

Heti kiskérdés:



SEMMELWEIS EGYETEM

Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet,
Nanokémiai Kutatócsoport

Biokompatibilis és biodegradábilis polimerek és orvosbiológiai felhasználásuk

Jedlovsky-Hajdú Angéla

2018.03.28.

Polimerek - 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.

Konstitúció - konfiguráció - konformáció

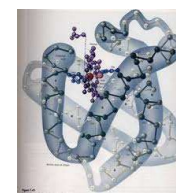
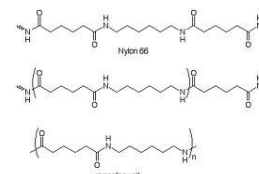
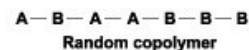
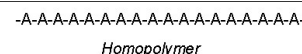
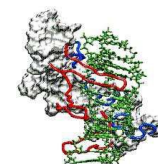
szintetikus
polimerek

biológiai
makromolekulák



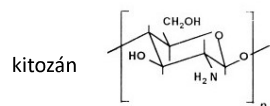
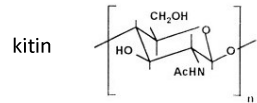
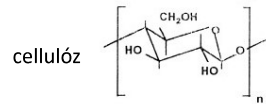
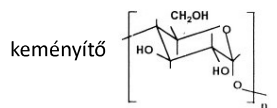
DNS:
négy különböző
monomer egység

fehérjék:
húszt különböző
aminosav

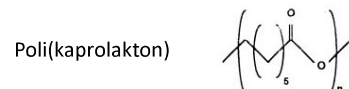
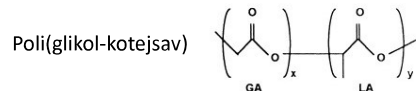


Természetes - mesterséges polimerek

PI: poli(szacharidok)



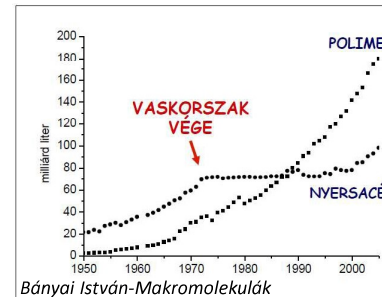
Természetes eredetű:



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

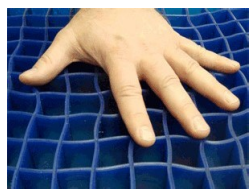
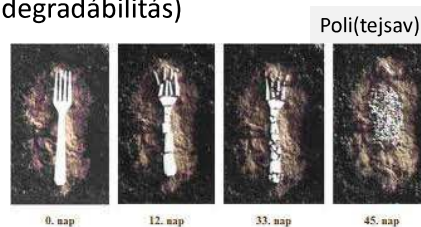
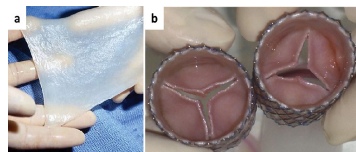
például:

kontakt lencse, pelenka – gumik – golyóálló mellény anyaga

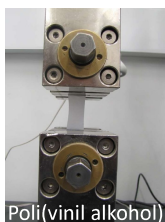
Polimerek orvosi biológiai felhasználása

Kritériumok → felhasználás/cél függő

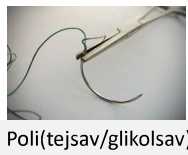
- Biokompatibilis
- Lebomló/ nem lebomló (biodegradabilitás)
- Mechanikailag ellenálló
- Funkcionalizálható
- Hidrofil/hidrofób



CoolRestGel



Poli(vinil alkohol)



Poli(tejsav/glikolsav)



poli(metil-metakrilát)

Biokompatibilitás és biodegradabilitás

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

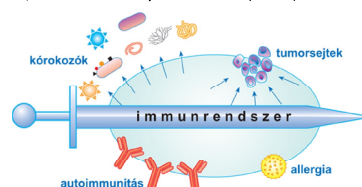
„A fő kihívás a szövetbarát (biokompatibilis) **bioanyagok** kialakítása. A "megfelelő" bioanyag azt jelenti, hogy **sem rövid- sem hosszú távon** ne legyen mérgező, allergén, vagy gyulladásokkeltő hatású, ne váltson ki immunológiai válaszreakciót, ne legyen rákkeltő, ne károsítsa a környező szöveteket,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

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
- ...

