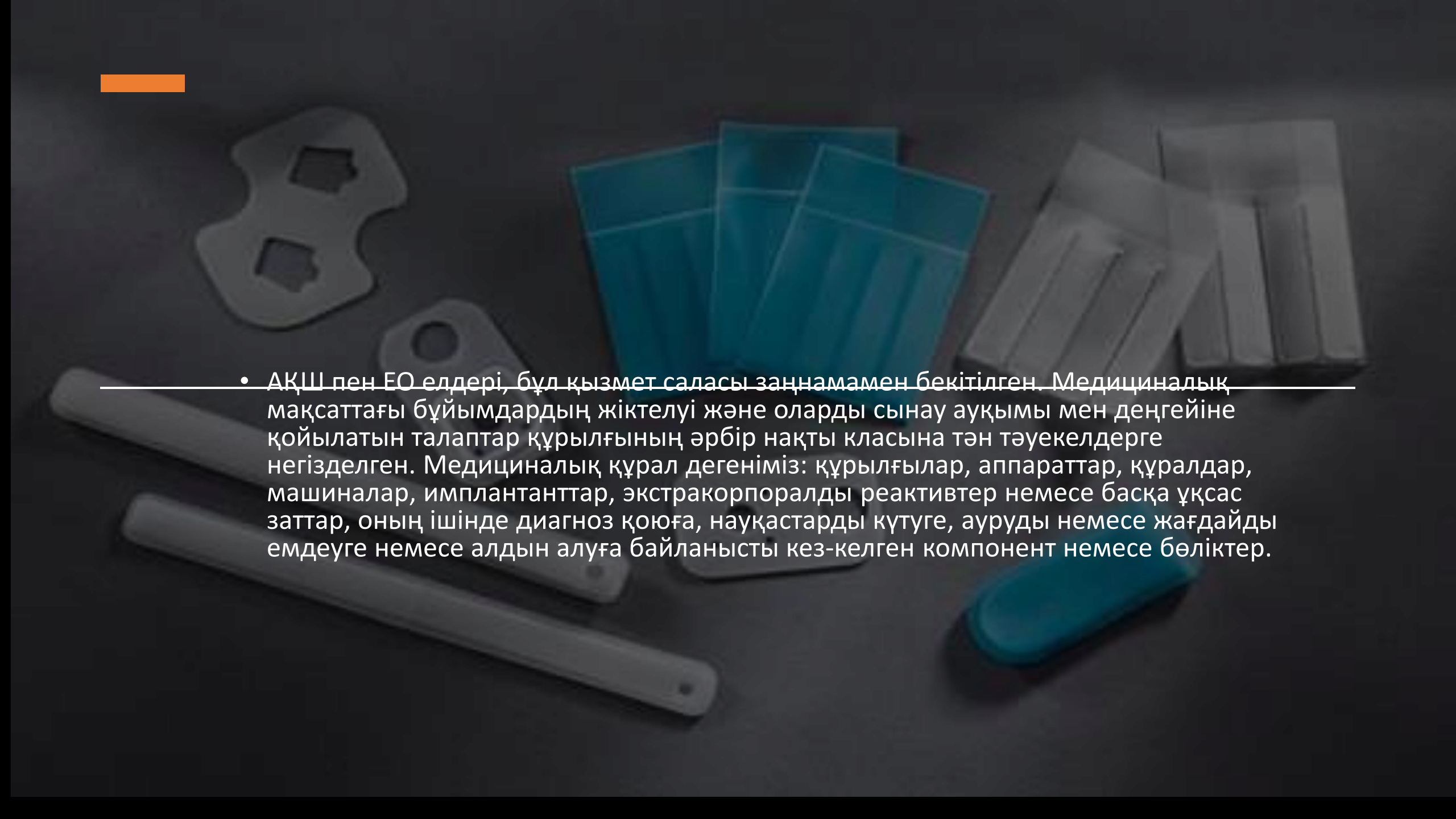


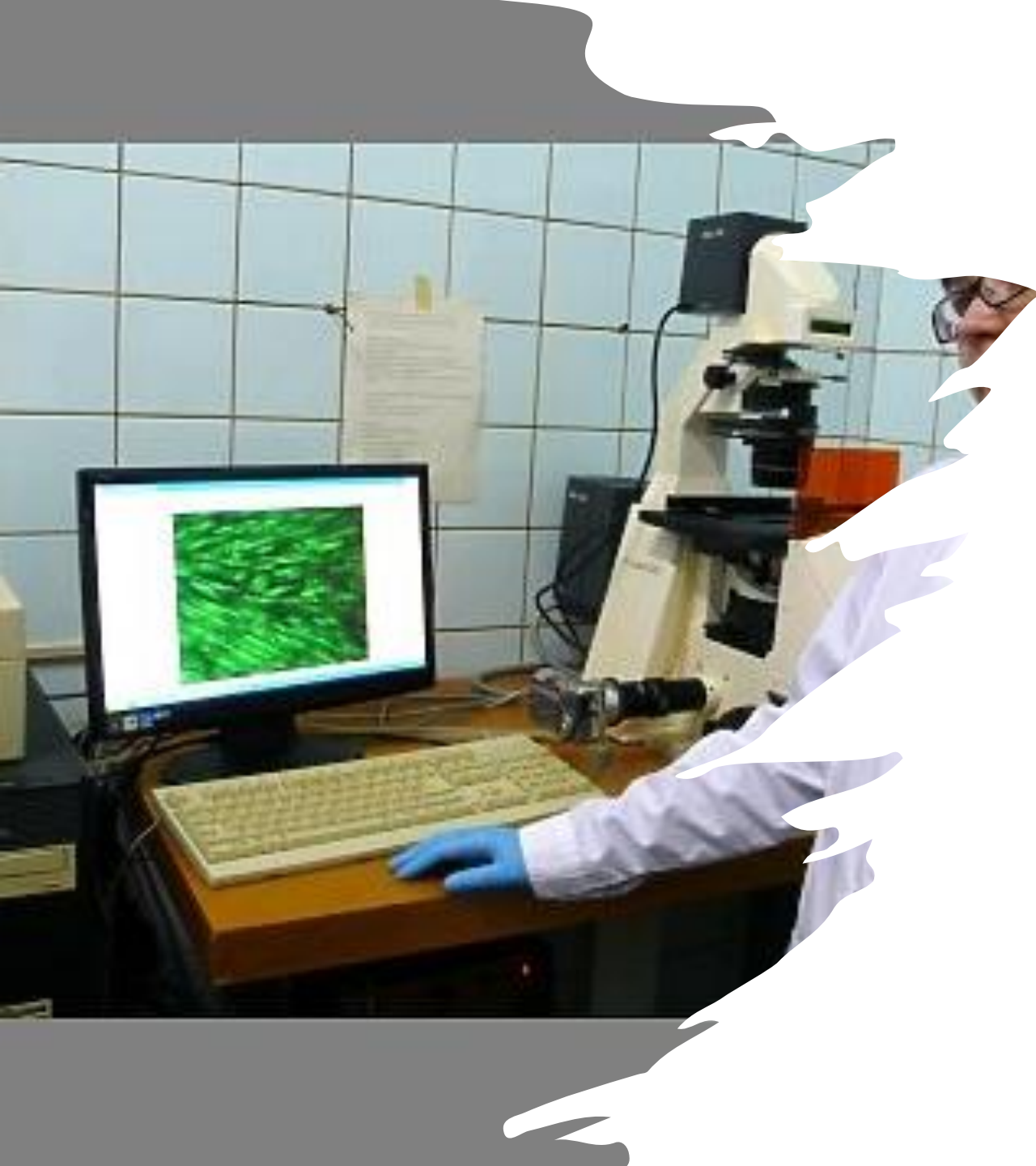
Жаңа биомедициналық
материалдарды,
құрылғылар мен
технологияларды
клиникалық тәжірибеге
енгізу процесі.

15 лекция



- Медициналық мақсатта жаңа материалдарды әзірлеу және пайдалану ерекшеліктері олардың қауіпсіздігінің жоғары деңгейіне қойылатын талаптардың міндетті түрде сақталуында жатыр. Бұл оларды медицинада қолдануға рұқсат алу үшін қажетті арнайы тәсілдер мен процедуралардан өту керек.

- 
- АҚШ пен ЕО елдері, бұл қызмет саласы заңнамамен бекітілген. Медициналық мақсаттағы бұйымдардың жіктелуі және оларды сынау ауқымы мен деңгейіне қойылатын талаптар құрылғының әрбір нақты класына тән тәуекелдерге негізделген. Медициналық құрал дегеніміз: құрылғылар, аппараттар, құралдар, машиналар, импланттар, экстракорпоралды реактивтер немесе басқа ұқсас заттар, оның ішінде диагноз қоюға, науқастарды күтуге, ауруды немесе жағдайды емдеуге немесе алдын алуға байланысты кез-келген компонент немесе бөліктер.



