

БИОСОВМЕСТИМЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Учебное пособие

Под редакцией
В.И. Севастьянова, М.П. Киртичникова

Допущено Учебно-методическим объединением по классическому университетскому образованию в качестве учебного пособия для студентов высших учебных заведений, обучающихся по направлению 020200 «Биология» и смежным специальностям



Медицинское информационное агентство
Москва
2011

УДК 615.46(075.8)
ББК 30.3я73
Б63

Биосовместимые материалы: Учебное пособие / Под ред. В.И. Севастьянова, М.П. Кирпичникова. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. — 544 с.: ил.

ISBN 978-5-9986-0056-2

Подробно и в доступной форме изложены основные фундаментальные и прикладные вопросы взаимодействия медицинских изделий с кровью и тканями живого организма. Дан анализ механизма первичных стадий взаимодействия чужеродной поверхности с белками, форменными элементами и ферментными системами крови, подробно рассмотрены методы исследования физико-химических и биологических свойств медицинских изделий. Обобщены существующие химические, физические и биотехнологические подходы к созданию новых материалов и покрытий. Изложены общие положения при проведении доклинических и клинических исследований. Приведены классификация, характеристики и результаты экспериментально-клинического применения основных систем доставки биологически активных веществ, включая трансдермальные терапевтические системы, и имплантатов для заместительной и регенеративной хирургии. Систематизированы нанотехнологические подходы к регулированию биологических свойств медицинских изделий. Книга содержит обширный справочный материал, включающий методы испытаний и способы стерилизации изделий, состав биологических жидкостей, характеристики основных компонентов крови, номенклатуру и свойства медицинских полимеров.

Учебное пособие рассчитано как на широкий круг специалистов, занимающихся вопросами разработки, исследования и экспериментально-клинического применения материалов медицинского назначения, так и на аспирантов и студентов химических, физических, медико-технических и биотехнологических факультетов.

УДК 615.46(075.8)
ББК 30.3я73

ISBN 978-5-9986-0056-2

© Авторский коллектив, 2011
© Оформление. ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Оглавление

Предисловие	12
Список сокращений	14
Часть I. Экспериментальные и теоретические основы биосовместимости медицинских изделий	19
Глава 1. Общие представления о процессах взаимодействия чужеродной поверхности с биологическими средами (<i>В.И. Севастьянов</i>)	21
Введение.....	21
1.1. Белки плазмы крови.....	24
1.2. Клеточная система крови	25
1.3. Свертывающая система крови	30
1.4. Фибринолитическая система крови	33
1.5. Система комплемента	34
1.6. Калликреин-кининовая система.....	41
1.7. Бактериальная система	43
1.8. Факторы, влияющие на характер взаимодействия биологических сред с чужеродной поверхностью	45
Литература	49
Глава 2. Методы исследования физико-химических и биологических свойств медицинских изделий (<i>В.И. Севастьянов, В.Н. Василец, Н.В. Перова</i>).....	50
Введение.....	50
2.1. Методы исследования физико-химических и физико-механических свойств медицинских изделий.....	50
2.2. Методы исследования биологических свойств медицинских изделий.....	60

2.3. Методы стерилизации изделий медицинского назначения	64
2.3.1. Нормативная документация, термины и определения	64
2.3.2. Методы стерилизации	67
Литература	75
Глава 3. Взаимодействие чужеродной поверхности с белковыми и клеточными компонентами биологических сред (<i>В.И. Севастьянов</i>)	77
3.1. Механизм адсорбции белков	77
3.2. Теоретические модели адсорбции белков на поверхности твердых тел	84
3.3. Адсорбция белков и гемосовместимость чужеродной поверхности	87
3.4. Система комплемента как индикатор конформационных изменений белков, индуцированных чужеродной поверхностью	100
3.4.1. Исследования <i>in vitro</i>	100
3.4.2. Исследования <i>in vivo</i>	104
3.5. Физико-химические свойства и гемосовместимость биоматериалов	108
3.6. Адсорбция белков и кальцификация имплантатов	121
3.6.1. Первичные стадии кальцификации имплантатов	122
3.6.2. Механизм кальцификации биоматериалов	125
3.6.3. Возможные пути ингибирования первичных стадий кальцификации	127
Литература	129
Глава 4. Тканевая реакция на имплантацию различных материалов (<i>А.Б. Шехтер</i>)	130
Введение	130
4.1. Клеточные и межклеточные элементы, участвующие в тканевой реакции	131
4.2. Фазы воспалительно-репаративной реакции и образование капсулы вокруг имплантатов	135
4.3. Хроническое воспаление	144
4.4. Особенности реакции на инородное тело и образование гигантских клеток	145
4.5. Факторы, влияющие на процесс воспаления и капсулообразование	146
4.6. Особенности тканевой реакции при имплантации различных биоматериалов	150
4.7. Септическое воспаление (инфекция)	152
Заключение	157
Литература	158
Глава 5. Биодegradация имплантатов из полимерных материалов (<i>М.И. Штильман</i>)	159
Введение	159
5.1. Воспалительный процесс как начало биодegradации	160
5.2. Химические и физико-химические аспекты биодegradации	162

