrou odolnost proti únavě. Může být vyroben jako průsvitný, pokud neobsahuje žádné barviva, často je ale neprůhledný a obarvený. Teplotu tání má okolo 170 °C, teplotu skelného přechodu -25 °C, modul pružnosti 1100 – 1500 MPa, M_w bývá v rozmezí 100 000 – 600 000 g.mol⁻¹ a krystalinitu 60 – 70 % [30].

Využívá se v medicíně na výrobu syntetických neresorbovatelných nití (Obr.6) a jednorázových injekčních stříkaček (Obr. 7), dále se používá na kloubní protézy prstů nebo jako náhrada části jícnu [31].



Obrázek 6 - Chirurgické šití Prolene [32]

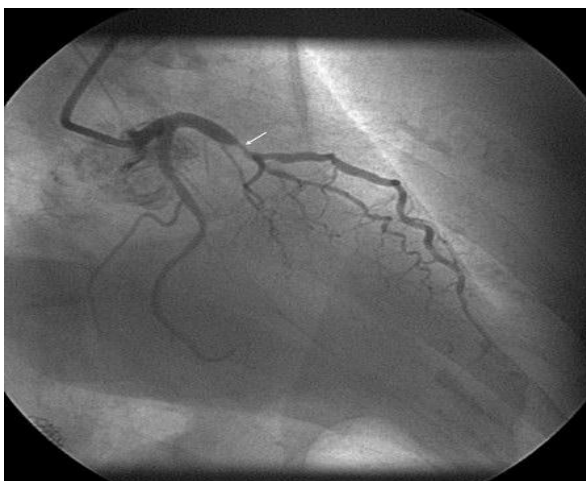


Obrázek 7 - Injekční stříkačka PE-PP [33]

2.3 POLYTETRAFLUORETYLEN (PTFE)

Polytetrafluoretylen je termoplastický fluoroplast, který patří do skupiny polyhalogenolefinů, při pokojové teplotě je to bílá krystalická pevná látka s vysokou molekulovou hmotností a zhruba 95 % krystalinitou. Tento polymer má vysokou rázovou houževnatost, stabilní v rozmezí teplot od $-170\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $260\text{ }^{\circ}\text{C}$, je extrémně odolný vůči povětrnosti. Teplotu tání má $345\text{ }^{\circ}\text{C}$, teplotu degradace $440\text{ }^{\circ}\text{C}$, M_w je $10^6 - 10^7\text{ g.mol}^{-1}$ a modul pružnosti $350 - 410\text{ MPa}$. PTFE je hydrofobní, chemickou odolností převyšuje všechny ostatní polymery, je fyziologicky nezávadný [22]. Má výbornou odolnost proti vysokým teplotám a má jeden z nejnižších koeficientů tření mezi pevnými látkami. Tyto vlastnosti má díky velmi pevné vazbě atomů uhlíku a fluoru, který má vysokou elektronegativitu [34].

PTFE štěpy se využívají k obcházení stenózy tepny, pokud nejsou vhodné žilné štěpy (Obr. 8).

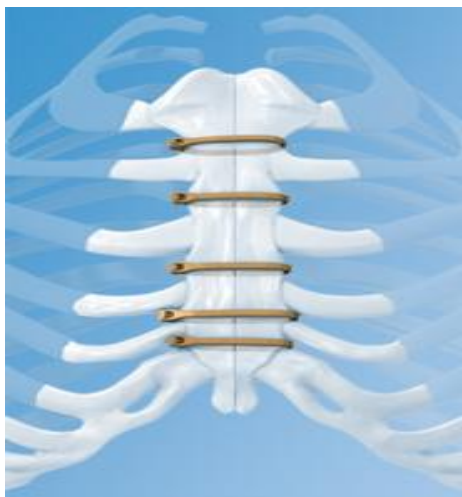


Obrázek 8 - Stenóza (zúžení) tepny [35]

2.4 POLY(ÉTER ÉTER KETON) (PEEK)

Poly(éter éter keton) je semikrystalický aromatický termoplast, má vynikající mechanické, chemické a tepelné vlastnosti. Teplotu tání má $334\text{ }^{\circ}\text{C}$, teplotu skelného přechodu $185\text{ }^{\circ}\text{C}$, modul pružnosti je mezi $3500 - 4000\text{ MPa}$, M_w je $14\,300 - 100\,000\text{ g.mol}^{-1}$ a krystalinita $16\text{ až }47\%$ [50]. Trvale se může používat do $260\text{ }^{\circ}\text{C}$, je odolný vůči hydrolyze a je biokompatibilní.

Implantáty z něj vyrobené se využívají na zpevnění zlomeniny hrudní kosti (Obr. 9). Tyto implantáty mají vynikající uzavírací pevnost a stabilitu [36].



Obrázek 9 - Uzavření zlomeniny hrudní kosti systémem z PEEK [37]

2.5 POLYSTYREN (PS)

PS je jedním z nejstarších syntetických aromatických termoplastů, snadno se připravuje známými polymeračními technikami – mechanismem iontovým i radikálovým – polymerací v monomerní fázi, roztokovou, suspenzní i emulzní.

Polystyren je tvrdý, křehký a transparentní polymer (viditelné světlo propouští z 90 %) vysokého lesku s vynikajícími elektroizolačními vlastnostmi. Ataktický PS je zcela amorfní s teplotou měknutí 90 - 130 °C, modul pružnosti okolo 3200 MPa a M_w 100 000 – 400 000 g.mol⁻¹. Za běžných podmínek je dostatečně odolný vůči oxidaci, ale při venkovním použití fotooxidací žloutne a křehne.

Využívá se na výrobu jednorázových laboratorních misek, kultivačních nádob nebo zku-mavek (Obr. 10) [19].



Obrázek 10 - Polystyrenové kultivační nádoby [38]

2.6 ORGANOKŘEMIČITÉ SLOUČENINY

2.6.1.1 POLYSILOXANY (SILIKONY)

Silikony jsou syntetické anorganicko – organické polymery. Největší význam mají polymery, u kterých jsou křemíkové atomy spojeny kyslíkovými atomy a zbylé valence jsou vázány na uhlovodíkové zbytky, tzv. polyorganosiloxany. Nejčastěji se připravují hydrolyzou alkyl- nebo arylchlorsilanů, které jsou získávány přímou syntézou z alkyl- nebo arylchloridů a elementárního křemíku s mědí jako katalyzátorem. Tyto silikonové monomery mohou být monofunkční, difunkční nebo trifunkční. Lineární polysiloxany jsou v širokém rozsahu molekulových hmotností kapalné. Pokud se kombinují dvojfunkční monomery s trojfunkčními, vznikají rozvětvené až zesíťované silikonové pryskyřice. Podle poměru organických radikálů ke křemíku lze silikony rozdělit na:

- silikonové oleje (poměr $-R/Si-$ >2)
- silikonové kaučuky (poměr $-R/Si-$ $=2$)
- silikonové pryskyřice (poměr $-R/Si-$ <2)

Silikony se vyznačují výbornou tepelnou odolností, hydrofobním charakterem a nesnášenlivostí s většinou jiných polymerů, dále se vyznačují významnými povrchovými vlastnostmi (mají velmi nízké povrchové napětí) [22].

Ve zdravotnictví se silikony používají na výrobu prsních implantátů (Obr. 11), opravu kloubu prstů nebo jako izolace kardiostimulátorů [31].



Obrázek 11– Silikonový prsní implantát [39]

2.7 POLYMETYLMETAKRYLÁT (PMMA)

Je amorfni syntetický termoplastický polymer. Vyrábí se blokovou nebo suspenzní polymerací esterů kyseliny metakrylové. Nejcharakterističtější vlastností PMMA je jeho čírost a bezbarvost i v tlustých vrstvách. PMMA je biokompatibilní, odolává vodě, kyselinám a zředěným alkáliím. Neodolává koncentrovanějším hydroxidům a kyselinám. Teplotu tání má 105 – 160 °C, teplotu skelného přechodu 100 °C, modul pružnosti 1400 MPa a M_w se pohybuje mezi 13 000 – 2 200 000 g.mol⁻¹. Nedostatkem je snížená povrchová tvrdost.

Ze směsi monomeru a polymeru s iniciačním systémem získáme tzv. Dentakryl, což je metakrylátová licí pryskyřice. Polymerací přímo ve formě dostaneme hotový odlitek [22]. Významné použití PMMA je v zubní protetice, jako například na výrobu zubních protéz, výplní nebo náhradních zubů (viz. Obr 12). Dále se používá jako kostní pojivo, oční čočky nebo membrány na krevní dialýzu [31].

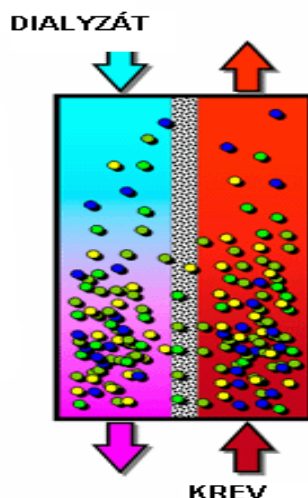


Obrázek 12- Zubní náhrada z Dentakrylu [40]

2.8 POLYAKRYLONITRIL (PAN)

Je syntetický polymer, který není termoplasticky zpracovatelný. Vyrábí se radikálovou roztokovou polymerací, protože polymer se zpracovává pouze z roztoku a monomer je rozpustný ve vodě. Z běžnějších rozpouštědel se rozpouští pouze v dimethylformamidu, má vynikající mechanické vlastnosti. Teplotu tání má okolo 317 °C, nicméně tato teplota je téměř rovna teplotě jeho rozkladu. Modul pružnosti je 6000 MPa, $M_w = 35\,000 - 60\,000$ g.mol⁻¹ a krystalinita se pohybuje v rozmezí 18 – 45 % [22].

Ve farmaceutickém průmyslu se používá na výrobu membrán pro dialýzu (Obr. 13) [31].

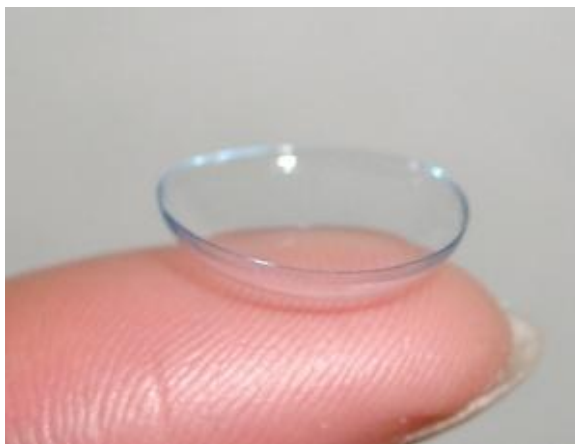


Obrázek 13 - Schéma dialýzy s polopropustnou membránou uprostřed [41]

2.9 HYDROGELY

Hydrogely jsou třídímenzionální sítě vytvořené z hydrofilního homopolymeru, kopolymeru nebo makromolekuly (makromolekulárního řetězce), zesíťované do formy nerozpustného polymeru. Tyto polymery se obecně používají nad jejich teplotou skelného přechodu, jsou obvykle měkké a pružné v důsledku jejich termodynamické kompatibility s vodou. Pod teplotou skelného přechodu nastává přechod z pružného (gumového) stavu, který by měl mít tendenci řídit chování gelu a změnu viskoelasticity kvůli pomalému přeskupení polymerních segmentů při deformaci. Hydrogely díky jejich unikátní biokompatibilitě, flexibilním metodám syntézy a žádoucím fyzikálním charakteristikách se uplatňují v mnoha aplikacích v regenerativní medicíně a jiných biomedicínských aplikacích. Můžou sloužit jako scaffoldy (lešení), které poskytují určitou strukturu pro růst a proliferaci buněk a následně nové tkáně. Tyto scaffoldy bývají většinou biodegradabilní, ovšem v tkáňovém inženýrství jsou požadovány i ty hydrogely, které nejsou biodegradabilní, např. v případě kloubní chrupavky nebo při výměně rohovky. Dále se používají v oblasti drug delivery (řízené uvolňování léčiv) a dodávání bílkovin do tkání a buněčných kultur a slouží jako lepidla nebo bariéry mezi tkání a povrchem materiálu. Hojně jsou využívány na výrobu kontaktních čoček (PHEMA) díky jejich tvarové stálosti a průhlednosti (Obr. 14) [42].

Mezi syntetické monomery používané v tkáňovém inženýrství a jiných biomedicínských aplikacích patří mimo jiné např. polyetylglykol (PEG), polyvinylalkohol (PVAL) a polyakryláty, jako je PHEMA (poly(2-hydroxyetyl-metakrylát)). Biologické hydrogely byly vytvořeny z agarózy, alginátu, chitosanu, hyaluronanu, fibrinu a kolagenu a dalších [42].



Obrázek 14 - Kontaktní čočka z hydrogelu [43]

2.10 POLYVINYLCHLORID (PVC)

Je syntetický termoplast a nejvýznamnějším představitelem skupiny vinylových polymerů. Má relativně nízkou cenu. Vyrábí suspenzní, emulzní polymerací a také polymerací v monomerní fázi. Kvůli tomu, že není rozpustný v monomeru, je výsledkem jeho výroby jakýmkoliv způsobem více či méně porézní prášek.

PVC se zpracovává buď bez změkčovadel, pouze se stabilizátory, mazivy a modifikátory na tvrdé výrobky nebo se změkčovadly na výrobky polotuhé až elastické. Je odolný vůči zásadám a neoxidujícím kyselinám. Se vzrůstajícím stupněm změkčení polymeru a zvyšující se teplotou tato odolnost klesá. Teplota skelného přechodu PVC je kolem 80 °C a používat se dá krátkodobě do teploty 75 °C a dlouhodobě do 60 °C. Teplota tání je mezi 103 až 230 °C. M_w se pohybuje mezi 37 000 – 214 000 g.mol⁻¹ a stupeň krystalinity je 3 až 10 % [20].

Vlastnosti jsou u neměkčeného a měkčeného PVC odlišné. Tak například neměkčené (tvrdé) PVC má vynikající odolnost proti vodě, kyselinám a alkáliím, vysokou tvrdost, ale celkem špatnou zpracovatelnost, odolnost proti oděru a mechanickou pevnost, vysoký lesk a čirost. Měkčené PVC se vyrobí za pomoci přídatku změkčovadel (např. estery kyseliny

ftalové, fosforečné nebo olejové). Zlepší se tím zpracovatelnost, zvýší se průtažnost, sníží se teplota tání, teplota skelného přechodu, křehkost a pevnost v tahu [22].

Ve farmaceutickém průmyslu se PVC používá na obalový materiál v chirurgii, láhve a sáčky na krev a moč (viz. Obr. 44), zařízení na dialýzu, hadičky na krev nebo výživu (viz. Obr. 43), cévní a močové katétrů nebo kardiovaskulární implantáty [5].



Obrázek 15 - Hadičky na krev nebo výživu [44] Obrázek 16 - Obaly na moč [45]

Právě ftaláty používané jako změkčovadla PVC jsou často diskutovanou přísadou pro PVC používané pro medicínální aplikace. Současná legislativa dovoluje pro tyto účely (obalové materiály v lékařství pro krev) používat pouze bis(2-ethylhexyl)-ftalát jakožto změkčovadlo a to v množství nepřesahující 40% [46].

2.11 POLYVINYLALKOHOL (PVAL)

Je syntetický polymer ve formě bílé práškovité hmoty krystalického charakteru. Jeho monomer vinylalkohol není stabilní sloučenina, a proto se PVAL získává zmýdlením nebo reesterifikací polyvinylacetátu (PVAC). PVAC lze zmýdlnovat ve vodném prostředí nebo v prostředí alkoholů kyselinami nebo alkáliemi. PVAL je málo termoplastický, teplotu tání má okolo 230 °C, teplotu skelného přechodu 85 °C, M_w je 1750 – 186 000 g.mol⁻¹ a krystalinita 25 – 35 % u syndiotaktického a 30 – 60 % u ataktického PVAL. Je rozpustný ve vodě, jeho rozpustnost závisí na hydrolyze a polymeračním stupni, odolává organickým kyselinám, ale neodolává vodným roztokům anorganických kyselin a alkalických hydroxidů [22].

V současnosti byl vyvinut polymer ze směsi polyvinylalkoholu s jednoduchými organickými kyselinami, který má vynikající antibakteriální vlastnosti a je flexibilní [47]. Využívá se na výrobu chirurgických resorbovatelných nití a v léčích, u kterých je důležité postupné uvolňování léčiva (viz. Obr. 47) [48].



