

**UNIVERZITA PARDUBICE**  
**FAKULTA CHEMICKO – TECHNOLOGICKÁ**

**ÚSTAV ORGANICKÉ CHEMIE A TECHNOLOGIE**

**KOVOVÉ A POLYMERNÍ MATERIÁLY PRO MEDICINÁLNÍ**  
**APLIKACE – TYPY, VLASTNOSTI A JEJICH SROVNÁNÍ**

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

**AUTOR PRÁCE:** Anežka Kalužná

**ŠKOLITEL SPECIALISTA:** prof. Ing. Andréa Kalendová, Dr.

**2017**

**UNIVERSITY OF PARDUBICE  
FACULTY OF CHEMICAL - TECHNOLOGY**

**INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY AND TECHNOLOGY**

**METAL AND POLYMERIC MATERIALS FOR MEDICAL  
APPLICATIONS - TYPES, PROPERTIES AND THEIR  
COMPARISON**

**THESIS**

**AUTHOR:** Anežka Kalužná

**SUPERVISOR SPECIALIST:** prof. Ing. Andréa Kalendová, Dr.

**2017**





Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne

.....

Anežka Kalužná

## PODĚKOVÁNÍ

Poděkování patří především vedoucí této bakalářské práce, paní prof. Ing. Andréa Kalendové, Dr. za profesionální a odborné vedení, vyhodnocení zpracování práce a poskytnutí cenných rad.

# KOVOVÉ A POLYMERNÍ MATERIÁLY PRO MEDICINÁLNÍ APLIKACE – TYPY, VLASTNOSTI A JEJICH SROVNÁNÍ

## **Anotace**

Bakalářská práce je zaměřena na popis kovových, polymerních a kompozitních materiálů používaných pro medicínální aplikace. Práce obsahuje vybrané typy materiálů, popis jejich vlastností a moderní použití. V závěru jsou uvedeny výhody a nevýhody materiálů ve své oblasti použití a jejich srovnání.

Klíčová slova: kovy, polymery, kompozit, medicínální aplikace, využití

# METAL AND POLYMERIC MATERIAL FOR MEDICAL APPLICATION - TYPES, PROPERTIES AND COMPARISONS

## **Annotation**

Bachelor thesis is focused on description of metal, polymer and composite materials used for medical applications. The work contains selected types of materials, description of their properties and modern use. At the end, the advantages and disadvantages of the materials in their field of application and their comparison are presented.

Keywords: metals, polymers, composites, medicinal applications, utilization



## **SEZNAM A PŘEKŁAD ZKRATEK**

**PE** – Polyethylen

**PU** – Polyurethan

**PVC** - Polyvinylchlorid

**PEEK** – Polyetheretherketon

**PLA** – Kyselina poly(mléčná)

**PLLA** – Kyselina poly – L - mléčná

**PGA** – Kyselina poly(glykolová)

**PLGA** – Polylaktid-co-glykolid

**HA** – Hydroxyapatit

**UHMWPE** – Polyethylen s ultra vysokou molekulovou hmotností

**CF** – Uhlíková vlákna

**PDMS** - Polydimethylsiloxan

**PTFE** - Polytetrafluorethylen

**PMMA** – Polymethylmetakrylát

**Pa** – Pascal (jednotka tlaku)

**Co** – Kobalt

**Cr** – Chrom

**Fe** – Železo

**O** – Kyslík

**Ti** – Titan

**Au** – Zlato

**SS** – Nerezová ocel

**Co-Cr** – Chrom-kobalt

**Stress shielding effect** – Ochranný efekt proti stresu

**°C** – Stupeň Celsia – jednotka teploty

**Ti6Al4V** – Slitina titanu s 6hm.% hliníku, 4hm.% vanadu

**316 L SS** – nerezová ocel s nízkým obsahem uhlíku

**CP titan** – Commercially pure titanium – komerčně čistý titan

**TiO<sub>2</sub>** – Oxid titaničitý

**CO<sub>2</sub>** – Oxid uhličitý

**P/M** – Prášková metalurgie

**CAD** - Computer-aided design - počítačem podporované projektování

**LS** – Laserové spékání

**SLM** – Selektivní laserové spékání

**EBM** – Tavení elektronovým paprskem

**Ti6Al4V ELI** – Titanová slitina s 6hm.% hliníku a 4hm.% vanadu a s velmi nízkými intersticiálními hodnotami

**Hip resurfacing** – Náhrada povrchu kyčelního kloubu

**AuNP** – Nanočástice zlata

**PEG-SH** - Polyethylenglykol obsahující thiolovou skupinu

**RDTs** – Rapid Diagnostic Tests - rychlé diagnostické testy

**HIV/AIDS** - Virus lidské imunitní nedostatečnosti/syndrom získaného selhání imunity

**NIR** – Blízké infračervené záření

**Work – hardening** – Zpevňovací procesy

**Scaffold** – Matrice

## SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 - Rozdělení kovových materiálů [8].....	19
Obrázek 2 - Porovnání modulu pružnosti mezi vybranými slitinami [6] .....	20
Obrázek 3 - Schéma 3D tisku [11] .....	24
Obrázek 4 - Celkový postup při 3D tvorbě implantátu [12].....	25
Obrázek 5 - Ukázka porézního povrchu kyčelního dřívku s interní strukturou napodobující kost [14]..	26
Obrázek 6 - Vzorek kyčelního kloubu vyrobeného metodou SLM po leštění (a) a acetabulární jamka vyrobená metodou EBM [12].....	26
Obrázek 7 - Popis kyčelního implantátu .....	28
Obrázek 8 - Ukázka rozdílu mezi úplnou výměnou kyčelního kloubu a hip resurfacing .....	28
Obrázek 9 - Ukázka rozdílu mezi úplnou výměnou kyčelního kloubu a hip resurfacing .....	28
Obrázek 10 - Ukázka jednotlivých typů zlatých nanočástic [25] .....	31
Obrázek 11 - Popis detekce rakovinových buněk pomocí zlatých nanočástic [19].....	32
Obrázek 12 - Obrázek ukazuje časové diagramy maximální změny teploty NIR-ozařovaných nádorů (červená linie je s AuNP, modrá linie bez AuNP) v hloubkách 2,5 mm a 7,3 mm pod povrchem tkáně [24] .....	33
Obrázek 13 - Kontrastní zobrazení nádorových buněk na myši [24] .....	33
Obrázek 14 - Biodegradabilní mikročástice uvolňující svým rozpadem lék .....	37
Obrázek 15 - Klasifikace polymerů z hlediska jejich chování za běžné teploty [31] .....	38
Obrázek 16 - Struktura glykolidu (a) a polyglykolidu (b) [29] .....	40
Obrázek 17 - Struktura laktidu (a) a polylaktidu(b) [29].....	40
Obrázek 18 - Struktura kopolymeru poly(karboxyfenoxi)propan anhydridu a kyseliny sebakové [29] .....	41
Obrázek 19 - Popis tkáňového inženýrství [35] .....	42
Obrázek 20 - Vodorozpuštěný polymer s navázaným lékem .....	43
Obrázek 21 - Použití PEEK pro fixaci páteře.....	44
Obrázek 22 - Lešení vytvořené z PLGA nepřímým 3D tiskem [38] .....	45
Obrázek 23 - 3D tisk implantátů podle specifických požadavků pacienta [38].....	45
Obrázek 24 - Schéma rozdělující kompozitní materiály [41].....	46

Obrázek 25 - Aplikace biokompozitních materiálů v lidském těle [4] .....	48
Obrázek 26 - Odlehčená sádra.....	49
Obrázek 27 - Klasická sádra.....	49
Obrázek 28 - Externí fixace zlomeniny .....	49
Obrázek 29 - Interní fixace zlomeniny .....	49

## SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 - Porovnání vlastností kovů užívaných pro medicínální aplikace (1 nejlepší, 4 nejhorší) [23] .....	17
Tabulka 2 - Rozdělení kovů pro jednotlivé medicínální aplikace [23].....	18
Tabulka 3 - Souhrn vlastností titanových slitin [2,6] .....	21
Tabulka 4 - Hodnoty pro optimální průběh selektivního laserového spékání [11].....	25
Tabulka 5 - Porovnání vlastností výrobků z různých výrobních metod [12].....	27
Tabulka 6 - Vlastnosti zlata [20] .....	30
Tabulka 7 - Vlastnosti jednotlivých zlatých slitin [23] .....	30
Tabulka 8 - Fyzikální vlastnosti slitin kobaltu [10].....	35
Tabulka 9 - Aplikace polymerních biomateriálů [36] .....	35
Tabulka 10 - Ukázka přírodních a syntetických polymerů [31] .....	38
Tabulka 11 - Fyzikální vlastnosti vybraných polymerů [29,30].....	39
Tabulka 12 - Příklady syntetických polymerů a jejich použití [35].....	43
Tabulka 13 - Výhody a nevýhody kovových materiálu.....	51
Tabulka 14 - Výhody a nevýhody vybraných polymerů .....	52

# Obsah

Úvod .....	16
<b>1 Kovové materiály používané medicíně.....</b>	<b>17</b>
1.1 Obecná charakteristika kovových materiálů .....	18
1.2 Problémy s užitím kovových materiálu a jejich slitin .....	19
<b>2 Titan.....</b>	<b>20</b>
2.1 Vlastnosti a složení titanových slitin .....	20
2.2 Zpracování titanových slitin.....	22
2.3 Toxicita titanu a titanových slitin.....	22
2.4 3D tisk titanových implantátů.....	23
2.4.1 Výroba 3D implantátů v praxi.....	25
2.5 Kloubní náhrady.....	27
<b>3 Zlato.....</b>	<b>29</b>
3.1 Vlastnosti a složení zlatých slitin.....	30
3.2 Toxikologie částic zlata .....	30
3.3 Slitiny zlata.....	30
3.3.1 Zlaté nanočástice.....	31
3.3.2 Diagnóza nemocí .....	31
3.3.3 Léčba rakoviny a jiných nemocí pomocí zlatých nanočástic.....	32
<b>4 Kobalt.....</b>	<b>34</b>
4.1 Slitiny kobaltu .....	34
4.2 Vlastnosti a složení kobaltových slitin .....	35
<b>5 Polymerní materiály v medicíně .....</b>	<b>35</b>
5.1 Obecná charakteristika polymerů .....	37
5.2 Toxicita polymerních materiálů .....	39
5.3 Alifatické polyestery.....	39
5.4 Polyurethany.....	41
5.5 Polyahydridy .....	41
5.6 Polymery v tkáňovém inženýrství .....	42
5.7 Polymery jako nosiče léčiv.....	43
5.8 Polymery jako ortopedické implantáty .....	44
5.9 3D tisk polymerních implantátů.....	45
<b>6 Kompozitní materiály v medicíně .....</b>	<b>46</b>
6.1 Polymerní kompozity .....	47
6.2 Náhrada tvrdých tkání.....	48
6.2.1 Oprava zlomených kostí .....	49
6.2.2 Náhrada kyčelního kloubu.....	50
6.2.3 Zubní náhrady.....	50
6.3 Náhrada měkkých tkání.....	50
<b>7 Porovnání jednotlivých medicínálních materiálů .....</b>	<b>51</b>

7.1	Přínos bakalářské práce.....	52
8	Závěr .....	53
9	Literatura .....	54

## Úvod

Kovové, polymerní a kompozitní materiály se v medicíně používají k výrobě a nahrazení nebo obnovení funkce poškozených částí lidského těla. Aplikace při náhradách tvrdých i měkkých tkání či výroba protéz jsou dnes běžnou praxí, která zkvalitňuje a ulehčuje život pacientů a vrací je zpět do aktivního života. Polymerní látky se mimo jiné používají jako nosiče léčiv, které umožňují selektivní a přesně cílenou aplikaci léčiva do těla pacienta.

Kovové, polymerní a kompozitní materiály, které se v medicíně používají, musí být 100% biokompatibilní. Biokompatibilní materiál je takový, který je bez problémů snášen biologickým prostředím. U biokompatibilních materiálů se zkoumají jeho cytotoxické, alergické, karcinogenní, teratogenní či mutagenní účinky. Ideální biomateriál by měl mít co nejpodobnější strukturu, fyzikální a chemické vlastnosti jako nahrazovaná tkáň. Například by měl mít co nejpodobnější hustotu jako kloub, který je nahrazován, musí mít vysokou mechanickou pevnost, odolnost vůči únavě a opotřebení [1,2,3,4] .

Materiály používané pro medicíně aplikace se mohou dělit podle toho, zda jsou bioinertní, biostabilní, bioaktivní, anebo biologicky odbouratelné. Mezi kovy a jejich slitiny, které se mohou používat pro výrobu medicíně aplikací, patří zlato, nerezová ocel, titan a jeho slitiny, kobalt, tantal a další. Mezi polymery používané v medicíně se řadí polyethylen (PE), polyurethan (PU), polyetheretherketon (PEEK), kyselina poly(mléčná) (PLA), kyselina poly(glykolová) (PGA). Do kompozitních materiálů se řadí hydroxyapatit s polyethylenem (HA/PE), uhlíková vlákna s polyethylenem s ultra vysokou molekulovou hmotností (CF/UHMWPE) nebo uhlíková vlákna s epoxidem (CF/epoxid) [4].

Polymerní materiály mají v medicíně velice rozmanité využití. Slouží jako materiál pro výrobu implantátů, ale rovněž mají obrovské zastoupení ve farmaceutickém průmyslu. Při výběru polymerního materiálu se kontroluje hlavně toxicita daného polymeru, neboť většina polymerů je biodegradabilních. Biodegradabilní polymer je takový, který se postupem času rozpadne na látky, které lidský organismus vyloučí z těla ven močí nebo dechem.

Kompozitní materiály se používají k náhradám měkkých i tvrdých tkání a k výrobě protéz. Jedná se o látky, které vznikají spojením dvou a více rozdílných biomateriálů. V medicíně je často používaným materiálem polymerní kompozit s vlákny, které polymery vyztužují a zpevňují.



## 1 Kovové materiály používané medicíně

Kovy a jejich slitiny se používají k výrobě implantátů silně namáhaných kloubů a kostí, k zahojení složitých fraktur kostí, v zubním lékařství, ale i k léčbě či detekci nemocí. Rozdělení kovů pro medicíně aplikace je zobrazeno v Tabulce 2. Velkou nevýhodou a problémem u kovových materiálů je jejich koroze. Koroze nejenom že narušuje vlastnosti kovu, působí negativně na okolní prostředí implantátu, ale rozkládající se kov je pro lidský organismus toxický. Některé kovy dokáže lidské tělo tolerovat ve velice malých objemech, ale některé jsou toxické i ve stopovém množství. Kostí jsou během dne namáhány tlakem 4MPa, šlachy a vazy tlakem 40 až 80 MPa. Na kyčelní kloub může působit až trojnásobek naší tělesné váhy a tak je potřeba při výběru typu kovového biomateriálu brát v úvahu, co bude nahrazovat a jak často je tato část těla namáhána. Hlavními parametry materiálu jsou tvrdost, pevnost v tahu, modul pružnosti, prodloužení a optimální přenos zatížení na rozhraní implantátu a tkáně. Materiály jsou podrobovány zátěžovým testům, které trvají různě dlouho, používají se různé hodnoty tlaků a cyklicky se opakují. To, jak daný materiál na cyklické zátěžové testy odpovídá, určuje zda se bude nebo nebude využívat jako biomateriál. Například biomateriál, který bude nahrazovat kost, musí vydržet tlak od 4 do 30GPa, podle toho jak je daná kost zatěžována. Do kovových implantátů se řadí slitiny kovů, které budou biokompatibilní, nebudou v lidském těle korodovat či jinak reagovat při kontaktu s živou tkání. Například kobaltové slitiny, titanové slitiny, zlaté slitiny a slitiny dalších kovů [1,2,3,4,5,6].

Vyráběné implantáty by měly být co nejvíce podobné nahrazované kosti. Mezi hlavní parametry patří pevnost, tvrdost, tuhost a pružnost neboli elasticita. Tyto vlastnosti následně napomáhají k tomu, abychom lépe pochopili, jak se kost a i jiné tkáně chovají při mechanickém zatížení. Kost sama o sobě je brána jako nehomogenní a anizotropní, takže například při tlakové zkoušce nezáleží jen na velikosti tlaku, ale i na směru působení. Srovnání mechanických vlastností je uvedeno v Tabulce 1 [7].

