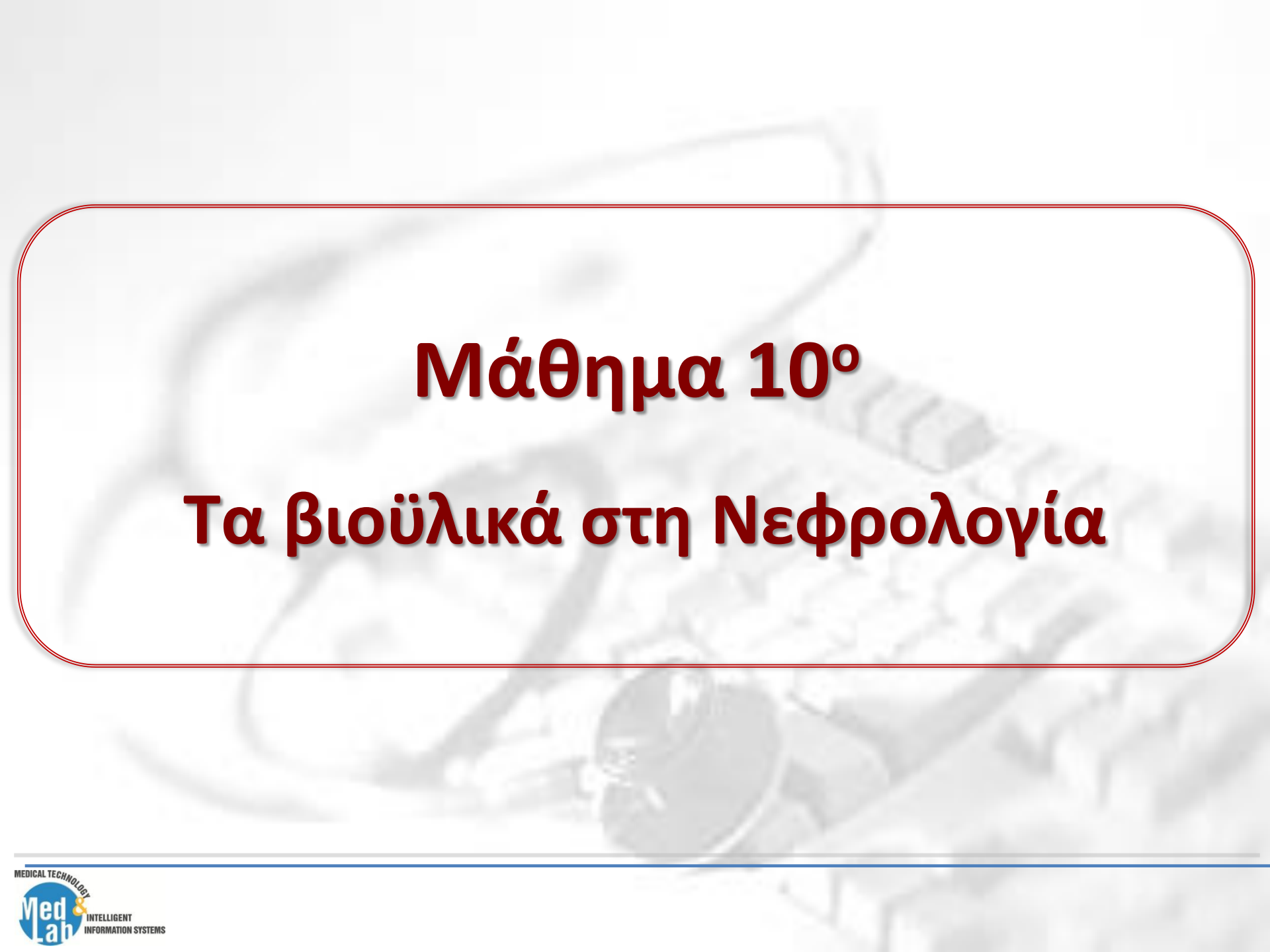




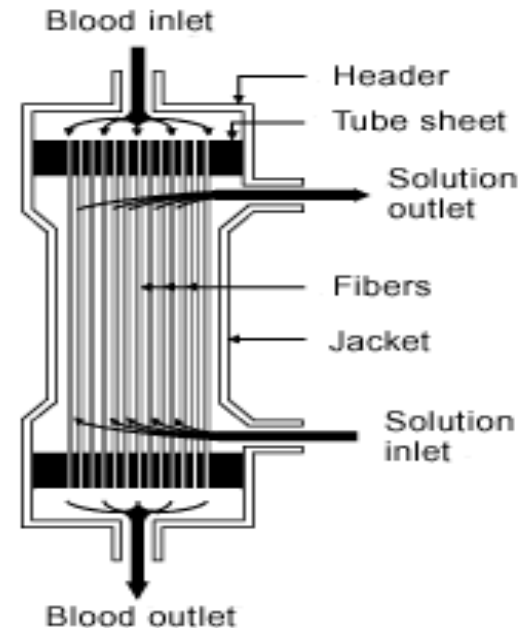
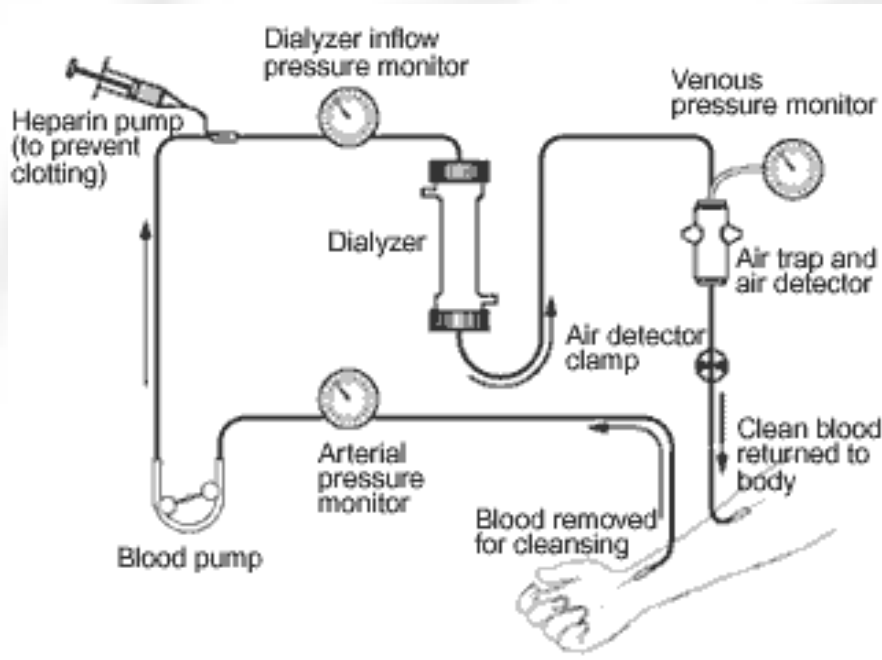
Μάθημα 10^ο

