

Modifikace struktury UHMWPE - crosslinking

1. Úvod

UHMWPE je stále považován za tzv. zlatý standard na poli kloubních náhrad (total joint replacement, TJR) [2]. Navzdory tomu se za příčinu selhávání TJR s UHMWPE komponentou považuje právě tento materiál, konkrétně jeho otěrová odolnost (wear resistance). Z makroskopického hlediska vede otěr ke ztenčování UHMWPE komponenty, takže v extrémních případech může dojít až k mechanickému selhání. Z mikroskopického hlediska je problém ještě závažnější – mikroskopické UHMWPE otěrové částice se uvolňují z kloubního prostoru do okolí a způsobují zánětlivé reakce, které mohou vést k resorpci kosti (osteolýze) a následnému uvolnění TJR. Zánětlivé reakce mohou být vyvolány mikroskopickými otěrovými částicemi i v případě, že z makroskopického hlediska je otěr zanedbatelný. Proto je v současnosti hlavním trendem v této oblasti vývoj UHMWPE se zvýšenou odolností vůči otěru [3].

Požadavky na otěrovou odolnost z větší části splňují UHMWPE záměrně síťované ionizujícím zářením a následně tepelně upravené, které se vyznačují zvýšenou otěrovou odolností, částečně na úkor dalších, pro danou aplikaci ne tak podstatných vlastností.

2. Požadavky na síťovaný UHMWPE

UHMWPE se zvýšenou odolností vůči otěru se obvykle vyrábí dvoustupňovou modifikací panenského polymeru. V prvním kroku je materiál ozářen ionizujícím zářením, vedoucí za vhodně zvolených podmínek (typ záření, radiační dávka, dávková rychlost, okolní atmosféra a teplota) k jeho zesíťování (crosslinking). V případě nevhodných podmínek ozařování může převážit jiný sled reakcí, vedoucí ke štěpení řetězců (chain scission), které má za následek snižování molekulové váhy a zhoršování mechanických vlastností UHMWPE včetně otěrové odolnosti. V druhém kroku se materiál tepelně upravuje, zejména za účelem likvidace makroradikálů, které vznikly v průběhu ozáření a jejichž přítomnost může vést k dlouhodobé oxidativní degradaci (long-term oxidative degradation), která je spojena se štěpením řetězců se všemi výše zmíněnými negativními důsledky. Také podmínky tepelné modifikace, jako je teplota, rychlost ohřevu, rychlost chlazení, tlak a atmosféra při ohřevu musí být vhodně nastaveny, aby bylo dosaženo požadovaného efektu - zničení veškerých zbytkových radikálů. Nakonec je materiál vhodným způsobem sterilizován. V průběhu sterilizace nesmí dojít ke vzniku dalších radikálů v polymeru, a proto je nevhodná např. sterilizace pomocí gama záření.

3. Experimentální část

3.1. Výchozí UHMWPE

Ve všech experimentech byl použit polyetylen z ultravysokou molekulovou vahou UHMWPE, typ Chirulen 1020.

3.2. Modifikace UHMWPE

Materiál byl ozařován a tepelně upraven za předem stanovených podmínek tak, aby byly splněny požadavky uvedené v předchozí části. Ozařování probíhalo při námi zvolených radiačních dávkách v inertní atmosféře. Ozařování bylo provedeno gama zářením (gama) nebo urychlenými elektrony (e-beam). Tepelná úprava spočívala v přetavení materiálu (remelting), tj. v jeho zahřátí na 150 °C po definovanou dobu v inertní atmosféře.

Zkušební série byla doplněna srovnávacími nemodifikovanými vzorky označenými M11 a M12 (pouze tepelně upravený). Ostatní vzorky (M12÷M17) jsou modifikovány kombinací podmínek (gama, e-beam, teplota – čas). Parametry úmyslně neuvádíme protože jsou předmětem patentové přihlášky.

3.3. Charakterizace modifikovaného UHMWPE

Odolnost vůči otěru byla stanovena na vícesměrovém otěrovém stroji typu pin-on-disk vlastní konstrukce.

Nerozpustný podíl byl měřen podle upraveného postupu popsání v normě ASTM D 2765-95.