*Tabulka 1 - Porovnání vlastností kovů užívaných pro medicíně aplikace (1 nejlepší, 4 nejhorší) [23]*

Materiál	Pevnost v tahu	Odolnost proti opotřebení	Plasticita	Obrobitelnost	Odolnost vůči korozi
SS	2	1	1	1	1
Co-Cr slitiny	2	2	4	4	3
Slitiny Ti	1	1	3	2	1

Tabulka 2 - Rozdělení kovů pro jednotlivé medicínální aplikace [23]

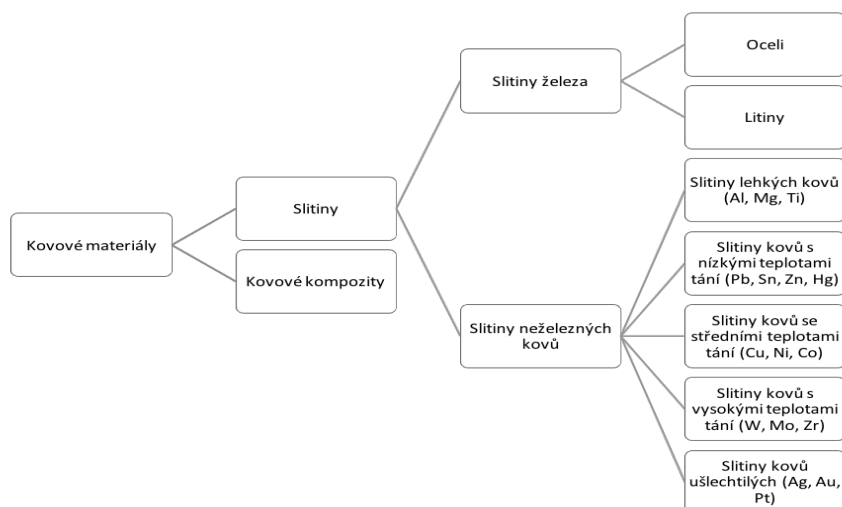
Klinické dělení	Zdravotnické zařízení, typ náhrady	Materiál
Ortopedie	Spinální fixace	316L SS, Ti, Ti6Al4V, Ti6Al7Nb
	Kostní fixace	316L SS, Ti, Ti6Al4V, Ti6Al7Nb
	Umělý kloub, kostní hlava	CoCrMo, Ti6Al4V, Ti6Al7Nb
Kardiovaskulární medicína a chirurgické operace	Umělé srdce (pouzdro)	Ti
	Umělá chlopeč	Ti6Al4V
	Kardiostimulátor	Ti, Ti6Al4V, Ni-Co
	Stenty	Ti-N, CoCrMo
Zubní lékařství	Výplně	Au fólie, amalgam, AuCuAg, AuCuAgPtPd, Ti, Ti6Al7Nb, CoCr
	Zubní implantát	Ti, Ti6Al4V, Ti6Al7Nb, Au
Všeobecná chirurgie	Katétr	Ni-Ti, 304 SS, CoCr, Au
	Skalpel	420J1 SS
	Škrabka, dentální pinzeta, periodontální sonda a jiné	304 SS

(\* vysvětlivky: 316L SS – typ nerezové oceli, Ti6Al4V – titanová slitina s 6hm.% hliníku a 4hm.% vanadu, Ti6Al7Nb – titanová slitina s 6hm.% hliníku a 7hm.% niobu, CoCrMo – slitina kobalt-chrom-molybden, Ni-Co – slitina nikl.kobalt, Ti-N – nitrid titanu, Au fólie – zlatá fólie, AuCuAg – slitina zlato-měď-stříbro, AuCuAgPtPd – slitina zlato-měď-stříbro-platina-palladium, Ni-Ti - nitinol, 304 SS a 420J1 SS – typy slitin z nerezové oceli)

## 1.1 Obecná charakteristika kovových materiálů

Kovové materiály jsou pevné látky, jejichž hlavní složkou jsou kovové prvky. Jejich největším přínosem je jejich univerzálnost, dají se použít ve všech odvětvích. Od automobilového průmyslu, přes stavebnictví, medicínu ke kosmetickému průmyslu. V praxi nelze vyrobit čistý kov, většinou se vyrábějí slitiny kovů s kovy nebo nekovy. Slitiny mohou obsahovat různé příměsi. Příměsi ve smyslu nečistot, které jsou ve slitině nežádoucí, anebo naopak příměsi, které jsou žádoucí a zlepšují vlastnosti slitiny. Proces záměrného přidávání příměsí se nazývá legování. Procentuální zastoupení legujících prvků ve slitině udávají čísla za značkou chemického prvku, např.: Ti6Al4V = 6 hm.% hliníku a 4 hm.% vanadu. Příměsi mohou ovlivňovat teplotu tání, pružnost, tvrdost a křehkost materiálu.

Kovy jsou výbornými elektrickými a tepelnými vodiči díky jejich elektronové struktuře. Rozdělení kovových materiálů je znázorněno na Obrázku 1.



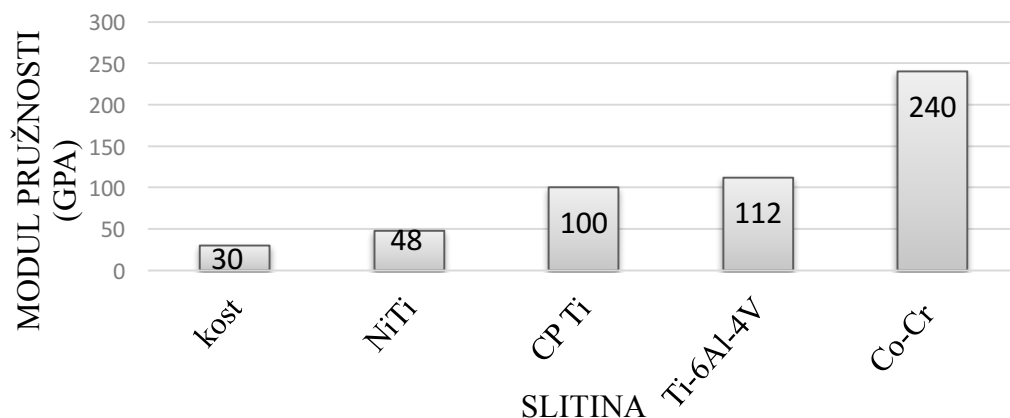
Obrázek 1 - Rozdělení kovových materiálů [8]

Kovy a tedy i kovové materiály se vyznačují kovovou vazbou. Důležitou vlastností kovové vazby je tzv. nesměrovost, díky které vznikají těsně uspořádané krystalické struktury. Atomy jsou v kovu uspořádány jako koule, které jsou na sobě těsně namačkané a chtějí zabrat co největší prostor. Po takovém uspořádání vznikají hexagonální a kubické krystalové struktury [8].

## 1.2 Problémy s užitím kovových materiálu a jejich slitin

Mezi korodující kovy patří nikl, chrom a kobalt. Toxicky se projevuje především nikl, ale také kobalt a chrom. Karcinogenitu prokazuje kobalt, což prokázaly testy na zvířatech. Hlavními parametry materiálu jsou tvrdost, pevnost v tahu, modul pružnosti a prodloužení. Tvrdost je velice důležitý faktor, neplatí totiž čím tvrdší, tím lepší. Pokud je daný kov moc měkký, neboli neustojí tlak nejméně 30GPa, tak není použitelný, praskl by. Na druhou stranu kovy, které vydrží vysoké hodnoty tlaků 210 až 2140 GPa, nejsou vhodné. Takové materiály mají problém s přilnutím k živé tkáni, jakoby se odlepují a jejich životnost je tím pádem nízká. Modul pružnosti vybraných biomedicínských slitin je zobrazen na Obrázku 2. Slitiny nerezové oceli (316L SS) a kobalt-chromu (Co-Cr) mají mnohem vyšší pevnost a modul pružnosti než kost a nastává „stress shielding effect“. To znamená, že na kost je vyvíjen mnohem větší tlak, než by tomu bylo, kdyby působila kost na kost. Je narušeno ideální prostředí v okolí kosti a to vede ke stresové reakci. Pro lepší představu, pokud se škrábneme, dojde k narušení ideálního prostředí a tělo na to odpovídá stresovou reakcí, a to zánětem, hnisáním nebo zarudnutím pokožky.

Pokud se kost dostane do „stresové situace“ začnou její buňky odumírat, implantát se tedy nepřipevní ke kosti tak, jak bychom chtěli, a po nějakém čase se musí vyměnit. Tím se životnost implantátu velice snižuje a takový jev není chtěný [6].



Obrázek 2 - Porovnání modulu pružnosti mezi vybranými slitinami [6]

## 2 Titan

Titan je velmi tvrdý, lehký kov. Je odolný vůči korozi, má vysokou pevnost v tahu a je vysoce biokompatibilní. V závislosti na teplotě se vyskytuje ve 2 alotropických modifikacích, a to alfa a beta. Alfa fáze má hexagonální krystalickou mřížku (HCP) a formuje se pod teplotou 882 °C. Beta fáze má kubickou krystalickou mřížku (BCC) a formuje se nad touto teplotou. V medicíně se především využívá „commercially pure“ titan (dále jen CP titan) a slitina Ti6Al4V. CP titan obsahuje 98.9-99.6% titanu. Slitiny titanu mají lepší pevnostní vlastnosti než samotný kov, díky legujícím prvkům [2,6,8].

Titanové slitiny jsou v medicíně velice oblíbené. Používají se k náhradám poškozené tvrdé tkáně, nejčastěji umělé kyčelní klouby, umělé kolenní klouby, ploténky, šrouby pro fixaci zlomenin, umělé srdce a srdeční pumpy [6,9].

### 2.1 Vlastnosti a složení titanových slitin

Ti6Al4V (titanová slitina s obsahem 6hm.% hliníku a 4hm.% vanadu) je jedna z mála slitin, které mají podobné fyzikální vlastnosti jako kost. Je velmi dobře snášena lidským tělem, nevykazuje žádné alergické reakce či známky toxicity. Pevnost titanu je shodná s nerezovou ocelí (316L SS), ale má o polovinu menší hustotu, takže je mnohem lehčí. Slabou fyzikální stránkou titanu a jeho slitin je pevnost ve smyku, proto není vhodný na šrouby a destičky, kterými se spojují fraktury v kostech. Další mínusem titanu je že, pokud je použita slitina s vysokým koeficientem tření a dochází ke tření mezi kovy (titanová slitina-titanová slitina/jiný kov), implantát se značně opotřebuje.

Z implantátu se mohou postupem času odlupovat částičky materiálu, které následně způsobí infekci, bolest a uvolnění implantátu v důsledku osteolýzy. Fyzikální vlastnosti titanových slitin jsou zobrazeny v Tabulce 3.

Dále se využívá k výrobě zdravotnických potřeb, jako jsou invalidní vozíky, kde se používají spíše slitiny typu Ti–4.2Fe–6.9Cr (titanová slitina s 4,2hm.% železa a 6,9hm.% chromu) a Ti–4Fe–6.7Cr–3Al (titanová slitina s 4hm.% železa, 6,7hm.% chromu a 3hm.% hliníku). Hmotnost vozíku je vypočtena tak, aby rám obsahoval maximálně 50% čistého titanu. Dále se využívá k výrobě umělých končetin [2,6].

Tabulka 3 - Souhrn vlastností titanových slitin [2,6]

Materiál	Hustota [kg/dm <sup>3</sup> ]	Norma ASTM	Modul pružnosti [GPa]	Pevnost v tahu [MPa]	Alotrop
CP Titan	-	1341 nebo F67	100	240-550	$\alpha$
Ti-6Al-4V ELI	4,42	F1472 nebo F136	112/114	895-1000	$\alpha+\beta$

(\*Hustota pro komerčně čistý titan nebyla nalezena.)

Výhodou komerčně čistého titanu a jeho slitin je jeho inertní povaha vůči živé tkáni. Oproti tomu u slitin z nerezové oceli byly zjištěny alergické reakce. Inertní povahu titanu způsobuje vrstvička jeho oxidu (TiO<sub>2</sub>). Vrstvička oxidu titaničitého pokrývá celý povrch implantátu, je to silná a stabilní bariéra chránící jeho strukturu. V případě, že by se k implantátu dostal vzduch, TiO<sub>2</sub> by jeho povrch ochránila a zabránila tím korozi. Dalšími přednostmi titanu je jeho nízká hustota a pevnostními vlastnostmi se může rovnat s ocelí [2,9].

Slitiny titanu jsou považovány za nejatraktivnější kovové materiály pro medicínské aplikace, Ti6Al4V byl dlouho nejoblíbenější slitinou, avšak zjistilo se, že permanentní implantáty z této slitiny jsou pro lidský organismus toxické. Uvolněný vanad a hliník je toxický. Proto se dnes využívají slitiny Ti bez vanadu a hliníku [6].

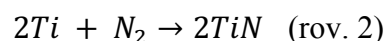
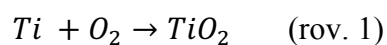
V některých případech vzniká problém se správným uchycením titanového implantátu. I přes inertní charakter titanu se naše tělo snaží implantát obalit. A jelikož se implantát nepřichytí k živé tkáni okamžitě, v důsledku mikropohybů se nakonec implantát uvolní. Řešením by mohlo být pokrytí implantátu bioaktivním materiálem, který by mohl napomoci s přilnutím implantátu k anorganické složce kosti. Jako bioaktivní potah se používají silikonové skla a hydroxyapatit (HA) [2].

U nových titanových slitin je snaha používat více jak 10% molybdenu, který pomáhá stabilizovat beta fázi při pokojové teplotě. Beta slitiny s vyšším obsahem molybdenu by měly mít podobnější modul pružnosti s kostí. Podobají se tak slitině Ti6Al4V u které jsou také návrhy na zlepšení. Především jsou snahy o odstranění vanadu, který vykazuje známky toxicity.

Vanad chtějí nahradit méně toxickým železem a niobem, například slitinami Ti5Al2.5Fe, která obsahuje 5hm.% hliníku s 2,5hm.% železa a Ti6Al7Nb, která obsahuje 6hm.% hliníku a 7hm.% niobu. Slitiny bez vanadu mají vyšší odolnost vůči únavě a nižší modul pružnosti [10].

## 2.2 Zpracování titanových slitin

U výroby titanových slitin je problém s vysokou pořizovací cenou, která je dána výrobním procesem. Sloučeniny v beta fázi obsahují velké množství žáruvzdorných prvků s vysokým bodem tání. Musí se tedy ve výrobě potýkat s velkými objemy zpracovávané hmoty, vyřešit vysoké teploty pro roztavení zpracovávaného materiálu a následné ztuhnutí. Titan je při výrobní teplotě 600°C velice reaktivní. Reaktivita je zobrazena v následujících rovnicích 1 a 2:



TiO<sub>2</sub> má za takto vysokých teplot porézní strukturu a ztrácí svou ochrannou funkci a proto se výroba musí provádět v inertní atmosféře nebo ve vakuu. Vrstvička TiO<sub>2</sub> je odolná vůči pH v lidském těle a tak zabraňuje korozi [2,8,9].

K výrobě se využívá metoda tzv. práškové metalurgie (P/M). Je to alternativní způsob výroby, ve skutečnosti jediný možný, který vede ke vzniku materiálu s vysokými teplotami tání. Kovové prášky se slisují a spékají za vzniku produktu. Konvenční výroba titanových slitin je 16x energeticky náročnější než výroba oceli. Při využití práškové metalurgie z výrobního procesu vypadávají klasické výrobní kroky jako tavení, frézování a obrábění. Metodou P/M se ušetří až 50% energie [2].

Modul pružnosti a pevnost titanových slitin je vyšší než u kosti. To je nežádoucí z hlediska možného „stress shielding“ a odmítnutí implantátu. Vyústilo to v pokusy o vytvoření beta titanových slitin, které by měli mít nižší modul a více se tak přiblížit vlastnostem lidské kosti. Mechanické vlastnosti porézních titanových slitin se dají upravit, tak aby již zmiňovaný „stress shielding“ nenastal. Porézní titan se dá připravit P/M metodou, kdy práškové příměsi, které upravují mechanické vlastnosti porézní slitiny se tepelným zpracováním odstraní ještě ve stádiu polotovaru [2].

## 2.3 Toxicita titanu a titanových slitin

Pravdou je, že titan v in vivo prostředí nekoroduje, problém nastává spíše u slitiny s hliníkem a vanadem. Vědci zjistili, že pokud má pacient v těle dlouhodobě implantát z materiálu Ti6Al4V, mohou u pacientů propuknout nemoci jako Alzheimerova nemoc, neuropatie, osteomalacie a další. Toxický je samotný vanad, ale i jeho oxid vanadičný. Vanad vykazuje cytotoxicitu, což je schopnost buněk nebo chemických látek ničit buňky [2,6].

## 2.4 3D tisk titanových implantátů

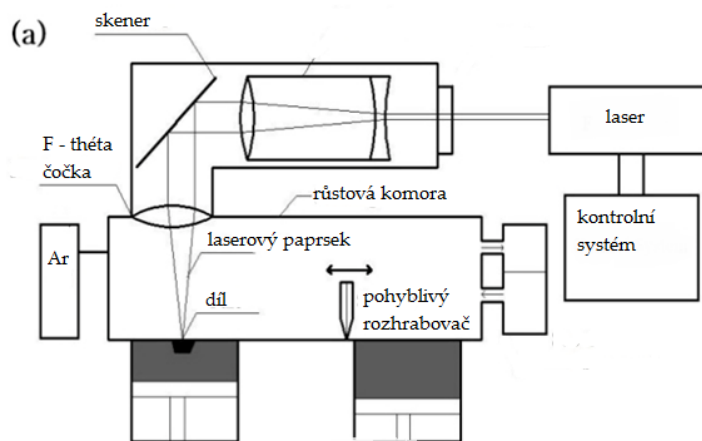
Nové technologie 3D tisku umožňují vyrábět vysoce komplexní, složité geometrické tvary, které klasickým výrobním postupem zhotovit nelze. Pomocí 3D výroby se mohou vyrábět tvrdé i měkké tkáně. Principem aditivní výroby (additive manufacturing – AM), běžně nazývané jako 3D tisk, je spékání vrstev kovového prášku pomocí laserového paprsku, který je zdrojem energie. 3D model je rozložen na stovky až tisíce řezů. Prášek se zvoleného materiálu se vrstvou po vrstvě taví a spéká a vytváří pevnou strukturu obrobku podle dat konstrukčního modelu – CAD. Pracovní plocha, na které je kovový prášek rozprostřen, se po dokončení jedné vrstvy posune o několik  $\mu\text{m}$  dolů. Tento proces se opakuje stále dokola, dokud není celý výrobek hotov [11,12,13,14,15].

