

ÚSTAV MAKROMOLEKULÁRNÍ CHEMIE AV ČR, v. v. i.

Porovnání vlastností
různých typů UHMWPE
v současných kloubních náhradách

ÚSTAV MAKROMOLEKULÁRNÍ CHEMIE AV ČR, v. v. i.

Zpráva byla vypracována na základě výsledků čtyř projektů výzkumu a vývoje:

- GAČR 106/04/1118 Sledování a minimalizace otěru ultravysokomolekulárního polyethylenu (UHMWPE) používaného pro kloubní náhrady (řešitelská pracoviště: ÚMCH AV ČR, 1. LF UK, Beznoska, s.r.o., doba řešení: 2004-2006; hodnocení poskytovatele podpory: splněno).
- MŠMT 2B06096: Sledování a minimalizace otěru polymeru UHMWPE v kloubních náhradách (řešitelská pracoviště: ÚMCH AV ČR, 1. LF UK, Beznoska, s.r.o., doba řešení: 2006-2010; hodnocení poskytovatele podpory: vynikající).
- TAČR TA01011406: Optimalizace vlastností UHMWPE (řešitelská pracoviště: ÚMCH AV ČR, 1. LF UK, Beznoska, s.r.o., doba řešení: 2011-2014).
- IGA MZ ČR NT12229-4/2011: Studium fyzikálně-chemických vlastností polyetylenových UHMWPE artikulačních komponent určujících životnost totálních kloubních náhrad (řešitelská pracoviště: 1. LF UK a ÚMCH AV ČR, doba řešení: 2011-2014)

Hlavními partnery v oblasti výzkumu a vývoje nových typů UHMWPE pro kloubní náhrady jsou:

Ústav makromolekulární chemie Akademie věd České republiky

se sídlem Heyrovského nám. 2, 162 06 Praha 6

zastoupený: prof. Ing. Karlem Ulbrichem, DrSc., ředitelem

IČO 61389013

DIČ CZ61389013

Beznoska s.r.o.

se sídlem Dělnická ulice 2727, 272 01 Kladno

zastoupená: Vratislavem Svárovským, jednatelem

IČO 43774946

DIČ CZ43774946

Cílem zprávy je shrnutí nejdůležitějších výsledků dokumentujících vlastnosti různých typů ultravysokomolekulárního polyethylenu (UHMWPE), používaných v současnosti v kloubních náhradách (TJR). Soustředí se na porovnání vlastností síťovaného polymeru vyvinutého v rámci shora uvedených výzkumných projektů se zahraničními typy UHMWPE pro TJR. Zpráva je publikována se souhlasem obou hlavních partnerů výzkumu.

Zpráva je určena odborné veřejnosti.

Zprávu vypracoval:

RNDr. Miroslav Šlouf, Ph.D.

Říjen 2011

RNDr. František Rypáček, CSc.
ředitel ÚMCH AV ČR, v.v.i.

OBSAH

1. Úvod.....	4
1.1. Historie, současnost a budoucnost kloubních náhrad	4
1.2 Cíl této zprávy.....	5
2. UHMWPE pro kloubní náhrady v ČR.....	6
2.1. Kyčelní kloubní náhrady.....	6
2.2. Další typy kloubních náhrad	7
3. Souhrn	9
Poděkování.....	9
Dodatek A: Odborné publikace	10
Dodatek B: Popularizační publikace.....	13
Dodatek C: Dostupná data o výrobě a prodeji kloubních náhrad v ČR.....	14
Dodatek D: Souhlas s publikováním zprávy.....	14

1. Úvod

1.1. Historie, současnost a budoucnost kloubních náhrad

Umělé kloubní náhrady (total joint replacements, TJR) se v posledních 40 letech staly standardní metodou léčby onemocnění velkých kloubů v humánní medicíně. Nahrazuje se zejména kloub kyčelní (Total Hip Replacement, THR) a kolenní (Total Knee Replacement, TKR), ale výjimkou nejsou ani náhrady ramene, lokte či kotníku. Nároky na kvalitu léčby se stále zvyšují. Pacienti očekávají nejen úlevu od bolesti a co nejúplnější obnovení hybnosti postiženého kloubu, ale rovněž dlouhou životnost kloubní náhrady. Podle údajů WHO se nyní ve vyspělých zemích světa implantuje >1000 kloubních náhrad na 1 milion obyvatel. Pokud jde o Českou republiku, ročně se implantuje zhruba 25 tisíc náhrad, z čehož přibližně 14 tisíc představují THR, přibližně 11 tisíc připadá na TKR a zbytek na ostatní klouby.

Polymer UHMWPE zůstává základním materiálem pro výrobu TJR. Používá se jako nosný artikulační materiál (acetabulární vložka u THR, tibiální plato u TKR ap.) díky vynikající biokompatibilitě, dobrým kluzným vlastnostem a vyhovujícím mechanickým vlastnostem. V neposlední řadě se polymerní kloubní náhrady na bázi UHMWPE vyznačují příznivým poměrem cena/kvalita, takže ultravysokomolekulární polyethylen v odborné literatuře označován jako tzv. zlatý standard (gold standard) pro kloubní náhrady. Alternativami k náhradám s UHMWPE jsou náhrady celokovové nebo náhrady s keramickými komponentami. Údaje pro jednotlivé státy a dokonce i jednotlivá zdravotnická zařízení v rámci daných států se leckdy značně liší, ale lze odhadovat, že >75 % kloubních náhrad ve světě využívá UHMWPE.

Příčiny selhání kloubních náhrad. Polymerní komponenta je nejvíce zatěžovanou částí kloubní náhrady, takže celková životnost TJR je určena zejména kvalitou polymeru UHMWPE. Existují pro to dva hlavní důvody:

- *Otěr polymeru UHMWPE:* při vzájemném pohybu polymerních a kovových částí kloubní náhrady se z povrchu polymeru uvolňují složitým adhesině-abrasivně-únarovým mechanismem zvaným otěr (wear) mikroskopické otěrové částice (wear particles, wear debris), které po čase začnou v těle způsobovat zánětlivé reakce.
- *Oxidace polymeru UHMWPE:* oxidace nebo těž oxidativní degradace UHMWPE je způsobena reakcí polymeru s kyslíkem nebo jeho reaktivními sloučeninami, přičemž dochází ke štěpení polymerních řetězců, které je doprovázeno zhoršením užitných vlastností materiálu, včetně klíčové odolnosti vůči otěru. K oxidativní degradaci dochází již při samotné výrobě UHMWPE, dále při jeho skladování, a konečně i po jeho implantaci v těle, protože kyslík a jeho reaktivní sloučeniny jsou ve značné koncentraci přítomny i v lidském organismu.

