

BIOKOMPATIBILITA POLYMERŮ MODIFIKOVANÝCH VYSOCE ENERGETICKÝMI IONTY

KATEŘINA WALACHOVÁ^a, LUCIE BAČÁKOVÁ^b,
BARBARA DVOŘÁNKOVÁ^c a VÁCLAV ŠVORČÍK^a

^aÚstav inženýrství pevných látek, Vysoká škola chemicko-technologická, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bFyziologický ústav, Akademie věd České republiky, Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4, ^c3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Ruská 87, 100 34 Praha 10, e-mail: vaclav.svorcik@vscht.cz

Došlo dne 7.VI.2001

Klíčová slova: polymery, iontová implantace, degradace, biokompatibilita

Obsah

1. Úvod
2. Využití iontové implantace při přípravě biomateriálů
3. Vliv substrátu na chování buněk
 - 3.1. Adhezivní vlastnosti
 - 3.2. Dopanty
 - 3.3. Morfolgie povrchu
 - 3.4. Elektrické vlastnosti
 - 3.5. Polarita povrchu
 - 3.6. Vliv karbonizace polymerů
 - 3.7. Chemické složení substrátu
 - 3.8. Modifikace malých oblastí
4. Závěr

1. Úvod

Při řízené interakci buněk se substrátem jsou aplikovány dvě základní strategie. První se snaží o vytvoření dokonale inertních materiálů, jež by nedovolovaly adhezi ani růst buněk na jejich povrchu. Tento typ materiálu je žádoucí např. při konstrukci kontaktních čoček nebo některých zařízení, která jsou v kontaktu s krví^{1–3}. Druhým přístupem je tvorba substrátů, jež by naopak podporovaly adhezi (uchycení), proliferaci (růst) a diferenciaci (vyzrávání) buněk. Pouze diferencované buňky jsou schopny správně plnit všechny své životní funkce. V transplantační medicíně je nutné správné fungování transplantátu a jeho integrace s okolními tkáněmi (v případě kostí, parenchymatických orgánů a obvykle také cév)^{4,5}. Tento typ umělých transplantátů může být před samotnou transplantací kolonizován pacientovými buňkami (*in vitro*), a tím může být sníženo riziko odmítnuté reakce imunitního systému.

Dále jsou uvedeny dva příklady využití polymerních substrátů v medicíně (cévní náhrady, nosiče pro kultivaci kožního krytu). Bylo prokázáno, že snížení trombogenicity a podpoření správného fungování cévních náhrad může být dosaženo pokrytím povrchu umělé cévy vrstvou autologních buněk před implantací do organismu⁶. Tato metoda odpovídá základní

myšlence tkáňového inženýrství vytvářet funkční náhrady tkání kombinováním biologicky aktivních buněk a vhodných materiálů. Jde o poměrně mladou techniku, první pokusy byly zahájeny v 80. letech a první klinická data byla publikována v roce 1992 (cit.⁷). Výsledky dosažené při snižování trombogenicity naznačují, že jde o perspektivní metodu^{6,8}.

Dalším důležitým uplatněním polymerů je jejich využití jako růstových substrátů pro kultivaci buněk. Díky interdisciplinárnímu přístupu v ošetřování rozsáhlých popálenin mohou dnes přežívat pacienti popálení na více než 80 % celkového povrchu těla. Nedostatek vhodných odběrových míst pro permanentní krytí je řešen kultivací epidermálních buněk – keratinocytů – *in vitro*. V poslední době se přistupuje ke kultivaci buněk na umělých nosičích, které mohou být spolu s nimi přeneseny na ránu pacienta^{9,10}. Tímto způsobem je možno předejít poškození buněk a nosiče zároveň slouží jako dočasný kryt¹¹.

2. Využití iontové implantace při přípravě biomateriálů

Uchycení, růst i vyzrávání buněk na umělých substrátech jsou ovlivňovány povrchovými vlastnostmi materiálu. Iontová implantace je perspektivní metodou pro povrchovou úpravu polymerů využívaných v medicíně, jelikož umožňuje kontrolovat řídit biokompatibilitu materiálu, a tím ovlivňovat chování různých typů buněk^{12–17}. Ukazuje se, že iontová implantace může zvýšit adhezi a následný růst buněk na polymerních substrátech^{13–15,18}. Další výzkum směřuje k tomu, aby iontovou implantací bylo dosaženo specifických vlastností (selektivní adheze určitého typu buněk, adheze buněk ve vymezených úsecích materiálu¹³, antibakteriální povrchy¹⁹ a podobně).