Obrázek 17 - Tobolky s postupným uvolňováním [49]

2.12 POLYAMIDY (PA)

Polyamidy jsou syntetické lineární termoplastické polymery, které jsou charakteristické svou strukturou, ve které se pravidelně střídají skupiny $-\text{CO}-\text{NH}-$. Nejrozšířenější a nejvýznamnější jsou polyamidy s alifatickými řetězci, ale vyskytují se i typy aromatické. Polyamidy se vyrábějí 4 postupy, a to polykondenzací dikarboxylových kyselin a diaminů, polykondenzací ω -aminokarboxylových kyselin, polymerací cyklických laktamů a polykondenzací dichloridů aromatických dikarboxylových kyselin s aromatickými diaminy [22]. Významnými reprezentanty jsou například polyamid 6, též označovaný jako nylon 6, poly(ω -aminoundekanová) kyselina označovaná jako polyamid 11, resp. nylon 11 nebo polymer laktamu kyseliny 12 - aminododekanové, tzv. polyamid 12 (nylon 12) nebo polyamid 66 (nylon 66) [20]. Vlastnosti polyamidů se mění v závislosti na výchozích monomerech. Mechanické vlastnosti jsou závislé na typu, molekulové hmotnosti a obsahu vody. Polyamidy jsou houževnaté, tvrdé a odolné proti otěru, nasákavost je dána koncentrací amidových skupin. Čím vyšší poměr skupin, tím větší je nasákavost a změkčující účinek vody [22].

Vlastnosti zmiňovaných druhů polyamidů [50]:

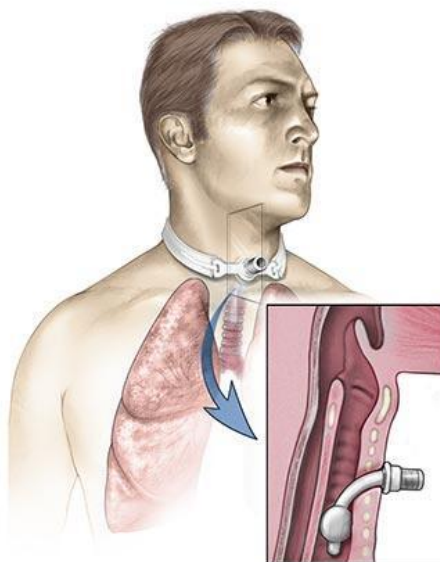
PA 6 má teplotu tání 215 až 220 °C, teplotu skelného přechodu 70 °C, trvale použitelný je do 100 °C, méně houževnatý než PA 12, modul pružnosti má 2800 MPa, M_w 17 000 – 94 000 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ a krystalinitu 26 až 50 %.

PA 11 má teplotu tání 185 °C, trvale použitelný je do 120 °C a je málo nasákavý. Modul pružnosti má 1000 MPa, M_w je 35 300 – 88 800 g.mol⁻¹ a krystalinita je mezi 25 – 36 %.

PA 12 má teplotu tání 174 – 185 °C, trvale použitelný je do 80 °C, je velmi houževnatý, modul pružnosti má 1500 MPa, M_w je 42 400 – 144 300 g.mol⁻¹ a krystalinita 30 – 52 %.

PA 66 má teplotu tání okolo 254 °C, trvale použitelný do 120 °C, je středně houževnatý a má nižší navlhavost než PA 6. Modul pružnosti má 3000 MPa, M_w 20 000 – 30 000 g.mol⁻¹ a krystalinitu okolo 43 %.

Polyamid je využíván v medicíně na výrobu neresorbovatelných nití, šlach, systémů pro doručení a uvolnění léků nebo trubice průdušnice pro tracheostomii (Obr. 18) [31].



Obrázek 18 - Polyamidová trubice pro tracheostomii [51]

2.13 POLYETYLENTEREFTALÁT (PET)

Polyetylen tereftalát je nejvýznamnější syntetický termoplastický semikrystalický polyester vyrobený polykondenzací kyseliny tereftalové a etylenglykolu, která probíhá ve dvou fázích. V první fázi se dimethyltereftalát reesterifikuje etylenglykolem na bis (2-hydroxyetyl)tereftalát. Ve druhé fázi se provádí polyesterifikace za vydestilování nadbytečného etylenglykolu za sníženého tlaku [20]. PETP se používá hlavně na výrobu vláken, která jsou málo navlhavá, méně mačková než vlna a schnou rychleji než vlákna polyamidová. Teplota tání PET je 245 – 265 °C, teplota skelného přechodu je 72 – 81 °C, modul

pružnosti má mezi 2000 – 2700 MPa, M_w 19 000 – 66 000 g.mol⁻¹ a krystalinita je mezi 20 až 50 %. Při 30 až 40 % krystalinitě se vyznačuje dobrými mechanickými vlastnostmi, tvrdostí, dobrou rozměrovou stálostí a nízkým koeficientem tření. Má lepší stálost na světle než PA, ale nižší než PAN. Vláknem je velmi stálé při dlouhodobém zahřívání na vzduchu, stálejší než ostatní vlákna a má dobrou odolnost proti otěru. PETP vlákno velmi dobře odolává zředěným hydroxidům a kyselinám [22].

PET se ve farmacii využívá na výrobu neresorbovatelných chirurgických nití, jako rekonstrukce vazů a šlach, srdeční chlopně a cévní štěpy, náhrada průdušnice nebo jako chirurgické síťoviny (Obr. 19) [31].



Obrázek 19 - Chirurgická polyesterová síťka pro operace břišní kýly [52]

2.14 POLYURETANY (PUR)

Polyuretany jsou syntetické polymery vzniklé reakcí vícefunkčních isokyanátů s polyalkoholy. Reakcí izokyanátů s alkoholy vznikají uretany, což jsou estery kyseliny karbamové. Kombinací různých polyisokyanátů a polyalkoholů je možné připravit mnoho produktů nejrůznějších vlastností [22]. Lze vyrobit polyuretany tuhé nebo měkké, lineární i zesíťované, proto mají širokou škálu různých vlastností. Základními vlastnostmi jsou extrémní odolnost vůči oděru, pružnost, odolnost proti vzniku krevních sraženin, dobrá adheze k řadě různých materiálů včetně polymerních i kovových, stálost v prostředí vody a ve zředěných vodných roztocích kyselin a zásad. Teplotu tání má mezi 141 – 157 °C a krystalinitu 0 – 13 % [20].

Ve farmaceutickém průmyslu se polyuretany využívají na výrobu povlaků u silikonových prsních implantátů, balónků pro intraorální balónkovou pumpu, materiálů pro umělé srdce (Obr. 20), protéz srdečních chlopní, cévních štěpů nebo trubiček [31].



Obrázek 20 – Umělé srdce AbioCor – obal z polyuretanu, ventily titanové [53]

2.15 Bioresorbovatelné polymerní materiály

Z této specifické skupiny se tato práce zabývá jen dvěma hlavními představiteli a to kyseliny polylaktické a polydioxanonu.

2.15.1 KYSELINA POLYMLÉČNÁ (PLA)

Kyselina polylaktická, neboli polylaktid je z chemického hlediska termoplastický polyester, který lze připravit jak čistě amorfní, tak částečně krystalický. Oba tyto druhy mají rozdílné vlastnosti, liší se podmínky přípravy a také mají jiné použití. Výchozí látkou je kyselina mléčná, resp. její laktid a obě tyto látky vykazují optickou aktivitu, čili jejich polymer se může nacházet ve třech stavech [54].

Nejčastěji se označují [54]:

- 1) L – PLA – syntetizován z L – kyseliny mléčné nebo L – laktidu
- 2) D – PLA – syntetizován z D – kyseliny mléčné nebo D – laktidu
- 3) DL – PLA – syntetizován z DL – kyseliny mléčné nebo z meso laktidu

Polylaktid má řadu zajímavých vlastností, ale ta nejsledovanější a nejdůležitější vlastnost je biodegradabilita, čímž se vlivem vlhkosti a mikroorganismů rozkládá na tzv. biomasu.

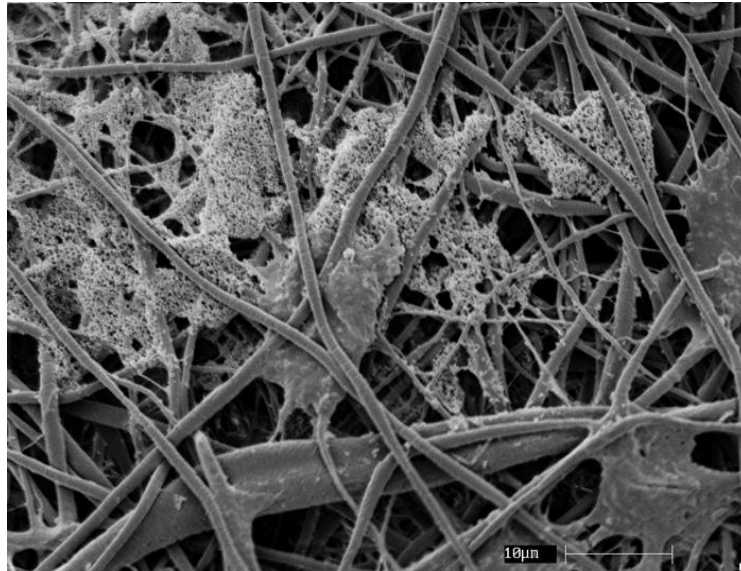
Teplotu tání má mezi 160 – 180 °C, teplota skelného přechodu je 55 – 75 °C, modul pružnosti má mezi 3700 – 4100 MPa, M_w se obvykle pohybuje mezi 80 000 – 380 000 g.mol⁻¹ a krystalinita 20 – 70 % (podle druhu PLA) [55]. Polylaktid je při pokojové teplotě tuhý. Vlastnosti se dají modifikovat poměrem L a D isomerů. PLA je poměrně vysoce transparentní, má dobré mechanické vlastnosti ve srovnání se standartními termoplasty. PLA je odolný vůči etanolu, metanolu nebo cyklohexanu, naopak dobře rozpustné jsou v benzenu nebo chloroformu. Ve vodě je nerozpustný, ale při styku s vodou dochází k jeho hydrolýze na oligomery a monomery kyseliny mléčné, které už ve vodě rozpustné jsou [54].

PLA a jeho kopolymery jsou v poslední době hodně sledovány z několika důvodů [55]:

- a) jsou vyrobeny z obnovitelných zdrojů
- b) mají mechanické vlastnosti blízké běžným komoditním plastům (PET, PS)
- c) jsou rozložitelné v lidském těle i v přírodě
- d) po rozložení nevykazují žádnou toxicitu
- e) pro jejich zpracování není potřeba konstruovat nové zařízení, dá se použít současné

PLA se může vyrábět dvěma metodami. Jednou z možností je přímá polykondenzace kyseliny mléčné a druhá možnost je Ring – Opening Polymerization (ROP), což je otvírání laktidového cyklu a následná polymerace. V prvním případě, kdy se jedná o polymeraci kyseliny mléčné, by měl být správný název výsledného polymeru kyselina poly(mléčná) a ve druhém případě poly(laktid). Jedná se však o chemicky totožné látky, proto se pro obě používá zkratka (PLA).

V lékařství se využívá na výrobu chirurgických šicích nití (stehů), ortopedických implantátů nebo jako scaffoldy (lešení) pro zachycení nervových či jiných kmenových buněk pro jejich následný růst (Obr. 21) [54].



Obrázek 21 – Scaffold (lešení) pro růst buněk [56]

Osteoblasty jsou vysázeny na scaffold z kompozitu PHB/PLA. Osteoblasty se přichycují pod PLA vlákna na vrch PHB granulí. PHB granule poskytují povrch a lepší krystalinitu pro růst buněk.

2.15.2 POLYDIOXANON (PDO)

PDO je syntetický termoplastický krystalický polymer, který je biologicky odbouratelný a biokompatibilní, tudíž je vhodný pro biomedicínské aplikace. Vzniká polymerací otevíracím kruhu p – dioxanonu. PDO je z 55 % krystalický, teplotu tání má kolem 110 °C a teplota skelného přechodu je -10 až 0 °C, modul pružnosti má 2100 MPa, M_w je 58 000 až 175 000 g.mol⁻¹. Je degradován hydrolýzou a konečné produkty jsou převážně vylučovány močí nebo vydechovány ve formě CO₂. Polymer by se měl zpracovávat při co nejnižší možné teplotě, aby se předešlo depolymerizační reakci zpět na monomer. Tento biomateriál ztrácí pevnost během tří měsíců a kompletně je vstřebán během šesti měsíců a je vidět pouze minimální reakce okolní tkáně v blízkosti implantátu.

PDO se zpracovává především pro biomedicínské aplikace ve formě vláken, zejména při přípravě chirurgického šicího materiálu (Obr. 22). Vlákná PDO se vyznačují vysokou pevností v tahu a pevností v uzlu, vysokou mírou flexibility a měkkostí, takže je vhodné je použít na stehy [57].

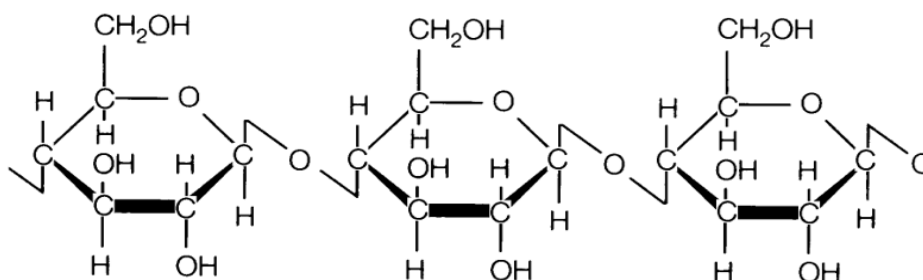


Obrázek 22 – Monofilní chirurgické šicí vlákno z PDO [58]

2.16 BIOPOLYMERY

2.16.1 CELULÓZA

Celulóza je lineární polysacharid, skládající se z několika set až několika tisíc jednotek β – glukózy, které jsou mezi sebou spojené glykosidovou vazbou (viz. Obr. 23). Je to snadno dostupný přírodní polymer, obsažený v bavlně a dřevu. Bavlna obsahuje v suchém stavu 90 % celulózy, dřevo okolo 50 %. Celulóza není termoplastická, je netavitelná a nerozpustná, takže pokud neprojde chemickou přeměnou, nelze ji tvářet. Proto celulózu derivatizujeme tak, aby mohla být snáze tvářena. Mezi nejznámější patří amyloid – pevný, průsvitný pergamen, dále měďnaté hedvábí, jehož základem je měďnatý komplex vytvářející se při rozpouštění celulózy ve čpavkovém roztoku hydroxidu sodného a nebo natroncelulóza, která je základem k výrobě tzv. viskózy (surovina pro viskózové hedvábí a celofán). Dalšími deriváty jsou např. etylcelulóza, benzylcelulóza, acetát celulózy, nitrát celulózy, propionát celulózy nebo metylcelulóza. Ostatní používané ethery celulózy jsou vodorozpustné polymery, které nacházejí uplatnění jako ochranné koloidy ve farmaceutických a kosmetických přípravcích, impregnační činidla pro papír a textil apod. [20].



Obrázek 23 – Struktura celulózy [59]

2.16.2 CHITOSAN

Chitosan je lineární polysacharid složený z 5 – 25 % N – acetyl – D - glukosaminových jednotek a 75 – 95 % D - glukosaminových jednotek. V přírodě se vyskytuje pouze v malém množství u několika typů hub rodu *Aspergillus* a *Mucor*. Vyrábí se deacetylací chitinu, který je obsažen ve vnějších kostrách korýšů nebo v buněčných stěnách hub. Chitin je nerozpustný ve vodě a pro člověka nestravitelný, proto se deacetyluje na chitosan, který je rozpustný ve vodě, kyselinách a organických rozpouštědlech, ale nerozpustný v neutrálních a alkalických roztocích. Chitosan je netoxický, biokompatibilní a biodegradabilní polymer s přirozenými antibakteriálními vlastnostmi. Má výborné mechanické vlastnosti jako houževnatost a ohebnost, čili dá se využívat ve filmové nebo vláknité formě, která je navíc výhodná kvůli své nízké propustnosti kyslíku [60].

Ve farmaceutických a biomedicínských odvětvích se chitosan využívá na výrobu systému pro transport léčiv, například inzulinu [61]. Dále jeho vlastnosti umožňují rychlé srážení krve a používá se v obvazech a jiných hemostatických produktech (Obr. 24) [62].



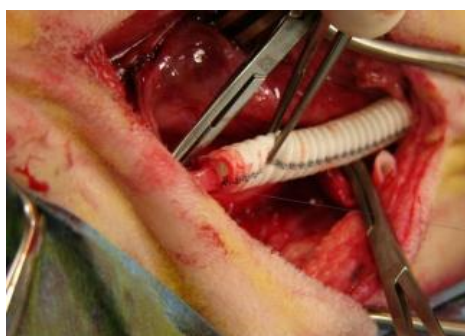
Obrázek 24 – Hemostatický obvaz z chitosanu [63]

2.16.3 KOLAGEN

Kolagen je ve vodě nerozpustná bílkovina neboli skleroprotein, což je označení pro jakýkoliv protein přibližně vláknitého tvaru. Patří mezi technicky nejdůležitější vláknité bílkoviny. Je hlavní složkou pojivových tkání, kterým zajišťuje správnou funkci, zejména v souvislosti s jejich mechanickými vlastnostmi. Kolagen představuje 25 – 30 % všech bílkovin v těle, tvoří hlavní organickou složku kůže, kostí, chrupavek, šlach a vaziva. Je rovněž významnou součástí cévních stěn, bazálních membrán a rohovek. Charakteristickou vlastností kolagenu je jeho pevnost a helikální (spirálovitá) struktura. Tři levotočivé kolagenové polypeptidové α – řetězce se stáčíjí do pravotočivé šroubovice zvané tropokolagen. Molekula kolagenu je tvořena aminokyselinami glycinem, prolinem, hydroxyprolinem a hydroxylysinem. Existuje celá řada různých typů kolagenu, nejdůležitější jsou ale kolageny typu I, II, III, IV a V. Nejrozšířenějším typem je kolagen typu I, představuje 90 % kolagenu v organismech, je přítomen v pokožce, šlachách, kostech a zubech. Kolagen je produkován fibroblasty, chondroblasty, osteoblasty i epitelovými buňkami.