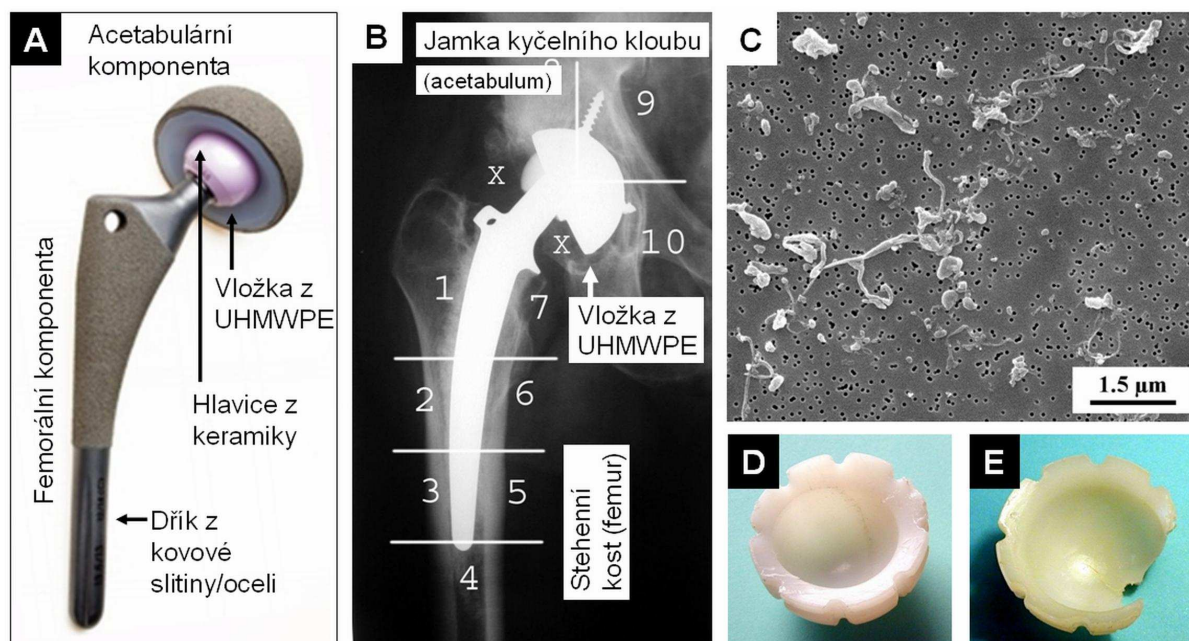
Nové typy UHMWPE. Mnoho výzkumníků a firem po celém světě se snaží optimalizovat vlastnosti UHMWPE tak, aby polymer vykazoval maximální odolnost vůči otěru a oxidativní degradaci, čímž by se zvýšila životnost kloubních náhrad. Do samotného polymeru nelze podle současných předpisů přidat žádný umělý stabilizátor nebo síťovací činidlo, jak je obvyklé v jiných technických aplikacích, protože přítomnost cizích látek by porušila požadovanou medicínální čistotu a mohla by narušit biokompatibilitu materiálu. K modifikaci vlastností UHMWPE se proto používá vhodné kombinace různých fyzikálních postupů, zpravidla různých druhů ozařování, tepelných úprav a sterilizace. Jelikož je mnoho způsobů jak modifikace provádět, existuje celá škála typů modifikovaných UHMWPE pro TJR, přičemž každý významnější výrobce kloubních náhrad používá a propaguje vlastní postup. Jeden z úspěšných způsobů modifikace UHMWPE byl vyvinut a patentován Ústavem makromolekulární chemie AV ČR. V roce 2007 byly kloubní náhrady založené na tomto modifikovaném UHMWPE zavedeny do výroby ve firmou Beznoska Kladno, s.r.o.

1.2 Cíl této zprávy

Cílem této zprávy je stručným a přehledným způsobem shrnout hlavní výsledky výzkumu UHMWPE pro TJR. Jde zejména o porovnání vlastností modifikovaného UHMWPE vyvinutého na Ústavu makromolekulární chemie AV ČR v.v.i. (ÚMCH) s vlastnostmi zahraničních výrobků. Modifikovaný UHMWPE byl vyvinut na ÚMCH ve spolupráci s Univerzitou Karlovou a firmou Beznoska, která jej od r.2007 používá pro výrobu THR. Srovnání různých typů UHMWPE je prováděno řadu let na ÚMCH, 1. LF Univerzity Karlovy a ve firmě Beznoska v rámci čtyř grantových projektů uvedených v úvodu této zprávy.

Ke zkoumání vlastností UHMWPE bylo použito výhradně objektivních metod jako je světelná, rastrovací a transmisní elektronová mikroskopie, malo- a širokoúhlový rozptyl paprsků X, diferenční skanovací kalorimetrie, infračervená spektroskopie, elektronová spinová rezonance, termogravimetrická analýza, měření mechanických vlastností pomocí tahových experimentů, SPT experimentů a mikrotvrdosti a měření odolnosti vůči otěru pomocí vícesměrového otěrového stroje pin-on-disk.

Výsledky experimentálního výzkumu byly detailně popsány v řadě publikací v mezinárodních recenzovaných impaktovaných časopisech, jsou ověřitelné a dohledatelné ve specializovaných internetových databázích jako je Web of Science (<http://apps.isiknowledge.com>), národní databáze patentů a užitných vzorů (<http://www.upv.cz>) aj. Přehled odborných publikací autora této zprávy, které se týkají problematiky UHMWPE pro TJR, je též uveden dále v Dodatku A.



Obr. 1. Kloubní náhrada: (a) jedna z moderních kyčelních kloubních náhrad se síťovaným UHMWPE, vyráběná firmou Beznoska, (b) rentgenový snímek poškozené kloubní náhrady, (c) mikroskopické otěrové částice UHMWPE, způsobující v těle zánětlivé reakce, (d, e) makrofotografie UHMWPE vložek kloubních náhrad, poškozených v důsledku otěru.

2. UHMWPE pro kloubní náhrady v ČR

2.1. Kyčelní kloubní náhrady

Hlavní příčina selhání. Pro THR se jako hlavní příčina selhání uvádí otěr acetabulární polymerní komponenty. Odborná literatura i naše vlastní zkušenosti dále ukazují, že životnost se významně zkracuje, pokud je polymer oxidačně poškozený. Ostatní vlastnosti UHMWPE nemají tak významný vliv.

Řešení. Z výše uvedených důvodů jsme se při vývoji modifikovaného UHMWPE zaměřili na podstatné snížení otěru a zvýšení oxidační stability, a to i za cenu určitého zhoršení ostatních mechanických vlastností. Nově vyvinutý materiál byl zaveden do výroby koncem roku 2007. Tabulka 1 uvádí srovnání jeho vlastností s jinými typy modifikovaného UHMWPE pro TJR, které v tehdejší době nabízeli na českém trhu zahraniční výrobci.