3D tisk lze rozdělit na několik skupin, ve kterých se 3D tisk liší ve výrobních technologiích a technických detailech výroby. Nejčastějším typem 3D tisku je laserové spékání kovů neboli sintrování. Laserové spékání kovů (laser sintering, dále jen LS) se dále dělí na 4 podskupiny, kterými jsou selektivní laserové tání, selektivní laserové spékání, přímé kovové spékání a laser cusing. Vedle sintrování se používá tavení elektronovým paprskem. Tavení elektronovým paprskem neboli electron beam melting (EBM) je detailnější a přesnější výrobní technologie pro vznik obrobku [13,15].

Mezi jednoznačné výhody 3D tisku patří snížení celkových nákladů, neboť u 3D tisku nejsou potřeba další obráběcí stroje a speciální nástroje; dále úspora času způsobená zkrácením vývojového a výrobního procesu; ekologicky šetrná výroba, která je dána celkově nižší spotřebou materiálu, protože se u 3D tisku využije až 98% výchozího materiálu; neomezené konstrukční možnosti, neboť lze dosáhnout složitých detailů; výborné mechanické vlastnosti výrobku; pevnost a vynikající kvalita 3D výrobku a 100% přizpůsobení potřebám pacienta [12,13,14].

Pro aditivní výrobu (additive manufacturing, AM, 3D tisk), se používají různé druhy kovových prášků, například hliníkové, kobalt-chromové, nikelnaté, ocelové a titanové. Z titanových je to CP Ti (komerčně čistý titan), Ti6Al4V (titanová slitina s 6hm.% hliníku a 4hm.% vanadu) a Ti6Al4V ELI (titanová slitina s 6hm.% hliníku a 4hm.% vanadu a s velmi nízkými intersticiálními hodnotami). Tyto prášky jsou složeny tak, aby výsledný produkt splňoval požadavky norem ASTM. Konkrétně ASTM F1472 Ti6Al4V a ASTM F136 Ti6Al4V ELI. Disponují všemi požadavky jako klasické kovové slitiny vcelku, což znamená biokompabilitu, odolnost vůči korozi, nízkou hmotnost, ale vysokou pevnost.

V Čechách se 3D tiskem kovových materiálů zabývá Kladenská společnost ProSpon. ProSpon se zabývá vývojem, výrobou a distribucí vytisknutých 3D implantátů a dalších zdravotnických potřeb. Vytváří ortopedické, chirurgické i traumatologické implantáty. Pražská firma Lascam dodává kovové prášky a lasery pro 3D tisk. Firma 3R systems s.r.o. z Jaroměře prodává 3D tiskárny značky EOS. Značka EOS má nejen svoji řadu tiskáren, ale i kovových prášků [13,14,16].



Obrázek 3 - Schéma 3D tisku [11]

U selektivního laserové spékání (SLM) je zdrojem energie vláknový laser. Směr paprsku je řízen galvanometrem a pohyb paprsku po pracovní ploše je řízen F-theta objektivem. Jednotlivé vrstvy kovového prášku se práškovým nástřikem nanáší na pracovní plochu v tloušťce 20-100  $\mu\text{m}$ , rychlostí 10-5000 mm/s. Laser pak provádí selektivní práškové tavení podle programu CAD (data konstrukčního modelu). Jedna vrstva se tvoří tak, že se nejdříve nanese vnější obvodová linie, které se říká kontura. Kontura se poté následně roztaví za vzniku jedné vrstvy. Schéma 3D tisku je zobrazeno na Obrázku 3. Celý proces výroby probíhá v argonové nebo dusíkové inertní atmosféře. Inertní atmosféra slibuje vyšší čistotu výrobku, neboť je v ní minimum atmosférického kyslíku (max. 0,15%  $\text{O}_2$ ) [11,12].

Experimentální cestou byl zjištěn optimální průběh 3D tisku. Jako nejlepší možnost je, aby měl laserový bod průměr 70  $\mu\text{m}$ . Dále se určoval výkon laseru, rychlost skenování, to jak mají být jednotlivé vrstvy vysoké, rozteč skenování. Jednotlivé parametry se určitým způsobem ovlivňují, například šířka stopy je závislá na průměru laserového bodu, rozteč skenování závisí na odsazení přilehlých stop, to jaký bude vzor šrafování závisí na vzájemné poloze jedné vrstvy s přilehlými vrstvami. Typ šrafování velmi ovlivňuje „stress shielding“ efekt. Hodnoty pro optimální průběh SLM jsou uvedeny v Tabulce 4 [11].



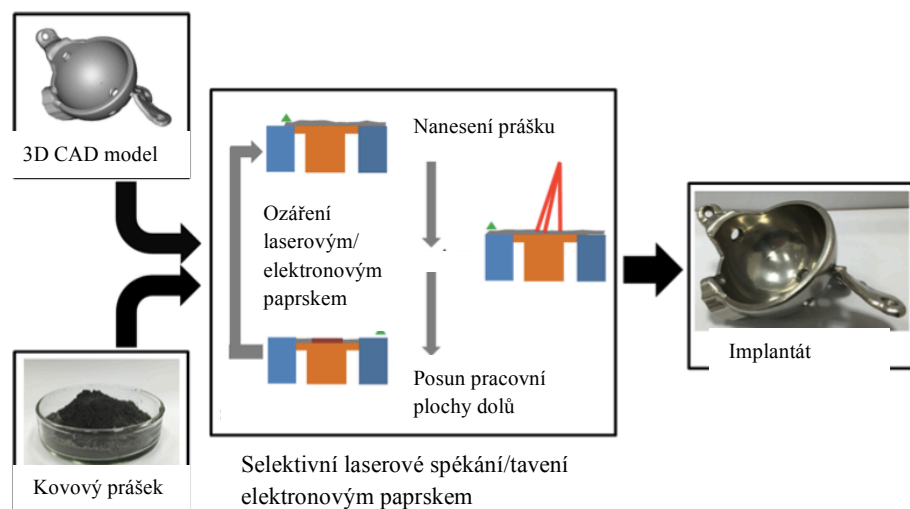
Tabulka 4 - Hodnoty pro optimální průběh selektivního laserového spékání [11]

Výkon laseru [W]	Rychlost skenování [mm/s]	Rozteč skenování [ $\mu\text{m}$ ]	Šířka stopy [ $\mu\text{m}$ ]	Průměr laserového bodu [ $\mu\text{m}$ ]
150	600	80	40	70

U tavení elektronovým paprskem (EBM) se k roztavení kovového prášku používá energie elektronového paprsku a proces probíhá pod vakuem, které umožňuje zpracovávat Ti6Al4V ELI (titanová slitina s 6hm.% hliníku, 4hm.% vanadu a s velmi nízkými intersticiálními hodnotami) a kontrolovat hladinu intersticiálních prvků. Elektronová pistole je zdrojem elektronového paprsku, jehož směr je řízen elektromagnetickými čočkami a pohyb paprsku pro pracovní ploše korigují vychylovací cívky. Na pracovní plochu se nanáší 100  $\mu\text{m}$  vrstva kovového prášku ze 2 zásobníků a následně je rozprostřen pohyblivými hrabičkami po pracovní ploše. Sestavení jedné vrstvy je obdobné jako u selektivního laserového spékání, kde nejdříve vznikne konturovací linie, ta se přehřeje působením elektronů a následně roztaví podle nastavení konstrukčních dat modelu [12].

#### 2.4.1 Výroba 3D implantátů v praxi

Proto, aby mohl 3D implantát vůbec vzniknout, je potřeba mít od lékařů zprávu o stavu pacienta a rentgenové snímky či snímky z magnetické resonance. Takto získaná anatomická data jsou převedena do 3D modelu do kterého jsou zakomponovány data důležitá pro aditivní výrobu (3D tisk) pomocí speciálních softwarů jako je komerční modelování. Komerční modelování je software, který propojuje počítačovou tomografií (CT) a CAD daty. Než se přejde k finální výrobě implantátu, tak se musí ověřit kvalita tvaru a symetrie s replikou pomocí souřadnicového měřicího stroje [12].

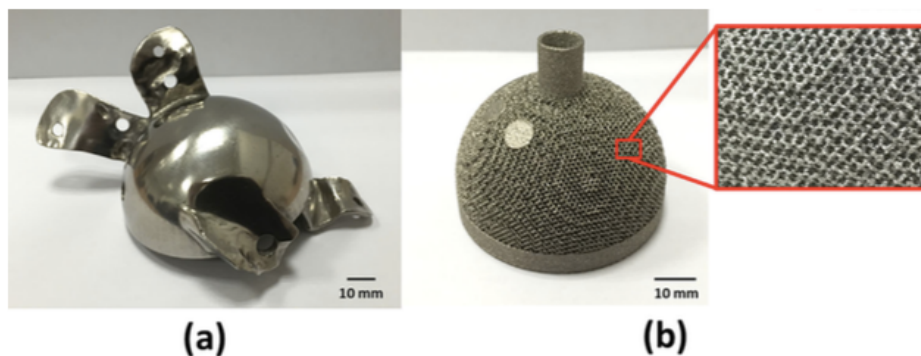


Obrázek 4 - Celkový postup při 3D tvorbě implantátu [12]

Úprava povrchu vzniklého implantátu je nezbytnou částí pro dokončení procesu výroby. Zjednodušené schéma celé výroby 3D tisku je zobrazeno na Obrázku 4. Lidská kost je pórovitý materiál, a tak i implantát se musí svou pórovitostí co nejvíce podobat kosti. Pórovitost materiálu je důležitá proto, aby nedocházelo k osteolýze, aby mohla kost prorůstat implantátem a tím ho ukotvit. Uvolnění implantátu pak už nebude možné. Implantáty používané v ortopedii by měly mít póry o velikost 400-600  $\mu\text{m}$ , pórovitost 75-85% a záleží také na tvaru pórů. Musí se však stále myslet na to, že implantát bude silně zatěžován a musí mít určitou pevnost. Dalším důležitým bodem při zpracování je drsnost povrchu a hrubost zrn. Drsnost povrchu totiž ovlivňuje adhezi, růst a diferenciaci osteoblastických buněk a hrubost zrn ovlivňuje odolnost vůči korozi. Drsnost se dá upravit pískováním, kyselým leptáním a plazmovým postřikem. „Stress shielding“ efekt může být minimalizován tím, že se vyrobí dřík, který bude mít pletivovou strukturu s otvory (Obrázek 5 a 6). Tím se rovnoměrněji rozloží napětí kladené na implantát, dojde ke snížení přeměny kostní hmoty a snížení „stress shielding“ efektu [12].



Obrázek 5 - Ukázka porézního povrchu kyčelního dříku s interní strukturou napodobující kost [14]



Obrázek 6 - Vzorek kyčelního kloubu vyrobeného metodou SLM po leštění (a) a acetabulární jamka vyrobená metodou EBM [12]

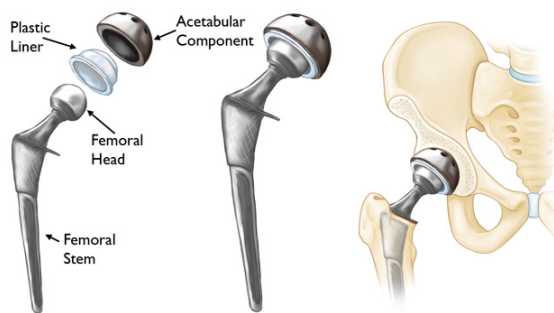
Tabulka 5 - Porovnání vlastností výrobků z různých výrobních metod [12]

Vlastnost	SLM	EBM	ODLITEK
Max. pevnost v tahu [MPa]	1250-1267	830-1150	934-1173
Mez kluzu [MPa]	1110-1125	915-1200	862-999
Prodloužení [%]	6-7	13-25	6-7
Mikro-tvrдость [HV]	479-613	358-387	294-360

Data v Tabulce 5 ukazují rozdílné hodnoty rozdílných vlastností u implantátu z Ti6Al4V (titanová slitina s 6hm.% hliníku a 4hm.% vanadu), vytvořeného metodou selektivního laserového spékání (SLM), tavením elektronovým paprskem (EBM) a klasickým odléváním. Mikrostruktura výrobků, která je závislá na rychlosti chlazení, ovlivňuje jejich pevnost v tahu a mikro-tvrдость. Pokud se materiál zchladí rychle, jako u selektivního laserového spékání, vede to k tvrdší martenzitické fázi. Naopak u tavení elektronovým paprskem je chlazení pomalejší a získaná martenzitická fáze je měkčí. Rozdílná mikrostruktura selektivního laserového spékání a tavení elektronovým paprskem vede k rozdílným fyzikálním vlastnostem výrobků [12].

## 2.5 Kloubní náhrady

Nejčastěji nahrazovanými klouby je kolenní a kyčelní kloub (Obrázek 7). Pacienti s kloubními implantáty nepociťují bolest při pohybu a samotný pohyb už není tak omezený, jako s původním, poškozeným kloubem. V oblasti kloubních náhrad se zdokonaluje nejen postup provádění, ale inovují se i materiály. Při vývoji materiálu se hlavně snaží o to, aby daný implantát vydržel v těle co nejdéle a v co nejlepším stavu. Pokud začne implantát selhávat, musí pacient na reoperaci. Při reoperaci, která je na výměnu složitější, než první náhrada kloubu, se používají vysoce porézní kovy. První implantát totiž většinou poškodí vlastní povrch kosti a přijmutí nového implantátu je pro vlastní kost těžší. Implantáty z vysoce porézních kovů tento problém eliminují. Dokážou se krásně napojit na vlastní kost, což kosti umožní se spojit s implantátem a výsledkem je delší životnost implantátu. Není pravda, že na výměnu kloubů podstupují jen staří lidé. Čím dál tím více se nahrazují klouby u mladých a aktivních pacientů, u kterých je potřeba zaručit, že budou moci dále aktivně a bez omezení žít [17].



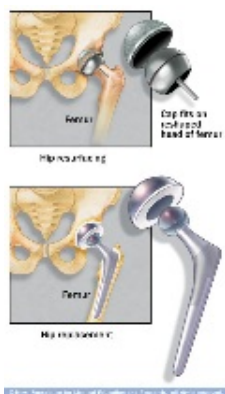
Obrázek 7 - Popis kyčelního implantátu

(\*překlad: acetabular component = acetabula, femoral head = femorální hlava, femoral stem = stehenní část, plastic liner = plastová vložka)

Co se týče totální endoprotézy kyčle neboli náhrady kyčelního kloubu, je možné buď nahradit celý kloub, anebo pouze jeho povrch, což se nazývá hip resurfacing (Obrázek 8 a 9).



Obrázek 8 - Ukázka rozdílu mezi úplnou výměnou kyčelního kloubu a hip resurfacing



Obrázek 9 - Ukázka rozdílu mezi úplnou výměnou kyčelního kloubu a hip resurfacing  
Existuje několik typů výměny kyčle a lékař vždy zvolí vhodnou variantu s ohledem ke stavu pacienta. Existuje tedy cementová náhrada, necementová náhrada, hybridní náhrada a hip resurfacing. Cementová náhrada je typ kyčelní náhrady, kdy je dřík s hlavičkou vsunut do stehenní kosti (=femur) a jamka, která je vytvořena z polymerní látky (=acetabulum), spojena a zajištěna tzv. kostním cementem.

Hlavička se v současné době vyrábí ze slitiny kobalt-chrom nebo keramiky. Tento typ totální endoprotézy není vhodný pro mladé a aktivní pacienty, neboť se v průběhu let ukázalo, že v intervalu 10-15 let dochází k uvolnění jamky. Necementovaná náhrada je dnes velice používaná, protože není potřeba kostního cementu. Povrch kovového implantátu je speciálně upraven tak, aby do něj mohla kost prorůst. Kost tedy musí být pečlivě a přesně upravena, neboť bude implantát v těsném kontaktu s kostí. Tento typ náhrady má delší životnost a je tak vhodný i pro mladší pacienty. Hybridní náhrada je typ totální endoprotézy kyčle, kdy je jeden díl připevněn bez cementu (většinou jamka) a druhý díl připevněn cementem (většinou dřík). Hip resurfacing je relativně nová a oblíbená metoda u které se předpokládá dlouhá až doživotní funkce. Díky této metodě je implantát, co se týče konstrukce, anatomicky a biomechanicky velice podobný zdravému kyčelnímu kloubu. Tento typ endoprotézy lékaři volí, pokud nejsou potřeba velké anatomické změny v oblasti kyčelního kloubu a pokud je zde velká pravděpodobnost předčasného mechanického selhání implantátu [18].