Kolagen je nerozpustný ve vodě, roztocích solí, kyselin a zásad, vlákna mají vysokou pevnost v tahu, mají schopnost botnat, při zahřívání vláken na teplotu 60 – 65 °C dojde ke smrštnutí a kolagen se stává elastickým a průzračně sklovitým. Dalším zvýšením teploty vody dojde k narušení struktury molekul a porušení vazeb tropokolagenu a ty se uvolní do roztoku jako sol. Po ochlazení se obnovují vazby, vytváří se struktury zachycující velké množství vody a vzniká gel.

V biomedicínských aplikacích se využívá ve formě vláken na výrobu chirurgického šicího materiálu, ve formě fibril v kostní a čelistní chirurgii, ve formě vláken spletených do sítě na náhradu pokožky, náhradu cév (Obr. 25) nebo krytí ran (Obr. 26), ve formě polypeptidů jako želatina, klíh, hydrolyzáty kolagenu, pojivo tablet, kapsule, emulgátory nebo zahušťovadla [64].

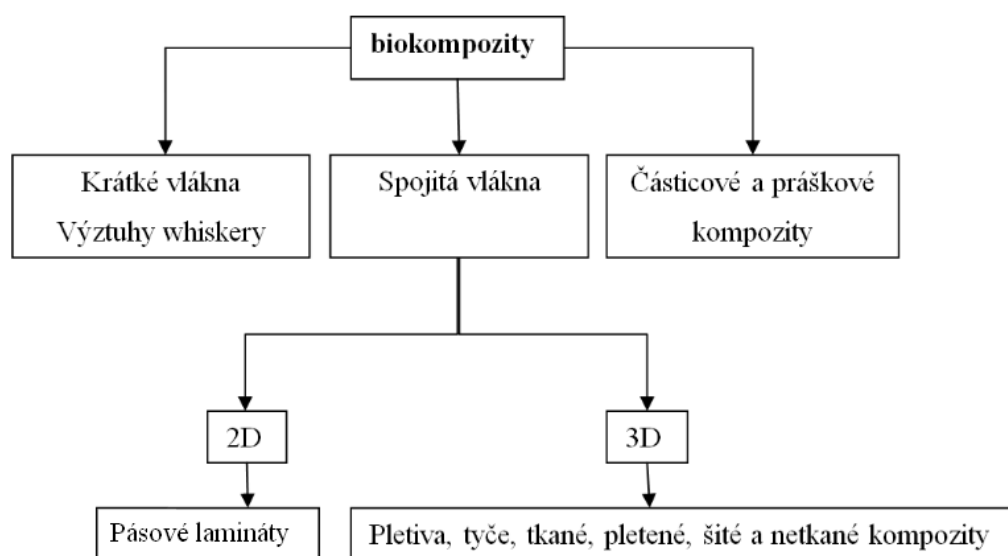


Obrázek 25 – Cévní PES náhrada s kolagenem[65] Obrázek 26 – Kolagenové krytí ran[66]

3 BIOKOMPOZITY

Kompozitní materiály se skládají ze dvou nebo více odlišných složek (fází), které jsou různě kombinovány. Kompozity normálně obsahují první fázi matrici (základní materiál) a druhou, vyztužující fázi, např. vlákna nebo částice používanou k vyztužení. Pokud porovnáme vyztuž a matrici, vyztuž má obvykle o dost vyšší mechanické vlastnosti (tvrdost, pevnost, mechanická odolnost, atd.). Hlavním cílem vyztužení je tedy zlepšení uvedených vlastností [67].

V aplikacích, kde je polymerní materiál jako matrice, se druhá fáze obvykle skládá z vláken, která mohou být použita v různých tvarech a typech, jako například krátká vlákna, nekonečná (spojitá) vlákna, navrstvená vlákna, pletená nebo tří dimenzionální vláknité struktury nebo částice a prášky (viz. Obr. 27) [15].



Obrázek 27 – Rozdělení biokompozitních materiálu podle tvaru výztuže [67]

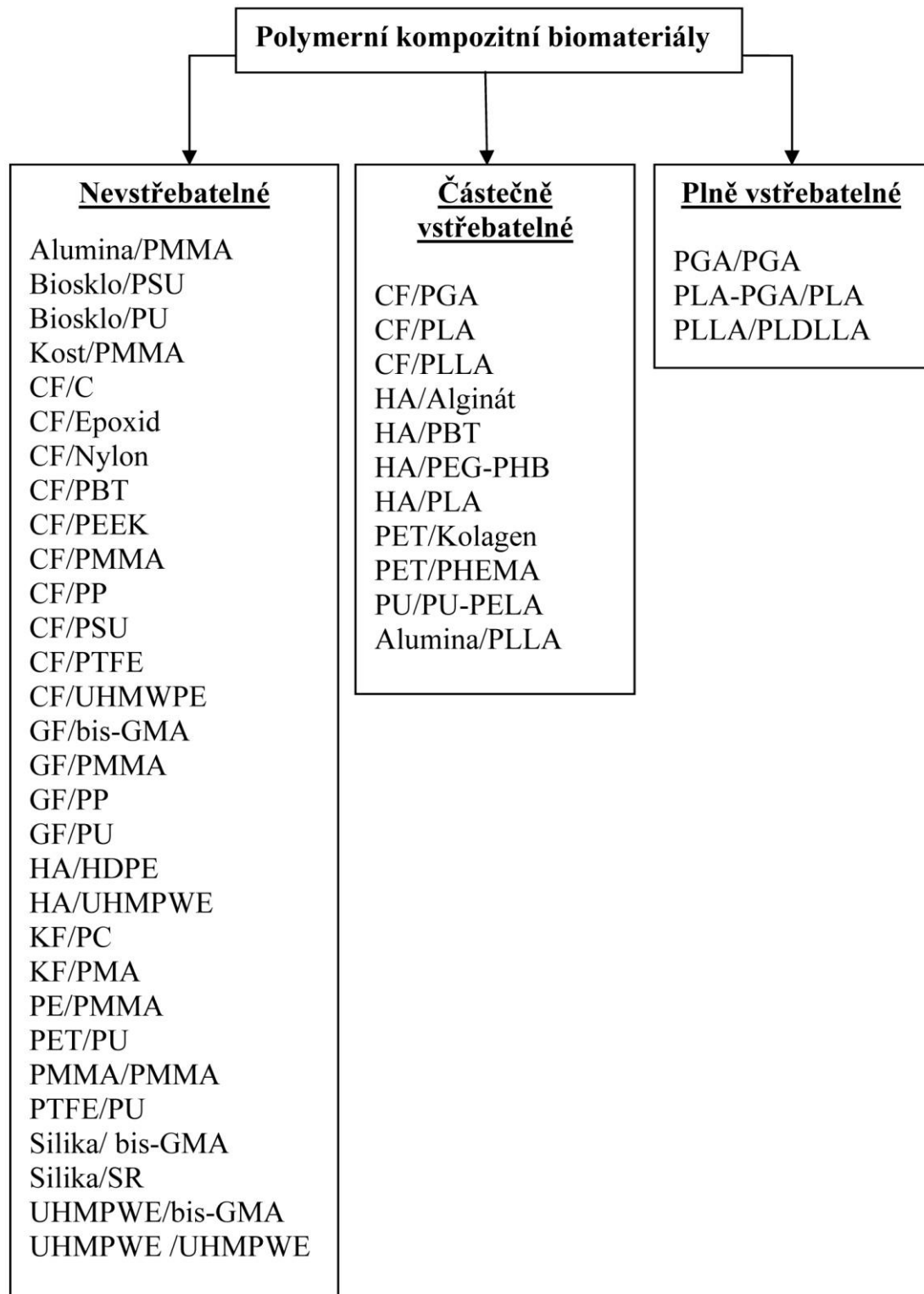
Whiskery (monokrystalická vlákna) vyrobené nejčastěji z grafitu nebo karbidu křemíku a krátká sekaná vlákna se používají do menších útvarů. Spojitá (dlouhá) vlákna se tkají nebo pletou do plošných či prostorových konstrukcí a prosycují se polymerní matricí. Práškové kompozity se používají na spojování kostní tkáně nebo pro fixaci biokompozitů do těla [67].

Rozdělení biokompozitů podle biodegradability

Plně resorbovatelné biokompozity jsou vyrobeny z vláken a matric, které jsou úplně rozložitelné a vstřebatelné v těle. Tyto biokompozity jsou v současné době intenzivně zkoumány za účelem použití uvnitř těla pro fixaci zlomenin. Většina vědeckých prací zabývajících se plně resorbovatelnými biokompozitními materiály se je spojena s materiálem zvaným jako polylaktid (PLA), polymery kyseliny mléčné. Polymery kyseliny mléčné mají dvě hlavní charakteristiky, které je dělají atraktivními bioresorbovatelnými materiály. Za prvé mohou v těle degradovat v určité míře, která může být kontrolována (např. změnou molekulové hmotnosti) a za druhé jejich rozložené produkty jsou netoxické, biokompatibilní a lehce metabolizovány.

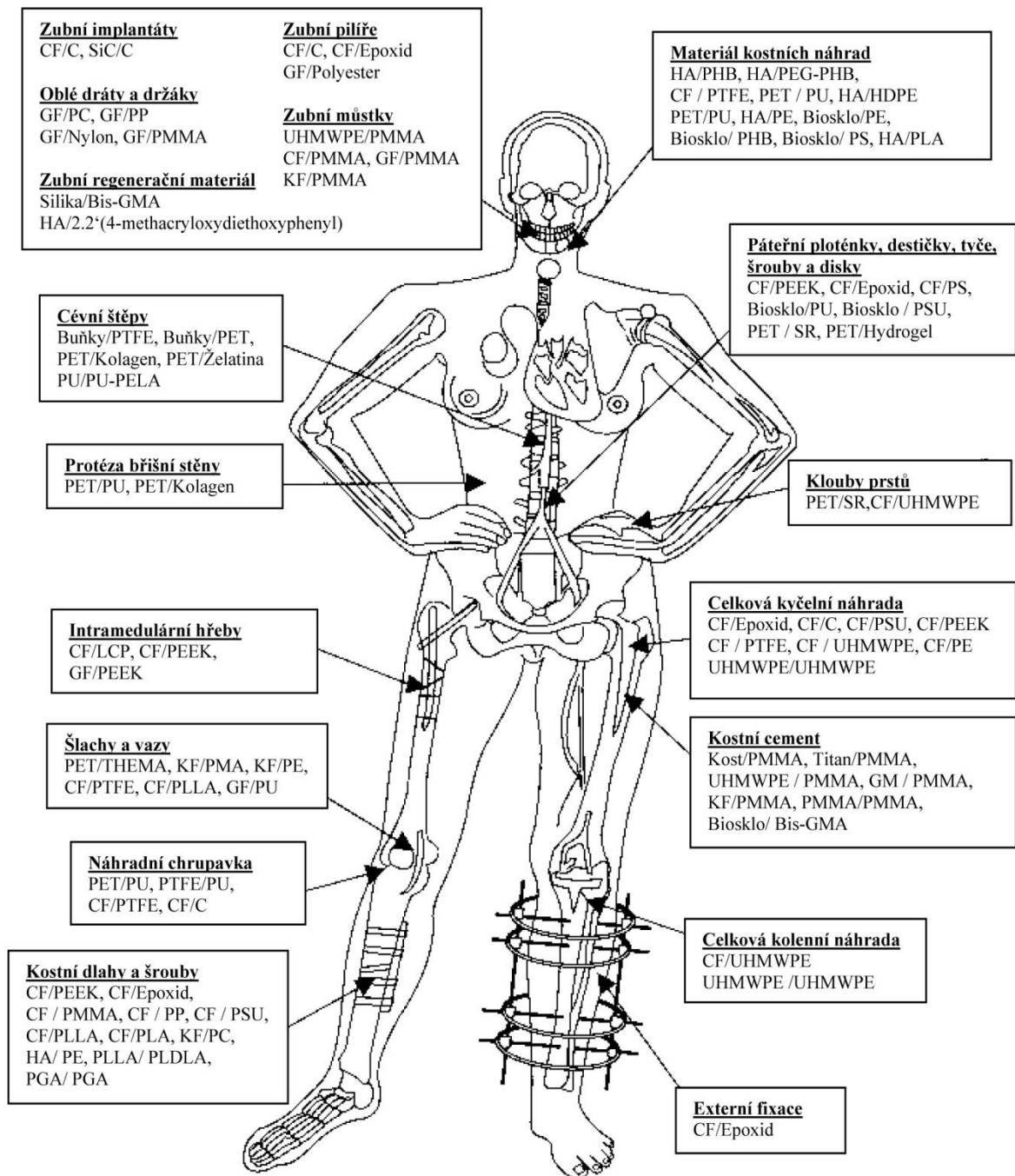
Částečně resorbovatelné biokompozity jsou vyrobeny použitím neresorbovatelných vyztužujících materiálů a resorbovatelných matric. Částicové vyztužující materiály např. PMMA nebo PBTP fungující jako neresorbované materiály v kombinaci s hydroxyapatitem nebo polymerem na bázi PLA. Dalším příkladem může být polyhydroxybutyrát zkombinovaný s neresorbovatelnou vyplňující fází, např. oxidem hlinitým nebo uhličitánem vápenatým. Pro vnitřní fixační aplikace se používají uhlíková vlákna jako vyztužující materiál a používané matrice jsou PLA polymery nebo PLA – PGA kopolymery.

Neresorbovatelné biokompozity obsahují jak neresorbovatelnou vyztužující fázi, tak neresorbovatelnou matici při použití v těle. Je velký výběr biokompozitů, které jsou neresorbovatelné. Obvykle se používají tak, aby poskytly specifické mechanické nebo klinické vlastnosti, které jsou jinak nedosažitelné s tradičními biomateriály. V současné době je nejpokročilejší použití neresorbovatelných kompozitů u implantátů na páteřní spojení, které poskytují kvalitnější a vyšší mechanickou stabilitu. Dále pak u kyčelních nebo kolenních kloubů, kostních plátů, venkovních fixací nebo ortodontických zámků [67].



Obrázek 28 – Rozdělení biokompozitů podle biodegradability [68]

Použití biokompozitních materiálů v těle



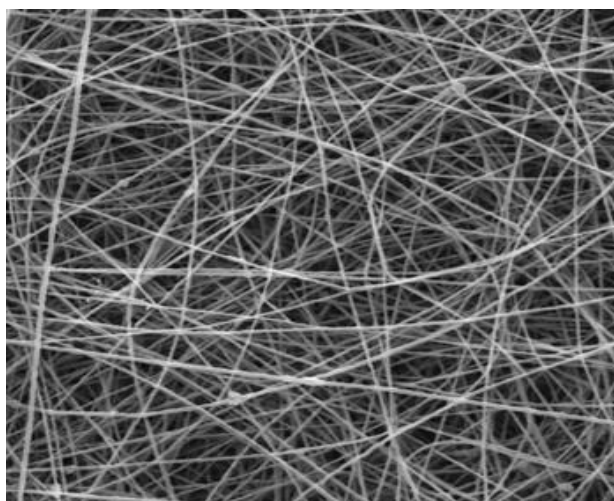
CF: Karbonová vlákna, C: Karbon, GF: Skelné vlákna, KF: Kevlarové vlákna, PMMA: Polymethylmetakrylát, PSU: Polysulfon, PP: Polypropylén, UHMWPE: Polyetylen s ultra vysokou molekulární hmotností, SiC: Karbid křemíku, PLDLA: Poly(L-DL-laktyd), PLLA: Poly(L-kyseliny mléčné), PGA: Polymer kys. glykolové, PC: Polykarbonát, PEEK: Polyéterterketon, HA: Hydroxid apatit, PMA: Polymethylakrylát, Bis-GMA: bis fenol A glycidyl metakrylát, PU: Polyuretan, PTFE: Polytetrafluoretylen, PET: Polyethylentereftalát, PEA: Polyethylakrylát, SR: Silikonový kaučuk, PELA: Blokový kopolymer kys. mléčné a polyetylenglykolu, LCP: Polymery se strukturou kapalných krystalů, PHB: Polyhydroxidbutyrát, PEG: Polyetylenglykol, PHEMA: Poly(20hydroxyletylmetakrylát)

Obrázek 29 – Aplikace různých typů biokompozitů v těle [68]

4 NANOAPLIKACE POLYMERNÍCH BIOMATERIÁLŮ

4.1 NANOSCAFFOLDY (NANOLEŠENÍ)

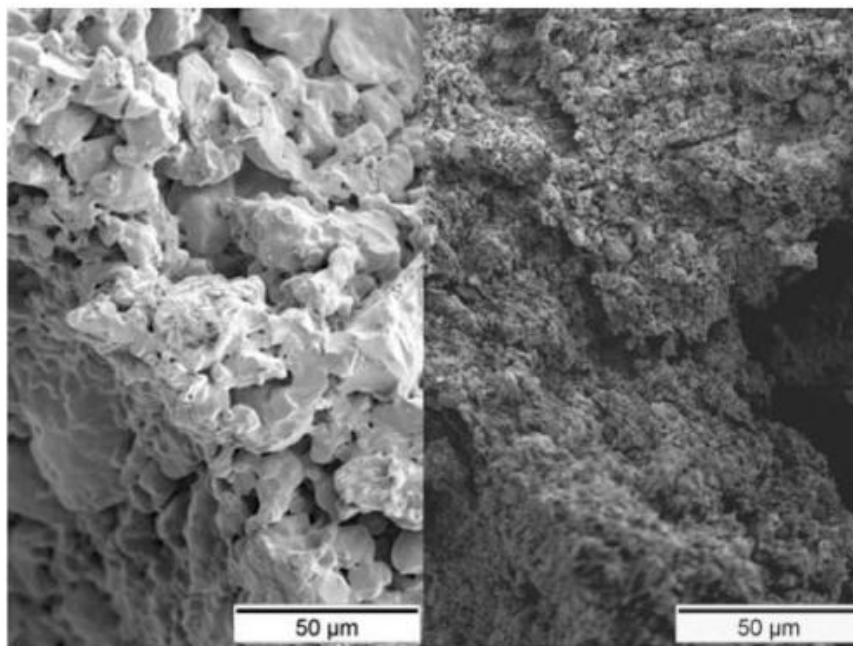
Použitelnost polymerních nanotechnologií a nanokompozitů je rapidně se rozvíjející oblast vývoje v biomedicínských a biotechnologických aplikacích. Jednou z oblastí intenzivního výzkumu zahrnuje elektrostatické zvláknování pro výrobu bioresorbovatelných nanovláknitých scaffoldů (lešení) pro aplikace v tkáňovém inženýrství. To může být zkonstruováno ve formě nanokompozitu jako výsledný scaffold umožňující růst a proliferaci buněk. Další z oblastí zahrnující nanovláknna je využití elektricky vodivých nanovláken na základě konjugovaných polymerů pro regeneraci růstu nervů v biologicky živém systému [69].