Popis vzorku		IR		ESR	SPT			POD
Vzorek	Firma a typ vzorku	OxInd []	VinInd []	[mol/g]	PL [N]	UL [N]	UD [mm]	WR []
PE	MediTECH, panenský PE	0.00	0.000	~ 0	64	60	4.5	100
PE-US1	Výrobce z USA #1, síťovaný PE	0.24	0.080	< 1e-9	75	101	3.6	39
PE-US2	Výrobce z USA #2, síťovaný PE	0.11	0.044	~ 1e-8	66	73	4.0	14
PE-IMC	Beznoska, PE dle patentu ÚMCH	0.03	0.064	~ 0	71	86	4.1	37

Tabulka 1. Vlastnosti různých typů UHMWPE pro kloubní náhrady. Byly srovnávány čtyři různé vzorky: PE (panenský, nemodifikovaný polyetylen), PE-US1 (modifikovaný UHMWPE pro TJR od celosvětového výrobce se sídlem v USA; interní číslo testovaného vzorku = 1), PE-US2 (modifikovaný UHMWPE pro TJR od celosvětového výrobce se sídlem v USA; interní číslo testovaného vzorku = 2) a PE-IMC (polyetylen modifikovaný podle patentovaného postupu ÚMCH; interní číslo testovaného vzorku = 3). Použité metody zahrnovaly IR (infračervená spektroskopie), ESR (elektronová spinová resonance), SPT (small punch test, mechanické vlastnosti) a POD (pin-on-disk, odolnost vůči otěru). Měřené veličiny byly OxInd (oxidační index, míra okamžitého oxidačního poškození materiálu), VinInd (trans-vinylenový index, v tomto konkrétním případě míra stupně zesíťování materiálu), ESR (koncentrace zbytkových radikálů, které představují riziko z hlediska dlouhodobé oxidativní degradace), PL (zatížení, při kterém se materiál začíná nevratně deformovat), UL (zatížení, při kterém materiál praskne), UD (maximální prodloužení při prasknutí) a WR (rychlost otěru v relativní škále).

Srovnání různých typů UHMWPE pro TJR. Z tabulky 1 plyne, že panenský, nemodifikovaný UHMWPE (PE) se vyznačuje nulovým oxidačním poškozením, nulovým síťováním a nulovým obsahem volných radikálů. Mechanické vlastnosti dosahují standardních hodnot. Rychlost otěru na relativní škále je pro tento materiál hodnocena číslem 100. Naměřené vlastnosti odpovídají materiálu, který nebyl vystaven ozařování, tepelné úpravě a oxidativní degradaci.

Modifikované typy UHMWPE od renomovaných zahraničních firem (Tabulka 1, vzorky PE-US1, PE-US2), nabízené na trhu v ČR vykazují znatelnou koncentraci kupin C=O, která svědčí o oxidačním poškození (Tabulka 1, hodnoty OxInd), určitý počet dvojných vazeb C=C indikujících působení ionizačního záření (Tabulka 1, hodnoty VinInd) a měřitelné množství zbytkových radikálů, které představují riziko z hlediska dlouhodobé oxidativní degradace (Tab.1, ESR). Mechanické vlastnosti se mírně liší od nemodifikovaného PE, což je v souladu s literaturou: v důsledku ozařování dochází k síťování polymeru, který vede k mírnému poklesu tažnosti kvůli vzájemnému propojení řetězců (Tab.1, SPT/UD) a zvýšení pevnosti kvůli deformačnímu zpevnění (Tab.1, SPT/UL), zatímco mez kluzu (Tab.1, SPT/PL) zůstává na přibližně stejné úrovni. Měření rychlosti otěru prokazují (Tab.1, POD/WR) jednoznačné zvýšení odolnosti vůči otěru ve srovnání s nemodifikovaným UHMWPE.

UHMWPE modifikovaný podle našeho postupu (Tabulka 1, vzorek PE-IMC), který se od r.2007 používá pro výrobu kyčelních kloubních náhrad ve firmě Beznoska, ve srovnání

s panenským polymerem (PE) vykazuje určité oxidační poškození (OxInd), které je ovšem zřetelně menší než u konkurenčních modifikovaných polyethylenů (PE-US1, PE-US2). Stupeň síťování (VinInd) se pohybuje někde mezi konkurenčními produkty. Výhodou oproti srovnávaným materiálům je nulový obsah zbytkových radikálů (ESR). Mechanické vlastnosti (PL, UL, UD) nijak výrazně nevybočují a jsou zcela srovnatelné s porovnávanými síťovanými typy UHMWPE. Odolnost vůči otěru lze v rámci přesnosti měření (dosažená přesnost měření $\pm 20\%$, což u otěrových měření představuje velmi dobrý výsledek) považovat za stejnou u všech modifikovaných materiálů (PE-US1, PE-US2, PE-IMC).

Závěr. Způsob modifikace UHMWPE, vyvinutý ve spolupráci ÚMCH a fy Beznoska vede k polymernímu materiálu pro TJR, jehož mechanické vlastnosti o odolnost vůči otěru jsou zcela srovnatelné s produkty renomovaných firem. Z hlediska okamžité i dlouhodobé odolnosti vůči oxidační degradaci jsou jeho výsledky dokonce lepší.

2.2. Další typy kloubních náhrad

Hlavní příčiny selhání. U dalších typů kloubních náhrad, tj. jiných než kyčelních, se odborníci vesměs shodují, že příčin selhání je více. Rozhoduje vyvážená kombinace všech vlastností materiálu, tj. co nejlepší mechanické vlastnosti, co nejvyšší odolnost vůči otěru a zejména co nejvyšší odolnost vůči oxidační degradaci. V předchozí kapitole jsme demonstrovali, že všechny výše uvedené vlastnosti jsme schopni objektivními metodami měřit (viz předchozí kapitola, Tabulka 1): mechanické vlastnosti můžeme kvantifikovat například pomocí SPT, odolnost vůči otěru pomocí POD, okamžitou oxidační degradaci pomocí IR/OxInd a náchylnost k dlouhodobé oxidační degradaci například pomocí ESR.