Τα βιοϋλικά στη Νεφρολογία

Αιμοδιάλυση

Εξωτερική διαδικασία

- 3 sessions 4 ωρών ανά εβδομάδα
- Αποκλειστική διαδικασία φιλτραρίσματος



Διαλύτης Hollow Fiber

Το αίμα εισέρχεται και καθαρίζεται χρησιμοποιώντας τη διαδικασία της διήθησης και του υπερφιλτραρίσματος

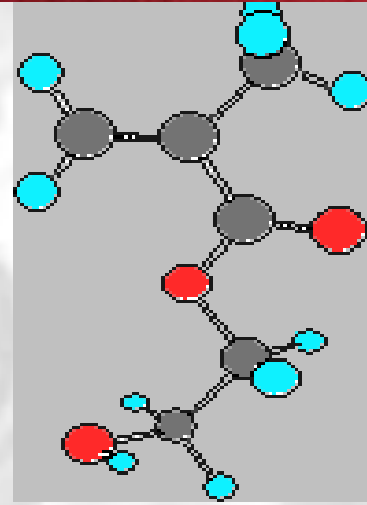
Βιοσυμβατότητα στην αιμοδιάλυση

- Σημαντική αλληλεπίδραση με το αίμα.
- Ενεργοποίηση ενζυμικών μονοπατιών.
- Ενεργοποίηση λευκών αιμοσφαιρίων.

Μεμβράνες Κουπροφάνης

- Προτείνουν ένα βιολογικά εμπνευσμένο σχεδιασμό;

Hydrogels

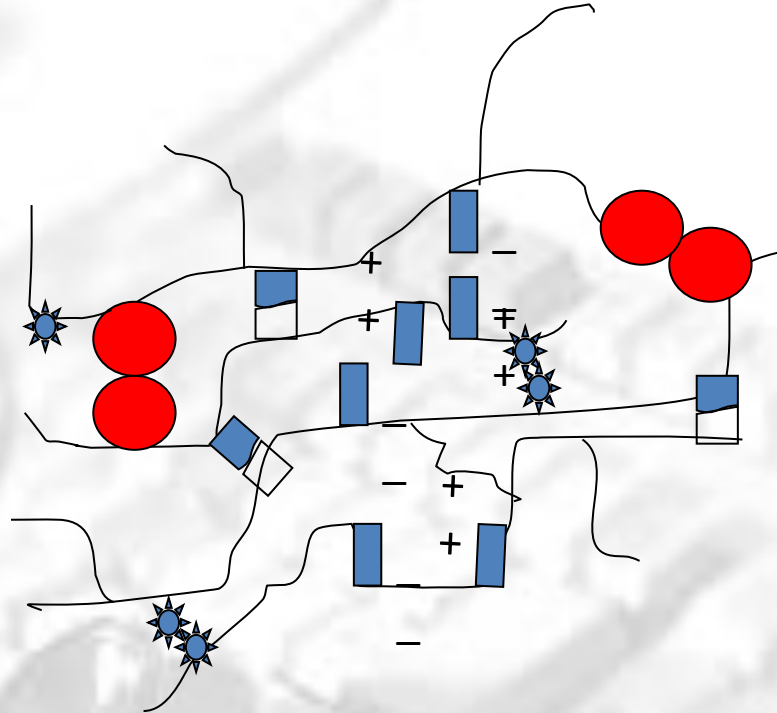


Ορισμός

- Αδιάλυτα στο νερό.
- Τρισδιάστατο δίκτυο πολυμερών αλυσίδων οι οποίες διασυνδέονται με χημικούς ή φυσικούς δεσμούς.
- Πολυμερή ικανά να φουσκώνουν σε επαρκή βαθμό σε υγρές συνθήκες (υδρόφιλα).
- Δίκτυα Πολυμερών μέσα στα οποία το νερό διαλύεται σε όλη τη δομή τους.

Οι διασυνδέσεις μπορεί να είναι φυσικής ή χημικής φύσης

- Με αντίδραση από ένα ή περισσότερα μονομερή με λειτουργικές ομάδες,
- δεσμοί ιοντικοί ή υδρογόνου,
- αλληλεπιδράσεις van der Waals.



Hydrogels

- Ένα ή περισσότερα ηλεκτροαρνητικά άτομα οδηγούν σε ασυμμετρία φορτίου που ευνοεί το δεσμό του υδρογόνου με το νερό.
- Λόγω της υδρόφιλης φύσης τους τα ξηρά υλικά απορροφούν το νερό.
- Εξ' ορισμού, το νερό πρέπει να αποτελεί το 10% του ολικού βάρους (ή όγκου) σε κάποιο υλικό για να θεωρηθεί hydrogel.
- Όταν το περιεχόμενο του νερού ξεπερνάει το 95% του συνολικού βάρους (ή όγκου), το hydrogel καλείται υπεραπορροφητικό.

Hydrogels: αύξηση όγκου

- Ο βαθμός αύξησης του όγκου μπορεί να ποσοτικοποιηθεί από:
 - ✓ τον λόγο του όγκου του δείγματος στην κατάσταση αυξημένου όγκου προς τον όγκο του δείγματος στην ξηρή κατάσταση,
 - ✓ τον βαθμό βάρους κατά την αύξηση όγκου: λόγος του βάρους του δείγματος αυξημένου όγκου προς το βάρος του ξηρού δείγματος.