Obrázek 30 – Nano scaffold pro růst buněk a obnovení poškozených nervů [70]

Scaffoldy pro kostní tkáňové inženýrství jsou porézní a byly vyrobeny s použitím nanočástic prášku hydroxyapatitu (20 nm průměrná velikost částice) a mikročástic prášku hydroxyapatitu (10 μm průměrná velikost částice) s 59 % pórovitostí u mikro HA a 72 % pórovitostí u nano HA. Osteoblasty se přichycují a proliferyují na obou dvou scaffoldech. Po 5 dnech se ukázalo, že počet osteoblastů byl vyšší na scaffoldu s nanočásticemi hydroxyapatitu z důvodu větší pórovitosti.

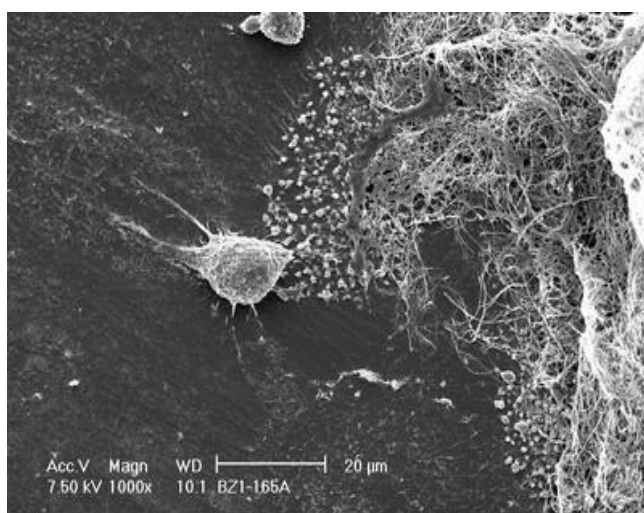
Samotný hydroxyapatit vykazuje nežádoucí mechanické vlastnosti, proto se požadují kompozitní matrice na bázi polymerů. Biodegradace matrice je také žádoucí, aby se zajistilo proniknutí růstu nové kosti v místě opravy. Často to jsou přírodní polymery (polysacharidy, polypeptidy, kolagen) nebo syntetické biodegradabilní polymery [71].



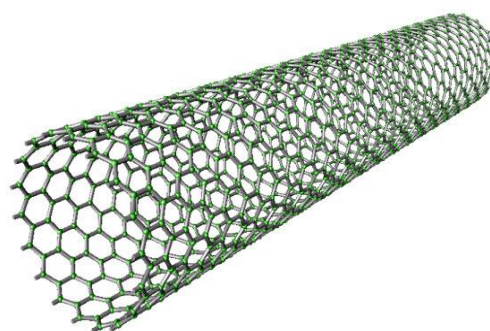
Obrázek 31 – Obrázek povrchu scaffoldu z hydroxyapatitu na SEM [71]

Na Obrázku 31 vlevo je obrázek scaffoldu vyrobeného z mikročástic prášku hydroxyapatitu a vpravo scaffold vyrobený z nanočástic hydroxyapatitu.

Dalším vhodným materiálem jsou uhlíkové nanotrubičky, které jsou použity pro výrobu nano scaffoldu za účelem růstu a proliferace osteoblastů a formování kosti [72].



Obrázek 32 – Osteoblasty vlevo, *CNT vpravo [73]



Obrázek 33 – Detail CNT [74]

(*CNT = carbon nanotubes)

Jako nanokompozity lze také označit materiály obsahující nanočástice stříbra, stříbrné oxidy nebo stříbrné soli, které jsou začleněny do polymerní matrice za účelem poskytnutí antimikrobiálního účinku. Ukázalo se, že použití nanočástic stříbra do nylonu 6 je mnohem lepší než použití mikročástic stříbra kvůli mnohem většímu počtu uvolňovaných stříbrných iontů. Přidáním nanočástic stříbra (5-50 nm) v množství 0,1 – 1 hm. % do kostního cementu z PMMA se zjistilo, že vykazoval vysokou antibakteriální aktivitu při artroplastice (chirurgické opravě kloubu) bez cytotoxicity stříbrných solí [69].

4.2 NOSIČE LÉČIV (DRUG DELIVER SYSTEMS)

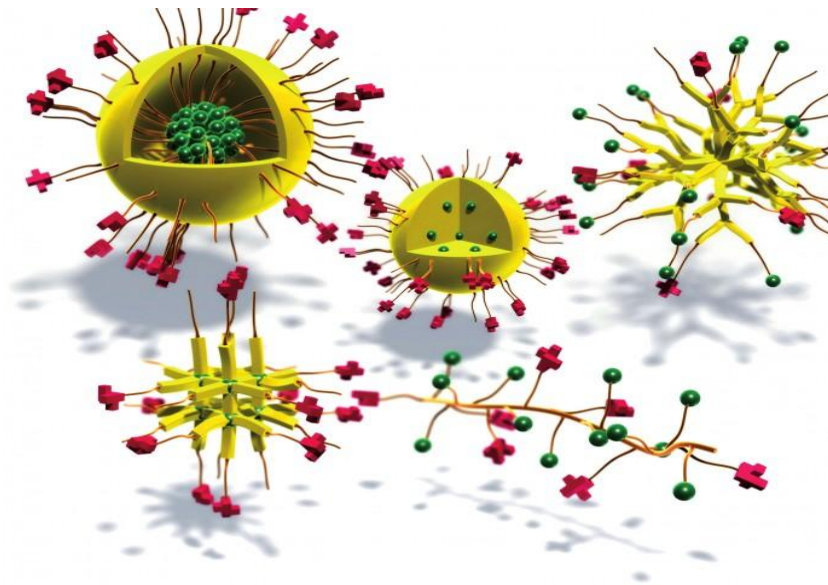
Systémy pro uvolňování léčiv jsou složené z bioaktivní složky, která je obalena absorbovatelným obalem (nosičem). Úkolem těchto systémů je udržovat koncentraci léku během stanovené doby a zajistit bezpečnou přepravu léčiva až k cílové buňce. Jejich využitím se daří zvyšovat účinnost již dříve známých látek. Tyto systémy jsou obvykle užívány jako filmy, náplasti nebo mikročástice. Absorpční rychlost nosiče s bioaktivní látkou závisí na mnoha faktorech, včetně teploty a pH. Obvykle se na nosiče léčiv používají polyanhydridy, masné kyseliny, vosky a tuky a povrchové proteiny sloužící jako směrovací molekuly.

V současné klinické praxi se již používá několik necílených léčiv založených na nanočásticích. Slovo „necílené“ znamená, že nanočástice neumí poslat léčivo na konkrétní místo, ale pomáhá jej doručit tím, že je kolem účinné látky tukový váček. Ten je důležitý zejména pro proniknutí větších molekul do buněk. Na rozdíl od malých molekul, jako je například voda, není řada léčiv schopna proniknout do buněk ani samovolnou difúzí ani pomocí složitějšího systému transmembránových kanálků, které jsou na povrchu každé buňky. Řešení spočívá právě v obalení léčiv tukovými váčky, které zajišťují dlouhodobou cirkulaci léčiva v krevním oběhu a v lepším případě jsou schopny dokonce samovolně splýnout s buněčnou membránou. Modifikace polymerních nanočástic umožňují ovlivňovat rychlost uvolňování léčiva z nanočástice. Také se může měnit povrch nanočástic tak, aby se prodloužila doba pobytu částice v krevním řečišti nebo naopak, aby mohla částice co nejrychleji splýnout s cílovou buňkou.

Podstatným vylepšením je, že se dá redukovat výskyt částic v nežádoucích částech organismu nebo dokonce přímo zacílit nanočástici na konkrétní buňky, které jsou zodpovědné

za danou nemoc nebo postižení pomocí povrchových proteinů nebo protilátek sloužících jako směrovací molekuly k cílovým buňkám.

Hlavním problémem použití nanočástic je, že bývají z těla rychle odstraňovány tzv. fagocytujícími buňkami. Jde o buňky, které chrání náš organismus před invazí nežádoucích mikroorganismů a uklízejí zbytky odumřelých buněk. Pro oklamání fagocytujících buněk obsahují polymerní nanočástice tzv. korónu. Je to obal z hydrofilních polymerů, vesměs se k těmto účelům využívá látka PEG (polyetylenglykol) [75].



Obrázek 34 – Nanočástice pro transport léčivých látek [75]

5 DALŠÍ VLASTNOSTI POLYMERNÍCH BIOMATERIÁLŮ

5.1 Sterilizace

Sterilizace se dá doslova přeložit jako „zničení všeho živého“. Je to fyzikální nebo chemický proces, který zničí nebo odstraní vše živé, co se nachází na povrchu určitého biomateriálu, obzvláště mikroorganismy. Jako sterilní lze označit pouze takové předměty a látky, na kterých byly usmrceny všechny mikroorganismy a u nichž byla sterilita prokázána standardním testem [76].

Přehled metod sterilizace [77]:

FYZIKÁLNÍ STERILIZACE

Sterilizace vlhkým teplem (párrou) – vhodná pro zdravotnické prostředky z kovu, skla, porcelánu, keramiky, gumy, plastů a dalších materiálů odolných k parametrům sterilizace. Provádí se za teploty 121 °C a tlaku 205 kPa po dobu 20 minut nebo za teploty 134 °C a tlaku 304 kPa po dobu 10 minut.

Sterilizace proudícím horkým suchým vzduchem – méně častější metoda a o něco méně účinná než sterilizace párou, využívá se nejčastěji ke sterilaci skla, keramiky a kovů a některých plastů (PTFE a silikonové kaučuky). Při teplotě 160 °C se sterilizuje po dobu 60 minut, při teplotě 180 °C po dobu 20 minut.

Sterilizace plazmou – využívá plazmy vznikající ve vysokofrekvenčním elektromagnetickém poli, které ve vysokém vakuu působí na páry peroxidu vodíku nebo jiné chemické látky. Sterilizační parametry, podmínky a druhy materiálu, které se tímto způsobem sterilizují, jsou dány typem přístroje.

Sterilizace radiální – používá se při průmyslové výrobě jednorázového materiálu, případně ke sterilizaci exspirovaného zdravotnického materiálu

- Ultrafialové záření (UV) – optimální při vlnové délce 254 nm, používá se k vyžarování operačních sálů, aseptických boxů, piteven apod.
- Ionizující záření – je výhodné, protože penetruje, ale nezahřívá sterilovaný předmět a nemění vlastnosti většiny sterilizovaných látek. Zdrojem gama záření je obvykle radioaktivní kobalt. Využívá se na sterilizaci obvazových materiálů nebo plastů.

CHEMICKÁ STERILIZACE

Je určena pro materiály, které nelze sterilizovat fyzikálními způsoby. Sterilizace probíhá v přístrojích za stanoveného přetlaku či podtlaku při teplotě do 80 °C.

Sterilizace formaldehydem – je založena na působení plynné směsi formaldehydu s vodní párou při teplotě 60 – 80 °C v podtlaku při parametrech stanovených výrobcem.

Sterilizace etylenoxidem – je založena na působení etylenoxidu v podtlaku nebo přetlaku při teplotě 37 – 55 °C při parametrech stanovených výrobcem.

5.2 Antimikrobiální přísady

Antimikrobiální přísady mohou být syntetické i přírodní. Jejich nejdůležitější vlastností je, že dokážou zabránit nebo omezit růst bakterií [78]. Obecně mohou být rozděleny na dvě základní skupiny dle jejich chemického složení, a to na organické a anorganické.

Do skupiny anorganických antibakteriálních přísad patří především ionty kovů (Ag^+ , Cu^{2+} , Ti^{4+} , Pt^{2+} , Zn^{2+} nebo Mn^{2+}) a jejich komplexy. Do skupiny organických přísad patří povrchově aktivní složky (tenzidy), antibiotika, alkoholy nebo chemikálie k léčbě mikrobiálních infekcí, atd. Obě dvě skupiny, organické i anorganické příměsi, jsou využívány pro přípravu různých antibakteriálních polymerních systémů [79].

Aplikace kovů v antibakteriálním polymerním systému

Dnešní výzkumy jsou zaměřeny na objevování a zkoumání dalších materiálů zabraňujících bakteriálnímu osídlování. Důraz se také klade na nízkou toxicitu těchto materiálů. Kovy jsou jednou z alternativ, které můžeme použít místo organických antibakteriálních složek, ale mohou je nahradit pouze v některých aplikacích. V současné době se výzkumy zaměřují na to, jak navázat kovy nebo jejich soli do antibakteriálního polymerního řetězce. Dostupné zdroje potvrdily, že soli těžkých kovů jsou používány pro léčbu různých infekcí už delší dobu. Těžké kovy dokážou zničit mikrobiální enzymatické systémy. Ve farmaceutickém průmyslu se využívá především zlato, stříbro a zinek. Ze všech kovů vykazuje nejlepší antimikrobiální vlastnosti stříbro pro použití do antibakteriálního polymerního systému [80].

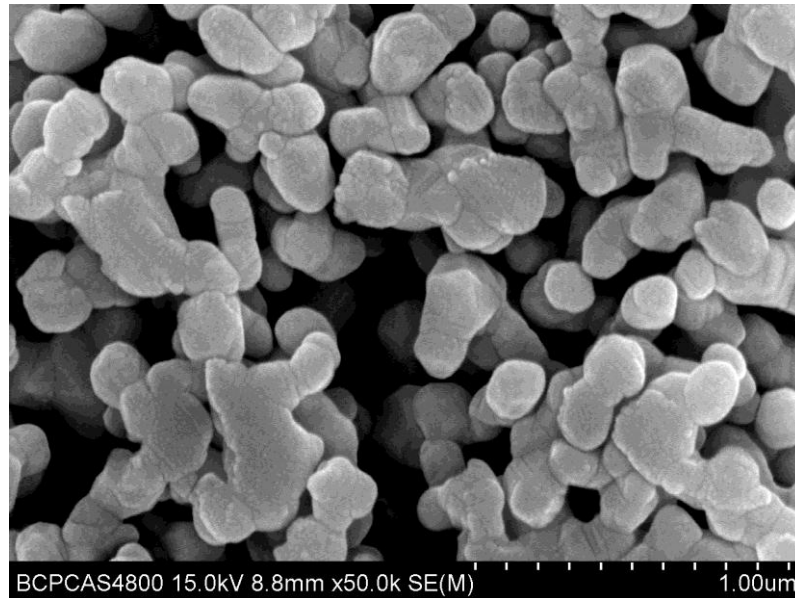
Stříbro

Je chemický prvek se značkou Ag. Hojně se využívá ve farmacii jako přírodní antibakteriální složka. Už dříve bylo stříbro známé jako desinfekční prostředek a používal se na jemná poranění a kožní vyrážky. Ag^+ ionty jsou známé svou schopností deaktivovat buněčné enzymy [80]. Materiály obsahující stříbro působí proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím, z nichž nejznámější jsou *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* nebo *Proteus vulgaris* a je u nich minimální vývoj bakteriální rezistence. Postříbřené materiály, jako jsou obvazy, náplasti nebo polštářky, jsou značně používány k hojení zejména popálenin, chronických bérkových vředů, diabetických vředů nebo traumatických poranění, kde zabrání vniknutí infekce do rány. Jednou z hlavních výhod při použití jsou omezené vedlejší účinky lokální terapie; toxicita stříbra nebo argyróza může být vyřešena ukončením terapie. Začlenění stříbra do lokálních ob vazů nebo jako povlak různých medicínských produktů mohou proto hrát významnou roli v době antibiotické rezistence [81].