Biocompatibility Testing Standards

- ISO 10993-1: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
- ISO 10993-2: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 2: Animal Welfare Requirements
- ISO 10993-3: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
- ISO 10993-4: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 4: Selection of tests for interactions with blood
- ISO 10993-5: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
- ISO 10993-6: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 6: Tests for local effects after implantation
- ISO 10993-7: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
- ISO 10993-9: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products
- ISO 10993-10: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization
- ISO 10993-11: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 11: Tests for systemic toxicity
- ISO 10993-12: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 12: Sample preparation and reference materials
- ISO 10993-13: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
- ISO 10993-14: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics
- ISO 10993-15: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
- ISO 10993-16: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables
- ISO 10993-17: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances
- ISO 10993-18: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 18: Chemical characterization of materials
- ISO/TS 10993-19: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials
- ISO/TS 10993-20: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices
- ISO/TS 10993-22: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 22: Guidance on nanomaterials
- ISO/TR 10993-33: Biological Evaluation of Medical Devices - Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity - supplement to ISO 10993-3

A modern orvosi eszközök, implantátumok a legtöbbször nem egyetlen anyagból épülnek fel, így nem feltétlen célravezető egyetlen anyag biokompatibilitásáról beszélni.

Medical Plastics and Biomaterials, FDA, 2001

"The primary aim of this part of ISO 10993 is the protection of humans from potential biological risks arising from the use of medical devices." (ISO 10993-1:2009)

Készülékekre, implantátumokra...
de mi a helyzet az alapanyagokkal???

Polimerek kölcsönhatása élő szervezettel

Barrierék → bőr, nyálkahártya, érfal →
szemipermeábilis (félig áteresztő)
Cut off: 10 000g/mol

Nagyobb molekulatömegű polimer a gasztrointesztinális rendszeren keresztül nem tud felszívódni...

Kiürülés 2 útja:

- Vésén keresztül → Vérben oldott állapotban
- Tüdőn keresztül → Metabolizmus: víz + CO₂

Kivételes esetben → bőrön keresztül (ciszta)

Ahhoz, hogy a nagy molekulatömegű makromolekulák, polimerek kiürüljenek, alapegységeikre, építő elemeire kell hogy szétessenek... → biodegradáció

Biokompatibilitás és biodegradabilitás

Definíció???

„Biodegradabilitás 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 biodegradabilitása függ az alapanyagok kémiai szerkezetétől és a termék végső összetételétől. A

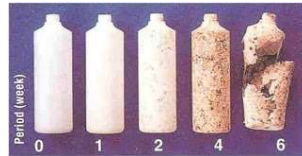
biodegradábilis polimerek lehetnek természetes alapúak, vagy szintetikus úton előállítottak.” /Polimertechnika -Dr. Hargitai Hajnalka, Dr. Dogossy Gábor, Széchenyi István Egyetem (2014)/

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
- **Enzimatisz 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:

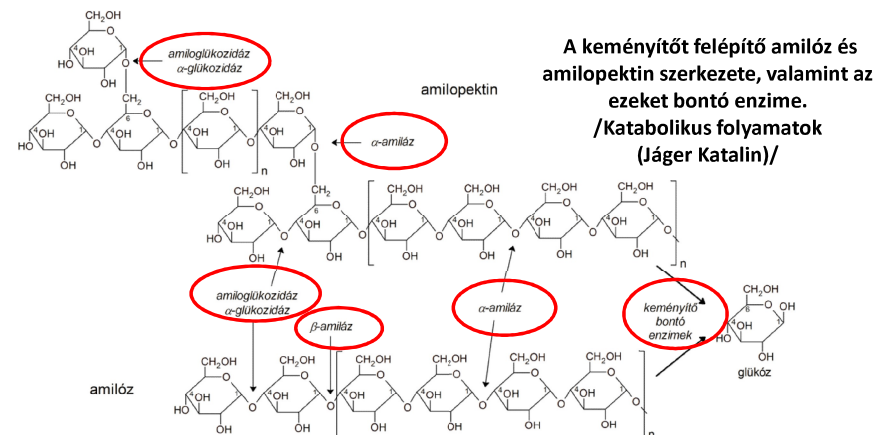
- Első lépés fragmentálódás → kisebb egységekre esik szét ez lehet
 - Fotokémiai reakció
 - Hidrilízis
 - Mikrobiológiai reakció (organizmussal kölcsönhatva)
- Második lépés asszimiláció → a kisebb egységek lebontása ezt követően kiürül vagy beépül az anyagcsere körfolyamatok egyikébe

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

Biokompatibilitás és biodegradabilitás

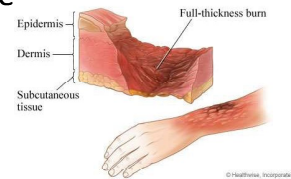
Degradáció hogyan valósulhat meg?

Enzimatisz úton



Polimerek orvosbiológiai felhasználása Konkrét példák bemutatva - Szöveti regenerálás

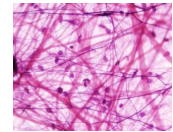
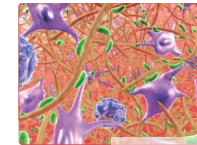
- Sérült, fertőzött szövetpótlás nehézségei:
 - Transzplantáció-kilökődés
 - Donor szám korlátozott
 - Kockázatos költséges műtéti eljárások



Kötőszöveti állomány:

Kötőszöveti sejtek
Amorf állomány
Extracelluláris mátrix (ECM)

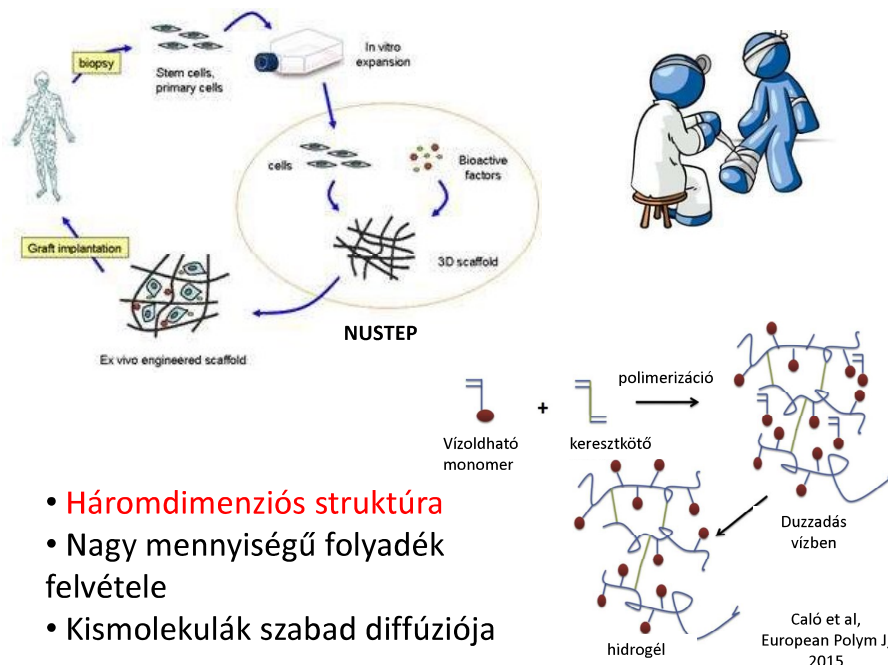
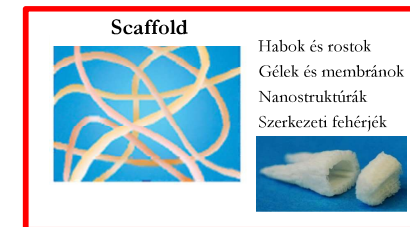
Természetes polimer → **Kollagén szálak** ~60 nm