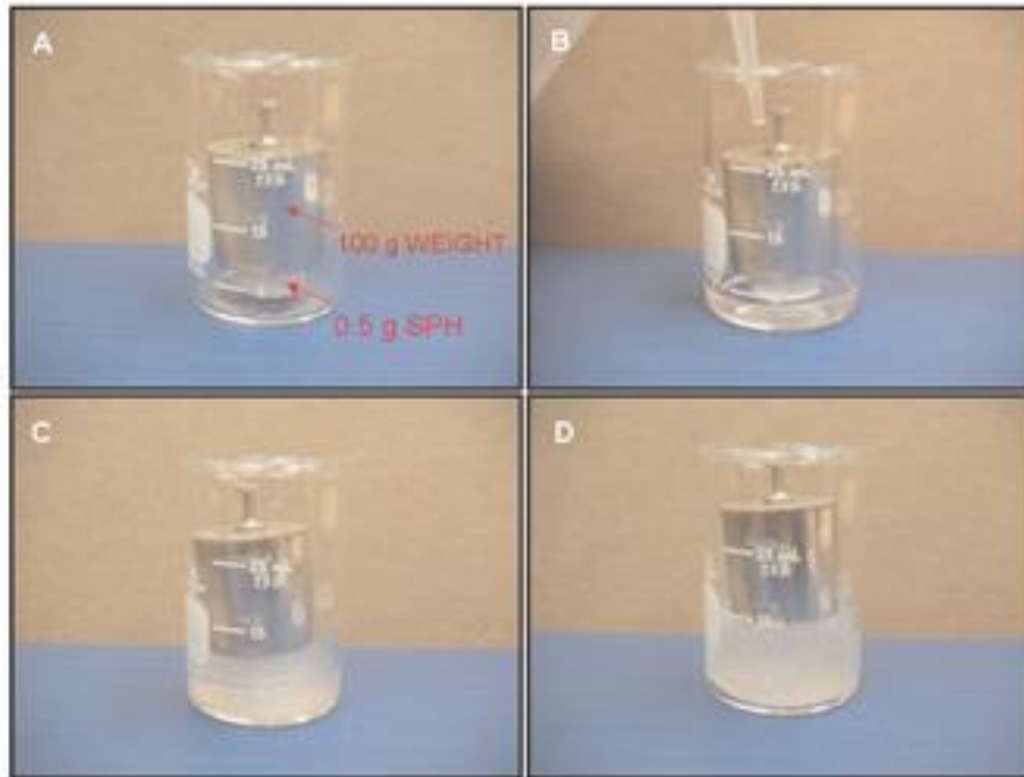
Hydrogels

Με χημική διασύνδεση, όλες οι πολυμερείς αλυσίδες συνδέονται μεταξύ τους με ομοιοπολικούς δεσμούς για να σχηματίσουν ένα δίκτυο, επομένως:

- Μπορούμε να το δούμε σαν ένα μόριο μεγάλου μεγέθους ή σαν supramacromolecules.
- Η θερμοδυναμικώς καθοδηγούμενη δύναμη αύξησης όγκου εξουδετερώνεται από αντίθετη δύναμη που ασκείται από τη διασταυρούμενη δομή.
- Η μοναδική ιδιότητα αυτών των gel είναι η ικανότητα να διατηρούν το αρχικό τους σχήμα κατά τη διάρκεια ή μετά την αύξηση του όγκου.
- Οι δύο δυνάμεις μπορούν να γίνουν ίσες σε κάποιο σημείο και να φτάσουμε σε μια ισορροπία.

FIGURE 7

Pressure exerted by a swelling superporous hydrogel. A 100-g weight is placed on top of a dried superporous hydrogel (0.5 g) (A). Upon addition of water (B), the superporous hydrogel starts swelling immediately (C) to lift the 100-g weight (D).

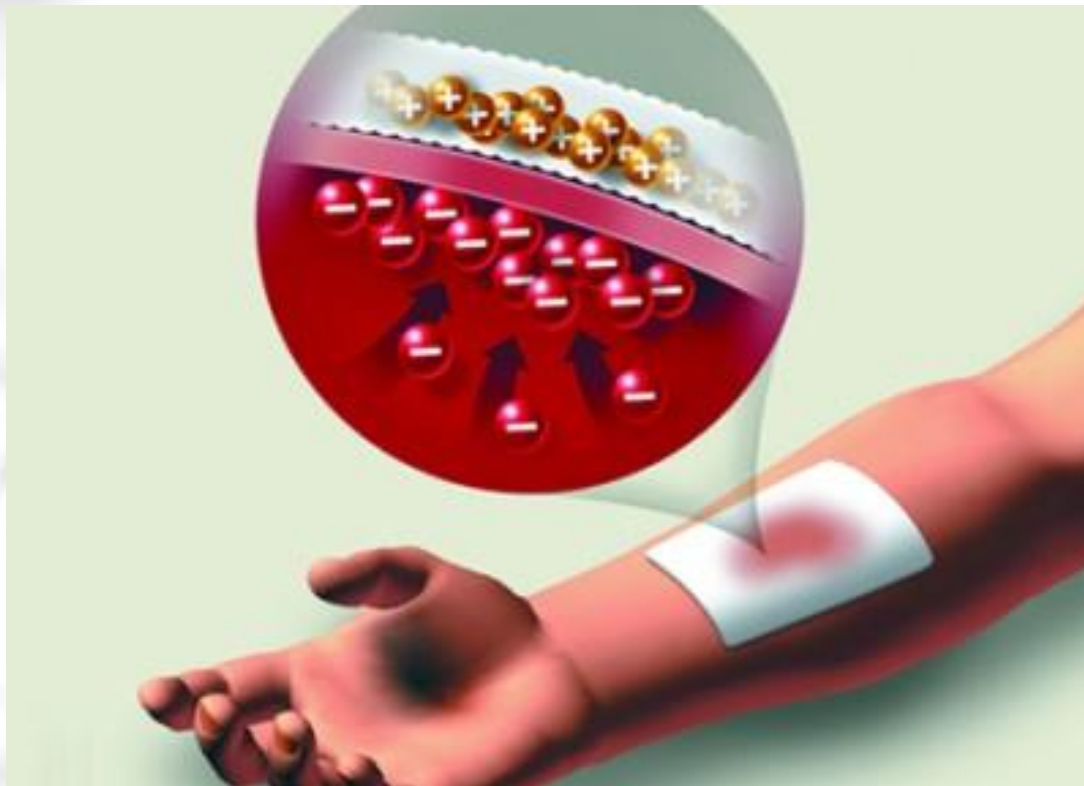
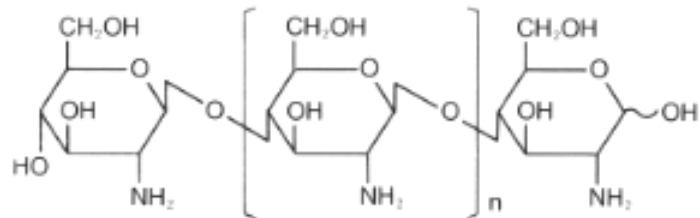


Xerogels

- Ξηρά hydrogels.
- Συνήθως η αύξηση του όγκου τους στο νερό παίρνει αρκετό χρόνο.
- Η συμπεριφορά κατά την αύξηση του όγκου είναι λόγω της διήθησης του νερού μέσω συμπαγών πολυμερών αλυσίδων.
- Μια χρήσιμη ιδιότητα στην ελεγχόμενη χορήγηση φαρμάκων.