Antimikrobiální působení stříbra nebo stříbrných sloučenin je úměrné uvolněným bioaktivním iontům stříbra a jeho schopnosti interagovat s bakteriálními nebo plísňovými buněčnými membránami. Stříbrné kovové nebo anorganické sloučeniny stříbra ionizují v přítomnosti vody, tělních tekutin nebo exsudátu. Ionty stříbra jsou biologicky aktivní a snadno reagují s proteiny, aminokyselinovými zbytky, volnými anionty a receptory eukariotických buněčných membrán. Stříbro vykazuje nízkou toxicitu v lidském těle a minimální riziko se předpokládá v souvislosti s vdechnutím, požitím, dermální aplikací nebo přes urologické a hematogenní cesty. Chronické požití nebo vdechování stříbrných přípravků (především koloidního stříbra) může vést k ukládání částic stříbra nebo stříbrných sulfidů v kůži (Argyrie), v očích (Argyróza) a v dalších orgánech. Nejedná se o život ohrožující stavy, ale o kosmeticky nežádoucí. Koncentrace stříbrných iontů pod 200 ppb je v krvi považována za normální, protože do lidského těla se velmi malé množství stříbra dostane v potravě, čili v malých množstvích je na to lidský organismus zvyklý. Vědec Burrell objevil ionizující vlastnosti kovového stříbra a stříbrných sloučenin a ukázal, že nanokrystalické částice (<20 nm v průměru) (viz. Obr. 35) vykazují rozpustnost až stokrát větší než kovové stříbro a je tedy výhodné ho použít pro antimikrobiální použití.

Ve farmaceutickém průmyslu má široké využití, jak už jsem zmínil výše, a to např. na obvazy a krycí materiály na hojení ran, protézy v ortopedické chirurgii, srdeční zařízení, kateetry, chirurgické šicí nitě a chirurgické nástroje. Pokročilá biotechnologie umožnila začle-

nit ionizovatelné stříbro do výrobků pro klinické použití za účelem zmírnit riziko nozokomiálních infekcí a pro osobní hygienu. Dále se využívá jako dentální amalgám, což je směs rtuti a stříbra nebo ještě i jiného kovu [82].



Obrázek 35 – Nanočástice stříbra viditelné pod SEM [83]

II. PRAKTICKÁ ČÁST

6 CÍLE PRÁCE

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

- 1) Vyberte 3 vhodné zdravotnické prostředky obsahující stříbro jako antimikrobiální komponentu. Ideálně by se mělo jednat o běžně dostupné komerční produkty sloužící pro krytí a hojení ran.
- 2) Na základě dostupných informací popište jednotlivé produkty ve smyslu jejich složení a konkrétní aplikaci.
- 3) Proveďte elementární analýzu produktů a stanovte v nich obsah stříbra (Ag) metodami ED-XRF a AAS. Získané výsledky porovnejte a diskutujte.

7 POPIS POUŽITÝCH VZORKŮ

Atrauman Ag

Atrauman je antiseptické krytí obsahující mast s nanočásticemi stříbra, které mají antibakteriální účinek (Obr. 36).

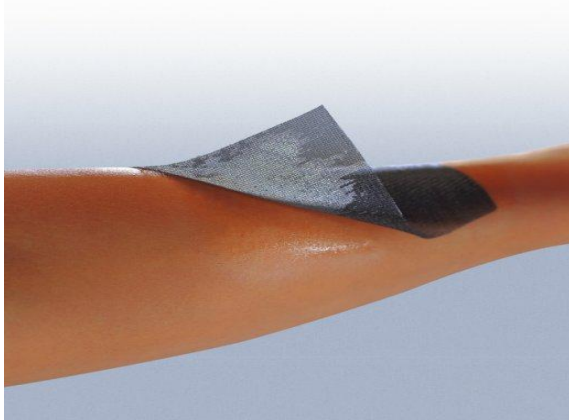
Složení

Nosný materiál se skládá z polyamidových vláken s povlakem z elementárního stříbra a je impregnován mastí bez účinných látek na bázi triglyceridů (neutrálních tuků).

Aplikace

Atrauman Ag je vhodný na ošetření povrchových akutních a chronických ran každého druhu, zejména jako doplněk při ošetřování ran vykazujících vysoké zatížení choroboplodnými zárodky nebo infikovaných ran. Také je vhodný jako dodatečná profylaxe infekcí při ošetřování ran. Stříbro se do rány uvolňuje až 7 dnů a nízká hladina uvolňovaného stříbra nemá negativní vliv na okolní tkáň.

Bakterie jsou ničeny na povrchu kompresu působením stříbrných iontů vznikajících ve vlhkém prostředí, čímž je exsudující rána. Atrauman Ag působí proti gramnegativním bakteriím (např. *Klebsiella pneumoniae*) i proti grampozitivním bakteriím (např. *Staphylococcus aureus* včetně kmenů MRSA) [84].



Obrázek 36 - Aplikace materiálu [85]



Obrázek 37 - Atrauman Ag

Melgisorb Ag

Melgisorb Ag je vysoce absorpční, sterilní a netkané krytí, které má rychlý a trvalý antimikrobiální účinek. (Obr. 38)

Složení

Skládá se z alginátu vápenatého, což je látka napomáhající k zahuštění vytékajícího exsudátu z rány, s vysokým obsahem kyseliny guluronové, karboxymethylcelulózy (CMC) a komplexu stříbrných iontů (hydrogenfosforečnan stříbrno – sodno – zirkoničitý), který uvolňuje ionty stříbra v přítomnosti exsudátu v ráně.

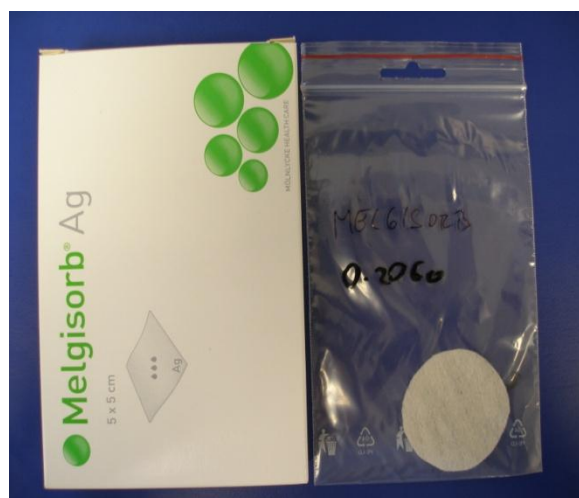
Aplikace

Melgisorb Ag je určen k použití při léčbě všech středně až silně secernujících povrchových a hlubokých ran včetně pooperačních ran, traumatických ran (řezné rány), bércových vředů, diabetických vředů, míst příjmu odběru štěpů, povrchových a povrchních popálenin.

Při absorpci exsudátu z rány vytváří alginát gel, který napomáhá autolytickému debridementu (rozpuštění nekrotické tkáně) při zachování optimálního vlhkého prostředí pro hojení rány. Gel také zajišťuje šetrné odstranění krytí bez poškození hojící se tkáně. Vlákna z karboxymethylcelulózy vynikají výbornou absorpcí při velmi exsudujících ranách, mají velkou pevnost za vlhka a zamezují vzniku macerace. Ionty stříbra uvolněné v přítomnosti exsudátu rány jsou účinnou antimikrobiální látkou, která podle testů *in-vitro* působí až 21 dnů. Díky účinnému antimikrobiálnímu působení může Melgisorb Ag také snížit zápach z infikované rány [86].



Obrázek 38 - Melgisorb Ag detail [86]



Obrázek 39 - Melgisorb Ag

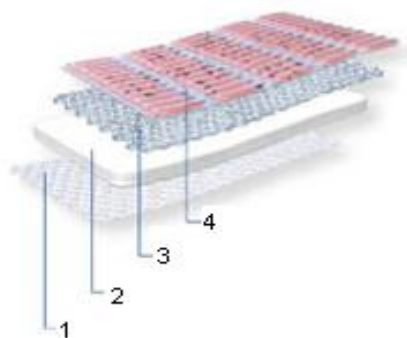
Cosmopor Antibacterial

Cosmopor Antibacterial je samolepící antibakteriální krytí pro rány ohrožené infekcí, například při pooperačním hojení.

Složení (Obr. 40)

Skládá se ze čtyř vrstev:

- 1 – vrstva zabraňující přilepení krytí k ráně
- 2 – vrstva převádějící exsudát z rány
- 3 – vrstva pokrytá stříbrem, uvolňující ionty stříbra ve vlhkém prostředí
- 4 – vrstva s velmi vysokou absorpční schopností



Obrázek 40 - Vrstvy Cosmoporu [87]

Aplikace

Cosmopor Antibacterial se využívá pro léčbu ran se zvýšeným rizikem infekce. Má vysokou absorpční schopnost, exsudát je rychle veden z rány a bezpečně vázán uvnitř polštářku. Nízký zpětný únik vlhkosti zamezuje množení bakterií. Krytí se minimálně vyměňuje díky vysoké nasákavosti, silný polštářek zajišťuje ochranu proti mechanickým vlivům. U ran, kde hrozí infekce, podporuje profylaxi infekce. Díky speciální vrstvě pokryté metallickým stříbrem jsou uvolňovány ionty stříbra, které mají baktericidní účinek a snižují riziko možné infekce. Náplast se snadno aplikuje, pevně drží a nelepí se k ráně. Samolepící okraje jsou potaženy hypoalergenním lepidlem, které zajišťuje dobrou snášenlivost s pokožkou (Obr. 41) [88].



Obrázek 41 - Cosmopor detail [89]



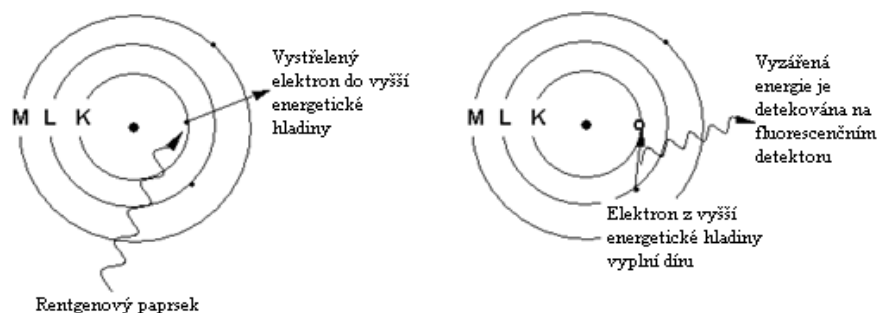
Obrázek 42 - Cosmopor Antibacterial

7.1 Použité metody

1. Energiově disperzní rentgenová fluorescenční spektroskopie (ED-XRF)

Princip

Fyzikální princip této metody je založený na vycházejícím záření z rentgenové lampy, které dopadá na vzorek za současného vybuzení (excitaci) elektronů obsažených prvků do vyšší energetické hladiny, které jsou pak vyzářeny (emitovány) a tyto záření jsou charakteristické pro každý prvek. Tyto energetické spektra se odráží do detektoru, který nám převede tento signál do elektrické podoby a vyhodnotí v počítači (Obr. 43). Prvky obsažené ve vzorku mohou být identifikovány přes charakteristické energetické píky spektra. Na měření pevných vzorků se používá vakuum jako prostředí, v němž je umístěn měřený vzorek. Na měření práškových nebo kapalných vzorků se používá inertní plyn, helium [90].



Obrázek 43 - Princip metody ED-XRF

Vyhodnocení

Vyhodnocení výsledků na rentgenovém přístroji se provádí buď pomocí kalibrační křivky (nutná příprava standardů) nebo tzv. bezstandardovou metodou fundamentálních parametrů.

Metoda fundamentálních parametrů spočívá v teoretickém výpočtu intenzit fluorescenčního záření pro vzorek přibližného složení a srovnání takto získaných intenzit s měřenými. Postupně se koriguje složení vzorku, až se obdrží přibližná shoda vypočtených a měřených intenzit. Poslední použité koncentrace ve výpočtu se pak považují za skutečné složení vzorku.

Při fundamentální parametrové metodě se teoretické intenzity počítají za předpokladu homogenního a dostatečně silného vzorku. Měřená intenzita charakteristického rentgenova záření prvku i (R_i) je tvořena součtem primární (P_i), sekundární (S_i) a případně terciální fluorescence (T_i). Primární fluorescence vzniká v důsledku přímého ozáření měřeného prvku primárním budícím zářením z rentgenové lampy. Tato fluorescence je hlavní složkou měřené intenzity charakteristického záření a je jedinou složkou měřeného fluorescenčního záření, pokud vzorek obsahuje pouze jeden a to měřený prvek.

Sekundární fluorescence je většinou spojená s prvkem s vyšším protonovým číslem, než má měřený prvek. Příspěvek od sekundární fluorescence je způsoben prvky buzenými primárním zářením, jejichž charakteristické záření má dostatečnou energii, aby bylo schopné budít atomy měřeného prvku. Obdobný princip platí i pro terciální fluorescenci, tj. příspěvek způsobený terciální fluorescencí je způsobený dobuzováním měřeného prvku od charakteristického záření jiného prvku, který je také buzen charakteristickým zářením jiného prvku [91].



Obrázek 44 - Rentgenový přístroj a vnitřní zásobník na vzorky

Podmínky měření a typ přístroje

Používané napětí na katodě bylo od 5 do 40 kV. V rentgenovém přístroji byla použita rhodiová lampa a jako prostředí, ve kterém byl umístěn vzorek, bylo zvoleno vakuum. Byl použit přístroj ARL QUANT'X EDXR (Thermo Scientific).

Postup měření

Nejdříve byly nastříhány 3 vzorky přibližně kulatého tvaru od každého materiálu o průměru asi 5 cm. Ty byly následně vloženy do autosampleru přístroje a postupně měřeny v přítomnosti vakua. Získaná spektra vyhodnocovány ve speciálním počítačovém programu (Uniquant).

2. Atomová absorpční spektroskopie

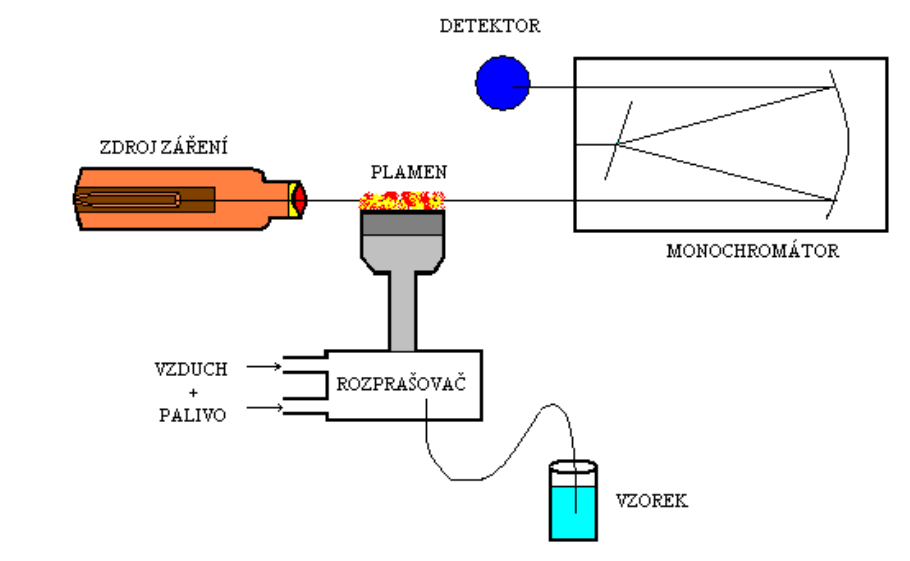
Princip

Atomová absorpční spektrometrie (AAS) je jedna ze spektroskopických a analytických technik, které se používají pro kvalitativní a kvantitativní stanovení chemických prvků obsažených ve zkoumaném vzorku.

Využívá se při tom absorpce elektromagnetického záření určité vlnové délky, obvykle se používá UV záření nebo záření z viditelné oblasti volnými atomy v plynném stavu. Atomy elektromagnetické záření absorbují a přeskočí do vyšší energetické hladiny. Atomové absorpční metody měří množství energie ve formě fotonů vycházejících ze zdroje světla, které jsou absorbovány vzorkem.

Detektor měří vlnové délky emitovaného elektromagnetického záření ze vzorku a porovnává je s vlnovými délkami původního záření, které procházelo vzorkem. Signálový procesor poté spojuje jednotlivé změny vlnových délek, které se po odečtení objevují jako píky absorpce energie při jednotlivých vlnových délkách (Obr. 45).

Koncentrace je založena na výpočtu podle Lambert – Beerova zákona. Absorbance je přímo úměrná koncentraci analytu za stávajícího souboru podmínek. Koncentrace je obvykle stanovena z kalibrační křivky, kterou jsme získali použitím standardu o známé koncentraci [92].