Schultz et al.,
World Wide Wounds, 2005

Mesterséges ECM

- **Háromdimenziós** struktúra
- Biokompatibilis
- Biodegradábilis
- **Átjárható**
- Mechanikailag ellenálló
- Funkcionalizálható



- **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

Caló et al,
European Polym J,
2015

Termikus stabilitás alapján:

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



Gélesedés:

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

oldat → gél pont → szilárdtest

Fizikai gél képződése:

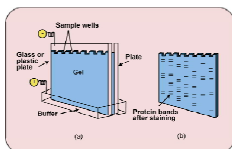


- **kristályosodás**
- **hélix képződés**
- **H-híd kötés**
- **Coulomb kölcsönhatás**



Kémiai gél képződése:

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



Polimergélek anyagi intelligenciája

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

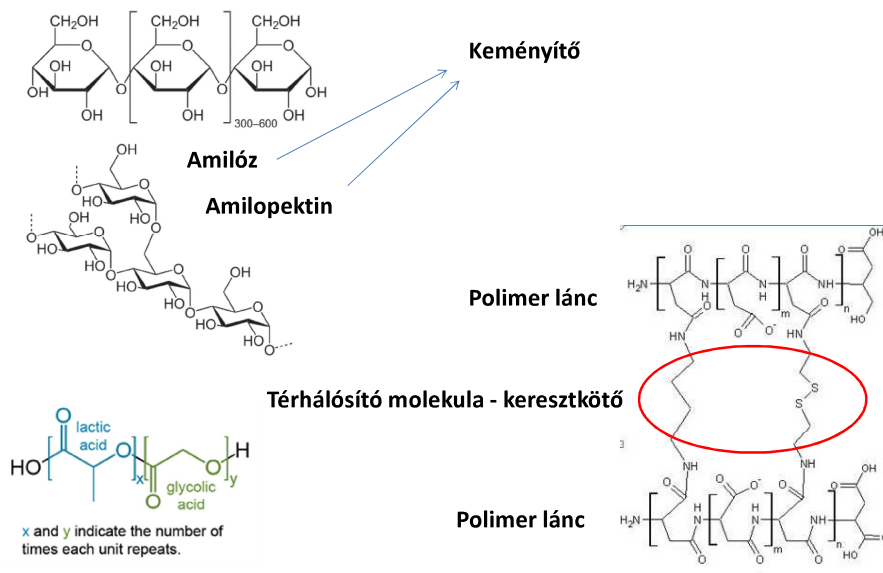
környezeti változás

válasz reakció

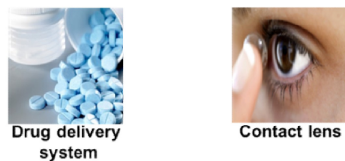
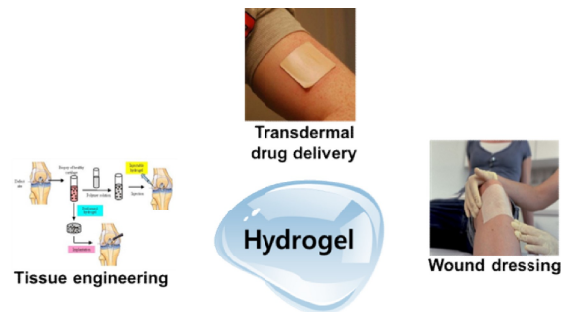
hőmérséklet,
összetétel,
pH,
specifikus ionok,
felületaktív anyagok,
elektromos tér,
mágneses tér...