### **3 Zlato**

Zlato je kujný, ušlechtilý kov, tepelný a elektrický vodič. Díky kubické plošně centrované krystalové mřížce je neuvěřitelně tvárný a tepáním mohou vzniknout zlaté fólie tlusté jen pár mikrometrů. V praxi se používají spíše slitiny zlata, neboť čisté zlato snadno podléhá mechanický vlivům a opotřebení. Vznikají tedy slitiny zlata se stříbrem, mědí, niklem a platinou. Zlato není sice mechanicky odolné, ale je jeden z chemicky nejodolnějších kovů. Nereaguje se vzdušným kyslíkem, takže je odolný vůči korozi, je odolný vůči agresivnímu prostředí dutiny ústní a odolává agresivním chemikáliím. Dříve se využívalo hlavně v zubním lékařství, k výrobě omlazujících pleťových masek nebo léčbě alkoholismu. Zlatu se dostalo patřičné pozornosti až v posledních letech, neboť naše znalosti o nanotechnologiích jsou na vyšší úrovni, lépe chápeme jak zacházet s materiály v nano měřítku. Bylo zjištěno, že zlato lze použít k léčbě a diagnóze nemocí, například artritidy nebo rakoviny. Vědci zkoumají to, jak lépe zapojit jedinečné vlastnosti zlata do moderní medicíny. Důležitým faktorem pro použití zlatých nanočástic (AuNP) v biomedicíně, je jejich schopnost vytvářet pevné vazby mezi funkční skupinou a povrchem zlaté nanočástice. Aby zlaté nanočástice mohly být použity v biomedicíně, musí být stabilní v biologickém prostředí a mít velkou iontovou sílu. Pevnost vazby dále určuje funkčnost zlatých nanočástic. V biomedicínských aplikacích jsou často používány thioly, které jsou schopny adsorpce na nanočástice až po dobu 35 dní. Specifickým příkladem thiolu je polyethylenglykol obsahující thiolovou skupinu (PEG-SH) [8,19,20,21].

### 3.1 Vlastnosti a složení zlatých slitin

Spojením zlata s jiným prvkem za vzniku slitiny se dá podstatně měnit barva zlata. Přídavkem stříbra se žluté zbarvení mění na žlutozelené až na bílé. Přídavkem mědi zlato zčervená. Slitina niklu se zlatem se nazývá bílé zlato. Vyšší pevnost zlata propůjčuje stříbro, měď a zinek. Slitiny používané ve stomatologii mají podobné složení jako ty, které se používají ve šperkařství. Navíc se do těchto slitin přidává platina nebo paladium, které zvyšují odolnost vůči korozi v dutině ústní. Tabulka 6 zobrazuje vlastnosti zlata [10,22].

Tabulka 6 - Vlastnosti zlata [20]

	Krystalová struktura	Pevnost v tahu [MPa]	Prodloužení na 50 mm [%]	Tvrdość HV [N]	Youngův modul pružnosti [GPa]
Zlato	Fcc	207-221	4	55-60	77

### 3.2 Toxikologie částic zlata

Cytotoxicitu zlatých nanočástic ovlivňuje velikost a tvar nanočástic. Zlaté nanočástice větší jak 10 nm toxicitu nevykazují, avšak zlaté nanočástice menší jak 2 nm jsou cytotoxické k buněčným liniím. Testovala se cytotoxicita ve vodě rozpustných zlatých nanočástic o velikosti 0,8-15nm a jejich působení na různé druhy rakovinových buněk. Výsledkem bylo zjištění, že 1,4 nm velké zlaté nanočástice jsou srovnatelně toxické jako cytostatikum Cysplatina, což je lék k léčbě nádorových onemocnění. Toxicita zlatých nanočástic závisí na síle a typu navázaných ligandů. Například cetylmonium bromid (CTAB), který se používá při výrobě zlatých nanotyčinek, působí toxicky na buňky děložního čípku [21].

### 3.3 Slitiny zlata

Zlato se využívá ve stomatologii, protože je to pevný biokompatibilní kov, je korozivzdorný a dá se snadno opracovat. Konkrétněji se používají slitiny zlato-stříbro-měď (Au-Ag-Cu), které jsou kujné, dobře slévateľné a odolné vůči korozi. Podle obsahu zlata ve slitinách a způsobu zpracování se slitiny zlata dělí do 4 skupin. Vlastnosti jednotlivých slitin zlata jsou zobrazeny v Tabulce 7. [22]

Tabulka 7 - Vlastnosti jednotlivých zlatých slitin [23]

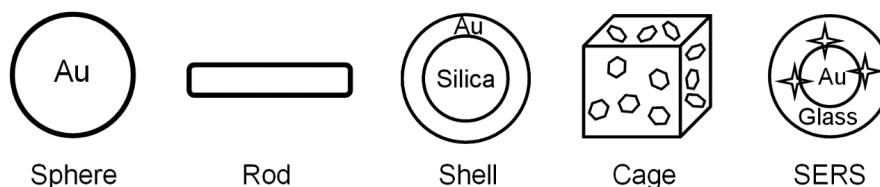
TYP	Obsah Au [%]	Obsah Ag [%]	Obsah Cu [%]	Mez kluzu [MPa]	Prodloužení [%]	Zkouška tvrdosti – HV [N]
I.	80,2-95,8	2,4-12	1,6-6,2	80	>18	50-90
II.	73-83	6,9-14,5	5,8-10,5	180	>12	90-120
III.	71-79,8	5,2-13,4	7,1-12,6	240	>12	120-150
IV.	62,4-71,9	8,0-17,4	8,6-15,4	300	>10	>150

První typ slitiny je měkčený, obsahuje nejvíce zlata a využívá se k výrobě inlají, druhý typ je také měkčený a používá se k výrobě korunek. Třetí typ se využívá k výrobě můstků a poslední čtvrtý typ pro výrobu spon, zubních náhrad a můstků [23].

### 3.3.1 Zlaté nanočástice

Vědci volí nanočástice zlata, neboť jsou používány už několik staletí a vědí tedy, jak se chovají v různých situacích, že jsou biokompatibilní a netoxické. Dále proto, že se syntetizují několika levnými, spolehlivými a bezpečnými metodami. A v neposlední řadě díky jejich vysoké reaktivitě, způsobené záporným nábojem, reagují s thiolovou/amino skupinou na molekulách jako je DNA, proteiny a enzymy [24].

Existují různé druhy zlatých nanočástic, jako jsou zlaté nanokuličky, zlaté nanotyčinky, zlaté nanoskořápky, zlaté nanoklece a nanočástice SERS (surface-enhanced Raman spectroscopy = povrchem zesílená Ramanova spektroskopie), které se liší svým tvarem, velikostí a fyzikálními vlastnostmi. Zlaté nanokuličky jsou známé také pod názvem koloidní zlato. Zlaté nanotyčinky se syntetizují metodou postupného růstu ze zárodku. Zlaté nanoskořápky jsou vlastně křemičité nebo polymerní kuličky, které se potahují zlatými skořápkami. Zlaté nanoklece se syntetizují galvanickou reakcí mezi nanočásticemi stříbra a vodným roztokem kyseliny chlorzlatité. Většinou se SERS nanočástice skládají ze zlatého jádra obaleného Ramanovou aktivní molekulovou vrstvou a křemičitým povlakem či thiolovaným polyethylenglykolem. Ukázky jednotlivých typů zlat jsou zobrazeny na Obrázku 10 [21,25].



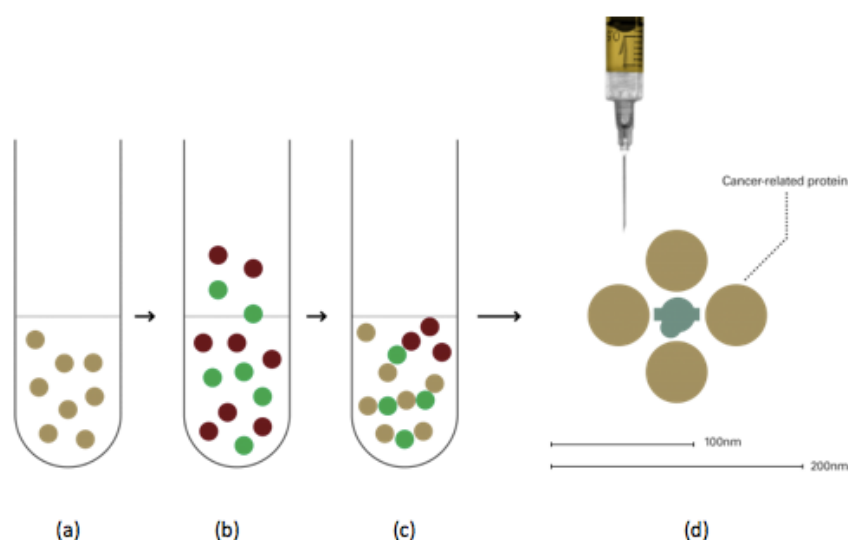
Obrázek 10 - Ukázka jednotlivých typů zlatých nanočástic [25]

(\* Sphere = kulička, Rod = tyčinka, Shell = skořápka, Cage = klec, SERS = surface-enhanced Raman spectroscopy = povrchem zesílená Ramanova spektroskopie)

### 3.3.2 Diagnóza nemocí

Pomocí zlatých nanočástic je v dnešní době možné diagnostikovat HIV/AIDS (virus lidské imunitní nedostatečnosti/syndrom získaného selhání imunity), malárii či rakovinu a mnoho dalších nemocí. Zlaté nanočástice jsou hlavní složkou rychlých diagnostických testů tzv. RDTs (Rapid Diagnostic Tests). RDTs jsou velmi jednoduché, spolehlivé a dají se s ním rychle diagnostikovat velký počet vzorků kdekoliv ve světě, protože nevyžadují žádné speciální a drahé vybavení. Příkladem jsou rychlé diagnostické testy na detekci malárie, kdy kapka krve nanesená na testovací proužek odhalí, zda je pacient postižen malárií.

Nanočástice zlata změjí svou barvu a tím se změjí i barva testovacího proužku. Virus lidské imunitní nedostatečnosti (HIV/AIDS) se dá detekovat zlatými nanočásticemi dříve než pacienta postihnou zdravotní potíže a projeví se příznaky nemoci. Experimentální technikou se dá zachytit nemoc i za nízké koncentrace určité molekuly. Rakovinu je velmi těžké zachytit a začít léčit v raném stádiu nemoci, neboť se projevuje jen pár symptomy. Většina testů k detekci rakoviny jsou velmi drahé a ne vždy 100% účinné. Vědci z Floridské univerzity pracují na testu, který by dokázal jednoznačně detekovat přítomnost rakoviny u pacienta. Na Obrázku 11 je popsán postup detekce, kdy se do roztoku se zlatými nanočásticemi (a) přidá vzorek pacientovi krve (b), vzorek je inkubován a analyzován (c). Pokud je pacient postižen rakovinou, měly by se nanočástice zlata shlukovat (d). Shluk nanočástic je poté detekován analýzou [19].



Obrázek 11 - Popis detekce rakovinových buněk pomocí zlatých nanočástic [19]

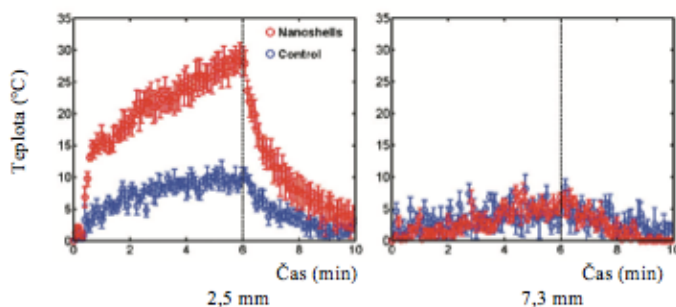
### 3.3.3 Léčba rakoviny a jiných nemocí pomocí zlatých nanočástic

Ve 21. století se vědci soustředí na využití nanočástic zlata v inovativní medicíně, v lékařské technice, která umožňuje aplikaci očkování do těla bez jehel. Hlavním a nejperspektivnějším cílem je léčba rakoviny. Léčba rakoviny je obtížná v tom, že léky a chemoterapie, které likvidují rakovinotvorné buňky zároveň ničí i zdravé buňky. Pomocí určité nanotechnologie by mohlo být možné zbavit tělo pouze rakovinových buněk [19].

Začátek 21. století odkrývá nové technologie a medicínské postupy při detekci a léčbě rakoviny. Rakovina a její léčba pomocí nanotechnologie je průlomový poznatek, který by mohl pomoci k vytvoření nástrojů pro rozpoznání rakoviny, k dopravě léků do nemocných buněk, k léčbě rakoviny či dokonce k léčbě poškozených buněk. Zlaté nanočástice dokáží kontrastně odlišit nádorové buňky od zdravých buněk při zobrazovacích metodách. Léčba rakoviny pomocí nanotechnologie slibuje lepší a snazší transport léků, nižší dávky léků a nižší toxicitu.

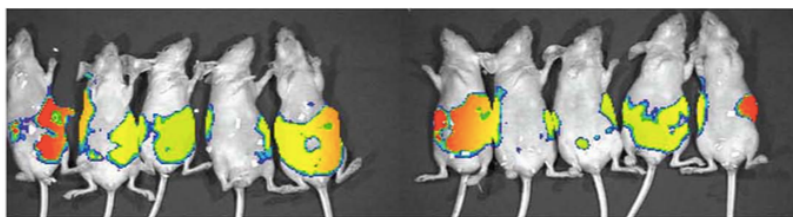


Pokud se bavíme o nanotechnologiích, nanočástice mají velikost 1 – 100 nm a menší. Pro lepší představu velikost proteinů je 1–20 nm, průměr DNA je 2 nm, tloušťka buněčných membrán je 6-10 nm. A právě speciálně upravený povrch a velikost nanočástic (100x až 1000x menší než lidské buňky) jsou tím hlavním důvodem, že jsou schopny vniknout do nádoru a specificky působit jen na nádorové buňky. Zlaté nanočástice na sebe navážou protilátky a následně se připojí na rakovinné buňky. Poté se na rakovinné buňky, s navázanými zlatými nanočásticemi, selektivně působí infračerveným laserem a tím se odstraňují. Jakýkoliv biologický pochod v lidském těle, včetně rakoviny, se odehrává v nanoměřítku, tak jediné léky ve stejné velikosti mohou tyto pochody ovlivňovat. Experimentální výzkum prokázal, že fototerapií lze ničit nádorové a rakovinné buňky. Pomocí laserových pulsů s vhodnou vlnovou délkou lze ozařovat zlaté nanočástice (nanokuličky, nanoskořápky, nanotyčinky a další) a zabíjet tak bakterie a rakovinné buňky. Testování *in vivo* ukázalo, že nízké dávky NIR světla působící přes zlaté nanočástice výrazně zvýšily průměrnou teplotu, která byla schopna ireverzibilního poškození tkáně. Stejný pokus, avšak bez účasti zlatých nanočástic, ukázal nízkou průměrnou teplotu a žádné poškození tkáně. Princip je zobrazen na Obrázku 12 [24].



Obrázek 12 - Obrázek ukazuje časové diagramy maximální změny teploty NIR-ozařovaných nádorů (červená linie je s AuNP, modrá linie bez AuNP) v hloubkách 2,5 mm a 7,3 mm pod povrchem tkáně [24]

Dalším výzkum pracoval s nanočásticemi, které byly potaženy vrstvou polyethylenglykolu s absorpcí v oblasti NIR. Tyto nanočástice byly intravenózně zavedeny do myši s nádorem (Obrázek 13). Po několika měsících byly tumory odstraněny a myši vyléčeny působením NIR laseru přes zlaté nanočástice. Stejný pokus prováděný NIR laserem bez injekce zlatých nanočástic ukázal kontinuální růst nádoru. [24]



Obrázek 13 - Kontrastní zobrazení nádorových buněk na myši [24]

Společnost CytImmune vyvinula metodu, která pomocí zlatých nanočástic dopravuje lék přímo do tumoru a okolní tkáň je poškozena pouze minimálně. Tato metoda zatím prošla 1. fází klinického zkoušení a bude dál testována. Společnost Nanospectra vyvinula technologii k léčbě rakoviny, kde vytvořila nanoskořápky, které mají jádro z oxidu křemičitého a jsou obaleny zlatem. Tyto nanoskořápky se zahřívají, pokud na ně působí laserové záření o určité frekvenci. Nanoskořápky se tedy aplikují do nádoru a působením laseru se zahřívají a ničí nádorové buňky teplem. Dalším z terapeutických účinků zlata je léčba revmatoidní artritidy, juvenilní revmatoidní artritidy a psoriatické artritidy. Artritida, lidověji řečeno revma, je zánětlivé onemocnění kloubů. Jedná se o autoimunitní onemocnění a může postihnout jakýkoliv kloub v těle. Většinou se k léčbě používají nesteroidní antirevmatika. Je zkoumána možnost použití stejného principu pro cílený přenos léků do místa poškozeného artritidou, jako je tomu u specifické dodávky léčiv do tumoru. Už od roku 1985 se používá lék Auranofin k léčbě artritidy, ale studie z roku 2012 prokazují, že by se s ním mohly léčit nemoci typické pro rozvojové země, například úplavice. Zkoumá se i účinek Auranofinu při léčbě leukémie [19,27].

