

Heti kiskérdés:

A solid blue rectangular box, likely a placeholder for an answer or a visual element. It is positioned horizontally in the lower half of the slide.



SEMMELWEIS EGYETEM

Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet,
Nanokémiai Kutatócsoport

Biokompatibilitás, biodegradabilitás, polimerek és gélek

Jedlovsky-Hajdú Angéla

2019.02.20.

Polimerek - Makromolekulák



Kolloid asszociátumok, vagy kovalens
kötésű molekulák?



Hermann Staudinger (1881- 1962)

The Nobel Prize in Chemistry 1953

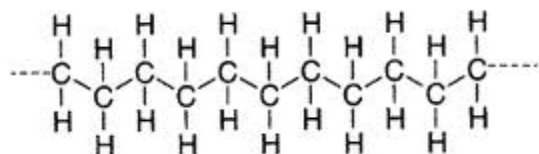
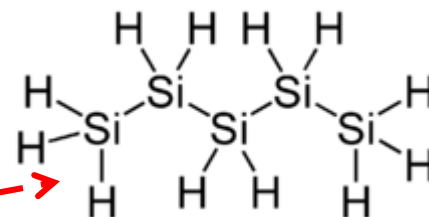
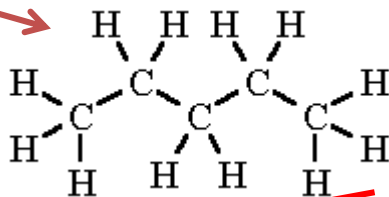
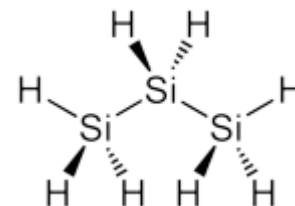
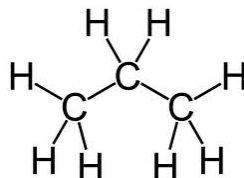
Makromolekulák szerkezetét kialakító kémiai kötések minden tekintetben egyenértékűek a kismolekulájú anyagok hasonló kémiai környezetben lévő kötéseivel.

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

Szerves és szervetlen polimerek

Kötési energiák; kJ/mol

kötés	Energia kJ/mol
C-C	345
C-O	350
C-N	290
C-P	265
Si-Si	226



poliszilán
Nem stabil!

**Nagyobb kötési energia
stabilabb molekula!**

Konstitúció - konfiguráció - konformáció

szintetikus
polimerek



biológiai
makromolekulák

-A-A-A-A-A-A-A-A-A-A-A-A-A-A-A-A-

Homopolymer

A-B-A-A-B-B-B

Random copolymer

A-A-A-A-B-B-B-B-B

Block copolymer

A-A-A-A-A

B
B
B

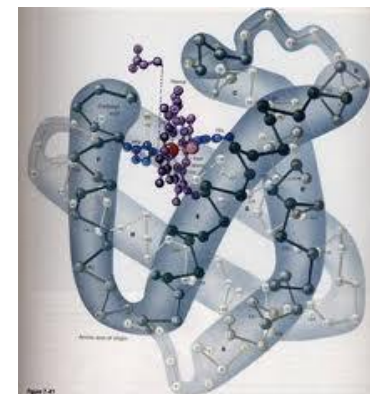
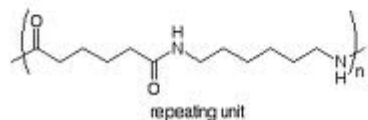
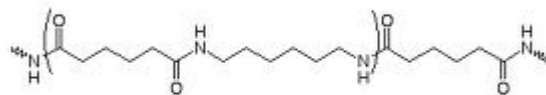
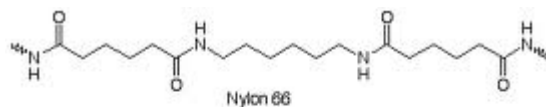
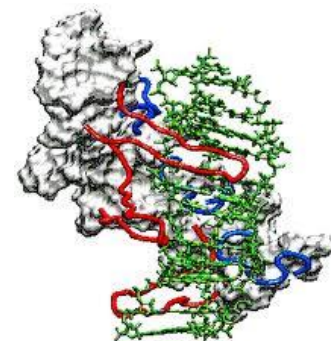
Graft polymer

DNS:

négy különböző
monomer egység

fehérjék:

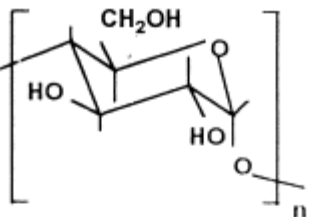
húsz különböző
amino sav



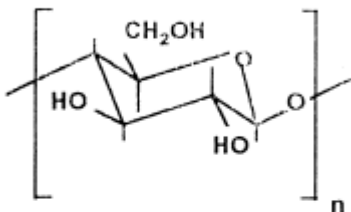
Természetes - mesterséges polimerek

Pl: poli(szacharidok)

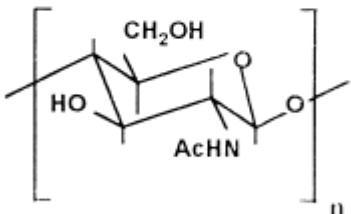
keményítő



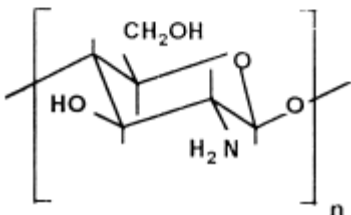
cellulóz



kitin

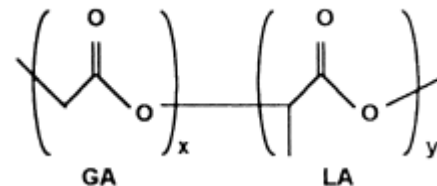


kitozán

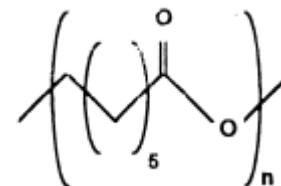


Természetes eredetű:

Poli(glikol-kotejsav)



Poli(kaprolakton)



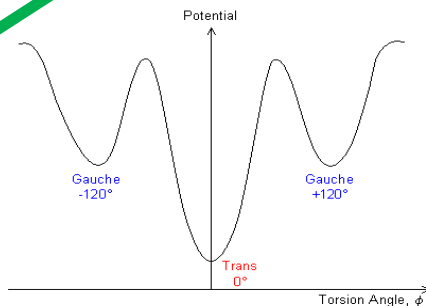
Mesterséges:

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

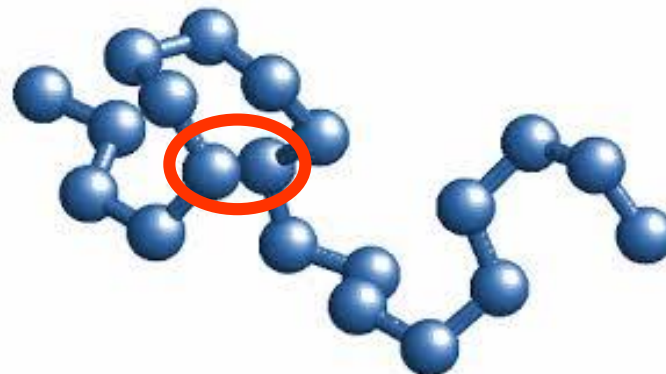
A térszerkezetet meghatározó alapvető kölcsönhatások

Makromolekulák szerkezetét kialakító **alkohol** **kötések** és **molekuláris kölcsönhatások** minden esetben egyenértékűek a **kismolekulájú** anyagok hasonló kémiai környezetben lévő kötéseivel és csoportjainak kölcsönhatásaival.