Chitosan

Sample : Chitosan



Hydrogels: Swelling

- Γιατί είναι τόσο σημαντικός ο βαθμός αύξησης του όγκου;
 - ✓ ο παράγοντας διήθησης της διαλυμένης ύλης σε όλο το hydrogel,
 - ✓ ιδιότητες της επιφάνειας και κινητικότητα της επιφάνειας,
 - ✓ οπτικές ιδιότητες (ειδικά για τις εφαρμογές φακών επαφής),
 - ✓ μηχανικές ιδιότητες.

Εφαρμογές

Φαρμακευτικές εφαρμογές:

- η σύνθεση των μονομερών και οι σχετικές ποσότητες πολύ – πολυμερών μπορεί να διαφοροποιούνται για να αλλάζουν τα χαρακτηριστικά της διήθησης,
- διαπερατότητα του gel που περιέχει τους φαρμακευτικούς παράγοντες.

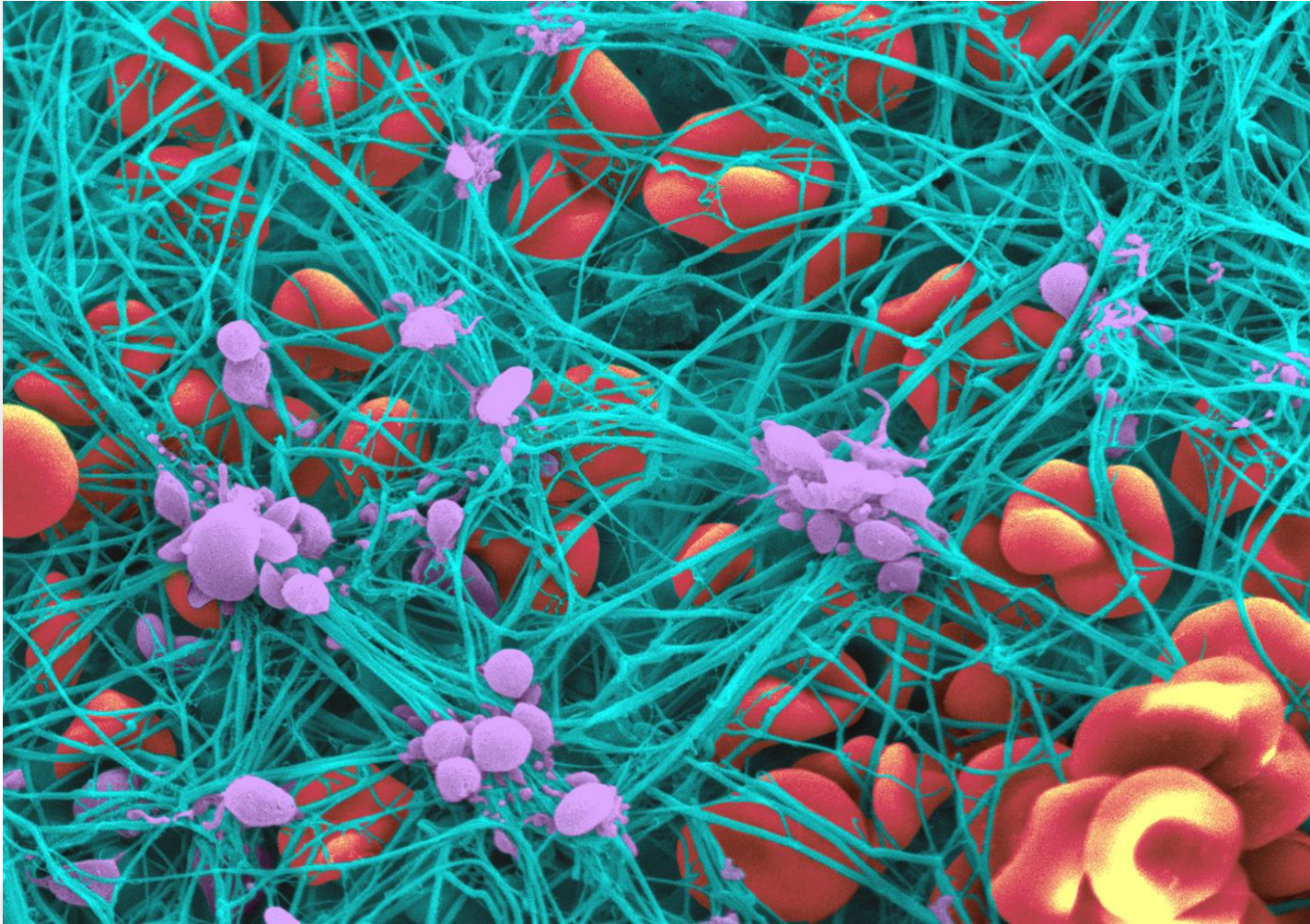
Μέθοδοι για φαρμακευτική χορήγηση:

- το φάρμακο εγκλωβίζεται στο hydrogel κατά τον πολυμερισμό,
- το φάρμακο εισάγεται κατά την αύξηση του όγκου στο νερό,
- η απελευθέρωση συμβαίνει με έκκριση του φαρμάκου από το gel και με την είσοδο του νερού στο gel.

Παραδείγματα βιολογικών hydrogel

- Jello (gel κολλαγόνου ~ 97% νερό)
- Στοιχεία εξωκυτταρικής μεμβράνης
- Πολυσακχαρίτες
- DNA/RNA
- Θρόμβος αίματος
- Mucin - περιβάλλει το στομάχι, τους βρογχικούς σωλήνες, τα έντερα
- Γλυκοκάλυκας - επενδύει εσωτερικά με επιθηλιακά κύτταρα τα αιμοφόρα αγγεία
- Εκκρίσεις ιγμόρειου άντρου

Hydrogel Ινωδογόνου (Θρόμβος αίματος)

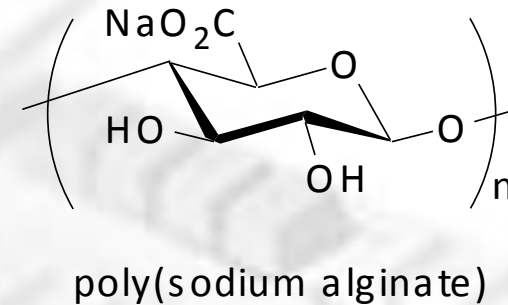
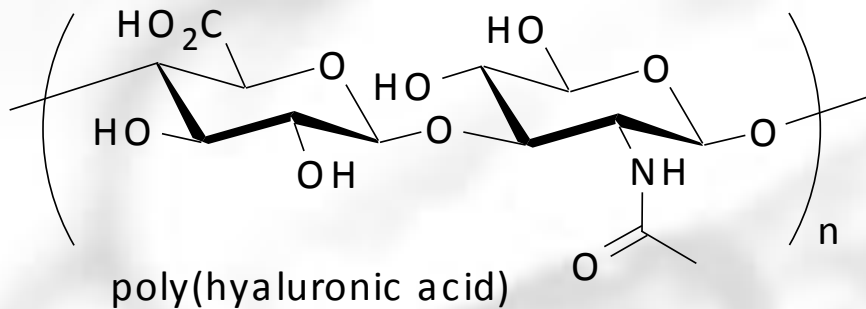