Obrázek 45 - Schéma spektrometru



Obrázek 46 - Atomový absorpční spektrometr v provozu

Podmínky měření a typ přístroje

Používala se lampa Silver HC lamp – AG CODED jako zdroj vycházejícího záření s vlnovou délkou vycházejícího záření 328,12 nm. Plamen byl složen ze směsi acetylenu a vzduchu (průtok vzduchu 13,5 l/min, průtok acetylenu 2 l/min). Typ měřicího přístroje: Agilent Technologies 200 Series AA (Agilent).

Postup měření

V prvním kroku byly vzorky převedeny do roztoku a to pomocí mikrovlnné mineralizace v koncentrované HNO_3 . Z každého vzorku byl uštížen kus o přesně známé hmotnosti (přibližně 0,1g). Ten byl následně mineralizován v 10 ml koncentrované HNO_3 v mikrovlnné troubě (MARS 5) za následujících podmínek.

Vzorky byly 15 minut zahřívány na teplotu 180 °C, poté se dalších 15 minut udržovala tato teplota a tlak 1300 MPa a nakonec probíhalo samovolné patnáctiminutové chlazení a snižování tlaku. Ochlazené vzorky se přefiltrovali přes standardní filtrační papír (A0). Takto zmineralizované vzorky byly naředěny vodou do potřebné koncentrace a analyzovány metodou AAS.

V dalším kroku byla připravena kalibrační křivka, bez níž by nešlo určit množství stříbra v daných roztocích vzorků. Zakoupený stříbrný standard měl koncentraci 1000 mg/l Ag (Sigma Aldrich). Byly připraveny 3 baňky o velikosti 100 ml a do nich podle základního výpočtu pro koncentraci bylo nalito 100, 300 a 600 μl Ag standardu a doplněno po rysku. Jednotlivé standardy byly proměřeny a kalibrační křivka závislosti absorbance na koncentraci mohla být sestrojena.

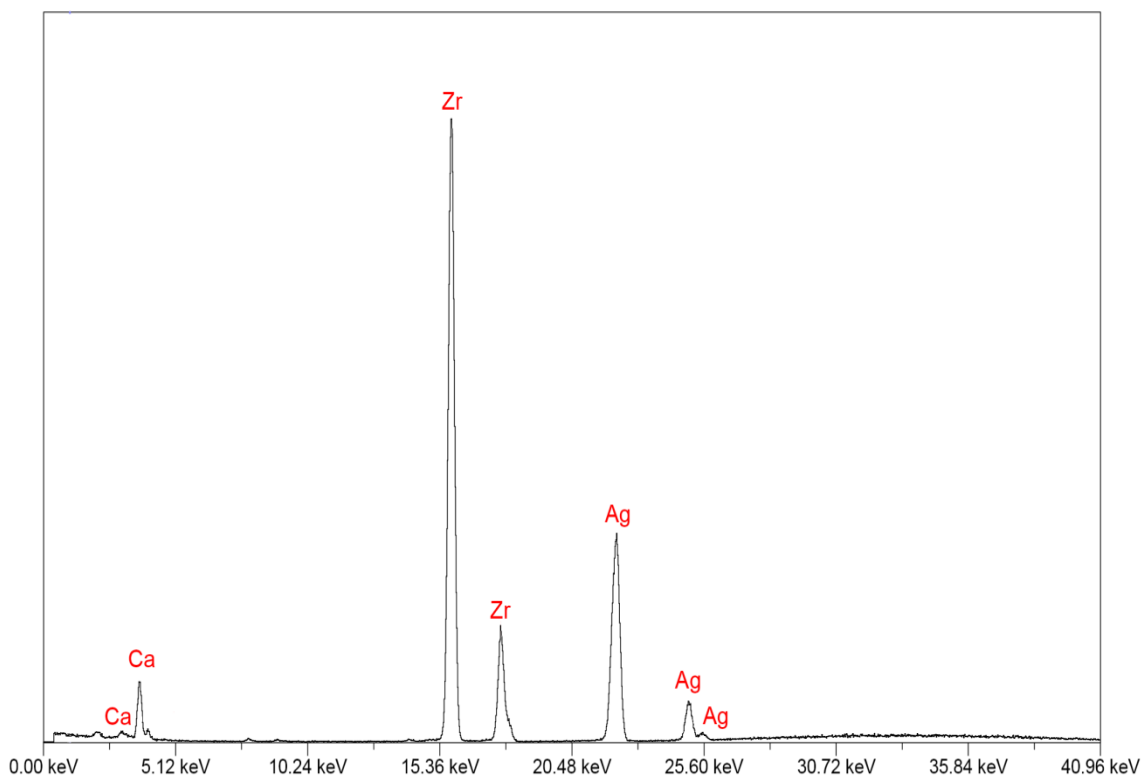
Stejným způsobem byly proměřeny také zmineralizované vzorky komerčních materiálů. U materiálu Atrauman Ag se musel ještě tento roztok vzorku 10 krát naředit z důvodu vysoké koncentrace stříbrných iontů a nedostačujících hodnot zvolených koncentrací stříbrného standardu. Výsledkem byly hodnoty koncentrací stříbrných iontů v daných vzorcích.

8 VÝSLEDKY A DISKUZE

8.1 Kvalitativní a kvantitativní elementární analýza metodou ED-XRF

Výhodou metody ED - XRF oproti AAS je bezesporu fakt, že lze detekovat téměř všechny prvky obsažené ve vzorku a stanovit jejich koncentraci bez nutnosti kalibračních standardů. Grafy 1-3 ukazují naměřená fluorescenční spektra každého komerčního vzorku spolu s identifikací jednotlivých prvků. Jejich koncentrace jsou pak sumarizovány v Tabulce 1.

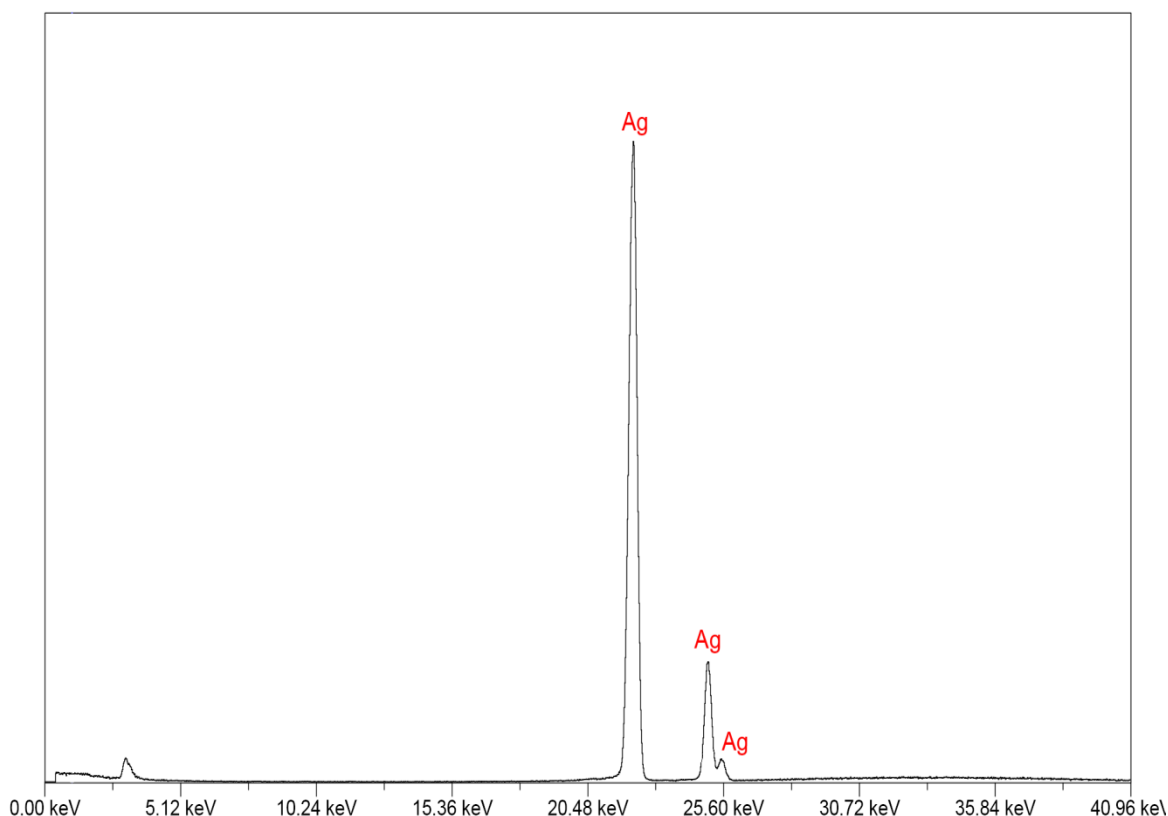
Ze získaných dat můžeme vidět, že nejvíce stříbra obsahoval materiál Atrauman (2,82 hm. %) následovaný Melgisorbem (0,549 hm. %) a Cosmoporem s minimálním obsahem Ag (0,089 hm. %).



Obrázek 47 - Rentgenové fluorescenční spektrum materiálu Melgisorb Ag (40 kV)

V případě vzorku Melgisorb Ag (Obr. 47) byly kromě atomů stříbra identifikovány v poměrně vysoké koncentraci atomy vápníku, zirkonu, fosforu a chlóru. Vápník pochází pravděpodobně z alginátu vápenatého, což je látka, která podporuje zahuštění vytékajícího

exsudátu. Zirkon a fosfor se nachází v komplexu stříbrných iontů (hydrogenfosforečnanu stříbrno – sodno – zirkoničitém), který uvolňuje ionty stříbra v přítomnosti exsudátu v ráně. Přítomnost atomů chlóru nebyla věrohodně vysvětlena, ale pravděpodobně pochází z některé doprovodné látky, která může být ve formě např. chloridů. Důvodem proč Cl není viditelné v prezentovaném spektru je fakt, že pro přehlednost bylo zobrazeno jen spektrum získané při napětí 40 kV, což je příliš vysoká hodnota pro excitaci atomů Cl. Ve spektrech získaných při nižších napětích je přítomnost Cl jasně viditelná.

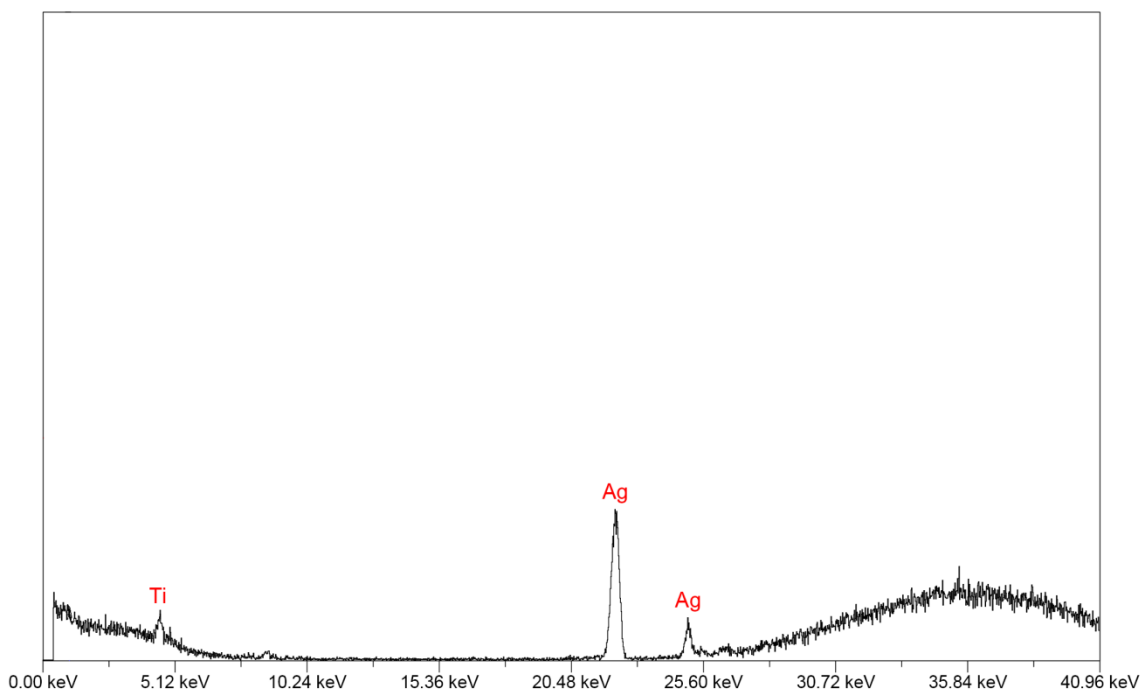


Obrázek 48 - Rentgenové fluorescenční spektrum materiálu Atrauman Ag (40 kV)

U vzorku Atrauman Ag (Obr. 48) byly identifikovány atomy stříbra pocházející z povlaku, který je nanesený spolu s mastí z neutrálních tuků na nosném materiálu z polyamidových vláken.

V tomto materiálu nebyly identifikovány žádné jiné prvky kromě stříbra (2,82 hm. %). Lehké prvky jako vodík, uhlík či kyslík nejsou metodou ED-XRF detekovatelné.

Koncentrace Ag ve vzorku Cosmopor (Obr. 49) byla metodou ED-XRF stanovena jako nejnižší ze všech studovaných materiálů (0,089 hm. %). Kromě stříbra byly u vzorku Cosmopor identifikovány atomy titanu a fosforu v koncentracích do 1 hm. % a stopové množství zinku (0,01 hm. %). Přítomnost těchto tří elementů nebyla taktéž věrohodně vysvětlena, jelikož ve složení výrobku nebyla udávána žádná informace o jakýchkoli látkách, ze kterých by mohly tyto prvky pocházet. Absence fosforu ve spektru Cosmoporu lze zdůvodnit stejně jako v případě chlóru v Melgisorbu.



Obrázek 49 - Rentgenové fluorescenční spektrum materiálu Cosmopor (40 kV)

Tabulka 1 - Prvkové složení zkoumaných materiálů

Název vzorku	Koncentrace stříbra (hm. %)	Ostatní atomy (hm. %)
MELGISORB Ag	0,549	Ca = 6,90 Zr = 1,72 P = 0,93 Cl = 0,62
ATRAUMAN Ag	2,820	
COSMOPOR	0,089	Ti = 0,43 P = 0,31 Zn = 0,01

Metodou EDXRF jsme došli k závěru, že materiál Atrauman Ag obsahoval nejvíce stříbra (2,82 hm. %). Materiál s druhým nejvyšším obsahem stříbra je Melgisorb Ag (0,549 hm. %) a nejnižší obsah má materiál Cosmopor (0,089 hm. %). Materiály Melgisorb Ag a Cosmopor pak navíc obsahovaly relativně vysoké koncentrace dalších prvků pocházejících z matrice a doprovodných látek a některé prvky, jejichž původ nelze s jistotou určit.

8.2 Kvantitativní stanovení stříbra metodou AAS

Koncentrace stříbra obsaženého ve vzorcích pomocí metody AAS byla sumarizována v Tabulce 2. Jak je patrné, nejvyšší koncentrace Ag (0,65 hm. %) byla detekována v materiálu Atrauman Ag, zatímco Melgisorb Ag a Cosmopor obsahovaly pouze 0,01 hm. %, respektive 0,05 hm. % stříbra. Poměrně velké rozdíly ve srovnání s výsledky naměřenými na ED-XRF jsou pravděpodobně způsobeny povahou vzorků a samotným principem ED-XRF, kde vzorek musí pro dosažení správných hodnot splňovat několik faktorů:

- Povrch musí být hladký, jinak dochází k nepředvídatelnému rozptylu dopadajícího rentgenového záření. Studované materiály nebyly zcela hladké.
- Pokud možno kompaktní vzorek. Použité materiály však byly silně porézní (podobné vatě či síťce).
- Jednoduchá a dobře známá matrice. Většina studovaných materiálů navíc obsahovala přísady jako např. masti či materiál s velkým obsahem jiných prvků (např. vápník v alginátu).

Tabulka 2 - Množství stříbra ve vzorcích detekovaného pomocí AAS

Název vzorku	Koncentrace stříbra (hm. %)	Průměr ze 3 stanovení (hm. %)	Směrodatná odchylka
MELGISORB Ag	K1 = 0,009732 K2 = 0,008543 K3 = 0,017754	0,01	0,005
COSMOPOR	K1 = 0,043370 K2 = 0,057159 K3 = 0,049971	0,05	0,007
ATRAUMAN Ag	K1 = 0,651385 K2 = 0,584906 K3 = 0,723214	0,65	0,069

Jelikož většina těchto podmínek nebyla zdaleka splněna, samotné kvalitativní výsledky z ED-XRF analýzy by v tomto případě měly být považovány spíše za orientační. Na kvalitativní analýzu však tyto faktory nemají příliš velký vliv a přítomnost samotného stříbra a ostatních nalezených prvků lze zcela jistě považovat za spolehlivou.