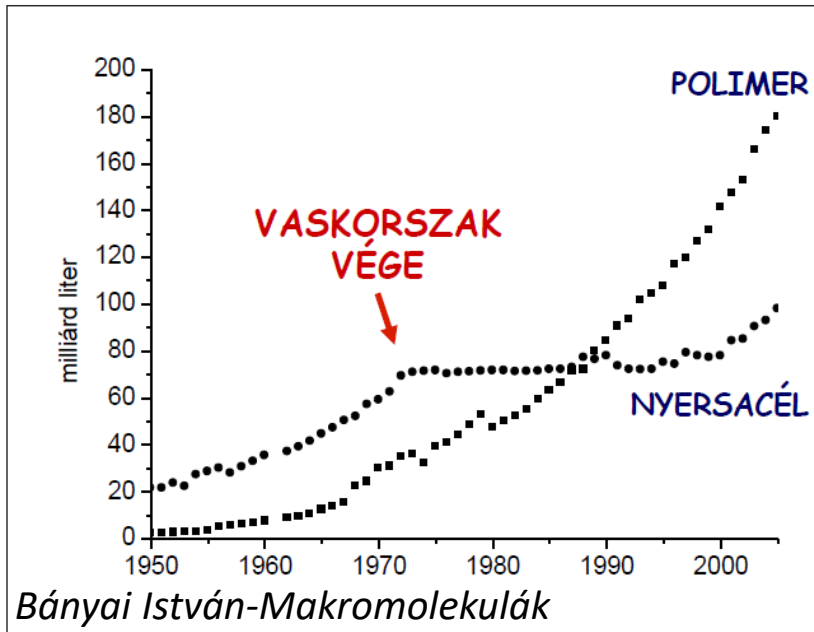
Rövidtávú kölcsönhatások



Hosszútávú kölcsönhatások



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

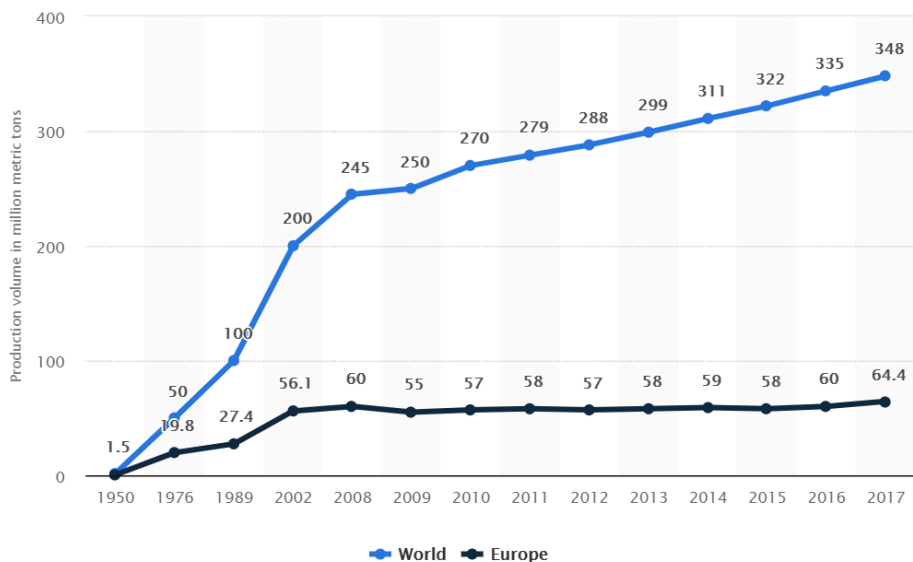
POLIMER (MŰANYAG) IPAR: ~600 Mrd Ft/év

GYÓGYSZERIPAR: ~500 Mrd Ft/év

lágú – rugalmas – kemény
például:

kontakt lencse, pelenka – gumik – golyóálló mellény anyaga

Műanyagok felhasználása



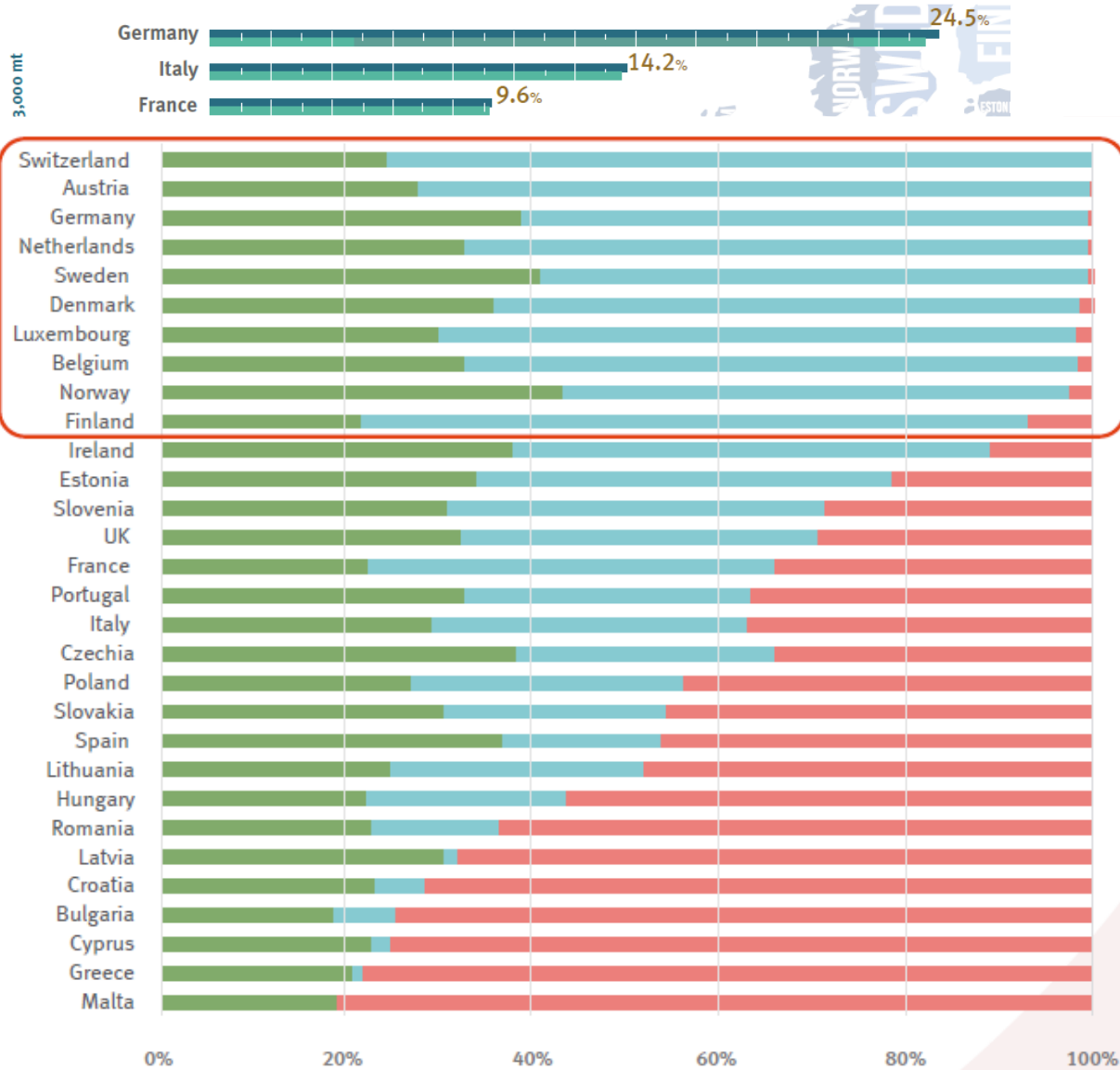
<https://www.statista.com/statistics/282732/global-production-of-plastics-since-1950/>

https://www.plasticseurope.org/application/files/5715/1717/4180/Plastics_the_facts_2017_FINAL_for_website_one_page.pdf

Full life cycle thinking is smart thinking

At the end of their life, plastics are still very valuable resources that can be transformed into new feedstock or into energy.



