



SEMMEIWEIS EGYETEM

Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet,
Nanokémiai Kutatócsoport

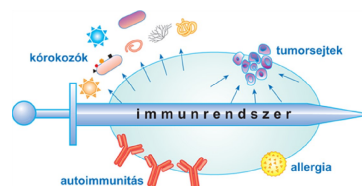
Biokompatibilis és biodegradábilis polimerek és orvosbiológiai felhasználásuk

Jedlovsky-Hajdú Angéla
2017.02.22.

Biokompatibilitás és biodegradábilis

Kölcsönhatás szinten mit jelent???

Immunológia-Anna, Erdei, Gabriella, Sármay, József,
Prechl; Medicina Könyvkiadó Zrt. (2012)



Felület?? :

- Felületi töltések
- Felületi funkció csoportok
- Érdesség
- Adhézió?? (jó vagy rossz?)
- Minta alakja
- ...

Biokompatibilitás és biodegradábilis

Definíció??? –alakul, formálódik, felhasználás függő....

„A fő kihívás a szövetbarát (biokompatibilis) **bioanyagok** kialakítása. A "megfelelő" bioanyag azt jelenti, hogy **sem rövid- sem hosszú távon** ne legyen mérgező, allergén, vagy gyulladásokkeltő hatású, ne váltson ki immunológiai válaszreakciót, ne legyen rákkeltő, ne károsítsa a környező szöveteket, hanem minél inkább elősegítse a belőle készült eszköz sikeres működését az alkalmazás során. ” /Műszaki felülettudomány és orvosbiológiai alkalmazásai, Bertóti István - Marosi György - Tóth András, 2003/

Biokompatibilis – élő rendszerrel kölcsön hatva **semmilyen ártó reakciót** ne váltson ki sem az anyag sem a bomlástermékei

Biokompatibilitás és biodegradábilis

Definíció???

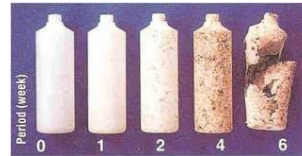
„Biodegradábilis alatt azt értjük, hogy a különböző anyagok természetes, vagy mesterséges hatások következtében elvesztik szerkezetüket, alakjukat és a természetre nem káros anyagokká alakulnak át. A polimerek biodegradábilisága függ az alapanyagok kémiai szerkezetétől és a termék végső összetételétől. A biodegradábilis polimerek lehetnek természetes alapúak, vagy szintetikus úton előállítottak.” /Polimertechnika -Dr. Hargitai Hajnalka, Dr. Dogossy Gábor , Széchenyi István Egyetem (2014)/

Biodegradábilis – élő rendszerrel kölcsön hatva **funkciója** betöltését követően a szervezetben lebomoljon, bomlástermékei **semmilyen ártó reakciót** ne váltson ki, kiürüljön és/vagy beépüljön a normál anyagcsere körforgásba

Biokompatibilitás és biodegradabilitás

Degradáció hogyan valósulhat meg?

- Hő (testhőmérséklet, magasabb-láz)
- Fény (látható, UV, IR...)
- pH (fiziológias, ettől eltérő)
- Vizes közeg (víz mint katalizátor)
- Mikroorganizmusok
- Enzimatis úton



Poli(butilén-szukcinát)
<http://sustpkgg.blogspot.hu/>

International Union of Pure and Applied Chemistry :

Biodegradáció definíció szerint az anyag enzimek által katalizált lebomlása *in vitro* vagy *in vivo* körülmények között.

/SUSHMITA PRADHAN/

Biokompatibilitás és biodegradabilitás

Degradáció hogyan valósulhat meg időben?

Függ:

- Kémiai összetétel
- Molekula tömeg
- Termék formulálása
- Mechanikai tulajdonság
- Tárolás
- Öregedés
- Alkalmazás körülményei → aktuális környezet

Természetes - mesterséges alapanyag

Pl.: poli(szacharidok), fehérjék, keményítő, cellulóz, stb

Pl.: szintetikus polimerek

Biokompatibilitás és biodegradabilitás

Degradáció hogyan valósulhat meg?