Λειτουργία ενός βιολογικού hydrogel

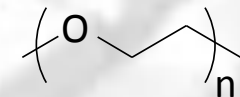
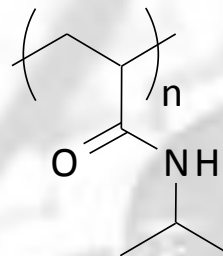
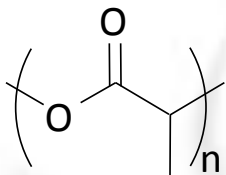
- Μειωμένη διαπερατότητα σε μεγάλα μόρια.
- Δομική δύναμη (για επιθηλιακό κυτταρικό τοίχωμα).
- Σύλληψη και απομάκρυνση ξένων ουσιών.
- Μειωμένη αντίσταση στο γλίστρημα.
- Υψηλό εσωτερικό ιξώδες.

Πολυμερή που σχηματίζουν Hydrogels

Φυσικά



Συνθετικά



Hydrogels

Hydrogel μεγάλου όγκου:

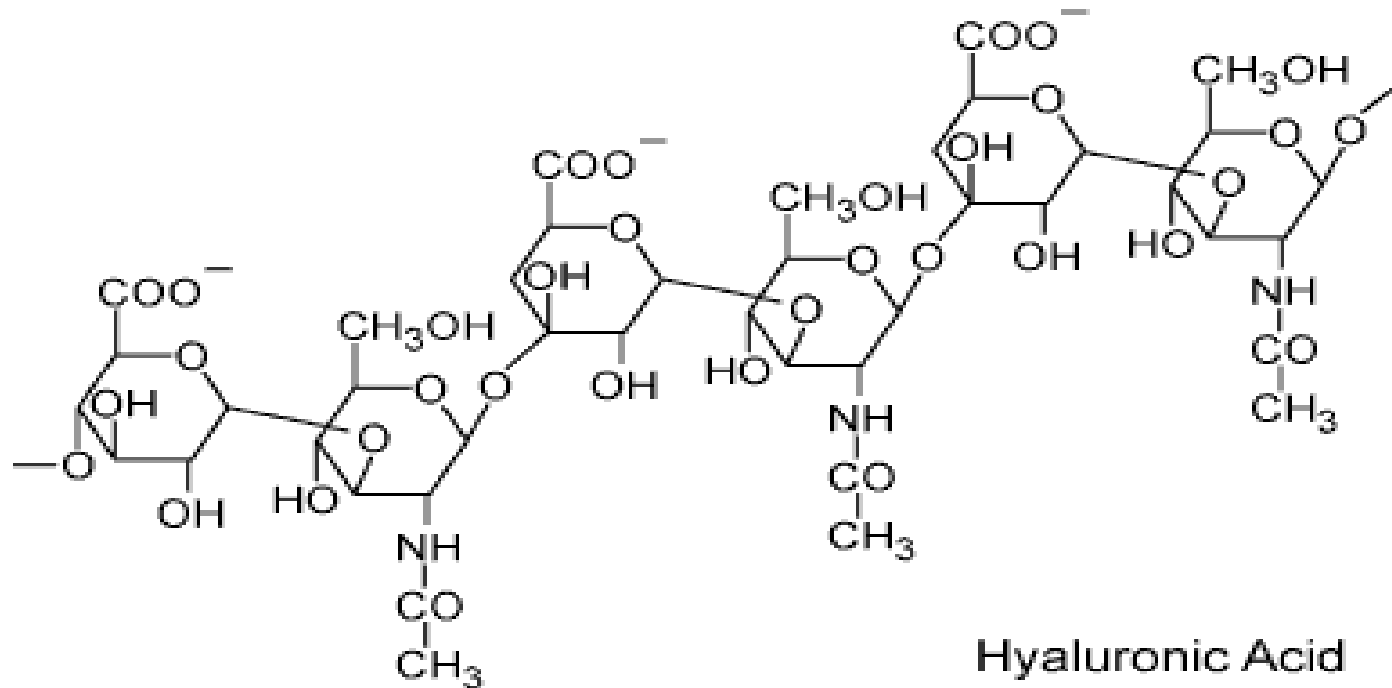
- παράγωγα σελουλόζης,
- poly(vinyl alcohol) πολύ,
- poly(N-vinyl 2-pyrrolidone) – PNVP,
- poly(ethylene glycol).

ModerateHydrogel μετρίου ή χαμηλού όγκου:

- poly(hydroxyethyl methacrylate), PHEMA και παράγωγα.

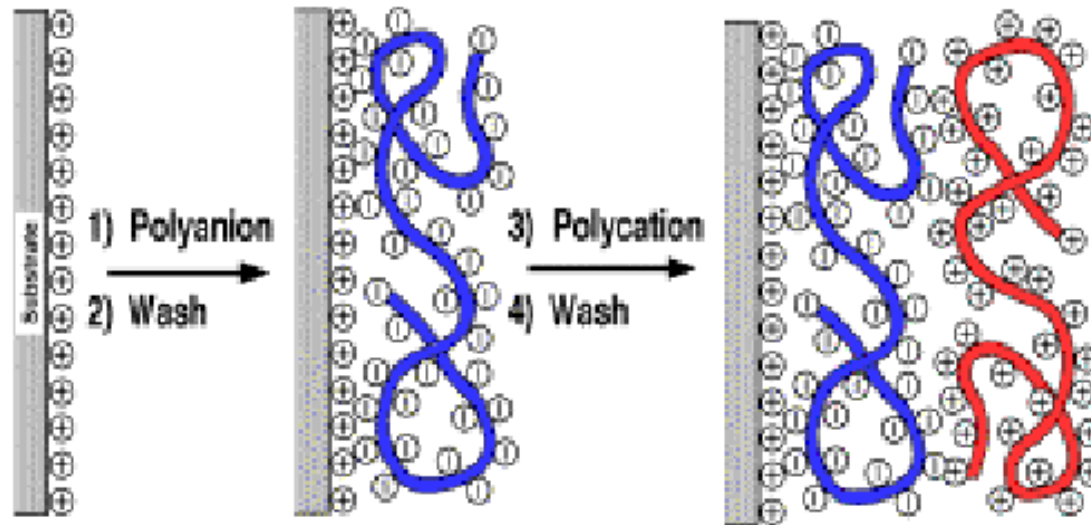
Μπορεί να συμπολυμεριστούν υψηλά υδρόφιλα μονομερή με άλλα λιγότερο υδρόφιλα πολυμερή για να αποκτήσουμε τις κατάλληλες ιδιότητες όγκου.