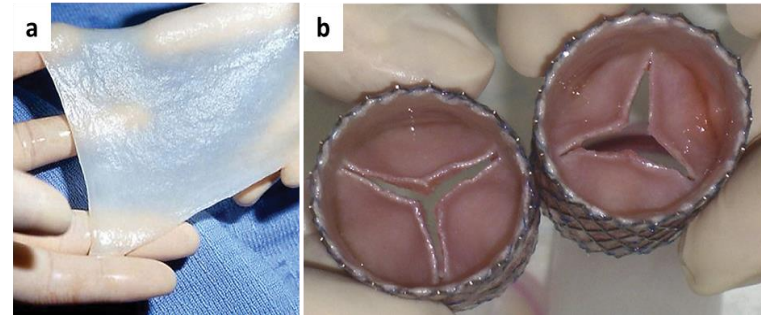


Plastic post-consumer waste rates of recycling, energy recovery and landfill per country in 2016

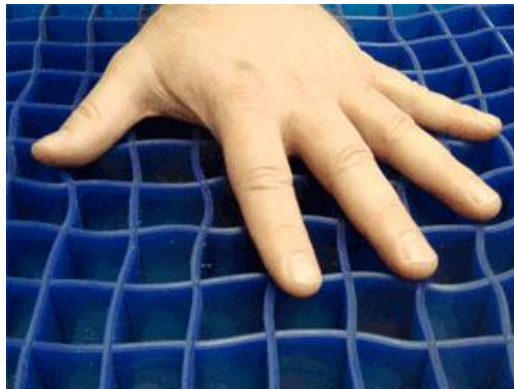
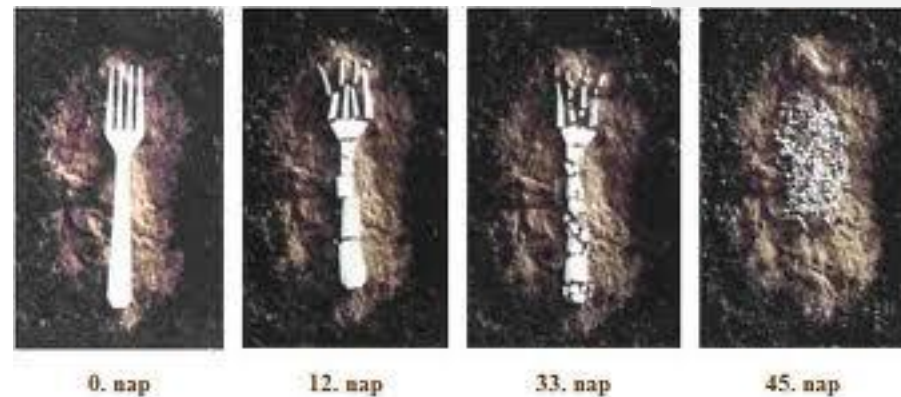
Polimerek orvosi biológiai felhasználása

Kritériumok → felhasználás/cél függő

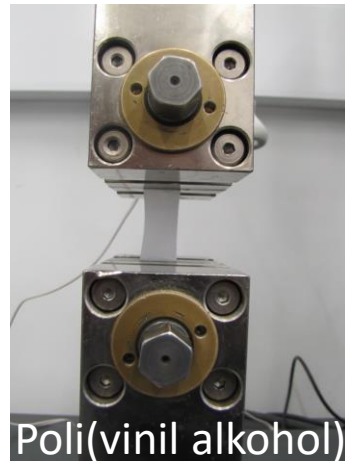
- Biokompatibilis
- Lebomló/ nem lebomló (biodegradabilitás)
- Mechanikailag ellenálló
- Funkcionalizálható
- Hidrofil/hidrofób



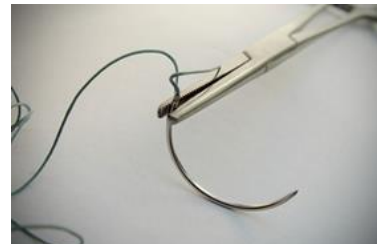
Poli(tejsav)



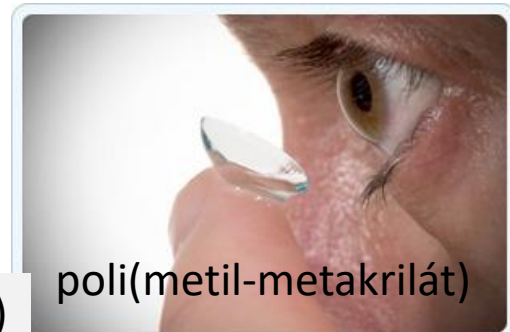
CoolRestGel



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 gyulladásokeltető 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/

18. biocompatibility

Ability to be in contact with a living system without producing an adverse effect.

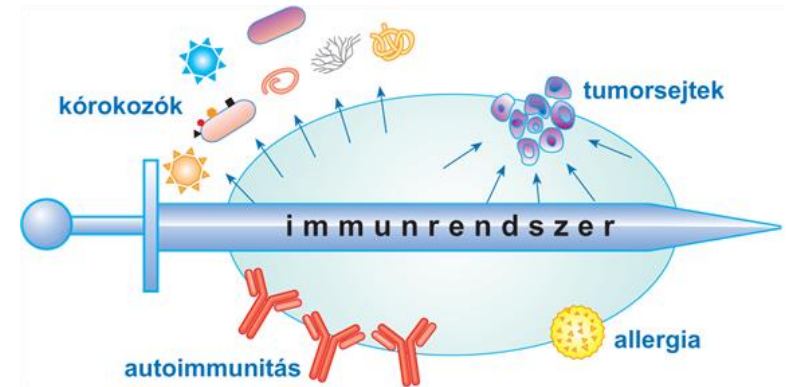
© 2012, IUPAC Pure Appl. Chem., Vol. 84, No. 2, pp. 377–410, 2012

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 funkciós 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](#)

Szabvány???

Ajánlás????

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

Barrierek → bőr, nyálkahártya, érfal →

szemipermeábilis (félig áteresztő)

Cut off: 10 000g/mol

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

Kiürülés 2 útja:

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

Kivételes esetben → bőrön keresztül (ciszta)

Ahhoz, hogy a nagy molekulatömegű makromolekulák, polimerek kiürüljenek, alapegységeikre, építő elemekre 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)/

22. biodegradation

Degradation caused by enzymatic process resulting from the action of cells.

Note: Modified from [8] to exclude *abiotic enzymatic* processes.

© 2012, IUPAC Pure Appl. Chem., Vol. 84, No. 2, pp. 377–410, 2012

23. biodegradation (biorelated polymer)

Degradation of a polymeric item due to cell-mediated phenomena [9].

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 (fiziológiás, ettől eltérő)
 - Vizes közeg (víz mint katalizátor)
 - Mikroorganizmusok
 - Enzimatis úton
- Tárolási körülmények
esetén is fontos!!!

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?

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

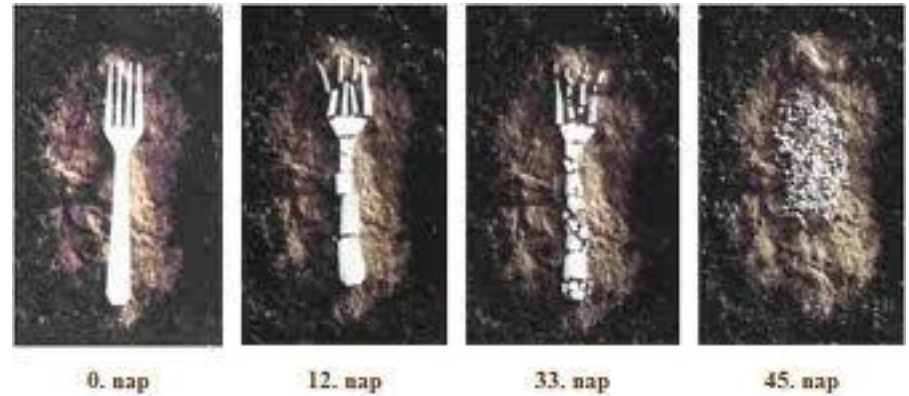
A biodegradáció nem csak az anyag (polimer) kémiai szerkezetétől, de a **degradáció aktuális környezeti paramétereitől** is függ!!

Biokompatibilitás és biodegradabilitás

Degradáció hogyan valósulhat meg időben?

