

Analýza způsobu degradace vstřebatelného polyuretanu používaného ve zdravotnictví

Bc. Klára Bartošová

Diplomová práce
2016



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně
Fakulta technologická
Ústav inženýrství polymerů
akademický rok: 2015/2016

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Klára Bartošová**
Osobní číslo: **T14465**
Studijní program: **N2808 Chemie a technologie materiálů**
Studijní obor: **Inženýrství polymerů**
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Analýza způsobu degradace vstřebatelného polyuretanu používaného ve zdravotnictví**

Zásady pro vypracování:

- Na základě zadaných úkolů byly stanoveny následující cíle praktické části této práce:
1. Z komerčního biodegradovatelného polyuretanu dodaného firmou ELLA-CS připravit filmy metodou gravitačního odlévání z roztoku.
 2. Z připravených filmů vyrobit zkušební tělíska pro jejich následnou degradaci v modelových prostředích biologických pufrů s odlišným pH. Součástí tohoto bodu je také sestavení vhodné konstrukce umožňující provádět degradační experiment v nataženém stavu.
 3. Studium a popis degradace daného polyuretanu analytickými metodami popsány v další části textu.
 4. Vyhodnocení degradačních experimentů a srovnání degradace materiálu v jednotlivých prostředích.



Rozsah diplomové práce:

Rozsah příloh:

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

Seznam odborné literatury:

PAN, J. Modelling Degradation of Bioresorbable Polymeric Medical Devices.Vyd.1, Amsterdam: Elsevier/Woodhead, 2015, s.244, ISBN 978-1-78242-016-3

HAMID, S. Handbook of Polymer Degradation.Vyd.2, New York: Marcel Dekker, 2000, s.773, ISBN 0-8247-0324-3

BOUTRAND, J.P. Biocompatibility and Performance of Medical Devices.Vyd.1, Philadelphia: Woodhead, 2012,s.518, ISBN 978-0-85709-070-6

Vedoucí diplomové práce:

Ing. Pavel Kucharczyk

Centrum polymerních materiálů

Datum zadání diplomové práce:

15. ledna 2016

Termín odevzdání diplomové práce:

16. května 2016

Ve Zlíně dne 1. března 2016



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



Ing. Lubomír Beníček, Ph.D.
ředitel ústavu

Příjmení a jméno: BARTOŠOVIA KUHÁŘA

Obor: PM-MF

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové 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 obhajoby¹⁾;
- beru na vědomí, že diplomová 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 seznámena 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. 3²⁾;
- beru na vědomí, že podle § 60³⁾ 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 § 60³⁾ odst. 2 a 3 mohu užít své dílo – diplomovou 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 práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 16. 5. 2010



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRAKT

Předkládaná práce se zabývá sledování průběhu degradace biodegradabilní polyuretanové folie ve vodných prostředích lišících se hodnotou pH (2,4; 7,4 a 12) při teplotě 37°C. Experiment byl prováděn ve dvou různých počátečních stavech a to buď s konstantní deformací, nebo bez ní. Průběh degradace materiálu je popsán pomocí mechanické a mikroskopické analýzy a změn v hodnotách středních molekulových hmotností. Teoretická část se zabývá použitím vstřebatelných folií ve zdravotnictví, jejich interakcí s biologickým prostředím a mechanismy degradace v tomto prostředí. Praktická část je soustředěna na přípravu zkušebních vzorků, sledování samotné degradace v příslušných médiích, vyhodnocení výsledků a jejich interpretace. Výsledky ukázaly, že průběh degradace polyurethanu je silně závislý jak na hodnotě pH prostředí, tak i na zavedení počáteční konstantní deformace.

Klíčová slova: biodegradabilní polymery, polyuretan, degradace, zdravotnické prostředky

ABSTRACT

The presented work focuses on monitoring of the degradation behaviour of biodegradable polyurethane films in the liquid environments, which differs in pH values (2.4, 7.4 and 12) under temperature 37°C. The degradation experiment was performed with and without applied constant strain. The degradation is described by mechanical and microscopic analysis as well as through monitoring the average molecular weights. The theoretical part deals with the use of absorbable film in healthcare, their interactions with the biological environment and mechanisms of degradation in this environment. The practical part is focused on the preparation of test samples, monitoring mechanical and microscopic degradation of respective media, evaluation results and their interpretation. The results showed that the degradation of polyurethane was strongly dependant on the pH value as well as the introduction of the initial constant deformation.

Keywords: biodegradable polymers, polyurethane, degradation, medical devices

Tímto bych ráda poděkovala svému vedoucímu diplomové práce Ing. Pavlu Kucharczykovi, Ph.D za odborné vedení a obětavost při řešení diplomové práce. Zároveň můj dík patří vývojovému oddělení ELLA-CS za odborné připomínky a rady v průběhu tvorby této práce.

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

Ve Zlíně

.....

Klára Bartošová

OBSAH

| | |
|---|--|
| ÚVOD | 8 |
| I TEORETICKÁ ČÁST | 10 |
| 1 POLYURETANY | 11 |
| 1.1 PŘÍPRAVA POLYURETANŮ..... | 14 |
| 1.1.1 Isokyanáty | 14 |
| Hexamethylendiisokyanát | 14 |
| 1.1.2 Makroglykoly (polyoly) | 15 |
| Polykaprolakton..... | 15 |
| Polyethylenglykol..... | 17 |
| 1.1.3 Extendry | 17 |
| 1.1.4 Katalyzátory | 18 |
| 1.1.5 Aditiva..... | 18 |
| 2 BIODEGRADABILNÍ POLYURETANY | 20 |
| 3 BIODEGRADABILNÍ POLYURETANY VE ZDRAVOTNICKÝCH APLIKACÍCH | 22 |
| 4 DEGRADACE BIODEGRADABILNÍCH POLYURETANŮ | 25 |
| II PRAKTICKÁ ČÁST | 30 |
| 5 CÍLE EXPERIMENTÁLNÍ ČÁSTI | 31 |
| 6 POPIS EXPERIMENTU | 32 |
| 6.1 POUŽITÉ MATERIÁLY | 32 |
| 6.1.1 Biodegradabilní polyuretan | 32 |
| 6.1.2 Biologické pufovy..... | 34 |
| 6.2 PŘÍSTROJE A POMŮCKY | 35 |
| 6.3 PŘÍPRAVA TĚLÍSEK | 35 |
| 6.4 POPIS DEGRADAČNÍHO EXPERIMENTU | 36 |
| 6.4.1 Tahová zkouška..... | 38 |
| 6.4.2 Infračervená spektroskopie | 39 |
| 6.4.3 Diferenciální skenovací kalorimetrie | 39 |
| 6.4.4 Gelová permeační chromatografie | 40 |
| 6.4.5 Skenovací elektronová mikroskopie | 41 |
| 7 VÝSLEDKY A DISKUZE | 43 |
| 7.1 MECHANICKÉ VLASTNOSTI..... | 44 |
| 7.2 INFRAČERVENÁ SPEKTROSKOPIE | 50 |
| 7.3 DIFERENCIÁLNÍ SKENOVACÍ KALORIMETRIE..... | 55 |
| 7.4 GELOVÁ PERMEAČNÍ CHROMATOGRAFIE | 58 |
| 7.5 SKENOVACÍ ELEKTRONOVÁ MIKROSKOPIE | 60 |
| ZÁVĚR | 63 |
| SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY | 76 |
| SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK | 83 |
| SEZNAM OBRÁZKŮ | 85 |
| SEZNAM TABULEK | 88 |
| SEZNAM PŘÍLOH | CHYBA! ZÁLOŽKA NENÍ DEFINOVÁNA. |

ÚVOD

Tato práce pojednává o perspektivním využití biodegradabilních polyuretanů ve formě bioresorbovatelných zdravotnických prostředků. Snahou vývoje a výroby v oblasti zdravotnických prostředků není jen příprava takového biodegradabilního implantátu, ale hlavně porozumění a postihnouti dynamického systému reakcí biologického prostředí a implantátu. Znalost příčin a důsledků degradačních procesů a vzájemných interakcí je klíčem k úspěšné výrobě implantátů s vlastnostmi šitými na míru. Touto cestou poznání lze kráčet ruku v ruce s neustále akcelerujícím vývojem technologií a materiálů a to nejen v oblasti zdravotnictví a farmacie [1].

Biodegradabilní polymery se v oboru zdravotnictví používají především v pokročilých aplikacích, jako jsou například resorbovatelné implantáty nebo vstřebatelné šicí materiály. Existuje celá řada polymerů, které vykazují biodegradabilní vlastnosti v podmínkách biologického prostředí a to jak přírodních tak syntetických. Patrně nejvíce perspektivní skupinou jsou polyuretany a to díky jejich možnosti přizpůsobit své vlastnosti přesně na danou aplikaci. To je dáno jejich specifickou chemickou povahou, která umožňuje jejich syntézu z celé řady monomerů, díky tomu lze připravit materiál o specifických vlastnostech (elastický, křehký, síťovaný, termoplastický atd.) [2]

Degradační studie *in vitro* poskytují základní informace o průběhu a mechanismu degradace materiálu, avšak je nutné si uvědomit, že tyto výsledky nedokáží postihnout komplexnost a dynamičnost biologického systému. Projevuje se zde majoritně hydrolytická degradace doprovázená v menší míře oxidační a mechanickou degradací, ale zcela postráda faktor enzymatické degradace a interakce s tělními bílkovinami a imunitním systémem. Proto je třeba k těmto výsledkům přistupovat s nadhledem a snažit se je uvážně aplikovat do *in vivo* systému. I přes to *in vitro* studie poskytuje slibné výsledky, které dokazují, že dochází k hierarchické degradaci, jejíž základní mechanismy lze očekávat i v biologickém prostředí [3], [4].

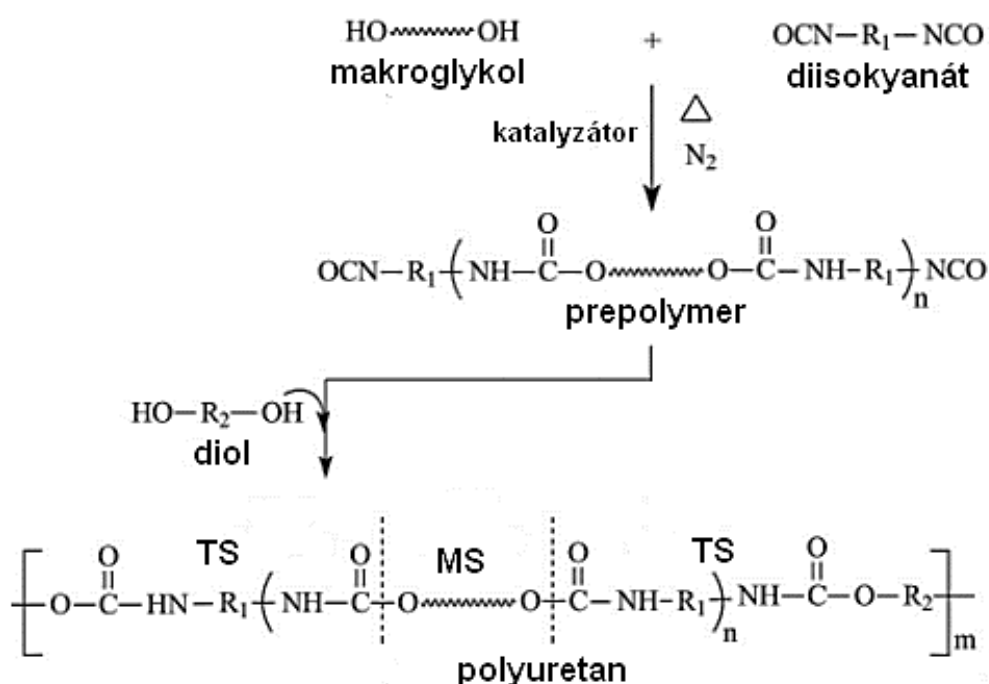
Tato práce se zabývá studiem degradačního chování bioresorbovatelného polyuretanu na bázi polykaprolaktonu v různých degradačních médiích. V této práci byl studován komerční materiál používaný pro výrobu bioresorbovatelných stentů a to ve formě tenké fólie o tloušce cca 50 μm . Jako degradační media byly zvoleny vodné biologické pufrы o hodnotách pH 2,4; 7,4 a 12. Navíc byl sledován vliv konstantní deformace zkušebních tělísek na celkový průběh degradace a následně byla tato data srovnána s degradačním chováním

vzorků nedeformovaných. Pro studium degradačního chování biodegradabilního polyuretanu byly použity následující analytické techniky: infračervená spektroskopie (FTIR), diferenciální skenovací kalorimetrie (DSC), mechanické zkoušky v tahu, gelová permeační chromatografie (GPC) a elektronová mikroskopie (SEM).

I. TEORETICKÁ ČÁST

1 POLYURETANY

Polyuretany vznikají reakcí vícefunkčních isokyanátu s makroglykoly. Přímou reakcí isokyanátů s alkoholy vznikají uretany (estery kyseliny karbamové), které se vyznačují charakteristickou uretanovou skupinou. Pokud se reakce účastní diisokyanát a diol vzniká polyuretan. Ve výrobní praxi se často vzájemnou reakcí makroglykolů s diisokyanáty připraví prepolymer k němuž je dále přidán diol, který má funkci prodlužovače řetězce za účelem navýšení molekulové hmotnosti polyuretanu. Reakce však neprobíhá samovolně a je třeba ji podpořit přítomností katalyzátoru (Obr. 1)



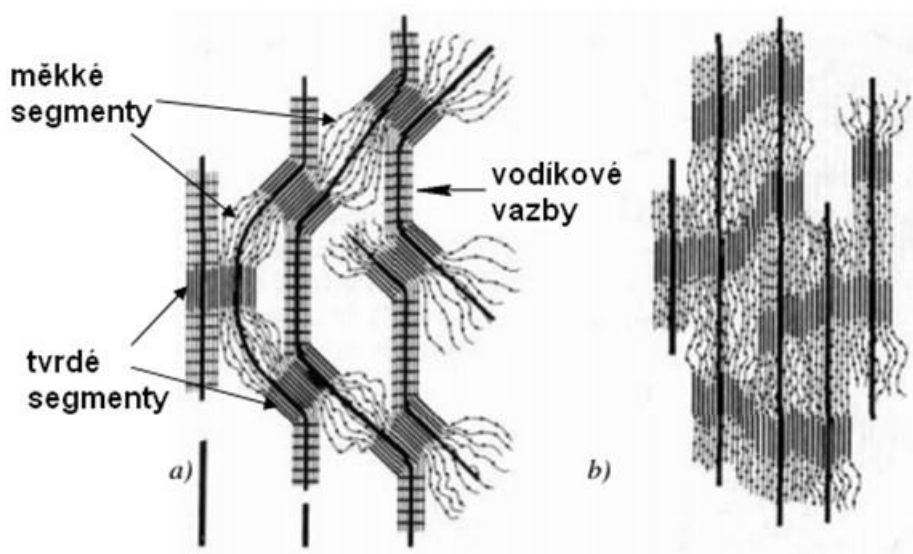
Obr. 1 Schéma přípravy polyuretanů

Polyuretanové katalyzátory mohou být klasifikovány do dvou skupin, aminové sloučeniny a komplexy kovů. Jedním z nejběžnějších aminových katalyzátorů je 4-diazobicyklo(2,2,2)oktan (DABCO). Z kovových katalyzátorů se pak v omezené míře nejčastěji využívá komplexů rtuti, olova, cínu a bismutu. Výběrem konkrétních diisokyanátů a polyolů lze docílit rozdílných vlastností polyuretanů. Dlouhé a pružné segmenty makroglykolů dávají měkký a pružný polymer. Vysokým stupněm zesíťování lze dosáhnout velmi tvrdého a houževnatého materiálu, oproti tomu dlouhé řídké zesíťované řetězce poskytnou velmi elastický polymer, který je zároveň vhodný pro výrobu polyuretanových pěn [5], [6].

Základními výchozími látkami pro přípravu polyuretanu jsou polyisokyanáty, makroglykoly, extendry (prodlužovače řetězců) a katalyzátory. Polyuretany jsou řazeny mezi blokové kopolymery obsahující nízkomolekulární segmenty polyesterů nebo polyetherů vzájemně spojených uretanovou vazbou. V závislosti na jejich struktuře a konformaci se mohou vyskytovat v lineární formě, která je charakteristická pro termoplastické polyuretany, nebo v zesíťované formě, kterou se vyznačují termosety [7], [8].

Termoplastické polyuretany jsou tvořeny dvěma různými složkami, tzv. tvrdými segmenty (TS), které vznikají reakcí isokyanátů s extendry-prodlužovači řetězců a měkkými segmenty (MS) tvořenými reakcí mezi isokyanáty a makroglykoly (viz schéma na Obr. 1). Měkké segmenty musí být minimálně dvojfunkční, aby mohlo docházet k dalšímu prodlužování řetězce a ne jen k ukončení řetězce reakcí s monofunkční jednotkou. Příprava takto segmentovaných polyuretanů je možná dvěma způsoby. V prvním případě je isokyanát, extender a makroglykol smísen dohromady v jednom kroku. V druhém případě lze využít i dvoustupňový proces, kdy dochází nejprve k přípravě prepolymeru reakcí isokyanátu a makroglykolu, a až poté prepolymer reaguje s extendrem ve vysokomolekulární polyuretan. V přípravě polyuretanů pro aplikaci zdravotnických prostředků je více využívána právě tato dvoustupňová syntéza [9], [10].

V porovnání s měkkými segmenty, které jsou elastické, mají tvrdé segmenty rigidní strukturu, a to buď sklovitou, nebo semikrystalickou. Mezi těmito odlišnými strukturami vzniká fázové rozhraní a v pevné fázi může docházet i k separaci segmentů na tomto rozhraní. Výsledná struktura je tvořena agregáty či doménami tvrdých segmentů v elastické matici měkkých segmentů. Jak je vidět z Obr. 2 a), domény krystalických tvrdých segmentů jsou vzájemně propojeny vodíkovými vazbami a v nenapjatém stavu jsou orientovány jen v rámci jednotlivých domén. Část obrázku b) znázorňuje seskupení a orientaci tvrdých segmentů ve směru působící síly.



Obr. 2 Struktura segmentů polyuretanu před (a) a po (b) orientaci [11]

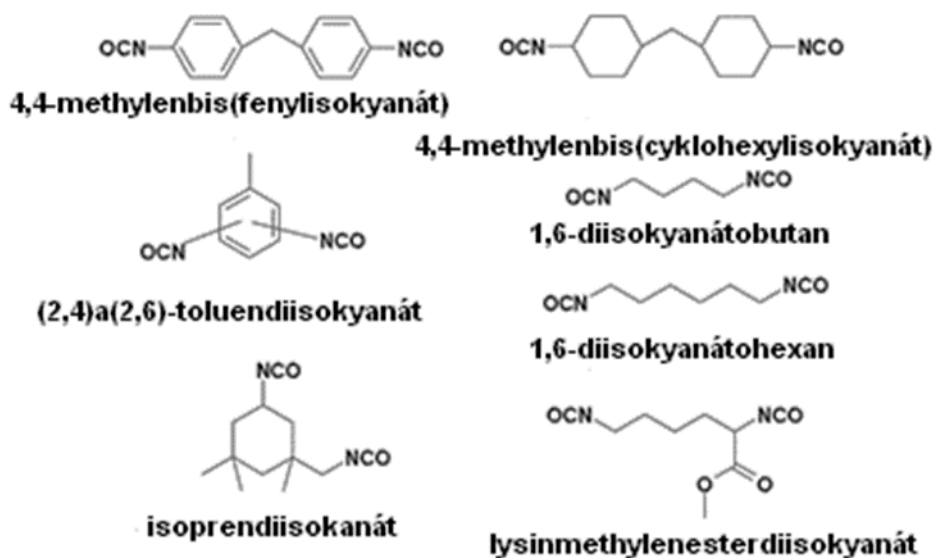
Domény tvrdých segmentů mají ztužující účinek a chovají se jako fyzikálně zesíťovaný systém, který je při zvýšených teplotách reverzibilní a zachovává si své elastomerní chování. Mechanické vlastnosti termoplastických polyuretanů mohou být také modifikovány změnou poměru TS a MS, aby splňovaly předpoklady pro koncové využití. Kromě toho lze takto segmentované polyuretany i opakovaně zpracovávat jako klasické termoplasty, které zaujmají výsledný tvar výrobku po zchlazení. V neposlední řadě mají materiály s nižším obsahem TS vyšší podíl amorfnní fáze, která je náchylnější k degradaci, tudíž celkově dochází u takových materiálů k rychlejšímu procesu stárnutí [12], [13].

Hnací silou segregace měkkých a tvrdých domén je jejich vzájemná nekompatibilita. Společně se segregací mají velký vliv na separaci na rozhraní fází i mezimolekulární vodíkové vazby, rozpustnost tvrdých segmentů v prostředí měkkých segmentů, stupeň krystalinity tvrdých segmentů a v neposlední řadě i chemická a tepelná historie polymeru. Během polymerace často dochází i k nežádoucím vedlejším reakcím. Jedná se o reakce diisokyanátu s vodou za vzniku aminu a uvolnění oxidu uhličitého, reakce diisokyanátů s volnou uretanovou skupinou, kde vznikají větvené allofanáty, reakce diisokyanátu s močovinou za vzniku biuretů, nebo může docházet k dimerizaci, případně trimerizaci aromatických diisokyanátů. K tvorbě allofanátů a biuretů dochází až při vysokých teplotách [14], [15], [16].

1.1 Příprava polyuretanů

1.1.1 Isokyanáty

Pro přípravu polyuretanů lze použít alifatické i aromatické isokyanáty, avšak většínou jsou průmyslově využívány aromatické. Struktury isokyanátů vhodných pro výrobu polyuretanů jsou zobrazeny na Obr. 3.



Obr. 3 Příklady komerčně využívaných isokyanátů [16]

Obecně jsou aromatické isokyanáty reaktivnější než alifatické, což vede i k dosažení lepších mechanických vlastností polyuretanů, než v případě použití alifatických isokyanátů. Důvodem je schopnost aromatických isokyanátů tvořit silnější mezimolekulární vazby. Současně tvrdé segmenty často dosahují díky vodíkovým můstkům vysoké krystalinity, což přispívá ke zvýšení výsledných mechanických vlastností [17], [18].

Hexamethylenendiisokyanát

Hexamethylenendiisokyanát (HMDI) je jeden z nejčastěji využívaných diisokyanátů pro přípravu biodegradabilních polyuretanů. Množství diisokyanátu pro přípravu implantátů a zdravotnických pomůcek v tkáňovém inženýrství je velmi malé, avšak diamin se uvolňuje během degradace po dlouho dobu. I přes to je HMDI klasifikován jako netoxický a vykazující

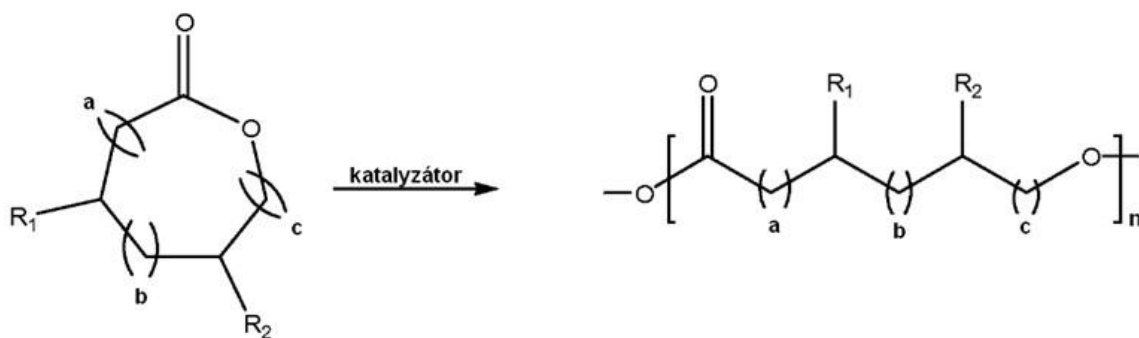
výbornou biokompatibilitu. Další výhodou biodegradabilních polyuretanů na bázi HMDI je jejich vysoká pevnost a mechanická odolnost, která je způsobena silnými vodíkovými vazbami mezi aminem jednoho řetězce a karbonylovou skupinou druhého řetězce. Na druhou stranu vykazují tyto polyuretany náchylnost ke studenému toku, která se následně projeví ve vysokých hodnotách prodloužení a vysoké pevnosti v tahu. To vede k možnostem dloužení za studena a následnému zvýšení mechanických vlastností biodegradabilních materiálů ve směru působící síly. Některé studie zaznamenaly tuto orientaci a následné zvýšení mechanických vlastností i v průběhu degradace polyuretanu na bázi HMDI [19], [20].

1.1.2 Makroglykoly (polyoly)

Ačkoliv isokyanáty hrají zásadní roli ve výsledné povaze polyuretanů, mnoho dalších vlastností je určeno přítomností makroglykolů. Reagují minimálně dvěma funkčními skupinami a podílejí se na vzniku uretanové vazby. Pro výrobu zdravotnických prostředků se nejčastěji využívá poly(tetramethylenether)glykolu (PTMEG). Makroglykoly také významně přispívají k tomu, zda se jedná o biodegradabilní nebo biostabilní zdravotnický prostředek. Biodegradabilní polyurethany se s výhodou připravují z polyesterových diolů a oproti tomu biostabilní polyuretany mají polyetherový základ. Nejčastěji vyráběné biostabilní polyuretany jsou připravovány právě na bázi PTMEG. Avšak ani tyto biostabilní polyuretany nelze zcela využívat jako totální náhrady, protože po implantaci do tkáně a po styku s biologickým prostředím dochází k poměrně rychlé oxidativní degradaci prostřednictvím makrofágů imunitního systému. Proto se s výhodou za účelem zvýšení stability polyuretanů v biologickém prostředí používá místo PTMEG kopolymerů s polykarbonáty [21], [22].

Polykaprolakton

Polykaprolakton (PCL) je semikrystalický polymer s teplotou skelného přechodu okolo $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ a poměrně nízkou teplotou tání, která se pohybuje v rozmezí $59\text{--}64\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pro svou dobrou biokompatibilitu je vhodný jako jeden ze základních polymerů v přípravě biodegradabilních zdravotnických prostředků. Příprava PCL probíhá tzv. polymerací otevíráním kruhu cyklických monomerů ϵ -kaprolakton (ROP - ring opening polymerization), jak je naznačeno na Obr. 4. Reakce je inicializována nejčastěji oktoátem cínatým a nízkomolekulárními alkoholy [23].

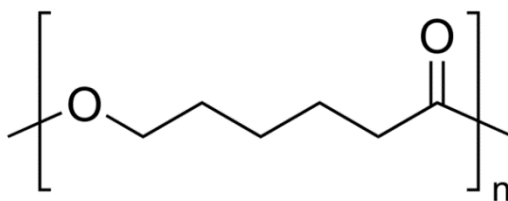


Obr. 4 Reakční schéma ROP

Čistý PCL s průměrnou molekulovou hmotností okolo 50 000 degraduje v řádech 1-3 let v prostředí *in vitro*. Rychlost hydrolýzy lze upravit kopolymerací s jinými laktony téměř na míru daného zdravotnického prostředku. Nejčastěji se objevuje ve formě měkkých segmentů v kopolymeraci s polylaktidem, který výrazně zkracuje degradaci materiálu. Existuje mnoho studií, které potvrzují biokompatibilitu a netoxicitu v biologickém i laboratorním prostředí a dokonce i podporu proliferace tělních buněk na implantátu, avšak žádná ze studií detailně nepopisuje osud a interakci metabolitů degradace [23], [24].

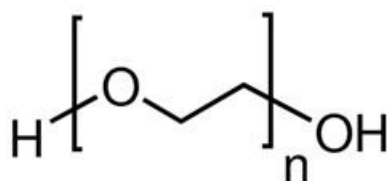
Hlavní výhodou, kterou PCL poskytuje, je jeho nízká teplota skleného přechodu, díky níž materiál získává vysokou pevnost a prodloužení. S teplotou skelného přechodu lze dále manipulovat například kopolymerací s jinými estery. V kopolymeru PCL s kyselinou mléčnou se teplota skelného přechodu snižuje s přibývajícím množstvím ϵ -kaprolaktonu [24], [25].

Obr. 5 Strukturální vzorec polykaprolaktonu



Polyethylenglykol

Polyethylenglykol (PEG) je značně využívaným makroglykolem v syntéze polyuretanů, neboť poskytuje širokou škálu molekulových hmotností a především je rozpustný ve vodě, čímž se v aplikaci biodegradabilních polyuretanů velmi ulehčuje štěpení esterové vazby (zvyšuje celkovou nasákavost vody). Zároveň jeho dobrá rozpustnost ve vodě umožňuje jeho snadné vyloučení z těla. Co se týče mechanických vlastností, tak biodegradabilní polyuretany na bázi PEG poskytují dobrou pevnost a vysoké prodloužení, což jsou jedny ze základních požadavků, ať už na biodegradabilní polyuretanové folie, tak i na samotné implantáty z nich vyrobené [23], [26].



Obr. 6 Strukturální vzorec polyethylenglykolu

1.1.3 Extendry

Extendry (prodlužovače řetězců) se využívají pro přípravu segmentovaných polyuretanů o požadovaných mechanických vlastnostech. Jsou to dvojfunkční molekuly obsahující hydroxylovou nebo amino skupinu. Nejuniverzálnějším extendrem jsou 1,4-butandiol a 1,6-hexandiol [27].

Praktické zkušenosti ukázaly, že v případě použití extenderu se sudým počtem uhlíků krystalizují tvrdé segmenty rychleji a dochází tak k získání lepších mechanických vlastností, než v případě použití extenderu s lichým počtem uhlíků v řetězci. Etylendiamin je také často využíván jako prodlužovač řetězců. Jeho použití však vede ke vzniku polyuretanů, které jsou méně rozpustné v běžných rozpouštědlech, a jsou i obtížné jejich zpracování vytlačováním nebo lisováním. Špatná rozpustnost takových polyuretanů omezuje i možnost výroby vláken a filmů metodou ponořování či odlévání [28], [29].