Vysoce energetické ionty, které jsou separovány v magnetickém a urychleny v elektrickém poli, jsou při implantaci rozptylovány na cílových atomech. Disipující energie způsobuje změny ve struktuře polymeru. Metoda implantace iontů do substrátu byla vyvinuta pro dotaci příměsí do materiálu pro elektroniku, kde je vyžadována plošná homogenita vyšší než 99,5 %. Expozice polymerů vysocí energetickými ionty způsobuje degradaci polymerních řetězců. Štěpení vazeb vede k tvorbě volných radikálů a následným chemickým reakcím. Již při relativně nízkých dávkách dochází k sítování řetězců²⁰, vzniku dvojných vazeb²¹, oxidaci²² a uvolňování plynných produktů²³. V závislosti na dávce ozáření jsou pozorovány různé stupně karbonizace^{24,25}, popř. grafitizace polymeru²⁶. Ozářený polymer obsahuje struktury analogické produktům vysokoteplotní degradace polymeru²⁷. Zatímco při pyrolýze je za vysokých teplot degradován celý objem vzorku, iontová implantace může být prováděna při pokojové teplotě a modifikována je pouze povrchová vrstva materiálu o tloušťce 1–1000 nm.

Pro biologické účely jsou nejčastěji implantovány ionty inertních plynů (Ne⁺, Ar⁺ (cit.^{13,28}), Kr⁺ (cit.¹⁴), Xe⁺ (cit.²⁹)), u kterých se předpokládá, že jejich přítomnost ve vrstvě nebude buňky nijak ovlivňovat. Dále jsou implantovány ionty biogenních prvků (O⁺, N⁺ (cit.^{14,15})), nebo v některých příp-

padech dokonce ionty známé svým působením proti růstu buněk, např. Ag^- pro vytváření „antiadhezních“ povrchů¹⁹.

Kromě charakteru iontu, jeho hmotnosti a dávky, je implantace polymeru ovlivněna i energií dopadajících iontů. Často bývají k přípravě materiálů pro biologické aplikace využívány nízké implantační energie (10–50 keV) (cit.^{17,19,29,30}), i když např. Satriano a spol.³¹ používá energii až 1 MeV. Použití nízkých energií vychází z předpokladu, že buňky pro své základní pochody využívají jen nejvrchnější vrstvy materiálu, a tedy není nutno modifikovat velké tloušťky³¹. Tsuji a spol.¹⁷ uvádějí, že růst buněk na iontově implantovaném substrátu (Ag^- ionty) byl ovlivněn použitou energií iontů. Rozpětí implantačních dávek iontů testovaných v biologických experimentech je velmi široké, přibližně od 10^{12} do 10^{17} iontů na cm^2 .

3. Vliv substrátu na chování buněk

Přestože některé savčí buňky jsou schopny růst v suspenzovaných kulturách, naprostá většina z nich je závislá na dobrém ukotvení. Tyto buňky se musí nejprve uchytit na povrchu vhodného substrátu, aby mohly začít plnit své fyziologické funkce. Správné fungování buněk kultivovaných na umělých podkladech významně závisí na fyzikálně-chemických vlastnostech povrchu studovaných materiálů. Neupravené polymery jsou obvykle příliš hydrofobní nebo negativně nabitě, a proto nemohou být dostatečně kolonizovány buňkami. Jak bylo ukázáno^{12,15,32}, iontová implantace umožňuje upravit povrchové vlastnosti materiálu včetně jeho biokompatibilitu. Některé studie přisuzují lepší buněčnou adhezi po iontové implantaci zvýšené polaritě povrchu a přítomnosti oxidovaných struktur^{33,34}. Další autoři uvádějí jako možné vysvětlení vyšší biokompatibilitu zvýšení obsahu uhlíku v modifikované vrstvě^{15,32}. K vlastnostem často dávaným do souvislosti s biokompatibilitou materiálu patří také povrchová morfologie, adhezní a elektrické vlastnosti substrátu a přítomnost některých funkčních skupin.

3.1. Adhezní vlastnosti

Po ozařování Ar^+ ionty pozoroval Koh a spol.³⁵ zlepšení adhezních vlastností studovaného polymerního substrátu. Tento jev je přičítán zdrsnění povrchu, výraznému obzvláště po expozici vysokými dávkami iontů. Vysoká drsnost vede ke zvětšení povrchu a mechanickému přimknutí na rozhraní. Podobné výsledky uvádí i Kim a spol.³⁶

Dobrá adheze buňky k růstovému substrátu je základním předpokladem jejího normálního vývoje. Kromě přímého „navázání“ buněk k růstovému substrátu (předpokládá se vliv elektrostatických sil)^{14,37} je adheze zprostředkována také molekulami extracelulární matrice (vitronektin, fibronektin, kolagen, laminin, fibrinogen atd.) preadsorbovanými k podložnímu materiálu^{38–40}. Pevnost adheze buněk je zkoumána mechanicky (působením smykových sil) či enzymaticky (např. trypsinem)^{13,41,42}.