Függ:

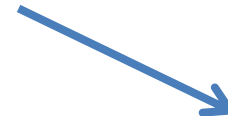
- Kémiai összetétel
- Molekula tömeg
- Termék formulálása
- Mechanikai tulajdonság
- Tárolás
- Öregedés
- Alkalmazás körülményei → aktuális környezet



Természetes - mesterséges alapanyag



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

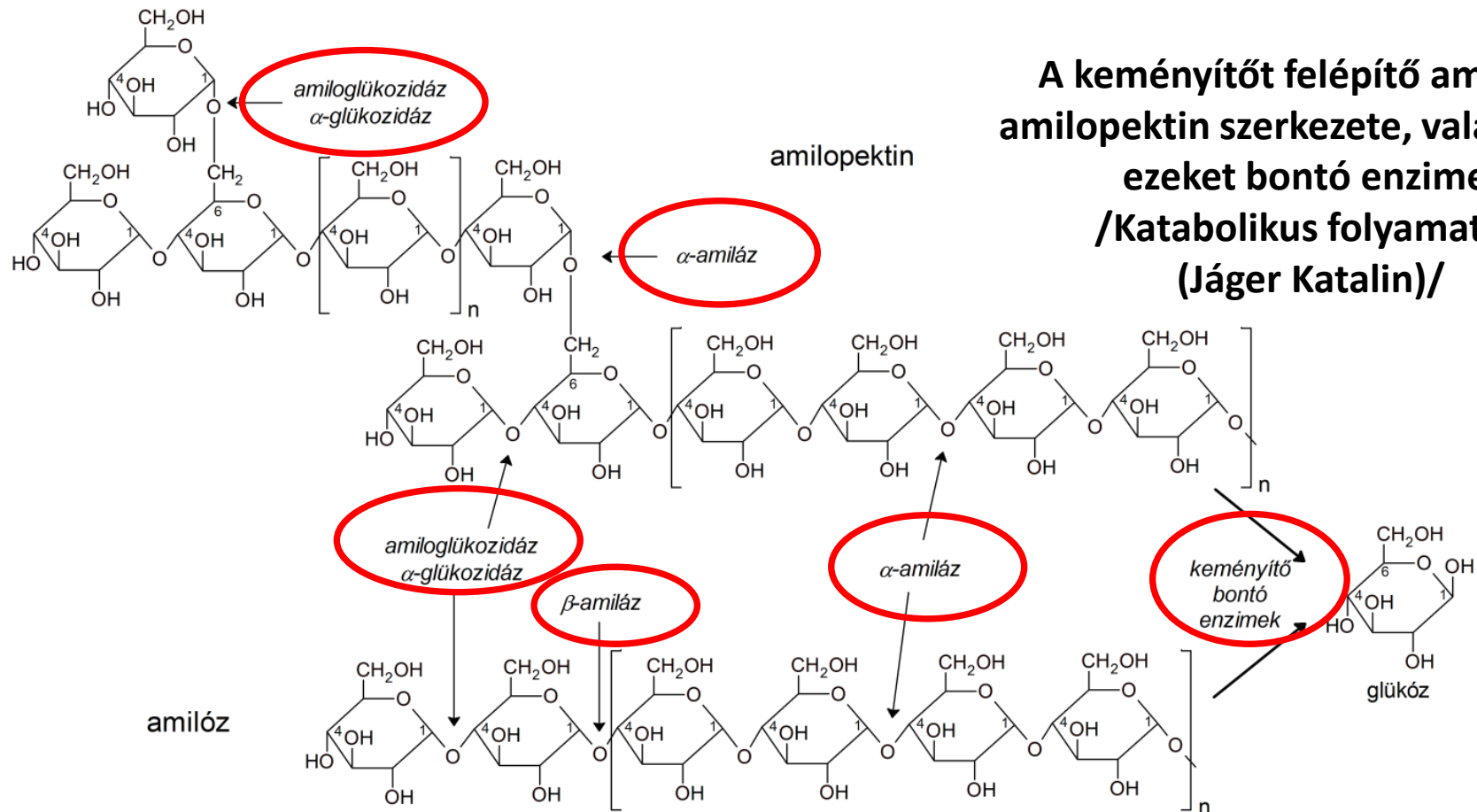


Pl.: szintetikus polimerek

Biokompatibilitás és biodegradabilitás

Degradáció hogyan valósulhat meg?

Enzimatis úton

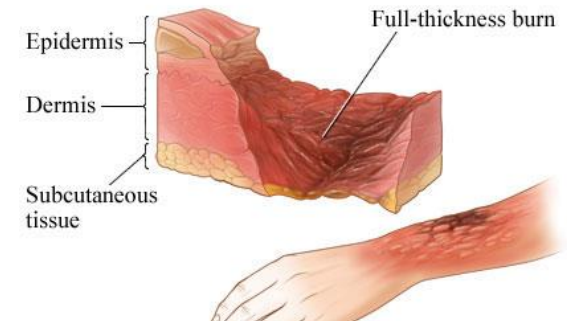


A keményítőt felépítő amilóz és amilopektin szerkezete, valamint az ezeket bontó enzime.
/Katabolikus folyamatok (Jáger Katalin)/

Polimerek orvosi biológiai felhasználása

Konkrét példákon bemutatva - Szöveti regenerálás

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



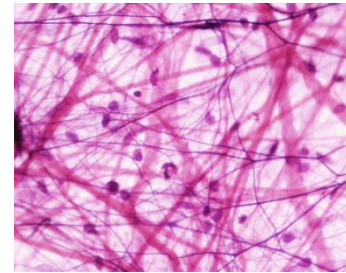
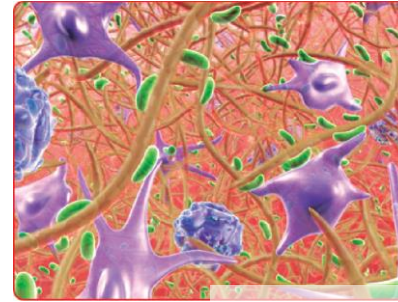
Kötőszöveti állomány:

Kötőszöveti sejtek

Amorf állomány

Extracelluláris mátrix (ECM)

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



Schultz et al.,
World Wide Wounds, 2005

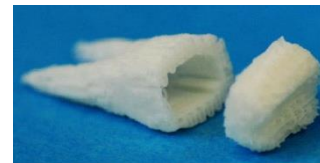
Mesterséges ECM

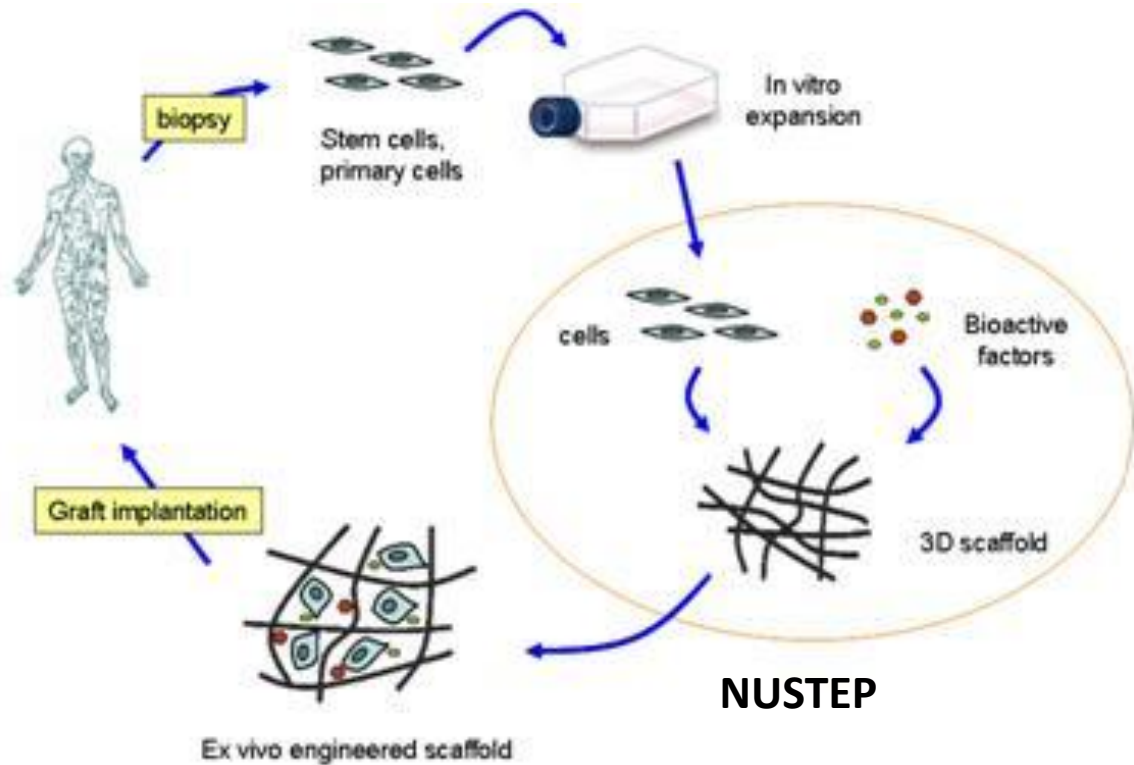
- **Háromdimenziós struktúra**
- Biokompatibilis
- Biodegradábilis
- **Átjárható**
- Mechanikailag ellenálló
- Funkcionalizálható