Použití prodlužovačů řetězců má kladný vliv ve smyslu zlepšení mechanických vlastností v principu působení síly na MS a TS segmenty. V důsledku deformace dochází k orientaci TS domén ve směru působení síly a díky vodíkovým můstkům vzrůstá pevnost v tahu

a hodnota prodloužení. Volbou vhodného extenderu lze ovlivnit i ohybová pevnost a teplotní a chemická odolnost polymeru [29].

1.1.4 Katalyzátory

Z hlediska použití katalyzátoru při výrobě polyuretanů se lze setkat se dvěma aspekty, rozhodujícími o jejich výběru. Vzájemně spolu soupeří účinnost katalyzátoru a na druhé straně jeho toxicita. Mezi nejhojněji využívanými katalyzátory jsou oktoát cínatý a dibutylcindilaurát, které mají vysoký katalytický účinek, avšak díky obsaženému cínu i určitý stupeň toxicity. Jako alternativa ke sloučeninám cínu se používají 1,4-diazo-bicyklo(2,2,2)oktan (DABCO) a tetramethyl-ethylbutandiamin (TMBDA). Je třeba si zároveň uvědomit, že obsah katalyzátoru v polymer se pohybuje od 0,01 hm. % do 0,1 hm. % a zdravotnické implantáty ve většině případů nepřesahují celkovou hmotnost jednotek až desítek gramů. V takovém množství je jen stěží překorčena maximální perorální dávka [30].

1.1.5 Aditiva

Obecně polymery obohacené o jakákoliv aditiva jsou kategorizovaná jako plasty. Použití aditiv má především zlepšit mechanické vlastnosti a zpracovatelnost a v neposlední řadě může i výrazně zlevnit cenu plastu. V případě polyuretanů jsou kromě katalyzátorů a extenderů přidávány aditiva zlepšující jejich zpracovatelnost, změkčovadla, nadouvadla a iniciátory v případě pěněných materiálů, barviva a pigmenty, přísady k modifikaci povrchů zejména v medicínských aplikacích či antioxidační činidla a stabilizátory, ať už proti termooxidaci nebo fotooxidaci. V této práci byl použit material aditivovaný lecithinem a triethylcitrátem pro zlepšení zpracovatelnosti a ovlivnění mechanických vlastností polyuretanu. Z důvodu zdravotnické aplikace byl současně použit i polyethylenoxid pro zvýšení biokompatibility [31], [32].

Součástí receptury studovaného materiálu byl i polyethylenoxid (PEO), který byl hojně využíván k modifikaci biomateriálů pro svou vysokou hydrofilitu a výbornou biokompatibilitu. Ve srovnání s materiály bez modifikace polyethylenoxidem byla pozorována u polyuretanových folií s PEO zvýšená hydrofilita, nižší adheze krevních destiček a proteinů na povrchu a menší tvarové deformace folie. Toto výrazné zlepšení materiálových vlastností modifikovaných materiálů poukazují na možné aplikace povlakování zdravotnických materiálů, pomůcek a přístrojů, které jsou v bezprostředním kontaktu s krví, aby se zabránilo zvýšenému riziku tvorby krevní sraženiny na povrchu cizorodého tělesa. Zvýšená hydrofilita

PEO je s úspěchem využívána i u porézních kostních náhrad a scaffoldů v tkáňovém inženýrství. Zároveň vyšší obsah PEO v polymer umožňuje přípravu poměrně stabilních hydrogelů, které jsou schopny zvětšit svůj objem až o 200% proti původní hmotnosti [33].

Další zájem o modifikaci polymerních materiálů pomocí PEO vzrůstá díky jeho vysoce pohyblivému řetězci a stereostabilizačnímu účinku. Doposud jsou popsány metody modifikace povrchu polyuretanových folií vznikem kovalentní vazby s PEO přímou kopolymerací, nebo přípravy PEO derivátů, které následně vytvoří trvalé substráty na povrchu folie. Avšak v obou případech musí být polyuretanová folie ošetřena diisokyanátem v roztoku toluenu jakožto kondenzačním činidlem a katalyzátorem oktoátem cínatým pro zavedení volné isokyanátové skupiny na povrch folie, na kterou lze následně chemicky roubovat PEO řetězec. Nicméně diisokyanát a oktoát cínatý jsou toxické látky a výroba modifikovaných folií s jejich pomocí je velmi nákladná. Tyto nevýhody pak mohou způsobit nízkou kvalitu a vysoké náklady na konečný výrobek. V poslední době tuto metodu výroby modifikovaných folií navíc vytěsňuje levnější a efektivnější modifikace povrchu ozónem [33], [34].

2 BIODEGRADABILNÍ POLYURETANY

Jelikož uretanová vazba je v biologickém prostředí (a ne jen tam) relativně stabilní a odolná vůči štěpení (zejména hydrolyticky), biodegradabilitu polyuretanů zajišťují zbývající komponenty a to hlavně makroglykokoly. Ty jsou tvořeny labilními vazbami náchylnými k hydrolytickému štěpení (zpravidla estery a anhydridy). Tyto odbouratelné vazby jsou nejčastěji součástí amorfních měkkých segmentů, které přednostně podléhají degradačním procesům hydrolýzy. Nejběžnějšími představiteli jsou polykaprolakton, polylaktid či polyamhydridy. U takových polyuretanů lze snadněji kontrolovat hydrolytickou degradaci. I produkty jejich degradace si zachovávají nízkou toxicitu a vysokou biokompatibilitu, což je důležitý aspekt při otázkách osudu biodegradabilních materiálů po uplynutí doby jejich použití [35], [36].

Nicméně i biodegradabilní polyuretany mají své nevýhody. Reakční rychlost bývá velmi nízká, což je zapříčiněno nízkou reaktivitou isokyanátů a reakce musí probíhat za přítomnosti katalyzátoru. Ani biodegradovatelné isokyanáty, ani polyuretany od nich odvozené nelze vždy připravit s požadovanými fyzikálními a mechanickými vlastnostmi, natož pak se zcela kontrolovatelným hydrolytickým degradačním profilem takových polymerů [37], [38].

Hlavním činitelem, který ovlivňuje osud a degradaci biodegradabilních polyuretanů je jejich chemické složení, struktura a morfologie, zvláště pak krystalinita, přítomnost uspořádané mikrostruktury či orientace při působení vnější síly. V hlubším pohledu hraje roli distribuce a vzájemná dispergace měkkých a tvrdých segmentů, celková molekulová hmotnost polyuretanu, přítomnost morfologických vad řetězce a působení mezimolekulárních sil [38].

Představa a pochopení polyuretanové chemie odpovídají na otázku, proč některé polyuretany degradují rychleji, než jiné, avšak mechanismus degradace nezávisí jen na chemickém složení polyuretanů, ale také na degradačních podmínkách a prostředí. Povaha prostředí, má velmi významnou úlohu, z důvodu toho, že může vykazovat různý koncentrační profil důležitých faktorů jako je vlhkost, kyslík, sluneční záření. Od toho se odvíjí efektivita a rychlost degradačních reakcí a podle převažujícího vlivu lze tyto děje rozdělit na hydrolýzu, oxidaci, fotodegradaci, biodegradaci. Dalšími ovlivňujícími faktory jsou jednoznačně teplota, tlak, pH, přítomnost mikroorganismů, enzymů a jejich inhibitorů [39].

Kromě vlastní možnosti řízené degradace biodegradabilních polyuretanů, která je zapříčiněna existencí již zmíněných labilních vazeb náchylných k hydrolýze, je kladen požadavek

na minimální toxicitu a zánětlivost degradačních produktů a hlavně možnost odvodu přes vylučovací soustavu, především prostřednictvím ledvin. Tím se uzavírá pointa biodegradabilních polyuretanů podléhajících právě hydrolyze, protože musí být bezpečně rozpustné ve vodném prostředí, aby mohly být metabolity odvedeny z těla ven a nekumulovaly se v orgánech, kde by mohly působit toxicky na celý organismus [40].

3 BIODEGRADABILNÍ POLYURETANY VE ZDRAVOTNICKÝCH APLIKACÍCH

Polyuretany obecně představují velmi rozmanitou skupinu polymerních materiálů, které mohou vykazovat jak termoplastické vlastnosti, tak vlastnosti termosetů. S tímto faktem jsou spřaženy i široké aplikační možnosti polyuretanů v automobilu, textilním průmyslu či obalové technice jako těsnění, rigidní a integrální pěny, tlumící a výplňové prvky či součást potahů a čalounění. Kromě těchto užitných vlastností mají polyuretany perspektivní využití ve zdravotnictví a farmacii díky své hemokompatibilitě a inertní povaze vůči biologickému prostředí. Přidanou hodnotou v této aplikační sféře je i vynikající odolnost vůči oděru, pevnost v tahu a ohybu a zpracovatelnost dostupnými technologiemi. Díky tomu jsou polyuretany hojně využívány v řadě biomedicínských aplikacích, jak krátkodobých zdravotnických prostředků, jako jsou katetry, kanyly či endotracheální trubice, tak i dlouhodobě implantovatelných prostředků včetně cévních náhrad, buněčných scaffoldů, intraaortálních balónků či jako součást kardiostimulátorů. Termoplastické polyuretany mohou být považovány za jedny z nejlepších biomateriálů pro použití zdravotnických implantátů, protože lze získat mechanické vlastnosti srovnatelné s vlastnostmi měkkých tkání, což je základní předpoklad úspěšné náhrady živých tkání. Navíc odolávají mechanické manipulaci při implantaci a udržují si své vlastnosti i v mobilních a namáhaných částech organismu. Variabilita aplikačních možností polyuretanů vyplývá z jejich široké distribuce molekulových hmotností a možnosti přípravy molekulárních řetězců o konkrétní délce a konformaci navzájem spojené uretanovou vazbou [41], [42].

Kromě termoplastických biodegradabilních polyuretanů se objevují i aplikace biodegradabilních termosetů. Termoplasty degradují díky přítomnosti MS a TS segmentů heterogenně, přednostně v amorfních MS segmentech, díky čemuž může docházet k nadměrně rychlé ztrátě mechanických vlastností a deformaci celé matrice. Oproti tomu termosety mají navzdory horší zpracovatelnosti výhodu v podobě homogenní degradace v celém objemu matrice, to vede k delší životnosti a udržení si mechanických vlastností, čehož může být s výhodou využito v aplikaci biodegradabilních matic pro cílené doručování léčiv do místa terapeutického účinku [43], [44].

Polyurethany s tvarovou pamětí nachází stále větší uplatnění například v invazivní chirurgii, kde je s výhodou využíváno jejich schopnosti setrvat dočasně v komprimovaném stavu, který se na základě vnějšího podnětu (teplo, rozpouštědla) navrátí po vyrelaxování do

svého původního stavu. Biodegradabilní polyuretany s tvarovou pamětí navíc poskytují kromě tvarových vlastností i kontrolovatelnou degradaci, čímž je například eliminována nutnost další operace při odstranění implantátu z tkáně. Je avšak známo, že hydrolytická degradace ovlivňuje řadu materiálových vlastností, proto je nutné zabývat se vlivem degradace na materiálové vlastnosti polyuretanů s tvarovou pamětí. Existují degradační studie polyuretanu na bázi HMDI se spojovacími segmenty polyadipátu, které ukazují na existenci 3 hlavních fází. V první fázi dochází v důsledku difuze vody k nevýrazným změnám mechanických vlastností polyuretanu. V druhé fázi dochází k výraznému snížení mechanických vlastností, které je spojené se snížením separace na rozhraní fází měkkých a tvrdých segmentů. Ve třetí fázi dochází k téměř úplné ztrátě mechanických vlastností, k přednostní degradaci měkkých segmentů a úplného oddělení od tvrdých segmentů, což je následováno i samotnou degradací tvrdých segmentů. Tento hierarchický sled jednotlivých fází degradace velmi přispívá k potenciálu širokého užití polyuretanu s tvarovou pamětí [45], [46], [47].

Biodegradabilní polyuretany vyvinuté pro výrobu vaskulárních stentů jsou dimenzovány tak, aby obsahovaly biologicky odbouratelný polyester a polyuretanové bloky. Byla provedena studie mechanických vlastností takového segmentovaného polyuretanu s procentuálním zastoupením tvrdých segmentů od 60% do 100% ve styku s endoteliálními buňkami. Byla sledována životaschopnost a proliferace endoteliálních buněk na povrchu polyuretanové folie, která poskytuje zásadní informaci o degradaci polyuretanu. Současně byl pozorován i účinek extracelulární matrix na ovlivnění degradace. Výsledky studie ukázaly, že v rané fázi degradace nedocházelo k výraznému poklesu mechanických vlastností polyuretanu a současně ani k významné životaschopnosti endoteliálních buněk. V pozdější fázi degradace bylo pozorováno značné snížení mechanických vlastností a současný nárůst proliferace endoteliálních buněk, což potvrdilo fakt podpory růstu buněk na povrchu nemodifikovaného polyuretanu. Tato skutečnost otevírá další aplikační možnost biodegradabilních polyuretanů ve zdravotnických aplikacích. A konkrétně v problematice osídlení povrchu kovových stentů buňkami v tkáni, kde je stent usazen. Potahováním kovových stentů biodegradabilními polyuretany se zvyšuje prvotní adheze a ochota buněk kladně interagovat se stentem a následně dochází k proliferaci buněk a celkovému prodloužení a zkvalitnění terapeutického účinku stentu [48], [49].

Zájem o polyuretany v aplikaci zdravotnických prostředků je zapříčiněn jejich skvělými mechanickými vlastnostmi, dobrou biokompatibilitou a širokým výběrem monomerů s možností přípravy polymerních struktur pro splnění vlastností i cévních stentů, které jsou jedny

z nejnáročnějších zdravotnických prostředků. Je třeba připravit materiál, který se co nejvíce přibližuje mechanickým vlastnostem cév, ale zároveň materiál, který umožní nasazení a extrakci stentu pomocí současných technik bez ztráty svých vlastností. Velmi žádaný je materiál s minimální plastickou deformací, který by usnadnil zavedení stentu do zavaděče a zároveň dokázal udržet vnitřní napětí, které je potřebné k navrácení stentu do původního stavu po uvolnění ze zavaděče na určené místo [50], [51].

Stenty představují potenciálně slibné aplikační možnosti biodegradabilních polyuretanů. Avšak ani biodegradabilní stenty přes všechny své výhody nejsou bezproblémovým zdravotnickým prostředkem. Stále diskutovaným problémem je aplikace degradabilních stentů do cévního řečiště a mozkových cév, kdy se mohou během degradace uvolňovat malé části stentu, které mohou iniciovat vznik krevní sraženiny, což by mělo fatální důsledek. Případně i samotné primárně bezpečné metabolity degradace mohou v prostředí cév způsobovat nežádoucí interakce [52], [53].

Důležitým aspektem biodegradabilních polymerů používaných pro potahování stentů je zachování si mechanických vlastností během celé životnosti stentu. Nesmí docházet k poškození za statického ani dynamického namáhání, zvláště pak při vkládání do zavaděče, při jeho vytahování a během terapeutického účinku v biologickém prostředí po celou dobu své životnosti. Pro výrobu potahovaných stentů jsou s výhodou využívány právě biodegradabilní polyuretany pro své vyhovující mechanické vlastnosti a kontrolovatelnou rychlost degradace [54], [55].

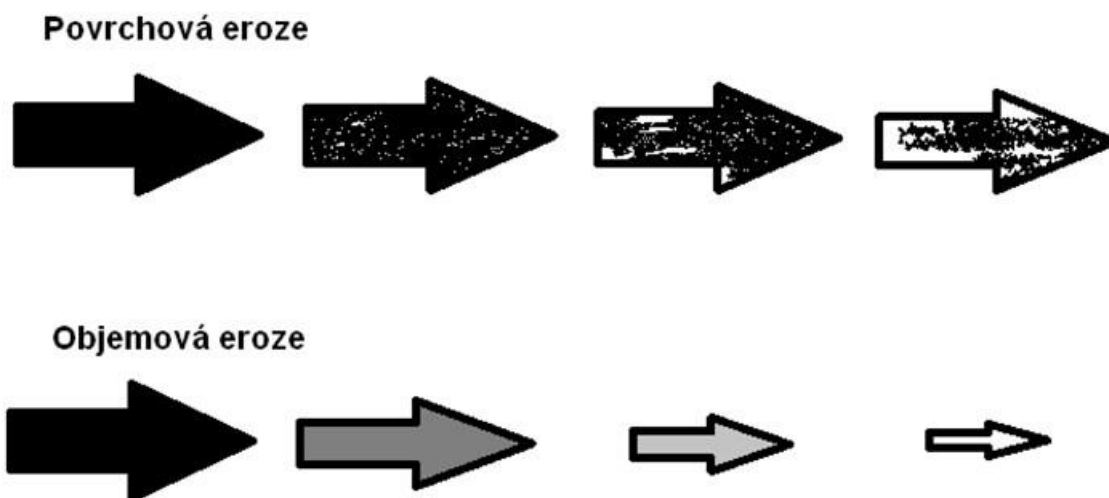
4 DEGRADACE BIODEGRADABILNÍCH POLYURETANŮ

Doba, po kterou je polymer schopen udržet si své vlastnosti v rámci podmínek a účelu pro které byl vyroben je důležitým měřítkem pro přípravu degradabilních materiálů. Tato doba je nazývána jako funkční čas materiálu. Je-li materiál aplikován do biologického prostředí, odpovídá jeho „funkční čas“ stavu, kdy dojde k jeho plné degradaci, výraznému poklesu materiálových vlastností a molekulové hmotnosti. Avšak funkční čas není synonymem životnosti materiálu, protože i po jeho uplynutí se do biologického prostředí uvolňují produkty degradace, které mohou ohrožovat celkovou biokompatibilitu materiálu. Proto se u biodegradabilních materiálů musí vkládat velká pozornost do procesu degradace a interakce s okolním prostředím i po uplynutí jeho životnosti. K tomu je nutné pochopit jeho degradační mechanismy [56], [57].

Hlavní degradační mechanismy zdravotnických prostředků, které se dostávají do styku s biologickým prostředím, jsou podobné, liší se však v kinetice procesu degradace v důsledku rozdílných podmínek zpracování a cílové aplikace. Existují však čtyři základní mechanismy degradace. Nejčastější a dále probíraná je hydrolýza, při které dochází k reakci s vodou obsaženou ve tkáních. Dále oxidace, při níž dochází k vzájemné reakci materiálu s produkty oxidačních tkáňových procesů. V doprovodu těchto hlavních mechanismů se projevuje i enzymatická a fyzikální degradace [58].

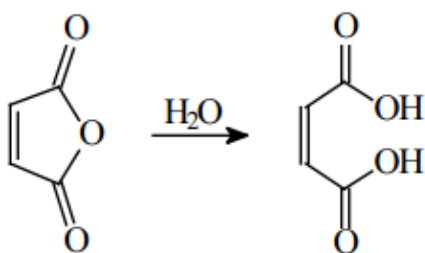
Hydrolýza je hlavní degradační proces, při kterém vazby polymerního řetězce reagují s molekulami vody. Následkem čehož se řetězec štěpí a snižuje se molekulová hmotnost materiálu. Za tímto mechanismem stojí nejen chemická reaktivita polymerní vazby, ale i rychlost difuze a termodynamika reaktantů a vznikajících produktů, včetně rychlosti difuze vody mezi polymerní řetězce. Pro představení komplexnosti hydrolýzy je vhodné tento proces rozdělit do dvou úrovní. Hydrolýza na molekulární úrovni je řízena pouze chemickou reaktivitou mezi polymerním řetězcem a difundujícími molekulami vody do volných prostor řetězce a hnací silou je difuze. V makroskopické úrovni je kladen největší důraz na povrchové změny v důsledku molekulární hydrolýzy. Makroskopická hydrolýza postupuje od povrchu dovnitř materiálu a je srovnatelná s mechanismem koroze kovů. A dále je možno ji rozlišit na mechanismus povrchové (Obr. 7), kdy dochází k solvataci pouze povrchových řetězců v případě povrchové eroze, nebo k rovnoměrné solvataci řetězců v hlubších objemových vrstvách, což má za následek pozvolné ubývání molekulové hmotnosti rovnoměrně v celém objemu. Tyto rozdílné procesy jsou schématicky znázorněny v Obr. 7. Není však

pravidlem, že by tyto procesy existovaly v rámci hydrolyzy jeden bez druhého, naopak je objemová eroze často doprovázená rychlejší povrchovou erozí [59].



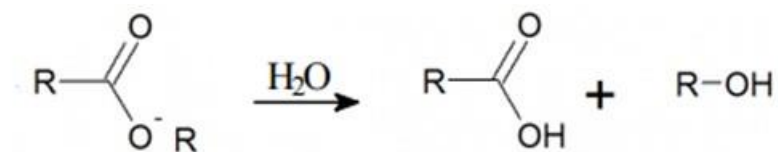
Obr. 7 Schéma povrchové a objemové eroze materiálu

Při hydrolyze reagují labilní vazby v polymeru s molekulami vody, což vede ke štěpení a krácení řetězce na jednotlivé segmenty. Většinou reagují s vodou chemické skupiny obsahující kyslík, dusík, síru nebo fosfor či další neuhlíkaté atomy. Tyto atomy posouvají na sousední uhlík kladný náboj, který následně přitahuje elektrony atomu kyslíku obsaženého v molekule vody a proběhne nukleofilní substituce druhého řádu. Nejcitlivějšími vazbami vůči hydrolyze jsou vazby anhydridová, esterová a uretanová. Přičemž hydrolyzou anhydridů vznikají zpět karboxylové kyseliny (Obr. 8)



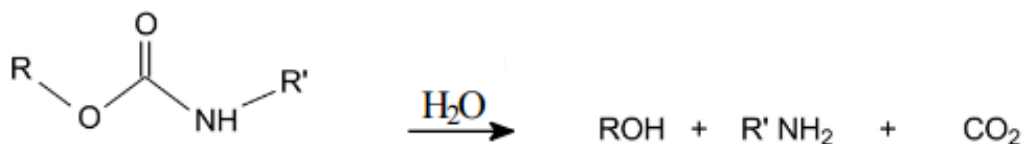
Obr. 8 Hydrolyza maleinanhydridu na kyselinu maleinovou

Ester se hydrolyzuje na kyselinu a alkohol, přičemž vznikající kyselina katalyzuje další hydrolytické reakce esteru (Obr. 9).



Obr. 9 Hydrolyza obecného esteru na příslušnou kyselinu a alkohol

Uretanová vazba je méně reaktivní, ale i přes to se poměrně ochotně hydrolyzuje na alkohol, příslušný amin a oxid uhličitý (obr. 10) [60].



Obr. 10 Hydrolyza obecného polyuretanu na příslušný alkohol, amin a oxid uhličitý

Jak již bylo řečeno, hydrolyza je řízena difuzí a koncentračním gradientem vody, přičemž koncové karboxylové skupiny katalyzují reakci mezi přítomnými esterovými vazbami a molekulami vody. Nutno připomenout, že koncentrace koncovných skupin je větší u polymerů s nižší molekulovou hmotností, což může být jeden z prostředků jak kontrolovat rychlost degradace v čase. Proces hydrolyzy nastává ve chvíli, kdy je z makroskopického pohledu povrch dokonale solvatován vodou a na molekulární úrovni dochází k difuzi molekul vody do prostoru mezi polymerní řetězce. Ty se od sebe vzdalují do té míry, než se polymerní klubko rozvolní a solvatovaná část řetězce se uvolní do okolí, mimo dosah mezimolekulových sil řetězce. Tento mechanismus postupuje z povrchu materiálu směrem do středu. Dochází ke snižování molekulové hmotnosti, poklesu koncentračního gradientu, rozvolnění polymerního klubka, k bobtnání polymeru jakožto předcházejícímu jevu rozpouštění až do řetězově postupující erozi, která se z makroskopického hlediska projeví jako vznik mikrotrhlin, které se zvětšují do rozsáhlejších trhlin opět postupujících směrem od povrchu ke středu materiálu. Na rychlosti difuze závisí i skutečnost, zda bude materiál degradovat pouze na povrchu a postupně bude postupovat do celého objemu, nebo bude fáze povrchové degradace probíhat velmi krátkou dobu a převládne degradace v celém objemu. To platí i za

předpokladu, že rychlost pronikání vody bude pomalejší, než rychlost štěpení vazeb řetězce a také závisí na poměru povrchu ku objemu implantátu [61].

Další důležitou otázkou je vliv produktů degradace na biologické prostředí. Hydrolyzou esterových vazeb vznikají karboxylové a hydroxylové skupiny na koncích řetězců, které mohou být dále oxidovány na aldehydy, ketony či karboxylové kyseliny. Zda jsou tyto metabolity nebezpečné pro biologický systém, závisí na konkrétní sloučenině, na jejím množství a koncentraci a dobou expozice dané tkáni. Zdravotnický prostředek o malé velikosti a pomalé rychlosti degradace bude vyvolávat nižší biologickou reakci, než implantát větších rozměrů ze stejného materiálu s podstatně rychlejší dobou degradace. Tato minimální biologická reakce je zahrnuta v pojmu biokompatibilita, která je velmi žádanou a nutnou vlastností inertních zdravotnických prostředků. Je nutno připomenout, že pro každý zdravotnický prostředek je stanovena materiálová biokompatibilita, která úzce souvisí s cílovým místem určení a podmínkami použití daného zdravotnického prostředku, není tak univerzální konstantou pro obecný biologický systém, nýbrž velmi specifickou veličinou. Kromě toho vznik karboxylových skupin v průběhu degradace lokálně snižuje hodnotu pH v okolí implantátu, což je srovnatelný děj se vznikem zánětu a proto je vysoké riziko, že se spustí kaskáda imunologických reakcí, které vedou k nesnášenlivosti biologického systému k danému materiálu. Tato problematika vzniku zánětu následkem implantace zdravotnického prostředí se netýká jen degradačních produktů, ale také zbytkových monomerů, které zůstávají v nezareagované formě ve směsi s polymerem. Ve většině případů je proces degradace materiálu nežádoucím jevem, ale v případě kontrolovaného uvolňování léčiv či jiných aktivních látek lze tohoto mechanismu lehce využít v účinný prospěch [62], [63].

Polyuretany se nehydrolyzují zpět na původní monomery, ale produktem degradace jsou odpovídající nízkomolekulární aminy, alkoholy, oligomerní produkty a oxid uhličitý jak bylo uvedeno v Obr. 10. Vhodným výběrem druhu, množství a délky řetězce MS segmentů lze nastavit dobu degradace polyuretanů v horizontu dnů až roků. Je to zapříčiněno jejich amorfní povahou, která je náchylnější k hydrolytické degradaci. Nejčastěji používané biodegradabilní polyuretany se snadno řízenou degradací jsou založeny na bázi poly(ϵ -kaprolaktonu), polylaktidu nebo polyetylglykolu. Ovšem nevýhodou polymerů připravených z poly(ϵ -kaprolaktonu) a polylaktidu je to, že se skládají z hydrofobních segmentů, které přispívají dlouhé a pomalé bioabsorbci proteinů, což může snižovat jejich biokompatibilitu [64].

Mechanismus biodegradace poly(ϵ -kaprolaktonu), polylaktidu a jejich kopolymerů je kvalitativně podobný. Avšak rychlost degradace v první fázi, kdy dochází k neenzymatickému náhodnému štěpení vazeb, závisí na morfologických a chemických vlivech. Studie ukazují, že dochází jen k pozvolnému poklesu molekulové hmotnosti téměř až do 15 000 a méně. Polylakid se vyznačuje vyšší rychlostí ztráty molekulové hmotnosti hned po zahájení degradace. Ve směsi polylaktidu s poly(ϵ -kaprolaktonem) lze díky tomu snížit teplotu tání poly(ϵ -caprolaktonu) přibližující se hodnotě teploty lidského těla [64], [65].

II. PRAKTICKÁ ČÁST

5 CÍLE EXPERIMENTÁLNÍ ČÁSTI

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

1. Z komerčního biodegradovatelného polyuretanu dodaného firmou ELLA-CS připravit filmy metodou gravitačního odlévání z roztoku.
2. Z připravených filmů vyrobit zkušební tělíska pro jejich následnou degradaci v modelových prostředích biologických pufrů s odlišným pH. Součástí tohoto bodu je také sestavení vhodné konstrukce umožňující provádět degradační experiment v nataženém stavu.
3. Studium a popis degradace daného polyuretanu analytickými metodami popsanými v další části textu.
4. Vyhodnocení degradačních experimentů a srovnání degradace materiálu v jednotlivých prostředích.

6 POPIS EXPERIMENTU

Obsahem praktické části byla simulace degradace biodegradabilního polyuretanu ve třech různých médiích o různé hodnotě pH. Příprava experimentu spočívala v přípravě polymerních filmů, ze kterých byly vyrobeny zkušební vzorky pro degrační studii. Degradáční studie probíhala pro dvě odlišné série vzorků, které se vzájemně lišily v zavedení konstantní deformace ve formě podélného prodloužení vzorků a zaxifování v přednapjatém stavu. Jedna série vzorků byla tedy ponechána volně v objemu degračního média a druhá série byla pomocí přípravku zafixována v napjatém stavu. Obě série vzorků byly následně vloženy do prostředí biologických pufrů o pH 2,4; 7,4 a 12 za konstantního míchání a teploty 37°C simulující zjednodušené podmínky biologického systému. V průběhu degradace byly v intervalech závislých na rychlosti degradace odebírány vzorky z obou sérií a byla na nich provedena charakterizační měření popisující strukturu, mechanické vlastnosti a stupeň degradace vzorků. V závěru experimentu byla získaná data sumarizována a vyhodnocena. Na základě získaných výsledků byl shrnut průběh degrační studie.