Množství zbytkových radikálů bylo změřeno pomocí elektronové spinové rezonance (ESR).

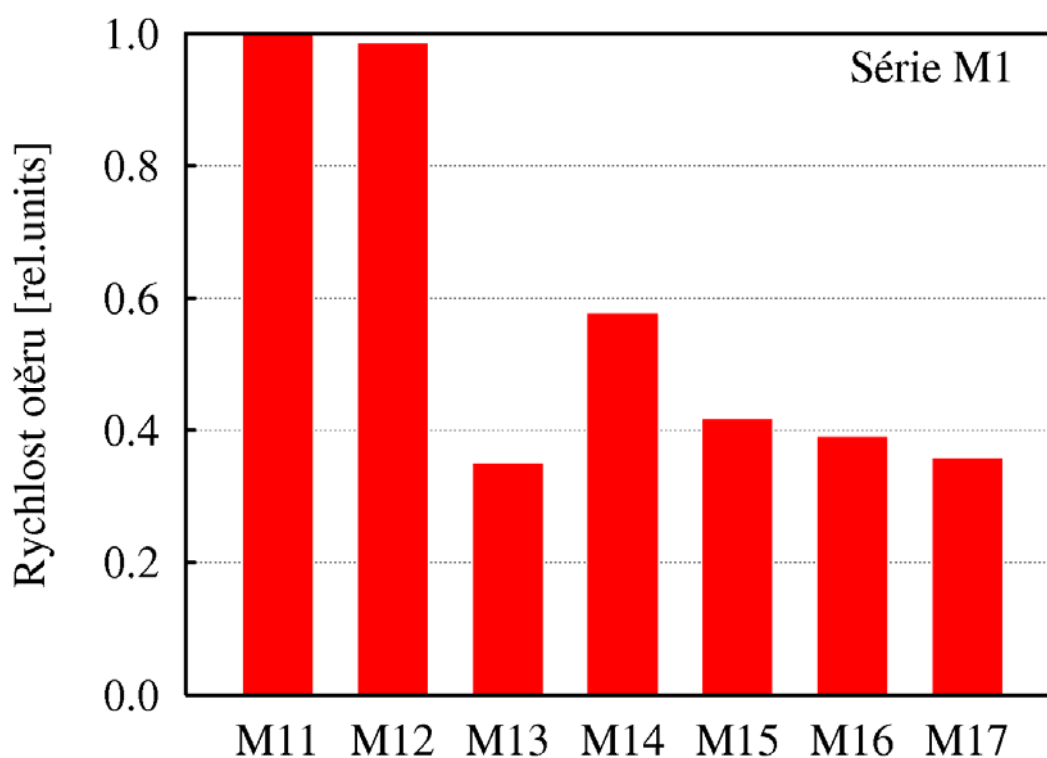
Vybrané mechanické vlastnosti, tj. napětí na mezi kluzu σ_Y , napětí při přetržení, σ_B , a prodloužení při přetržení, ϵ_B , byly stanoveny podle norem ISO 5834-2 a ČSN ISO 527-2.

Stanovení dalších vybraných strukturních parametrů. Pomocí diferenční skanovací kalorimetrie (DSC) byly stanoveny teploty tání (T_m) a krystalinity (CR_{DSC}). Z malúhlového rozptylu paprsků X (SAXS) byly stanoveny dlouhé periody (LP) a ze širokoúhlového rozptylu paprsků X (WAXS) byly vypočteny krystalinity (CR).

4. Výsledky

4.1. Odolnost vůči otěru

Výsledky otěrových experimentů, přepočtené na relativní škálu, jsou shrnuty na obrázku 1. V této škále byla vzorku M11 (panenský UHMWPE) přiřazena hodnota 1. Stanovená rychlost otěru u vzorku M12 (pouze tepelně upravený UHMWPE) byla, v souladu s očekáváním, téměř totožná jako u vzorku M11. Za pozornost stojí postupně klesající rychlost otěru s rostoucí dávkou e-ozářovaných vzorků v řadě M14-M17, která je v souladu s literaturou a indikuje, že ani při vyšších dávkách nedochází k oxidativní degradaci.