Υαλορουνικό οξύ

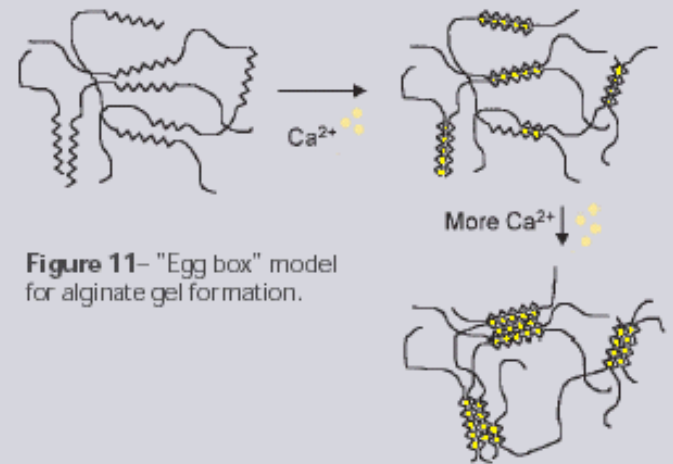
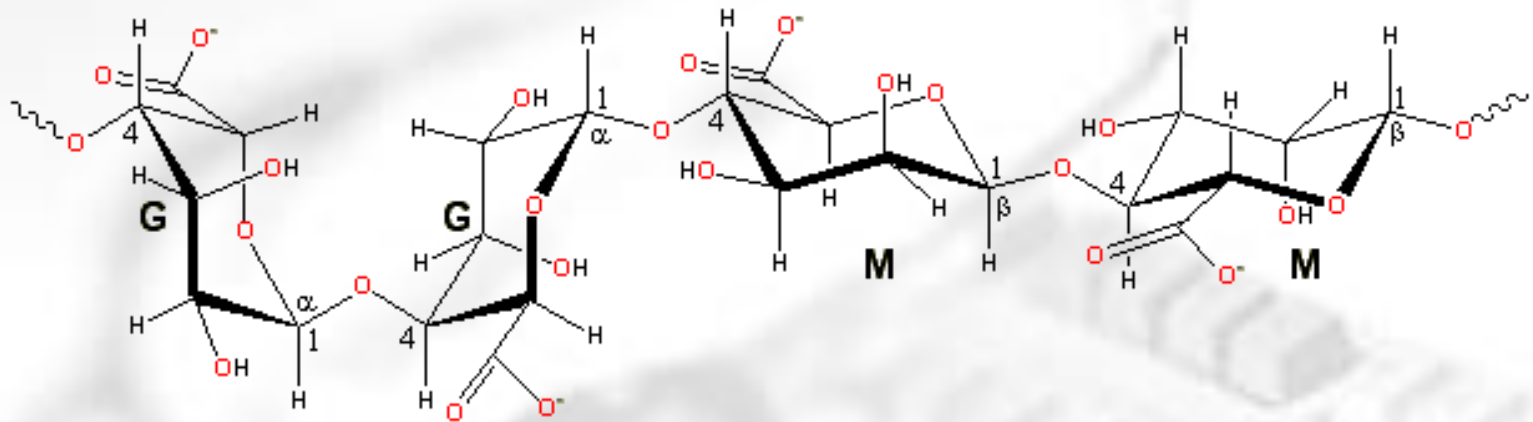