Lépcsőzetes:

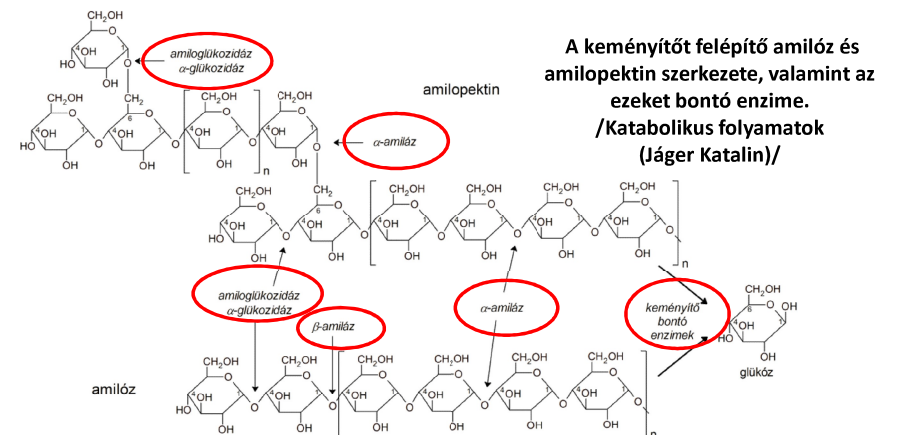
- Első lépés fragmentálódás → kisebb egységekre esik szét ez lehet
 - Fotokémiai reakció
 - Hidrilízis
 - Mikrobiológiai reakció (organizmussal kölcsönhatva)
- Második lépés asszimiláció → a kisebb egységek lebontása ezt követően kiürül vagy beépül az anyagcsere körfolyamatok egyikébe

A biodegradáció nem csak az anyag (polimer) kémiai szerkezetétől, de a degradáció aktuális környezeti paramétereitől is függ!!

Biokompatibilitás és biodegradabilitás

Degradáció hogyan valósulhat meg?

Enzimatis úton



Keményítő → polimer!!!! → mik azok a polimerek?

Zrínyi Professzor Úr előző órai anyagából!!



Makromolekulák

Kolloid asszociátumok, vagy kovalens kötésű molekulák?

Hermann Staudinger (1881- 1962)

The Nobel Prize in Chemistry 1953



Makromolekulák szerkezetét kialakító kémiai kötések minden tekintetben egyenértékűek a kismolekulájú anyagok hasonló kémiai környezetben lévő kötéseivel.

Valamennyi elem közül a szén az egyetlen, amelynek atomjai korlátlan számban kapcsolódhatnak közvetlenül egymással, a létrejövő molekulák stabilitásának csökkenése nélkül.

Zrínyi Professzor Úr előző órai anyagából!!

Konstitúció - konfiguráció - konformáció

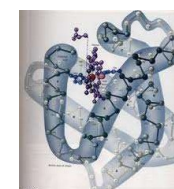
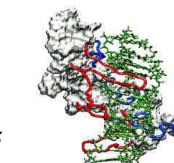
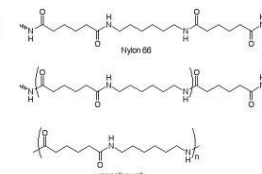
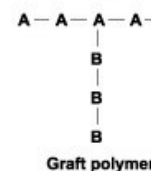
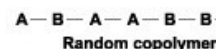
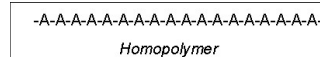
szintetikus
polimerek

biológiai
makromolekulák



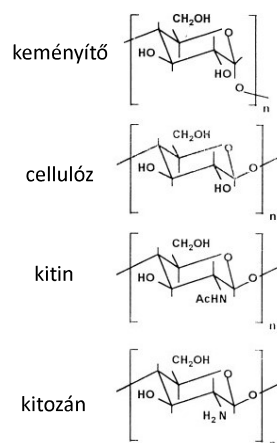
DNS:
négy különböző
monomer egység

fehérjék:
húsz különböző
aminosav

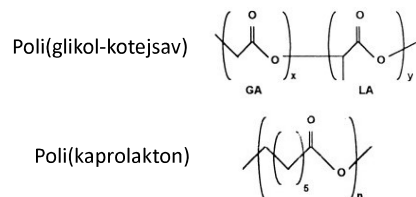


Természetes - mesterséges polimerek

PI: poli(szacharidok)