- Медициналық мақсаттағы бұйымдардың класына байланысты әр түрлі деңгейдегі заңнамалық бақылау тетіктері келтірілген. АҚШ-та медициналық мақсаттағы бұйымдарды тіркеуді Азық-түлік және дәрі-дәрмекпен қамтамасыз ету басқармасы (FDA) реттейді; Ұлыбританияда медициналық құрылғылар агенттігі; Жапонияда Денсаулық сақтау және әлауқат министрлігі; ЕО-да өнімдер CE белгісімен белгіленеді.

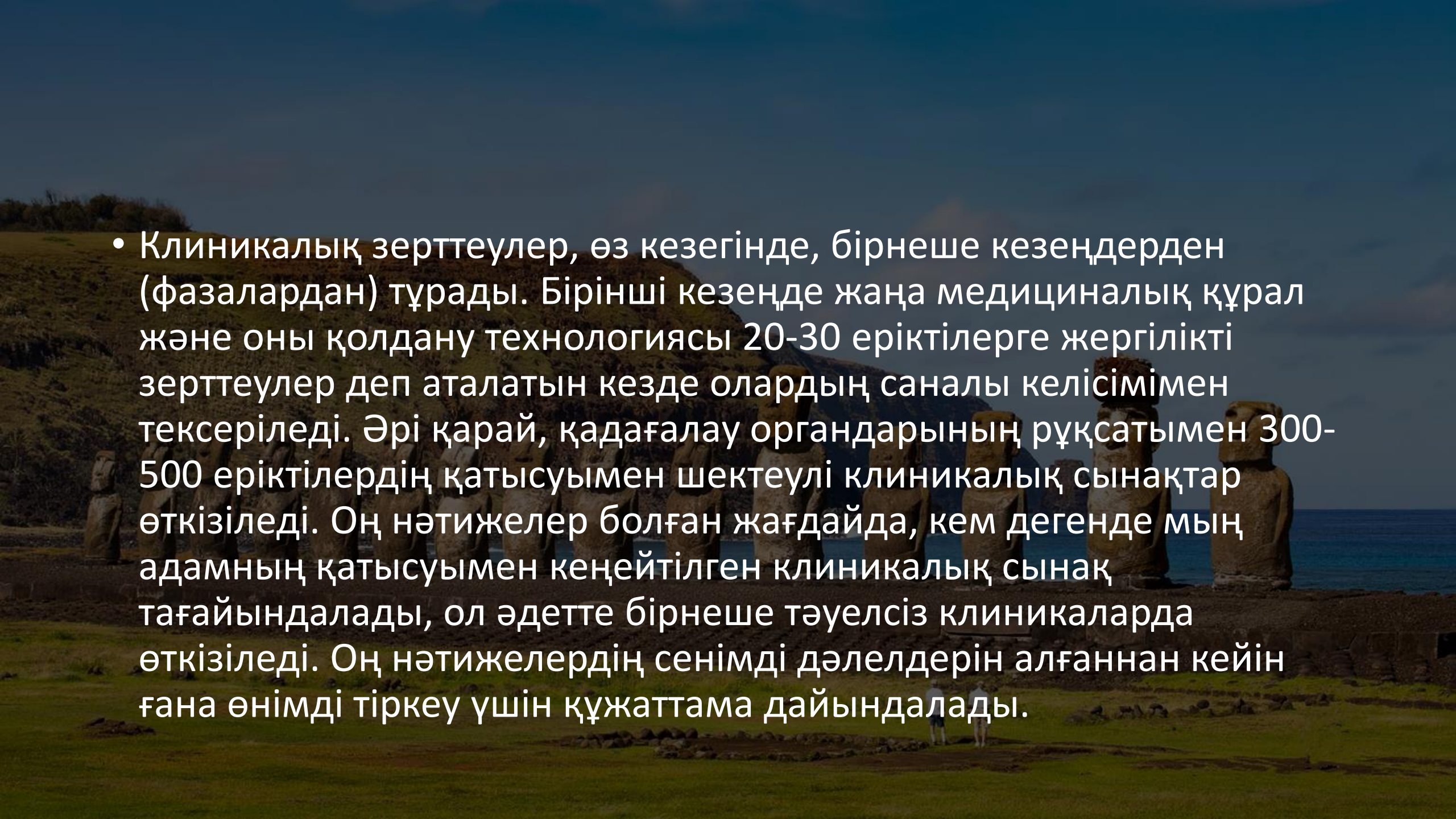
- Медициналық мақсаттарға арналған жаңа медициналық технологияларды және оларды іске асыруға арналған бұйымдар мен бұйымдарды тіркеу үшін зерттеу циклы қарастырылған, оның ішінде: санитарлық-химиялық, токсикологиялық-гигиеналық зерттеулер жүргізу, өнімді санитарлық-гигиеналық бағалау; өнімді қабылдаудың техникалық сынақтарын өткізу; өнімді медициналық тексеруден өткізу.