3.2. Dopanty

Díky změnám volného objemu a chemické aktivitě ozařovaného polymeru je u modifikované vrstvy ovlivněna penetrace a zabudování různých látek, jež mohou dále ovlivňovat

vlastnosti polymeru. Difuzí vhodných dopantů lze zvýšit elektrickou vodivost^{43–45} či biokompatibilitu^{16,46}. Švorčík a spol.⁴⁵ pozorovali na polyethylen (PE), že při nižších dávkách převládá tvorba oxidovaných struktur a nárůst volného objemu, takže penetrace do modifikované vrstvy je usnadněna. U vyšších dávek se vlivem síťování řetězců utváří dvoj- a trojrozměrné struktury se sníženým podílem volného objemu, což snižuje penetraci iontů a látek do degradované vrstvy. Bylo např. zjištěno, že implantované ionty F^+ nejsou zabudovány do polymeru a unikají z modifikované vrstvy podobně jako ostatní plyné produkty^{47,48}. Jód penetroval do modifikované vrstvy a byl zde zabudován. Minimálně část atomů byla navázána na makromolekuly prostřednictvím volných radikálů, další část se vážala na implantací vytvořené dvojné vazby²². Také Davenas a spol.⁴⁹ pozorovali, že nízkými dávkami implantovaný polymer byl díky vzniku „lehce porézní struktury“ obohacen atomy jódu v modifikované vrstvě. V případě vysokých dávek pak jód v důsledku síťování do polymerního filmu nepenetroval.

Zajímavým parametrem z hlediska povrchových vlastností je koncentrační profil implantovaných iontů, chemických skupin vznikajících při ozařování a dopantů. Při stejných implantačních energiích mají lehčí ionty větší hodnotu středního doletu. To znamená, že těžší ionty se zabrzdí blíže k povrchu substrátu. Kusakabe a spol.⁵⁰ uvádějí, že implantované ionty se zřídka vyskytují na povrchu vzorků. Budeme-li pokládat za rozhodující hloubku pro růst buněk hloubku 0, je dopovací efekt implantovaných iontů malý. Výsledky zjištěné při dopování polymeru uhlíkem ovšem podporují ideu, že pro adhezi buněk není důležitá pouze nulová hloubka, ale i určitá tloušťka povrchové vrstvy⁵¹.

3.3. Morfologie povrchu

Vlivem iontové implantace dochází ke změnám povrchové morfologie polymeru. Např. působením kyslíkového plazmatu na polytetrafluorethylen (PTFE) byl substrát výrazně zdrsněn, kdežto po použití argonového plazmatu byla drsnost výrazně nižší³⁶. Při použití odpovídajících iontových svazků (Ar^+ , O^+) byla vytvořena v obou případech drsná vláknitá textura³⁶. Koh a spol.³⁵ popisují drsnost PTFE jako přímo úměrnou dávce Ar^+ iontů. Švorčík a spol.⁵² uvádějí, že u polyimidu dochází do určité dávky ke snižování volného objemu, a tím ke snížení drsnosti povrchu. S rostoucím poškozením v důsledku zvyšování dávek je povrch více zdrsněn. Při nejvyšších dávkách je pak povrch opět „uhlazen“. Autoři⁵² tento výsledek vysvětlují karbonizací a grafitizací modifikované polymerní vrstvy, což je doprovázeno zmenšováním volného objemu v důsledku síťování řetězců.

Je známo, že morfologie povrchu hraje při interakcích buňka–substrát významnou roli. Na uhlíkových kompozitech, jejichž povrch byl uměle zdrsněn, se buňky hladkého svalstva (SMC) natáčely ve směru podélných rýh⁵³. Snížení drsnosti se příznivě projevilo na zvýšení adheze buněk⁵³. Drsnost zvyšuje hodnotu kontaktního úhlu a materiál se stává více hydrofobním. Lampin a spol.⁵⁴ uvádí, že adheze buněk embryí kuřat (CEC) rostla s drsností, zvýšil se jejich migrační potenciál, ale počet životaschopných buněk na drsnosti substrátu nezávisel. Inkubační polymeru v médiu dochází k adsorpci proteinů na jeho povrch, a tím k maskování vlivů drsnosti⁵⁴. Zlepšení adheze na drsnějších substrátech popisují např. Bowers a spol.⁵⁵ a Boyan a spol.⁵⁶ Naopak bylo publikováno^{53,57,58} i zhoršení

adhezních vlastností v souvislosti s drsností povrchu. O zanedbatelném vlivu drsnosti na iniciální adhezi buněk linie MG63 hovoří Lincks a spol.⁵⁹ Z uvedených skutečností je zřejmé, že výsledky týkající se vlivu drsnosti na chování buněk se liší pro různé substráty i použité buňky. Vysvětlením může být skutečnost, že nezáleží pouze na velikosti a vzdálenosti povrchových nerovností (topografii), ale také na jejich tvaru (morfologii)^{54,60,61}. Další příčinou rozporuplných pozorování může být skutečnost, že některé buňky jsou považovány za „rugofilní“ – tedy drsnomilné (např. makrofágy), jiné naopak za „rugofobní“ (např. fibroblasty)^{62–64}.