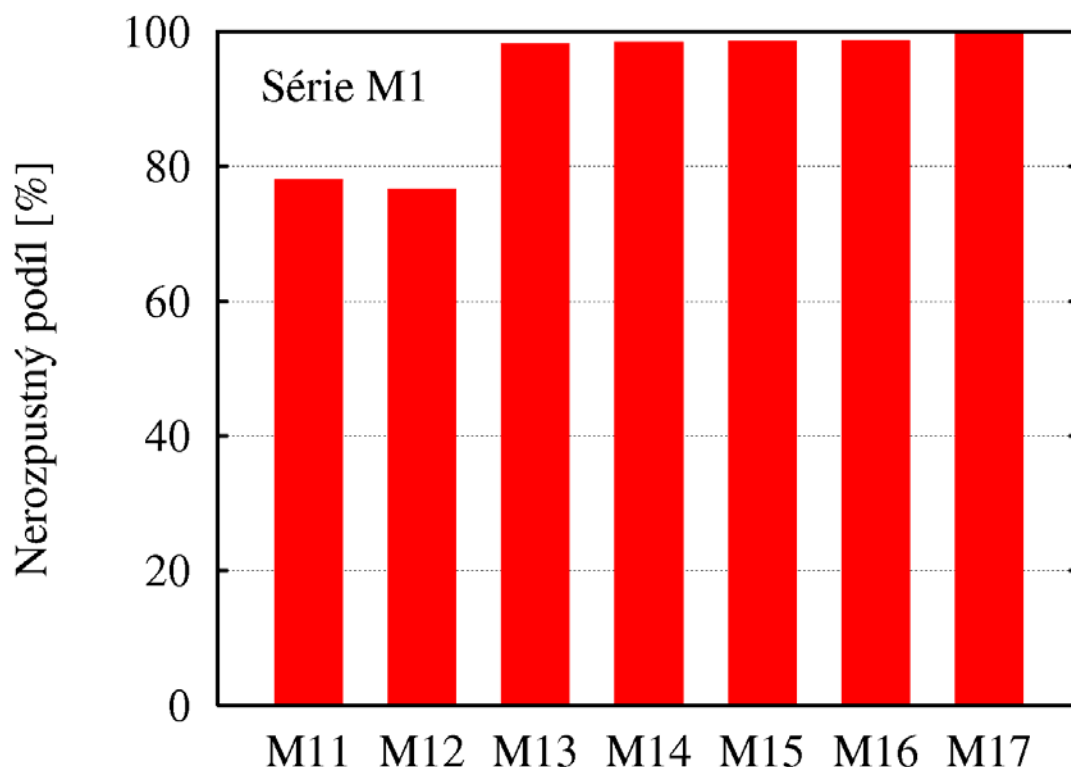


Obrázek 1. Rychlost otěru vzorků M11 - M17.

4.2. Nerozpustný podíl

Nerozpustný podíl je důležitou strukturální charakteristikou síťovaného UHMWPE. Nárůst nerozpustného podílu u ozařovaného UHMWPE naznačuje, že další část molekul byla pevně zafixována ve struktuře díky nesítěni. U všech modifikovaných vzorků nerozpustný podíl prudce vzrostl téměř na 100 %, čímž je prokázáno, že u všech způsobů modifikace převládalo žádoucí síťování (crosslinking) nad nežádoucím štěpením řetězců (chain scissions).

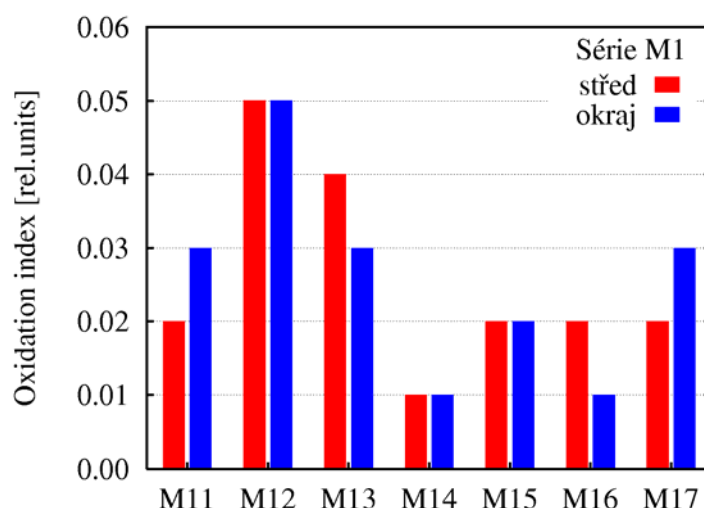
U srovnávacích, nesíťovaných vzorků M11, M12 hodnota nerozpustného podílu kolem 75 %.