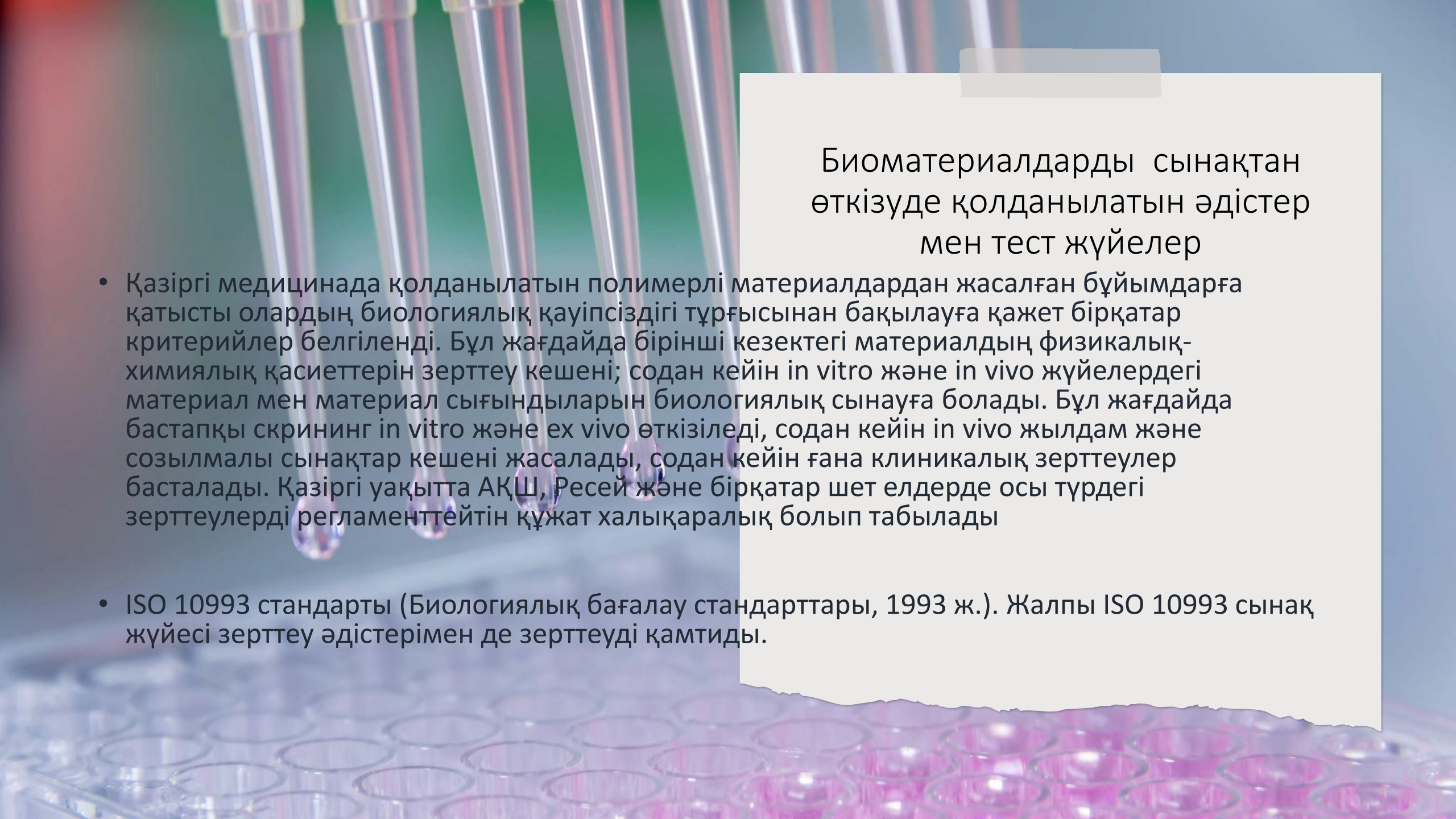


- Бірінші кезеңде заманауи физико-химиялық әдістерді (хроматография, масс-спектрометрия және т.б.) қолдана отырып, одан алынған сығынды материалы бағаланады; тест объектілерін (оқшауланған жануарлар мүшелері, ұлпалар мен жасуша дақылдары және т.б.) пайдаланып, цито және ұлпалық-токсикалық әсердің көріну мүмкіндігін анықтайды; зертханалық жануарларға токсикологиялық зерттеулер жүргізіледі. Осы кезеңнің нәтижелері, соның ішінде санитарлық-химиялық, цитотоксикалық, токсикологиялық және патоморфологиялық зерттеулер тиісті материалды таңдауға мүмкіндік береді. Бұл зерттеулерді әдетте арнайы сертифицикатталған зертханалар мен ұйымдар жүргізеді.



- Екінші кезеңде макеттердің токсикологиялық және гигиеналық сынақтары өткізіледі, олар өнеркәсіптік өнімнің прототиптері болып табылады, оларды жасау кезінде өңдеу режимдері, стерилизация шарттары, сақтау шарттары және т.с.с. технологиялық процестер ескеріледі. Бұл кезеңде бірінші әдістермен бірдей әдістер қолданылады кезең. Зерттеудің осы кезеңінен оң нәтиже алған кезде өнімдер мен материалдар клиникалық зерттеулерге ұсынылады.

- 
- Клиникалық зерттеулер, өз кезегінде, бірнеше кезеңдерден (фазалардан) тұрады. Бірінші кезеңде жаңа медициналық құрал және оны қолдану технологиясы 20-30 еріктілерге жергілікті зерттеулер деп аталатын кезде олардың саналы келісімімен тексеріледі. Әрі қарай, қадағалау органдарының рұқсатымен 300-500 еріктілердің қатысуымен шектеулі клиникалық сынақтар өткізіледі. Оң нәтижелер болған жағдайда, кем дегенде мың адамның қатысуымен кеңейтілген клиникалық сынақ тағайындалады, ол әдетте бірнеше тәуелсіз клиникаларда өткізіледі. Оң нәтижелердің сенімді дәлелдерін алғаннан кейін ғана өнімді тіркеу үшін құжаттама дайындалады.