3.4. Elektrické vlastnosti

Iontová implantace způsobuje zvýšení elektrické vodivosti povrchové vrstvy polymeru^{52,65}. Děje se tak díky štěpení řetězců, tvorbě radikálů⁶⁶ a vzniku konjugovaných dvojných vazeb⁶⁷. K faktorům příznivě ovlivňujícím elektrickou vodivost se řadí též karbonizace a grafitizace modifikované vrstvy^{26,47}. Dalšího zvýšení vodivosti může být dosaženo penetrací dopantů⁶⁸.

Elektrické interakce jsou důležitým faktorem při pohybu a adhezi buněk⁶⁹. Negativně nabitá místa na buněčné membráně jsou využívána v rozpoznávacím procesu a při následné interakci buňky se substrátem^{70,71}. Dřívější studie prokázaly vliv elektrického náboje povrchu substrátu na fúzi makrofágů⁷². Adheze byla nejvyšší na kationtovém povrchu ve srovnání s neutrálním a aniontovým. Sugimoto a spol.⁶⁹ popisují, že s růstem záporného náboje sílila migrace buněk. Nabité skupiny substrátu navíc ovlivňují sorpci adhezních proteinů důležitých pro dobré uchycení a správný vývoj buněk⁷³.

3.5. Polarita povrchu

Z hlediska biokompatibility je zajímavým projevem iontové implantace do polymerů změna smáčivosti povrchu. Souvisí to se změnami chemického složení povrchové vrstvy a změnami drsnosti³⁵. Většina autorů uvádí, že při implantaci iontů do nepolárních polymerů dochází ke zvyšování polaritě materiálu v souvislosti se vznikem oxidovaných struktur^{12,17,27,36,47,74}. Tsuji a spol.¹⁹ uvádějí, že nárůst polaritě může být kromě oxidace odvozen též od zvýšené karbonizace povrchu po iontové implantaci. Kim a spol.³⁶ a Koh a spol.³⁵ nezávisle pozorovali, že při použití Ar^+ a O^+ iontů polarita původně málo polárního polymeru (PTFE) dále klesala. Pokles polaritě u implantovaných vzorků přičítají autoři zdrsnění povrchu. U polárních polymerů bylo pozorováno, že polarita klesala úměrně energii iontů, což je vysvětlováno degradací polárních skupin bočních řetězců¹⁹. Gavrillov a spol.²⁷ uvádějí, že polarita povrchu PE po iontové implantaci s dávkou roste, ale zůstává nižší než při použití plazmatu. Mnoho autorů uvádí, že v průběhu uskladnění a stárnutí polymerů ozářených plazmatem dochází ke zpětnému nárůstu hydrofobicity původně nepolárních substrátů. Morra a spol.⁷⁵ předpokládají, že tento efekt je způsoben reorientací částí řetězců z povrchové do podpovrchové vrstvy. Hnací silou je podle něj minimalizace povrchové energie. Hyun a spol.⁷⁶ využili iontové implantace do PET ke zmenšení pohyblivosti řetězců síťováním, a tím i k utlumení reorientace polárních částí řetězců.

Je známo, že polymery typu PE a polystyrenu (PS) jsou

v nemodifikované formě pro biologické účely příliš hydrofobní. V literatuře uváděné kontaktní úhly destilované vody jsou pro PE 97° a pro PS 90° (cit.⁷⁷). Vhodným řešením pro úpravu smáčivosti může být iontová implantace. Při ozařování polymerů dochází k oxidaci povrchové vrstvy a polymer se stává polárnějším^{12,15,31,32}. Hydrofilní povrchy vzniklé iontovou implantací mohou buď přímým kontaktem s buňkami nebo prostřednictvím sorpce proteinů aktivovat buněčnou adhezi⁷⁷. Výhodou takto vzniklých povrchů navíc je, že v průběhu stárnutí vzorků nedochází k poklesu polaritě, jako je tomu například u vzorků ozařovaných plazmatem^{27,75}.

Různí autoři studovali vliv polaritě materiálu na počet adheřujících buněk a došli k závěru, že adheze buněk na polaritě závisí, ale hodnota optimální smáčivosti a kontaktního úhlu se pro různé typy buněk liší. Na vzorcích PE např. byl pozorován soustavný nárůst počtu buněk s rostoucí smáčivostí⁷⁸. Naproti tomu na vzorcích PS nebyla závislost monotonní¹⁹. Matematický model popisující vztah mezi buněčnou adhezí a kontaktním úhlem nebyl zatím nalezen a podle Younga a spol.⁷⁹ existuje mezi oběma parametry pouze omezená souvislost. Byl studován také vliv polaritě na stupeň rozprostření buněk. Schakenraad a spol.⁷⁸ publikovali, že závislost rozprostření buněk na polaritě měla pro různé typy substrátů sigmoidní charakter.