Obrázek 2. Nerozpustný podíl vzorků M11 - M17.

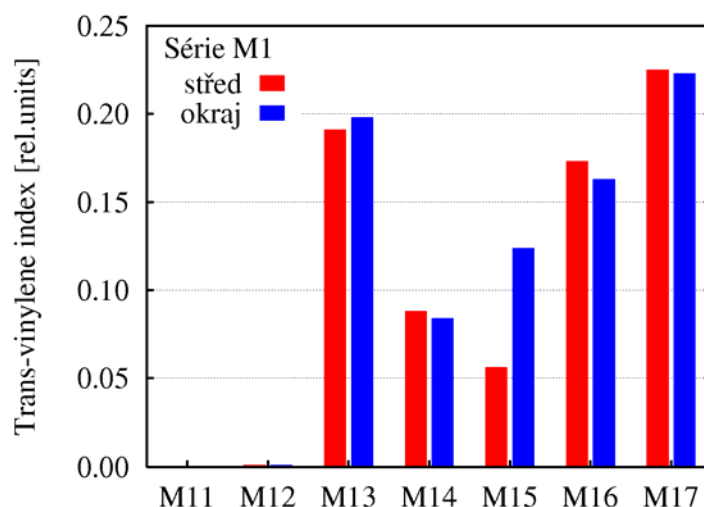
4.3. Oxidační poškození

Oxidace UHMWPE je vždy spojena se štěpením řetězců, které má negativní dopad na otěrovou odolnost i další mechanické vlastnosti [5-7]. Všeobecně přijímanou mírou oxidace UHMWPE je oxidační index (OI) stanovovaný pomocí infračervené spektroskopie (IR) jako množství vazeb C=O ve vzorku. Nízké naměřené hodnoty OI, které nerostou s radiací dávkou, svědčí o vhodně zvolených podmínkách modifikace UHMWPE a správného provedení ozařování a tepelných úprav.(obrázek 3).



Obrázek 3. Oxidační index vzorků M11 - M17.

Z IR spektroskopie je možno získat též trans-vinylenový index, udávající množství C=C vazeb ve vzorku. Vznik dvojných vazeb je jednou z bočních reakcí při ozařování a trans-vinylenový index je úměrný absorbované radiční dávce. U neozařovaných vzorků M11 a M12 je v souladu s tímto předpokladem trans-vinylenový index nulový, v řadě M14→M17 roste a pro 100kGy vzorky M13 a M16 je obdobný (obrázek 4).

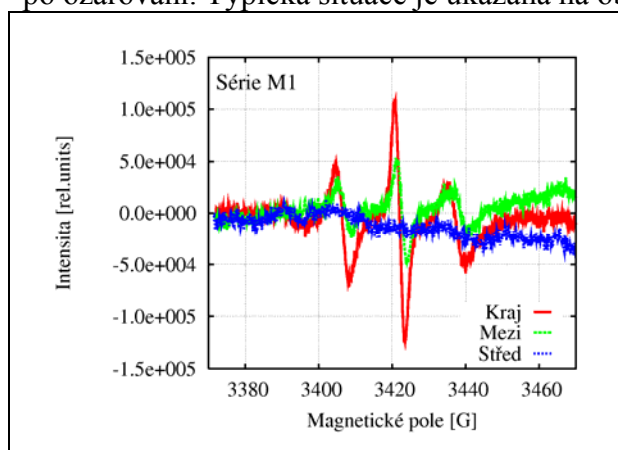


Obrázek 4. Trans-vinylenový index vzorků M11 - M17.