Řešení. Pro ne-kyčelní kloubní náhrady jsme se při modifikacích UHMWPE soustředili na následující parametry:

1. *Zachování co nejlepších mechanických vlastností.* Jelikož z hlediska základních mechanických vlastností (mez kluzu, pevnost, tažnost, houževnatost) vykazuje pro danou aplikaci nejlepší parametry nesíťovaný UHMWPE, rozhodli jsme se polymer nemodifikovat ozařováním a tepelnými úpravami, které zákonitě přináší určité zhoršení mechanických vlastností.
2. *Omezení oxidačního poškození.* Při výrobě UHMWPE (konsolidace, balení, skladování) se snažíme v maximální možné míře omezit přístup vzduchu, čímž se snižuje okamžitá oxidační degradace spojená se štěpením řetězců a zhoršováním mechanických vlastností, včetně odolnosti vůči otěru.
3. *Moderní způsoby sterilizace.* Klasický způsob sterilizace pomocí gama záření zanechává v materiálu zbytkové radikály, které postupně reagují s kyslíkem a vedou k dlouhodobé oxidační degradaci. Podle dlouholetých pozorování našich kolegů z 1. LF UK Fakultní nemocnice Motol vykazovaly některé staré typy kloubních náhrad sterilizované formaldehydem (dnes již zakázáno) delší životnost než novější typy sterilizované gama zářením. Proto používáme ke sterilizaci výhradně ethylenoxid, který (i) nezanechává zbytkové radikály jako gama záření, (ii) neovlivňuje mechanické vlastnosti stejně jako formaldehyd a (iii) reprezentuje neškodný, oficiálně povolený sterilizační prostředek pro medicínální UHMWPE určený pro TJR.
4. *Využití biokompatibilních stabilizátorů.* Vitamin E (α -tokoferol) je v současné době jediný schválený stabilizátor medicínálního UHMWPE pro výrobu kloubních náhrad vzhledem ke své evidentní biokompatibilitě. Ověřili jsme, že 1000 ppm vitamínu E použitého při výrobě UHMWPE neovlivňuje zásadním způsobem mechanické vlastnosti polymeru, přičemž výrazně zvyšuje odolnosti vůči dlouhodobé oxidační degradaci, diskutované v předchozím odstavci.

Porovnání vlastností různých typů UHMWPE pro ne-kyčelní TJR. Tabulka 2 shrnuje různé typy UHMWPE použité pro srovnání: panenský UHMWPE (PE), dále UHMWPE ste-

sterilizovaný standardním, klasickým postupem pomocí gama záření (PE-gIRR), UHMWPE sterilizovaný novějším postupem pomocí ethylen oxidu (PE-EtO), UHMWPE sterilizovaný již nepoužívaným způsobem pomocí formaldehydu (PE-form) a UHMWPE stabilizovaný pomocí vitamínu E a současně sterilizovaný moderním způsobem pomocí ethylenoxidu (PE+E-EtO).

Vzorek	Popis
PE	panenský, nemodifikovaný a nesterilizovaný UHMWPE
PE+form	UHMWPE, nejstarší způsob sterilizace pomocí formaldehydu
PE+gIRR	UHMWPE, standardní způsob sterilizace gama zářením
PE+EtO	UHMWPE, moderní způsob sterilizace ethylenoxidem
PE+E	UHMWPE s 1000 ppm vitamínu E sterilizovaný ethylenoxidem

Tabulka 2. Přehled a stručný popis různých typů UHMWPE pro ne-kyčelní kloubní náhrady.

Tabulka 3 uvádí hodnoty vybraných vlastností naměřené pro výše zmíněné materiály; hlavní výsledky lze shrnout následovně:

- Vzorek PE vykazuje standardní mechanické vlastnosti nemodifikovaného, panenského UHMWPE (metoda SPT), není oxidačně poškozen (IR/OxInd) a neobsahuje zbytkové radikály (ESR).
- Vzorek PE-gIRR vykazuje mírné zhoršení mechanických vlastností v důsledku sterilizace pomocí gama ozáření (nižší čísla u hodnot získaných z SPT měření), protože gama záření způsobí částečné síťování a štěpení polymerních řetězců (přitom záleží na detailech provedení, skladování a doby od sterilizace, který z obou dějů převládne); materiál je oxidačně poškozen (nenulová hodnota IR/OxInd) a obsahuje zbytkové radikály (nenulová hodnota ESR), které podporují dlouhodobou oxidativní degradaci umělého kloubu.
- Vzorky PE+EtO a PE+form mají mechanické vlastnosti prakticky stejné jako panenský UHMWPE, přičemž nejsou významněji oxidačně poškozené (téměř nulová hodnota IR/OxInd) a neobsahují zbytkové radikály (nulová hodnota ESR). Díky těmto charakteristikám mají polymery PE+EtO a PE+form vyšší okamžitou i dlouhodobou oxidační stabilitu. Tato skutečnost zřejmě způsobovala dříve pozorovanou vysokou životnost kloubních náhrad sterilizovaných formaldehydem (dnes je již tento způsob sterilizace zakázán). Vzhledem ke zjevné analogii mezi PE-form a PE-EtO lze předpokládat, i vyšší životnosti nejnovějších kloubních náhrad sterilizovaných ethylenoxidem.

Označení vzorku	IR		ESR	SPT		
	OxInd []	VinInd []	c(R) [mol/g]	PL [N]	UL [N]	UD [mm]
PE	0.05	0.000	0	58.72 ± 0.75	56.84 ± 0.80	4.58 ± 0.12
PE+form	0.05	0.000	0	58.93 ± 1.36	56.34 ± 1.06	4.58 ± 0.10
PE+gIRR	0.37	0.038	> 1e-8	58.48 ± 0.85	46.69 ± 1.96	4.29 ± 0.13
PE+EtO	0.02	0.000	0	59.60 ± 1.17	57.50 ± 1.26	4.55 ± 0.10

Tabulka 3. Přehled vlastností UHMWPE s různými typy sterilizace. Označení vzorků je uvedeno v tabulce 2, význam měřených vlastností v textu výše.

Tabulka 4 ukazuje další charakteristiky panenského polymeru (PE) ve srovnání s polymerem obsahujícím 0,1 % vitamínu E:

- Nadmolekulární struktura obou vzorků je v rámci experimentálních chyb totožná, jak dokazují velmi podobné hodnoty CR a LP reprezentující podíl krystalické fáze polymeru (WAXS/CR) a průměrnou vzdálenost mezi krystalickou a amorfni fází materiálu (SAXS/LP).

- Základní mechanické vlastnosti (hodnoty SPT/PL, UL, UD) potvrzují, že mezi vzorky PE a PE+E není významný rozdíl.
- Výsledky termogravimetrických analýz (hodnoty TGA/T_d) ukazují, že vzorek PE+E vykazuje vyšší hodnotu T_d (tj. teploty, při nichž začíná materiál měřitelně reagovat s kyslíkem při zahřívání rychlostí 10 °C/min); to potvrzuje účinnost vitaminu E a svědčí o zvýšené odolnosti vůči oxidativní degradaci.

Označení vzorku	WAXS CR [%]	SAXS LP [Å]	SPT			TGA Td [C]
			PL [N]	UL [N]	UD [mm]	
PE	54	483	76.9	62.4	5.5	210
PE+E	57	448	71.0	59.0	5.2	271

Tabulka 4. Srovnání vlastností nestabilizovaného a stabilizovaného UHMWPE. Popis vzorků je uveden v tabulce 1, význam měřených vlastností v textu výše.

Závěr. Moderní způsoby sterilizace UHMWPE byly zavedeny do výroby ve firmě Beznoska v r. 2007. Stabilizace UHMWPE pomocí vitaminu E bude pravděpodobně zavedena do výroby v nejbližší době. Podle dosavadních poznatků by oba nové postupy měly přispět k vyšší oxidační stabilitě UHMWPE pro TJR a tím i k delší životnosti a spolehlivosti kloubních náhrad.