3.6. Vliv karbonizace polymerů

Při vysokých dávkách dopadajících iontů může docházet v povrchové vrstvě polymeru ke karbonizaci, popř. grafitizaci materiálu^{26,48,52}. Ke karbonizaci dochází v důsledku uvolňování těkavých plynných produktů při iontové implantaci⁸⁰. Suzuki a spol.¹⁵ detegovali v polymerních vzorcích po implantaci amorfní uhlík a neuspořádané grafitické struktury. Gavrillov a spol.²⁷ popisují při implantaci iontů do PE vznik kondenzovaných aromatických struktur. Autoři²⁷ k tvorbě uhlíkatých struktur používali vysokých dávek (řádově 1.10^{16} iont. cm^{-2}) a mluví o prahové dávce, při jejímž překročení teprve dochází k tvorbě zejména amorfních uhlíkatých struktur. Grafitické a amorfní uhlíkaté struktury vzniklé v polymerech iontovou implantací vykazují vodivé a polovodivé vlastnosti¹⁸. V důsledku tvorby uhlíkatých struktur byla popsána také zvýšená biokompatibilita těchto materiálů^{15,51}.

Uhlíkaté materiály jsou známy svou vysokou biokompatibilitou, jež byla ověřena v podmínkách *in vitro* stejně jako *in vivo*^{51,54,81}. Jsou proto studovány možnosti zvýšení biokompatibility polymerů zvyšováním obsahu uhlíku v jejich povrchové vrstvě. Je využíváno např. depozice uhlíkových vrstev na povrchu polymerů⁸², dopování polymerů sazemí³² nebo iontové implantace¹⁵. Ve všech uvedených případech bylo prokázáno zlepšení adheze a růstu buněk. Biokompatibilita polymerů na bázi uhlíku indukovaná iontovou implantací je připisována především tvorbě amorfního uhlíku^{12,18}, přičemž vznik uhlíkatých struktur byl zaznamenán zpravidla u nejvyšších implantačních dávek a při vysokých energiích.

3.7. Chemické složení substrátu

Mnoha autory je popisována tvorba nových funkčních skupin v modifikovaných polymerech. Např. po implantaci N^+ a N_2^+ byla popsána tvorba aminů, po implantaci C^+ , O^+ , O_2^+ byl pozorován vznik karbonylů⁵⁰. Předpokládá se, že tyto nové

skupiny mohou příznivě ovlivňovat biokompatibilitu materiálu. Autoři dávají často do souvislosti adhezi buněk s chemickým složením modifikovaných substrátů. Proto se tato kapitola zabývá vlivem vybraných funkčních skupin na chování buněk.

Positivní vliv aminoskupin na adhezi a růst buněk byl pozorován již dříve⁸³. Kikuchi a spol.³⁹ pozorovali, že překročila-li koncentrace aminoskupin jistou prahovou hodnotu, byl počet adherujících buněk (BAEC) přímo úměrný množství těchto skupin. V případě rozptřeni buněk nebyla pozorována žádná prahová hodnota, rozptření buněk bylo úměrné počtu aminoskupin³⁹. Důležitou roli při interakcích buněk s materiálem na bázi aminokyselin hrají elektrostatické síly mezi kladně nabitými aminoskupinami a záporně nabitými místy buněčné membrány^{84,85}.

Bylo publikováno⁸⁶, že hydroxylové, aldehydové a karboxylové skupiny vedou ke zvýšení adheze buněk k povrchu materiálu. Curtis a spol.³⁷ zjistili, že selektivní zablokování –OH skupin na povrchu modifikovaných PS vzorků způsobilo značný pokles v počtu adherujících buněk. Také Smetana a spol.⁸⁷ ve svých experimentech pozorovali výrazný vliv oxidovaných struktur na chování buněk. Zvýšení obsahu –OH a –CO–NH– skupin v testovaných materiálech (polymery na bázi kyseliny methakrylové) vedlo ke zvýšenému rozptření makrofágů na povrchu vzorků. Naproti tomu skupiny –COOH jejich rozptření inhibovaly⁸⁷. Metodou *in vivo* bylo prokázáno¹⁶, že po naroubování kyseliny akrylové na modifikovaný PE se zvyšuje adheze makrofágů. Rovněž naroubovaný alanin (*in vitro*²⁹) zvyšuje adhezi a růst keratinocytů na PE exponovaném ionty Ar^+ a Xe^+ .

3.8. Modifikace malých oblastí

Mikrodomény na povrchu polymeru mohou vznikat při implantaci nízkými dávkami iontů, kdy nedochází k překryvu modifikovaných oblastí, nebo v případě, je-li substrát ozařován přes masku⁸⁸. Jestliže je materiál hydrofobní, pak ozařovaný materiál obsahuje hydrofilní (modifikované) i hydrofobní (nemodifikované) oblasti. Velikost modifikovaných oblastí závisí na použité dávce iontů, resp. šterbině masky⁸⁸. Z literatury je známo, že normální cévní endotel má strukturu tvořenou obdobnými mikrodoménami. Lze předpokládat⁸⁸, že vhodná rovnováha mezi hydrofilií a hydrofobí může být klíčem ke zvýšení biokompatibility materiálů. Okano a spol.⁸⁹ ukázali, že na hydrofilní domény se selektivně vázal albumin, zatímco na hydrofobní domény γ -globulin a fibrinogen. Adsorbované proteiny tvořily organizovanou mozaiku, která byla řízena strukturou mikrodomén. Lee a spol.¹³ prováděli implantaci Ne^+ a Na^+ iontů do polyuretanu s použitím masky a pozorovali, že buňky endotelu přednostně adherovaly na domény upravené expozicí. Buňky z neupravených oblastí polymeru migrovaly do oblastí upravených. Tsuji a spol.¹⁹ studovali vliv implantace polymeru přes masku ($4 \text{ mm} \times 40 \mu\text{m}$) na orientaci buněk. Zjistili, že buňky se natáčely ve směru podélných rýh. Podobné výsledky na polyurethanu publikoval i Lee a spol.¹³