Биоматериалдарды сынақтан өткізуде қолданылатын әдістер мен тест жүйелер

- Қазіргі медицинада қолданылатын полимерлі материалдардан жасалған бұйымдарға қатысты олардың биологиялық қауіпсіздігі тұрғысынан бақылауға қажет бірқатар критерийлер белгіленді. Бұл жағдайда бірінші кезектегі материалдың физикалық-химиялық қасиеттерін зерттеу кешені; содан кейін *in vitro* және *in vivo* жүйелердегі материал мен материал сығындыларын биологиялық сынауға болады. Бұл жағдайда бастапқы скрининг *in vitro* және *ex vivo* өткізіледі, содан кейін *in vivo* жылдам және созылмалы сынақтар кешені жасалады, содан кейін ғана клиникалық зерттеулер басталады. Қазіргі уақытта АҚШ, Ресей және бірқатар шет елдерде осы түрдегі зерттеулерді регламенттейтін құжат халықаралық болып табылады
- ISO 10993 стандарты (Биологиялық бағалау стандарттары, 1993 ж.). Жалпы ISO 10993 сынақ жүйесі зерттеу әдістерімен де зерттеуді қамтиды.

Биомедициналық мақсаттағы полимерлерді зерттеудің физикалық және физикалық-химиялық әдістері

Полимерлі материалдардың қасиеттері, макро- және микромолекулалық құрылымымен анықталады. Полимерлердің негізгі қасиеттерін зерттеу физикалық және физикалық-химиялық әдістер кешенін қолдана отырып жүзеге асырылады, соның ішінде спектроскопия, рентгендік құрылымдық талдау, дифференциалды термиялық талдау, электронды микроскопия және т.б.