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

Térhálósító polimerizáció



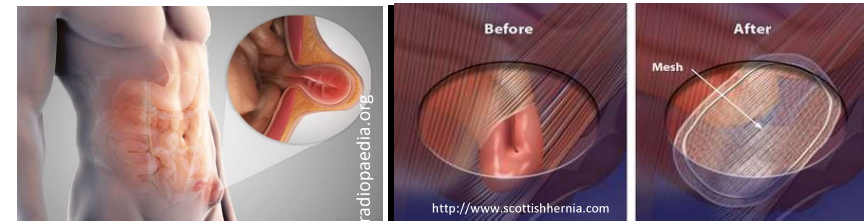
Polimerek - gélek orvosbiológiai felhasználása



<http://sticky.kaist.ac.kr/menu2/menu3.php?ckattempt=1>.

Polimerek orvosbiológiai felhasználása Konkrét példák bemutatva - implantok

Hasi sérvháló



Nem lebomló hálók:

Poli(propilén)

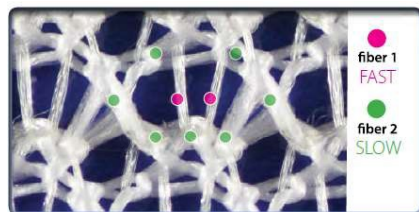
Poli(észter)

Teflon

GORE®
DUALMESH®



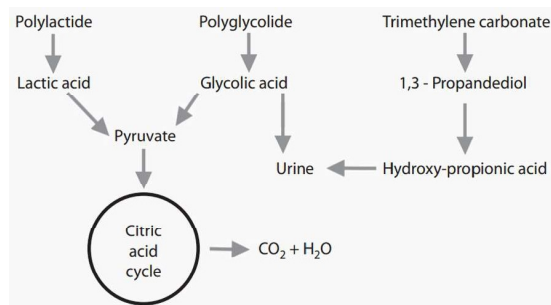
Hasi sérvháló – **lebomló** → TIGR® Matrix (Novus Scientific)



Kopolimer: glikol, tejsav és trimetil karbonát



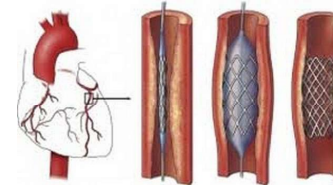
Funkcióját betöltve lebomlik!!!!



Lebomlás során bomlástermékei bekapcsolódnak a normál anyagcsere folyamatba!

Polimerek orvosbiológiai felhasználása Konkrét példák bemutatva – implant → stent

Nem lebomló → fém alapú, nem polimer



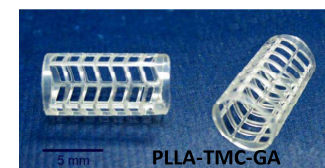
PSt-b-PIB-b-PSt
Triblokk kopolimer

Hatóanyag tartalmú

FDA 2003-ban hozta forgalomba



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



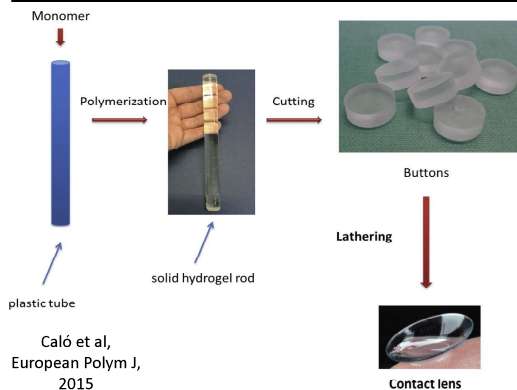
Dong et al, Plastic Research Online, 2013



Poli(tejsav)
MeKo®

Funkciójának betöltése után lebomlik

Polimerek orvosbiológiai felhasználása Konkrét példákon bemutatva – kontakt lencse



Kritériumok:

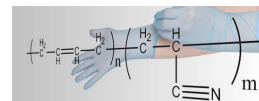
- **Nem lebomló**
- Transzparens
- Szabad diffúzió
- Mechanikai tulajdonságok
- Törésmutató

PHEMA –poli-2-(hidroximetakrilát)