3. Souhrn

Hlavním materiálem pro výrobu artikulačních komponent kloubních náhrad (TJR) zůstává ultravysokomolekulární polyethylen (UHMWPE). Vlastnosti tohoto polymeru jsou významným faktorem, který určuje životnost kloubních náhrad.

V tomto textu jsme shrnuli hlavní poznatky našeho výzkumu na poli vývoje a výroby UHMWPE pro TJR. Přitom jsme demonstrovali, že modifikované typy UHMWPE, které byly vyvinuty na ÚMCH AV ČR a zavedeny do výroby kloubních náhrad ve firmě Beznoska v Kladně, jsou plně srovnatelné s moderními zahraničními produkty.

Podrobnější informace lze získat z našich publikací v odborné literatuře, které jsou uvedeny v Dodatku A.

Poděkování

Tato výzkumná zpráva vznikla na základě dlouhodobé spolupráce mezi Ústavem makromolekulární chemie AV ČR, 1. Lékařskou fakultou Univerzity Karlovy a firmou Beznoska s.r.o. Shrnuje poznatky získané při řešení výše vyjmenovaných grantových projektů (GAČR 106/04/1118; MŠMT 2B06096; TAČR TA01011406; IGA MZ ČR NT12229-4/2011).

Poděkování za spolupráci patří nejen všem spoluautorům této zprávy, ale i všem členům řešitelských týmů, účastnících se výzkumu UHMWPE na Ústavu makromolekulární chemie, na 1. Lékařské fakultě Univerzity Karlovy, Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy a ve firmě Beznoska s.r.o.

Dodatek A: Odborné publikace

Níže je uveden přehled odborných publikací autora této zprávy, které obsahují podrobnější a doplňující informace týkající se vývoje UHMWPE pro TJR.

* Vysvětlivky: L/M = publikace spadající do lékařské/materiálové části; J = časopis; P = patent nebo užitečný vzor; V = výzkumná zpráva ÚMCH AV ČR; M = vystoupení v médiích.

Publikace týkající se lékařské části projektu:

- [LJ1] Slouf M., Sloufova I., Entlicher G., Horak Z., Krejcik M., Stepanek P, Radonsky T, Pokorny D & Sosna A (2004). New fast method for determination of numbers of UHMWPE wear particles. *J. Mater. Sci.- Mater. Med.* 15, 1267-1278.
- [LJ2] Slouf M, Eklova S, Kumstatova J, Berger S, Synkova H, Sosna A, Pokorny D, Spundova M, Entlicher G: Isolation, Characterization and Quantification of Polyethylene Wear Debris from Periprosthetic Tissues around Total Joint Replacements. *Wear* 2007, 262, 1171-1181.
- [LJ3] Slouf M, Pokorny D, Entlicher G, Dybal J, Synkova H, Lapcikova M, Fejfarkova Z, Spundova M, Vesely F and Sosna A . Quantification of UHMWPE wear debris in periprosthetic tissues of hip arthroplasty: description of a new method based on IR and comparison with radiographic appearance. *Wear* 265 (2008) 674-684.
- [LJ4] Zolotarevova E, Fejfarkova Z, Entlicher G, Lapcikova M, Slouf M, Pokorny D, Sosna A. Can centrifugation affect the morphology of polyethylene wear debris? *Wear* 265 (2008) 1914-1917.
- [LJ5] Fencel J, Slouf M, Pokorny D . Modifikace struktury UHMWPE pomocí síťování a tepelných úprav. *Ortopedie* 3 (2008) 134-136.
- [LJ6] Lapcikova M, Slouf M, Dybal J, Zolotarevova E, Entlicher G, Pokorny D, Gallo J, Sosna A. Nanometer size wear debris generated from ultra high molecular weight polyethylene in vivo. *Wear* 266 (2009) 349-355.
- [LJ7] Pokorny D, Slouf M, Dybal J, Zolotarevova E, Vesely F, Jahoda D, Vavrik P, Landor I, Entlicher G, Sosna A. Nova metoda detekce a mereni poctu castic v periprotetickych tkanich u kloubnich nahrad. *Acta Chir. Ortop. Traumat. Čech.* 76 (2009) 374-381.
- [LJ8] Pokorny D, Slouf M, Vesely F, Fulin P, Jahoda D, Landor I, Popelka S, Belacek J, Zolotarevova E, Sosna A. Distribuce oterovych castic UHMWPE v periprotetickych tkanich u TEP kyckelneho kloubu. *Acta Chir. Ortop. Traumat. Čech.* 77 (2010) 87-92.
- [LJ9] Slouf M. Kloubni nahrady: Jak zvyсит zivotnost a snizit naklady. *Priloha zdravotnickych novin* 30 (2009) 6.
- [LJ10] Gallo J, Slouf M, Goodman SB. The relationship of polyethylene wear to particle size, distribution, and number: A possible factor explaining the risk of osteolysis after hip arthroplasty. *J Biomed Mater Res Part B* 94B (2010) 171-177.
- [LJ11] Zolotarevova E, Entlicher G, Pavlova E, Slouf M, Pokorny D, Vesely F, Gallo J, Sosna A. Distribution of polyethylene wear particles and bone fragments in periprosthetic tissue around total hip replacements. *Acta Biomater.* 6 (2010) 3595-3600.
- [LJ12] Horak Z, Pokorny D, Fulin P, Slouf M, Jahoda D, Sosna A. Polyetheretherketon (PEEK) - perspektivni material pro ortopedickou a traumatologickou praxi. *Acta Chir. Ortop. Traumat. Čech.* (2010), in press.
- [LJ13] Pokorny D, Fulin P, Slouf M, Jahoda D, Sosna A. Polyetheretherketon (PEEK) - poznatky o jeho vyuziti v klinicke praxi. *Acta Chir. Ortop. Traumat. Čech.* (2010), in press.
- [LJ14] Fulin P, Pokorny D, Slouf M, Lapcikova M, Pavlova E, Zolotarevova E, Entlicher G, Jahoda D, Sosna A. Metoda MORF pro sledování velikostí a tvarů oterových mikro- a

nanočástic UHMWPE v periprotetických tkáních. Acta Chir. Ortop. Traumat. Čech. (2010), in press.

- [LJ15] Veigl D, Pokorny D, Landor I, Slouf M, Pavlova E. Srovnání oterových charakteristik polyethylenu in vivo u nahrady kolena s kovovou a keramickou femoralní komponentou. Acta Chir. Ortop. Traumat. Čech. (2010) in press.