- **Инфрақызыл (ИҚ) спектроскопия - бұл спектрдің инфрақызыл аймағында энергияны сіңіре отырып, заттың электромагниттік сәулеленумен әрекеттесу қабілетіне негізделген оптикалық спектралды талдау әдістерінің бірі.**
- **Инфрақызыл сәулелер толқын ұзындығына байланысты үшке бөлінеді:**
- **1) жақын (0,75—1,5 мкм)
2) орташа (1,5 – 5,6 мкм)
3) алыс (5,6—100 мкм)**
- **Қазіргі замаңғы ИҚ спектроскопия маңызды және ең кең таралған физикалық зерттеу әдістеріне жатады. Жоғары спецификалығымен ерекшеленетін ИҚ спектрлер қосылыстарды идентификациялау, заттың сандық, сапалық анализін, химиялық реакцияның кинетикасы мен механизмін зерттеу, жаңа қосылыстардың құрылысын анықтау үшін қолданады.**



- ИК-спектрометрлерді полимерлі ерітінділерді, сондай-ақ пленка, таблетка, паста түріндегі қатты полимерлерді зерттеу үшін қолдануға

болады.

- Барлық ИК-спектрофотометрлер құрылымы қарамастан қарапайым элементтерге ие:
 - сәуле көзі;
 - оптикалық жүйе;
 - қабылдағыш;
 - сигнал күшейту жүйесі.
- Ерітінділерді бүкіл спектр емес, тек жеке сипаттамалық диапазондар зерттелетін жағдайларда, мысалы, сандық анализде, тек бірнеше толқын ұзындығы үшін жұтылуын анықтау қажет болған жағдайда қолдануға кеңес беріледі. Ерітінділерді дайындау үшін еріткішті мұқият таңдап, ерітіндінің оңтайлы концентрациясы белгіленеді, ол көбіне көмірсутек полимерлері үшін 10-100 г/л құрайды. Кюветадағы ерітінді қабатының қалыңдығы шамамен 0,1 мм болуы керек. Негізінен екі түрдегі кюветалар қолданылады: әр түрлі қалыңдығына байланысты және жиналмалы. Екі кюветтер де мөлдір материалдан жасалған - KBr, LiF, NaCl, KCl, CaF₂.





- Ультракүлгін (ультрафиолет) спектроскопиясы оптикалық диапазонның қысқа толқын аймағын қамтиды және бір жағынан спектрдің көрінетін аймағына, ал екінші жағынан рентген аймағына жақын орналасқан. Ультра күлгін диапазондағы жұтылу, шашырау және шығару спектрлерінің зерттеу мен қолдану аясы туралы оптикалық спектроскопияның бөлімі. Ультракүлгін жатқан көрінетін аумақта зат пен жұтылатын электромагнитті тербелістер байланыстыратын орбитальдан электрондардың босаң орбитальға ауысуына негізделген. 185 нм аумақтағы УК спектроскопия вакуумді спектроскопия деп аталады, себебі бұл аумақтағы ультракүлгінді шашырау оттегімен қатты жұтылатындықтан олар үшін газ жұтпайтын вакуумді спектральді қолдану керек. УК спектрлерді өлшеу техникасы көрінетін аумақтағы спектрлерді өлшеу сияқты. УК спектроскопия үшін спектральді құралдар ерекшелігі шыны оптикалық детальдар орнына УК сәулелерді жұтпайтын кварцты шыны қолданылады. УК сәулені шағылыстыру үшін алюминді жабыңдылар қолданылады. УК жұтылу мен шағылыстыру спектрлерін негізінен дейтериялы, сынапты, ксенонды мен газразрядты лампалар арқылы алады. УК аумақта электронды спектрлер пайда болады, яғни жолақтар мен сызықтардың орналасуы атомдар мен молекулалардың электронды күйлерінің энергиялық айырмашылығымен анықталады. Сонымен қатар, химиялық анализ бен зерттеулерде кеңінен қолданылатын, УК аумақта молекулалардың электронды тербелмелі жолақтары бар.
- Ультрафиолет спектроскопиясында сәуле шығару спектрлері де, сіңіру спектрлері де қолданылады. Полимерлерді зерттеген кезде олар негізінен сіңіру спектрлерін қолданады (ультрафиолетпен сіңіру спектроскопиясы).
- Ультрафиолет спектроскопиясы қатты полимерлерді (полимер мен бром калийінің ұсақталған қоспасынан алынған пленкалар, ұнтақтар, таблеткалар) және олардың ерітінділерін зерттеуге мүмкіндік береді.

Ядролық магниттік
резонанстық спектроскопия
(ЯМР спектроскопиясы)

- Ядролық магниттік-резонанстық спектроскопия - абсорбциялық спектроскопияның ерекше түрі. Магнит резонансты әдістердің физикалық негіздерін тұрақты магнит моменті бар бөлшектер (атомдар, молекулалар, иондар) кіретін жүйемен айнаымалы электромагнит өрісінің энергиясын резонансты жұту құрайды. Мұндай бөлшектер парамагнитті бөлшектер деп аталады. Эффект жүйенің сыртқы магнит өрісіндегі энергия деңгейлерінің жойылуынан болатын бөлшектердің магнит моменттерінің кеңістікте әртүрлі бағытталу нәтижесінде байқалады. Бөлінген деңгейлер арасында жұтудан пайда болатын ауысулар басталады.