5.3. Неклеточная и клеточная биodeградация полимерных имплантатов	168
5.3.1. Неклеточная биodeградация	169
5.3.2. Клеточная биodeградация	173
5.4. Методы исследования биodeградации полимерных биоматериалов	177
5.5. Особенности биodeградации некоторых полимерных имплантатов	179
5.5.1. Материалы на основе полигидроксикарбоновых кислот	179
5.5.2. Полиэтилентерефталат	182
5.5.3. Полиортоэферы	183
5.5.4. Полиамиды	184
5.5.5. Сегментированные полиуретаны	185
5.5.6. Карбоцепные полимеры	188
5.5.7. Полисилоксаны	191
5.5.8. Материалы из природных полимеров (биополимеров) и биологических тканей	192
Заключение	193
Литература	194
Часть II. Биосовместимые материалы в тканевой инженерии	197
Глава 1. Матрицы для тканевой инженерии и гибридных органов (<i>В.А. Сургученко</i>)	199
Введение	199
1.1. Материалы для изготовления матриц и их конструкция	200
1.2. Биodeградируемые полимерные материалы для биоискусственных тканей и органов	210
1.2.1. Синтетические полимерные материалы	210
1.2.2. Биополимерные материалы	213
Литература	226
Глава 2. Методы изготовления матриц (<i>В.Н. Василец</i>)	229
2.1. Нетканое связывание полимерных нитей	229
2.2. Метод выщелачивания	230
2.3. Порообразование с использованием газов	230
2.4. Методы с фазовым разделением	231
2.5. Электроспиннинг	232
2.6. Метод биопринтирования	234
Литература	235
Глава 3. Примеры экспериментально-клинического применения биосовместимых материалов в регенеративной медицине (<i>В.И. Севастьянов, Н.В. Перова, Е.А. Немец, В.А. Сургученко, А.С. Пономарева</i>)	237
3.1. Биоискусственные органы и ткани	237
3.2. Биополимерные имплантаты в заместительной и регенеративной медицине	246

3.2.1. Экспериментальные модели	247
3.2.2. Клинические исследования.....	249
Литература	251
Глава 4. Имплантаты в заместительной и регенеративной медицине	
костных тканей (В.К. Попов).....	253
Введение.....	253
4.1. Композитные материалы на основе синтетических биостабильных полимеров	255
4.1.1. Композиты полиэтилена с гидроксиапатитом.....	257
4.1.2. Композиты полиакрилатов с гидроксиапатитом.....	259
4.2. Композитные материалы на основе синтетических биodeградируемых полимеров	268
4.3. Применение сверхкритического диоксида углерода для изготовления матриц из полимерных композитов	271
4.4. Лазерные технологии изготовления матриц для тканевой инженерии и индивидуальных имплантатов	279
4.4.1. Лазерная стереолитография	280
4.4.2. Поверхностно-селективное лазерное спекание — новый метод формирования трехмерных полимерных матриц для тканевой инженерии	284
Заключение	290
Литература	290
Часть III. Биосовместимые материалы для систем доставки лекарственных веществ	295
Глава 1. Системы доставки лекарственных веществ (Л.А. Саломатина, О.М. Курьлева).....	297
1.1. Сравнительная характеристика путей введения лекарственных веществ в организм человека.....	297
1.2. Лекарственные формы для перорального применения	301
1.3. Системы с постепенным или контролируемым выделением лекарственных веществ	303
1.3.1. Чресслизистые лекарственные формы.....	304
1.3.2. Инъекционные лекарственные формы	305
1.3.3. Гидрогелевые системы доставки ЛВ.....	307
Литература	308
Глава 2. Трансдермальные терапевтические системы (В.И. Севастьянов, Л.А. Саломатина, А.А. Тихобаева, Ю.Б. Басок, О.М. Курьлева, О.С. Алексеева, Е.Г. Кузнецова).....	309
2.1. Механизм трансдермального переноса лекарственных веществ и способы его усиления	309
2.2. Типы и конструкции трансдермальных терапевтических систем	316
2.3. Требования к материалам, используемым в трансдермальных терапевтических системах.....	318

2.3.1. Полимерные матрицы	318
2.3.2. Пленочные материалы.....	320
2.4. Обзор современных разработок трансдермальных терапевтических систем в мире и России	321
2.5. Примеры экспериментально-клинических исследований отечественных трансдермальных терапевтических систем.....	324
2.5.1. Гипотензивный препарат ТТС пропранолола «АдреноБЛОК®».....	324
2.5.2. ТТС ацетилсалициловой кислоты — препарат для профилактики тромбозов.....	328
2.5.3. Трансдермальные терапевтические системы для лечения сахарного диабета	333
Заключение	339
Литература	342

Часть IV. Методы регулирования биологических свойств медицинских изделий.....