Scaffold



Habok és rostok
Gélek és membránok
Nanostruktúrák
Szerkezeti fehérjék

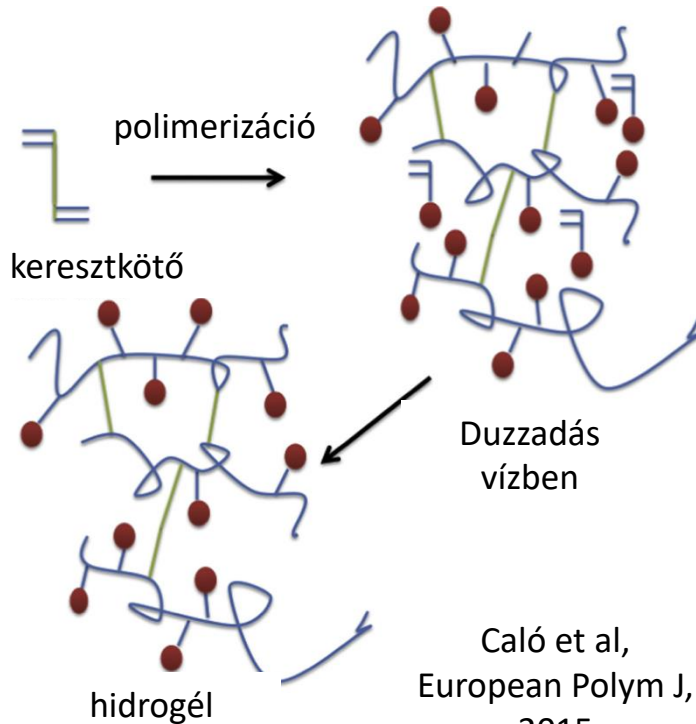




Vízoldható
monomer

+

polimerizáció
keresztalkötő



- 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, alaktartóak, vagyis kis terhelésere nem folynak, csak deformálódnak.

Tehát a gélek a rendszer összefüggő vázához képest nagy alakállandósággal és folyadéktartalommal rendelkeznek.

Főbb jellegzetességek:

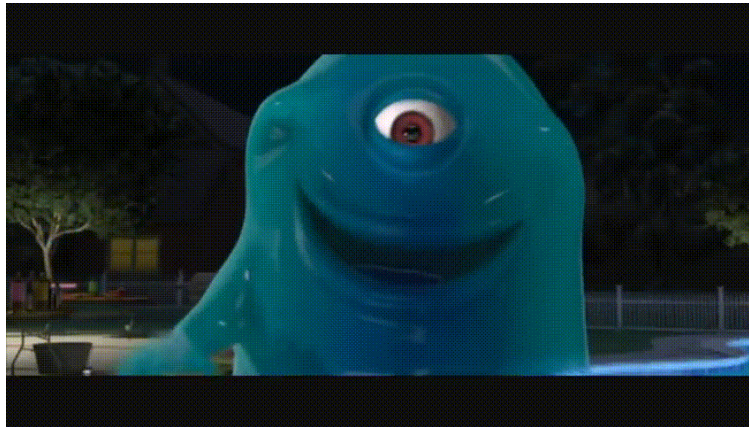
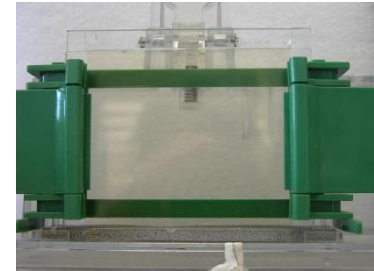
3D szerkezet

nagy mennyiségű fluid fázis



Termikus stabilitás alapján:

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



Gélesedés:

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

oldat → *gél pont* → *szilárdtest*

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

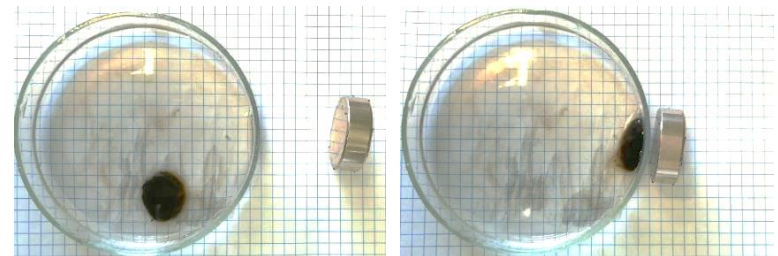
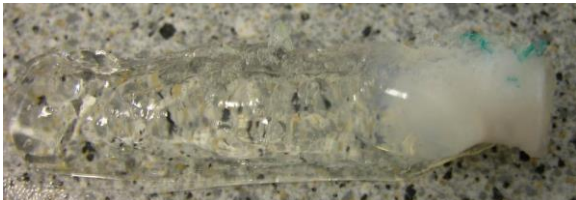
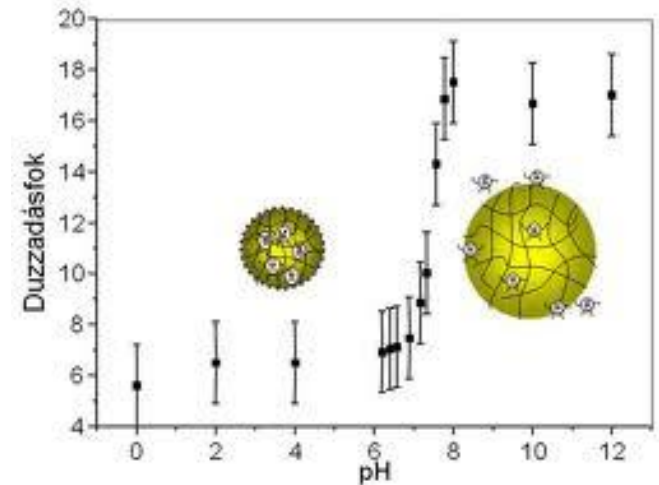
és az ettől

függő tulajdonságok

(optikai, mechanikai,

termodinamikai,

transzport és kinetikai)



Fizikai gél képződése:

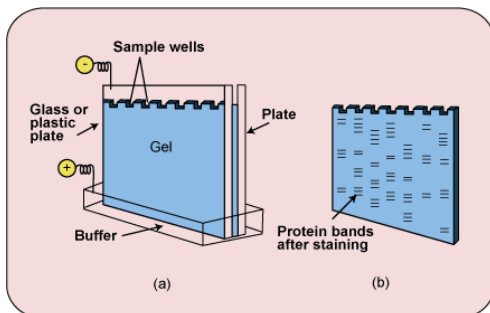


- *kristályosodás*
- *hélix képződés*
- *H-híd kötés*
- *Coulomb kölcsönhatás*

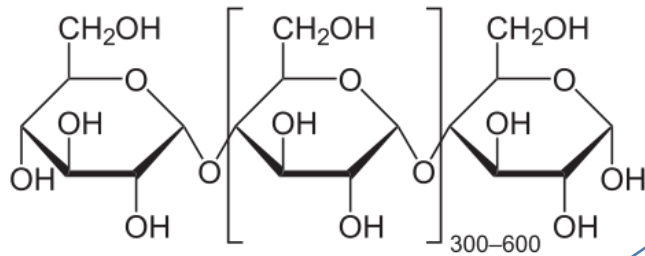


Kémiai gél képződése:

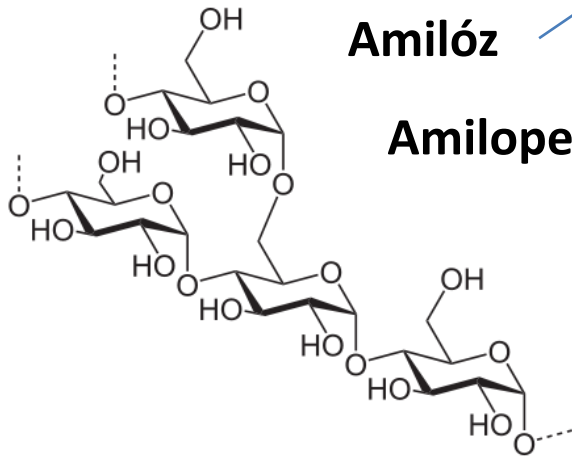
- *térhálósítás*
- *térhálósító polimerizáció*