4.4. Zbytkové radikály

Obsah zbytkových makroradikálů v síťovaném UHMWPE by měl být co nejmenší, v ideálním případě nulový. Zbytkové makroradikály vznikají jako primární produkt interakce ionizujícího záření (e-beam, gama) s UHMWPE. Většina makroradikálů vzápětí podlehnou dalším reakcím, které v konečném důsledku vedou k síťování nebo štěpení řetězců. Část tzv. zbytkových makroradikálů však zůstane ve struktuře „uvězněna“ a může přežívat i několik desítek měsíců díky ultra-vysoké molekulové hmotnosti molekul UHMWPE, která má za následek velké množství zapletenin (entanglements) a sníženou pohyblivost řetězců, takže radikály mají omezenou možnost terminovat. Zbytkové makroradikály jsou směsí alkyl-, allyl- a peroxy-radikálů [5]. Tyto radikály jsou příčinou dlouhodobé oxidativní degradace materiálu probíhající podle tzv. Bollandova cyklu, kdy kyslík pronikající do UHMWPE (v průběhu uskladnění nebo po implantaci), reaguje s makroradikály a dochází ke štěpení řetězců, ale samotné makroradikály při reakci nezanikají.

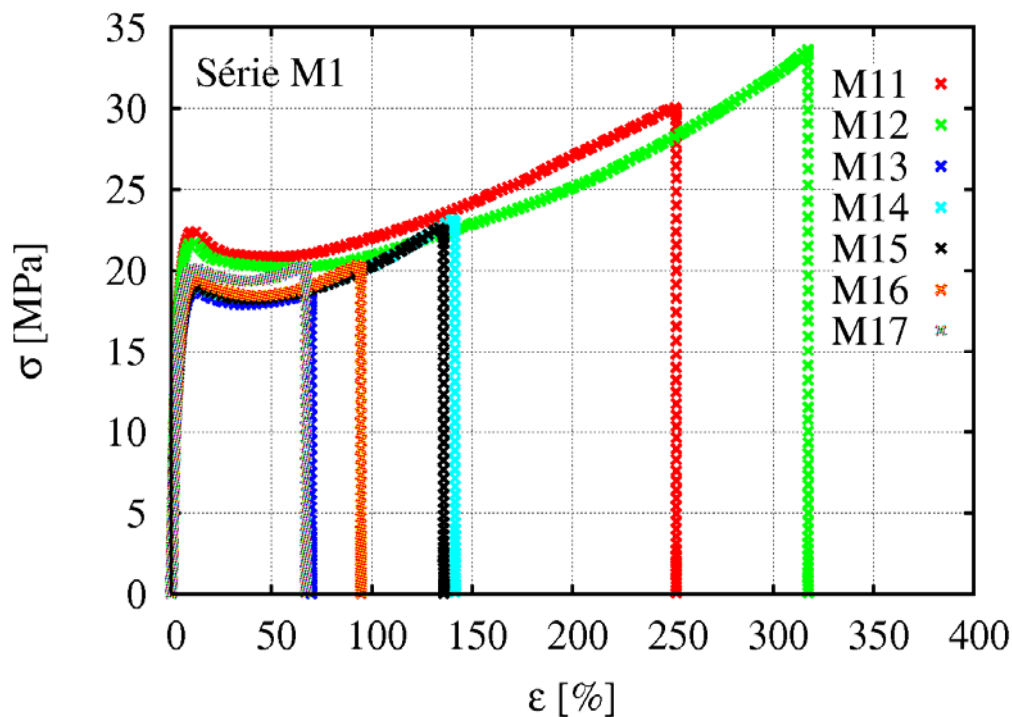
V žádném ze studovaných vzorků nebyla pomocí ESR prokázána přítomnost zbytkových makroradikálů ve formě alkyl-, allyl- nebo peroxyradikálů. Spektra, která byla nalezena u našich vzorků vykazují výrazně odlišnou tříčárovou strukturu a tudíž zdroj odpovídajících radikálů (nečistot) je třeba hledat jinde než v přítomnosti zbytkových radikálů v UHMWPE po ozařování. Typická situace je ukázána na obrázku 6.



Obrázek 6. ESR spektra měřená z kraje tělíska (červená křivka), středu UHMWPE tělíska (modrá křivka) a mezivrstvy mezi okrajem a středem (zelená křivka). Radikály byly nalezeny pouze na okrajích vzorku.