6.1 Použité materiály

6.1.1 Biodegradabilní polyuretan

Jako biodegradabilní polyuretan (označen jako GP-PUR) byl polymer dodáván firmou Wilens s.r.o. sloužící pro výrobu potahovaných biodegradabilních gastrointestinálních stentů. Je to lineární, řídké větvený polymer, fyzikálně zesíťovaný prostřednictvím tvrdých segmentů. Při pokojové teplotě je to pevná kaučukovitá látka bílé barvy s materiálovými vlastnostmi uvedenými v tab. 1 (jedná se o hodnoty udávané výrobcem)

Tab. 1 Materiálové vlastnosti GP-PUR

| Materiálová vlastnost | Hodnota |
|--|-----------------|
| Deformace fólie při přetržení | 1700 - 2700 [%] |
| Deformace při přetržení po degradaci * | 50 - 700 [%] |
| Youngův modul | ≤ 10 [MPa] |
| Youngův modul po degradaci * | ≤ 5 [MPa] |
| Nasákavost fólie ** | 2 - 8 [hm %] |
| Obsah vody dle K. Fishera | < 500 [ppm] |

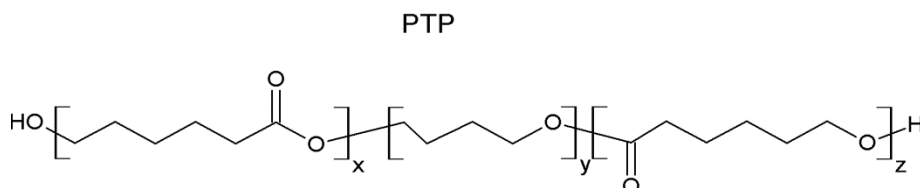
* Po expozici 24 hodin při 87 °C ve ftalátovém pufru o hodnotě pH 3.

** Bobtnání ve vodě po dobu 24 hodin

GP-PUR je vyráběn blokovou polymerací z následujících výchozích látek a jako katalyzátor je použit dibutylcín dilaurát:

- **Segmentovaný kopolymer PCL-POTM-PCL (PTP)**

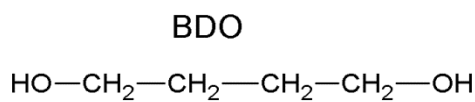
Ve výsledném biodegradabilním polyuretanu zastává funkci měkkých segmentů, v čistém stavu je to bílá krystalická látka voskovité konzistence tající při 30°C. Jedná se o blokový kopolymer polykaprolakton-polytetrahydrofuran-polykaprolakton se strukturou zobrazenou v Obr. 11.



Obr. 11 Strukturální vzorec PTP

- **1,4-butandiol (BDO)**

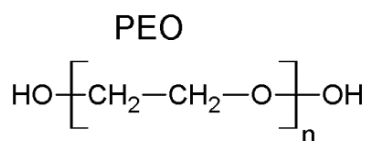
Slouží v polyuretanu jako hlavní prodlužovač řetězců. V čistém stavu je to čirá viskózní kapalina s bodem varu v interavlu 111-120°C.



Obr. 12 Strukturální vzorec BDO

- **Polyetylenoxid (PEO)**

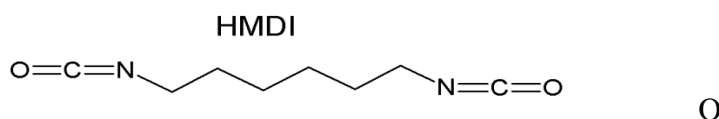
Kromě zvýšení hydrofility polyuretanu slouží POE díky svým reaktivním koncovým skupinám taktéž jako prodlužovač řetězců. Při pokojové teplotě je to bílá krystalická látka s voskovitou strukturou, vysoce hydrofilní a dobře rozpustná ve vodě s bodem tání okolo 40°C.



Obr. 13 Strukturální vzorec PEO

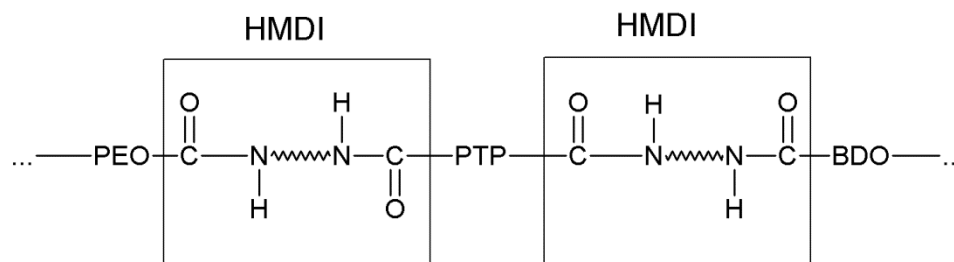
- **Hexamethylendiisokyanát (HMDI)**

Ve výsledném biodegradabilním polyuretanu tvoří tvrdé segmenty, které jsou zodpovědné za fyzikální zesílení polyuretanu. V čistém stavu je to čirá, charakteristicky zápachající kapalina s bodem varu v rozmezí 87-91°C.



Obr. 14 Strukturální vzorec HMDI

Představa struktury použitého materiálu GP-PUR je znázorněna schematicky na Obr. 15



Obr. 15 Schéma struktury GP-PUR

6.1.2 Biologické pufrы

Jako degradační media byly vybrány 3 biologické pufrы o různé hodnotě pH simulující tělní tekutiny, jejichž příprava v objemu 2l zásobního roztoku je uvedena níže.

- Příprava pufru o pH 2,4

Kyselý pufr byl připraven smícháním dvou 0,2 M roztoků. Roztok A byl tvořen 0,2 M hydrogen ftalátem draselným ($C_8H_5KO_4$) a roztok B 0,2M kyselinou chlorovodíkovou (HCl). Rozpuštěním 40,85 g $C_8H_5KO_4$ v 1l destilované vody byl připraven zásobní roztok A. Naředěním 16,6 ml HCl 1l destilované vody byl získán zásobní roztok B. Výsledný pufr o hodnotě pH 2,4 byl vytvořen smícháním 500 ml zásobního roztoku A s 396 ml zásobního roztoku B a doplněním destilovanou vodou do objemu 2l.

- Příprava pufru o pH 7,4

Neutrální pufr o objemu 2l byl připraven rozpuštěním 16g chloridu sodného (NaCl), 0,4g chloridu draselného (KCl), 3,61g dihydrátu hydrogenfosforečnanu sodného ($Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$) a 0,48g dihydrogenfosforečnanu draselného (KH_2PO_4) v destilované vodě do celkového objemu 2l.

- Příprava pufru o pH 12

Zásaditý pufr byl připraven smícháním dvou 0,2M roztoků. Roztok A byl složen z 0,2M KCl a roztok B byl tvořen 0,2M hydroxydu sodného (NaOH). Smícháním 14,9g KCl a 1l destilované vody byl připraven zásobní roztok A. Rozpuštěním 8g NaOH v 1l destilované vody byl získán zásobní roztok B. Smícháním 500 ml zásobního roztoku A se 120ml zásobního roztoku B a doplněním destilovanou vodou do objemu 2l byl získán výsledný pufr o hodnotě pH 12.

6.2 Použité chemikálie

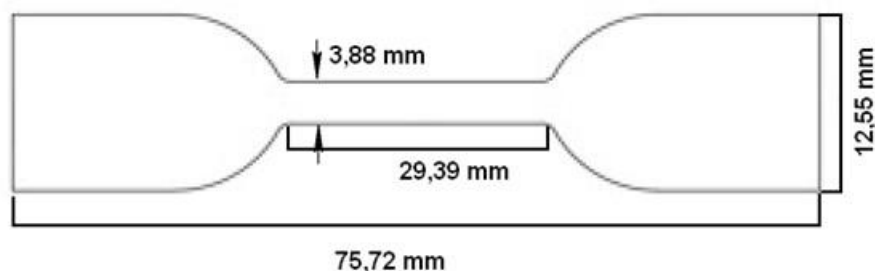
Hydrogen ftalát draselný, kyselina chlorovodíková, chlorid sodný, chlorid draselný, dihydrát hydrogenfosforečnan sodný, dihydrogenfosforečnan draselný, hydroxid sodný, demineralizovaná voda.

6.3 Přístroje a pomůcky

Vysekávací stroj, laboratorní sklo a nástroje, vysekávací nůž, mikrometr, posuvné měřítko, analytické váhy, vakuová sušárna, orbitální inkubátor GLF 3033, infračervený spektrometr, diferenciální skenovací kalorimetr, skenovací elektronový mikroskop, gelový permeační chromatograf. Konkrétní typy použitých analytických přístrojů jsou popsány v dalším textu.

6.4 Příprava tělísek z roztoku GP-PUR

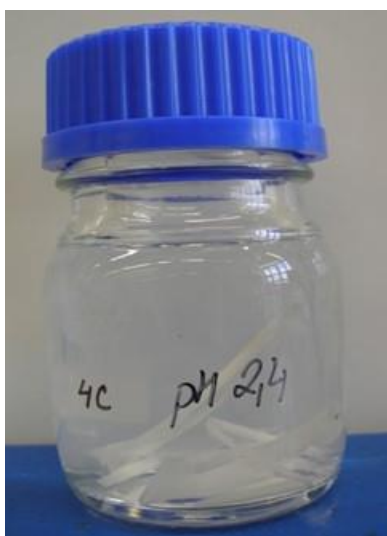
Pro přípravu zkušebních tělísek byl použit již aditivovaný komerční materiál GP-PUR, který byl nejprve převeden do polymerního 5% hm. roztoku v chloroformu, a následně byly gravitačním odléváním připraveny tenké folie o tloušťce 50 μm . Z připravených folií byly vyseknuty pomocí vysekávacího nože zkušební tělíska ve tvaru oboustranné lopatky. Rozměry tělíska typu 5 (Obr. 16) jsou normou EN ISO 527-1 a 527-3 stanoveny pro tahovou zkoušku pro folie s vysokým poměrným prodloužením. Na takto připravených tělískách byly provedeny degrační zkoušky v napjatém a nenapjatém stavu.



Obr. 16 Zkušební tělísko typu 5

6.5 Popis degradačního experimentu

Pro měření v nenapjatém stavu bylo 5 vzorků (oboustranných lopatek) vloženo do uzavíratelné baňky s 50 ml daného pufru, tak aby byly volně rozdispergovány v celém objemu média (Obr. 17). Takto byly připraveny 3 série vzorků pro každý pufr o různém pH po 50 kusech (vždy 10 baněk po 5ti vzorcích pro každé pH), ze kterých byly v průběhu degradace odebírány vzorky k vyhodnocení.



Obr. 17 Nenatažené vzorky v uzavíratelné baňce

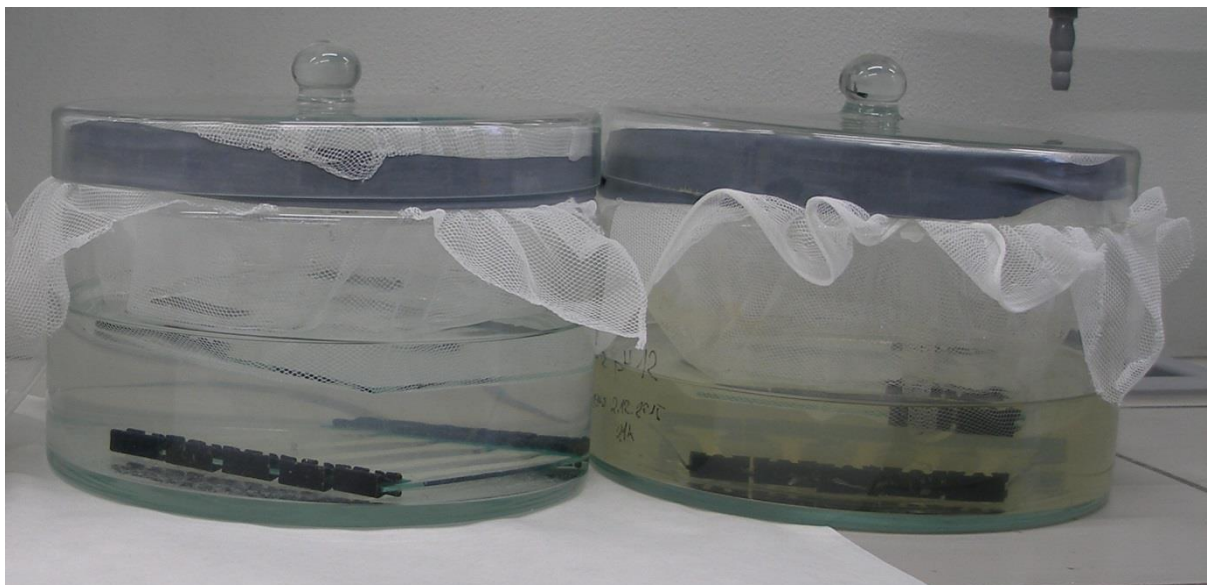


Obr. 18 Natažené vzorky na skleněné destičce

V případě měření v nataženém stavu bylo 5 vzorků přednapjato v podélném směru o 30% oproti své původní celkové délce a zafixováno pomocí svorek na skleněné destičce (Obr. 18). Takto připravené vzorky byly vloženy do uzavíratelné skleněné nádoby pro každý pufř zvlášť s objemem media 1,5l (Obr. 19 a Obr. 20).



Obr. 19 Vložení natažených vzorků do nádoby s biologickým pufřem



Obr. 20 Uzavřeni vzorků v nádobách s biologickým pufřem

Vlastní degradace vzorků probíhala za konstantního míchání 60 otáček za minutu a teploty 37°C v orbitálním inkubátoru. Polypropylenová síťka v každé nádobě zabraňovala vzájemnému styku obou skleněných destiček, které by mohly poškodit vzorky. V předem stanovených časových intervalech byly odebírany vzorky tělísek v napjatém a i nenapjatém stavu a podrobeny tahové zkoušce a dalším charakterizačním metodám, které jsou popsány v kapitolách 6.4.1 – 6.4.5.

6.5.1 Tahová zkouška

Tahová zkouška slouží k charakterizaci mechanických vlastností materiálu. Je prováděna v trhacím stroji, ve kterém je vzorek ve formě pásku či vyseknutého tělíska připevněn v čelistech. Při tahové zkoušce je vzorek vystaven tahové deformaci, přičemž rychlost deformace je konstantní. Je sledována závislost tahového napětí na deformaci vzorku. Tahové napětí představuje poměr síly působící na vzorek k ploše průřezu nedeformovaného vzorku. Deformace poté představuje poměr prodloužení vzorku k původní délce vzorku před deformací. Prodloužením vzorku se mění jeho původní délka a vzniklá délková změna je definována jako poměrné prodloužení.

$$\varepsilon_L = \frac{l-l_0}{l_0} = \frac{\Delta l}{l_0} \quad (1)$$

Poměrné prodloužení je často vyjádřeno také v procentech.

$$\varepsilon_L = \frac{l-l_0}{l_0} \cdot 100 = \frac{\Delta l}{l_0} \cdot 100 [\%] \quad (2)$$

Chování elastických materiálu v oblasti malých deformací lze popsat Hookovým zákonem, který popisuje vzájemný vztah mezi napětím a deformací. Konstantou úměrnosti je modul pružnosti E (Youngův modul), který popisuje tuhost materiálu [66].

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} [Pa] \quad (3)$$

Tahová zkouška proběhla na trhacím stroji Testometric M350-5CT a rychlost od-tahu čelistí byla zvolena 50 mm. min⁻¹. Vzorky byly podrobeny měření v nabobtnalém stavu ihned po jejich vyjmutí z biologických pufrů při laboratorní teplotě. Jako vstupní parametry byla mikrometrem změřena tloušťka každého vzorku a posuvným měřítkem i jeho šířka. Z těchto hodnot byla vypočtena plocha průřezu středové pracovní části tělíska a zadána do softwaru přístroje. Pro každou sérii měření natežených/nenatažených vzorků v jednotlivých biologických pufrch bylo naměřeno 5 kusů vzorků. V nejdelších degradačních

časech z důvodu velmi pokročilé hydrolýzy (dezintegrace vzorků) byl měřitelný menší počet tělísek než 5, nikdy však nebyly změřeny méně než 3 vzorky.

6.5.2 Infračervená spektroskopie

Infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací (FTIR) je nedestruktivní analytická metoda, při které dochází k interakci infračerveného záření se zkušebním vzorkem. Dle způsobu interakce lze rozlišit absorpční infračervenou spektroskopii, při které dochází k pohlcení fotonu, nebo emisní infračervenou spektroskopii, při níž nastává vyzáření fotonu. Pro identifikaci chemických struktur mají největší význam absorpční signály v intervalu vlnové délky 4000 až 200 cm^{-1} . Po excitaci vzorku infračerveným zářením jsou detekovány valenční a deformační vibrace atomů, které jsou popsány svými charakteristickými absorpčními pásy. Valenční vibrace, symetrické i antisymetrické jsou doprovázené změnou délky vazby. Oproti tomu vibrace deformační doprovází změna úhlů mezi atomy. Ve vzájemném vztahu platí, že frekvence valenčních vibrací je vyšší, než frekvence odpovídajících deformačních vibrací dané funkční skupiny [67].

K popisu fyzikálně-chemické struktury materiálu při laboratorní teplotě byla použita analýza FTIR na spektrometru NICOLET 320 technikou zeslabené totální reflektance (ATR), která usnadňuje přípravu vzorku a eliminuje nutnost použití rozpouštědel a složitých přípravných operací. Spektrometr byl nastaven v rozmezí vlnových délek 4000–650 cm^{-1} při 64 skenech, s rozlišením 4 cm^{-1} . K měření byl použit ZnSe krystal.

6.5.3 Diferenciální skenovací kalorimetrie

Diferenciální snímací kalorimetrie (DSC) je termická analýza, díky které lze získat informace o charakteristických teplotách materiálu, jako jsou teplota tání, teplota skleného přechodu či specifické teplo tání. Vzorek je v průběhu analýzy podroben lineárnímu ohřevu nebo chlazení, při kterém dochází ke změně tepelného toku ve vzorku. Rychlost tepelného toku je pak úměrná okamžitému měrnému teplu. Podle definovaného teplotního režimu je sledován tepelný tok ve vzorku a je porovnávám s referenčním vzorkem, kterým je obvykle vzduch. Zkušební i referenční vzorek jsou vyhřívány stejnou rychlostí tak, aby mezi nimi nebyl žádný teplotní rozdíl. V závislosti na čase nebo teplotě je sledováno množství tepla, které je nutné k udržení stejné teploty obou vzorků. V průběhu měření dochází ke kompenzaci tepelné kapacity vzorku snížením, případně zvýšením množství tepla, za účelem udržení izotermních podmínek. K měření je použito velmi malé množství vzorku pohybující se okolo

10 – 300 mg, které je umístěno v kovové pánvičce. Čím menší je tepelná kapacita systému, tím vyšší rychlost ohřevu je možno zvolit, avšak za cenu posunu energetického píku k vyšším hodnotám [68].

V této práci byla rychlost ohřevu nastavena na $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$. Teplotní interval celého měření byl zvolen od -10°C do 190°C , přičemž prodlevy na začátku a konci ohřevu, respektive chlazení, činily 2 min. Vzorek byl podroben prvnímu ohřevu, následnému chlazení a druhému ohřevu.

6.5.4 Gelová permeační chromatografie

Nejběžnější technikou pro měření molekulové hmotnosti a její distribuce je gelová permeační chromatografie (GPC). Orientačním měřítkem molekulové hmotnosti polymeru je průměrná hmotnostní molekulová hmotnost (M_w). Poměr hmotnostního průměru k číselnému průměru (M_n), se nazývá index polydispersity (D). Polydispersita vzorku je definován jako M_w dělená M_n a naznačuje, jak úzká distribuce řetězců je. GPC je separační metoda založená na dělení látek mezi stacionární a mobilní fází na základně velikosti molekul (resp. hydrodynamického objemu). Mobilní fází je v tomto případě kapalina (organické rozpouštědlo) a stacionární fází je porézní gel. Gelový chromatograf je složen ze zásobníku s mobilní fází, vysokotlaké pumpy, dávkovače, kolony a detektoru. Požadovaný tlak a konstantní průtok mobilní fáze zajišťuje vysokotlaká pumpa. Kolona je obvykle tvořena trubicí, která je naplněna stacionární fází. O separační účinnosti kolony významně rozhoduje typ stacionární fáze. Poslední částí gelového chromatografu je detektor, který zaznamenává jednotlivé frakce vzorku vycházející z kolony. Obvyklým detektorem je diferenciální refraktometr. Při průtoku kapalného vzorku kolonou, dochází k separaci molekul dle jejich velikosti, přičemž nejmenší molekuly jsou zachyceny v gelové struktuře po delší dobu, dostanou se do menších pórů delu a vychází z kolony jako poslední. Naopak větší molekuly o vyšší molekulové hmotnosti prochází gelovou stacionární fází jako první [69].

Charakterizace molekulové hmotnosti vzorku byla provedena pomocí gelového permeačního chromatografu s detektorem na principu měření indexu lomu. Analýza byla provedena s použitím systému HT-GPC 220 (Agilent). Vzorky byly rozpuštěny v organickém rozpouštědle tetrahydrofuranu (THF) o koncentraci 2,5 mg/ml. Zcela rozpuštěné vzorky byly přefiltrovány přes injekční filtr s hustotou síta 45 μm . Separace probíhala na třech za sebou zapojených kolonách typu Mixed-A (10 μm , 300x7,8mm), Mixed-B (10 μm , 300x7,8mm), Mixed-D (5 μm , 300x7,8mm) při teplotě 40°C . Průtok kolonou byl 1 ml/min a

nástřik 100 μL . Separační systém byl kalibrován polystyrenovým standardem v rozmezí molekulových hmotností 580-6 000 000 g/mol. Vzorky pro GPC byly odebrány ze zúžené části testovacího tělíska.

6.5.5 Skenovací elektronová mikroskopie

Skenovací elektronová mikroskopie (SEM) patří mezi nedestruktivní zobrazovací metody, která poskytuje detailní zobrazení povrchu sledovaného vzorku. Svazek elektronů (v primárním svazku) řádkově snímá povrch vzorku a detekuje vybuzené signály (elektrony sekundárního svazku) vznikající po dopadu elektronu z primárního svazku. Tento způsob snímání umožňuje zobrazení s rozlišením v rozmezí 1-5 nm a velkou hloubkou ostrosti, což podporuje trojrozměrný vjem. Detektorem jsou zachytávány nejčastěji sekundární elektrony o nízké energii (50 eV) vyražené z tenké povrchové vrstvy vzorku nebo zpětně odražené a prošlé elektrony, které mají srovnatelnou energii s primárními elektrony. Kromě mapování povrchu lze touto zobrazovací metodou získat i rozměry částic, morfologii povrchových struktur a s přídatnými zařízeními, detekujícími RTG záření i prvková spektra vzorku. Specifická je i příprava vzorků pro zobrazení metodou SEM. Musí být především dobře vysušené bez cizorodých látek a měly by být stabilní i při zvýšených teplotách, aby nedocházelo k jejich úbytku při dopadu svazku elektronů na povrch. Pro zvýšení povrchové vodivosti vzorku a následnému zlepšení zobrazení vzorku se jeho povrchu pokovuje tenkou vrstvou ušlechtilého kovu metodou iontového napařování nebo vakuového napařování. Tato povrchová vrstva odvádí přebytečný náboj, který se kumuluje na povrchu vzorku [70].

K popisu povrchových změn způsobených degradací byl použit stolní rastrovací elektronový mikroskop Phenom PRO. Zdrojem elektronového svazku je termionický zdroj s dlouhou životností (CeB_6) s urychlovacím napětím 5 a 10 kV. Vzorky byly před vlastním měřením omyty v demineralizované vodě a následně vysušeny ve vakuové sušárně při teplotě 30°C po dobu 24h. Nebyly nijak pokovovány ani dále upravovány. Na hliníkový nosič byla připevněna uhlíková samolepicí páska, na kterou byl připevněn vzorek ze středové části oboustranné lopatky čtvercového tvaru o hraně cca 4 mm. Byl kladen důraz na maximální přilnutí vzorku k uhlíkové pásce, aby byly eliminovány vzduchové bubliny a nerovnosti, které by mohly zkreslovat výsledný obraz. Pomocí pinzety byl hliníkový nosič upevněn do držáku a vložen do stojanu elektronového mikroskopu. K vizuální lokalizaci vzorku na nosiči byl použit nejprve světelně optický režim, který byl následně přepnut na elektronově optický. Pro každý vzorek z obou sérií o daném stupni degradace byly pořízeny 3 snímky

různého zvětšení, ze kterých byly vybrány reprezentativní snímky vložené v této práci. Hledaným činitelem byly jakékoliv změny povrchu a morfologie vzorků, zvláště pak tvorba pórů a trhlin.

7 VÝSLEDKY A DISKUZE

V této kapitole jsou shrnuty a okomentovány dosažené výsledky degrační studie. Byla provedena série měření chemicko-fyzikálních charakteristik materiálu GP-PUR, jmenovitě tahová zkouška, FTIR, DSC, GPC a SEM. Měření bylo provedeno na vstupním materiálu a degradujících vzorcích v průběhu celé doby degradace v biologických pufrch o hodnotách pH 2,4; 7,4 a 12. Pro měření tahové zkoušky byla použita plně nabobtnalá tělíska, ihned vyjmuta z pufrčního média (Obr. 21). Pro všechna ostatní charakterizační metody byla tělíska předem vysušena ve vakuové sušárně při teplotě 30°C po dobu 24h (Obr. 22)



Obr. 21 Nabobtnalá tělíska



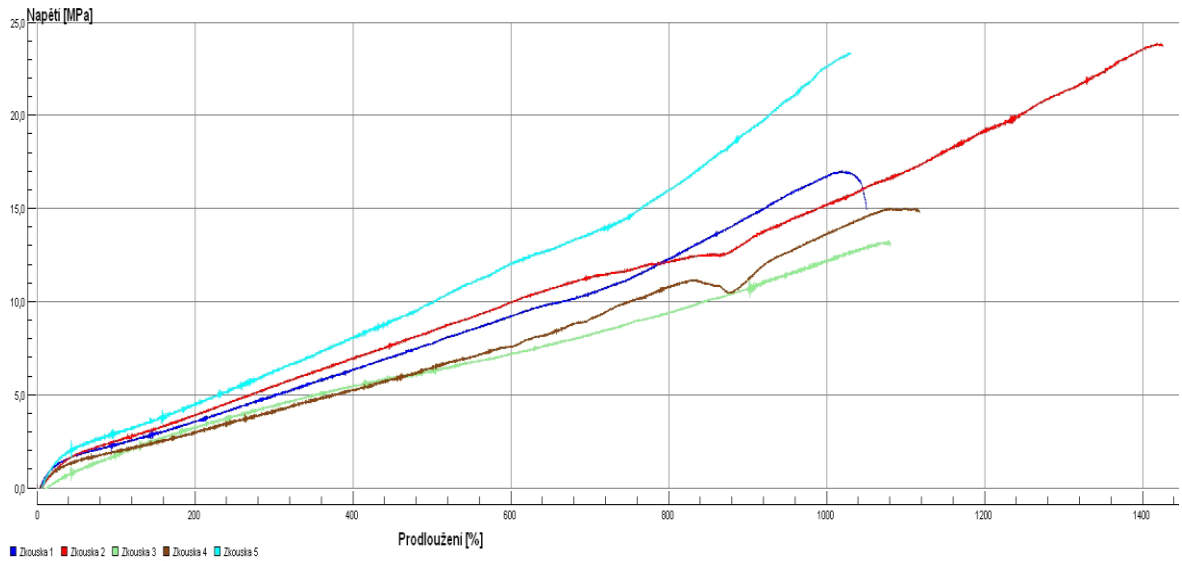
Obr. 22 Vysušená tělíska

Pro ujasnění terminologie značení vzorků a průběhu degradace je vhodné připomenout dva hlavní sledované aspekty. Hydrolytické degradaci v biologických pufrch byly podrobeny 2 série totožných vzorků polyuretanové folie o tloušťce 50 μm (GP-PUR), přičemž první série vzorků byla pomocí přípravku přednapnuta do nataženého stavu a degradace tak probíhala za stálé statické deformace (Obr. 18). Oproti tomu druhá série vzorků byla ponechána volně v roztoku pufrů bez jakéhokoliv vnějšího zásahu (Obr. 17). V této práci jsou série od sebe odlišeny přídomkem „natažené“ vzorky se symbolikou „NATA“ a vzorky „nenatažené“ s označením „NENATA“. Pro názorný příklad označení vzorků lze ze symboliky „77dní NATA pH 7,4“ vyčíst, že se jedná o vzorek ze série natažených tělísek, který již prodělal 77 dní degradace v prostředí pufru o pH 7,4. Současně označení „GP-PUR čistý“ se rozumí polyuretan v čisté formě bez dalších přísad dodávaný firmou Wilens s.r.o. a „GP-PUR s aditivou“ je již polyuretan obsahující lecitin a triethylcitrát. „GP-PUR s aditivou“ je tedy materiál,

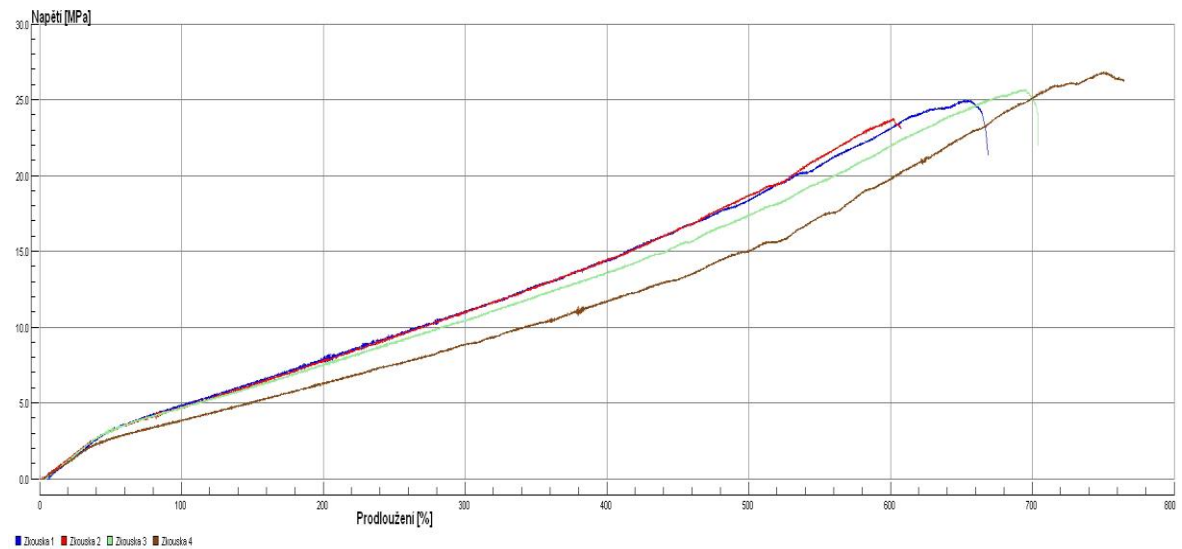
ze kterého byly připraveny testovací tělíska, a zároveň pro všechna měření představuje referenční materiál v čase 0 dní degradace.