ЯМР әдісі зерттеу кезінде полимер сынамалары басқа физикалық және химиялық әдістермен салыстырады, ұзақ өлшеулер мен нәтижелерді өңдеуді қажет етпейді. Блоктағы полимерлену процестерін зерттеу кезінде әдіс полимерлердің алуан түрлі қосылыстар негізінде полимер түзілу реакцияларының кинетикасы туралы, сондай-ақ толтырғыштар, пластификаторлар және басқалары бар күрделі композициялар туралы ақпарат алуға мүмкіндік береді. Жоғары қондырғылар мен релаксометрлерді біріктіретін ең жақсы ЯМР спектрометрлерді Bruker (Германия), Varian (АҚШ) және т.б. шығарады.

Масс-спектроскопия

- **Масс-Спектроскопия** (масс-спектрометрия, масс-спектрлік талдау) — затты оның құрамына кіретін атомдар мен молекулалардың массаларын және бұлардың санын анықтау жолымен зерттеу әдісі. Массалар мәндерінің жиынтығы және бұлардың салыстырмалы құрамы **масс-спектр** деп аталады.
- Масс-спектроскопия - бұл жоғары вакуумдағы (~ 10⁻⁶ мм рт.ст.) газ күйіндегі зерттелетін үлгі иондануға және фрагментацияға ұшырайтын аналитикалық әдіс. Ионизациядан кейін пайда болған оң зарядталған бөлшектер электр өрісі арқылы үдетіледі, содан кейін магнит өрісінде масса мен зарядтың қатынасы бірдей ион сәулелеріне бөлінеді, содан кейін сәйкес қарқындылық жазылады. Молекуланың иондалуы электронды әсер ету арқылы жүзеге асырылады; бұл жағдайда молекулалық иондар радикалды катиондар түрінде түзіледі



- Органикалық қосылысты талдауда масс-спектрометрия молекулалық және атомдық массаны дәл өлшеуге, зерттелетін заттың элементтік құрамын есептеуге, химиялық және кеңістіктегі құрылымын айқындауға, изотоптық құрамды анықтауға, органикалық қосылыстар қоспасына сандық және сапалық талдау жүргізуге мүмкіндік береді.
- Масс-спектрометрия әдісі арқылы басқа әдістермен салыстырғанда өте көп ақпарат алынады, мысалы, бензолдың ИҚ-спектрінде 35 жолақ, УК-спектрінде – 3 жолақ, ПМР – спектрі мен хроматограммасында – бір шың, ал масс-спекрінде – 49 шың байқалады.