4.5. Vybrané mechanické vlastnosti

Křivky závislosti napětí-deformace (dále tahové křivky) vzorků série M1 jsou uvedeny na obrázku 7 a výsledné mechanické charakteristiky shrnuty v tabulce 1.



Obrázek 1. Výsledky mechanických zkoušek pro vzorky M11 - M17. Tahové křivky na obrázku jsou reprezentativním výběrem z nejméně pěti měření.

Vzorek	σ_Y (MPa)	σ_B (MPa)	ε_B (%)
M11	21.24 (0.90)	30.95 (4.81)	259.30 (56.31)
M12	21.67 (0.51)	32.51 (2.15)	301.75 (25.18)
M13	19.38 (0.40)	18.67 (0.69)	60.64 (15.59)
M14	19.25 (0.39)	22.05 (1.57)	127.20 (20.56)
M15	19.31 (0.37)	21.67 (1.00)	125.13 (10.32)
M16	19.25 (0.19)	19.15 (1.36)	78.64 (25.83)
M17	19.36 (0.41)	19.20 (0.50)	63.94 (7.35)

Tabulka 2. Naměřené hodnoty tří hlavních, normou ISO 5834-2 předepsaných, mechanických vlastností pro vzorky M11-M17. Data byla získána měřením dle normy ISO 5834-2 a jsou uvedena ve tvaru: hodnota (směrodatná odchylka).

Souhrn: Relativní pokles mechanických vlastností σ_Y , σ_B a ε_B po zesíťování polymeru je v souladu s literaturou. Jednoznačně pozitivním výsledkem je skutečnost, že všechny modifikované materiály vykazují dostatečně vysokou mez kluzu, čímž se vylučuje riziko praskání implantátů mechanismem křehkého lomu.

4.6. Další charakterizace modifikovaného UHMWPE

Jako doplňkové metody charakterizace strukturních změn v modifikovaném UHMWPE byly využity metody DSC, SAXS a WAXS. Metoda DSC poskytuje hodnoty teplot tání, T_m , které jsou úměrné tloušťce a dokonalosti krystalických oblastí v polymeru a hodnoty krystalinit, CR_{DSC} , které udávají podíl krystalických oblastí vzhledem k celému objemu vzorku. Výsledkem metody SAXS jsou v tomto případě tzv. dlouhé periody, LP, které udávají průměrnou periodickou vzdálenost mezi amorfními a krystalickými oblastmi v polymeru. Metoda WAXS poskytuje krystalinitu, CR, jejichž význam je obdobný jako v případě CR_{DSC} určených pomocí DSC, pouze jsou počítány jiným způsobem.

Vzorek		CR_{DSC} (%)	T_m (°C)	LP [Å]	CR [%]
M11	střed	54,1	137,4	557	51
	kraj	47,8	138,5	557	53
M12	střed	42,4	138,2	657	48
	kraj	46,8	138,7	657	49
M13	střed	45,6	139,7	500	51
	kraj	43,1	139,7	483	51
M14	střed	45,8	138,1	518	52
	kraj	45,7	139,6	518	52
M15	střed	44,4	138,3	500	51
	kraj	40,6	138,7	500	51
M16	střed	45,4	139,4	500	51
	kraj	45,5	139,5	518	50
M17	střed	44,5	139,5	518	52
	kraj	43,2	139,5	500	51

Tabulka 4. T_m , CR_{DSC} , LP a CR pro vzorky M11 – M17.

Shrnutí: Všechny stanovené parametry nadmolekulární struktury, T_m , CR_{DSC} , LP a CR, potvrzují, že nedochází ve větším rozsahu ke štěpení řetězců.

5. Závěr

Veškeré modifikace, tj. ozařování i tepelné úpravy, byly prováděny standardními postupy. Důvodem je skutečnost, že právě tímto standardním způsobem bude vyráběn komerční síťovaný UHMWPE pro firmu Beznoska.