## **4 Kobalt**

Kobalt je feromagnetický kov, který se v závislosti na teplotě vyskytuje ve 2 alotropických modifikacích  $\alpha$  a  $\beta$ . Využívá se jako legující prvek, v chemickém průmyslu, v lékařství, v elektrotechnice jako magnetická slitina. Slitiny na bázi kobaltu – chromu – wolframu – uhlíku (Co-Cr-W-C) jsou velice tvrdé a používají se na výrobu nástrojů, ventilů a ložisek. Dále slitina Vitalium (CoCr27Mo5Ni3) je odolná vůči silně agresivnímu chemickému prostředí a vysokým teplotám [8].

### **4.1 Slitiny kobaltu**

Pro medicíně aplikace se v současné době používají především 2 typy kobaltových slitin, a to slitina z kobaltu-chromu-molybdenu (CoCrMo) (ASTM F75 a F76) a kobaltu-niklu-chromu-molybdenu (CoNiCrMo) (F562). Slitina CoNiCrMo obsahuje 25 až 37 % niklu, který sice zvyšuje odolnost vůči korozi, ale zvyšuje také toxicitu a imunogenní reakci na nikl. Slitina z kobaltu-niklu-chromu není vhodná pro kloubní implantáty, kvůli snadnému opotřebení. Slitiny kobaltu jsou citlivé na zpevňovací procesy (work-hardening) při pokojové teplotě, a tak jsou většinou odlévány. Novější slitiny kobaltu jsou pozměněny v tom smyslu, že složení zůstává stejné, ale způsob zpracování je odlišný. Výsledkem jsou lepší vlastnosti slitiny v samotné mikrostruktuře. Dále je snaha u nových kobaltových slitin nepoužívat nikl, který je toxický a snížit obsah uhlíku, který zhoršuje mechanické vlastnosti [10].

## 4.2 Vlastnosti a složení kobaltových slitin

Slitiny typu kobalt-chrom-molybden (CoCrMo) jsou ty nejsilnější, nejpevnější a nejodolnější proti únavě. Fyzikální vlastnosti slitin kobaltu jsou uvedeny v Tabulce 8. Všechny tyto vynikající vlastnosti mohou být ovlivněny a znehodnoceny konečnými úpravami. Například spékání porézních povlaků na stehenní části implantátu (stem), který je vyroben z CoCrMo, způsobuje to, že únavová pevnost slitiny se může snížit až z 200-250 MPa na 150 MPa po zahřátí a žihání implantátu na 1225 ° C [10].

Tabulka 8 - Fyzikální vlastnosti slitin kobaltu [10]

Co-Cr slitina	Norma ASTM	Modul pružnosti [GPa]	Tvrdość [HVN]	Pevnost [MPa]	Únavová pevnost [MPa]	Mez kluzu [MPa]
CoCrMo	F75	210-253	300-400	655-1277t	207-950	448-841
Vitallium W	F90	210	300-400	1896t	576-1220	448-1606

(\*Co-Cr = kobalt-chrom, CoCrMo = kobalt-chrom-molybden, Vitallium W = 65hm.% kobaltu, 30hm.% chromu a 5hm.% molybdenu)

## 5 Polymerní materiály v medicíně

Polymery mají v medicíně jako biomateriály velmi důležitou roli. Používají se ve farmaceutickém průmyslu k potahování tablet, k výrobě transdermálních náplastí, kontaktních čoček, ledvinové dialýze, implantátům, kardiostimulátorům a další. Aplikace polymerních biomateriálů jsou uvedeny v Tabulce 9. Biologicky rozložitelné polymery jsou atraktivními materiály pro medicínální aplikace. Prvním využitím biologicky rozložitelných polymerů bylo vytvoření resorpčních stehů. Dnešní poznatky o těchto materiálech jsou na vysoké úrovni, ví se jak polymery přizpůsobit specifickým aplikacím a tudíž je nežádoucí reakce organismu minimální [34].

Tabulka 9 - Aplikace polymerních biomateriálů [36]

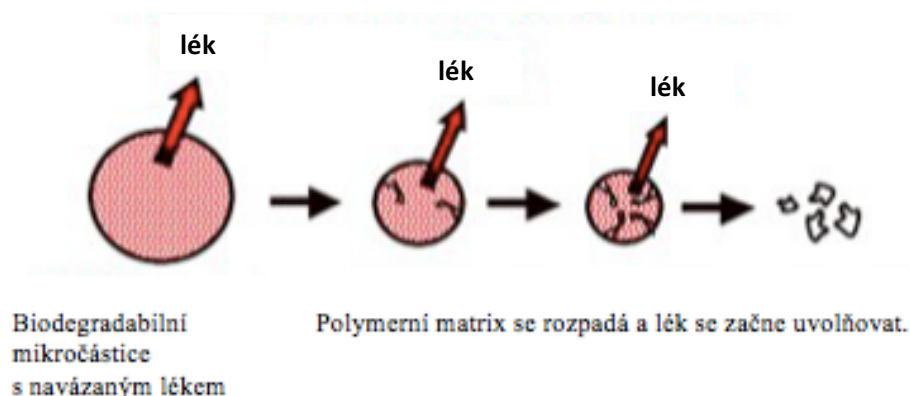
Polymer	Aplikace
Polydimethylsiloxan (PDMS)	Srdeční pumpy, katétry
Polyglykolová kyselina (PGA), Polymléčná kyselina (PLA)	Podávání léků
Polytetrafluorethylen (PTFE)	Srdeční pumpy, cévní štěpy, oprava nervů
Polyethylen (PE)	Katétry, kyčelní implantát
Polymethylmetakrylát (PMMA)	Fixace zlomenin
Celofán (modifikovaná celulóza)	Membrána pro dialýzu

Své zastoupení mají v medicínálních aplikacích syntetické i přírodní polymery. Musí být buď hydrolyticky nebo enzymaticky rozložitelné. Přírodní polymery podléhají enzymatické degradaci. Mezi výhody přírodních polymerů oproti syntetickým patří bioaktivita, schopnost vytvářet vazbu receptor-ligand s buňkami a schopnost vnímat proteolýzu. Oproti tomu nevýhodami jsou silné imunitní odpovědi a přenos nemocí. Syntetické polymery většinou podléhají hydrolytické degradaci, při které dochází ke snížení molekulové hmotnosti implantátu. Disponují biologicky inertní povahou, jejich vlastnosti se mohou upravovat a tak jsou vhodné pro jakéhokoliv pacienta. Používají se jako nosiče léčiv, v tkáňovém inženýrství jako „scaffolds“ a nebo jako šicí materiál. Mezi syntetické polymery patří polylaktidy, které se používají k fixaci kostí a stehů, polyestery používané jako biodegradabilní šicí materiál a dále hydrogely používané jako obvazy na rány. U vývoje, ale i syntézy hydrolyticky biodegradabilních polymerů připadají v úvahu dva možné procesy. Prvním je neřetězová neboli kroková kondenzace, která se využívá při výrobě a vývoji polyanhydridů, polyurethanů a dalších. Druhým je řetězová neboli adiční syntéza využívající reakce s otevřením kruhu molekul. Tento proces výroby a vývoje je využíván u poly- $\alpha$ -esterů [29,30].

Přírodními polymery jsou kolagen a alginát. Kolagen používaný k vývoji umělé kůže, opravám kůže a periferních nervů a alginát používaný jako obvazový materiál a dentální otiskovací materiál. Mezi výhody syntetických polymerních materiálů oproti přírodním patří vysoká flexibilita, neboť díky výrobním metodám (tváření, vytlačování) lze syntetické polymery vytvarovat do reprodukovatelných tvarů a velikostí; degradace syntetických polymerů se dá korigovat a upravovat. Další výhodou je fakt, že molekulová hmotnost, hydrofobicita a další vlastnosti se dají upravovat podle potřeby; menší schopnost vyvolávat imunitní reakci, vytvářet protilátky a působit jako antigen a nakonec univerzální použití a přizpůsobivost vlastností následné aplikaci. Naopak mezi výhody přírodních polymerních materiálů oproti syntetickým patří to, že přírodní povrch představuje lepší podklad pro uchycení buněk a jejich diferenciaci a dostatek buněk k buněčné signalizaci [30].

Biodegradabilní polymery podléhají biodegradaci, což je proces odbourávání biodegradabilních polymerů v těle (Obrázek 14). Závisí na krystalitě, mobilitě řetězců, degradačním médiu, orientaci molekul, poměru povrch:objem, chemickém složení, tvaru, molekulové hmotnosti, hydrofilitě, hydrofobitě, obsahu nečistot, porozitě, povrchové struktuře a hmotnosti. Biodegradabilní polymery začaly postupem času nahrazovat neabsorbovatelné polymery, u kterých je po zahojení tkáně potřeba fixační materiál chirurgicky odstranit. S použitím biologicky odstranitelných materiálů není nutná operace po zahojení tkáně.

V principu absorbovatelné (degradabilní) polymery fungují tak, že díky své vlastnosti degradovat se regulovatelnou rychlostí, mohou vlastní buňky lidského těla nahradit polymerovou maticí a vytvořit novou tkáň. Absorbovatelné polymery se formují do vláknitých sítí, porézních matic nebo hydrogelů. Například polyglykol a poly-L-mléčná kyselina podléhají hydrolytické degradaci, která v těle probíhá od 6 měsíců po několik let, podle toho jaká je jejich počáteční molekulová hmotnost a krystalinita [30,34].



Obrázek 14 - Biodegradabilní mikročástice uvolňující svým rozpadem lék

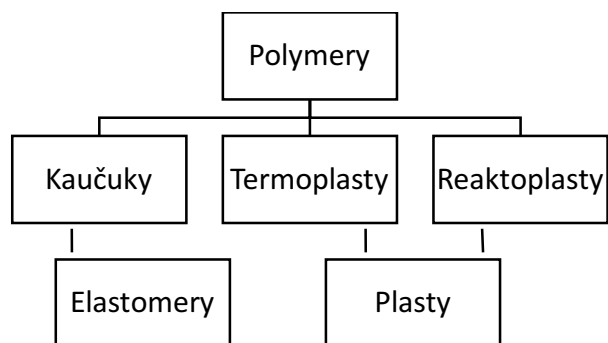
Šest konstrukčních kritérií pro výrobu biodegradabilních polymerů ustanovuje, že materiál musí být pórovitý, aby umožňoval buněčnou adhezi, růst buněk a nesmí vykazovat žádné toxické, alergické či zánětlivé reakce organismu. Polymer musí být reprodukovatelný do 3D modelu, plocha povrchu musí být flexibilní a musí dávat prostor pro regeneraci extracelulární matrice. Fixace z biodegradabilního materiálu by se měla vstřebat poté, co už splnila svůj účel a degradace fixace by měla započít okamžitě po zahojení tkáně. Pro funkčnost biodegradabilních polymerů je důležitá jak jejich interakce s buňkami, tak to jak dlouho bude trvat mechanické zatížení [28].

Jednoznačnou výhodou biodegradabilních polymerních materiálů oproti neabsorbovatelným polymerním materiálům je minimální riziko infekce; flexibilnější použití, jelikož se mohou upravovat jejich mechanické vlastnosti, pórovitost, rychlost degradace a konstrukce polymeru se může změnit tak, aby se léky, hormony, živiny navázané na polymer uvolňovaly už v průběhu rozpadu polymeru. Především odpadá nutnost chirurgického odstranění implantátu, což je výhodné jak pro pacienta, tak z ekonomického hlediska [28].

## 5.1 Obecná charakteristika polymerů

Polymery jsou chemické makromolekulární látky. Jsou složené z velkého počtu atomů a spojené chemickými vazbami do dlouhých makromolekulárních řetězců. Makromolekulární řetězce mohou být lineární, rozvětvené nebo zesíťované.

Tyto dlouhé řetězce obsahují atomy uhlíku, vodíku, kyslíku, často i jiné prvky jako je dusík, chlor, fluor a další. Řetězce se skládají z monomerních jednotek (tzv. mery), které se pravidelně opakují. Počet merů v řetězci se značí písmenem  $n$  a udává polymerační stupeň, který má hodnotu 10 až  $10^6$ . Za normálních teplot a v konečném stavu produktu jsou v pevném stavu. Při zpracování, za určitých teplot a tlaků, jsou i kapalné. Polymery se vyrábějí 3 způsoby, a to polymerací, polyadící a polykondenzací. Klasifikace polymerů z hlediska jejich chování za běžné teploty je zobrazena na Obrázku 15 [31].



Obrázek 15 - Klasifikace polymerů z hlediska jejich chování za běžné teploty [31]

Celkově se vlastnosti polymerů odvíjejí od jejich chemického složení, molekulové hmotnosti a fázovém stavu. Molekulová hmotnost je důležitá pro určení mechanických vlastností polymeru, například aby byl polymer mechanicky pevný, musí být jeho polymerační stupeň  $n$  alespoň 40 až 80. Čím větší počet merů v řetězci, tím je vyšší mechanická pevnost polymeru [31].

Polymery se podle způsobu vzniku dělí na přírodní a syntetické. V Tabulce 10 jsou zaznamenány příklady přírodních a syntetických polymerů. Absorbovatelné neboli biodegradabilní polymery mohou být jak přírodní, tak syntetické [30,31].

Tabulka 10 - Ukázka přírodních a syntetických polymerů [31]

Přírodní polymery	Syntetické polymery
Přírodní kaučuk	Termoplasty (PE, PVC a další)
Polysacharidy (celulóza, škrob)	Reaktoplasty (novolaky, rezoly, amino/epoxidové/silikonové pryskyřice)
Bílkoviny	Syntetické kaučuky

(\*překlad: PE – polyethylen, PVC – polyvinylchlorid)

## 5.2 Toxicita polymerních materiálů

Testování toxicity polymerních materiálů probíhá podobně jako u testování léčiv, neboť stejně jako léky, tak i biodegradabilní materiály v těle přetrvávají jen určitou dobu a při rozpadu uvolňují určité látky. Testování prokázalo, že buňky z různých tkání reagují na toxické látky stejně. Akutní toxicita může být způsobena nevhodnou přípravou nebo zpracováním, různými aditivami jako jsou barviva, změkčovadla, UV absorbenty a další. Tyto faktory způsobující akutní toxicitu se dají různými obměnami odstranit. Dalším faktorem ovlivňujícím interakci polymeru s tkání je místo aplikace implantátu. To stejné platí i pro rozdílný věk, pohlaví, zdravotní stav a fyzickou kondici pacienta. V neposlední řadě se musí testovat konečný výrobek na toxicitu, jelikož to, že byl původní materiál netoxický, neznamená, že bude netoxický i po zpracování. Při zpracování na polymer působí teplo a chemikálie a při sterilizaci vysokoenergetické záření. Tyto procesy mohou přetvořit netoxický materiál na toxický. Například vysoká teplota při zpracování způsobuje vznik monomerů, dimerů či oligomerů, zhoršuje vlastnosti a životnost výrobku. Radiační záření pro sterilizaci výrobku způsobuje štěpení řetězce, naopak gama záření může způsobit zesítnění polymeru a tím změnit jeho vlastnosti. Nevhodné látky pro sterilizaci výrobku mohou způsobit nekrózu tkání (plynný formaldehyd, glutaraldehyd). Karcinogenita způsobená polymerními implantáty zatím nebyla zjištěna. Krátkodobé studie neprokázaly karcinogenní působení a pro potvrzení stejného stanoviska i pro dlouhodobé studie nejsou dostatečné informace, neboť se polymerní implantáty nepoužívají tak dlouho. Experimentální testování toxicity se provádí pomocí histologického hodnocení. V průběhu testu se analyzuje odebraná tkáň s implantovaným materiálem, která je vyjmuta v různých časových intervalech. Poté se mikroskopicky zkoumají tenké části tkáně s implantátem. Zaznamenávají se buňky, které napadají a obklopují implantát. Tyto poznatky dokreslují celkový obraz toxicity materiálu [33].

## 5.3 Alifatické polyestery

Skupina alifatických polyesterů se řadí mezi termoplastické polymery se slabými esterovými vazbami. Jako jediné mají vysokou molekulovou hmotnost a jsou biodegradabilní. Fyzikální vlastnosti vybraných polymerů jsou zobrazeny v Tabulce 11.

Tabulka 11 - Fyzikální vlastnosti vybraných polymerů [29,30]

Polymer	Krystalinita (%)	Prodloužení při přetržení (%)	Pevnost v tahu (MPa)	Teplota tání (°C)	Skelný přechod (°C)	Modul pružnosti (GPa)
PGA	45-55	-	-	220-225	35-40	12,5
PLA	-	30,7	32,22	-	63,8	-
PLLA	37	85-105	45-70	170-180	55-65	4,8

(\*PGA = polyglykolová kyselina, PLA = polymléčná kyselina, PLLA = poly L-mléčná kyselina)

Kyselina polyglykolová (PGA) je jednoduchý, hydrofilní, vysoce krystalický, v organických rozpouštědlech málo rozpustný polyester, který se vyrábí polymerací glykolidu. Přípravuje se z glykolidu (Obrázek 16a) adicí a otevřením kruhu (Obrázek 16b). Vyniká mechanickými vlastnostmi, ale v medicíně moc velké využití nemá. Problémem je jeho nízká rozpustnost a tendence k rychlé degradaci, díky vysoké krystalinitě. Vytvořili se tedy kopolymery s glykolidem, které se používají pro medicínální aplikace více. Z kyseliny polyglykolové se velice snadno vytvářejí vlákna a proto nachází největší uplatnění při výrobě biodegradabilních stehů. Biodegradace polyglykolové kyseliny probíhá přibližně 1 až 2 měsíce a rozkládá se na glycin, který se vylučuje močí, nebo na CO<sub>2</sub> a vodu [29,30,34].