Térhálósító polimerizáció

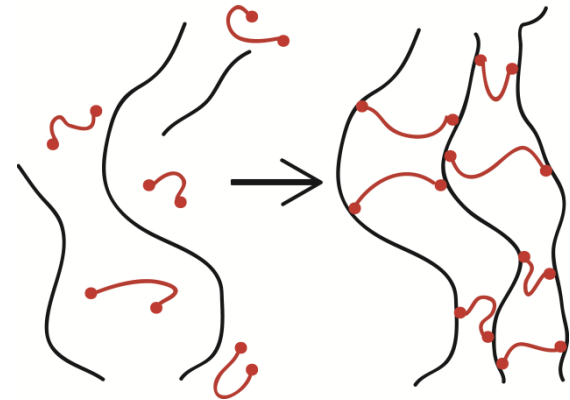


Amilóz



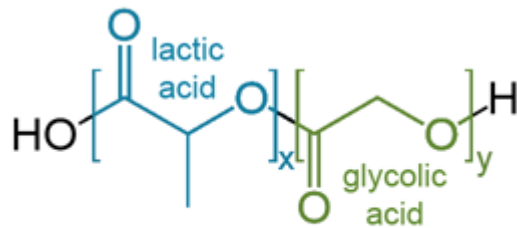
Amilopektin

Keményítő



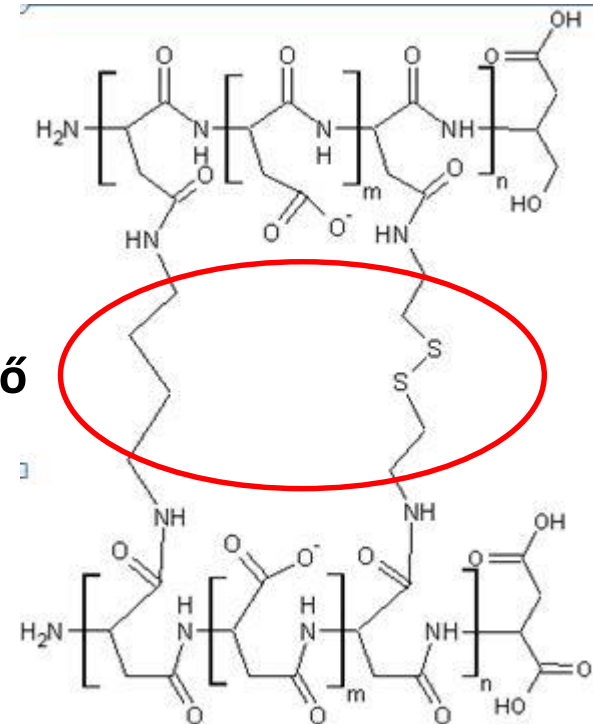
Polimer lánc

Térhálósító molekula - keresztkötő



x and **y** indicate the number of times each unit repeats.

Polimer lánc



Polimerek - gélek orvosi biológiai felhasználása



**Transdermal
drug delivery**



Tissue engineering



Wound dressing



**Drug delivery
system**

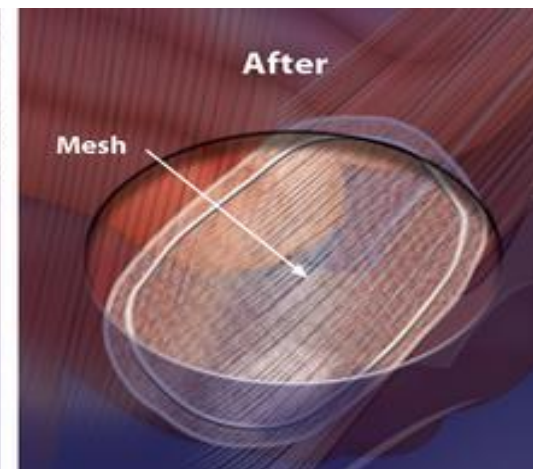
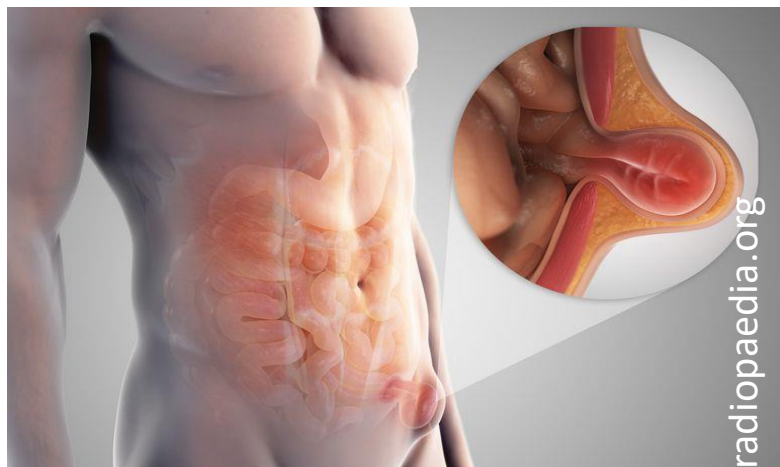


Contact lens

Polimerek orvosi biológiai felhasználása

Konkrét példákon bemutatva - implantok

Hasi sérvháló

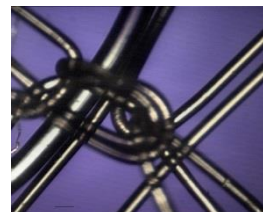
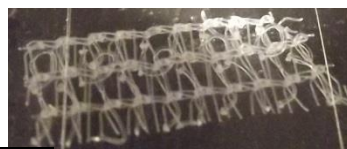
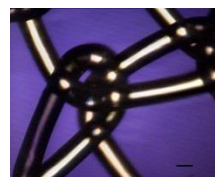


Nem lebomló hálók:

Poli(propilén)

Poli(észter)