Celkově tedy bylo prokázáno, že navržený způsob modifikace vede k produktu, který se vyznačuje následujícími charakteristikami:

- zvýšenou odolností vůči otěru
(prokázáno stanovením vícesměrového otěru metodou pin-on-disk - viz kapitola 4.1)
- vysokým stupněm zesíťování
(prokázáno pomocí stanovení nerozpustného podílu - viz kapitola 4.2)
- velmi nízkým oxidačním poškozením
(prokázáno pomocí infračervené spektroskopie - viz kapitola 4.3)
- neměřitelnou koncentrací zbytkových makroradikálů
(prokázáno pomocí ESR spektroskopie - viz kapitola 4.4)
- přijatelnými mechanickými vlastnostmi
(prokázáno pomocí měření tahových křivek - viz kapitola 4.5)

Vysoký stupeň zesíťování a nízké oxidační poškození prokazují správnost modifikační procedury, při níž síťování (crosslinking) převládá nad štěpením řetězců (chain scission). Neměřitelná koncentrace alkyl-, allyl- a peroxy- makroradikálů znamená minimalizaci rizika, že materiál po implantaci podlehne dlouhodobé oxidační degradaci (long-term oxidative degradation). Mechanické vlastnosti jsou nižší než u panenského UHMWPE, ale tahové a únavové (nejsou v této informaci uvedeny) zkoušky prokazují, že nedochází ke křehkému lomu.

Poděkování:

Výsledky publikované v této výzkumné zprávě vznikly díky finanční podpoře grantových projektů GAČR 106/04/1118 a MŠMT č. 2B06096.

Literatura:

1. Horák Z, Šlouf M, Kruliš Z & Fencl J: Způsob modifikace ultravysokomolekulárního polyethylenu pro výrobu kloubních náhrad se zvýšenou životností. Czech patent application, *submitted*.
2. Kurtz SM: Alternatives to Conventional UHMWPE for Hip Arthroplasty. The UHMWPE handbook. Amsterdam: Elsevier; 2004, chapt. 6, p. 93.
3. Shen FW: Crosslinked UHMWPE. Proceedings of UHMWPE for Arthroplasty, Torino 2003, p. 74-86.
4. Stephen Spiegelberg: Characterization of Crosslinked UHMWPE. Proceedings of UHMWPE for arthroplasty, Torino 2005, p.75-93.
5. Miroslav Šlouf, Hana Synkova, Josef Baldrian, Antonin Marek, Jana Kovarova J, Pavel Schmidt, Helmut Dorschner, Michael Stephan, Uwe Gohs: Structural changes of UHMWPE after e-beam irradiation and thermal treatment. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, *submitted*.
6. Miroslav Šlouf, Jana Mikešová, Jaroslav Fencl, Hana Synková, Josef Baldrian, Zdenek Horák: Structure, Rheology and Wear Resistance of Modified UHMWPE. *Biomaterials*, *submitted*.
7. F. Lednický, M. Šlouf, J. Kratochvíl, J. Baldrian, D. Novotná: Crystalline character and microhardness of gamma-irradiated and thermally-treated UHMWPE, *Journal of Polymer Science, Part B: Polymer Physics*, *submitted*.
8. <http://www.polyhisolidur.com/meditechpolymers/InterimContacts/MediTECHWorldwideContacts.html>
9. Kim S, Kang PH, Nho YC, Yang OB. Effect of electron beam irradiation on physical properties of ultrahigh molecular weight polyethylene. *Journal of Applied Polymer Science* 2005; 97: 103-116.
10. ISO 5834-2.
11. Lewis C: Properties of crosslinked ultra-high-molecular-weight polyethylene. *Biomaterials* 22 (2001) 371-401.

Obsah

Modifikace struktury UHMWPE - crosslinking	1
1. Úvod.....	1
2. Požadavky na síťovaný UHMWPE	1
3. Experimentální část.....	1
3.1. Výchozí UHMWPE.....	1
3.2. Modifikace UHMWPE.....	1
3.3. Charakterizace modifikovaného UHMWPE	2
4. Výsledky	3
4.1. Odolnost vůči otěru	3
4.2. Nerozpustný podíl	4
4.3. Oxidační poškození	5
4.4. Zbytkové radikály	6
4.5. Vybrané mechanické vlastnosti.....	7
4.6. Další charakterizace modifikovaného UHMWPE	8
5. Závěr.....	9