Obrázek 16 - Struktura glykolidu (a) a polyglykolidu (b) [29]

Kyselina polymléčná (PLA) je v medicínálních aplikacích často používaným polymerním materiálem, díky svým mechanickým vlastnostem. Přípravuje se z laktidu (Obrázek 17a) adicí a otevřením kruhu (Obrázek 17b). Existuje ve 2 aktivních optických formách, a to L-laktid a D-laktid. Používají se jako biodegradabilní stehy, jako tyčinky pro fixaci kostí a jeho amorfni forma jako nosič léčiv.



Obrázek 17 - Struktura laktidu (a) a polylaktidu (b) [29]

Vytvořením kopolymeru PLLA (poly-L-Lactid acid = kyselina poly-L-mléčná) vznikne racemizací mechanicky odolnější a lepší materiál. Kyselina polymléčná má na sobě navázané methylové skupiny, které způsobují hydrofobní charakter látky a také je odolnější vůči hydrolyze vazeb, než ostatní polymerní látky. Její mechanické vlastnosti se upravují různým poměrem enantiomerů D/L. Rychlost degradace je nižší než u polyglykolové kyseliny a závisí na krystalinitě, ale dá se upravit vytvořením kopolymeru laktidu a glykolidu za vzniku PLGA (polylaktid-co-glykolidu).



U polymléčné kyseliny probíhá *in vivo* degradace hydrolýzou esterových vazeb. Polyglykolová kyselina a polyglykolidy se postupně rozpadají až na kyselinu mléčnou, resp. glykolovou, dále metabolickými procesy na CO<sub>2</sub>, který vydechujeme [30].

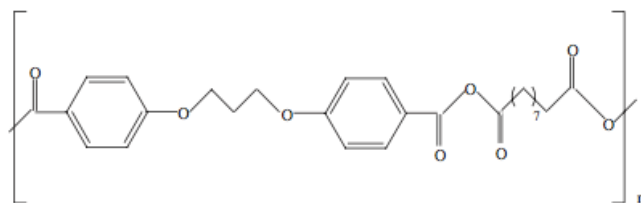
Kyselina poly-L-mléčná se liší od kyseliny polymléčné mechanickými vlastnostmi i časovým průběhem degradace. Disponuje vysokým modulem pružnosti a tak byla zkoumána především pro fixační a ortopedické přístroje. Vlákna kyseliny poly-L-mléčné byla zkoumána pro vytvoření dlouhodobých krevních cév. V těle se rozkládá velice pomalu, horizont 2 až 5 let [29,30,34].

## 5.4 Polyurethany

Polyurethany vynikají svými fyzikálními a chemickými vlastnostmi, jsou velmi přizpůsobivé a dají se použít v širokém spektru aplikací, jako jsou povlaky, lepidla, vlákna, pěny, ale i jako dlouhodobé medicínské implantáty, jako jsou srdeční stimulatory [29,34].

## 5.5 Polyanhydridy

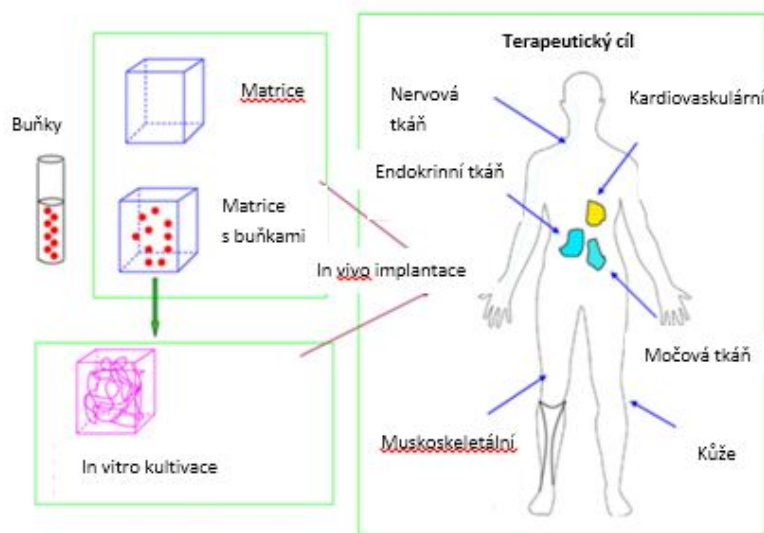
Polyanhydridy jsou skupina speciálně navržených a vyvinutých biodegradabilních látek, které se používají jako nosiče léků. Jejich struktura podléhá povrchové erozi, při které se jejich hmotnost lineárně snižuje. Mají ve svých monomerech 2 hydralyzovatelná místa. Vazby v řetězci polyanhydridů jsou jednou z nejlabilnějších kvůli anhydridovým vazbám. Doba degradace u alifatických polyanhydridů je několik dní, u aromatických mnohem déle. Mechanické vlastnosti a rychlost degradace závisí na typu monomerů. Kopolymer Poly(karboxyfenoxi)propan anhydridu s kyselinou sebakovou (PCPP-SA) (Obrázek 18) je nejvíce zkoumaným polyanhydridovým nosičem léčiv. Poly(karboxyfenoxi)propan anhydrid s kyselinou sebakovou uvolňuje léčiva v rozmezí několika dnů až let v závislosti na molekulové hmotnosti polymeru a poměru použitých komonomerů. Využívá se k transportu chemoterapeutického činidla pro léčbu rakoviny mozku [29,34].



Obrázek 18 - Struktura kopolymeru poly(karboxyfenoxi)propan anhydridu a kyseliny sebakové [29]

## 5.6 Polymery v tkáňovém inženýrství

Tkáňové inženýrství je vědní obor, který se zabývá vývojem biologicky založených náhradních tkání a orgánů. Tvorba náhradních tkání by měla pomoci vyřešit problém s nedostatkem dárců a odmítnutí implantátů kvůli imunitnímu systému pacienta. S použitím zařízení pro tvorbu nebuněčné tkáně, implantát podpoří růst stávající tkáně. S použitím buněčného zařízení se buď zvýší počet stávajících buněk, anebo se obnoví chybějící buňky. Buněčné zařízení funguje tak, že do místa aplikace implantátu dodá nové buňky. Hlavní složkou buněčného/acelulárního zařízení je absorbovatelný polymer, který se jinak může nazývat matrice, (dále „scaffold“ nebo lešení). Typ matrice je velice důležitý, neboť musí být porézní, biodegradabilní, biokompatibilní, nesmí vykazovat alergické či toxické účinky na lidské tělo a jeho mechanické vlastnosti musí být takové, aby dokázal podpořit růst nové tkáně. Průběh tkáňového inženýrství má dva různé postupy (Obrázek 19). První funguje tak, že se na matrici kultivují buňky a vytváří se nová tkáň a tato nová tkáň se následně implantuje na poškozené místo v těle. Druhý využívá *in vivo* růstu matrice v těle pacienta. Matrice samotná nebo s buňkami je implantována na poškozené místo a teprve tam dochází k růstu nové tkáně. Matrice se poté absorbuje v takovém časovém intervalu, aby se tkáň stihla zahojit a zachovala si svůj původní tvar [30,35].



Obrázek 19 - Popis tkáňového inženýrství [35]

Polymerní materiály v oblasti tkáňového inženýrství se dělí podle dvou hledisek. První hledisko je spojeno s tím, jak moc je daný materiál v *in vivo* prostředí schopen degradovat a poté se dělí na absorbovatelný a neabsorbovatelný.

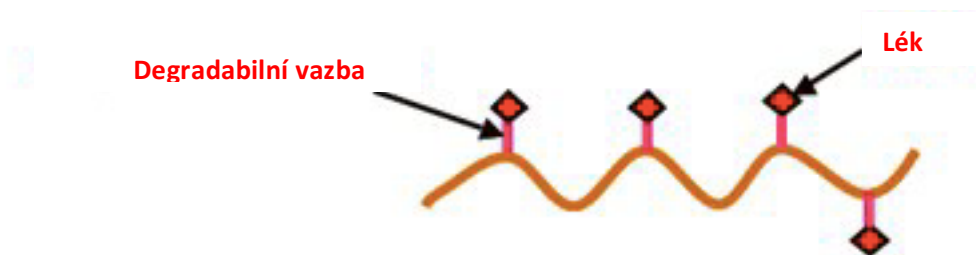
A za druhé se dělí podle typu materiálu, ze kterého je polymer vyroben na přírodní a syntetické. V praxi se používají kombinace všech těchto typů materiálu. Syntetické biopolymery používané v tkáňovém inženýrství musí vynikat svou biokompatibilitou, svými mechanickými vlastnostmi a být biodegradabilní. Jejich nedostatkem je fakt, že nejsou schopny podporovat adhezi, množení a regeneraci buněk. Oblíbené syntetické polymery a jejich použití je uvedeno v Tabulce 12 [30, 35].

Tabulka 12 - Příklady syntetických polymerů a jejich použití [35]

Polymer	Tkáňové inženýrství - oblast použití
Polyanhydrid	Kostní
Polyurethan	Kostní a vaskulární
Polyelektroaktivní materiály	Nervové
Polyfosfoester	Kostní
Poly(propylen fumarát)	Kostní
Polyesterurethan	Genitourinární

## 5.7 Polymery jako nosiče léčiv

Působení léků v lidském těle by mělo být co možná nejefektivnější. S tím souvisejí vlastnosti, jako je dlouhodobé působení léku, takže není potřeba brát lék tak často. Dále cílené působení léku na postižené místo, takže neovlivňuje a nepůsobí na zdravé buňky. Většina léků jsou nízkomolekulární sloučeniny, které z těla rychle odcházejí, špatně se rozpouštějí a jejich působení není cílené. Tyto nedostatky mohou být odstraněny, pokud se lék naváže na vodorozpustný polymerní nosič (Obrázek 20).



Obrázek 20 - Vodorozpustný polymer s navázaným lékem

Vodorozpustné polymery nejsou toxické a jsou biokompatibilní, takže mohou v krevním oběhu cirkulovat i několik dní. Takové polymery jsou schopny částečně propůjčovat své vlastnosti i látkám, které jsou na ně navázány, v tomto případě léčiva. Vazba mezi nosičem a lékem je kovalentní a musí být natolik stálá, aby vydržela v průběhu cirkulace v krvi, ale také snadno odbouratelná, aby se léčivo mohlo v určitém, chtěném místě působit. Vývoj těchto typů se soustředí na transport kancerostatik, což jsou léky, které zastavují růst nádorů [35,37].

Léky se postupně uvolňují z biodegradabilních polymerů jako je například poly ( $\alpha$ -jablečné kyselina) s volnými karboxylovými skupinami. Mohou tvořit konjugáty s léčivy pomocí esterových nebo amidových vazeb a snižovat tak nežádoucí účinky volného léčiva. Polyaminokyseliny se svou strukturou prokázaly jako vhodné nosiče pro léky na léčbu pacientů s pokročilým karcinomem plic. Biodegradabilní polymery se schopností reagovat na různé stimuly byly zkoumány jako systémy pro distribuci léků. Jiné biodegradabilní polymery reagují na změnu pH, čehož by se mohlo využívat u dodávání léčiv do gastrointestinálního traktu [35].

## 5.8 Polymery jako ortopedické implantáty

V medicíně se používá celá řada polymerů jako je polyetylen s ultra vysokou molekulovou hmotností (UHMWPE), polytetrafluorethylen (PTFE), polymethylmetakrylát (PMMA), polymléčná kyselina (PLA), polyglykolová kyselina (PGA) a další, ale pouze některé se mohou využít pro výrobu ortopedických implantátů (Obrázek 21).



Obrázek 21 - Použití PEEK pro fixaci páteře

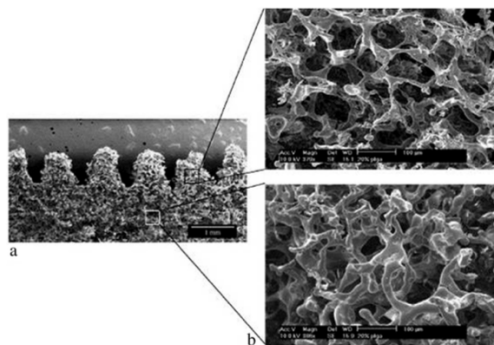
Ostatní polymery nejsou vyhovující z hlediska mechanických vlastností. Lékaři při použití ortopedických implantátů většinou volí biodegradabilní polymerní materiály. Využívají se častěji než ty z kovu nebo z biologicky nerozložitelných materiálů. Odpadá nutnost druhé operace pro odstranění implantátu a to znamená rychlejší zotavení. Z kyseliny polyglykolové, polymléčné, poly-L-mléčné a polyaryletherketonů se vyrábí čepy, šrouby a destičky pro fixaci zlomenin. Kyselina polyglykolová také pro výrobu reabsorbovatelných stehů [35,36].

Polyaryletherketony (PAEK) jsou skupinou polymerů používaných pro výrobu ortopedických implantátů. Do skupiny polyaryletherketonů patří polyetheretherketon (PEEK) nebo polyetherketonketon (PEKK) a další. Polyetheretherketon je polycyklický aromatický termoplast se stabilními fyzikálními a chemickými vlastnostmi. Jedná se o biokompatibilní materiál v *in vivo* i *in vitro* prostředí, takže nemá toxické, mutagenní nebo zánětlivé účinky. Výhodou PEEK jsou jeho mechanické vlastnosti, kterými se podobá kortikální kosti.

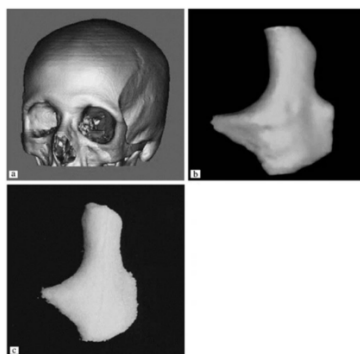
Modul pružnosti u PEEK je 8,3 GPa, u kortikální kosti 17,7 GPa a u titanových slitin 116 GPa. Nevýhodou je jeho inertní povaha vůči organismu. Tento nedostatek by mohl být odstraněn modifikací povrchu či vytvořením kompozitu. Byl využíván pro výrobu interních fúzních klecí u operací páteře a kompozit polyetheretherketonu s uhlíkovými vlákny na fixační materiál zlomenin nebo na výrobu protézy při náhradě kyčelního kloubu [36].

## 5.9 3D tisk polymerních implantátů

Pomocí 3D tisku se dají vyrábět i složité tvary, vysoce porézní lešení z polymerních materiálů (Obrázek 22). Pokud výroba probíhá při pokojové teplotě, lze do lešení a jiných 3D tvarů zakomponovat buňky citlivé na teplotu či pH. K výrobě se může použít barevný inkoust, kterým lze vytvořit každou část jinou barvou a tak umístit implantát na správné místo nebo sestavit implantát z více typů buněk. Pomocí 3D tisku lze vytvořit biologické slúčeniny, jako jsou peptidy, proteiny, polysacharidy či živé buňky. Pro výrobu syntetických implantátů jsou používány prášky z PLLA, polylaktid-glykolidu nebo poly( $\epsilon$ -kaprolaktonu) a organickým rozpouštědlem jako pojivem. Metodou nepřímého 3D tisku se pomocí formy vytvoří odlitek z biodegradabilního materiálu a porézním povrchem. Nepřímý 3D tisk je se používá k výrobě kostních náhrad z hydroxyapatitu. Takový implantát je připravený na míru pacientovi, podle lékařských záznamů (Obrázek 23).



Obrázek 22 - Lešení vytvořené z PLGA nepřímým 3D tiskem [38]

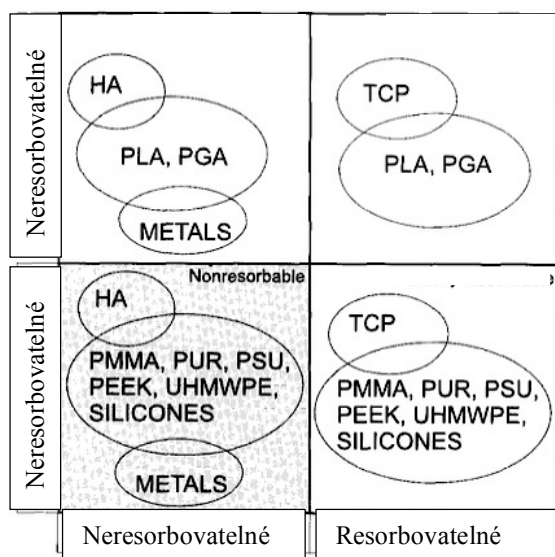


Obrázek 23 - 3D tisk implantátů podle specifických požadavků pacienta [38]

Metodou přímého 3D tisku lze s větší přesností kontrolovat velikost pórů a mikrostrukturu celkově. Produkty přímého 3D tisku jsou vysoce porézní, propustné a dokonce podporují růst hepatocytů, neboli jaterních buněk. Pokud se při výrobě používají biodegradabilní materiály, je složitost tvaru omezena, neboť používané organické rozpouštědlo, může rozpouštět komponenty tiskové hlavy. Používají se tedy vlastní stroje se vstřikováním přes šablony, které však neumožňují výrobu vysoce složitých tvarů [38].