7.1 Mechanické vlastnosti

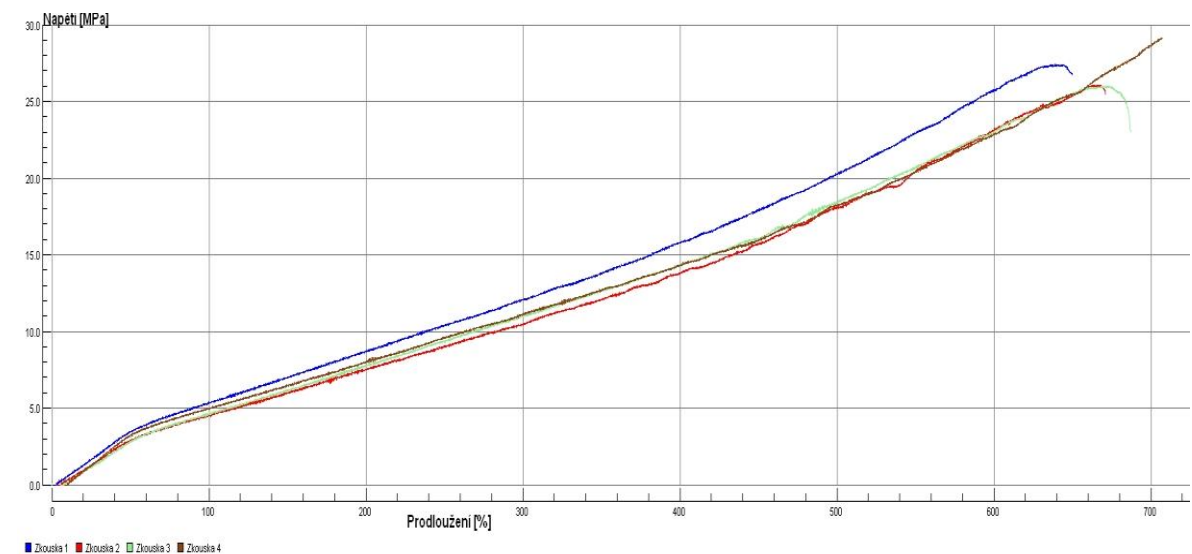
Hlavními sledovanými veličinami získanými z tahové zkoušky bylo napětí při přetržení v MPa a prodloužení vzorku v % (do jeho přetrhnutí), které jsou uvedeny v grafech jako závislost na době degradace. Další charakteristiky získané z tahové zkoušky jsou uvedeny v tabulkách 2 a 3. Kromě zpracovaných výsledků jsou zde přiloženy i ukázkové grafy z tahové zkoušky pro GP-PUR s aditivou (Obr. 23), natažený vzorek podléhající 14 dnům degradace v prostředí pufru o hodnotě pH 7,4 (Obr. 24) a natažený vzorek po 14 dnech degradace v pufru o hodnotě pH 12 (Obr. 25). Závislosti napětí při přetržení na době degradace pro nenatažená i natažená tělíska jsou zobrazeny na obr. 26 a 28. Závislost prodloužení na době degradace pro natažená a nenatažená tělíska jsou znázorněna na Obr. 27 a 29. Příprava tělísek je uvedena v kapitole 6.3 a do výsledků byly zahrnuty jen ty vzorky, u kterých došlo k přetržení v okolí středové části vzorku (oboustranné lopatky). Zároveň byla provedena statistická analýza dat a test odlehlých hodnot. Vyřazené odlehlé hodnoty již dále nejsou součástí výsledků této práce.



Obr. 23 Závislost napětí na prodloužení pro GP-PUR s aditivy



Obr. 24 Závislost napětí na prodloužení pro vzorek GP-PUR NATA 14 dní pH 7,4



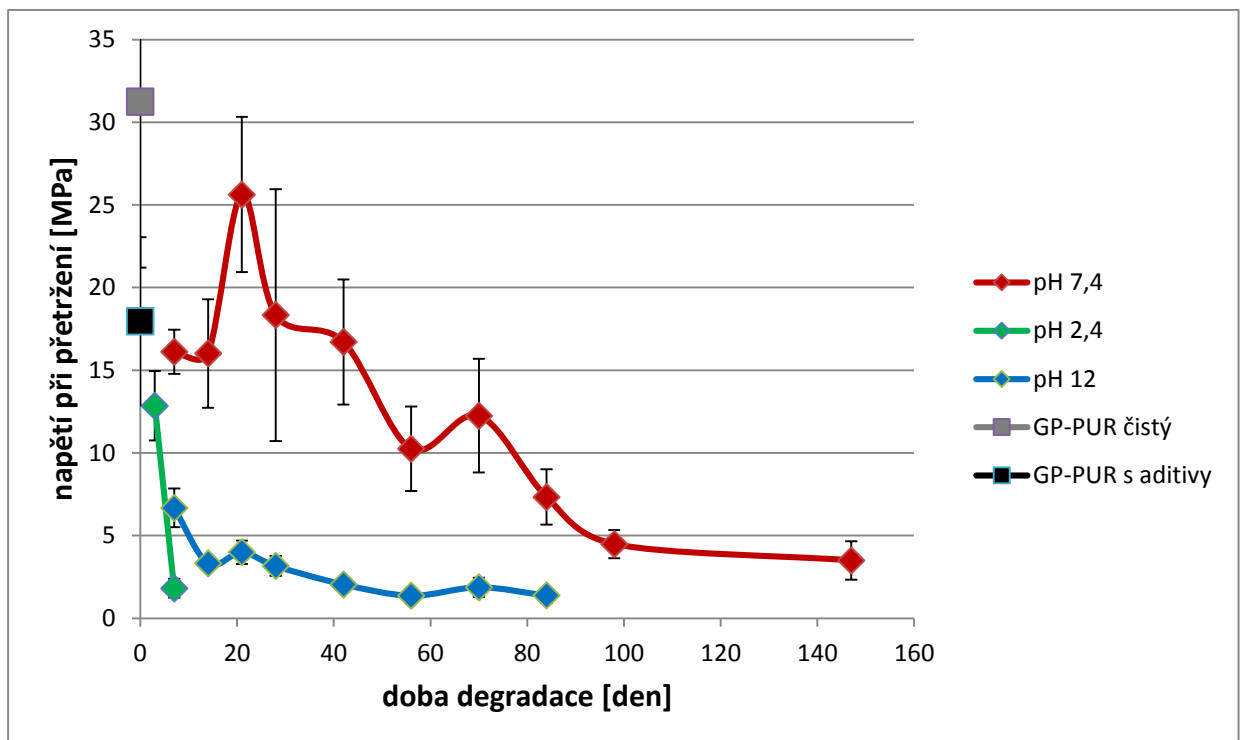
Obr. 25 Závislost napětí na prodloužení pro vzorek GP-PUR NATA 14 dní pH 12

Tab. 2 Mechanické vlastnosti nenatažených tělísek

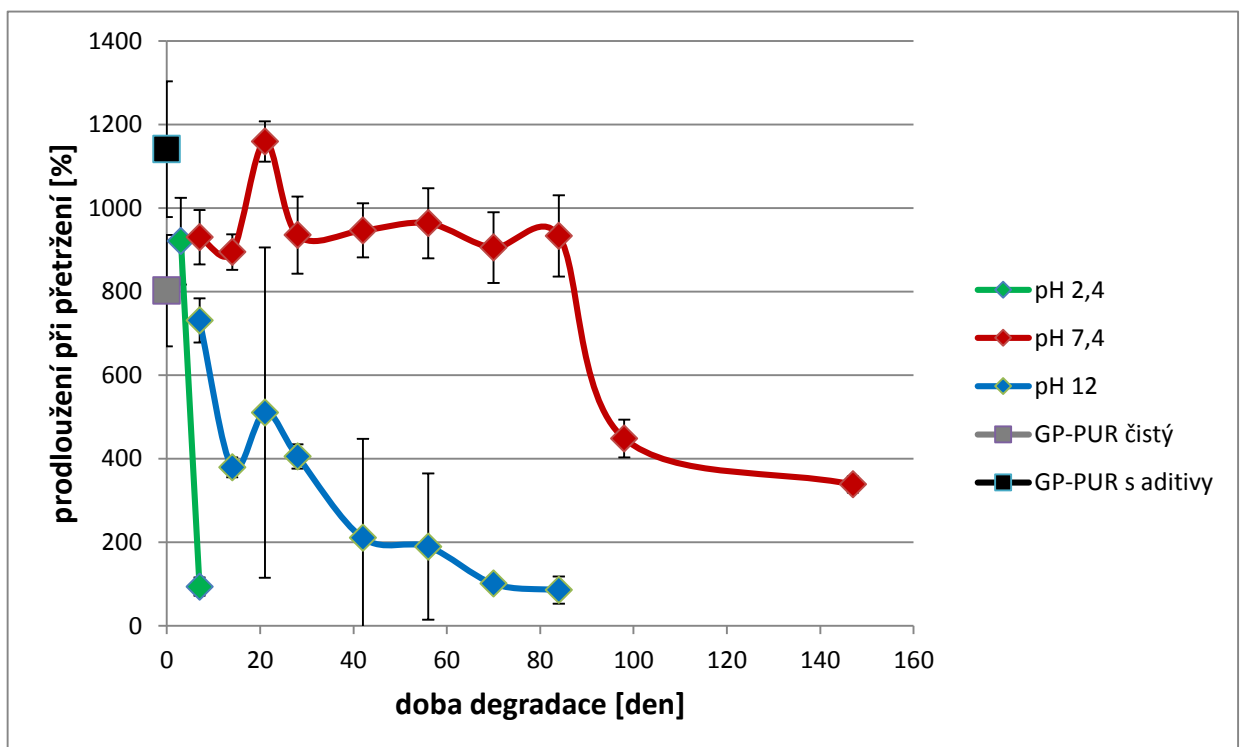
| pH 2,4 | | | |
|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| Doba degradace [den] | Napětí při nejvyšší síle [Mpa] | Prodloužení při přetržení [mm] | Youngův modul [Mpa] |
| 3 | 14,5 | 253,2 | 4,2 |
| 7 | 2,2 | 25,8 | 4,4 |
| pH 7,4 | | | |
| 7 | 16,4 | 255,8 | 2,9 |
| 14 | 17,4 | 246,1 | 4,9 |
| 21 | 27,3 | 318,9 | 7,4 |
| 28 | 20,9 | 257,2 | 5,6 |
| 42 | 18,8 | 260,3 | 6,3 |
| 56 | 12,6 | 265,1 | 5,3 |
| 70 | 13,5 | 249,1 | 5,3 |
| 84 | 9,3 | 256,7 | 6,1 |
| 98 | 5,8 | 123,4 | 6,4 |
| 147 | 5,1 | 93,2 | 7,7 |
| pH 12 | | | |
| 7 | 8,7 | 200,9 | 6,1 |
| 14 | 3,9 | 104,3 | 4,8 |
| 21 | 4,3 | 140,4 | 5,9 |
| 28 | 3,6 | 111,5 | 4,9 |
| 42 | 2,2 | 57,9 | 7,8 |
| 56 | 1,6 | 52,1 | 7,7 |
| 70 | 2,3 | 27,7 | 5,8 |
| 84 | 1,7 | 23,5 | 6,2 |

Tab. 3 Mechanické vlastosti natažených tělísek

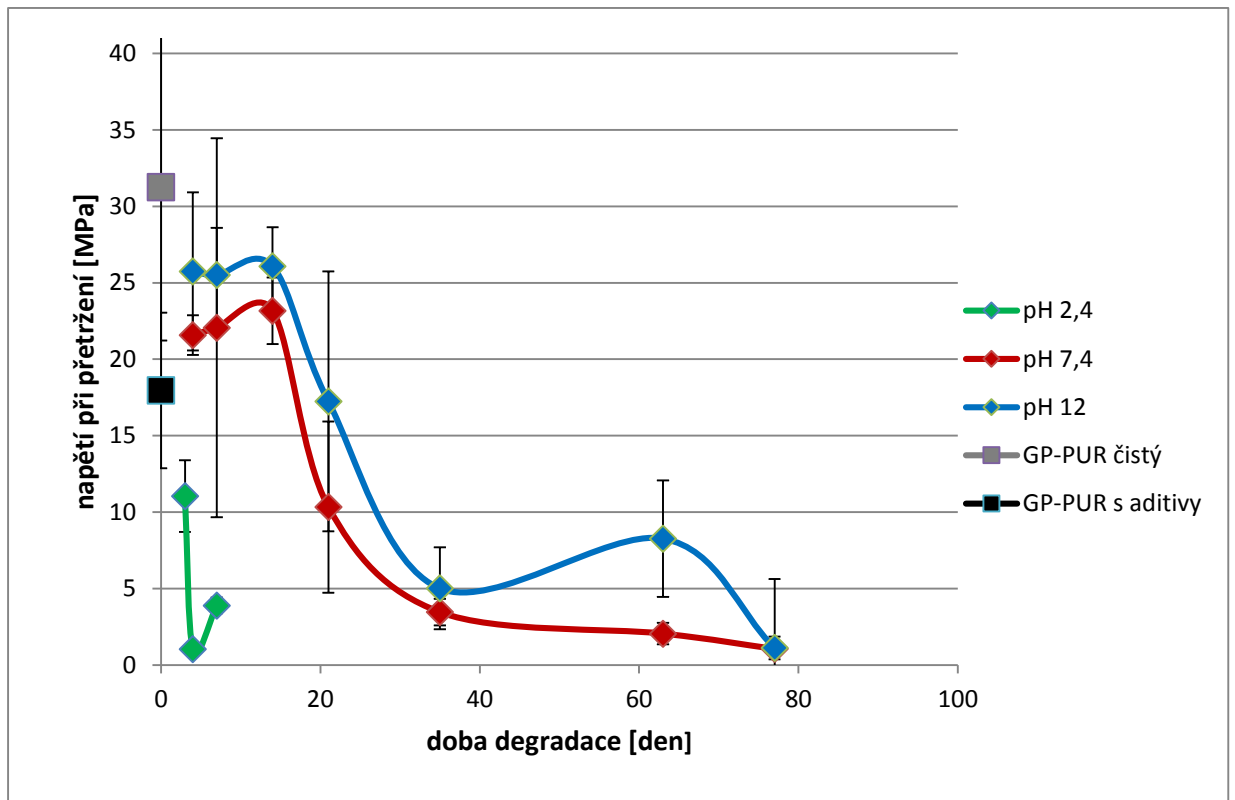
| Doba degradace [den] | Napětí při nejvyšší síle [Mpa] | Prodloužení při přetržení [mm] | Youngův modul [Mpa] |
|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| pH 2,4 | | | |
| 3 | 13,0 | 247,2 | 5,0 |
| 4 | 1,3 | 11,5 | 7,6 |
| 7 | 4,3 | 66,9 | 4,1 |
| pH 7,4 | | | |
| 4 | 24,4 | 231,6 | 7,2 |
| 7 | 25,5 | 188,8 | 6,1 |
| 14 | 25,3 | 213,1 | 7,6 |
| 21 | 12,2 | 119,8 | 6,9 |
| 35 | 3,7 | 67,2 | 7,4 |
| 63 | 2,2 | 37,6 | 3,6 |
| 77 | 1,3 | 30,7 | 3,7 |
| pH 12 | | | |
| 4 | 27,9 | 253,9 | 6,1 |
| 7 | 27,2 | 238,6 | 5,3 |
| 14 | 27,2 | 210,7 | 4,2 |
| 21 | 20,7 | 187,3 | 4,0 |
| 35 | 5,1 | 63,8 | 7,1 |
| 63 | 9,9 | 119,2 | 5,5 |
| 77 | 1,6 | 43,0 | 3,5 |



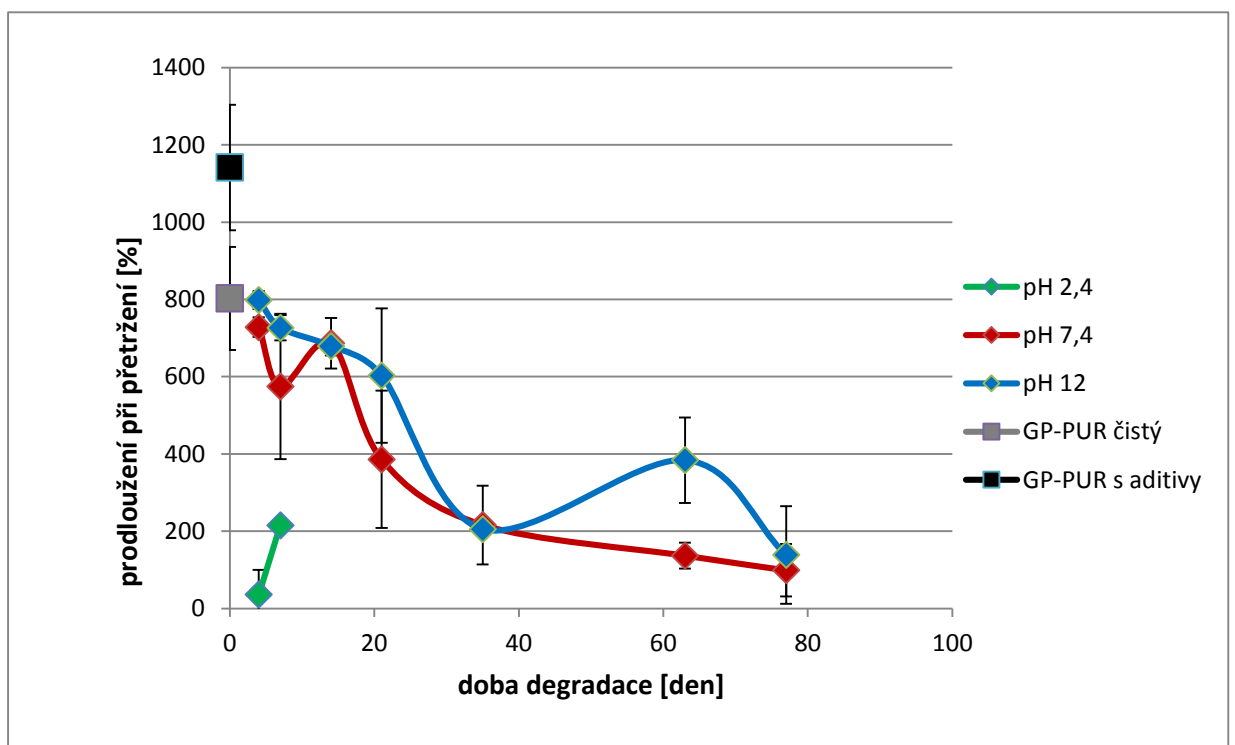
Obr. 26 Závislost napětí při přetržení na době degradace nenatažených tělísek



Obr. 27 Závislost prodloužení na době degradace nenatažených tělísek



Obr. 28 Závislost napětí při přetržení na době degradace natažených tělísek



Obr. 29 Závislost prodloužení na době degradace natažených tělísek

Z tahových křivek závislosti napětí na prodloužení (Obr. 23-25) je viditelné, že materiál GP-PUR vykazuje chování podobné elastomerním materiálům. Tedy poměrně nízkou hodnotu napětí při vysoké počáteční deformaci. S postupující deformací dochází k nelineárnímu průběhu napětí a na konci můžeme pozorovat nárůst hodnoty napětí následovaný porušením a roztržením vzorku.

U vzorků degradovaných v prostředí pufru o pH 2,4 docházelo k velmi rychlé hydrolyze a prudké ztrátě mechanických vlastností během pouhých 14 dní, kdy po uplynutí této doby došlo k plné dezintegraci vzorků. Při tomto kyselém pH nebyly pozorovány výrazné změny mezi vzorky nataženými a nenataženými. Oproti tomu vzorky degradující při hodnotách pH 7,4 a 12 odolávaly procesu hydrolyzy až pětinasobně déle. Přičemž vzorky z neutrálního pufru si zachovaly mechanické vlastnosti až po dobu 147 dní.

V nenataženém stavu byl pokles mechanických vlastností podstatně rychlejší při zásaditém pH 12 (prakticky okamžitě po zahájení experimentu), nicméně hodnoty maximálního napětí během degradace klesaly jen pozvolně (Obr. 26). Oproti tomu, hodnoty napětí při degradaci v prostředí pH 7,4 vykazovaly v nenataženém stavu podstatně jiný trend. Během prvních 40 dnů nedocházelo k výrazným negativním změnám ani v hodnotě pevnosti či v prodloužení (naopak byl pozorován zajímavý nárůst) těchto hodnot klem 21. dne. Po 40. dni už hodnoty napětí dá se říci, klesaly, ačkoliv hodnoty prodloužení zůstávaly více či méně beze změny (cca 900%) až do ukončení experimentu, kdy hodnota prodloužení vzorku klesla až na cca 420%.

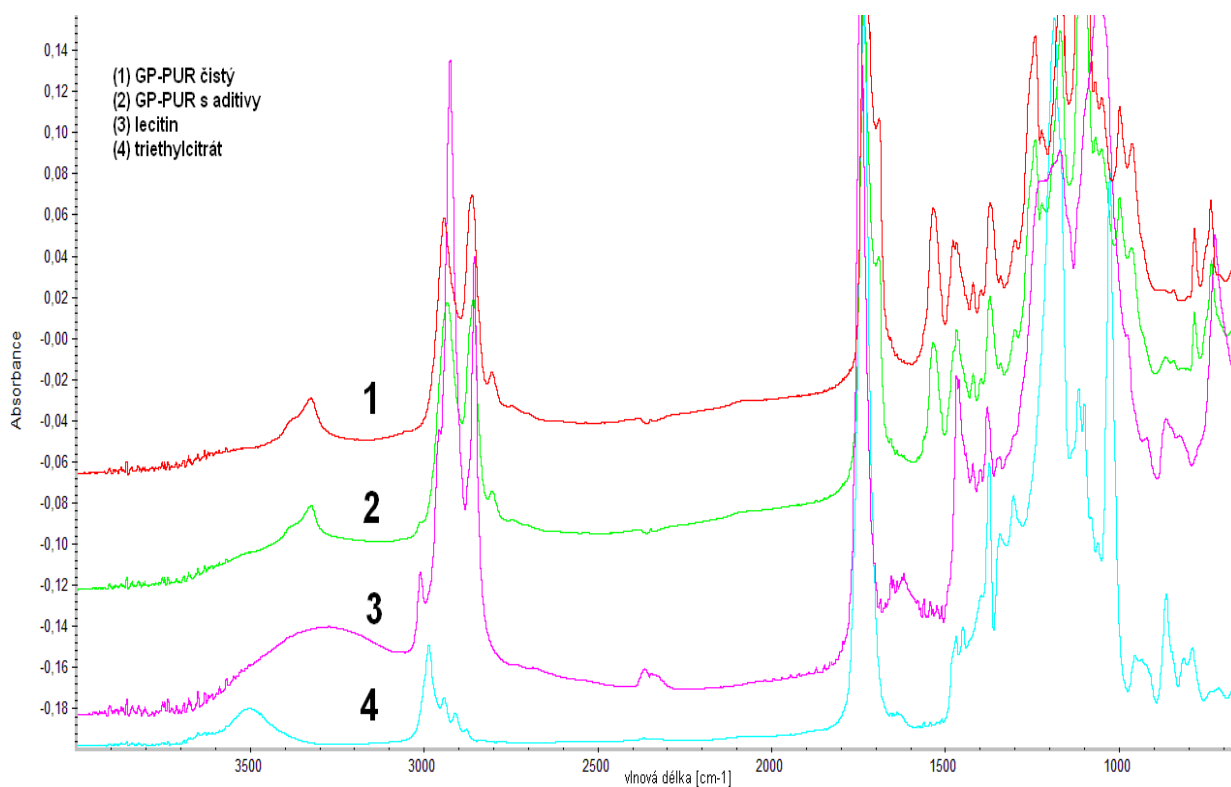
V případě natažených tělísek (Obr. 28) byla situace mezi pH 7,4 a 12 výrazně odlišná od předchozího případu a to hlavně během prvních 14 dní experimentu. Ze závislosti napětí při přetrhu na době degradace je patrné, že vzorky jednak vykazovaly větší hodnoty než v nenataženém stavu a také pokles mechanických vlastností při pH 12 nebyl v porovnání s nenataženým stavem prakticky žádný. Experiment při pH 12 tedy naznačuje, že při natažení vzorku je ten schopen odolávat počáteční degradaci podstatně více, než vzorek v nenataženém stavu. Při experimentu v pH 7,4 byl celkový trend obdobný jako při pH 12, (s tím rozdílem, že naměřené hodnoty napětí a deformace byly poněkud nižší). Zde je velice zajímavé srovnání mezi nenataženým a nataženým vzorkem při pH 7,4. Je jasně vidět, že průběhy napětí i deformace při přetrhu se výrazně liší a z výsledků vyplývá, že při tomto pH je z hlediska celkového poklesu studovaných vlastností stabilnější nenatažený vzorek. To ukazuje na fakt, že zanesená statická deformace ve vzorku podporuje proces degradace a vznik

mikrotrhlin, které iniciují makroskopickou degradaci materiálu. Youngův modul se v průběhu degradace průměrně snížil z hodnot 7 MPa na 5 MPa a v konečné fázi degradace se dostal až ke 3MPa. Konkrétní naměřené veličiny pro dané vzorky jsou uvedeny v tabulkách 2 a 3.

Zajímavým zjištěním byl také fakt, že natažená tělíska vykazovala větší hodnotu pevnosti v tahu než nenatažená během prvních cca 14 dní experimentu a to hlavně při pH 12. Jak v závislosti napětí, tak prodloužení na čas je možné si všimnout náhlého zvýšení hodnot v okolí 21 dnů degradace, jak u tělísek natažených, tak nenatažených. Tento neočekávaný jev by mohl být spojen s jedním z následujících faktorů: 1) Změny složení materiálů v důsledku duřize aditiv z matrice (vyluhování změkčovadla a lecithinu by teoreticky mohlo způsobit vzrůst mechanických vlastností). 2) Redistribuce molekulových hmotností v důsledku chemických reakcí v materiálu. Avšak konkrétní příčina tohoto jevu nebyla s určitostí nalezena.

7.2 Infračervená spektroskopie

Získaná data ze FTIR spektroskopie jsou zobrazena v grafické formě na Obr. 30-33. Nejprve byla provedena měření vstupních materiálů před degradací, čistého GP-PUR bez aditiv, GP-PUR s aditivu a jednotlivých aditiv, lecithinu a triethylcítátu (Obr. 30). Následně jsou přiložena spektra již degradovaných vzorků v různem čase a prostředí biologického pufru (Obr. 31-33). Z celkového měření vzorků vyšlo najevo, že není možné pozorovat vliv natažení / nenatažení vzorků na výsledná data, a proto jsou výsledky koncipovány tak, aby bylo možné vzájemně srovnat různé doby degradace a prostředí biologického pufru, ve kterém vzorky degradovaly. Legendy k jednotlivým spektrálním křivkám popisují konkrétní typ vzorku a jeho charakteristiky, dobu degradace, pH biologického pufru a zda se jedná o vzorek v nataženém nebo nenataženém stavu.



Obr. 30 IR spektrum GP-PUR a aditiv

Z Obr. 30 je možné srovnat IR spektrum čistého polyuretanu bez přídavku aditiv (křivka 1), polyuretanu s aditivy (křivka 2) a jednotlivých obsažených aditiv, lecitinu (křivka 3) a triethylcitrátu (křivka 4). V prvním spektru okolo vlnové délky 3300 cm^{-1} je znatelný pás N-H vazby pocházející z uretanové skupiny, který je v porovnání s druhým spektrem méně intenzivní z důvodu přítomnosti aditiv. Přítomnost uretanové vazby lze potvrdit i z absorpčního pásu okolo 1540 cm^{-1} (N-H). Oblasti $3000\text{--}2850\text{ cm}^{-1}$ a $1470\text{--}1450\text{ cm}^{-1}$ náleží valenčním vibracím C-H vazeb. Valenční vibrace C=O (z esterových a amidových jednotek) se projevují v oblasti vlnové délky $1770\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$. V tomto pásmu dochází okolo 1700 cm^{-1} k rozdělení absorpčního píku, což literatura přisuzuje C=O vazbě, který se v polyuretanu účastní vzniku vodíkové vazby [71].

V intervalu vlnových délek 2500-2000 cm^{-1} je možné pozorovat absenci volných isokyanátových $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ skupin, lze tedy předpokládat, že jak v čistém, tak aditivovaném polyuretanu se neobjevují nezreagované volné $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ skupiny.

U třetího spektra lecitinu je nápadný široký hladký pík valenčních vibrací OH skupin v intervalu 3500-3200 cm^{-1} . Dalším zřetelným signálem je rozdvojený pík na vlnové délce $\sim 3000 \text{ cm}^{-1}$, který lze přisoudit dvojným vazbám z nenasycených mastných kyselin, které tvoří hydrofobní část lecitinu [72].