Publikace týkající se materiálové části projektu:

- [MJ1] Slouf M, Kuzel R, Matej Z (2006). Preparation and characterization of isometric gold nanoparticles with precalculated size. Z. Kristallogr. Suppl. 23, 319-324.
- [MJ2] Slouf M, Synkova H, Baldrian J, Marek A, Kovarova J, Schmidt P, Dorschner H, Stephan M, Gohs U. Structural Changes of UHMWPE after e-Beam Irradiation and Thermal Treatment. Journal of Biomedical Materials Research: Part B - Applied Biomaterials 85B (2008) 240-251.
- [MJ3] Lednický F, Slouf M, Kratochvíl J, Baldrian J, Novotná D. Crystalline character and microhardness of gamma-irradiated and thermally treated UHMWPE. J. Macromol. Sci. Phys. 46 (2007) 521-531.
- [MJ4] Stara H, Slouf M, Lednický F, Pavlova E, Baldrian J, Stary Z. New and Simple Staining Method for Visualizing UHMWPE Lamellar Structure in TEM. J. Macromol. Sci. Phys. 47 (2008) 1148-1160.
- [MJ5] Slouf M, Mikesova J, Fencel J, Synkova H, Baldrian J, Horak Z. Impact of dose-rate on rheology, structure and wear of irradiated UHMWPE. J. Macromol. Sci. Phys. 48 (2009) 587-603.
- [MJ6] Kralova D, Slouf M, Klementova M, Kuzel R, Kelnar I: Preparation of gram quantities of high-quality titanate nanotubes and their composites with polyamide 6. Materials Chemistry and Physics 124 (2010) 652–657.

Patenty a užité vzory.

- [P1] Horak Z, Slouf M, Krulis Z & Fencel J (2005): Způsob modifikace ultravysokomolekulárního polyethylenu pro výrobu kloubních náhrad se zvýšenou životností. Czech patent CZ 297700 (from 2007).
- [P2] Slouf M, Kralova D, Krulis Z (2010): Nanotrubky na bázi oxidu titaničitého a způsob jejich přípravy. Czech patent CZ 302299 (from 2011).
- [P3] Slouf M, Kralova D, Krulis Z (2010): Nanotrubky na bázi oxidu titaničitého. Czech utility model CZ 20995 (from 2010).

Výzkumné zprávy.

(ve standardním formátu výzkumné zprávy ÚMCH AV ČR, v.v.i.)

- [V1] Slouf M & Synkova H (2004): Otěr UHMWPE a metoda pin-on-disk. Research Report for company Beznoska Ltd., Kladno, Czech Republic. Edition: Macro T688.
- [V2] Slouf M, Horak Z & Krulis Z (2006): Ověření parametrů modifikovaného UHMWPE. Research Report for company Beznoska Ltd., Kladno, Czech Republic. Edition: Macro T702.
- [V3] Slouf M, Pilar J, Dybal J, Kotek J, Lapcikova M. Vliv sterilizace na strukturu a oxidací poškození UHMWPE. Research report. Edice Makro (2007) T709.
- [V4] Slouf M, Baldrian J, Dybal J, Mikesova J, Kotek J, Synkova-Stara H, Lapcikova M, Pavlova E, Horak Z, Lednický F, Pilar J, Kratochvíl J. Vyroba a charakterizace sitovaneho UHMWPE pro kloubni nahrady I. Research report. Edice Makro (2008) T724.
- [V5] Slouf M, Baldrian J, Dybal J, Pavlova E, Lapcikova M, Kotek J, Mikesova J, Pilar J. Vyroba a charakterizace sitovaneho UHMWPE pro kloubni nahrady II. Research report. Edice Makro (2009) T743.

[V6] Slouf M, Krulis M, Dybal J, Baldrian J, Pavlova E, Lapcikova M, Kotek J, Pilar J. Vyroba a charakterizace sitovaneho UHMWPE pro kloubni nahrady III. Research report. Edice Makro (2010) T748.

Vystoupení v médiích.

(vystoupení v televizi lze dohledat na www.ceskatelevize.cz)

[M1] Česká televize, ČT1, 2.3.2006, 18:25, pořad: České hlavy, název: Čeští vědci zlepšují kloubní náhrady. Lze dohledat na www.ceskatelevize.cz.

[M2] Český rozhlas, ČR6, 18.12.2006, 21:40, pořad: Letem vědeckým světem; výstup našeho grantu zaměřeného na kloubní náhrady zmíněn jako jeden z hlavních příkladů spolupráce ústavů Akademie Věd s průmyslovou sférou.

[M3] ČT2, 2.1.2008, 17:30, pořad PORT, sekce Náhradní díly pro člověka. Lze dohledat na www.ceskatelevize.cz.

[M4] ČT24, 27.5.2011, 17:35, pořad: Milénium; živý rozhovor věnovaný kloubním náhradám a jejich vývoji v ČR.

Dodatek B: Popularizační publikace

Přehled popularizačních publikací z denního tisku, na kterém jsme se podíleli v rámci propagace a našeho výzkumu modifikací UHMWPE. Odkazy na popularizační vystoupení v České televizi a Českém rozhlasu jsou uvedeny na konci předchozí sekce.

Šlouf M., Příloha zdravotnických novin 30 (2009) 6.

► KLOUBNÍ NÁHRADY

Jak zvýšit životnost a snížit náklady

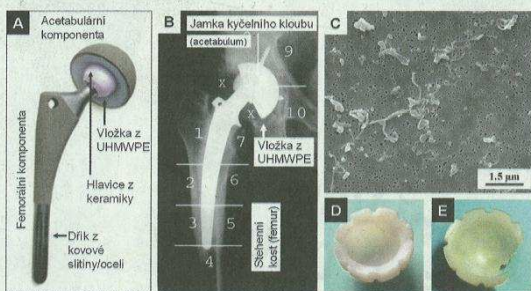
Dnešní medicína dokáže nahrazovat mnoho částí lidského těla. Patří mezi ně mj. také poškozené klouby. K nejvíce zatěžovaným a nejčastěji vyměňovaným patří kyčle a kolena, běžně se ale nahrazují i lokty, ramena či kotníky. Zpočátku se životnost kloubních náhrad pohybovala okolo pěti až deseti let. Umělé klouby se však neustále zlepšují a dnes se u nejlepších typů kloubních náhrad hovoří o životnosti kolem dvaceti let. Nicméně ani nejlepší umělý kloub nevydrží neomezeně dlouho, takže zvyšování životnosti je předmětem výzkumu po celém světě.