## 6 Kompozitní materiály v medicíně

Kompozitní materiály, zkráceně kompozity se řadí mezi materiály moderní doby. Kompozity se vyrábějí ze dvou a více složek. Jednotlivé složky jsou vybírány tak, aby byl výsledný kompozit svými fyzikálními vlastnostmi jedinečný a dal se kombinovat s dalšími materiály v kompozitu. Kompozity poté mohou splňovat vysoce specifické požadavky podle toho, jak a kam bude materiál použit. Pro medicíně aplikace se používají v ortopedii a protetice. Skládají se z matrice (základní materiál) a výztužných vláken pro zpevnění. Vývoj v oblasti protéz se soustředí především na vývoj speciálně navržených sportovních protéz, které jsou vyráběny z uhlíkových vláken. Kompozity vynikají svou pevností a biokompatibilitou. Kompozity představují přínos především při vývoji biomateriálů 3. generace, což jsou materiály, které disponují specifickou buněčnou reakcí na molekulární úrovni. Spojením různých typů materiálů vznikají různé typy kompozitů, které se následně dělí na resorbovatelné, neresorbovatelné nebo na částečně resorbovatelné. Schéma rozdělení kompozitů je ukázáno na Obrázku 24 [39,40,41].

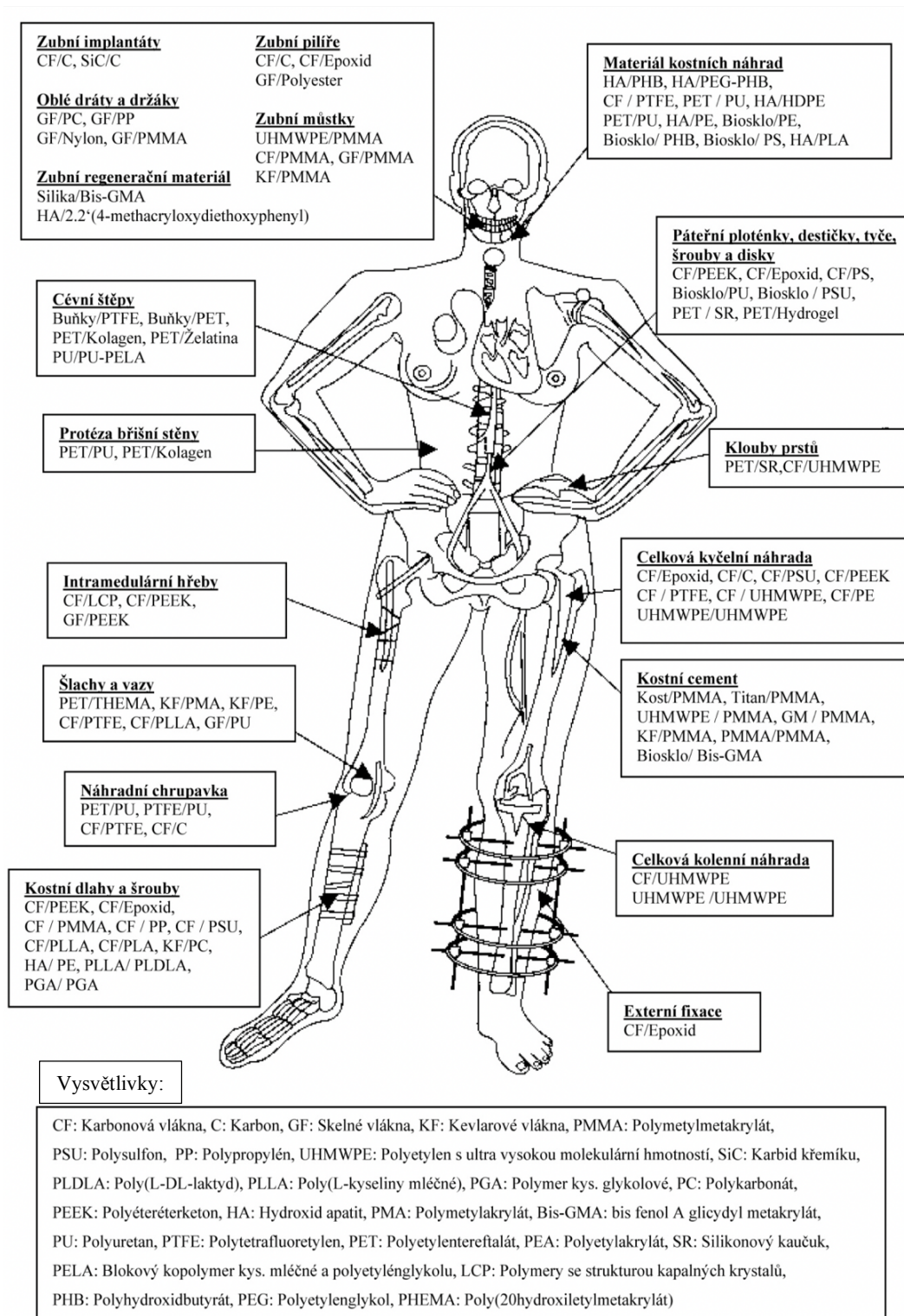


Obrázek 24 - Schéma rozdělení kompozitních materiálů [41]

(\*HA–Hydroxyapatit, PLA,PGA–Kyselina polymléčná, Kyselina polyglykolová, Metals–kovy, TCP–Trichlorpropan, PMMA–Polymethylmetakrylát, PEEK–Polyetheretherketon, PUR–Polyurethan, PSU–polysulfon, Silicones–Silikony, UHMWPE–Polyethylen s ultra vysokou molekulovou hmotností)

## 6.1 Polymerní kompozity

V ortopedii a protetice jsou oblíbeným materiálem vyztužené polymery, které vynikají svým poměrem odolnosti vůči hmotnosti. Kompozity používané pro výrobu protéz jsou často s polymerní matricí. Polymerní kompozity musejí mít nízký modul pružnosti a vysokou pevnost. Nízký modul zajišťuje strukturální kompatibilitu a vysoká pevnost zajišťuje proveditelnost a dlouhou životnost implantátu. Čistě polymerní protetická náhrada má sice vhodný modul pružnosti, ale nízkou pevnost, takže i nízkou životnost. Tyto vlastnosti jsou důležité v případě, že dochází k přímému strukturálnímu a funkčnímu kontaktu živé tkáně s implantátem. Pokud by implantát nebyl shodný s živou tkání pacienta, mohlo by docházet k „stress shielding“ efektu. Tomuto jevu se vědci snaží zabránit zapojením biologicky rozložitelných materiálů do implantátu. Biokompatibilita kompozitního materiálu musí být jak chemická, tak biologická a fyzikálně vhodná pro aplikaci. Fyzikální vlastnosti jako je tuhost, pevnost, přenos zátěže mezi implantátem a tkání. Polymerní kompozitní materiály vyztužené vlákny dosahují vysoké pevnosti, jsou odolné vůči korozi a únavě. Změna uspořádání vyztužujících vláken způsobuje změnu ve vlastnostech kompozitu [40].



Obrázek 25 - Aplikace biokompozitních materiálů v lidském těle [4]

## 6.2 Náhrada tvrdých tkání

Kompozitní materiály se používají při náhradě a opravě tvrdých tkání. Kompozity mohou opravovat či nahrazovat kosti, část lebky, kyčelní či kolenní klouby, zubní náhrady a další [40].



### 6.2.1 Oprava zlomených kostí

Kost se může zafixovat buď interně, nebo externě. Externí fixace znamená spojení a udržení kostních fragmentů pospolu pomocí odlítků a příček. Externí fixátory se vyrábějí ze sádry (hemihydrát síranu vápenatého), která je vyztužená tkaninou nebo polyesterovými vlákny (Obrázek 26). V dnešní době jsou používány i sádry z odlehčeného materiálu (Obrázek 27), které jsou prodyšné, vodotěsné a hlavně lehčí než klasické sádry. Odlehčená sádra je pleteninou skelného vlákna, které je naimpregnované polyurethanovou pryskyřicí. Externí fixace může vypadat i tak, jako na Obrázku 28, kdy je takovýto typ externích fixátorů konstruován z lehkých uhlíkových vláken. Při externí fixaci není potřeba chirurgického zákroku a otevření místa zlomeniny. Interní fixace spojuje kost pomocí destiček, šroubů a drátků (Obrázek 29). Biodegradabilní destičky jsou velmi oblíbené a pomáhají snižovat „stress shielding“ efekt. Neabsorbovatelné destičky jsou vyráběny kombinací uhlíkových vláken a epoxidů, skleněných vláken a epoxidů a uhlíkových vláken a polyetherketonu (CF/PEEK) [4,39,40].



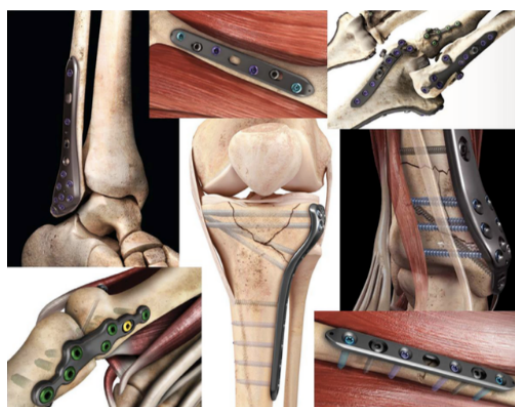
Obrázek 26 - Odlehčená sádra



Obrázek 27 - Klasická sádra



Obrázek 28 - Externí fixace zlomeniny



Obrázek 29 - Interní fixace zlomeniny

### **6.2.2 Náhrada kyčelního kloubu**

Stehenní (femurální) část je vyráběna z nerezové oceli, slitin titanu nebo kobaltu s chromem. Acetabulární pohárek je vyráběn z polymerních materiálů, jako je polyethylen s ultra vysokou molekulovou hmotností. Dříve byla například používána kombinace titanové jádra s polyetheretherketonem nebo polyetheretherketon jako matrice zpevněná uhlíkovými vlákny. U kompozitních materiálů typu uhlíková vlákna/polystyren nebo uhlíková vlákna/uhlík se prokázala rychlejší vazba na kost, což by znamenalo minimalizaci mikropohybů, snížení „stress shieldingu“ a tím pádem delší životnost implantátu [4,39,40].

### **6.2.3 Zubní náhrady**

V případě zubních výplní byl klasický amalgám, zlato, oxid zirkoničitý či oxid hlinitý nahrazen kompozitními pryskyřicemi. Index lomu kompozitní pryskyřice je velmi podobný indexu lomu skloviny, takže se může obnovit jak funkce, tak vzhled zubu. Problémem s kompozitními pryskyřicemi je jejich krátká životnost. Dále jsou používány skleněná či titanová zpevňující vlákna společně s keramickou či skleněnou matricí. V některých případech je nutné celý zub odstranit a nahradit ho zubním implantátem. Mohou se připevnit přímo do čelistní kosti nebo na povrch kosti. Zubní implantáty se vyrábějí kovů, jako jsou slitiny titanu, slitiny kobaltu-chromu-molybdenu, nerezové oceli, platiny, stříbra a z kompozitních materiálů uhlíková vlákna s uhlíkem. Částečné i plné zubní náhrady se vyrábějí z kompozitních materiálů jako jsou uhlíkové vlákna/ polymethylmetakrylát, polyethylen s ultra vysokou molekulovou hmotností/ polymethylmetakrylát a jiné [4,39,40].

### **6.3 Náhrada měkkých tkání**

Nahrazování měkkých tkání jako je kůže, nervy, šlachy, vazy, cévy a další, se používají kompozity vyztužené vlákny. Napravují vrozené, vývojové či získané vady. Jsou založeny přirozeně se vyskytujícími polymerech jako jsou například polysacharidové proteiny. Dalším důležitým faktorem je pórovitost materiálu, který musí být optimální. Nežádoucí je nadměrná pórovitost, která způsobuje krvácení, naproti tomu nedostatečná pórovitost by nebyla schopna podporovat růst tkáně. Jsou vyráběny například obvazové materiály na popáleniny, které jsou přírodního charakteru (chitin, kolagen, kyselina poly-L-mléčná), protézy močovodu jsou vyráběny z polyvinylchloridu, polyethylenu či nylonu, ale nemají příliš dlouhou životnost. Dále jsou nahrazovány vazy, šlachy a cévy [4,40].

## 7 Porovnání jednotlivých medicínálních materiálů

Při porovnávání jednotlivých medicínálních materiálů bylo zjištěno, že v ortopedii se nejčastěji používají slitiny titanu a nerezová ocel neboť jsou pevné, odolné vůči opotřebením, odolné vůči korozi a biokompatibilní. Nejpodobnější modul pružnosti s kostí mají slitiny titanu. Modul pružnosti kosti nabývá hodnot kolem 30 GPa, slitiny titanu 100 GPa, nerezová ocel a slitiny kobaltu až 200GPa. Další výhodou titanových slitin oproti nerezové oceli je jejich nižší hustota a tudíž nižší hmotnost. Další výhodou titanových slitin oproti nerezové oceli je jejich inertní povaha vůči organismu. Lidský organismus může vykazovat alergické reakce na nerezovou ocel. Na rozdíl od kobaltu či titanu záleží toxicita zlatých nanočástic na velikosti částic. Velké toxicitu nevykazují, malé už ano. Slitina Ti6Al4V není vhodným materiálem pro permanentní implantát, neboť se po určité době uvolňuje toxický vanad a hliník. Titanové slitiny mají nízkou pevnost ve smyku, a proto nejsou vhodné pro výrobu interních fixačních materiálů při frakturách kostí. Nevýhodou kobaltu je vysoký modul pružnosti, což znemožňuje jeho použití při náhradách kloubů a některé slitiny také mohou obsahovat nikl, který je toxický. Zlato vyniká chemickou odolností, za to špatnou mechanickou odolností. Výhody a nevýhody kovových materiálů jsou shrnuty v Tabulce 13.

Tabulka 13 - Výhody a nevýhody kovových materiálů

Kov	Výhody	Nevýhody
Titan	Kompatibilita, odolnost vůči korozi, podobnost fyzikálních vlastností s kostí	Nevhodný materiál pro permanentní implantáty a interní fixační materiály
Kobalt	Pevnější než slitiny titanu	Vysoký modul pružnosti a slitiny s toxickým niklem
Zlato	Chemická odolnost, odolnost vůči korozi	Nízká mechanická odolnost

Polymerní materiály se v základu dělí na přírodní a syntetické. Výhodami syntetických polymerů jsou upravitelné vlastnosti jako je molekulová hmotnost a hydrofobie, vysoká flexibilita, řízená degradace, Dále nevyvolávají imunitní reakce a mají univerzální použití. Nevýhodou je nedostatek buněk k buněčné signalizaci a fakt, že přírodní povrch představuje lepší podklad pro uchycení buněk.

Mezi výhody biodegradabilních materiálů se řadí minimální riziko infekce, flexibilnější použití a není nutný druhý chirurgický zákrok k odstranění implantátu. Kyselina polyglykolová má nízkou rozpustnost, takže nemá takové uplatnění v medicíně, ale snadno vytváří dlouhá vlákna, a tak se využívá k tvorbě biodegradabilních stehů.

Kyselina polymléčná se vyskytuje ve 2 optických formách z nichž L- forma je mechanicky odolnější. Nevýhodou je dlouhá doba degradace v rozmezí až několika let. Polyurethany jsou univerzálními biodegradabilními polymery s dobrými chemickými a mechanickými vlastnostmi. Polyanhydridy mají ve své struktuře 2 hydrolyzovatelná místa, která způsobují rychlejší rozpad a kratší dobu degradace, která může být řádově jen několik dní. Produkty degradace jsou netoxické. Výhody a nevýhody vybraných polymerních materiálů jsou uvedeny v Tabulce 14.

Kompozitní materiály jsou takovým spojením medicínálních materiálů, který zaručuje tu nejlepší možnost pro pacienta. Odstraňují nedostatky kovových a polymerních materiálů, které se u nich vyskytují, pokud se použijí samostatně.

*Tabulka 14 - Výhody a nevýhody vybraných polymerů*

Polymer	Výhody	Nevýhody
Kyselina polyglykolová (PGA)	Biodegradabilní, snadná tvorba vláken na stehy	Nízká rozpustnost
Kyselina polymléčná (PLA)	PLLA mechanicky odolná	Dlouhá doba degradace
Polyurethany	Univerzálnost	Ne vždy podléhají biodegradaci
Polyanhydridy	Krátká doba degradace, netoxické produkty degradace	Labilní vazby

## 7.1 Přínos bakalářské práce

Cílem této bakalářské práce bylo vytvořit ucelený soubor informací pojednávajících o aplikaci kovových, polymerních a kompozitních materiálů do lidského těla. V této rešerši jsou zmíněny standardní i moderní způsoby medicínálních aplikací. Obsahuje popis vlastností jednotlivých materiálů, jejich výhody a nevýhody při použití v medicíně a využití jednotlivých medicínálních materiálů. Je zmíněn 3D tisk kovových a polymerních implantátů a jejich přínos pro budoucnost. Tato práce může sloužit jako učební text pro studenty, kteří se zajímají o tuto problematiku.