Πολλαπλά επίπεδα πολυ-ηλεκτρονικών

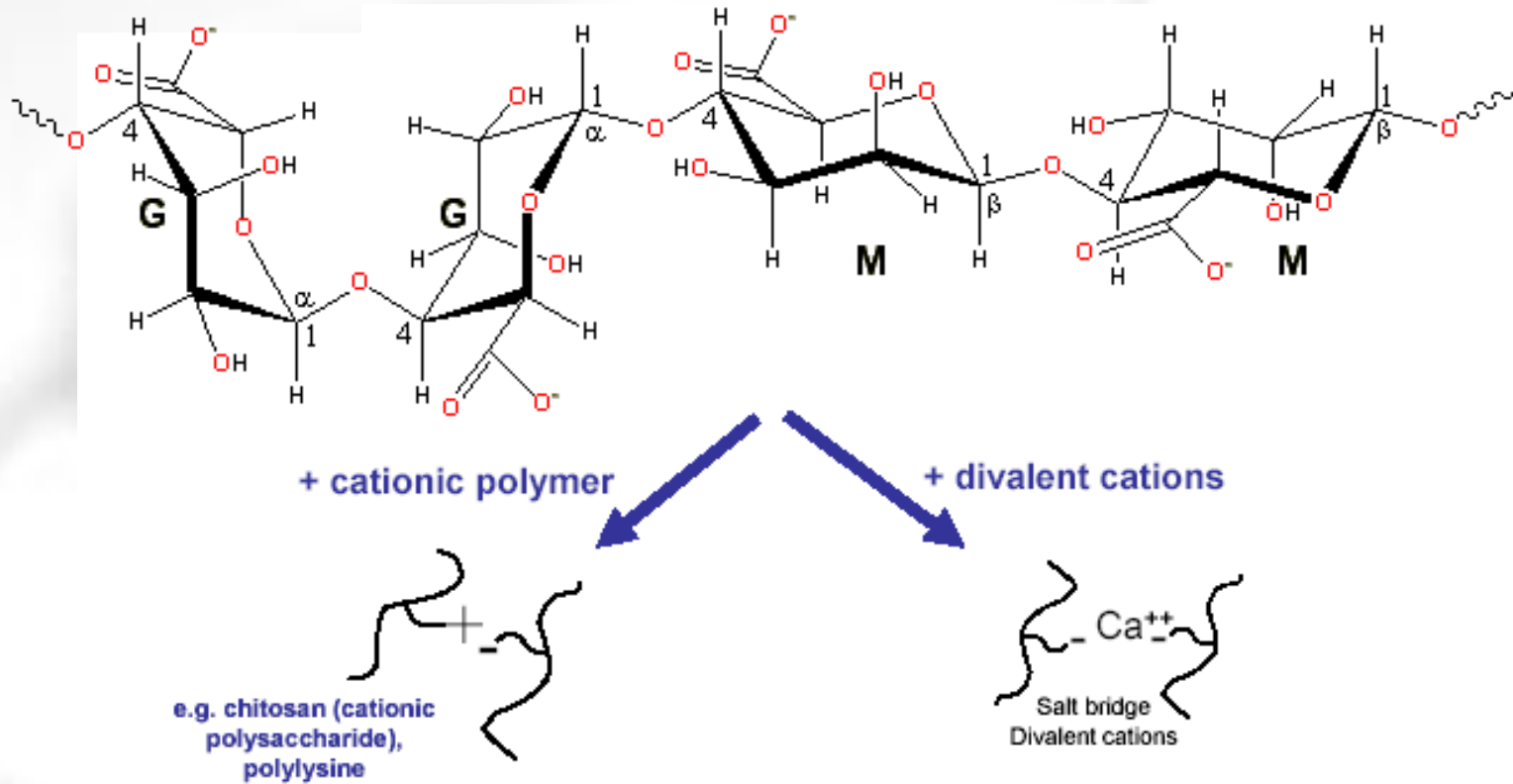
Layer Απόθεση ανά επίπεδο



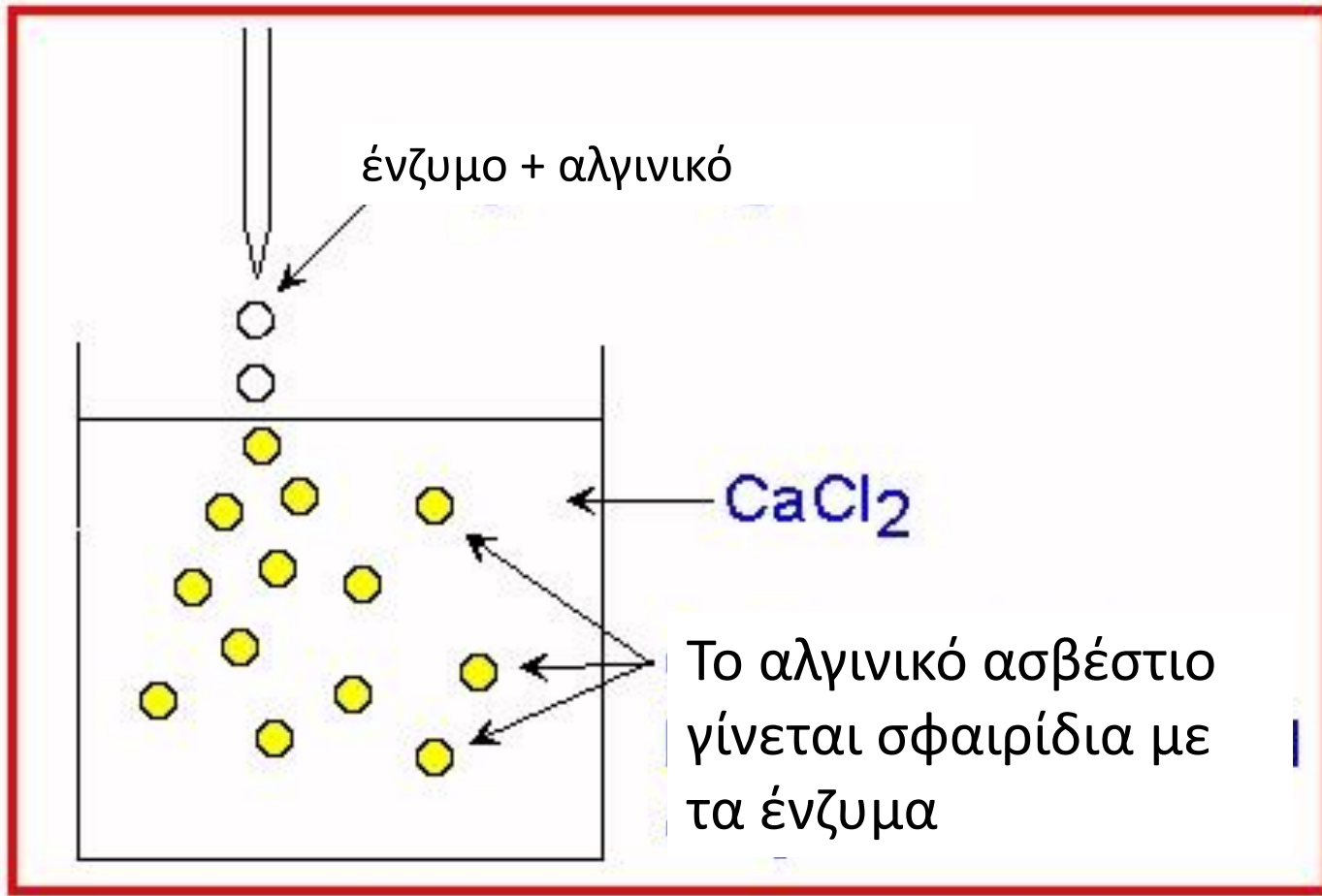
Αλγινικά Gel



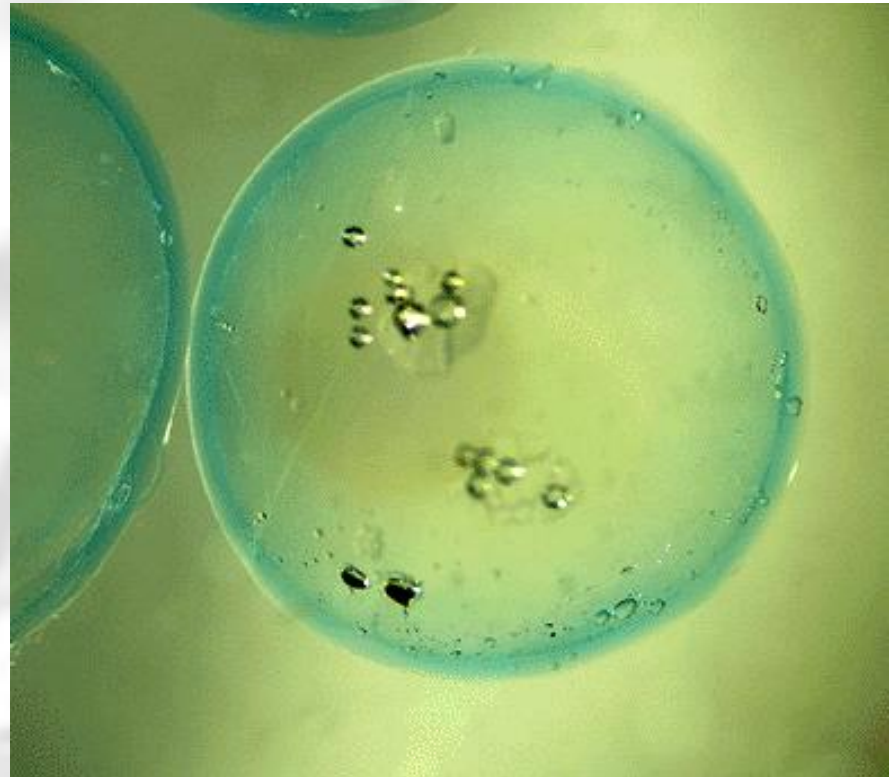
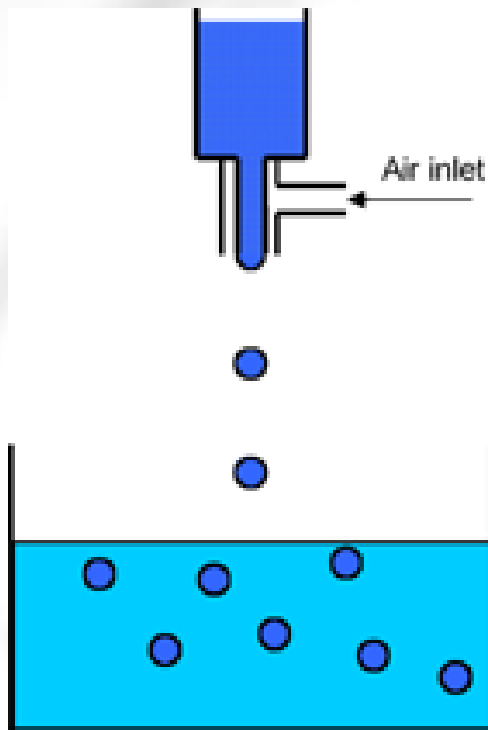
Αλγινικά Gel