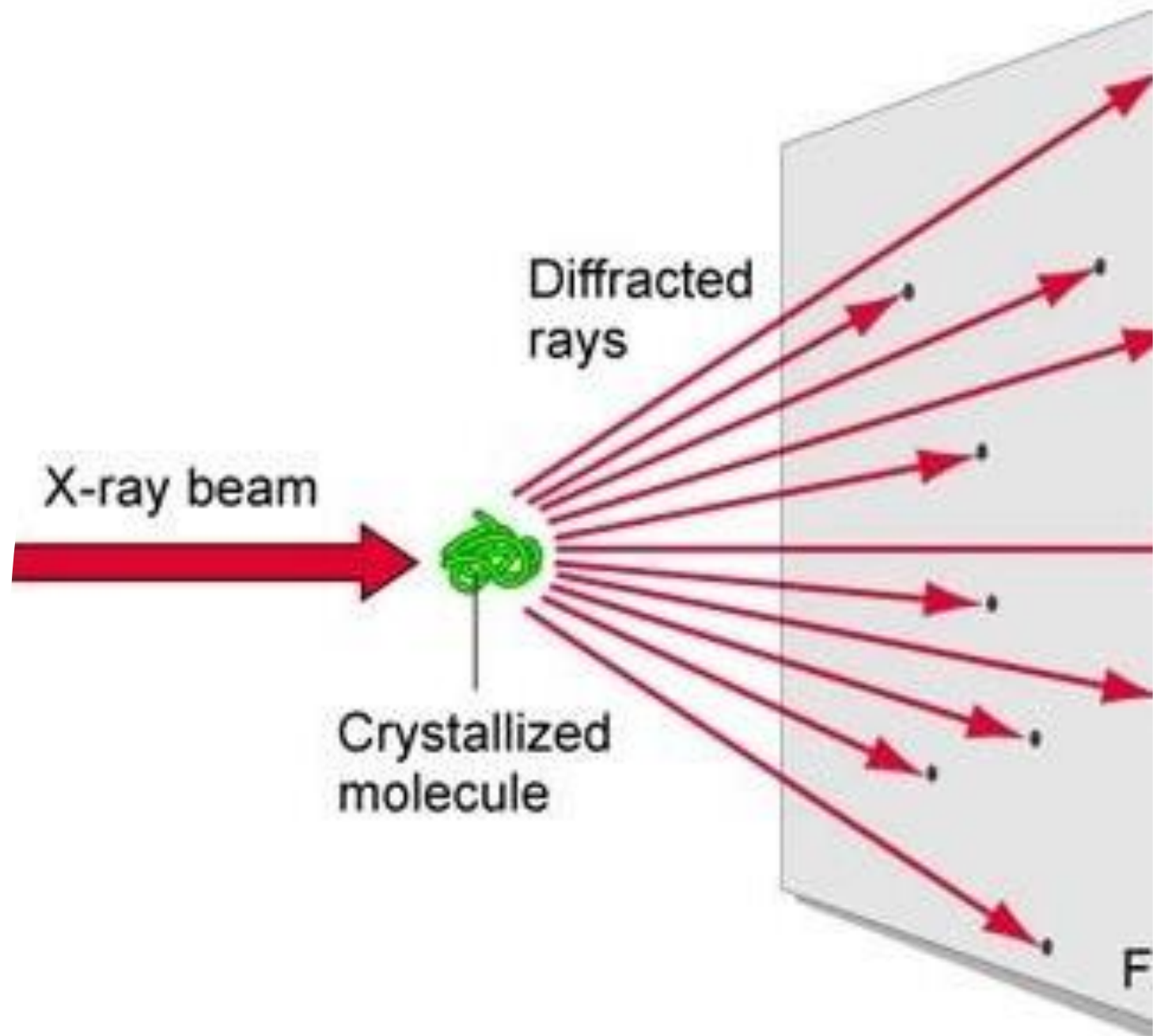
Термиялық талдау

- Термиялық талдау жекелеген заттарда немесе көпкомпонентті жүйелерде қыздыру немесе салқындату кезінде пайда болатын және жүйенің ішкі жылу құрамының өзгеруімен жүретін процестерді зерттеу үшін қолданылады. Термиялық талдау аппаратураның дизайны мен өлшенген сипаттамалары бойынша ерекшеленетін әдістер тобын біріктіреді.
- Егер үлгінің температурасы өлшенсе, әдіс термография, үлгінің массасы термогравиметрия, бөлінетін жылу мөлшері калориметрия, көлем - дилатометрия және т.б.



Рентгендік құрылымдық талдау

- Рентгендік құрылымдық талдау - рентгендік дифракцияны қолданатын заттардың құрылымын зерттеу әдісі. Толқын ұзындығы $\lambda = 0,5-2,0 \text{ \AA}$ болатын рентген сәулелері зерттелетін үлгіден өткенде дифракцияға ұшырайды. Алынған дифракциялық заңдылық заттың құрылымы туралы ақпаратты көрсетеді. Рентгендік құрылымдық анализді (РА) қолданудың негізгі саласы - кристалдардың құрылымын зерттеу.



-
- Бұл әдіс молекулалық кристалдарды зерттеуге, байланыстардың ұзындықтарын, олардың арасындағы бұрыштарды анықтауға, молекуланың конформациясы мен кристалда молекулалардың оралуын анықтауға қолданылады. Атап айтқанда, көптеген полимерлердің кристалдарының бірлік жасушаларының параметрлері және макромолекулалардың кристалдық күйдегі конформациясы РА әдісімен анықталды. РА сонымен қатар бағдарланған полимерлердегі кристаллиттердің сипаты мен бағдарлану дәрежесін анықтау үшін, кристалдық дәрежесін (КД) бағалау үшін қолданылады. РА деректері кристаллиттердің мөлшерін және олардың ішіндегі орналасу дәрежесін анықтау үшін қолданылады. Рентгендік дифракциялық заңдылықтарды кристалды полимерлерді анықтау үшін де қолдануға болады.