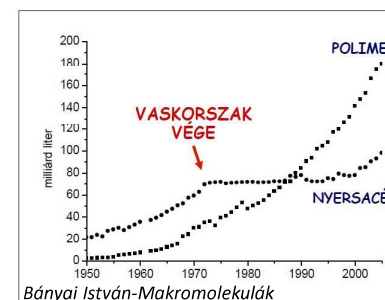
Természetes eredetű:



Mesterséges:

Poli(vinil alkohol), poli(vinil-acetát), poli(akrilátok),
poli(észterek), poli(amidok), poli(uretánok)...

Polimerek felhasználása



A POLIMEREK TERMELÉSÉNEK ALAKULÁSA
A VILÁGON

- 1950 1 millió tonna
- 2010 >260 millió tonna

MAGYARORSZÁGON

- 1960 - 12 ezer tonna
- 2000 - 1 millió tonna
- 2007 - 1,4 millió tonna

MAGYARORSZÁGON A LEGNAGYOBB TERMELÉSI ÉRTÉKŰ VEGYIPARI ÁGAZAT →

POLIMER IPAR

POLIMER (MŰANYAG) IPAR: ~600 Mrd Ft/év
GYÓGYSZERIPAR: ~500 Mrd Ft/év

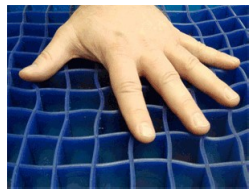
lágú – rugalmas – kemény
például:

kontakt lencse, pelenka – gumik – golyóálló mellény anyaga

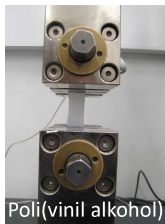
Polimerek orvosbiológiai felhasználása

Kritériumok → felhasználás/cél függő

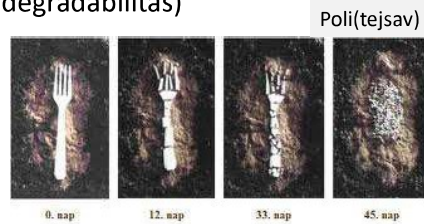
- Biokompatibilis
- Lebomló/ nem lebomló (biodegradabilitás)
- Mechanikailag ellenálló
- Funkcionalizálható
- Hidrofil/hidrofób



CoolRestGel



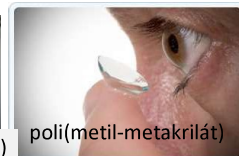
Poli(vinil alkohol)



Poli(tejsav)



Poli(tejsav/glikolsav)

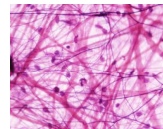
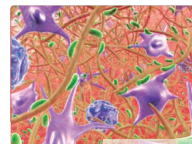


poli(metil-metakrilát)

Kötőszöveti állomány:

Kötőszöveti sejtek
Amorf állomány
Extracelluláris mátrix (ECM)

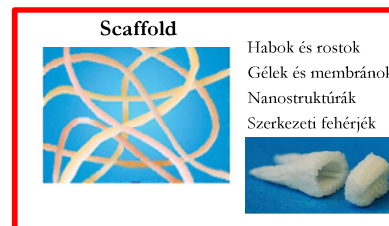
Természetes polimer → **Kollagén szálak** ~60 nm



Schultz et al.,
World Wide Wounds, 2005

Mesterséges ECM

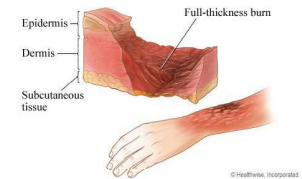
- Háromdimenziós struktúra
- Biokompatibilis
- Biodegradabilis
- Átjárható
- Mechanikailag ellenálló
- Funkcionalizálható