4. Závěr

Expozice povrchu polymerů iontům o vysoké energii je perspektivní metodou k modifikaci polymerů pro biomedicín-

ské účely. Při degradaci se v modifikované vrstvě štěpí chemické vazby a kromě plynných produktů se tvoří radikály a konjugované dvojné vazby (zvyšující elektrickou vodivost), u nepolárních polymerů vzrůstá polarita (zvyšuje se smáčivost), vzrůstá obsah uhlíkatých struktur a mění se povrchová morfologie polymerů. Tyto faktory, kromě dalších, významně ovlivňují biokompatibilitu povrchu polymeru. Je zřejmé, že na površích exponovaných polymerů dochází k lepší, pevnější a homogennější adhezi a proliferaci buněk, což bylo prokázáno metodami *in vitro* i *in vivo*.

Autoři děkují Grantové agentuře ČR za finanční podporu projektu č. 203/99/1626 a Grantové agentuře Akademie věd ČR za podporu projektu č. A 7011908.

LITERATURA

1. Kawamoto N., Mori H., Terano M., Zui N.: J. Biomater. Sci., Polym. Ed. 8, 859 (1997).
2. Smetana K., Vacík J., Součková D., Pitrová Š.: Clin. Mater. 13, 47 (1993).
3. Cook A. D., Hrkach J. S., Gao N. N., Johnson I. M., Pajvani U. B., Cannizzaro S. M., Langer R.: J. Biomed. Mater. Res. 35, 513 (1997).
4. Greisler H. P., Tattersall C. W., Klosak J. J., Cabusao E. A., Garfield J. D., Kim D. U.: Surgery 110, 645 (1991).
5. Doik K., Matsuda T.: J. Biomed. Mater. Res. 37, 573 (1997).
6. Thornton M. A., Howard L. C., Patterson E. A.: Med. Eng. Phys. 19, 588 (1997).
7. Fischlein T., Zilla P., Meinhart J., Deutsch M.: Transplant. Proc. 24, 3043 (1992).
8. Fischlein T., Zilla P., Meinhart J.: J. Vasc. Surg. 19, 549 (1994).
9. Dvořánková B., Smetana K., Königová R., Singerová H., Vacík J., Jelínková M., Kapounková Z., Zahradník M.: Biomaterials 19, 141 (1998).
10. Dvořánková B., Smetana K., Vacík J., Jelínková M.: Folia Biol. 42, 83 (1996).
11. Zacchi V., Soranzo C., Cortivo R., Radice M., Brun P., Abatangelo G.: J. Biomed. Mater. Res. 40, 187 (1998).
12. Pignataro B., Conte E., Scandurra A., Marletta G.: Biomaterials 18, 1461 (1997).
13. Lee J. S., Kaibara M., Iwaki M., Sasabe H., Suzuki Y., Kusakabe M.: Biomaterials 14, 958 (1993).
14. Suzuki Y., Kusakabe M., Lee J. S., Kaibara M., Iwaki M., Sasabe H.: Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B 65, 142 (1992).
15. Bačáková L., Švorčík V., Rybka V., Miček I., Hnatowicz V., Lisá V., Kocourek F.: Biomaterials 17, 1121 (1996).
16. Švorčík V., Rybka V., Hnatowicz J., Smetana K.: J. Mater. Sci., Mater. Med. 8, 435 (1997).
17. Tsuji H., Satonoh H., Ikeda S., Gotoh Y., Ishikawa J.: Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B 141, 197 (1998).
18. Sato H., Tsuji H., Ikeda S., Ikemoto N., Ishikawa J., Nishimoto S.: J. Biomed. Mater. Res. 44, 22 (1999).
19. Tsuji H., Sato H., Ikeda S., Ikemura S., Gotoh Y., Ishikawa J.: Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B 148, 1136 (1999).