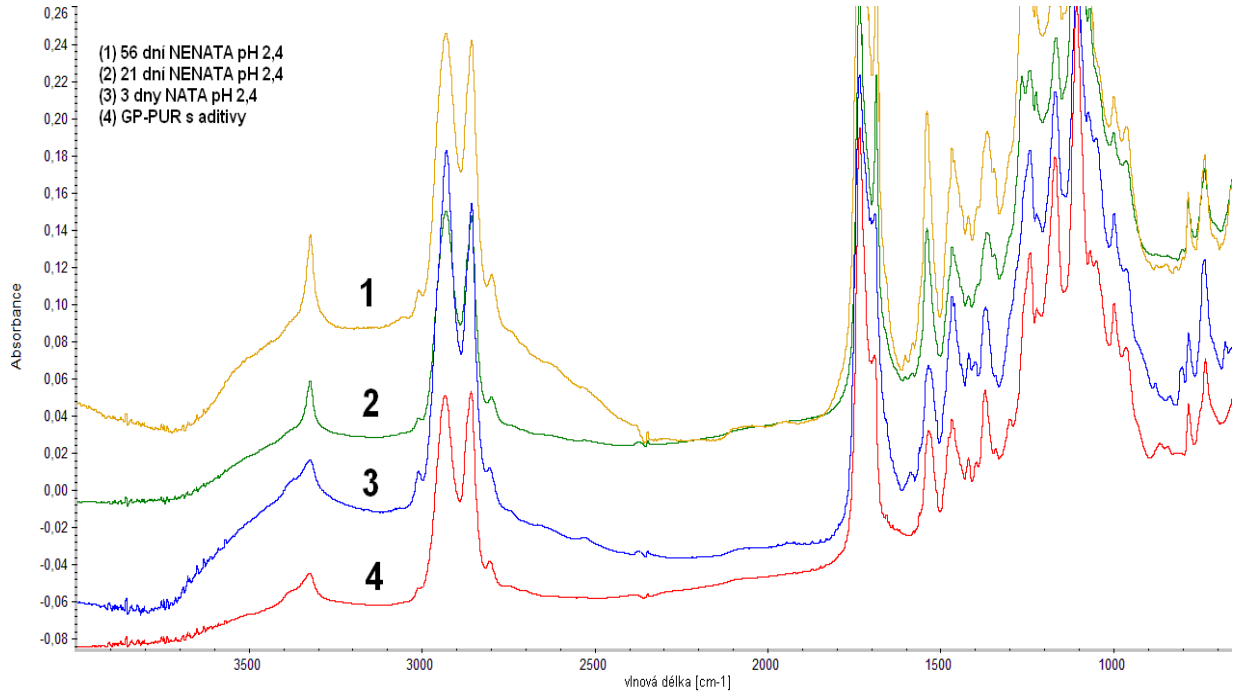
Z porovnání všech čtyř křivek si lze povšimnout, že se toto rozdvojení píku promítá ve snížené intenzitě i do spektra polyuretanu s aditivou (křivka 2) a naopak zcela chybí ve spektru čistého polyuretanu bez aditiv (křivka 1). V okolí 1100-1200 cm^{-1} se projevuje i fosfátová skupina lecitinu z fosfolipidové části.

Úvodní pík ve spektru triethylcitrátu náleží vibracím OH skupin, je však méně ovlivněn překryvem signálů CH_3 a CH_2 vazeb, a proto je mírně posunut vlevo k vlnové délce 3500 cm^{-1} . Silný signál, patřící valenčním vibracím $\text{C}=\text{O}$ vazby, lze identifikovat v okolo vlnové délky 1750 cm^{-1} .

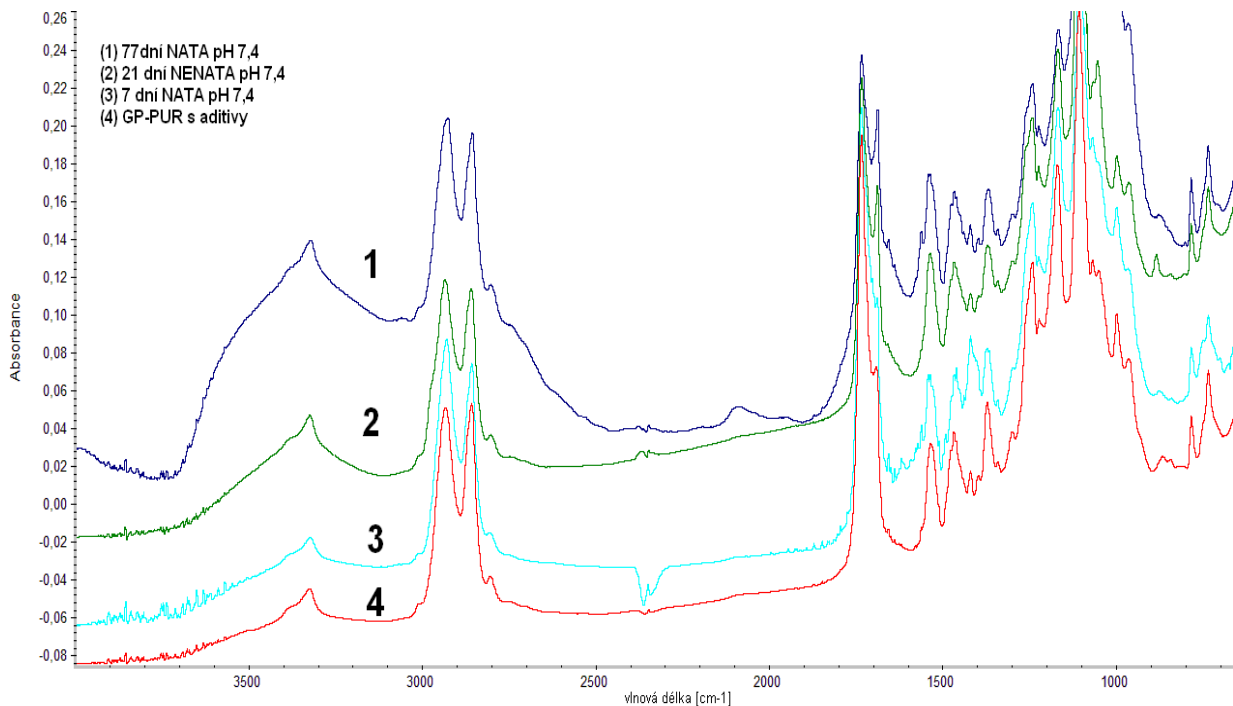
Následující grafy (Obr. 31-33) představují absorpční spektra vzorků získaná v průběhu degradace v přítomnosti biologických pufrů. Vzorky byly před vlastním měřením opláchnuty v demineralizované vodě a vysušeny ve vakuové sušárně po dobu 24h při teplotě 30°C, což koresponduje i s absencí volných OH skupin pocházejících z vody, které by mohly znehodnocovat získané výsledky. Měření FTIR bylo provedeno vždy v pravidelných intervalech odebrání vzorků pro všechny zvlášť, avšak získané výsledky byly v kategorii totožného pH téměř shodné, proto jsou zde uvedena jen vybraná spektra, která však prezentují výsledky z průřezu celé skupiny vzorků. I přes maximální snahu o odstranění přebytečných solí z pufrů a vysušení vzorků před vlastní měření, je vhodné brát v úvahu jejich potenciální vliv na tuto analýzu.

Dalé je nutno poukázat na zajímavý jev, který se objevuje u všech vzorků degradujících v biologických pufrách o různých hodnotách pH a zanechává stopu existence lecitinu ve vzorcích v průběhu celé degradace. Jedná se o přítomnost již zmíněného signálu v oblasti 3010 cm^{-1} , jehož vznik je připisován dvojným vazbám nenasycených kyselin. Je tedy zřejmé, že se určitý obsah lecitinu objevuje ve všech vzorcích, nezávisle na druhu biologického pufru

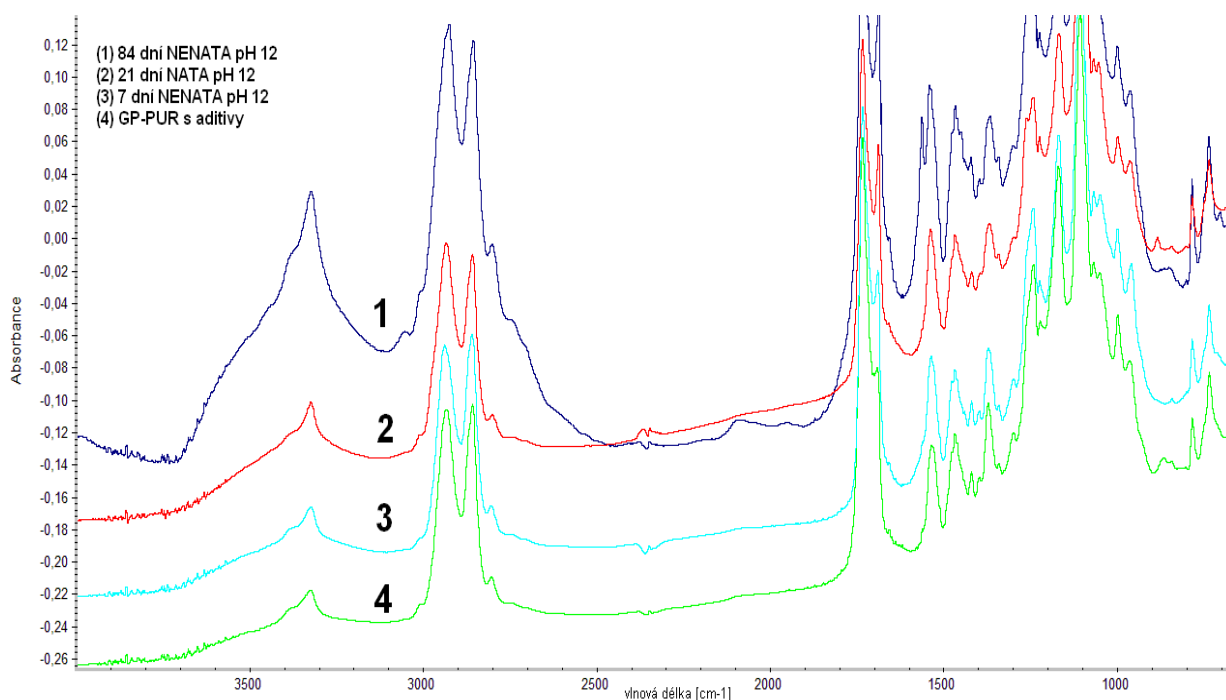
a nedochází tak k jeho úplnému vymývání, ani ve velmi pokročilé době degradace. O případném vymývání triethylcitrátu, který je ve vodě rozpustný nelze na základě překryvů signálu usoudit žádný závěr.



Obr. 31 IR spektrum GP-PUR po degradaci v pufru o pH 2,4



Obr. 32 IR spektrum GP-PUR po degradaci v pufru o pH 7,4



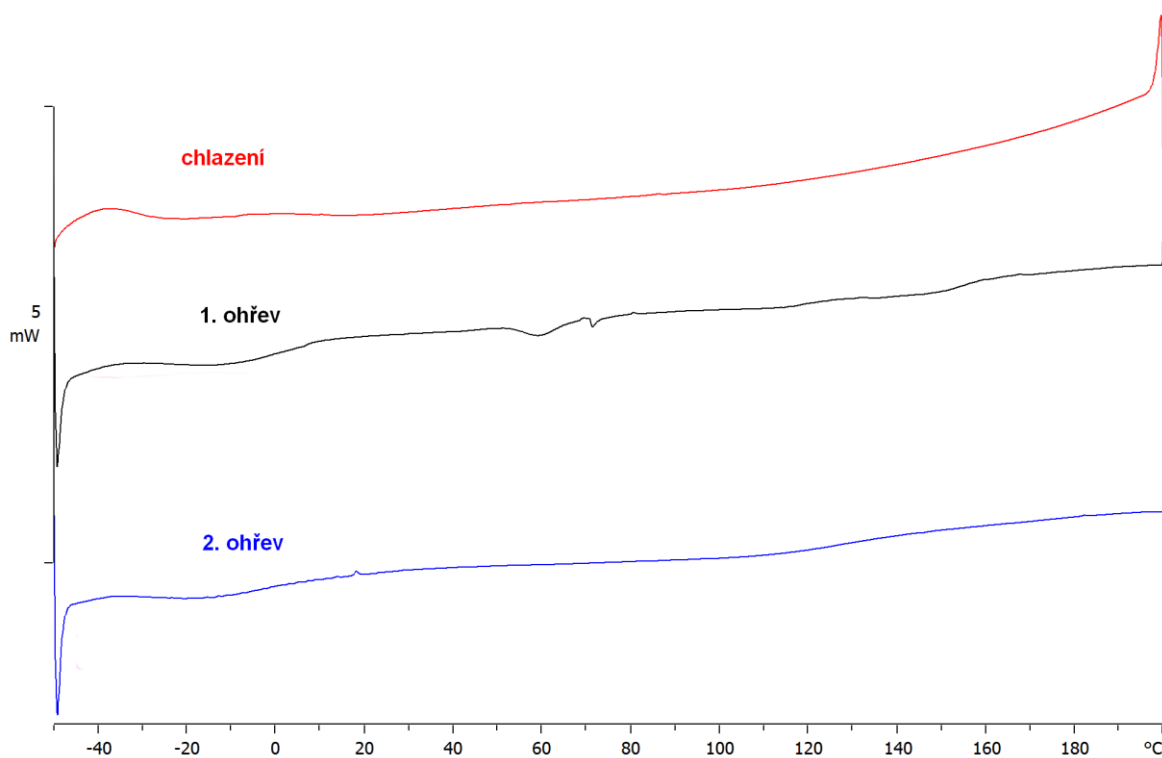
Obr. 33 IR spektrum GP-PUR po degradaci v pufru o pH 12

U vzorků degradovaných v přítomnosti kyselého pufru o pH 2,4 (Obr. 31) je s délkou degradace pozorovatelný rozšiřující se pík o zvyšující se intenzitě v oblasti okolo 3500 cm^{-1} . Tento signál patrně pochází z COOH a OH skupin, které vznikají hydrolyzou esterových vazeb v PTP segmentech.

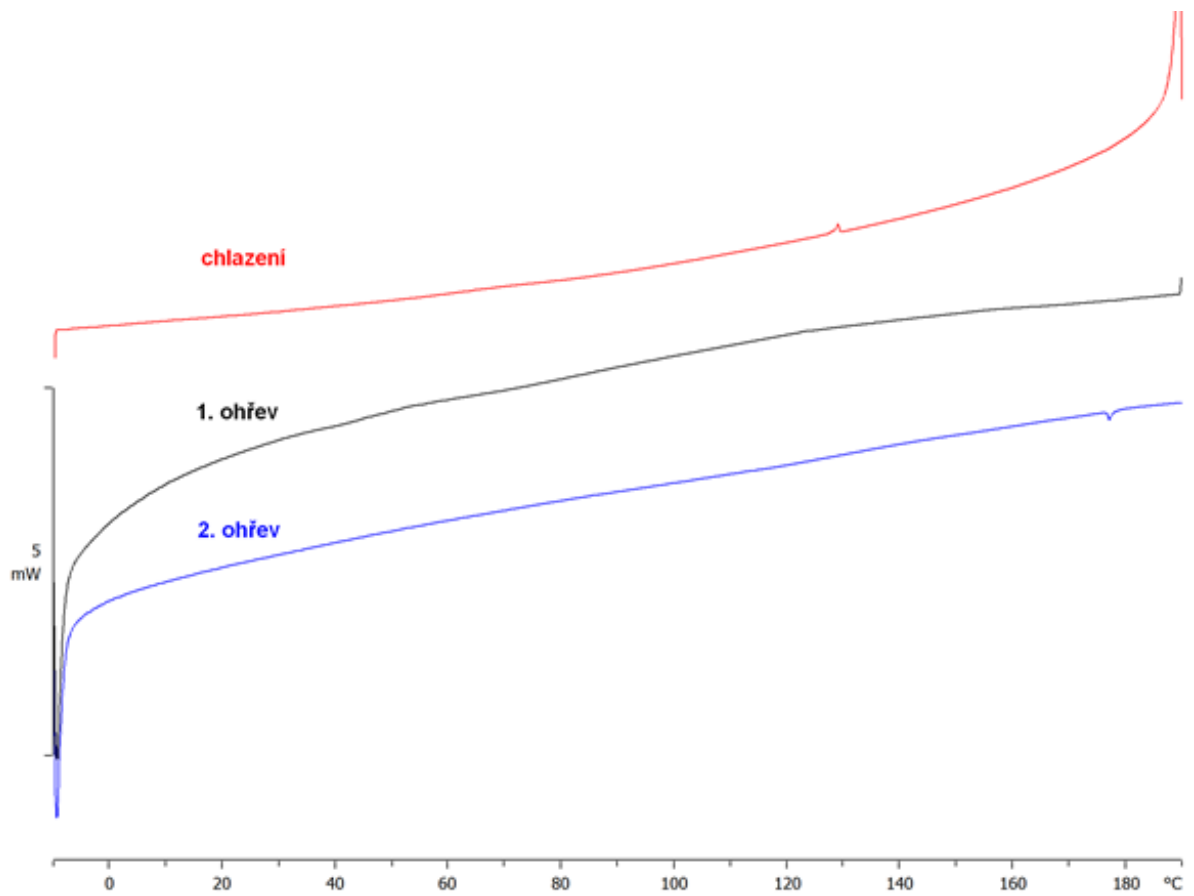
Vznik těchto skupin v průběhu degradace je pozorovatelný i v případě vzorků degradujících v neutrálním pH 7,4 (Obr. 32), avšak o zdatelně nižší intenzitě. Dále je pozorovatelný silící signál v oblasti 1720 cm^{-1} , což pravděpodobně souvisí s C=O vazbou volných karboxylových konců vznikajících hydrolyzou. Podobný trend je pozorovatelný i u vzorků, které degradovaly v zásaditém pH (Obr. 33), avšak ke štěpení esterových vazeb dochází s nižší intenzitou, než u vzorků v pH 2,4 a naopak vyšší, než nastalo u vzorků v neutrálním pufru. Kromě vzájemného porovnání vzorků lišících prostředím, ve kterém byly podrobeny degradaci, lze vyvodit závěr, že z měření FTIR nejsou zřetelné rozdíly mezi vzorky nataženými a nenataženými.

7.3 Diferenciální skenovací kalorimetrie

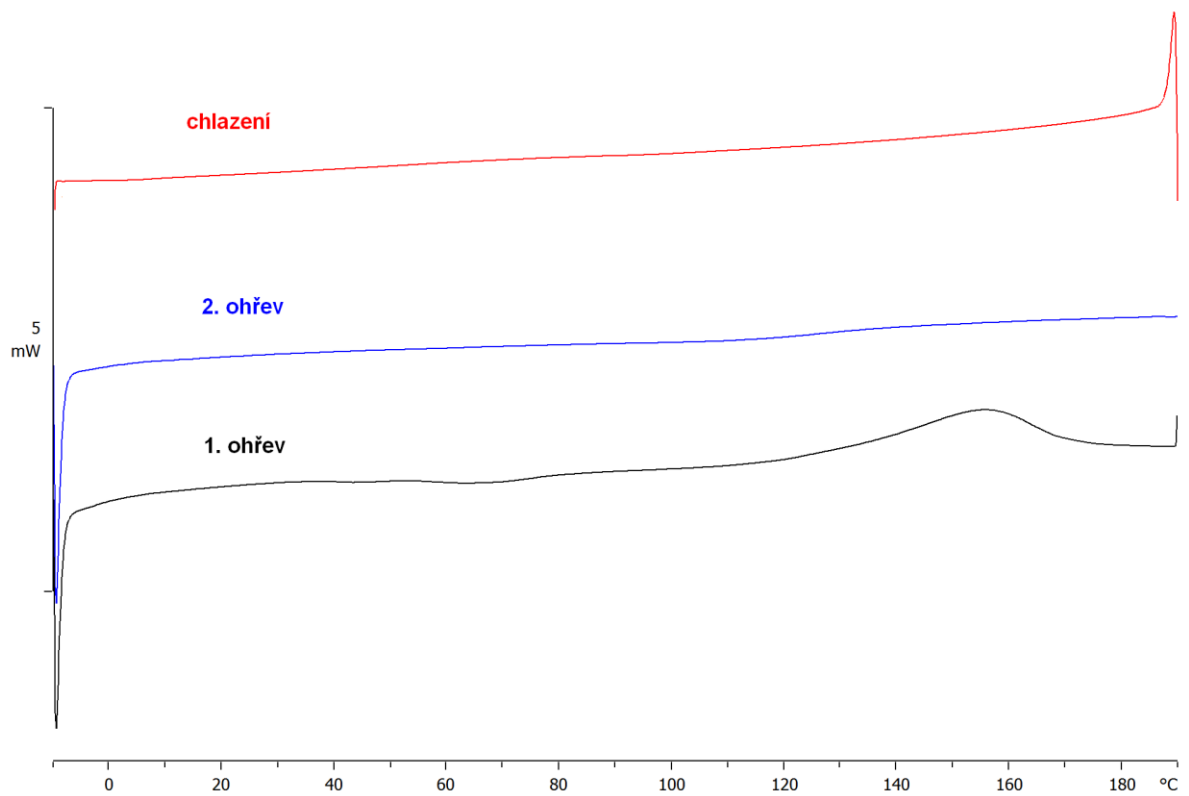
Výsledky DSC měření jsou znázorněny v grafech (Obr. 34-38) jako závislost tepelného toku v mW na teplotě ve °C s exotermickými píky nahoru ve směru vertikální osy. Pro vzájemné porovnání byly vybrány vzorky čistého GP-PUR, GP-PUR s aditivu a vzorky v různém stupni degradace pro jednotlivé hodnoty pH biologických pufrů. V průřezu celé degradační zkoušky bylo zjištěno, že mechanické natežení vzorků nemá vliv na průběh DSC křivek. Zároveň ani v průběhu degradace nedocházelo k výrazným rozdílům mezi exponovanými vzorky ve stejném biologickém pufru, proto jsou zde uvedeny jen exemplární případy, které se shodují s výsledky serií vzorků o stejné hodnotě pH biologických pufrů.



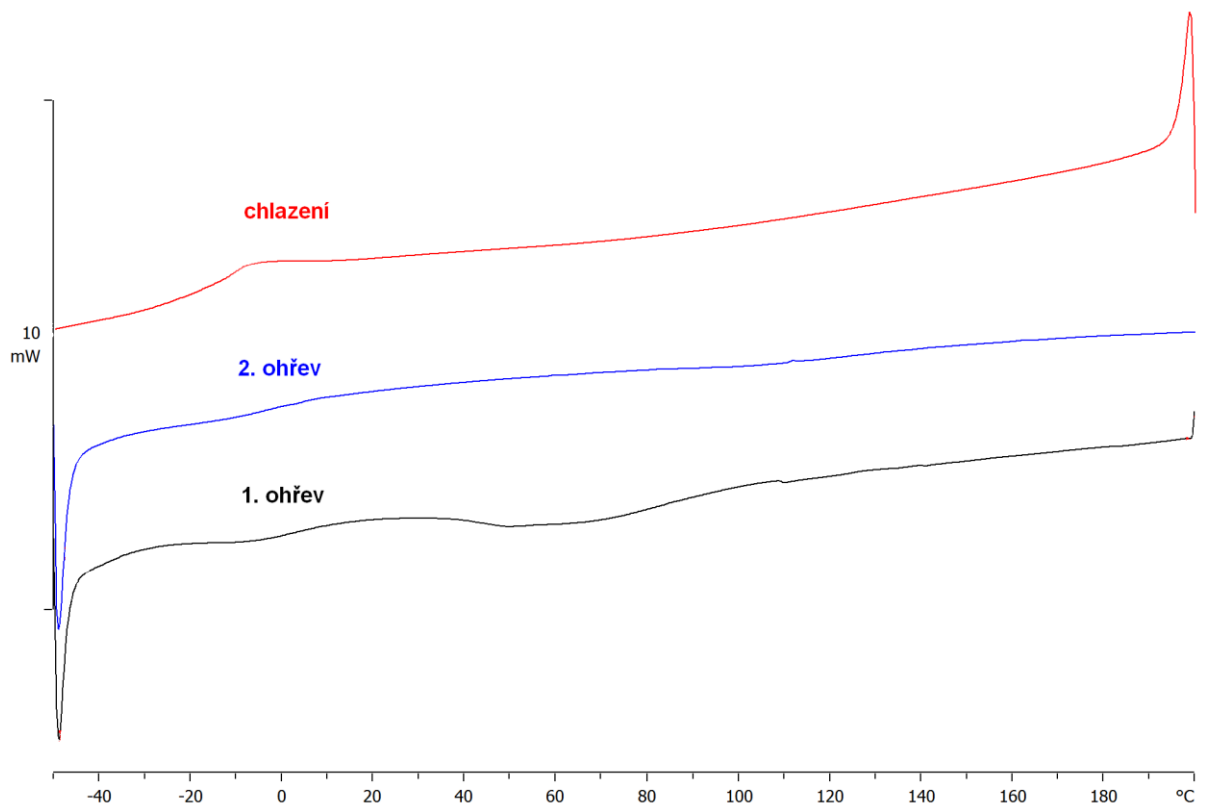
Obr. 34 Závislost tepelného toku na teplotě (čistý GP-PUR)



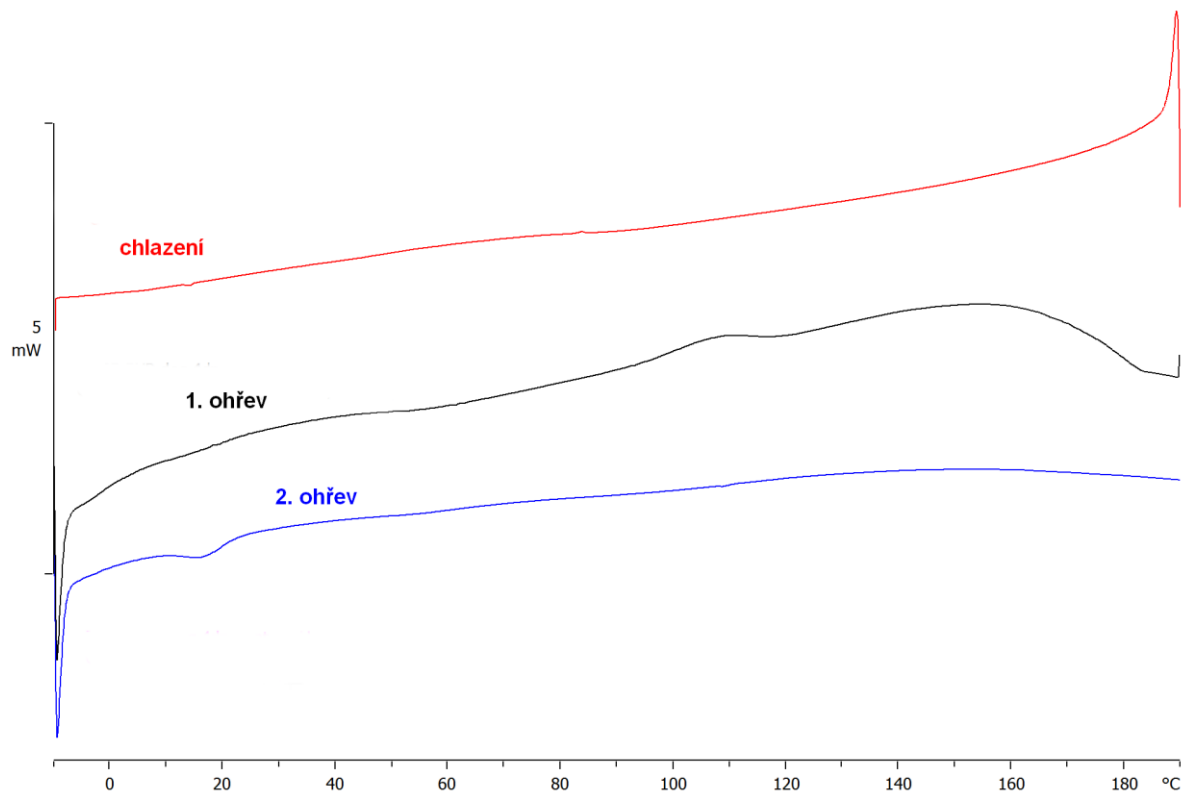
Obr. 35 Závislost tepelného toku na teplotě (GP-PUR s aditivy)



Obr. 36 Závislost tepelného toku na teplotě (4dny degradace NATA pH 2,4)



Obr. 37 Závislost tepelného toku na teplotě (98 dní degradace NATA pH 7,4)

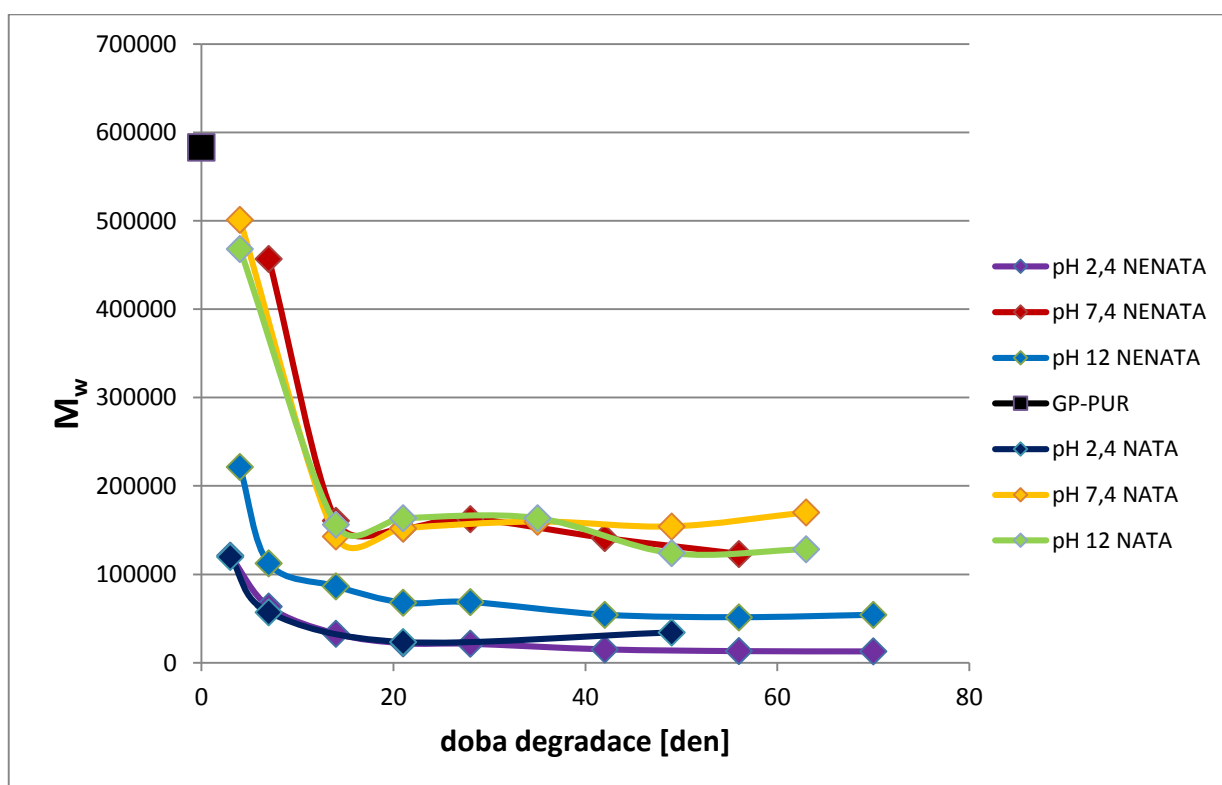


Obr. 38 Závislost tepelného toku na teplotě (49 dní degradace NENATA pH 12)

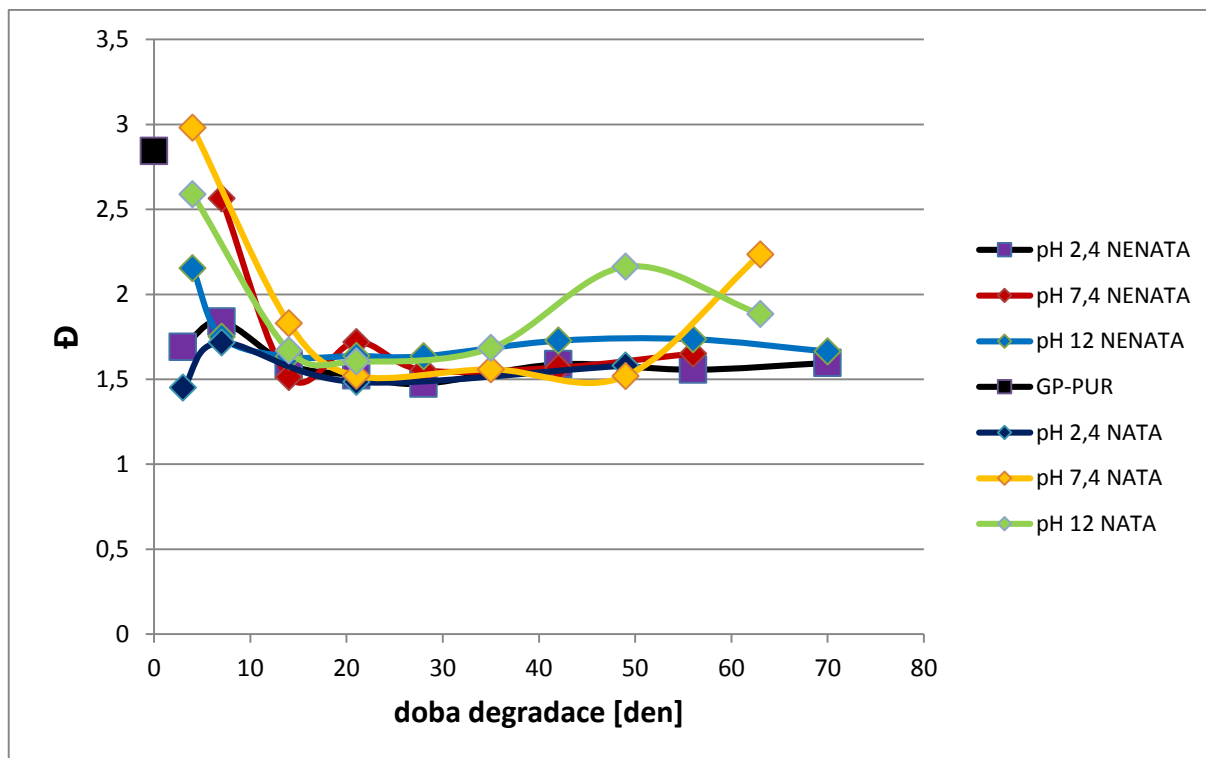
Ze získaných křivek je zřejmé, že si materiál zachovává amorfni strukturu i v průběhu své degradace. To může být způsobeno obsaženými aditivami společně s oslabením schopnosti polyesteru krystalizovat v průběhu degradace v důsledku zvyšování koncentrace koncových skupin. V teplotním rozmezí 59-64 °C lze pozorovat mírný náznak teploty tání kaprolaktanu. Tato teplota tání je nejvýrazněji pozorovatelná právě u vzorku čistého GP-PUR, který není ovlivněn aditivami. Exotermní signály kolem 150°C, pozorovatelné zvláště při prvních ohřevech, jsou už poměrně vysoké, aby souvisely s krystalizací, a pravděpodobně jsou spojeny s tepelnou degradací materiálu, případně s dalšími reakcemi, které mohou v materiálu nastat (např. vznik allofanátů).