Polimerek orvosbiológiai felhasználása Konkrét példák bemutatva - Szöveti regenerálás

- Sérült, fertőzött szövetpótlás nehézségei:

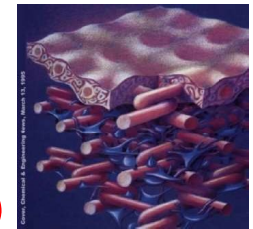
- Transzplantáció-kilökődés
- Donor szám korlátozott
- Kockázatos költséges műtéti eljárások



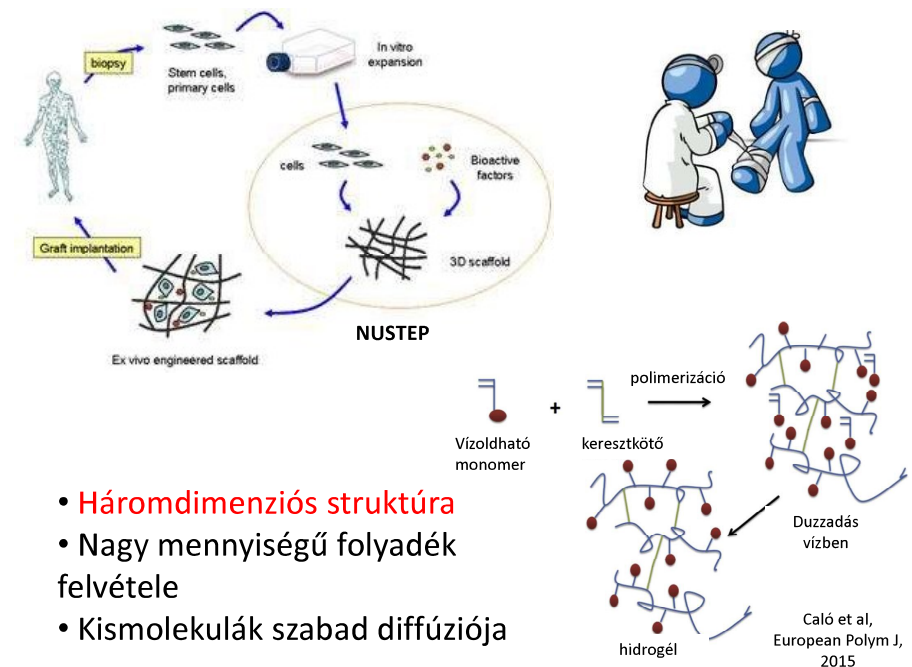
- Megoldás:

- Páciens sejtjeiből in vitro szövet építés → beültetés!

- Sejtek szaporodását elősegítő
támasztó rendszer



→ **Mesterséges extracelluláris mátrix (ECM)**



- Háromdimenziós struktúra
- Nagy mennyiségű folyadék felvétele
- Kismolekulák szabad diffúziója

GÉLEK

Könnyebb körülírni, mint definiálni. (P.J.Flory)

Átmenet a szilárd testek és a folyadékok között.

Főbb jellegzetességek:



3D szerkezet

nagy mennyiségű fluid fázis

Polimergélek anyagi intelligenciája

Nincs még egy olyan anyag, amely oly sokféleképpen képes reagálni a környezeti változásokra, mint a polimer gél.

környezeti változás

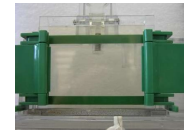
hőmérséklet,
összetétel,
pH,
specifikus ionok,
felületaktív anyagok,
electromos tér,
mágneses tér.

válasz reakció

térfogat változás
és az ettől
függő tulajdonságok
(optikai, mechanikai,
termodinamikai,
transzport és kinetikai)

Termikus stabilitás alapján:

- **termoreverzibilis** (fizikai)
- **permanens** (kémiai)



Gélesedés:

- viszkozitás** → végtelen a gélpontnál
- modulusz** → növekszik a gélponttól

oldat → **gél pont** → szilárdtest

Fizikai gél képződése:

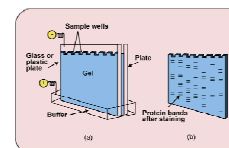


- **kristályosodás**
- **hélix képződés**
- **H-híd kötés**
- **Coulomb kölcsönhatás**

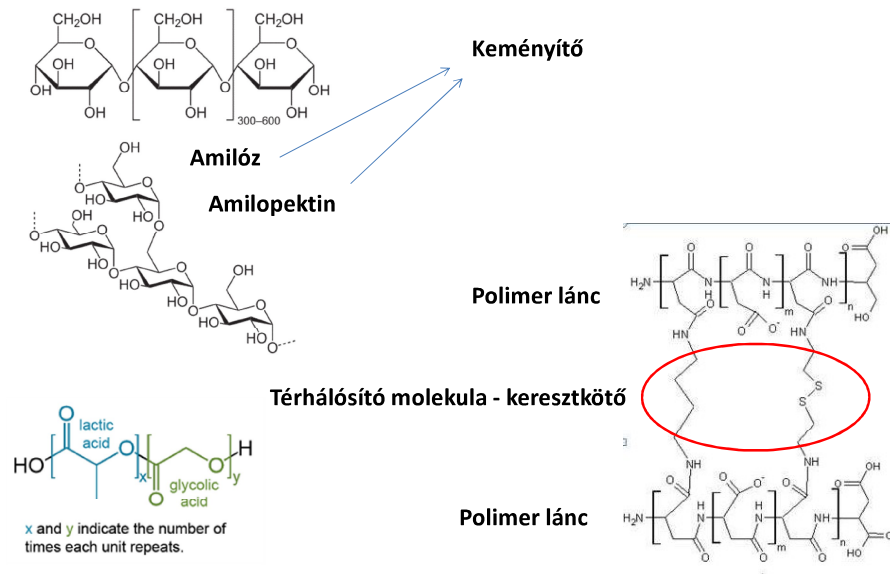


Kémiai gél képződése:

- **térhálósítás**
- **térhálósító polimerizáció**

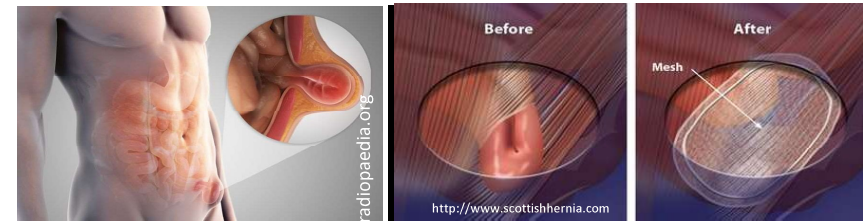


Térhálósító polimerizáció



Polimerek orvosi biológiai felhasználása Konkrét példák bemutatva - implantok

Hasi sérvháló



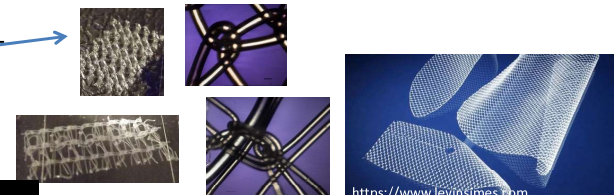
Nem lebomló hálók:

Poli(propilén)

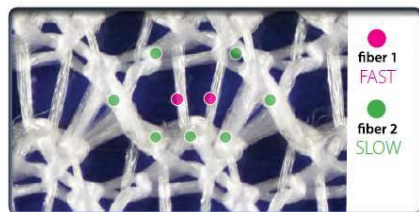
Poli(észter)

Teflon

GORE®
DUALMESH®



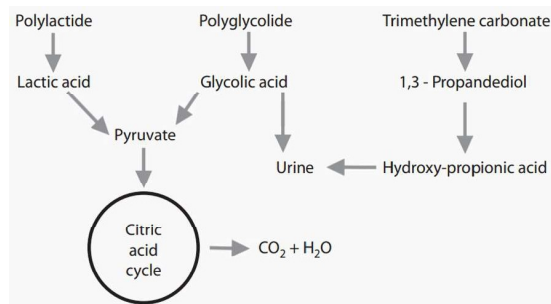
Hasi sérvháló – **lebomló** → TIGR® Matrix (Novus Scientific)



Kopolimer: glikol, tejsav és trimetil karbonát



Funkcióját betöltve lebomlik!!!!