20. Wintergill M. C.: Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B 15, 595 (1984).
21. Hnatowicz V., Kvítek J., Švorčík V., Rybka V.: Eur. Polym. J. 9, 1255 (1993).
22. Švorčík V., Prošková K., Rybka V., Hnatowicz V.: Polym. Degr. Stab. 60, 431 (1998).
23. Chang Z., Laverne J. A.: J. Polym. Sci., Polym. Chem. 38, 1656 (2000).
24. Mladenov G. M., Braun M., Emmoth B., Biersack J. P.: J. Appl. Phys. 58, 2534 (1985).
25. Calcagno L., Compagnini G., Foti G.: Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B 65, 413 (1992).
26. Švorčík V., Arenholz E., Rybka V., Hnatowicz V.: Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B 122, 663 (1997).
27. Gavrilov N., Yakusheva D., Kondyurin A.: J. Appl. Polym. Sci. 69, 1071 (1998).
28. Susuki Y., Kusakabe M., Kaibara M., Iwaki M., Sasabe H., Nishisaka T.: Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B 91, 588 (1994).
29. Švorčík V., Walachová K., Prošková K., Dvořánková B., Ochsner R., Ryssel H.: J. Mater. Sci. Mater. Med. 11, 655 (2000).
30. Tsuji H., Saton H., Ikeda S., Ikemotoh S., Gotoh Y., Ishikawa J.: Surf. Coat. Technol. 103/104, 124 (1998).
31. Satriano C., Marletta G., Conte E.: Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B 148, 1079 (1999).
32. Švorčík V., Rybka V., Hnatowicz V., Bačáková L., Lisá V., Kocourek F.: J. Mater. Chem. 5, 27 (1995).
33. Gao J. M., Niklason L., Langer R.: J. Biomed. Mater. Res. 42, 417 (1998).
34. McKeown N. B., Chang G., Niven J., Romaschin A. D., Wilson G. J., Thompson M., Kalman P. G.: ASAIO Trans 37, 477 (1991).
35. Koh S. K., Park S. C., Kim S. R., Choi W. K., Jung H. J., Pae K. D.: J. Appl. Polym. Sci. 64, 1913 (1997).
36. Curtis A. S. G., Forrester J. V., McInnes C., Lawrie F.: J. Cell Biol. 97, 1500 (1983).
37. Kim S. R.: J. Appl. Polym. Sci. 77, 1913 (2000).
38. Bordenave L., Rémy-Zolghadri M., Fernandes P. H., Bareille R., Midy D.: Endothelium 6, 267 (1999).
39. Kikuchi A., Taira H., Tsuruta T., Hayshi M., Kataoka K.: J. Biomater. Sci., Polym. Ed. 8, 77 (1996).
40. Garcia A. J., Vega M. D., Boettiger D.: Mol. Biol. Cell 10, 785 (1999).
41. Bačáková L., Mareš V., Lisá V., Švorčík V.: Biomaterials 21, 1173 (2000).
42. Bačáková L., Mareš V., Bottone M. G., Pellicciari C., Lisá V., Švorčík V.: J. Biomed. Mater. Res. 49, 369 (2000).
43. Calcagno L.: Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B 105, 63 (1995).
44. Fink D., Klett R.: Braz. J. Phys. 25, 54 (1995).
45. Švorčík V., Prošková K., Hnatowicz V., Rybka V.: Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B 149, 312 (1999).
46. Jankovskij O., Švorčík V., Rybka V., Hnatowicz J.: J. Appl. Polym. Sci. 60, 1455 (1996).
47. Švorčík V., Rybka V., Endršt R., Hnatowicz V., Kvítek J.: J. Electrochem. Soc. 140, 549 (1993).
48. Hnatowicz V., Kvítek J., Švorčík V., Rybka V.: Appl. Phys. A 58, 349 (1994).
49. Davenas J., Xu X. L.: Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B 71, 33 (1992).
50. Kusakabe M., Suzuki Y.: Polym. Adv. Technol. 10, 713 (1999).
51. Švorčík V., Rybka V., Hnatowicz V., Bačáková L.: J. Mater. Sci. Lett. 14, 1723 (1995).
52. Švorčík V., Arenholz E., Rybka V., Hnatowicz V.: Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B 122, 663 (1997).
53. Bačáková L., Starý V., Glosar P.: Eng. Biomater. 2, 3 (1998).
54. Lampin M., Warocquier-Clérout R., Legris C., Degrange M., Sigot-Luizard M.F.: J. Biomed. Mater. Res. 36, 99 (1997).
55. Bowers K. T., Keller J. C., Randolph B. A., Wick D. G., Michaels C. M.: Int. Oral Maxillofac Implants 7, 302 (1992).
56. Boyan B. D., Batzer R., Kieswetter K., Liu Y., Cochran D. L., Szmuckler-Moncler S., Dean D. D., Schwartz Z.: J. Biomed. Mater. Res. 39, 77 (1998).
57. Bačáková L., Balík K., Žižka S.: Eng. Biomater. 4, 19 (1998).
58. Bačáková L., Starý V., Kofroňová O.: Eng. Biomater. 4, 22 (1998).
59. Lincks J., Boyan B. D., Blanchard C. R., Lohmann C. H., Liu Y., Cochran D. L., Dean D. D., Schwartz Z.: Biomaterials 19, 2219 (1998).
60. Walboomers X. F., Monaghan W., Curtis A. S. G., Jansen J. A.: J. Biomed. Mater. Res. 46, 212 (1999).
61. Degasne I., Basle M. F., Demais V., Hure G., Lesourd M., Grolleau B., Mercier L., Chappard D.: Calcif. Tiss. Int. 64, 499 (1999).
62. Braber E. T., Jansen H. V., Deboer M. J., Croes H. J. E., Elwenspoek M., Ginsel L. A., Jansen J. A.: J. Biomed. Mater. Res. 40, 425 (1998).
63. El-Ghannam A., Starr L., Jones J.: J. Biomed. Mater. Res. 41, 30 (1998).
64. Brunette D. M., Chehroudi B.: J. Biomechan. Eng. – Transact ASME 121, 49 (1999).
65. Švorčík V., Endršt R., Rybka V., Hnatowicz V.: Mater. Lett. 28, 441 (1996).
66. Švorčík V., Hnatowicz V., Stopka P., Bačáková L., Ochsner R., Ryssel H.: Rad. Phys. Chem. 60, 89 (2001).
67. Doležel B.: *Die Beständigkeit von Kunststoffen und Gummi*. Carl Hauser Verlag, München 1978.
68. Miček I.: *Dizertační práce*. VŠCHT, Praha 1996.
69. Sugimoto Y.: Exp. Cell Res. 135, 39 (1981).
70. Weiss L., Ziegel R.: J. Theor. Biol. 34, 21 (1972).
71. Weiss L., Subjeck J. R.: J. Cell Sci. 14, 215 (1974).
72. Smetana K., Vytášek R., Štol M.: Int. J. Hematol. 56, 219 (1992).
73. Garrett Q.: Biomaterials 19, 2175 (1998).
74. Vasilets V. N., Hirata I., Iwata H., Ikada Y.: J. Polym. Sci., Polym. Chem. 36, 2215 (1998).
75. Morra M., Occhiello E., Garbassi F.: J. Colloid Interface Sci. 132, 504 (1989).
76. Hyun J., Barletta P., Koh K., Yoo S., Oh J., Aspnes D. E., Cuomo J. J.: J. Appl. Polym. Sci. 77, 1679 (2000).
77. Ramsay J., Rhazi B., Garnier A., Sapieha S., Chavarie C., Ramsay B. J.: Ferment. Bioeng. 83, 173 (1997).
78. Schakenraad J. M., Busscher H. J., Wilevuur C. R. H., Arends J.: J. Biomed. Mater. Res. 20, 773 (1986).