## 8 Závěr

Bakalářská práce se zabývala kovovými, polymerními a kompozitními materiály, které se používají v medicíně. Práce je rozdělena na několik částí podle typu materiálu. První část popisuje celkovou problematiku kovových materiálů používaných pro medicínské aplikace. Kovové materiály se používají především v ortopedii k náhradám tvrdých tkání, dále v zubním lékařství a všeobecné chirurgii. Problémy spojené s kovovými materiály se týkají především koroze materiálu v lidském těle a toxicity kovů. Z porovnání jednotlivých kovových materiálů vyplývá, že nejvhodnějším kovovým materiálem pro tvorbu implantátů je titan a jeho slitiny. Svými mechanickými vlastnostmi se nejvíce podobá kosti, a proto dochází k minimálnímu „stress shielding“ efektu, který způsobuje uvolnění implantátu. Pokrokům v oblasti ortopedie se dostává díky 3D tisku kovových implantátů. 3D tisk umožňuje výrobu složitých a pacientovi přesně na míru vytvořených implantátů. Je prokázáno, že zlato našlo uplatnění v medicíně pro nanočástice. Studie prokazují přínos zlatých nanočástic v léčbě rakoviny a cíleného odstraňování nádorů. Léčba rakoviny pomocí zlatých nanočástic je stále ve fázi klinického testování. Dále se používají k léčbě artritidy či k detekci smrtelných nemocí v rozvojových zemích.

Další část práce se zabývá polymerními materiály, kde je uvedeno jejich rozmanité použití v medicíně. Používají se nejen k náhradám měkkých tkání, ale i k fixacím zlomenin nebo jako nosiče léčiv s kontrolovaným uvolňováním. Velkým pokrokem je používání biodegradabilních polymerních materiálů, které se postupem času rozloží na tělu neškodné látky, které samo vyloučí. Biodegradabilní stehy nebo interní fixátory zlomenin jsou obrovským pokrokem, díky kterému není potřeba další operace k odstranění implantátů. Tento pokrok snižuje možnost infekce a urychluje proces hojení. Polymery se dále používají v tkáňovém inženýrství nebo společně s kovy v aplikaci ortopedických implantátů. Polymery jako nosiče léčiv cíleně působí pouze na nemocné či poškozené místo v těle. Léčivo se naváže na polymer a následně je dopraveno na místo určení, kde se postupně uvolňuje. Stejně jako kovové implantáty, se pomocí 3D tisku dají vytvořit i polymerní implantáty. Výhodou 3D tisku u polymerních implantátů je možnost tisku složitých a porézních částí, které podporují růst buněk.

Poslední část práce se zabývá kompozitními materiály, které se označují jako materiály moderní doby. Jsou spojením dvou a více materiálů, které ve výsledku mají jedinečné fyzikální, mechanické a chemické vlastnosti. Vytvářejí se materiály na míru, podle zamýšleného použití. Polymerní kompozity jsou z hlavní části tvořeny polymerem a jsou vyztuženy zpevňujícími vlákny. Polymerní kompozity se používají pro nahrazování jak měkké, tak i tvrdé tkáně.

## 9 Literatura

- [1] KOUTSKÝ, Jaroslav. Biomateriály. Plzeň: Západočeská univerzita, 1997. ISBN 80-7082-370-4.
- [2] OLDANI, Carlos, DOMINIGUEZ, Alejandro. Titanium as Biomaterial for Implants. In: Dr. Samo Fokter (Ed.). *Recent Advances in Arthroplast.* InTech, 2012. s. 149-161. [13.2.2016]. ISBN 978-953-307-990-5. Dostupné z: <http://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-arthroplasty/titanium-as-a-biomaterial-for-implants>
- [3] ELIAS, C.N., LIMA, J.H.C., VALIEV, R., MEYERS, M.A. Biomedical applications of titanium and its alloys. *The Journal of The Minerals.* University of California: 2008, 60 (3), 46-49. ISSN 1047-4838.
- [4] RAMAKRISHNA, S., MAYER, J., WINTERMANTEL, E., LEONG, Kam D W. Biomedical applications of polymer-composite materials: a review. *Composites science and technology.* Elsevier, 2001. s. 1189-1224. (cit. 13. 6. 2017).
- [5] UNSWORTH, Anthony. Joint replacement. *The royal Academy of Engineering (online).* Durham University: 2011 (cit. 23. 2. 2017) Dostupné z: <http://www.raeng.org.uk/publications/reports/joint-replacement-briefing-march-2011>
- [6] GEETHA, M., SINGH, A.K., ASOKAMANI, R., GOGIA, A.K. Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants – A review. *Progress in material science.* India: 2008, s. 397-425. (cit. 22. 3. 2017). Dostupné z: doi:10.1016/j.pmatsci.2008.06.004
- [7] Základní složky pohybového systému. is.muni.cz [online]. [cit. 13.2.2016]. Dostupné z: [https://is.muni.cz/do/fsps/e-learning/kineziologie/elportal/pages/zakladni\\_slozky.html](https://is.muni.cz/do/fsps/e-learning/kineziologie/elportal/pages/zakladni_slozky.html)
- [8] VOJTĚCH, Dalibor. Kovové materiály. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2006. ISBN 80-7080-600-1. s. 9-13, 136-138, 148, 151.
- [9] SIDAMBE, Alfred T. Biocompatibility of Advanced Manufactured Titanium Implants – A Review. *Materials.* University of Sheffield: 2014. (cit. 23. 3. 2017). 7. Dostupné z: doi:10.3390/ma7128168
- [10] HALLAB, Nadim James, JACOBS, Joshua James. Chapter II.5.6. - Orthopedic Applications. In: RATNER, Buddy D., HOFFMAN, Allan S., SCHOEN, Frederick J., LEMONS, Jack E. *Biomaterials Science - An Introduction to Materials in Medicine (3rd ed.).* Chicago: 2013. (cit. 13. 3. 2017). ISBN: 978-0-12-374626-9.
- [11] WANG, Di, WANG, Yimeng, WU, Shibiao, LIN, Hui, YANG, Yongqiang, FAN, Shicai, GU, Cheng, WANG, Jianhua, SONG, Changhui. Customized a Ti6Al4V Bone Plate for

Complex Pelvic Fracture by Selective Laser Melting. *Materials*. Basel: 2017, 10 (35). (cit. 6. 4. 2017). Dostupné z: doi:10.3390/ma10010035

[12] SING, Swee Leong, AN, Jia, YEONG, Wai Yee, WIRIA, Florencia Edith. Laser and Electron-Beam Powder-Bed Additive Manufacturing of Metallic Implants: A Review on Processes, Materials and Designs. *Journal of orthopaedic research*. Singapore: Wiley Periodicals, 2015, s. 369-377. (cit. 6.4. 2017). Dostupné z: DOI 10.1002/jor.23075

[13] 3D tisk kovů / Prototyping. lascal.cz (online). LASCAM systems s.r.o., © 2017 (cit. 22.5.2017). Dostupné z: <http://www.lascal.cz/produkty/3d-tisk-kovu-prototyping/>

[14] 3D tisk. prospon.cz (online). Prospon.cz., © 2016 (cit. 22. 5. 2017). Dostupné z: <http://www.prospon.cz/3d-tisk>

[15] WANG, Xiaohong, AO, Qiang, TIAN, Xiaohong, FAN, Jun, WEI, Yujun, HOU, WEIJIAN, TONG, Hao, BAI, Shuling. 3D Bioprinting Technologies for Hard Tissues and Organ Engineering. *Materials*. China Medical University: 2016, 9 (802). (cit. 2. 5. 2017). Dostupné z: doi:10.3390/ma9100802.

[16] Materiál. 3rsystems.cz (online). Webdesign & SEO eStudio, © 2014 (cit. 22.5.2017). Dostupné z: <http://www.3rsystems.cz/3d-tisk/3d-tisk-kov/material>

[17] Advances Make Hip, Knee Replacements Last Longer. health.clevelandclinic.org (online) Cleveland Clinic © 1995-2017. (cit. 25. 2. 2017). Dostupné z: <https://health.clevelandclinic.org/2014/09/advances-make-hip-knee-replacements-last-longer/>

[18] Typy kyčelních náhrad a způsoby jejich upevnění. orthes.cz (online). ORTHES, spol. s.r.o. (cit. 25. 2. 2017). Dostupné z: <http://www.orthes.cz/index.php?module=page&record=16>

[19] Gold in medicine. Gold.org [online]. World Gold Council © 2016 [cit. 13.2.2016]. Dostupné z: <https://www.gold.org/technology/gold-medicine>

[20] DAVIS, J.R., Precious metals and alloys. *Metals handbook, desk edition (2nd edition)*. ASM international: 1998. s. 624-628. [cit. 11. 2. 2017]. ISBN 978-0-87170-654-6. Dostupné také

z: [https://app.knovel.com/web/view/pdf/show.v/rcid:kpMHDEE004/cid:kt010QU2Z5/viewerType:pdf/root\\_slug:metals-handbook-desk/url\\_slug:precious-metals-alloys?cid=kt010QU2Z5&b-q=Gold%20alloys&b-facet-selected=item\\_type\\_nospace%3Atsection&b-group-by=true&b-search-type=tech-reference&b-sort-on=default&issue\\_id=kpMHDEE004&b-toc-cid=kpMHDEE004&b-toc-root-slug=metals-handbook-desk&b-toc-url-slug=precious-metals-alloys&b-toc-title=Metals%20Handbook%2C%20Desk%20Edition%20\(2nd%20Edition\)](https://app.knovel.com/web/view/pdf/show.v/rcid:kpMHDEE004/cid:kt010QU2Z5/viewerType:pdf/root_slug:metals-handbook-desk/url_slug:precious-metals-alloys?cid=kt010QU2Z5&b-q=Gold%20alloys&b-facet-selected=item_type_nospace%3Atsection&b-group-by=true&b-search-type=tech-reference&b-sort-on=default&issue_id=kpMHDEE004&b-toc-cid=kpMHDEE004&b-toc-root-slug=metals-handbook-desk&b-toc-url-slug=precious-metals-alloys&b-toc-title=Metals%20Handbook%2C%20Desk%20Edition%20(2nd%20Edition))

- [21] ŘEZNÍČKOVÁ, Alena, NOVOTNÁ, Zdeňka, KOLSKÁ, Zdeňka, ULBRICH, Pavel, ŠVORČÍK, Václav. Příprava, funkcionalizace a roubování nanočástic ušlechtilých kovů na aktivovaný polymer. *Chemické listy 108*. Praha: VŠCHT, 2014, s. 865-874. (cit. 22.5.2017). Dostupné z: [http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2014\\_09\\_865-874.pdf](http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2014_09_865-874.pdf)
- [22] AWS C3 Committee on Brazing and Soldering. Precious metals. *Brazing Handbook (5th Edition)*. New York: Ivoclar Vivadent, 2007. ISBN 978-0-87171-046-8.
- [23] HANAWA, T. Overview of metals and applications. In: *Metals for biomedical devices*. Woodhead Publishing Limited, 2010. s.7,8,20,21. [cit. 11. 2. 2017]. Dostupné z: [https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=SpFwAgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=metals+for+biomedical+devices&ots=e9nbnujOHJ&sig=BCyRTR\\_kPBFI2nwnI2n6cBMQLA&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=true](https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=SpFwAgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=metals+for+biomedical+devices&ots=e9nbnujOHJ&sig=BCyRTR_kPBFI2nwnI2n6cBMQLA&redir_esc=y#v=onepage&q&f=true)
- [24] PATRA, Chitta Ranjan, BHATTACHARYA, Resham, MUKHOPADHYAY, Debabrata, MUKHERJEE, Priyabrata. Fabrication of gold nanoparticles for targeted therapy in pancreatic cancer. *Advanced Drug Delivery Reviews*. USA: Elsevier, 2009, s. 347, 353, 355. (cit. 29. 4. 2017). Dostupné z: doi:10.1016/j.addr.2009.11.007
- [25] CAI, Weibo, GAO, Ting, HONG, Hao, SUN, Jiangtao. Applications of gold nanoparticles in cancer nanotechnology. *Nanotechnology, Science and Applications*. California: 2008. (cit. 22.5. 2017). Dostupné z: doi: 10.2147/NSA.S3788
- [26] Gold treatment. Orthop.washington.edu [online]. Department of Orthopaedics and Sports Medicine, University of Washington ©2015 [cit. 13.2.2016]. Dostupné z: <http://www.orthop.washington.edu/?q=patient-care%2Farticles%2Farthritis%2Fgold-treatment.html>
- [27] YANG, Modi. FENG, Xiangru, DING, Jianxun, CHANG, Fei, CHEN, Xuesi. Nanotherapeutics relieve rheumatoid arthritis. *Journal of Controlled Release*. Changchun: 2017. (citováno 29.4.2017). Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.02.032>
- [28] KROEZE, Robert J., HELDER, Marco N., GOVAERT, Leon E., SMIT, Theo H. Biodegradable Polymers in Bone Tissue Engineering, *Materials*. Basel: 2009, 2, s. 834-847. (cit. 16.5.2017). Dostupné z: doi:10.3390/ma2030833
- [29] NAIR, Lakshmi S., LAURENCIN, Cato T. Biodegradable polymers as biomaterials. *Progress polymer science*. USA: Elsevier, 2007, s.762-773. (cit. 14. 5. 2017). Dostupné z: doi:10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017
- [30] THOMAS, Chuck B., BURG, Karen J.L. Tissue Engineering Systems. In: *Absorbable and Biodegradable Polymers*. CRC PRESS: 2004. ISBN 0-203-58651-4.



- [31] DUCHÁČEK, Vratislav. *Polymery: výroba, vlastnosti, zpracování, použití*. Vyd. 3., přeprac. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2011. ISBN 978-80-7080-788-0.
- [32] SHALABY, Shalaby W., BURG, Karen J.L. Absorbable/Biodegradable Polymers: Technology Evolution. In: *Absorbable and Biodegradable Polymers*. CRC PRESS: 2004. ISBN 0-203-58651-4.
- [33] SHALABY, Shalaby W., BURG, Karen J.L., ATKINS, Griet G. Polymer Biocompatibility and Toxicity. In: *Absorbable and Biodegradable Polymers*. CRC PRESS: 2004. ISBN 0-203-58651-432 - 10
- [34] VROMAN, Isabelle, TIGHZERT, Lan. Biodegradable polymers. *Materials*. France: 2009, 2, s. 308-327. (cit. 16. 5. 2017). Dostupné z: doi:10.3390/ma2020307
- [35] TIAN, Huayu, TANG, Zhaohui, ZHUANG, Xiuli, CHEN, Xuesi, JING, Xiabin. Biodegradable synthetic polymers: Preparation, functionalization and biomedical application. *Progress in Polymer Science*. China: Elsevier, 2011. (cit. 29. 5. 2017). Dostupné z: doi:10.1016/j.progpolymsci.2011.06.004
- [36] ROBINSON, Jeremy, PADMARAJU, Anoop. Polymer in medicine. *Introduction to Polymers*. 2001. (cit. 22.5.2017).
- [37] HRUBÝ, Martin, KUČKA, Jan, KOZEMPEL, Ján, LEBEDA, Ondřej. Cílené polymerní nosiče léčiv v terapii nádorových onemocnění. *Chemické listy 100*. Praha: Akademie věd České republiky, 2006, s. 10-16.
- [38] CHIA, Helena N., WU, Benjamin M. Recent advances in 3D printing of biomaterials. *Journal of biological engineering*. 2014, 9 (4). (cit. 24. 5. 2017). Dostupné z: DOI 10.1186/s13036-015-0001-4
- [39] DAŘOUREK, Karel. *Kompozitní materiály - druhy a jejich užití*. Liberec: Technická univerzita v Liberci, 2007. ISBN 978-80-7372-279-1.
- [40] SCHOLZ, M. S. The use of composite materials in modern orthopaedic medicine and prosthetic devices: A review. *Composites Science and Technology*. Bristol: Elsevier, 2011. s. 1791-1803. (cit. 12. 6. 2017). Dostupné z: doi:10.1016/j.compscitech.2011.08.017.
- [41] GASSER, B. About composite materials and their use in bone surgery. *Injury – International journal of the care of the injured*. Bettlach: Elsevier, 2000. s. S-D48-53. (cit. 12. 6. 2017).

## ÚDAJE PRO KNIHOVNICKOU DATABÁZI

Název práce	Kovové a polymerní materiály pro medicínální aplikace – typy, vlastnosti a jejich srovnání
Autor práce	Anežka Kalužná
Obor	Farmakochemie a medicínální materiály
Rok obhajoby	2017
Vedoucí práce	prof. Ing. Andréa Kalendová, Dr.
Anotace	Bakalářská práce je zaměřena na popis kovových, polymerních a kompozitních materiálů používaných pro medicínální aplikace. Práce obsahuje vybrané typy materiálů, popis jejich vlastnosti a moderní použití. V závěru jsou uvedeny výhody a nevýhody materiálů ve své oblasti použití a jejich srovnání.
Klíčová slova	kovy, polymery, kompozit, medicínální aplikace, využití