Глава 1. Химическое модифицирование материалов (<i>Е.А. Немец</i>).....	349
Введение.....	349
1.1. Окисление и гидролиз, амиолиз.....	351
1.2. Иммобилизация высокомолекулярных соединений.....	351
1.3. Моделирование нанодоменной структуры поверхности естественных сосудов крови.....	353
1.4. Моделирование биологической активности веществ естественного происхождения.....	356
Литература	357
Глава 2. Физические методы модифицирования полимерных материалов (<i>В.Н. Василец, В.И. Севастьянов</i>).....	359
Введение.....	359
2.1. Стерилизация и очистка поверхности биоматериалов.....	360
2.2. Сшивание для создания барьерного слоя и повышения микроизносостойкости.....	361
2.3. Изменение морфологии поверхности: травление, сглаживание и образование регулярных структур.....	363
2.4. Гидрофилизация и минимизация межфазной поверхностной энергии медицинских полимеров.....	364
2.5. Иммобилизация биологически активных соединений на поверхности полимеров	366
2.6. Разработка гемосовместимых материалов на основе допированных азотом алмазоподобных пленок	371
2.7. Модифицирование физико-химических и биологических характеристик медицинских полимеров вакуумным ультрафиолетовым излучением	378

2.8. Химическая «дериватизация» ВУФ-облученного полимера для создания стабильных функциональных структур.....	382
Литература	384
Глава 3. Иммобилизация биологически активных веществ (Е.А. Немец, В.И. Севастьянов).....	386
Введение.....	386
3.1. Материалы, выделяющие биологически активные вещества в процессе функционирования.....	389
3.2. Материалы с ковалентно иммобилизованными биологически активными веществами.....	393
3.3. Особенности функционирования биологически активных веществ в результате иммобилизации на поверхности биоматериалов.....	404
3.4. Области коммерческого применения модифицированных материалов.....	414
Заключение	415
Литература	416
Часть V. Общие положения при проведении доклинических и клинических исследований медицинских изделий.....	419
Глава 1. Система регистрации и подтверждение соответствия медицинских изделий (Н.В. Перова).....	421
1.1. Определение медицинского изделия и основные документы, определяющие его обращение на рынке.....	421
1.2. Основные требования к технической документации на медицинское изделие	423
1.3. Доклинические испытания	425
1.3.1. Исследования биологического действия медицинских изделий и материалов. Основные положения стандартов серии ГОСТ Р ИСО 10993 «Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий».....	425
1.3.2. Технические испытания медицинских изделий	433
1.4. Клинические исследования новых медицинских изделий.....	434
1.5. Подтверждение соответствия (сертификация) медицинских изделий	435
1.5.1. Требования к представлению документации и образцам	435
1.5.2. Контроль выпускаемой продукции на производстве. Основные положения стандарта ГОСТ Р ИСО 13485 «Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования»	437
Литература	439
Глава 2. Дифференцированный подход к оценке биологических свойств медицинских изделий (Н.В. Перова, И.А. Довжик).....	440
2.1. Оценка биосовместимых свойств медицинских изделий	440
2.2. Имплантаты из биостабильных материалов.....	447
2.3. Имплантаты из биodeградируемых материалов.....	448
2.4. Биологическая безопасность изделий из биотканей	451
Литература	454

Часть VI. Методы нанотехнологий для создания биосовместимых материалов и систем доставки препаратов	455
Глава 1. Наноразмерные системы доставки (<i>И.И. Агапов, В.И. Севастьянов, М.П. Киртичников</i>).....	457
Введение.....	457
1.1. Виды наночастиц.....	458
1.2. Время жизни фармакологических наночастиц.....	466
1.3. Специфичность наночастиц.....	467
1.4. Стимул-чувствительные наночастицы.....	469
1.5. Внутриклеточная доставка лекарственных веществ многофункциональными наночастицами.....	475
1.6. Многофункциональные наночастицы для визуализированной доставки лекарственных веществ и использование их в диагностических целях.....	479
Литература.....	481
Глава 2. Нанотехнологические подходы к регулированию биологических свойств медицинских изделий (<i>В.Н. Василец, В.И. Севастьянов</i>).....	485
Введение.....	485
2.1. Литография.....	486
2.2. Самоорганизующиеся системы.....	488
2.3. Биомиметизация.....	488
2.4. ДНК-покрытие.....	490
2.5. Влияние наноразмерных материалов и нанотехнологий на клеточные компоненты тканей.....	491
Заключение.....	498
Литература.....	499
Глава 3. Детекция наночастиц в клетках и тканях и вопросы биологической безопасности наноматериалов (<i>А.В. Феофанов, А.С. Шебанова, К.В. Шайтан, М.П. Киртичников</i>).....	502
Введение.....	502
3.1. Особые свойства и биологическая безопасность наноматериалов.....	503
3.2. Методы анализа наночастиц.....	507
3.3. Краткая характеристика методов электронной и оптической микроскопии для детекции наночастиц в клетках и тканях.....	510
Литература.....	526
Приложения.....	528