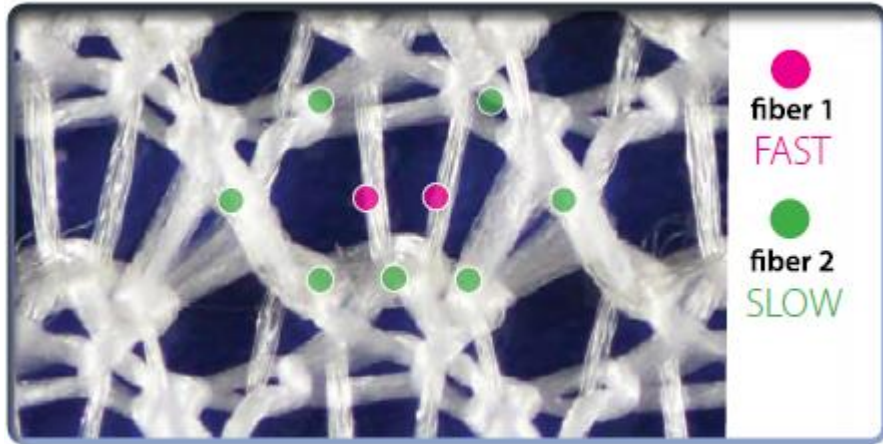
Teflon



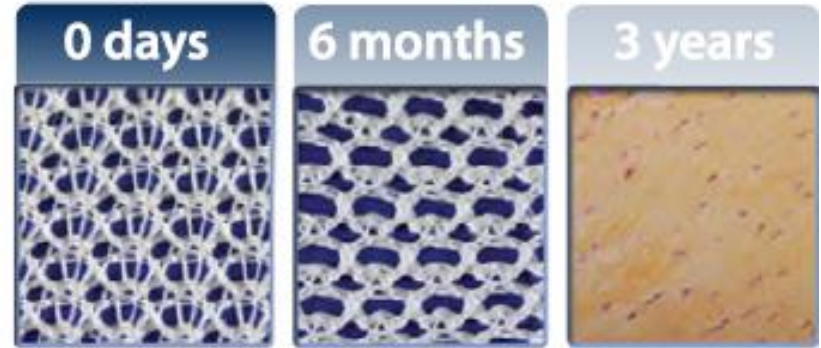
GORE®
DUALMESH®



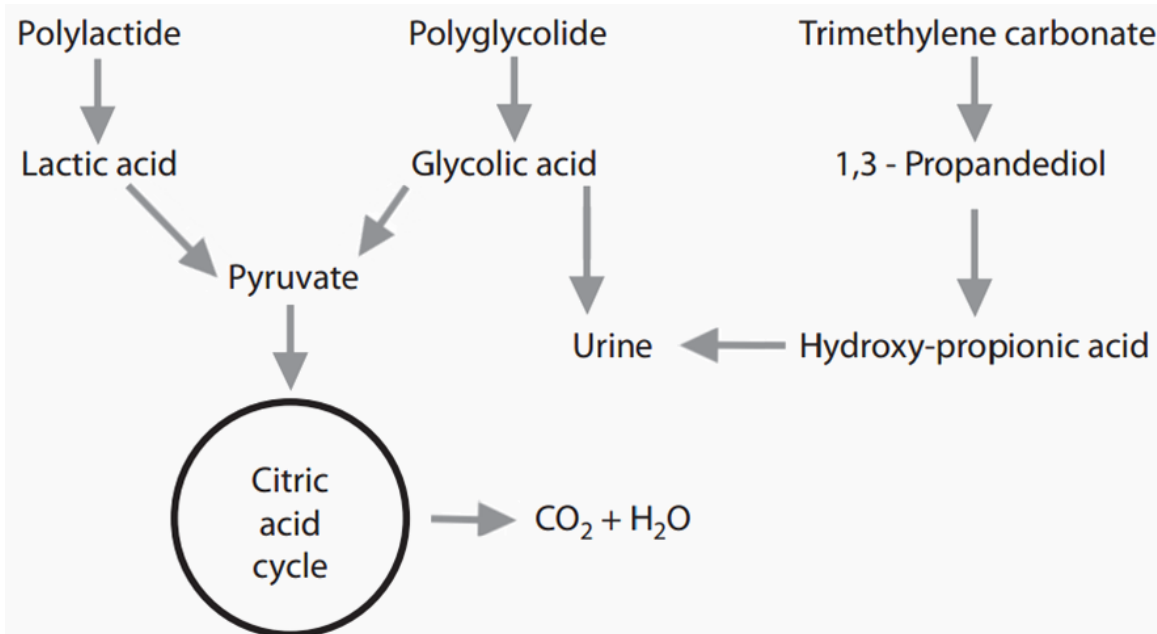
Hasi sérvháló – lebomló → TIGR® Matrix (Novus Scientific)



Kopolimer: glikol, tejsav és trimetil karbonát



Funkcióját betöltve lebomlik!!!!

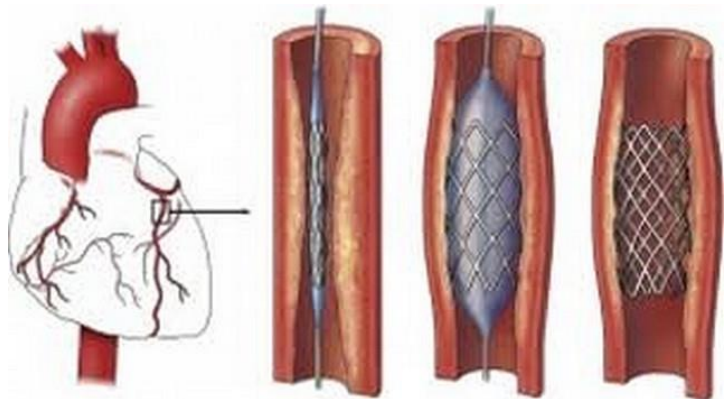


**Lebomlás során
bomlástermékei
bekapcsolódnak a
normál anyagcsere
folyamatba!**

Polimerek orvosbiológiai felhasználása

Konkrét példákon bemutatva – implant → stent

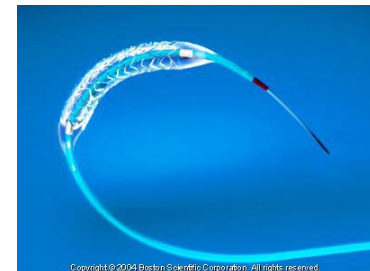
Nem lebomló → fém alapú, nem polimer



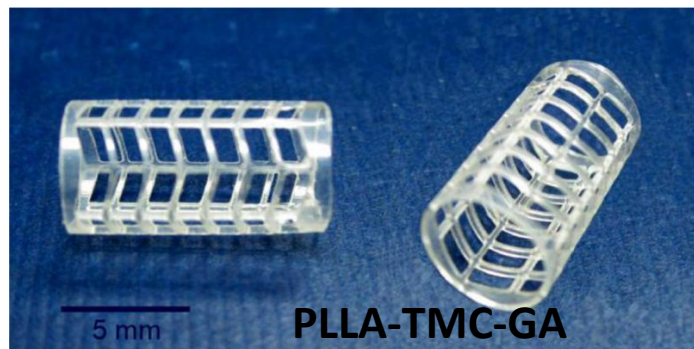
PSt-b-PIB-b-PSt
Triblokk kopolimer



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

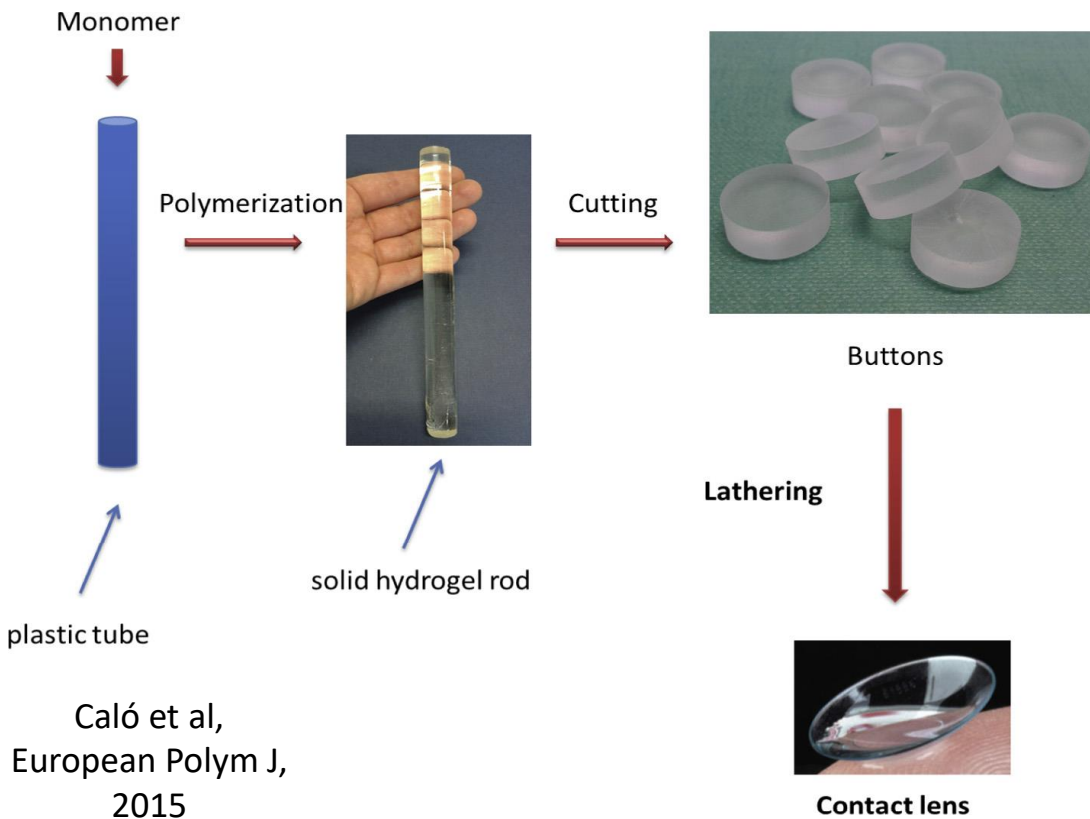


Poli(tejsav)
MeKo®

**Funkciójának
betöltése után
lebomlik**

Polimerek orvosi biológiai felhasználása

Konkrét példákön bemutatva – kontakt lencse



Kritériumok:

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

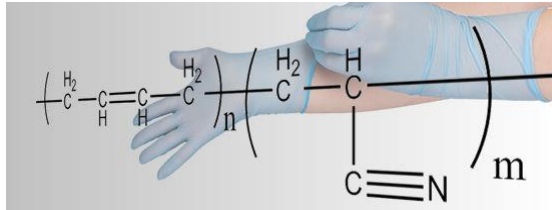
PHEMA –poli-2-(hidroximetakrilát)

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

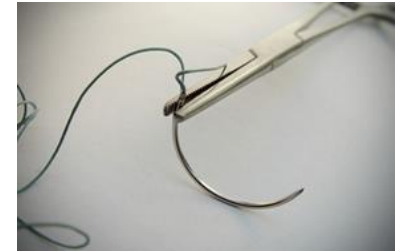
HFIM-poli(hexa-fluoroizopropil-metakrilát) → lágy lencse, hidrogél

Polimerek orvosi biológiai felhasználása

Konkrét példák bemutatva-nem lebomló polimerek



[DISPOMEDICOR Zrt.](http://dispomedicor.zrt.)