7.4 Gelová permeační chromatografie

Vyhodnocená data z chromatografu jsou zpracována do grafické formy v Obr.39 a 40. Hmotnostně střední molární hmotnost (M_w), početně střední molární hmotnost (M_n – není prezentována v této práci) a index polydispersity (D) byly vyhodnoceny z výsledného píku polymeru. Tyto molekulové charakteristiky byly vyneseny do grafu v závislosti na době degradace (viz obr 39 a 40).



Obr. 39 Závislost hmotnostně střední molární hmotnosti na době degradace



Obr. 40 Závislost indexu polydisperzity na době degradace

Na první pohled je patrné, že materiál GP-PUR vykazoval relativně vysoké hodnoty M_w (téměř 600 000g/mol) a taky poměrně širokou polydisperzitu (cca 2,8). Ze získaných dat, lze vidět, že hodnoty M_w klesaly v průběhu degradace, což bylo způsobeno zejména hydrolyzou esterových vazeb v polyesterové části GP-PUR. Nejznatelnější pokles molekulových hmotností byl patrný u vzorků degradovaných při pH 2,4, což koresponduje i s výsledky mechanických zkoušek a vůbec celkovému vizuálnímu průběhu degradace při těchto podmínkách, kdy docházelo k rychlému rozpadu všech zkušebních tělísek. Při pH 2,4 nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v degradaci v nataženém či nenataženém stavu. Podobný závěr byl vyvozen i v případě vzorků degradovaných při pH 7,4, ačkoliv molekulová hmotnost si držela podstatně větší hodnoty během celého degradačního experimentu ve srovnání s pH 2,4.

Zajímavé rozdíly mezi nataženým a nenataženými vzorky však byla pozorována při degradaci v pH 12. Je jednoznačně vidět, že nenatažený vzorek vykazoval podstatně nižší hodnoty M_w a to během celého degradačního experimentu v porovnání se vzorky nataženými (ty se svým chováním blížili vzorkům degradovaným při pH 7,4). Tento zajímavý průběh naznačuje, že hydrolyza v natažených vzorcích při pH 12 probíhá podstatně pomaleji než ve

vzorcích nenatažených. Příčina tohoto jevu zůstává neznámá, nicméně může být spojena např. s difuzními procesy, kdy po protažení vzorku dojde ke spomalení pronikání OH⁻ iontu do matrice materiálu a tím se spomalí katalytický efekt zásaditého prostředí na hydrolýzu esterových vazeb. Je možné, že svou roli zde hraje i přítomnost lecithinu.

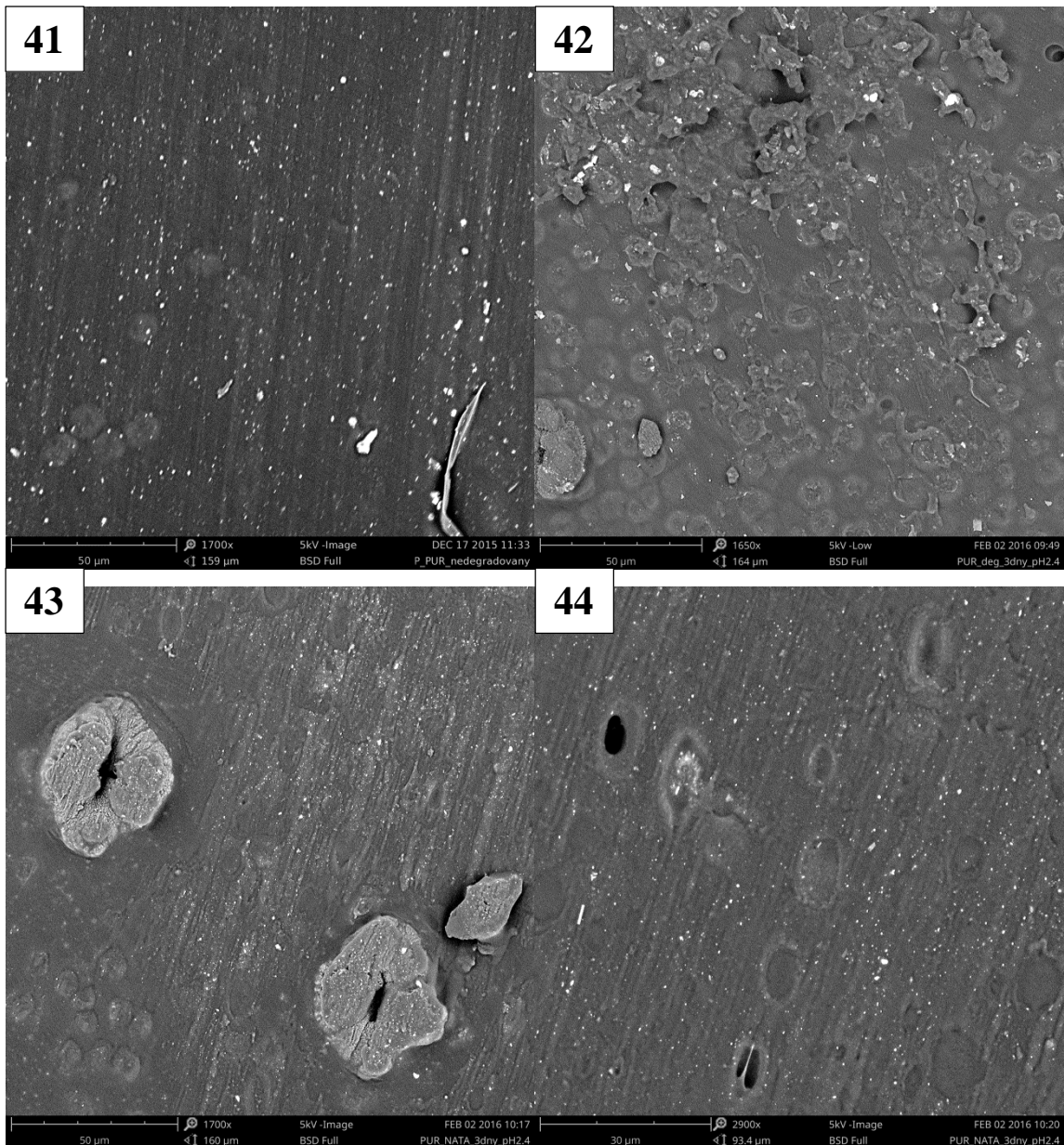
Rychlost degradace materiálu ve smyslu poklesu molekulových hmotností v závislosti na pH a protažení bychom mohli seřadit následovně:

pH 2,4 NATA ~2,4 NENAT > pH 12 NENATA > pH 7,4 NATA~ pH 7,4 NATA~ pH 12 NATA

Změna indexu polydisperzity během degradace je znázorněna na Obr. 40. Je patrné, že během degradace docházelo obecně k postupnému snižování indexu polydisperzity z původních 2,8 až na hodnotu okolo 1,5. Takovýto průběh je typický pro homogenní hydrolýzu.

7.5 Skenovací elektronová mikroskopie

Snímky povrchu vzorků jsou vloženy níže. Jsou hierarchicky řazené od nejkratší doby degradace po nejdelší a postupně pro natažené i nenatažené vzorky v jednotlivých médiích. Ze všech pořízených snímků byli vybráni reprezentativní zástupci pro názorné zobrazení průběhu degradace. Sledovaným činitelem byly jakékoliv změny povrchu a morfologie vzorků, zvláště pak tvorba pórů a trhlin.