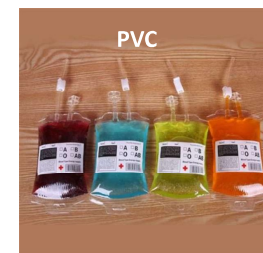
PMMA-poli(metil-metakrilát) → kemény lencse, hidrofób

HFIM-poli(hexa-fluoroizopropil-metakrilát) → lágy lencse, hidrogél

Polimerek orvosbiológiai felhasználása Konkrét példákon bemutatva –nem lebomló polimerek



[DISPOMEDICOR Zrt.](#)



Polydioxanone

**Hidrofób
Inert
Nincs irritáció**

**Nincs kölcsönhatás
az élő rendszerrel**

**Hulladék kezelés??? →
mikroorganizmusok, enzimátikus??**

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

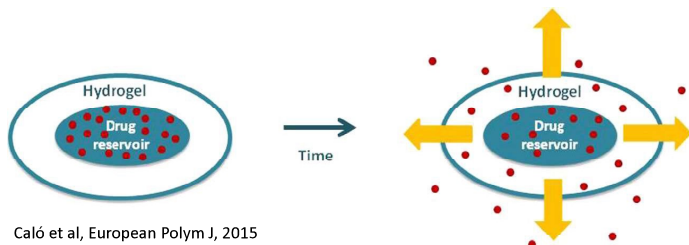
Előnyei:

- 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 orvosbiológiai felhasználása Konkrét példákon bemutatva – gyógyszerhordozók

Diffúzió kontrollált hatóanyag leadó rendszer



Caló et al, European Polym J, 2015

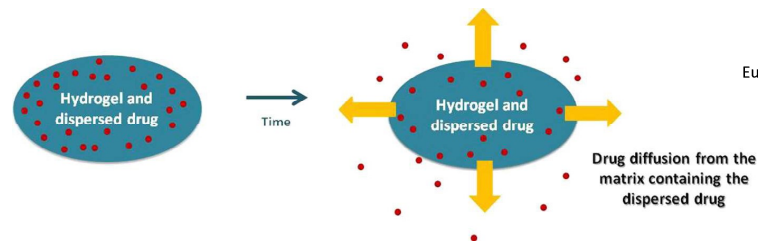
Hatóanyag csapdázva egy „tartályban” a hidrogél belsejében.

Hatóanyag koncentráció a kiegyenlítődés felé tart.

Folyamatos hatóanyag leadás.

Polimerek orvosbiológiai felhasználása Konkrét példákon 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 orvosbiológiai felhasználása Konkrét példákon bemutatva – gyógyszerhordozók

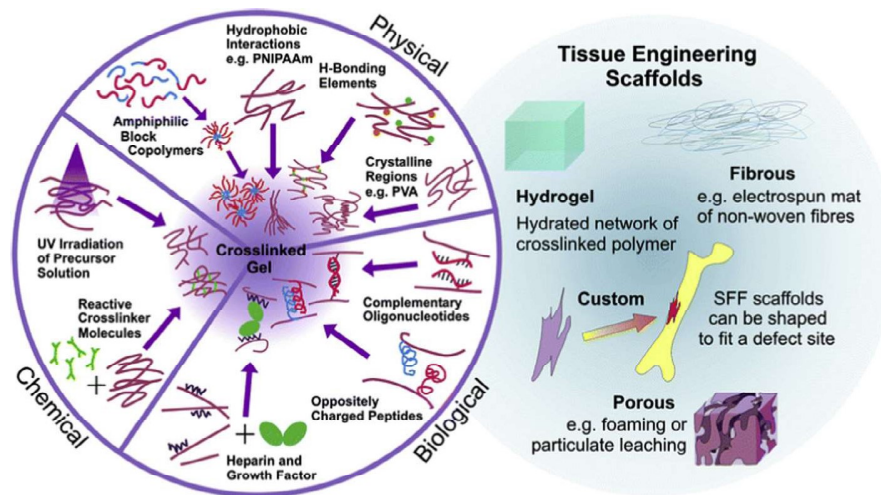
Hatóanyag leadó rendszer

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