Kloubní náhrady zpravidla sestávají ze dvou hlavních komponent. První bývá z kovové slitiny (často v kombinaci s vysoce tvrdou keramikou) a druhá z polyethylenu s ultravysokou molekulovou hmotností (Ultra-High Molecular Weight Polyethylene, UHMWPE). Např. u typické náhrady kyčelního kloubu tvoří acetabulární komponentu jámka z UHMWPE a femorální komponentu kovový drápek z keramikou či kovovou hlavici (viz obr. a, b). Polymer UHMWPE je v současnosti považován za tzv. zlatý standard na poli kloubních náhrad, protože má vynikající biokompatibilitu, velmi dobré kluzné vlastnosti a dostatečné mechanické vlastnosti. Největší slabinou jinak velmi dobrého materiálu UHMWPE je otěr – vznik mikroskopických částic v důsledku vzájemného pohybu kovových/keramických a polymerních komponent kloubních náhrad (viz obr. c). Ve skutečnosti je odolnost polymeru UHMWPE vůči otěru nadprůměrně vysoká, ale klouby jsou velmi zatěžované částí lidského těla a měly by vydržet nejméně několik let, tudíž i velmi malá rychlost otěru v řádech desetin milimetru za rok může způsobit značné problémy. Lze snadno spočítat, že pokud z průměrné kloubní náhrady vypočítáme otěr zhruba desetina milimetru ročně, představuje to 0,7 bilionů typických otěrových částic o velikosti 13 mikrometrů (viz velikosti otěrových částic na obr. c).

Otěr hlavní příčinou selhání kyčelních náhrad

Z makroskopického hlediska vede otěr ke ztenčování polymerního materiálu (viz obr. d), který pak může prasknout, nebo dokonce k úplnému opotřebení jamky (viz obr. e), po němž musí samozřejmě následovat reoperace. Z mikroskopického hlediska je problém ještě závažnější – submikronové částice vyložené z polymerních částí kloubních náhrad (viz obr. c) způsobují v okolních tkáních závažné reakce, které následně vedou k jejich rozkladu, včetně kosti, v nichž je kloubní náhrada ukotvena (viz obr. b). Celý proces se nazývá aseptické uvolnění a je považován za hlavní příčinu selhání nejčastěji operovaných kyčelních kloubních náhrad. Navíc se uplatňuje i v důsledku nejčastějších kloubních náhrad kolena. V české odborné literatuře se často hovoří o tzv. polyethylenové chorobě.

V současnosti je na trhu mnoho typů kloubních protéz. Zpravidla vydrží v těle pacienta několik let a pak se začínou objevovat subjektivní obtíže, subjektivní bolesti a nakonec je nutno kloubní náhradu znovu nahradit. Celá reoperace opět stojí cenný čas špičkov...



Kloubní náhrady založené na polymeru UHMWPE: (a) fotografie nové vyrobené kloubní náhrady; (b) rentgenový snímek ukazující kloubní náhradu v lidském těle; (c) mikrofotografie z rastrovacího elektronového mikroskopu ukazuje izované otěrové částice UHMWPE (bílé útvary) na filtru (šedé pozadí) s mikropóry (tmavé tečky); (d) částecí a (e) zcela opotřebovaná jámka z UHMWPE vyjmutá z těla pacienta po reoperaci kloubní náhrady. Foto: archiv autora

vých ortopedů, znovu způsobí po určitou dobu bolesti pacientovi a zase spotřebuje značné finanční prostředky. Stávající kloubní náhrady se liší nejen pávodem, cenou a konstrukcí, ale také typem polymeru UHMWPE. Jelikož otěr UHMWPE je hlavní příčinou selhání kloubních náhrad, modifikovaný polymer se zvýšenou odolností vůči otěru může prodloužit životnost kloubní náhrady na dvojnásobek i více. Klíčovou otázkou tedy je, jak lze zvýšit odolnost UHMWPE vůči otěru. Molekula UHMWPE má velmi jednoduchou strukturu a sestává z opakujících se strukturálních jednotek $-CH_2-CH_2-$. Protože má ultravysokou molekulovou hmotnost, strukturálních jednotek je v řetězci kolem 150 000, což představuje 300 000 uhlíkových atomů v řadě za sebou. Jedná se o výjimečně vysoké číslo i mezi polymery – kdybychom molekulu zvětšili tak, že by měla tloušťku stejného jako špageta, její délka by byla větší než jeden kilometr! Běžný polyetylen, používaný pro výrobu spotřebního zboží (sáček, kuchyňských potřeb apod.), má molekulový přibližně 30násobně kratší.

Řešení je síťování polymeru pomocí záření

Experimenty prokázaly, že vysokomolekulární UHMWPE se v umělých kloubech otírá mnohem

méně než standardní polyetylen. Dalšího snížení otěru lze dosáhnout, pokud se molekuly UHMWPE mezi sebou navzájem propojí. Tomuto procesu se říká síťování, nebo při dostatečném množství spolek mezi řetězci vznikne trojrozměrná polymerní síť, v níž jsou téměř všechny molekuly navzájem pospojovány tak, že tvoří jednu ohromnou makromolekulu.

Síťování UHMWPE, které vede ke snížení otěru, ovšem podléhá jednomu závažnému omezení – mekčičnosti UHMWPE musí být z důvodů biokompatibilitu zcela čistý. Molekuly tedy nelze propojit čistě chemickou cestou, neboli prakticky nelze do polymeru přidávat chemické látky způsobující zesíťování. V případě UHMWPE lze však použít fyzikálních modifikací, kdy se na polymer působí ionizujícím zářením. Používá se téměř výhradně gama záření nebo urychlených elektronů a celý proces zpravidla sestává ze tří kroků: z ozařování polymeru ionizujícím zářením, tepelné úpravy polymeru a na závěr sterilizace finálního produktu. Klíčový je první krok. Za vhodných podmínek (vhodného typu záření, radiční dávky, radiční rychlosti, okolní atmosféry, okolní teploty) reaguje polymer se zářením tak, že se jednotlivé molekuly spojují do sítě (crosslinking), což vede k vyšší odolnosti UHMWPE vůči otěru. Za

nehodných podmínek se naopak jednotlivé molekuly štěpí na kratší řetězce (chain scission) a polymer se blíží standardnímu polyethylenu, jehož otěrová odolnost je několikanásobně nižší. Druhý krok modifikace – tepelná úprava – slouží k odstranění zbytkových radikálů po ozařování, a tím k zajištění dlouhodobé stability polymeru v lidském těle. Rovněž je zde nutné pečlivě zvolit okolní podmínky (teplotu, rychlost ohřevu, rychlost chlazení, okolní atmosféru), aby si modifikovaný produkt zachoval co nejlepší vlastnosti. Třetí krok, tedy sterilizace, je samozřejmě a nezbytnou součástí úpravy materiálu, který nesmí v těle způsobit infekci. I při sterilizaci je ovšem třeba pečlivě zvolit podmínky (typ a dobu sterilizace), aby zůstaly zachovány žádané vlastnosti materiálu.

ČR má také vlastní vysoce síťovaný polymer

Konečným cílem výše popsaných modifikací panenského polymeru UHMWPE je, aby se co nejvíce zvýšila jeho otěrová odolnost, a přitom se co nejméně ovlivnila ostatní, pro danou aplikaci dostatečně dobré vlastnosti polymeru. V případě úspěchu je výsledkem tzv. vysoce síťovaný UHMWPE (highly crosslinked UHMWPE), navíc s dlouhodobou stabilitou díky vhodné zvolené tepelné úpravě a sterilizaci. Kloubní náhrady ze síťovaného UHMWPE podle všech dostupných laboratorních testů i prvnických klinických výsledků vykazují vyšší životnost, která může pravděpodobně dosahovat i více než dvaceti let.