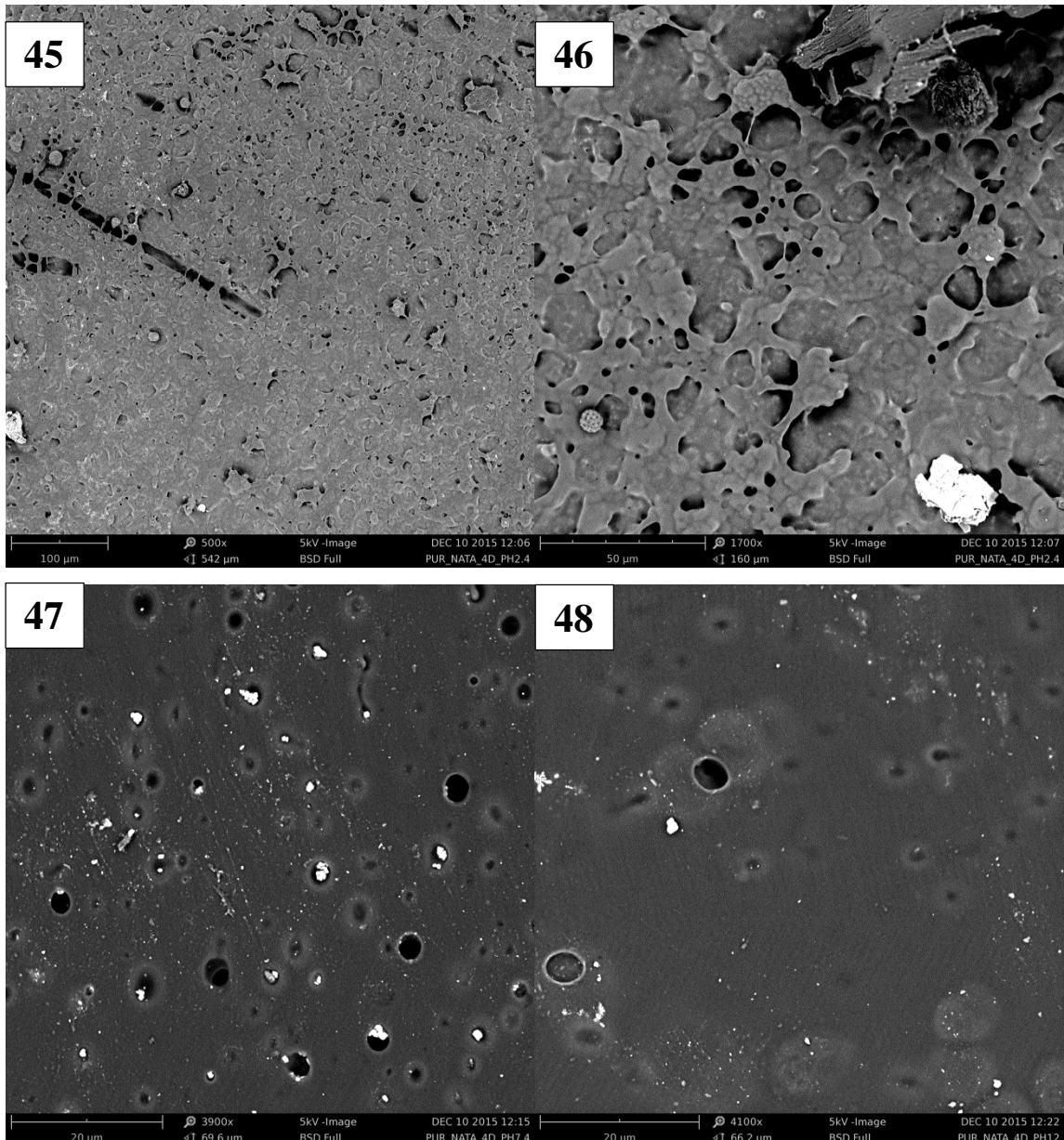


Obr. 41 GP-PUR s aditivy (0 dní) zvětšení 1700x

Obr. 42 NENATA pH 2,4 (3 dny) zvětšení 1700x

Obr. 43 NATA pH 2,4 (3 dny) zvětšení 1700x

Obr. 44 NATA pH 2,4 (3 dny) zvětšení 2900x

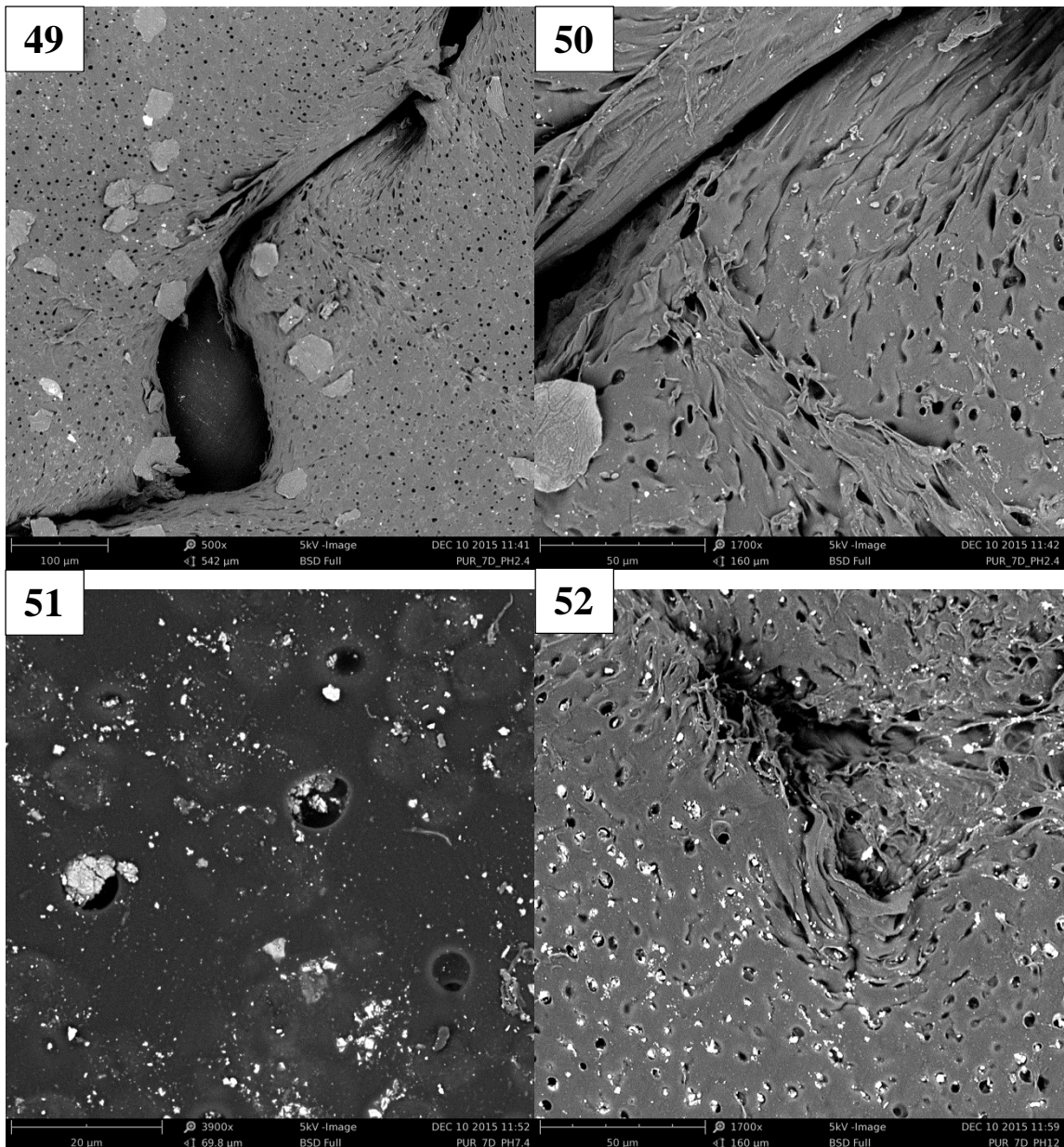


Obr. 45 NATA pH 2,4 (4 dny) zvětšení 500x

Obr. 46 NATA pH 2,4 (4 dny) zvětšení 1700x

Obr. 47 NATA pH 7,4 (4 dny) zvětšení 2900x

Obr. 48 NATA pH 12 (4 dny) zvětšení 2900x

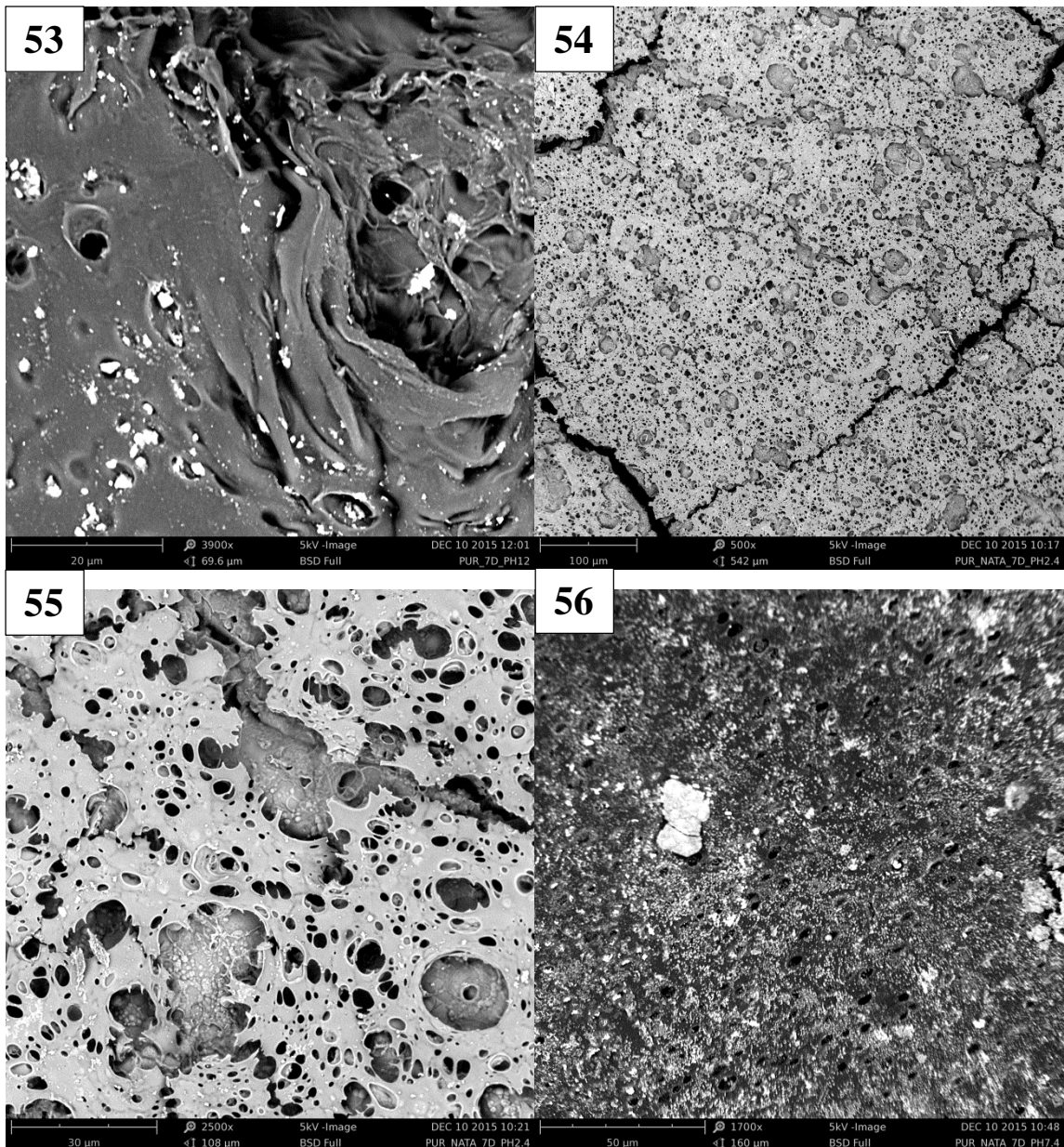


Obr. 49 NENATA pH 2,4 (7 dní) zvětšení 500x

Obr. 50 NENATA pH 2,4 (7 dní) zvětšení 1700x

Obr. 51 NENATA pH 7,4 (7 dní) zvětšení 2900x

Obr. 52 NENATA pH 12 (7 dní) zvětšení 1700x

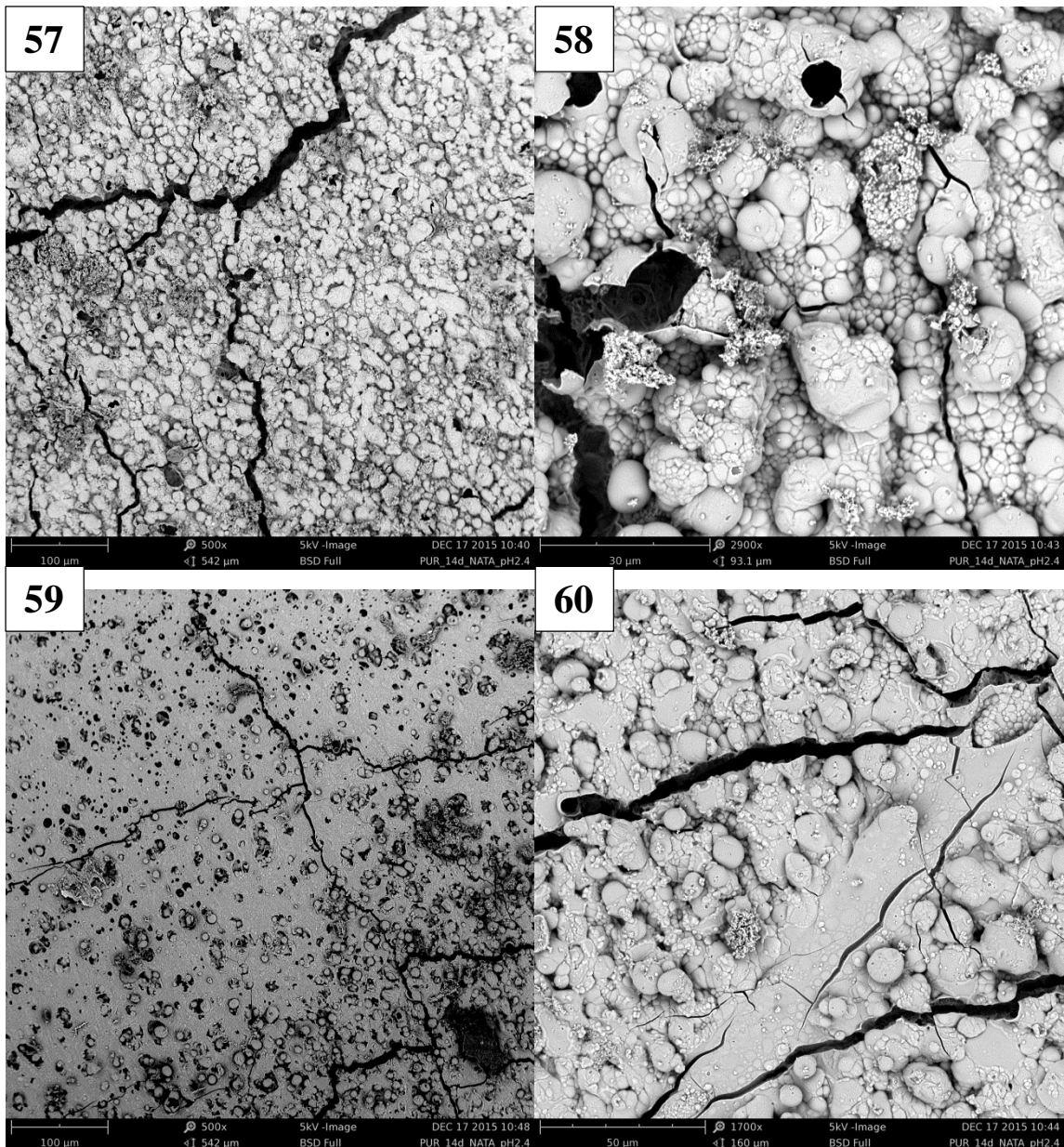


Obr. 53 NENATA pH 12 (7 dní) zvětšení 2900x

Obr. 54 NATA pH 2,4 (7 dní) zvětšení 500x

Obr. 55 NATA pH 2,4 (7 dní) zvětšení 2900x

Obr. 56 NATA pH 7,4 (7 dní) zvětšení 1700x

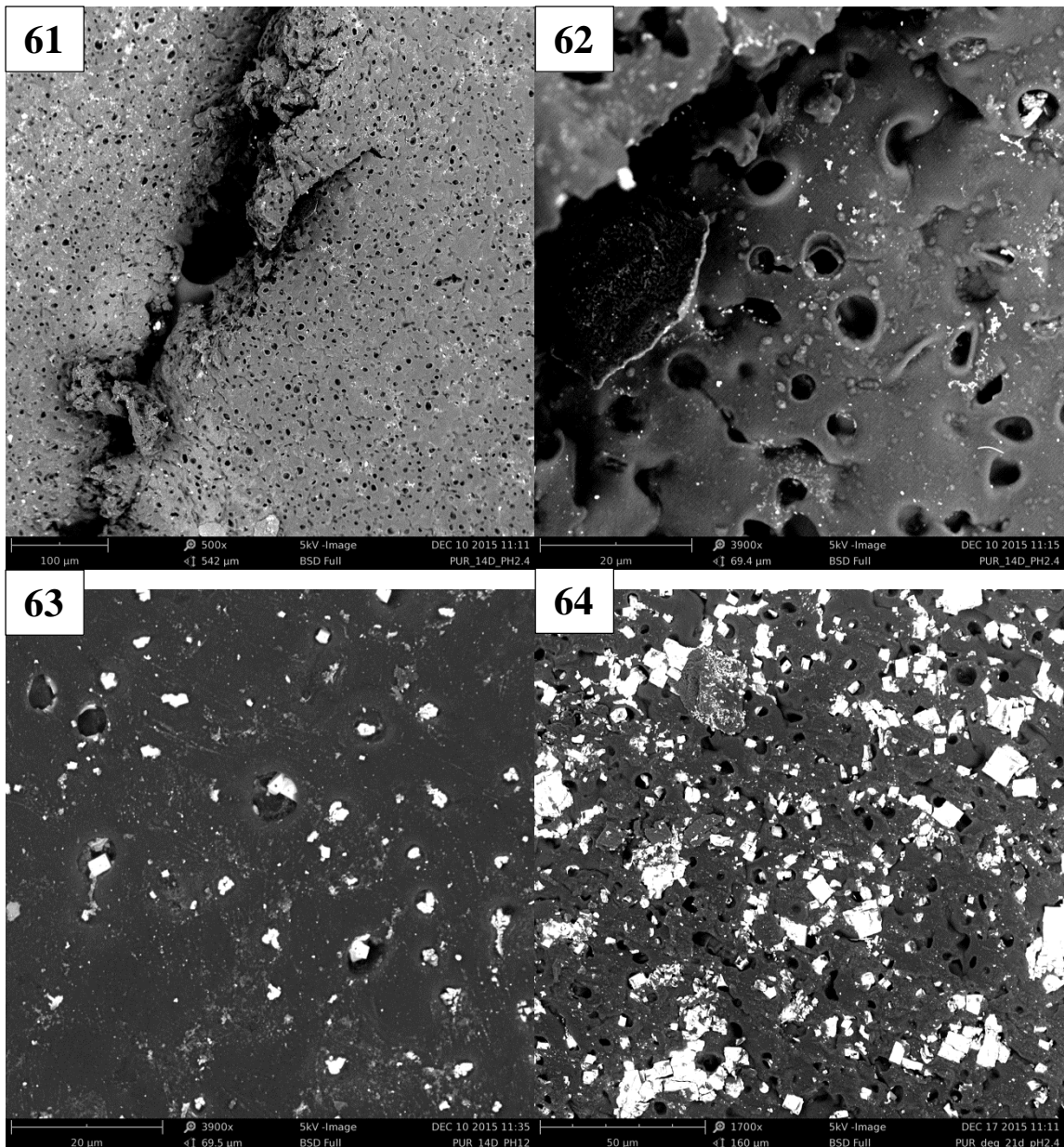


Obr. 57 NATA pH 2,4 (14 dní) zvětšení 500x

Obr. 58 NATA pH 2,4 (14 dní) zvětšení 2900x

Obr. 59 NATA pH 2,4 (14 dní) zvětšení 500x

Obr. 60 NATA pH 2,4 (14 dní) zvětšení 1700x

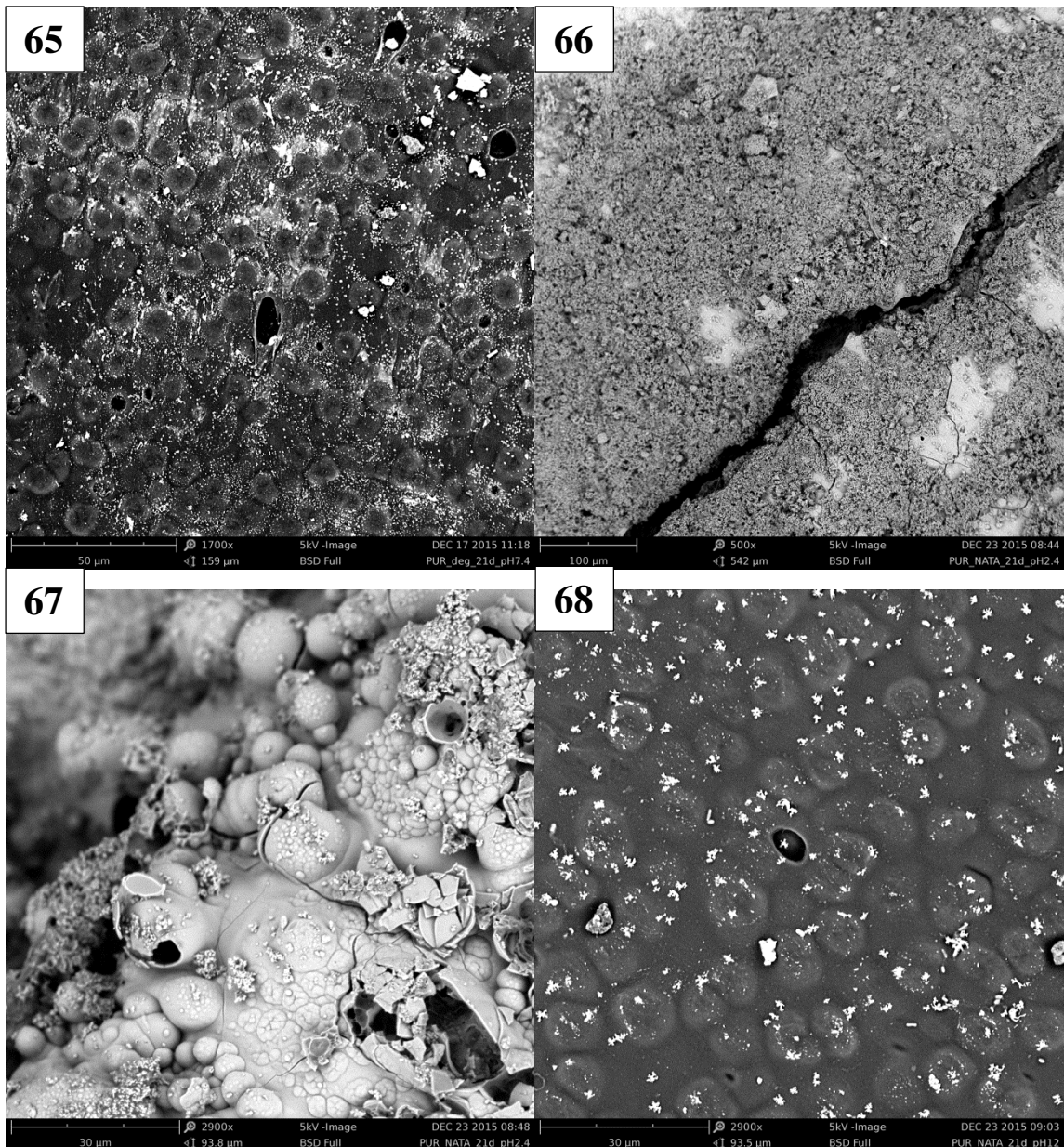


Obr. 61 NENATA pH 2,4 (14 dní) zvětšení 500x

Obr. 62 NENATA pH 2,4 (14 dní) zvětšení 2900x

Obr. 63 NENATA pH 12 (14 dní) zvětšení 2900x

Obr. 64 NENATA pH 2,4 (21 dní) zvětšení 1700x

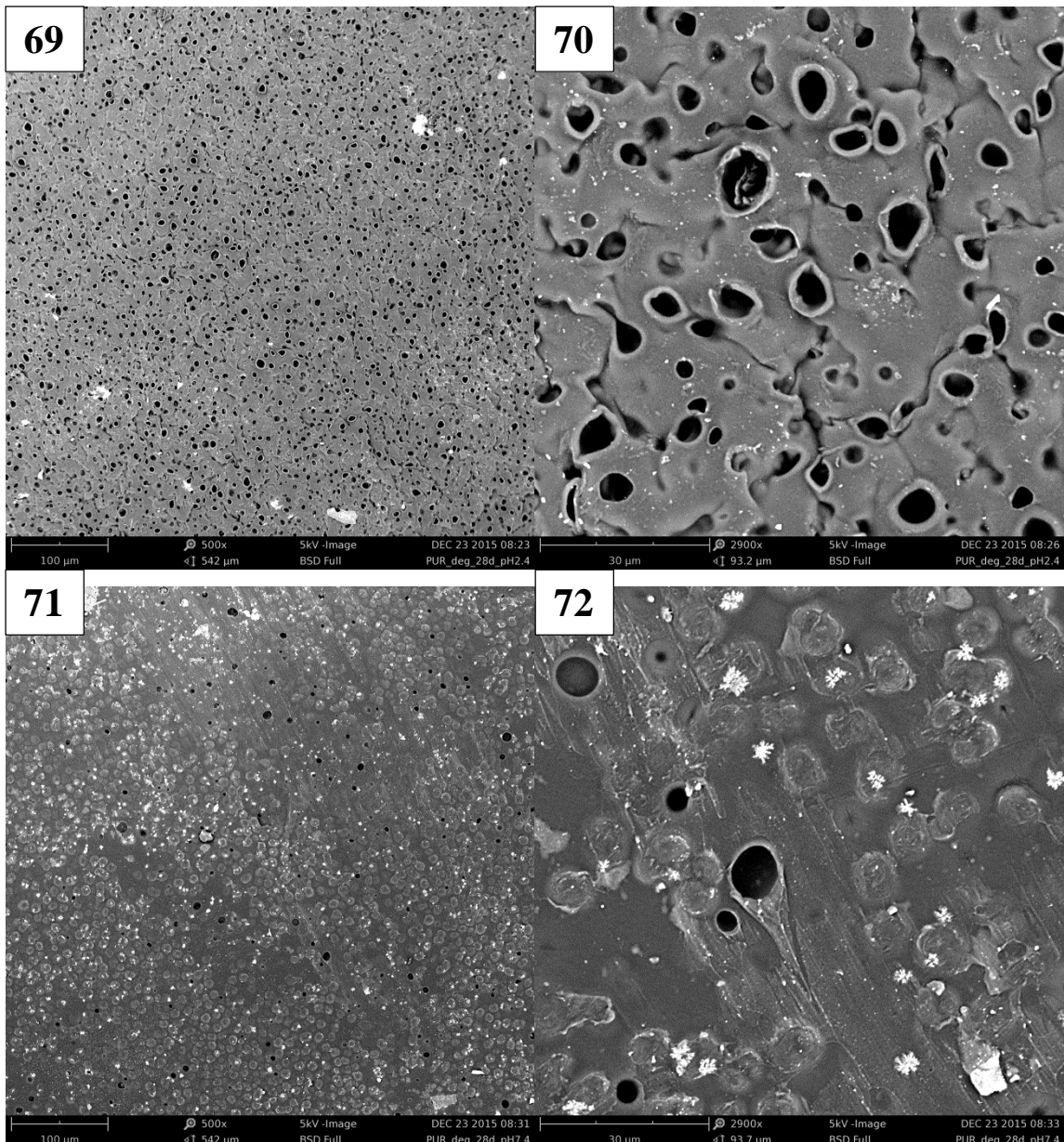


Obr. 65 NENATA pH 7,4 (21 dní) zvětšení 1700x

Obr. 66 NATA pH 2,4 (21 dní) zvětšení 500x

Obr. 67 NATA pH 2,4 (21 dní) zvětšení 2900x

Obr. 68 NATA pH 12 (21 dní) zvětšení 2900x

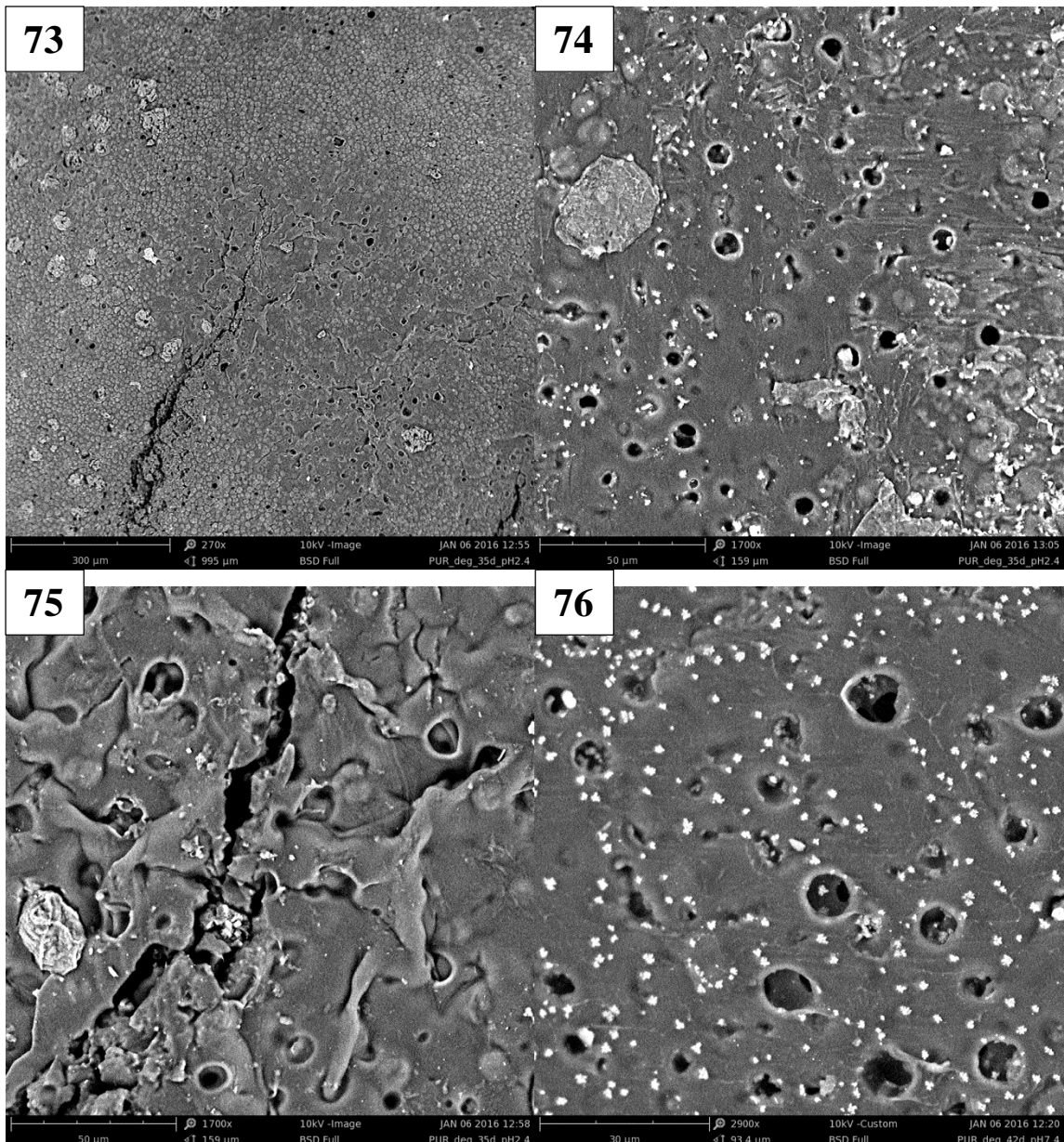


Obr. 69 NENATA pH 2,4 (28 dní) zvětšení 500x

Obr. 70 NENATA pH 2,4 (28 dní) zvětšení 2900x

Obr. 71 NENATA pH 7,4 (28 dní) zvětšení 500x

Obr. 72 NENATA pH 7,4 (28 dní) zvětšení 2900x

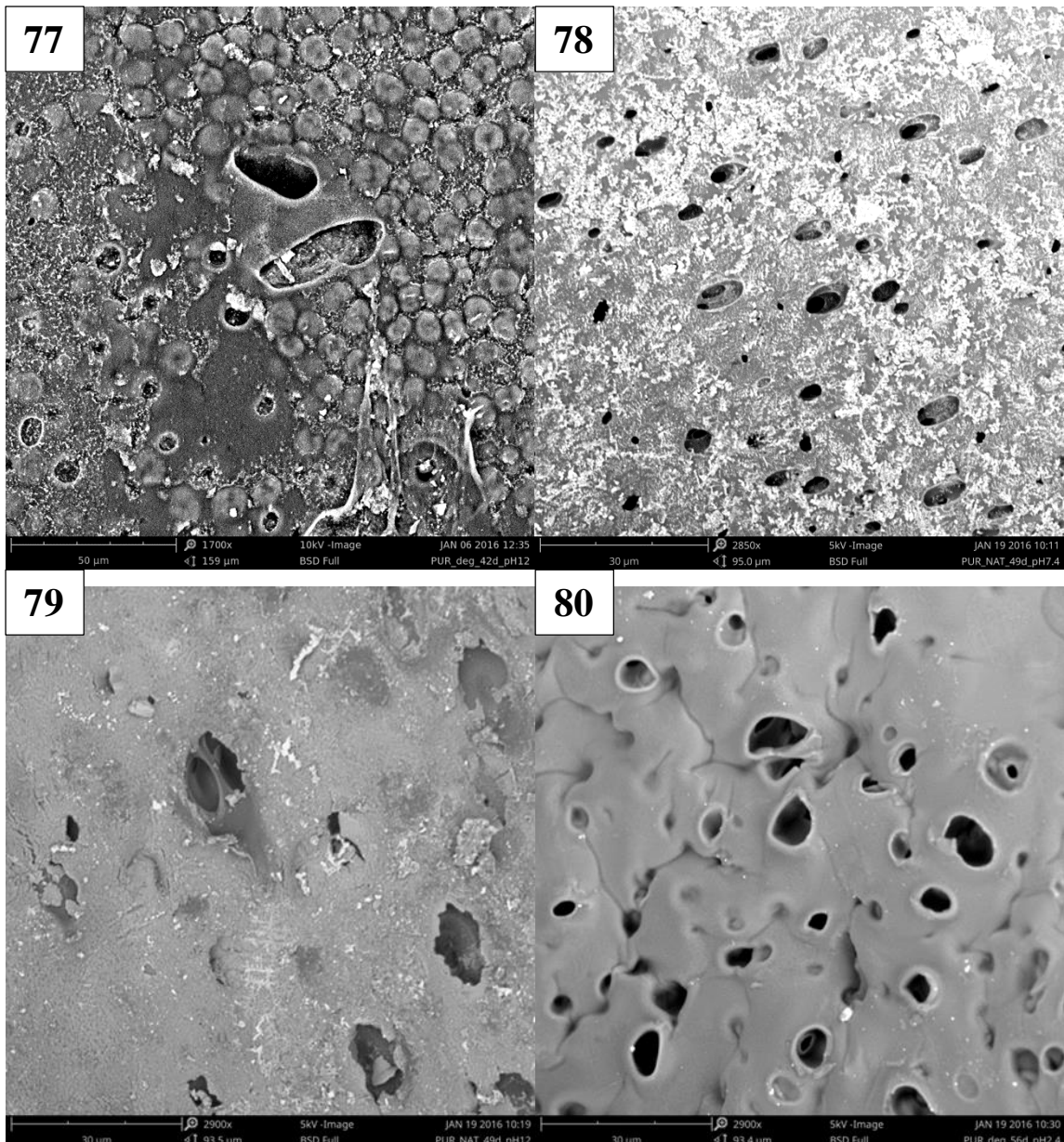


Obr. 73 NENATA pH 2,4 (35 dní) zvětšení 500x

Obr. 74 NENATA pH 2,4 (35 dní) zvětšení 1700x

Obr. 75 NENATA pH 7,4 (35 dní) zvětšení 1700x

Obr. 76 NENATA pH 7,4 (42 dní) zvětšení 2900x

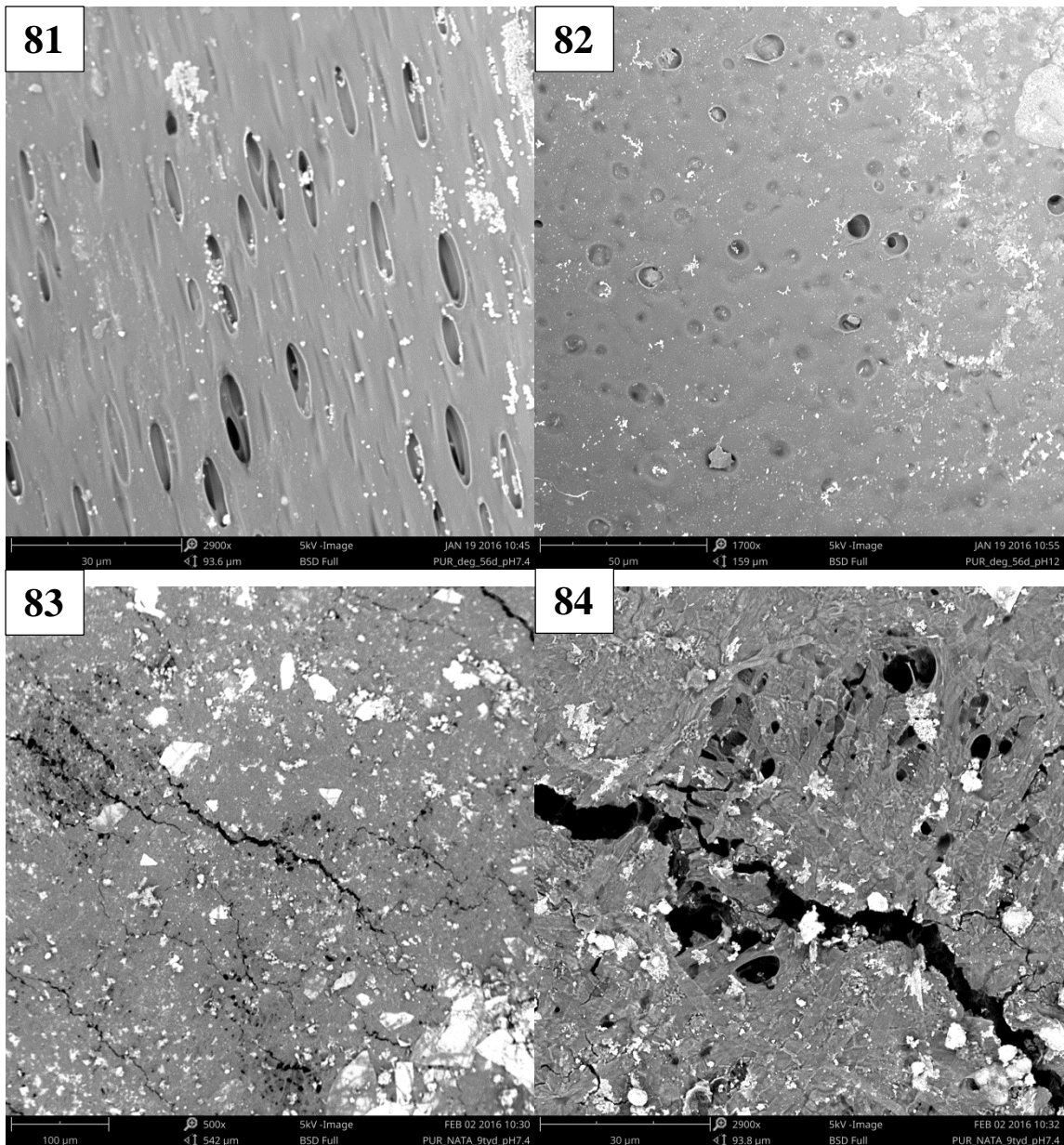


Obr. 77 NENATA pH 12 (42 dní) zvětšení 1700x

Obr. 78 NENATA pH 7,4 (49 dní) zvětšení 2900x

Obr. 79 NENATA pH 12 (49 dní) zvětšení 2900x

Obr. 80 NENATA pH 2,4 (56 dní) zvětšení 2900x

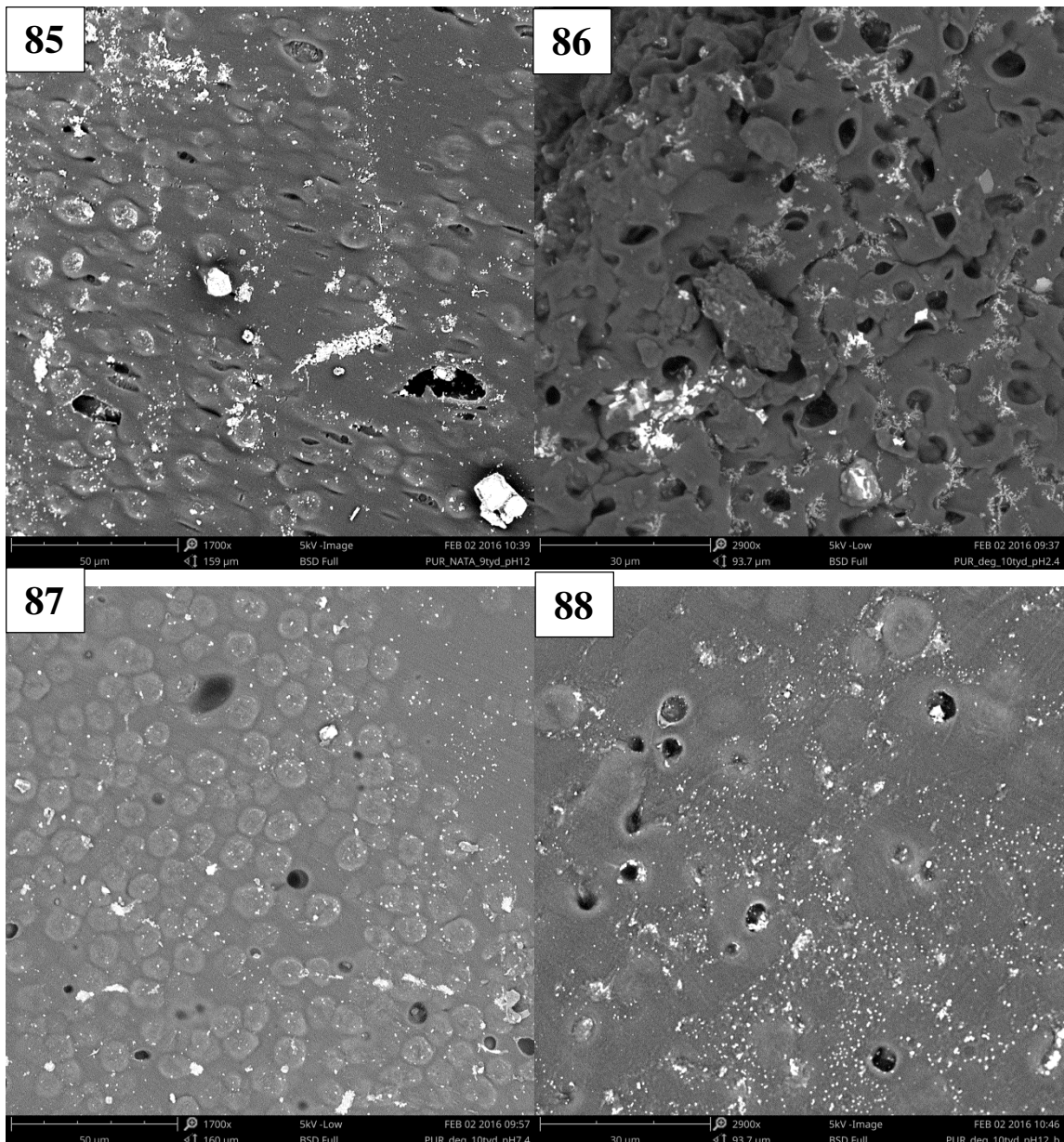


Obr. 81 NENATA pH 7,4 (56 dní) zvětšení 2900x

Obr. 82 NENATA pH 12 (56 dní) zvětšení 1700x

Obr. 83 NENATA pH 7,4 (63 dní) zvětšení 500x

Obr. 84 NATA pH 7,4 (63 dní) zvětšení 2900x

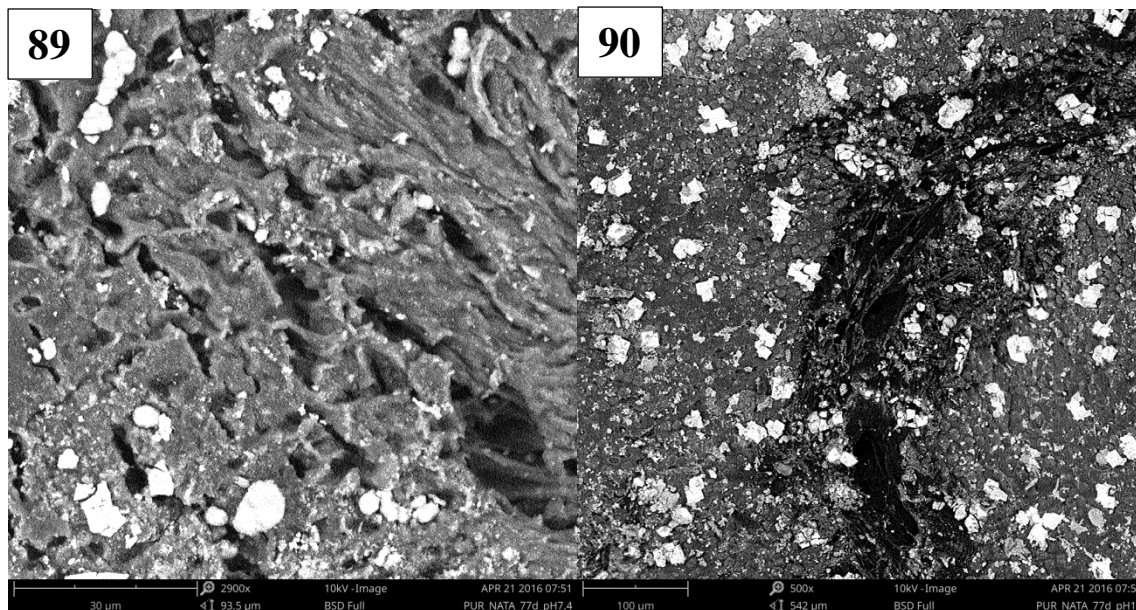


Obr. 85 NATA pH 12 (63 dní) zvětšení 1700x

Obr. 86 NENATA pH 2,4 (70 dní) zvětšení 2900x

Obr. 87 NENATA pH 7,4 (70 dní) zvětšení 1700x

Obr. 88 NENATA pH 12 (70 dní) zvětšení 2900x



Obr. 89 NATA pH 7,4 (77 dní) zvětšení 2900x

Obr. 90 NATA pH 12 (77 dní) zvětšení 2900x

Z pořízených snímků degradujících vzorků je jasně pozorovatelná rychlost probíhající degradace. Již od 4. a 7. dne degradace je u všech vzorků zřetelná změna povrchu v porovnání s nedegradovaným materiálem (Obr. 41) a vznik trhlin a pórů. Nejrychleji degradující vzorky v kyselém pufru o pH 2,4 vykazují nejintenzivnější změnu povrchu a morfologie. Jak je patrné například z Obr. 67, materiál se stává vysoce porézním s viditelnými defekty. Vznikají zde póry o velikosti desítek až stovek μm a otvory s ostrým ohraničením, na kterých je znatelné, že se materiál rozpadá na velmi malé agregáty. U vzorků degradujících v neutrálním pH 7,4 dochází převážně k tvorbě pravidelných pórů s oblými okraji a nevyskytují se zde ostrá rozhraní vznikajících trhlin. Taktéž vzorky v prostředí pufru o pH 12 vykazovaly povrchové změny pomaleji, než v kyselém prostředí a na jejich povrchu byly patrné četné póry s oblými okraji.