Maximální dovolená koncentrace stříbra a působení na buňky

Nanočástice stříbra mohou přecházet přes buněčnou membránu a ukládat se v buňce, a to jak v cytoplasmě, tak v organelách, např. mitochondriích. Při vyšší koncentraci už stříbro nepůsobí jen antimikrobiálně a antibakteriálně, ale mění morfologii buněk, což může být způsobeno narušením buněčných membrán. Stříbro se do buňky dostává endocytózou.

Účinek antimikrobiálních látek určuje minimální inhibiční koncentrace, při níž nejnižší koncentrace (v mg/litr) kompletně inhibuje mikrobiální růst. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) Ag iontů se vyjadřují množstvím jednoho dílu z milionu (ppm) – $\mu\text{g/ml}$. MIC je například u *Escherichia coli* 3 $\mu\text{g/ml}$, pro *Staphylococcus aureus* 2 $\mu\text{g/ml}$ (doba expozice 24 hodin). Nanočástice stříbra na plochách zdravotnických prostředků smí být v rozsahu od 1 do 32 $\mu\text{g/cm}^2$ [93].

Argyrie (Argyróza)

Nemoc, známá pod názvem Argyrie (argyróza) je způsobena dlouhodobým užíváním koloidního stříbra nebo stříbrných solí, jako například AgNO_3 . Při argyróze dochází k ukládání kovového stříbra do očí, při argyrii pod kůži a do břišních orgánů, což vede u lidí ke změně barvy kůže na bledě šedou. Jedná se o nevratnou změnu pigmentace kůže. Žádná efektivní léčba argyrie neexistuje, ale časem může šedé zbarvení trochu vyblednout [94].

ZÁVĚR

Polymery jsou pro svoje vlastnosti v mnoha směrech lepší než tradiční materiály. Toho se využívá zejména v lékařství, kde tvoří významný podíl ve všech možných aplikacích od jednoduchých šicích materiálů pro uzavírání ran, až po pokročilé nano struktury používané například pro dopravu léčiv či regeneraci tkáně.

Teoretická část této práce se zabývá velkou částí polymerů využívaných v lékařství. Pozornost byla věnována jak běžným komoditním polymerům (PE, PP, PS, PVC), tak také speciálním plastům (PTFE, PEEK, PA, PMMA, PAN, PET, PUR). Z přírodních polymerů byly podrobně popsány celulóza, chitosan a kolagen, zatímco ze speciální skupiny biodegradabilních to byl hlavně polylaktid a polydioxanon. Byly sumarizovány jejich základní vlastnosti a použití v medicíně aplikacích. Další kapitoly byly věnovány biokompozitům, což jsou velmi slibně vyhlížející a velmi intenzivně zkoumané materiály. Z nanostrukturovaných aplikací byly stručně popsány zejména tzv. lešení (scaffolds) a systémy pro dopravu léčiv (drug delivery systems).

V závěrečných kapitolách jsou popsány způsoby sterilizace polymerních materiálů, což je velmi důležitá procedura ve velké míře vždy předcházející jejich použití k lékařským účelům. Na závěr byly představeny antibakteriální přísady a možnosti jejich použití právě v polymerních systémech, zejména pak stříbra.

Poslední kapitola volně přechází do praktické části, která je věnována právě tomuto typu antibakteriální úpravy. Byly vybrány tři komerčně dostupné produkty (Atrauman Ag, Melgisorb Ag a Cosmopor Antibacterial – všechny na bázi různých typů polymeru), které obsahují stříbro jako antibakteriální činidlo. Jeho koncentrace byla studována analytickými metodami ED-XRF a AAS a vyjádřena v hmotnostních procentech. Výsledky byly sumarizovány, navzájem porovnány a diskutovány v příslušných kapitolách praktické části.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] RATNER, Buddy D., Allan S. HOFFMAN, Frederick J. SCHOEN a Jack E. LEMONS. *Biomaterials Science: An Evolving, Multidisciplinary Endeavor*. *Biomaterials Science* [online]. Elsevier, 2013, xxv [cit. 2013-02-18]. DOI: 10.1016/B978-0-08-087780-8.00153-4.
- [2] WILLIAMS, D. F. *Biomaterials* [online]. Volume 10. [cit. 2013-02-18]. Dostupné z WWW: <<http://www.journals.elsevier.com/biomaterials/>>.
- [3] UC Berkeley Bioengineering, *Biomaterials* [online]. [cit. 2013-03-10]., Dostupné z WWW: <<http://bioegrad.berkeley.edu/faculty/biomaterials>>.
- [4] PARK, Joon Bu, Roderic S. LAKES. *Biomaterials: an Introduction*. 3rd ed. New York: Springer, c2007, xi, 561 s. ISBN 978-0-387-37880-0.
- [5] WONG, Joyce Y., Joseph D., BRONZINO. *Biomaterials*. Boca Raton: CRC Press, c2007, s. 9-13. ISBN 08-493-7888-5.
- [6] SHARMA, CHANDRA P. *Biomaterials and Artificial Organs: Few Challenging Areas*, vol. 18 (2), January 2005, s. 148-157.
- [7] DAVIS, J. Chapter 2, Physical and mechanical requirements for medical device materials. *Handbook of Materials for Medical Devices*. Materials Park, OH: ASM International, c2003, viii, s. 13-19. ISBN 08-717-0790-X.
- [8] ANDERSON, J.M. Biocompatibility. *Polymer Science: A Comprehensive Reference* [online]. Elsevier, 2012, s. 363, [cit. 2013-05-26]. DOI: 10.1016/B978-0-444-53349-4.00229-6.
- [9] BASTIOLI, Catia. *Handbook of Biodegradable Polymers*. Shrewsbury: Rapra Technology, 2005, xviii, 534 s. ISBN 978-185-9573-891.
- [10] Definition – biostability. [online]. [cit. 2013-03-10]. Dostupné z WWW: <http://www.bioingegneria.uniba.it/bollettino/attivita_enti/definizioni/biosta.html>.
- [11] EGLIN, D., M. Alini. *Degradable Polymeric Materials for Osteosynthesis: Tutorial*. *European Cells and Materials*, Vol. 16, 2008, s. 80-91. ISSN1473-2262.

- [12] HENCH, Larry L. Biomaterials: a forecast for the future. *Biomaterials* [online]. 1998, vol. 19, issue 16, s. 1419-1423 [cit. 2013-03-12]. DOI: 10.1016/S0142-9612(98)00133-1. Dostupné z WWW:
<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961298001331>>.
- [13] DAVIS, J. Chapter 1, Overview of biomaterials and their use in medical devices. *Handbook of Materials for Medical Devices*. Materials Park, OH: ASM International, c2003, viii, s. 1-11. ISBN 08-717-0790-X.
- [14] NDT Resource Center. The Collaboration for NDT Education, Iowa State University, *Ceramics*. 2001-2012. [online].[cit. 2013-03-12]. Dostupné z WWW:
<<http://www.ndt-ed.org/EducationResources/CommunityCollege/Materials/Introduction/ceramics.htm>>.
- [15] GASSER, B. About composite materials and their use in bone surgery. *Injury* [online]. 2000, vol. 31, s. 48-53. [cit. 2013-03-13]. DOI: 10.1016/S0020-1383(00)80023-6. Dostupné zWWW:
<<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0020138300800236>>.
- [16] PROKOPOVÁ, Irena. *Makromolekulární Chemie*. Vyd. 2., přeprac. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2007, 207 s. 13-14. ISBN 978-807-0806-623.
- [17] Technická univerzita Liberec. *Plasty a jejich zpracovatelské vlastnosti*. [online].[cit. 2013-03-13]. Dostupné z WWW:
<http://www.ksp.tul.cz/cz/kpt/obsah/vyuka/skripta_tkp/sekce_plasty/01-plasty%20uvod/18-tvar%20makromolekul.jpg>.
- [18] STOKLASA, Karel. *Makromolekulární Chemie I*. UTB ve Zlíně, Fakulta technologická, 2005, s. 19-21.
- [19] KLÁSEK, Antonín. *Nauka o polymerech II - Biopolymery*. 1. vyd. Praha: SNTL, 1980. 115 s.
- [20] DUCHÁČEK, Vratislav. *Polymery: výroba, vlastnosti, zpracování, použití*. Vyd. 2., přeprac. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2006, 278 s. ISBN 80-708-0617-6.
- [21] MLEZIVA, Josef, J. ŠŇUPÁREK. *Polymery - výroba, struktura, vlastnosti a použití*. 2. přepr. vyd. Praha: Sobotáles, 2000, 537 s. ISBN 80-859-2072-7.

- [22] MITTAL, R., J. MORLEY, H. DINOPOULOS, E. G. DRAKOULAKIS, E. VERMANI a P.V. GIANNOUDIS. Use of bio-resorbable implants for stabilisation of distal radius fractures: the United Kingdom patients' perspective. *Injury* [online]. 2005, vol. 36, issue 2, s. 333-338 [cit. 2013-03-15]. DOI: 10.1016/j.injury.2004.09.015. Dostupné z WWW: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0020138304003705>>.
- [23] HNÁTKOVÁ, E. *Využití biologicky rozložitelných polymerů pro konstrukční prvky v oblasti medicíny*. Bakalářská práce, UTB Zlín, Fakulta technologická, 2010.
- [24] BEZWADA, Rao S. *From Non-Absorbable to Absorbable Polymers*, Hillsborough, New Jersey, 08844, USA.
- [25] SHUKO SUZUKI, Yoshito Ikada. *Biomaterials for surgical operation*. [online]. 2012. vyd. New York: Humana Press, s. 21. [cit. 2013-03-15]. DOI: 10.1007/978-1-61779-570-1. e-ISBN 978-1-61779-570-1. Dostupné z WWW: <http://gfmp.familymedicine.gov.sd/library/sites/default/files/Biomaterials_for_Surgical_Operation_0.pdf>.
- [26] Braun noviny. *Šicí materiál v cévní chirurgii*. [online]. [cit. 2013-03-15]. Dostupné z WWW: <<http://braunoviny.bb Braun.cz/clanky/zkusenosti-s-sicim-materialem-b-braun-v-cevni-chirurgii/>>.
- [27] ESCHBACH, L. Nonresorbable Polymers in Bone Surgery. *Injury*. December 2000, Vol. 31, s. 22-27.
- [28] MASSON, J. B., J. G. WEBB. Percutaneous Treatment of Mitral Regurgitation. *Circulation: Cardiovascular Interventions* [online]. 2009-04-01, vol. 2, issue 2, s. 140-146. [cit. 2013-03-16]. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.837781. Dostupné z WWW: <<http://circinterventions.ahajournals.org/content/2/2/140.full.pdf+html>>.
- [29] PAITAL, Sameer R. a Narendra B. DAHOTRE. Calcium phosphate coatings for bio-implant applications: Materials, performance factors, and methodologies. *Materials Science and Engineering: R: Reports* [online]. 2009, vol. 66, s. 1-70. [cit. 2013-03-17]. DOI: 10.1016/j.mser.2009.05.001. Dostupné z WWW: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0927796X09000783>>.

- [30] MAIER, Clive, Teresa CALAFUT. *Polypropylene: The Definitive User's Guide and Databook*. Norwich, NY: Plastics Design Library, c1998, xx, s. 14. ISBN 18-842-0758-8.
- [31] DAVIS, J. Chapter 7, Polymeric materials. *Handbook of Materials for Medical Devices*. Materials Park, OH: ASM International, c2003, viii, s. 151-167. ISBN 08-717-0790-X.
- [32] *Surgical Instrument Pictures*. [online]. [cit. 2013-03-16]. Dostupné z WWW: <<http://www.surgical-instrument-pictures.com/prolene.html>>.
- [33] UDRŽAL, R. *Entochrysis*. [online]. [cit. 2013-03-16]. Dostupné z WWW: <<http://www.entochrysis.cz/katalog3.html>>.
- [34] JAS SLOVAKIA. *Technické a fyzikální vlastnosti PTFE*. [online]. [cit. 2013-03-17]. Dostupné z WWW: <<http://www.technickematerialy.cz/plastove-desky/ptfe-polytetrafluoroethylene-desky-lisovane-extrudovane-bile/technicke-a-fyzikalni-vlastnosti/>>.
- [35] BARNES, Eric. Aunt Minnie Europe. *Polish Researchers Offer New Spin on Coronary CT Angiography*. [online]. [cit. 2013-03-17]. Dostupné z WWW: <<http://www.auntminnieeurope.com/index.aspx?sec=sup&sub=car&pag=dis&ItemID=606478>>.
- [36] PATEL, Parina, T. Richard HULL, Richard W. MCCABE, Dianne FLATH, John GRASMEDER a Mike PERCY. Mechanism of thermal decomposition of poly(ether ether ketone) (PEEK) from a review of decomposition studies. *Polymer Degradation and Stability* [online]. 2010, vol. 95, issue 5, s. 709-718. [cit. 2013-03-17]. DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2010.01.024. Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0141391010000340>>.
- [37] DePuy Synthes. *Sternal ZipFix System*. [online]. [cit. 2013-03-17]. Dostupné z WWW: <<http://www.synthes.com/sites/NA/Products/CMF/Thorax/Pages/Sternal-ZipFix-System.aspx>>.

- [38] CORNING – OnLine katalog. *Láhve kultivační*. [online].[cit. 2013-03-18]. Dostupné z WWW:
<http://www.baria.cz/nabidka/corning_katalog_online.php?itemid=20>.
- [39] Scum Doctor. *Saline Vs. Silicone Implants*. [online].[cit. 2013-03-18]. Dostupné z WWW: <<http://www.scumdoctor.com/transplant/breast-transplant/index.html>>.
- [40] Dent 2e. *Celkové snímací náhrady*. [online].[cit. 2013-03-19]. Dostupné z WWW: <http://www.dent2e.com/cs/products-and-services/dent2e/11_celkove-snimaci-nahrady.html>.
- [41] Advanced Renal Education Program. *Hemodialysis*. [online].[cit. 2013-03-19]. Dostupné z WWW:
<<http://www.advancedrenaleducation.com/AllAboutDialysis/Hemodialysis/ModalitiesofTherapy/ExtracorporealModalities/HemodialysisModality/tabid/198/Default.aspx>>.
- [42] SLAUGHTER, Brandon V., Shahana S. KHURSHID, Omar Z. FISHER, Ali KHADEMHOSEINI a Nicholas A. PEPPAS. Hydrogels in Regenerative Medicine. *Advanced Materials* [online]. 2009-09-04, vol. 21, s. 32-33. [cit. 2013-05-10]. DOI: 10.1002/adma.200802106.
- [43] KRŇÁK, Pavel. Oční Optika. *Kontaktní čočky*. [online].[cit. 2013-03-19]. Dostupné z WWW: <<http://www.optikakrnak.cz/optikakrnak/8-KONTAKTNI-COCKY>>.
- [44] TUBES International. *Hadice Tygon*. [cit. 2013-03-20]. Dostupné z WWW: <http://www.tubes-international.cz/hadice_tygon.html>.
- [45] Lékárna Galenica. *Zdravotnický materiál – močové sáčky, uzávěry, lahve*. [online].[cit. 2013-03-20]. Dostupné z WWW:
<<http://www.lekarnagalenica.cz/lekarnagalenica/eshop/2-1/150-3-Moc-sacky-uzavery-lahve>>.
- [46] Český lékopis 2005: (ČL 2005) : Pharmacopoea Bohemica mmv : (Ph. B. MMV). 1. vyd. Praha: Grada, 2005, 3249 s. ISBN 80-247-1532-5.
- [47] SEDLARIK, V., SAHA, N., KURITKA, I., SAHA, P. Preparation and characterization of poly(vinyl alcohol)/lactic acid compounded polymeric films, *Int. J. Polym. Anal. Ch.*, 2006, 11.

- [48] SEDLARIK, V., SAHA, N., KURITKA, I., EMRI, I., SAHA, P. Modification of poly(vinyl alcohol) with lactose and calcium lactate: potential filter from dairy industry, *Plast. rubber. compos.* 2006, 35, s. 355-359.
- [49] DACOM PHARMA. *Výroba tobolek*. [online].[cit. 2013-03-29]. Dostupné z WWW: <<http://www.dacompharma.cz/cs/vyroba-a-prodej-tobolek>>.
- [50] WYPYCH, George. *Handbook of Polymers*. [online].2012, vi, 684 s. [cit. 2013-03-12]. Toronto: ChemTec Pub., ISBN 18-951-9847-X. Dostupné z WWW: <http://www.knovel.com.proxy.k.utb.cz/web/portal/browse/display?_EXT_KNOVEL_DISPLAY_bookid=5141&VerticalID=0>.
- [51] BELTINA.org. *Tracheostomy Procedure – Definition and Complications*. [online].[cit. 2013-03-29]. Dostupné z WWW: <<http://www.beltina.org/health-dictionary/tracheostomy-procedure-complications.html>>.
- [52] Fakultní nemocnice Plzeň, Chirurgické oddělení. *Operace břišní kýly*. [online].[cit. 2013-03-30]. Dostupné z WWW: <<http://chiro.fnplzen.cz/cs/node/89>>.
- [53] DOWLING, Robert. D., LAMAN. A. GREY. Jewish Hospital. University of Louisville Health Sciences Center, ABIOMED, Inc. *The Implantable Artificial Heart Project*. [online].[cit. 2013-03-30]. Dostupné z WWW: <<http://www.heartpioneers.com/abiocorfaq.html>>.
- [54] KUCHARCZYK, Pavel. *Kyselina mléčná a syntéza polylaktidu*. Bakalářská práce. UTB Zlín, Fakulta Technologická, 2008.
- [55] STEINBUHEL, Alexander, MERCHESAULT, Robert H. *Biopolymers for Medical and Pharmaceutical Applications*. Vol. 1. [s.l.] : [s.n.], 2005. Polylactides, s. 186-219. ISBN 978-3-527-311.
- [56] MENDENHALL, Juana. Cornell University, Cornell Center for Material Research. *5th Microscopy Imagecontest*. [online].[cit. 2013-04-05]. Dostupné z WWW: <<http://www.ccmr.cornell.edu/facilities/contestimages/Winners08Jan/mendenhall2.html>>.
- [57] NAMASSIVAYA, D., Ch. C. VERSFELT, D. WASSERMAN. Synthetic absorbable surgical devices of poly – dioxanon. United States Patent 4052988. [online]. 1976, s 1-9. [cit. 2013-04-05]. Dostupné z WWW: <<http://www.google.com/patents/US4052988>>.