79. Young T. H., Yao C. H., Sun J. S., Lai C. P., Chen L. W.: *Biomaterials* 19, 717 (1998).
80. Prošková K.: *Dizertační práce*. VŠCHT, Praha 1999.
81. Thomas R. C., v knize: *Essentials of Carbon–Carbon Composites* (Thomas R. C., ed.). Royal Soc. of Chemistry, Cambridge 1993.
82. Sharbati R., Gianessi D., Cenni M. C., Lazzerini G., Verni F., Caterina R.: *Int. J. Artif. Organs* 14, 491 (1991).
83. McKeehan W. L., Ham R. G.: *J. Cell Biol.* 71, 727 (1976).
84. Nabeshima Y., Tsuruta T., Kataoka K., Sakurai Y.: *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* 1, 85 (1989).
85. Kikuchi A., Kataoka K., Tsuruta T.: *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* 3, 355 (1992).
86. Klemperer H. G., Knox P.: *Lab. Pract.* 26, 179 (1977).
87. Smetana K., Štol M., Novák M., Daneš J.: *Biomaterials* 17, 1563 (1996).
88. Porté-Durrieu M.C., Aymes-Chodur C., Betz N., Baquey C.: *J. Biomed. Mater. Res.* 52, 119 (2000).
89. Okano T., Kayatama M., Shinohara I.: *Makromol. Chem.* 179, 1121 (1978).

K. Walachová^a, L. Bačáková^b, B. Dvořánková^c, and V. Švorčík^a (^a*Department of Solid State Engineering, Institute of Chemical Technology, Prague,* ^b*Institute of Physiology, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague,* ^c*3rd Faculty of Medicine, Charles University, Prague*): **Biocompatibility of Polymers Modified by High-Energy Ions**

The review deals with the degradation of polymers by high-energy ions. The most important changes of their chemical structure and physical, including surface properties caused by ion irradiation are discussed with respect to their biocompatibility. Dependences of adhesion and proliferation of smooth muscle cells and keratinocytes on physicochemical properties of modified polymers are studied.

Zavedená farmaceutická firma v americkém vlastnictví

hledá organického chemika

do výzkumných a vývojových laboratoří v Praze.

Zkušenosti se zvětšováním měřítka laboratorních syntéz a dobrá znalost angličtiny podmínkou.

Žádosti s profesním životopisem zašlete na:

Interpharma Praha, a.s., Komárovská 955, 143 10 Praha 12
fax: 02/4025144, e-mail: interpharma@interpharma-praha.cz