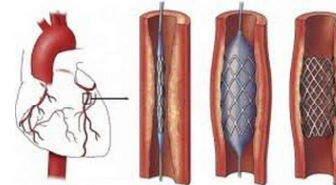


Lebomlás során bomlástermékei bekapcsolódnak a normál anyagcsere folyamatba!

Polimerek orvosi biológiai felhasználása

Konkrét példák bemutatva – implant → stent

Nem lebomló → fém alapú, nem polimer



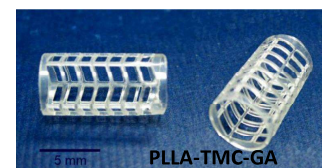
PSt-b-PIB-b-PSt
Triblokk kopolimer

Hatóanyag tartalmú

FDA 2003-ban hozta forgalomba



Gyógyszeradagoló és felszívódó „stent”-ek is vannak ma már, melyek polimerből készülnek.



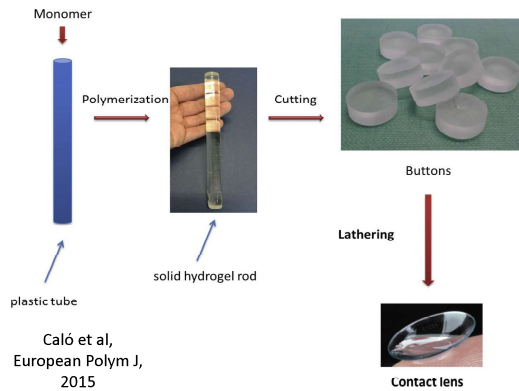
Dong et al, Plastic Research Online, 2013



Poli(tejsav)
MeKo®

Funkciójának betöltése után lebomlik

Polimerek orvosbiológiai felhasználása Konkrét példákon bemutatva – kontakt lencse

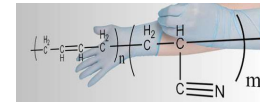


Kritériumok:

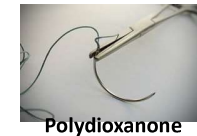
- **Nem lebomló**
- Transzparens
- Szabad diffúzió
- Mechanikai tulajdonságok
- Törésmutató

PHEMA –poli-2-(hidroximetakrilát)
PMMA-poli(metil-metakrilát) → kemény lencse, hidrofób
HFIM-poli(hexa-fluoroizopropil-metakrilát) → lágy lencse, hidrogél

Polimerek orvosbiológiai felhasználása Konkrét példákon bemutatva –nem lebomló polimerek



[DISPOMEDICOR Zrt.](#)



**Hidrofób
Inert
Nincs irritáció**

**Nincs kölcsönhatás
az élő rendszerrel**

Polimerek orvosbiológiai felhasználása Konkrét példákon bemutatva – gyógyszerhordozók

Előnyei:

- Polimerhez kötés → kémiai kötés
→ lassabb degradáció mint a szabad forma
- Oldhatósági tulajdonságok megváltoznak
- Szervezetben belüli életút változik
- Célba juttatás kontrollálható (?)
- Formulálás



Polimerek orvosbiológiai felhasználása Konkrét példákon bemutatva – gyógyszerhordozók

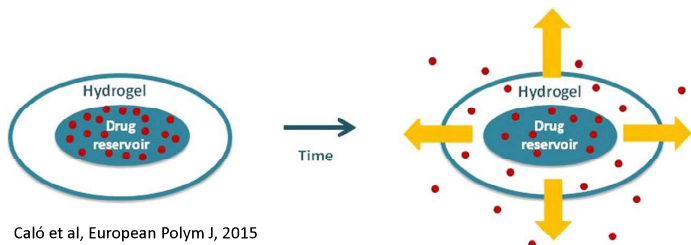
Előnyei:

- Polimerből hidrogél létrehozása → egyedi fizikai-kémiai tulajdonságok
 - Környezetre reagál
- Porozitás → keresztfontések számával változtatható
- Hatóanyag megkötése és kioldódása könnyen megoldható
- Folyamatos kioldódás környezeti paraméterek függvényében
 - elnyújtott hatás
 - lokálisan magas hatóanyag koncentráció

Kontroll: diffúzió, duzzadás, pH, hőmérséklet, stb

Polimerek orvosi biológiai felhasználása Konkrét példák bemutatva – gyógyszerhordozók

Diffúzió kontrollált hatóanyag leadó rendszer



Caló et al, European Polym J, 2015

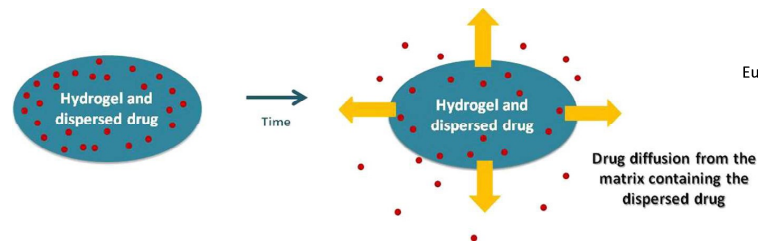
Hatóanyag csapdázva egy „tartályban” a hidrogél belsejében.

Hatóanyag koncentráció a kiegyenlítődés felé tart.

Folyamatos hatóanyag leadás.

Polimerek orvosi biológiai felhasználása Konkrét példák bemutatva – gyógyszerhordozók

Hatóanyag leadó rendszer



Caló et al,
European Polym J,
2015

A hidrogél teljes rendszerében eloszlata vagy a benne lévő folyadék térben oldva helyezkedik el a hatóanyag.

A hatóanyag a polimer láncok között kialakult pórusokból áramlik ki.

Hatóanyag leadás ugrásszerű, nem olyan egyenletes, mint az előző esetben → vt függés

Polimerek orvosi biológiai felhasználása Konkrét példák bemutatva – gyógyszerhordozók

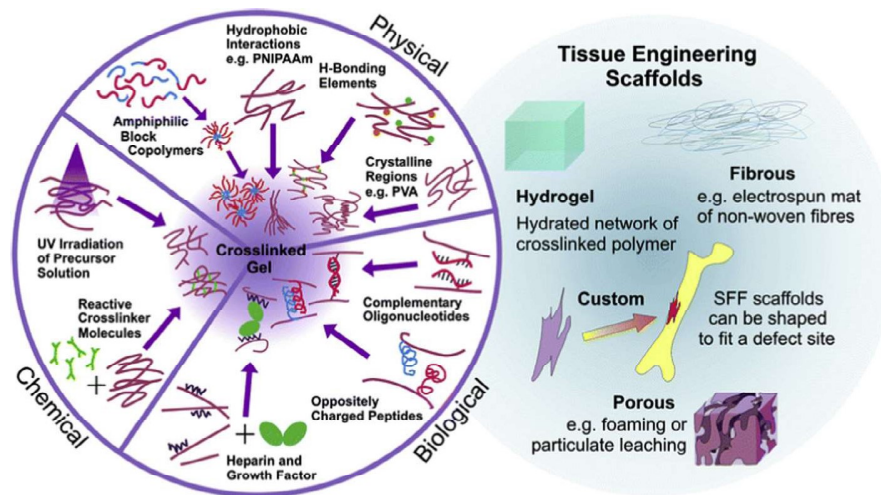
Hatóanyag leadó rendszer

Szemészeti felhasználás → poli(etilén glikol) hidrogél →
gyulladás csökkentő

Szájüregi felhasználás → Pilobuc™ hidrogél → Sjögren szindróma
(autoimmun betegség)

Nőgyógyászati felhasználás → Cervidil hidrogél

Bőr alá ültetés → elnyújtott hatóanyag leadás, számos gyógyszer,
hormon, szteroid, stb esetén



E.S. Place, J.H. George, C.K. Williams, M.M. Stevens, Chem. Soc. Rev. 2009, 38, 1139–1151