Mnoho zahraničních firem našlo způsoby, jak síťovaný UHMWPE připravit. Kyčelní kloubní náhrady založené na tomto materiálu jsou tedy už na českém trhu nabízeny. U ostatních typů náhrad, kde otěr není hlavní příčinou selhání, se v současnosti většinou používá standardní UHMWPE, který má zpravidla o něco lepší tahové a únavové vlastnosti. Nicméně při sterilizaci nových typů UHMWPE pro kolenní náhrady se využívají i poznatky získané v průběhu vývoje síťovaných polymerů. Z českých výrobců kloubních náhrad nezávadně zavědla do výroby moderní síťovaný UHMWPE firma Beznosla Kladno. Český vysoce síťovaný UHMWPE je založen na postupu vyvinutém, testovaném a patentovaném v Ústavu makromolekulární chemie Akademie věd ČR. Nyní nezbyvá než doufat, že se potvrdí první velmi slibné klinické výsledky a že kloubní náhrady s novými typy UHMWPE budou také v dlouhodobém horizontu přinášet úlevu pacientům i penězům danových poplatníků.

RNDr. Miroslav Šlouf, Ph.D.,
Ústav makromolekulární chemie, v. v. i.,
Akademie věd České republiky

Poznámky shrnuté v tomto článku byly získány v rámci řešení grantových projektů GA ČR 106/04/1118 a MSM 2B06096.

Šlouf M., Deník 50 (2011) sekce 2 – celostátní příloha, str. 14.

Umělé klouby z dílny českých vědců poslouží pacientům i 20 let



MICHAELA KOUBOVÁ

Praha – Úraz kloubu nebo artróza může potkat kohokoliv z nás. Ještě před čtyřiceti lety měli ti, které poškodily klouby trápy, většinou smůlu. Díky kloubním náhradám neboli endoprotézám ale dnes mohou žít téměř stejně, jako by měli klouby vlastní. Přesto mají umělé náhrady jednu slabinu – omezenou trvanlivost. A proti ní bojují vědci z Ústavu makromolekulární chemie Akademie věd ČR.

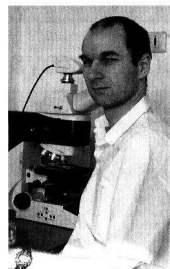
„Umělé klouby se vyrábějí už několik desítek let, přesto ale nejsem při jejich konstrukci zdaleka tak dokonale jako příroda. Doba funkčnosti se sice prodlužuje, takže už nevydrží jen třeba dva roky,

ale deset let, pak však většinou začínou komplikace. A když dáte náhradu padesátiletému člověku s tím, že se dnes lidé běžně dožívají více než osmdesátí, je to problém,“ vysvětluje Miroslav Šlouf, který pracuje na minimalizaci selhání endoprotéz.

Mění se kyčle i kolena

Nejvíce se opotřebovávají velké klouby, jako je kyčel nebo koleno. V Česku se ročně implantuje téměř 20 tisíc náhrad velkých kloubů, z nichž více než 11 tisíc připadá na náhrady kyčle a přibližně 7 tisíc na náhrady kolena. Vybíjíme však není ani výměna kloubu v rameni, kotníku nebo lokti.

Pokud náhrada za několik let selže, je opakovaná operace časově i finančně nároč-



Miroslav Šlouf z Ústavu makromolekulární chemie AV ČR. Foto: AV ČR

nější. Musí se totiž vyjmout dosluhující endoprotéza a upravit poškozené konce kos-

ty, na které se nasazuje nová náhrada.

Za poškození může imunita

Jak takový umělý kloub vypadá? „Například kyčelní kloubní náhrada sestává z kovové nebo keramické hlavice, která zapadá do polymerní jamky. Životnost endoprotézy je daná právě polymerem částí. Tu vyrábíme ze zcela speciálního typu jinak běžného polymeru známého pod názvem polyetylen,“ popisuje umělý kloub Miroslav Šlouf.

K poškození zpravidla dochází tím, že se při pohybu kovové části po jamce uvolňují mikroskopické částice, které se hromadí v okolí kloubu. Po delší době jich je tolik, že vyvolají v těle imunitní reakci, která se je snaží zničit. Tak

se ale poškozuje tkáň, v níž se částice nacházejí. Nakonec jsou i kosti v okolí náhrady poškoděny natolik, že se náhrada uvolní či vyviká. Na upravený polymer také v těle působí kyslík. Po oxidaci se ale začne podobat běžnému polyethylenu, z něhož se vyrábějí třeba sáčky. Ten však pro náhradu pochopitelně nestačí a její opotřebení se značně urychlí.

Kvalitou se zahraničí vyrovnáme

„Minimalizujeme hlavní příčinu selhání kloubních náhrad, tedy otěr polyethylenu a uvolňování částic. Nemůžeme však do něj přidat žádnou chemikálii, tím by se totiž porušila medicínská čistota. Odolnost tedy zvyšujeme ozařováním. Díky tomu dojde k síťování, kdy se z látky vytvo-

ří jedna obří makromolekula. Pak musíme polymer tepelnou úpravou zbavit volných radikálů, které jinak způsobují oxidační poškození. Poslední fází je sterilizace,“ říká Miroslav Šlouf.

Objevy vědců z Ústavu makromolekulární chemie se v praxi využívají od roku 2007. Protože výzkum v oblasti probíhal v Česku, výrobky jsou levnější než jejich zahraniční ekvivalenty, ale kvalitou se jim vyrovnají. Tím nyní získal grant, který mu umožňuje pracovat na zkombinování síťování se stabilizací materiálu proti škodlivým reakcím s kyslíkem pomocí vitamínu E. Zároveň v současnosti vyráběné náhrady mají podle testů vydržet více než deset let, projekt vědeckých z Ústavu makromolekulární chemie Akademie věd běží do roku 2014 by měl na trh přinést endoprotézu, jejíž životnost bude ještě vyšší.

Dodatek C: Dostupná data o výrobě a prodeji kloubních náhrad v ČR

Údaje vycházejí z veřejně dostupných zdrojů a zdrojů firmy Beznoska. Údaje za celou ČR pro rok 2010 nebyly k dispozici, takže byl doplněn odhad.

	ČR celkem		Beznoska v ČR	
	Kyčle	Kolena	Kyčle	Kolena
2006	11 135	7 218	2 748	889
2007	11 652	8 034	2 701	762
2008	13 854	9 694	2 660	988
2009	13 877	10 617	2 213	1 026
2010	14 000	11 000	2 063	1 074

Dodatek D: Souhlas s publikováním zprávy

Zpráva je určena pro odbornou veřejnost. Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i. a firma Beznoska s.r.o. souhlasí se zveřejněním výsledků v této zprávě.