- [58] Zelená hvězda. *MonoPlus – vstřebatelný šicí materiál*. [online]. [cit. 2013-04-05]. Dostupné z WWW: <<http://www.zelenahvezda.cz/zdravotnicke-potreby/monoplus-r>>.
- [59] COLEBROOK, Michael. Greenspirit. *Life Chemistry*. [online]. [cit. 2013-04-05]. Dostupné z WWW: <<http://www.greenspirit.org.uk/resources/LifeChemistry.pdf>>.
- [60] KAPLAN, D. L., E. THOMAS, C. CHING. *Biodegradable Materials and Packaging*. Technomic Press, Lancaster, PA, 1993.
- [61] VAVŘÍKOVÁ, E., J. VINŠOVÁ. Chitosan a jeho farmaceutické aplikace. *Chemické listy* 103, 2009, s. 56-65.
- [62] PUSATERI, Anthony E., Simon J. MCCARTHY, Kenton W. GREGORY, Richard A. HARRIS, Luis CARDENAS, Albert T. MCMANUS a Cleon W. GOODWIN. Effect of a Chitosan-Based Hemostatic Dressing on Blood Loss and Survival in a Model of Severe Venous Hemorrhage and Hepatic Injury in Swine. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. [online]. 2003, vol. 54, issue 1, s. 177-182. [cit. 2013-04-05]. DOI: 10.1097/00005373-200301000-00023. Dostupné z WWW: <<http://www.hemcon.com/portals/1/images/publications/6%20jot%20-%20effect%20of%20a%20chitosan-based%20hemostatic%20dressing%20-%20pusateri%201-19-2002.pdf>>.
- [63] Global Sources. *Wound Dressing*. [online]. [cit. 2013-04-05]. Dostupné z WWW: <<http://www.globalsources.com/gsol/I/Wound-dressing/p/sm/1044513291.htm>>.
- [64] PETERKOVÁ, P., L. LAPČÍK. Kolagen – Vlastnosti, modifikace a aplikace. *Chemické listy* 94, 2000, s. 371 - 379.
- [65] VUP, a.s. *Cévní protéza s Adiponectinem*. [online]. [cit. 2013-04-06]. Dostupné z WWW: <<http://www.vup.cz/vyzkum.php?language=1>>.
- [66] Zelená hvězda. *Hojení ran IV*. [online]. [cit. 2013-04-06]. Dostupné z WWW: <<http://www.zelenahvezda.cz/clanky-a-studie/odborne-clanky/hojeni-ran/hojeni-ran-4-granulace>>.
- [67] RAMAKRISHNA, S., et.al. *An Introduction to Biocomposites*, London: Imperial College Press, c2004, s. 4-13. ISBN 18-609-4426-4.
- [68] RAMAKRISHNA, S., et.al. Biomedical applications of polymer – composite materials: a review. *Composite science and technology* 61, 2001, s. 1189 – 1224.

- [69] PAUL, D., R., L.M. ROBESON. Polymer nanotechnology: Nanocomposites. *Polymer*. [online]. 2008, vol. 49, issue 15, s. 3187-3204. [cit. 2013-05-21]. DOI: 10.1016/j.polymer.2008.04.017. Dostupné z WWW: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0032386108003157>>.
- [70] MONASH University. *Monash Pioneers Nano Scaffold to Rebuild Nerve Damage*. [online]. 27th February, 2008. [cit. 2013-04-06]. Dostupné z WWW: <<http://adm.monash.edu/records-archives/archives/memo-archive/2004-2007/stories/20080227/nano-scaffold.html>>.
- [71] SMITH, Ian., O., Laura R. McCABE, Melissa J. BAUMANN. MC3T3-E1 osteoblast attachment and proliferation on porous hydroxyapatite scaffolds fabricated with nanophase powder. *International Journal of Nanomedicine*. [online]. 2006, 1(2), s. 189-194. [cit. 2013-04-06]. Dostupné z WWW: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2426790/pdf/ijn-0102-189.pdf>>.
- [72] ZANELLO, Laura P., Bin ZHAO, Hui HU a Robert C. HADDON. Bone Cell Proliferation on Carbon Nanotubes. *Nano Letters*. [online]. 2006, vol. 6, issue 3, s. 562-567. [cit. 2013-04-08]. DOI: 10.1021/nl051861e. Dostupné z WWW: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/nl051861e>>.
- [73] University of California, Riverside. *UCR Researchers Grow Bone Cells on Carbon Nanotubes*. [online]. [cit. 2013-04-06]. Dostupné z WWW: <<http://newsroom.ucr.edu/1273>>.
- [74] Gaia Technologies. *Carbon Nanotube*. [online]. [cit. 2013-04-06]. Dostupné z WWW: <<http://gaia3d.princeline.co.uk/3d-models/3d-chemistry/carbon-nanotube/>>.
- [75] VTM E15. *Nanotechnologie versus rakovina*. [online]. [cit. 2013-04-10]. Dostupné z WWW: <<http://vtm.e15.cz/clanek/nanotechnologie-versus-rakovina>>.
- [76] BLOCK, Seymour Stanton. *Disinfection, Sterilization, and Preservation*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams, 2001, xxii, s. 21-26. ISBN 06-833-0740-1.
- [77] BRUCHANOV, Martin. Fyzikální metody v medicíně II. *Plazmová sterilace* [online]. [cit. 2013-04-10]. Dostupné z WWW: <http://bruxy.regnet.cz/fel/02FM1/plazmova_sterilizace.pdf>.

- [78] SAWAN, Samuel P a Gurusamy MANIVANNAN. *Antimicrobial/Anti-infective Materials: Principles, Applications, and Device*. Lancaster, Pa.: Technomic Pub. Co., c2000, xvi, 346 s. ISBN 15-667-6794-6.
- [79] PAULUS, Wilfried a Gurusamy MANIVANNAN. *Directory of Microbicides for the Protection of Materials: a Handbook*. Dordrecht: Springer, c2005, xx, 787 s. ISBN 978-140-2028-175.
- [80] ČÁŇOVÁ, Eva. *Antibakteriální polymerní systémy*. Bakalářská práce, UTB Zlín, Fakulta Technologická, 2011.
- [81] IP, MARGARET, et.al. Antimicrobial activities of silver dressings: an in vitro comparison. *Journal of Medical Microbiology* [online]. 2006-01-01, vol. 55, issue 1, s. 59-63. [cit. 2013-05-05]. DOI: 10.1099/jmm.0.46124-0. Dostupné z WWW: <<http://jmm.sgmjournals.org/content/55/1/59.full.pdf+html>>.
- [82] LANSDOWN, Alan B.G. Silver in Health Care: Antimicrobial Effects and Safety in Use. *Biofunctional Textiles and the Skin* [online]. Basel: KARGER, 2006-05-31, s. 17-34. [cit. 2013-05-26]. DOI: 10.1159/000093928. Dostupné z WWW: <<http://www.karger.com/doi/10.1159/000093928>>.
- [83] NaBond Technologies. *Silver Nanoparticles*. [online]. [cit. 2013-05-05]. Dostupné z WWW: <http://www.nabond.com/Silver_nanopowder.html>.
- [84] HARTMANN. Ošetřování ran. *Atrauman Ag – mastný tyl s obsahem stříbra*. [online]. [cit. 2013-05-05]. Dostupné z WWW: <<http://www.lecbarany.cz/produkty/vlhke-kryti/atrauman-ag>>.
- [85] HARTMANN. *Atrauman Ag - for Atraumatic Wound Care*. [online]. [cit. 2013-05-05]. Dostupné z WWW: <http://uk.hartmann.info/atrauman_ag.php>.
- [86] MÖLNLYCKE HEALTH CARE. *Wound Care Products – Melgisorb Ag*. [online]. [cit. 2013-05-07]. Dostupné z WWW: <<http://www.molnlycke.com/cz/Wound-Care-Products/Product-selector---Wound-division/Tabs/Products/Melgisorb-Ag/>>.
- [87] HARTMANN. *Cosmopor Antibacterial*. [online]. [cit. 2013-05-07]. Dostupné z WWW: <<http://www.cosmopor.com/cosmopor-antibacterial.php>>.

- [88] Pharmacy PLUS. *Rychloobvaz Cosmopor Antibacterial*. [online].[cit. 2013-05-07]. Dostupné z WWW:
<http://pharmacyplus.cz/shop.php?action=show_product_detail&product_id=358843>.
- [89] Zelená hvězda. *Cosmopor Antibacterial*. [online].[cit. 2013-05-07]. Dostupné z WWW:
<http://pharmacyplus.cz/shop.php?action=show_product_detail&product_id=358843>.
- [90] FISCHERSCOPE X – RAY. The Measure of Experience. *X-RAY Fluorescence Measuring Instruments for Coating Thickness Measurement and Materials Analysis*. [online].[cit. 2013-05-10]. Dostupné z WWW:
<http://www.upc.edu/pct/documents_equipament/d_133_id-523.pdf>.
- [91] *Rentgenová spektrometrie: Sborník přednášek z kurzu. 2 THETA: Analytical standards and equipment*, 2005, s. 104. ISBN 80-863-8017-3.
- [92] GARCIA, R., A. P. BÁEZ. Atomic absorption spectroscopy. *Atomic absorption spectroscopy*, edited by Muhammad Akhyar Farrukh. Rijeka: in Tech, 2012, s. 1. ISBN 978-953-307-817-5.
- [93] PAZDZIORA ERICH. *Hodnocení antimikrobních účinků materiálů s obsahem nanočástic a interpretace výsledků*. Zdravotní ústav NANOCON Ostrava, 2009, s. 1-2.
- [94] PANYALA, N.R., E. M. PEÑA-MÉNDEZ, J.HAVEL. Silver or silver nanoparticles: a hazardous threat to the environment and human health. *Journal of applied biomedicine*. Roč. 6, č. 3, 2008, s. 117-129.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

Bis-GMA	Bis-fenol A glycidyl metakrylát
BR	Polybutadienový kaučuk
CF	Uhlíková vlákna
CMC	karboxymethylcelulóza
CNS	Centrální nervová soustava
CNT	Carbon nanotubes (uhlíkové nanotyčinky)
CR	Polychloropren
EPM	Etylen – propylenový kaučuk
GF	Skelná vlákna
HA	Hydroxyapatit
HDPE	Vysokohustotní polyethylen
HEMA	2 – hydroxyethylmetakrylát
In vivo	V živém, zaživa, na živém organismu
IR	Polyisopren
K	Kelvin
KF	Kevlarová vlákna
LDPE	Nízkohustotní polyetylen
MRSA	Methicillin – resistant Staphylococcus aureus (kmen)
M_w	Molární hmotnost
NBR	Butadien – akrylonitrilový kaučuk
PA	Polyamid
PAN	Polyakrilonitril
PBTP	Polybutylentereftalát

PC	Polykarbonát
PDO	Polydioxanon
PE	Polyetylen
PEEK	Poly(éter éter keton)
PEG	Polyetylenglykol
PELA	Blokový kopolymer kyseliny mléčné a polyetylenglykolu
PEOX	Polyetylenoxid
PETP	Polyetylentereftalát
PGA	Poly(glycolic acid) = polymer kyseliny glykolové
PHB	Polyhydroxybutyrát
PHEMA	Poly(2-hydroxyethylmetakrylát)
PLA	Poly(lactid acid) = polymer kyseliny glykolové
PLDLA	Polymer (L - D - kyseliny mléčné)
PLLA	Polymer (L - kyseliny mléčné)
PMA	Polymethylakrylát
PMMA	Polymethylmetakrylát
POM	Polyoxometylen
PP	Polypropylen
PS	Polystyren
PSU	Polysulfon
PTFE	Polytetrafluoretylen
PUR	Polyuretan
PVAC	Polyvinylacetát
PVAL	Polyvinylalkohol
PVC	Polyvinylchlorid
SBR	Butadien – styrenový kaučuk

SR	Silikonový kaučuk
SEM	Skenovací elektronový mikroskop
UHMWPE	Ultra vysoko molekulárně hmotnostní polyetylen
°C	Stupeň Celsia
α	Alfa
β	Beta
ω	Omega
μ	Mikro
kPa	Kilopascal
kV	Kilovolt
MPa	Megapascal
ppm	Parts per million (díů na jeden milion)
ppb	Parts per billion (díů na jednu miliardu)

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 - Použití biomateriálů [4]	16
Obrázek 2 - Tvary makromolekul [17]	18
Obrázek 3 - Neresorbovatelný šicí materiál [26]	20
Obrázek 4 - A) - Mitraclip pro rozdělení jednoho ústí dvojčípé chlopně na dvě části	21
B) - Řízený HDPE katétr pro dopravu implantátu na určené místo	
Obrázek 5 - Rentgenový snímek náhrady a) kyčelního kloubu, b) kolenního kloubu [29]	22
Obrázek 6 - Chirurgické šití Prolene [32]	23
Obrázek 7 - Injekční stříkačka PE-PP [33]	23
Obrázek 8 - Stenóza (zúžení) tepny [35]	24
Obrázek 10 - Polystyrenové kultivační nádoby [38]	25
Obrázek 11 - Silikonový prsní implantát [39]	26
Obrázek 12 - Zubní náhrada z Dentakrylu [40]	27
Obrázek 13 - Schéma dialýzy s polopropustnou membránou uprostřed [41]	28
Obrázek 14 - Kontaktní čočka z hydrogelu [42]	29
Obrázek 15 - Hadičky na krev nebo výživu [43]	30
Obrázek 16 - Obaly na moč [44]	30
Obrázek 17 - Tobolky s postupným uvolňováním [47]	31
Obrázek 18 - Polyamidová trubice pro tracheostomii [48]	32
Obrázek 19 - Chirurgická polyesterová síťka pro operace břišní kýly [49]	33
Obrázek 20 - Umělé srdce AbioCor – obal z polyuretanu, ventily titanové [50]	34
Obrázek 21 - Scaffold (lešení) pro růst buněk [53]	36
Obrázek 22 - Monofilní chirurgické šicí vlákno z PDO [55]	37
Obrázek 23 - Struktura celulózy [56]	38
Obrázek 24 - Hemostatický obvaz z chitosanu [60]	38
Obrázek 25- Cévní PES náhrada s kolagenem[62], Obrázek 26 - Kolagenové krytí ran[63]	39
Obrázek 27 - Rozdělení biokompozitních materiálu podle tvaru výztuže [64]	40
Obrázek 28 - Rozdělení biokompozitů podle biodegradability [65]	42
Obrázek 29 - Aplikace různých typů biokompozitů v těle [65]	43
Obrázek 30 - Nano scaffold pro růst buněk a obnovení poškozených nervů [67]	44
Obrázek 31 - Obrázek povrchu scaffoldu z hydroxyapatitu na SEM [68]	45

Obrázek 32 - Osteoblasty vlevo, *CNT vpravo [70], Obrázek 33 - Detail CNT [71].....	45
Obrázek 34 - Nanočástice pro transport léčivých látek [72]	47
Obrázek 35 - Nanočástice stříbra viditelné pod SEM [80].....	51
Obrázek 36 - Aplikace materiálu [82], Obrázek 37 - Atrauman Ag.....	54
Obrázek 38 - Melgisorb Ag detail [83], Obrázek 39 - Melgisorb Ag.....	55
Obrázek 40 - Vrstvy Cosmoporu [84]	56
Obrázek 41 - Cosmopor detail [86], Obrázek 42 - Cosmopor Antibacterial.....	57
Obrázek 43 - Princip metody ED-XRF.....	57
Obrázek 44 - Rentgenový přístroj a vnitřní zásobník na vzorky	59
Obrázek 45 - Schéma spektrometru.....	60
Obrázek 46 - Atomový absorpční spektrometr v provozu.....	60
Obrázek 47 - Rentgenové fluorescenční spektrum materiálu Melgisorb Ag (40 kV)	62
Obrázek 48 - Rentgenové fluorescenční spektrum materiálu Atrauman Ag (40 kV)	63
Obrázek 49 - Rentgenové fluorescenční spektrum materiálu Cosmopor (40 kV).....	64

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 - Prvkové složení zkoumaných materiálů.....	64
Tabulka 2 - Množství stříbra ve vzorcích detekovaného pomocí AAS.....	65