Polydioxanone

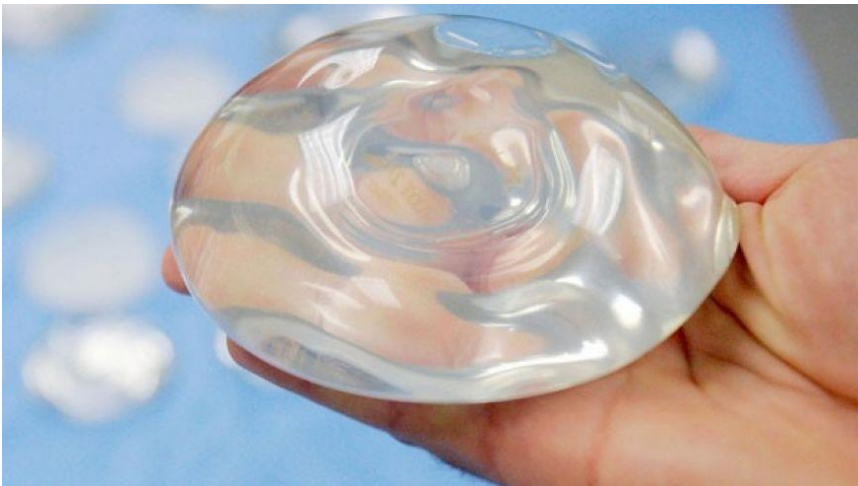
Hidrofób

Inert

Nincs irritáció

Nincs kölcsönhatás
az élő rendszerrel

Hulladék kezelés??? →
mikroorganizmusok, enzimatisus??



Polimerek orvosi biológiai felhasználása

Konkrét példák 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 orvosiológiai felhasználása

Konkrét példák bemutatva – gyógyszerhordozók

Előnyei:

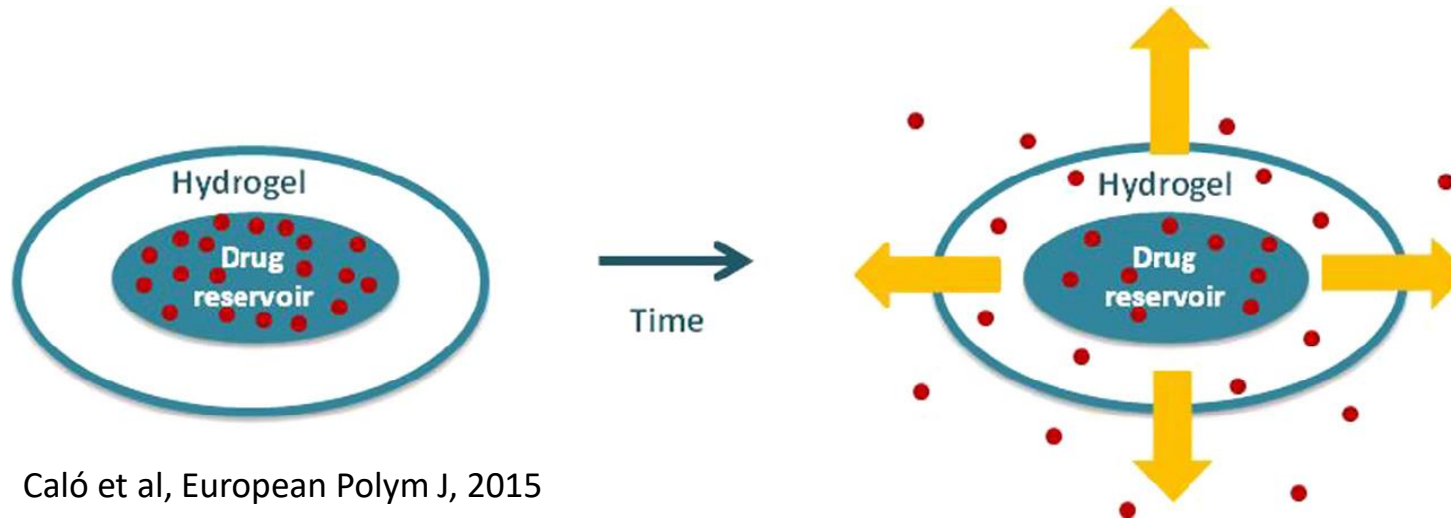
- Polimerből hidrogél létrehozása → egyedi fizikai-kémiai tulajdonságok
 - Környezetre reagál
- Porozitás → keresztkötések számával változtatható
- Hatóanyag megkötése és kioldódása könnyen megoldható
- Folyamatos kioldódás környezeti paraméterek függvényében
 - elnyújtott hatás
 - lokálisan magas hatóanyag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

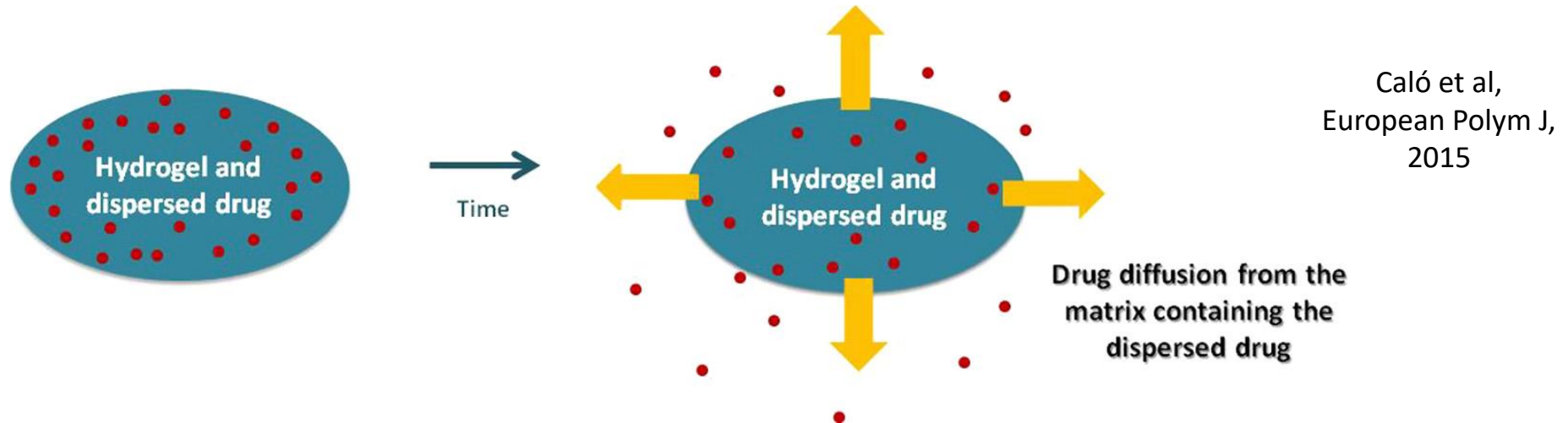
Hatóanyag koncentráció a kiegyenlítődés felé tart.

Folyamatos hatóanyag leadás.

Polimerek orvosi biológiai felhasználása

Konkrét példák bemutatva – gyógyszerhordozók

Hatóanyag leadó rendszer



A hidrogél teljes rendszerében eloszlatva 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 → v_t 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