Ze vzájemného porovnání nenatažených a natažených vzorků nelze určit jednoznačný závěr, že by zanesená statická deformace ovlivnila povrch vzorků a tvar vznikajících trhlin a pórů. Větší vliv měla tedy samotná rychlost a průběh degradace. Světlá místa na většině snímků jsou způsobena zbytky vysolených pufrů, které se nepodařilo zcela odstranit před snímkováním.

ZÁVĚR

Cílem práce byl popis průběhu degradace biodegradabilního polyuretanu ve třech různých médiích (pH 2,4; 7,4 a 12) a ve dvou různých sériích vzorků se zavedenou statickou deformací a bez ní. K popisu bylo využito charakterizačních metod DSC, FTIR, SEM, GPC a tahové zkoušky, přičemž byl při vyhodnocení výsledků kladen důraz na vzájemné porovnání vlivu pH a statické deformace na průběh degradace. Nástinným předpokladem byl očekávaný nejrychlejší průběh degradace u vzorků v kyselém prostředí a vliv zavedené konstantní deformace jako urychlujícího činitele hydrolýzy vzorků.

Extrémní rychlost hydrolýzy v kyselém prostředí byla potvrzena tahovou zkouškou, kdy již po více než 7 dnech docházelo k úplné ztrátě mechanických vlastností. Tento fakt dále utvrzují výsledky z GPC, kde je zřetelný až šestinásobný pokles molekulové hmotnosti oproti nezdegradovanému materiálu. Ruku v ruce s tímto průběhem pokračují i snímky ze SEM, na kterých je znatelný výrazně pokročilý stupeň hydrolýzy již od zahájení degradační studie.

Nejdéle procesům degradace odolávaly vzorky v neutrálním pH 7,4. Udržely si své mechanické vlastnosti až do konce degradační studie, která byla ukončena po 147 dnech. Díky tomu bylo možno pozorovat pozvolný průběh degradace s klesající tendencí molekulové hmotnosti a s tím i mechanických vlastností.

Zajímavým zjištěním byl fakt, že natažená tělíska vykazovala větší hodnotu pevnosti v tahu než nenatažená během prvních cca 14 dní experimentu a to hlavně při pH 12. Jak v závislosti napětí, tak prodloužení na čase došlo k náhlému zvýšení hodnot v okolí 21 dnů degradace, jak u tělísek natažených, tak nenatažených. Tento neočekávaný jev by mohl být spojen s difuzí aditiv z polymerní matrice v průběhu degradace a zároveň zde může docházet k redistribuci molekulových hmotností v důsledku chemických reakcí v materiálu. Avšak zcela konkrétní příčina tohoto jevu nebyla s určitostí nalezena a může tak být námětem dalšího zkoumání.

Další zajímavou skutečností mimo teoretický předpoklad byl fakt, že docházelo u vzorků v zásaditém pH k menšímu poklesu molekulové hmotnosti (měření GPC) u natažených vzorků, než u nenatažených. Což úplně nekoresponduje s předpokladem intenzivnějšího průběhu degradace u vzorků se statickou deformací. Tato anomálie může být zapříčiněna právě zanesenou deformací, kdy dochází k orientaci polymerních řetězců ve směru působící síly a ty získávají jakousi uspořádanější orientovanou nadmolekulární strukturu, která

je následně odolnější vůči solvataci molekul rozpouštěla a odolává tak degradaci lépe, než amorfni struktura ve formě statistických klubek.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] GUO, Q. a kol., Tailored drug release from biodegradable stent coatings based on hybrid polyurethanes, *Journal of controlled release*, 2009, roč. 137, č. 3, s. 224-233, DOI: 10.1016/j.jconrel.2009.04.016
- [2] ALEXIS, F. a kol., In vitro study of release mechanisms of paclitaxel and rapamycin from drug-incorporated biodegradable stent matrices, *Journal of controlled release*, 2004, roč. 98, č. 1, s. 67-74, DOI: 10.1016/j.jconrel.2004.04.011
- [3] BELL, R. a kol., A retrospective multicenter study of the Artelon® carpometacarpal joint implant, *Hand*, 2011, roč. 6, č. 4, s. 364-372
- [4] PERRIN, F. X. a kol., Degradation study of polymer coating: Improvement in coating weatherability testing and coating failure prediction, *Progress in organic coatings*, 2009, roč. 64, č. 4, s. 466-473, DOI: 10.1016/j.porgcoat.2008.08.015
- [5] BEZWADA, R., Absorbable Polyurethanes, vyd. 1, Technical White Paper, 2008, 137 s., DOI: 10.1021/bk-2010-1054.ch007
- [6] TANG, Y. W. a kol., Isolation of methylene dianiline and aqueous-soluble biodegradation products from polycarbonate-polyurethanes, *Biomaterials*, 2003, roč.24, č.1, s. 2805–2819
- [7] TATAI, L. a kol., Thermoplastic biodegradable polyurethanes: The effect of chain extender structure on properties and in-vitro degradation, *Biomaterials*, 2007, roč. 28, č. 36, s. 5407-5417, DOI: 10.1016/j.biomaterials.2007.08.035
- [8] GORNA, K. a kol., Biodegradable polyurethanes for implants.II. In vitro degradation and calcification of materials from poly(ε-caprolactone)-poly(ethylene oxide) diols and various chain extenders, *Biomed Mater Res*, 2002, roč. 60, č. 1, s. 592–606
- [9] PIERRE, T. S. a kol., Biodegradability of synthetic polymers used for medical and pharmaceutical applications: Part 1-principles of hydrolysis mechanisms, *Journal of bioactive and compatible polymers*, 1986, roč. 1, č. 1, s.467–97
- [10] LAMBA, N. M. K a kol., Polyurethanes in biomedical applications, Boca Raton: CRC Press, 1997, 281 s., ISBN 0-8493-4517-0
- [11] GOGOLEWSKI, S., Selected topics in biomedical polyurethanes, *Colloid & polymer science*, 1989, roč.267, č.9, s. 757-785

- [12] CARACCILOLO, P. C. a kol., Effect of the hard segment chemistry and structure on the thermal and mechanical properties of novel biomedical segmented poly(esterurethanes), *Journal of material science: Materials in medicine*, 2009, roč. 20, č. 1, s. 145-155, DOI: 10.1007/s10856-008-3561-8,
- [13] RANCOLINI, I. A. A. PIOZZI, Antimicrobial polyurethanes for intravascular medical devices. *Advances in polyurethane biomaterials*, vyd. 1, Elsevier, 2016, roč. 20, č. 1, s. 145-155, DOI: 10.1016/B978-0-08-100614-6.00012-3
- [14] DA SILVA, G. a kol., Effect of the macromolecular architecture of biodegradable polyurethanes on the controlled delivery of ocular drugs, *Journal of material science: Materials in medicine*, 2009, roč. 20, č. 2, s. 481-487, DOI: 10.1007/s10856-008-3607-y
- [15] LIEBMANN, V. A. a kol, *Biodegradable polymers: degradation mechanisms*, PBM Series , 2003 roč. 2, č. 10, s. 154-168
- [16] FERNANDEZ D. a kol., Microdomain composition and properties differences of biodegradable polyurethanes based on MDI and HDI, *Polymer engineering and science*, 2008, roč. 48, č. 3, s. 519-529, DOI: 10.1002/pen.20983
- [17] GORNA, K. a kol., In-vitro degradation of novel medical biodegradable aliphatic polyurethanes based on ε-caprolactone and Pluronicss with various hydrophilicities. *Polymer degradation and stability*, 2002, roč. 75, č. 1, s. 113–22.
- [18] SANTERRE, J. P. a kol., Understanding the biodegradation of polyurethanes: from classical implants to tissue engineering materials, *Biomaterials* 2005, roč. 26, č. 2, s.7457–7470.
- [19] WANG, S. H. a kol., Polycaprolactone based biodegradable polyurethanes, *Macromolecular symposia*, 2003, roč. 197, č. 1, s. 255-264, DOI: 10.1002/masy.200350723
- [20] CAO, J. a kol., Synthesis of a novel biodegradable polyurethane with phosphatidylcholines, *International journal of molecular science*, 2010, roč. 11, č. 4, s. 1870-1877, DOI: 10.3390/ijms11041870
- [21] GUNATILLAKE, P. a kol., R. Recent developments in biodegradable polymers. *bio-technology annual review*, 2006, roč. 12, č. 1, s. 1387–2656

- [22] DOMANSKA, A. a A. BOCZKOWSKA, Biodegradable polyurethanes from crystalline prepolymers, *Polymer degradation and stability*, 2014, roč. 108, č. 13, s. 175-181, DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2014.06.017
- [23] SASTRI, V.R., *Plastics in medical devices: properties, requirements, and applications*, Vyd. 2, Boston: Elsevier/WA, 2014, 336 s., ISBN 145573201
- [24] SOU, Ch. H. a kol., Synthesis and properties of biodegradable polycaprolactone/polyurethanes by using 2,6-pyridinedimethanol as a chain extender, *Polymer degradation and stability*, 2013, roč. 98, č. 2, s. 643-650, DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2012.11.010
- [25] KLEINER, L. W., Evolution of implantable and insertable drug delivery systems, *Journal of controlled release*, 2014, roč. 181, č. 1, s. 1-10, DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.02.006
- [26] TANG, Y. W. a kol., Enzyme-induced biodegradation of polycarbonate polyurethanes: dependence on hard-segment concentration, *Journal of biomedical materials research* 2001, roč. 56, č. 3, s.516–28
- [27] QU, W. a kol., Synthesis and characterization of a new biodegradable polyurethanes with good mechanical properties, *Chinese chemical letters*, 2016, roč. 27, č. 1, s. 135-138, DOI: 10.1016/j.ccllet.2015.07.018
- [28] HOWARD, T. G., Biodegradation of polyurethane, *International biodeterioration & biodegradation*, 2002, roč. 49, č. 7, s. 245 – 252
- [29] MONDAL, S. a D. MARTIN, Hydrolytic degradation of segmented polyurethane copolymers for biomedical applications, *Polymer degradation and stability*, 2012, roč. 97, č. 8, s. 1553-1561, DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2012.04.008
- [30] RAJU, A. a kol., Biodegradable injectable polyurethanes: Synthesis and evaluation for orthopaedic applications, *Biomaterials*, 2008, roč. 29, č. 17, s. 3762–3770
- [31] KRÖHNKE, C., Polymer additives, *Polymer science*, 2012, roč. 76, č. 12, s. 349-375.
- [32] BOLGAR, M., *Handbook for the chemical analysis of plastic and polymer additives*. BocaRaton: CRC Press, 2008, 481 s., ISBN 978-1- 4200-4487- 4
- [33] ZHOU, X. a kol., A facile preparation of poly(ethylene oxide)-modified medical polyurethane to improve hemocompatibility, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and engineering aspects*, 2014, roč. 441, č. 20, s. 34-42, DOI: 10.1016/j.colsurfa.2013.08.070

- [34] MOORE, T., Design and synthesis of biodegradable thermoplastic polyurethanes for tissue engineering, doktorská práce, Swinburn technická univerzita, 2005
- [35] SANTERRE, J. P. a kol., Understanding the biodegradation of polyurethanes: From classical implants to tissue engineering materials, *Biomaterials*, 2005, roč. 26, č. 35, s. 7457-7470, DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.05.079
- [36] ZHANG, X. a kol., Design of biodegradable polyurethanes and the interactions of the polymers and their degradation by-products within in vitro and in vivo environments, *Advances in polyurethane biomaterials*, 2016, roč. 23, č. 12, s. 75-114, DOI: 10.1016/B978-0-08-100614-6.00003-2
- [37] ZHAO, W. a kol., Fabrication of functional PLGA-based electrospun scaffolds and their applications in biomedical engineering, *Materials Science and Engineering*, 2016, roč. 59, č. 2, s. 1181-1194, DOI: 10.1016/j.msec.2015.11.026
- [38] HILTUNEN, K. a kol., Hydrolysis of lactic acid-based poly(ester-urethane)s, *Polymer international*, 1998, roč. 47, č. 2, s. 186-192, DOI: 10.1002/1097-0126(1998100)47:2<186::AID-PI186>3.0.CO;2-1
- [39] JUAN, V. a kol., Degradation of polyurethanes for cardiovascular applications, *Advances in biomaterials science and Biomedical application*, 2013, roč. 84, č. 3, s. 1720-1729 DOI: 10.5772/53681
- [40] LUCAS, N. a kol., Polymer biodegradation: Mechanisms and estimation techniques, *Chemosphere*, 2008, roč. 73, č. 4, s. 429-442, DOI: 10.1016/j.chemosphere.2008.06.064
- [41] HERGENROTHER, R. a kol., Effect of hard segment chemistry and strain on the stability of polyurethanes: in vivo biostability, *Biomaterials*, 1993, roč. 14, č. 6, s. 449-458, DOI: 10.1016/0142-9612(93)90148-U
- [42] VONDRÁČEK, P. a B. DOLEŽEL. Biostability of medical elastomers, *Biomaterials*, 1984, roč. 5, č. 4, s. 209-214, DOI: 10.1016/0142-9612(84)90017-6
- [43] GOGOLEWSKI, S. a A. J. PENNING, New biodegradable polyurethanes, 1993, *Die Makromolekulare Chemie*, roč. 3, č. 12, s. 839-845, DOI: 10.1002/marc.1982.030031201.
- [44] GUNATILLAKE, P. a kol., Recent developments in biodegradable polymers, *Biotechnology annual review*, 2006, roč. 12, č. 2, s. 1387-2656
- [45] SOKOLOWSKI, W. a kol., Medical applications of shape memory polymers, *Biomedical materials*, 2007, roč. 2, č. 1, s. 23-27, DOI: 10.1088/1748-6041/2/1/S04

- [46] KNIGHT, P. T. a kol., Biodegradable thermoplastic polyurethanes incorporating polyhedral oligosilsesquioxane, *Biomacromolecules*, 2008, roč. 19, č. 9, s. 2458–2467, DOI: 10.1021/bm8004935
- [47] RUEDA, L. a kol., Biostability of polyurethanes. Study from the viewpoint of microphase separated structure, *Polymer degradation and stability*, 2014, roč. 108, č. 10, s. 195-200, DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2014.06.015
- [48] SIMMONS, A. a kol., Long-term in vivo biostability of poly(dimethylsiloxane)/poly(hexamethylene oxide) mixed macrodiol-based polyurethane elastomers, *Biomaterials*, 2004, roč. 25, č. 20, s. 4887-4900, DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.01.004
- [49] SGARIOTO, M. a kol., Properties and in vitro evaluation of high modulus biodegradable polyurethanes for applications in cardiovascular stents, *Journal of biomedical materials*, 2014, roč. 102, č. 8, s. 1711-1719, DOI: 10.1002/jbm.b.33137. ISSN 15524973
- [50] KAMBERI, M. a kol., A novel accelerated in vitro release method for biodegradable coating of drug eluting stents: Insight to the drug release mechanisms, *European journal of pharmaceutical sciences*, 2009, roč. 37, č. 3, s. 217-222, DOI: 10.1016/j.ejps.2009.02.009
- [51] SZYCHER, M. a kol., Biostability of polyurethane elastomers, *Journal of biomaterials applications*, 1988, roč. 3, č. 16, s. 289-297
- [52] UHRICH, K. E. a D. ABDELHAMID, *Biodegradable and bioerodible polymers for medical applications*, Vyd.1, Elsevier, 2016, 63 s., ISBN 9781782421054
- [53] SAHINER, N. a kol., Preparation of macro-, micro-, and nano-sized poly(Tannic acid) particles with controllable degradability and multiple biomedical uses, *Polymer degradation and stability*, 2016, roč. 129, č. 23, s. 96-105, DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2016.04.010
- [54] HILTUNEN, K. a kol., Hydrolysis of lactic acid-based poly(ester-urethane)s, *Polymer International*, 1998, roč. 47, č. 2, s. 186–192
- [55] DA SILVA, G. a kol., Biodegradation of polyurethanes and nanocomposites to non cytotoxic degradation products, *Polymer degradation stability*, 2010, roč. 95, č. 4, s. 491-499, DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2010.01.001
- [56] LYU, S. P. a kol., Degradability of polymers for implantable biomedical devices. *International journal of molecular sciences*, 2009, roč. 10, č. 7, s. 4033-4065

- [57] GUNATILLAKE, P. A. a kol., Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering, *Cells and materials*, 2003, roč. 5, č. 19, s. 1-16
- [58] HARRIS, L.G. a kol., Biodegradable polyurethane cytocompatibility to fibroblasts and staphylococci, 2006, roč. 77, č. 2, s. 304-312, DOI: 10.1002/jbm.a.30621
- [59] JASTRZEBSKA, B. a kol., Role of bulk water in hydrolysis of the rhodopsin chromophore, *Journal of biological chemistry*, 2011, roč. 286, č. 21, s. 18930-18937
- [60] TIMMINS, M. a kol., Biodegradable polymers: degradation mechanisms, *Advanced functional materials*, 2003, roč. 72, č. 9, s. 189-210
- [61] CORNELIA, V a kol. Environmentally degradable materials based on multicomponent polymeric systems, vyd. 1, Leiden: Brill, 2009, 654 s., ISBN 9789004164109
- [62] MOHAMED A. S. a kol., Synthesis, characterization and cytocompatibility of a poly(diols-tricarballoylate) visible light photo-cross-linked biodegradable elastomer, *Journal of biomaterials science*, 2010, roč. 21, č. 2, s. 507-528
- [63] SERRANO. M a kol., Advances and Applications of biodegradable elastomers in regenerative medicine, *Advanced functional materials*, 2010, roč. 20, č. 2, s. 192-208, DOI: 10.1002/adfm.200901040
- [64] GUAN, J. a kol., Biodegradable poly(ether ester urethane)urea elastomers based on poly(ether ester) triblock copolymers and putrescine: synthesis, characterization and cytocompatibility, *Biomaterials*, 2004, roč. 25, č. 1, s. 85-96, DOI: 10.1016/S0142-9612(03)00476-9
- [65] MASSON, V. a kol., Stability of Poly (ϵ Caprolacton) Nanospheres in sterile aqueous media, *International journal of pharmaceutics*, 1996, roč. 139, č. 1, s. 113-123, ISSN:0378-5173
- [66] MARK, J. E., Physical properties of polymers, Vyd.3, Cambridge University Press, 2004, 519 s., ISBN 0-521-53018-0
- [67] CHALMERS, J. M. a kol., Infrared and Raman spectroscopy in forensic science, Vyd. 1, Londýn: Wiley, 2012, 618 s., ISBN 978-0-470-74906-7
- [68] MENCZEL, J.D. a R. B. PRIME, Thermal analysis of polymers, Hoboken, Vyd. 1, N.J.: John Wiley, 2008, 688 s., ISBN 978-0-471-76917-0

- [69] CAZES, J., Liquid chromatography of polymers and related materials III, Vyd. 2, New York: Marcel Dekker, 1981, 299 s., ISBN 0-8247-1514-4
- [70] EHRENSTEIN, G.W., SEM of plastics failure, Vyd. 1, Mnichov: Carl Hanser Verlag, 2011, 267 s., ISBN 978-1-56990-502-9
- [71] VASILE, C. a kol., Focus on natural and synthetic polymer science, Vyd.1, New York: Nova Science Publishers, 2006, 225 s., ISBN 9781600211157.
- [72] V. D. BERG, J. a kol., Effects of traditional processing methods of linseed oil on the composition of its triacylglycerols, Journal of Separation Science, 2004, roč. 27, č. 3, s. 181-199, DOI: 10.1002/jssc.200301610. ISSN 1615-9306.

SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK

| | |
|---|--|
| FTIR | Infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací |
| DSC | Diferenciální skenovací kalorimetrie |
| GPC | Gelová permeační chromatografie |
| SEM | Skenovací elektronová mikroskopie |
| DABCO | 4-diazobicyklo(2,2,2)oktan |
| TS | Tvrdé segmenty |
| MS | Měkké segmenty |
| HMDI | Hexamethylendiisokyanát |
| PTMEG | Poly(tetramethylenether)glykol |
| PCL | Polykaprolakton |
| ROP | Ring opening polymerization |
| PEG | Polyethylenglykol |
| TMBDA | Tetramethyl-ethylbutandiamin |
| PEO | Polyethylenoxid |
| GP-PUR | Biodegradabilní polyuretan |
| PTP | Segmentovaný kopolymer polykaprolakton-polytetrahydrofuran-polykaprolakton |
| BDO | 1,4-butandiol |
| C ₈ H ₅ KO ₄ | Hydrogenftalát draselný |
| HCl | Kyselina chlorovodíková |
| NaCl | Chlorid sodný |
| KCl | Chlorid draselný |
| Na ₂ HPO ₄ | Dihydrogen fosforečnan draselný |
| NaOH | Hydroxid sodný |
| ε _L | Poměrné prodloužení |

| | |
|---------------|---|
| E | Youngův modul |
| ATR | Zeslabená totální reflektance |
| M_w | Průměrná hmotnostní molekulová hmotnost |
| M_n | Průměrná číselná molekulová hmotnost |
| \mathcal{D} | Index polydispersity |
| THF | Tetrahydrofuran |
| RTG | Röntgenové záření |
| eV | Elektronvolt |
| kV | Kilovolt |
| h | Hodina |
| μm | Mikrometr |
| MPa | Megapascal |
| N | Dusík |
| C | Uhlík |
| O | Kyslík |
| H | Vodík |
| IR | infračervené spectrum |
| g | Gram |
| NATA | Natažená tělíska |
| NENATA | Nenatažená tělíska |

SEZNAM OBRÁZKŮ

| | |
|---|----|
| Obr. 1 Schéma přípravy polyuretanů | 12 |
| Obr. 2 Struktura segmentů polyuretanu před (a)) a po (b)) orientaci [11]..... | 14 |
| Obr. 3 Příklady komerčně využívaných isokyanátů [16] | 15 |
| Obr. 4 Reakční schéma ROP | 17 |
| Obr. 5 Strukturní vzorec polykaprolaktonu | 17 |
| Obr. 6 Strukturní vzorec polyethylenglykolu | 18 |
| Obr. 7 Schéma povrchové a objemové eroze materiálu | 27 |
| Obr. 8 Hydrolýza maleinanhydridu na kyselinu maleinovou | 27 |
| Obr. 9 Hydrolýza obecného esteru na příslušnou kyselinu a alkohol..... | 28 |
| Obr. 10 Hydrolýza obecného polyuretanu na příslušný alkohol, amin a oxid uhličitý..... | 28 |
| Obr. 11 Strukturní vzorec PTP | 34 |
| Obr. 12 Strukturní vzorec BDO | 34 |
| Obr. 13 Strukturní vzorec PEO..... | 34 |
| Obr. 14 Strukturní vzorec HMDI..... | 34 |
| Obr. 15 Schéma struktury GP-PUR..... | 35 |
| Obr. 16 Zkušební tělísko typu 5..... | 36 |
| Obr. 17 Nenatažené vzorky v uzavíratelné baňce..... | 37 |
| Obr. 18 Natažené vzorky na skleněné destičce..... | 37 |
| Obr. 19 Vložení natažených vzorků do nádoby s biologickým pufrem | 38 |
| Obr. 20 Uzavření vzorků v nádobách s biologickým pufrem..... | 38 |
| Obr. 21 Nabobtnalá tělíska Obr. 22 Vysušená tělíska | 44 |
| Obr. 23 Závislost napětí na prodloužení pro GP-PUR s aditivou..... | 46 |
| Obr. 24 Závislost napětí na prodloužení pro vzorek GP-PUR NATA 14dní pH 7,4 . | 46 |
| Obr. 25 Závislost napětí na prodloužení pro vzorek GP-PUR NATA 14 dní pH 12 . | 46 |
| Obr. 26 Závislost napětí při přetržení na době degradace nenatažených tělísek | 48 |
| Obr. 27 Závislost prodloužení na době degradace nenatažených tělísek | 48 |
| Obr. 28 Závislost napětí při přetržení na době degradace natažených tělísek | 49 |
| Obr. 29 Závislost prodloužení na době degradace natažených tělísek | 49 |
| Obr. 30 IR spektrum GP-PUR a aditiv | 52 |
| Obr. 31 IR spektrum GP-PUR po degradaci v pufru o pH 2,4 | 54 |
| Obr. 32 IR spektrum GP-PUR po degradaci v pufru o pH 7,4..... | 54 |

| | |
|--|----|
| Obr. 33 IR spektrum GP-PUR po degradaci v pufru o pH 12 | 55 |
| Obr. 34 Závislost tepelného toku na teplotě (čistý GP-PUR)..... | 56 |
| Obr. 35 Závislost tepelného toku na teplotě (GP-PUR s aditivou)..... | 57 |
| Obr. 36 Závislost tepelného toku na teplotě (4dny degradace NATA pH 2,4) | 57 |
| Obr. 37 Závislost tepelného toku na teplotě (98 dní degradace NATA pH 7,4) | 58 |
| Obr. 38 Závislost tepelného toku na teplotě (49 dní degradace NENATA pH 12).... | 58 |
| Obr. 39 Závislost hmotnostně střední molární hmotnosti na době degradace..... | 59 |
| Obr. 40 Závislost indexu polydisperzity na době degradace | 60 |
| Obr. 41 GP-PUR s aditivou (0 dní) zvětšení 1700x | 62 |
| Obr. 42 NENATA pH 2,4 (3 dny) zvětšení 1700x..... | 62 |
| Obr. 43 NATA pH 2,4 (3 dny) zvětšení 1700x..... | 62 |
| Obr. 44 NATA pH 2,4 (3 dny) zvětšení 2900x..... | 62 |
| Obr. 45 NATA pH 2,4 (4 dny) zvětšení 500x..... | 63 |
| Obr. 46 NATA pH 2,4 (4 dny) zvětšení 1700x..... | 63 |
| Obr. 47 NATA pH 7,4 (4 dny) zvětšení 2900x..... | 63 |
| Obr. 48 NATA pH 12 (4 dny) zvětšení 2900x..... | 63 |
| Obr. 49 NENATA pH 2,4 (7 dní) zvětšení 500x..... | 64 |
| Obr. 50 NENATA pH 2,4 (7 dní) zvětšení 1700x..... | 64 |
| Obr. 51 NENATA pH 7,4 (7 dní) zvětšení 2900x..... | 64 |
| Obr. 52 NENATA pH 12 (7 dní) zvětšení 1700x..... | 64 |
| Obr. 53 NENATA pH 12 (7 dní) zvětšení 2900x..... | 65 |
| Obr. 54 NATA pH 2,4 (7 dní) zvětšení 500x..... | 65 |
| Obr. 55 NATA pH 2,4 (7 dní) zvětšení 2900x..... | 65 |
| Obr. 56 NATA pH 7,4 (7 dní) zvětšení 1700x..... | 65 |
| Obr. 57 NATA pH 2,4 (14 dní) zvětšení 500x..... | 66 |
| Obr. 58 NATA pH 2,4 (14 dní) zvětšení 2900x..... | 66 |
| Obr. 59 NATA pH 2,4 (14 dní) zvětšení 500x..... | 66 |
| Obr. 60 NATA pH 2,4 (14 dní) zvětšení 1700x..... | 66 |
| Obr. 61 NENATA pH 2,4 (14 dní) zvětšení 500x..... | 67 |
| Obr. 62 NENATA pH 2,4 (14 dní) zvětšení 2900x..... | 67 |
| Obr. 63 NENATA pH 12 (14 dní) zvětšení 2900x..... | 67 |
| Obr. 64 NENATA pH 2,4 (21 dní) zvětšení 1700x..... | 67 |
| Obr. 65 NENATA pH 7,4 (21 dní) zvětšení 1700x..... | 68 |

| | |
|--|----|
| Obr. 66 NATA pH 2,4 (21 dní) zvětšení 500x..... | 68 |
| Obr. 67 NATA pH 2,4 (21 dní) zvětšení 2900x..... | 68 |
| Obr. 68 NATA pH 12 (21 dní) zvětšení 2900x..... | 68 |
| Obr. 69 NENATA pH 2,4 (28 dní) zvětšení 500x..... | 69 |
| Obr. 70 NENATA pH 2,4 (28 dní) zvětšení 2900x..... | 69 |
| Obr. 71 NENATA pH 7,4 (28 dní) zvětšení 500x..... | 69 |
| Obr. 72 NENATA pH 7,4 (28 dní) zvětšení 2900x..... | 69 |
| Obr. 73 NENATA pH 2,4 (35 dní) zvětšení 500x..... | 70 |
| Obr. 74 NENATA pH 2,4 (35 dní) zvětšení 1700x..... | 70 |
| Obr. 75 NENATA pH 7,4 (35 dní) zvětšení 1700x..... | 70 |
| Obr. 76 NENATA pH 7,4 (42 dní) zvětšení 2900x..... | 70 |
| Obr. 77 NENATA pH 12 (42 dní) zvětšení 1700x..... | 71 |
| Obr. 78 NENATA pH 7,4 (49 dní) zvětšení 2900x..... | 71 |
| Obr. 79 NENATA pH 12 (49 dní) zvětšení 2900x..... | 71 |
| Obr. 80 NENATA pH 2,4 (56 dní) zvětšení 2900x..... | 71 |
| Obr. 81 NENATA pH 7,4 (56 dní) zvětšení 2900x..... | 72 |
| Obr. 82 NENATA pH 12 (56 dní) zvětšení 1700x..... | 72 |
| Obr. 83 NENATA pH 7,4 (63 dní) zvětšení 500x..... | 72 |
| Obr. 84 NATA pH 7,4 (63 dní) zvětšení 2900x..... | 72 |
| Obr. 85 NATA pH 12 (63 dní) zvětšení 1700x..... | 73 |
| Obr. 86 NENATA pH 2,4 (70 dní) zvětšení 2900x..... | 73 |
| Obr. 87 NENATA pH 7,4 (70 dní) zvětšení 1700x..... | 73 |
| Obr. 88 NENATA pH 12 (70 dní) zvětšení 2900x..... | 73 |
| Obr. 89 NATA pH 7,4 (77 dní) zvětšení 2900x..... | 74 |
| Obr. 90 NATA pH 12 (77 dní) zvětšení 2900x..... | 74 |

SEZNAM TABULEK

| | |
|---|----|
| Tab. 1 Materiálové vlastnosti GP-PUR | 32 |
| Tab. 2 Mechanické vlastnosti nenatažených tělísek | 46 |
| Tab. 3 Mechanické vlastosti natažených tělísek | 46 |