Ακίνητοποίηση ενζύμων



Δημιουργία κυτταρικού περιβλήματος



Microencapsulation Method



Cells in Alginate Beads



Poly-L-Lysine layer Added

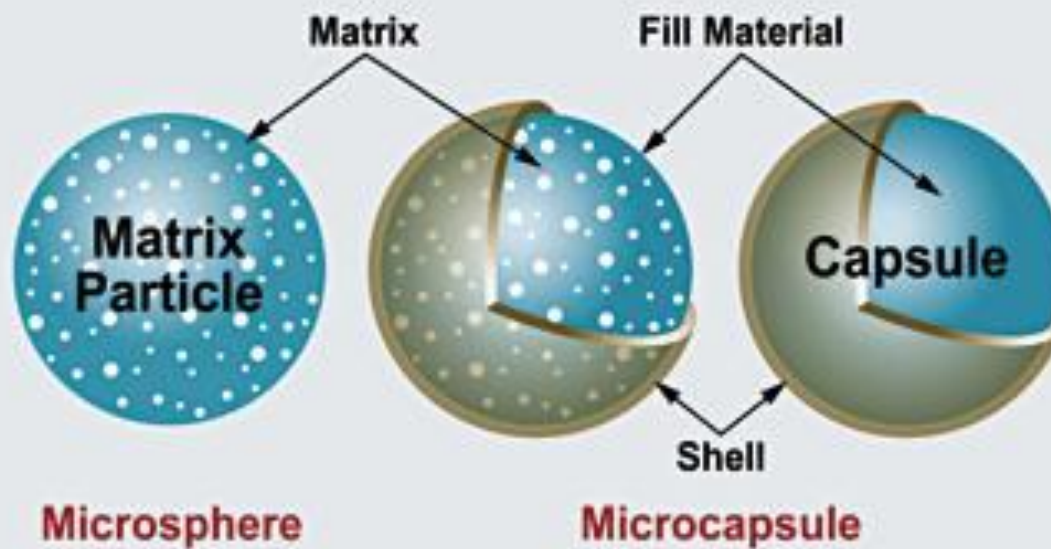


Second Layer of Alginate Added



Encapsulated Cells maintained
in regular tissue culture

APA CAPSULES

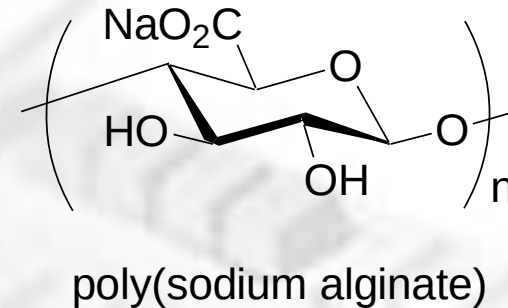
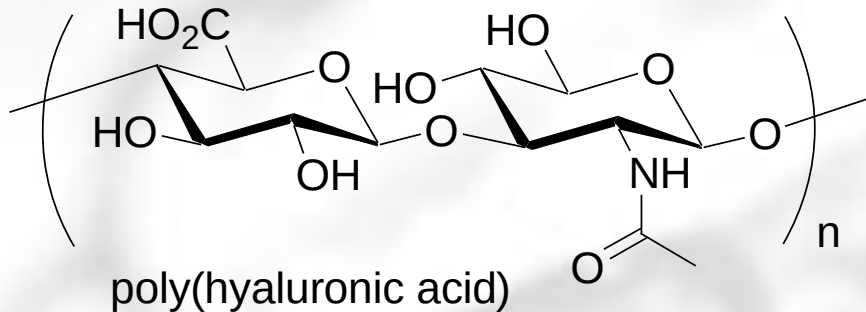


Σημαντικά χαρακτηριστικά των hydrogel

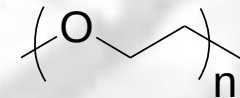
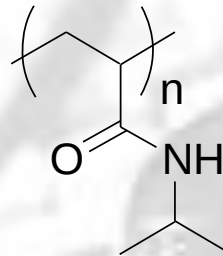
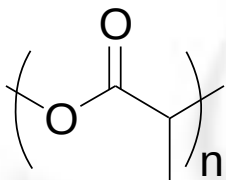
- Συνήθως αποτελούνται από πολυϊοντικά πολυμερή.
- Επιδεικνύουν μεγάλες αλλαγές στον όγκο δηλ. είναι σε υψηλή συμπίεση στα εκκριτικά αγγεία και διαστέλλονται σε μεγάλο βαθμό κατά την απελευθέρωσή τους.
- Μπορεί να υποστούν μεταπτώσεις του όγκου τους μετά από αλλαγές των ιοντικών συγκεντρώσεων (Ca^{++} , H^{++}), θερμοκρασίας.
- Ο όγκος μπορεί να καθοριστεί από ένα συνδυασμό ελκτικών και απωθητικών δυνάμεων:
 - ✓ απωθητικές ηλεκτροστατικές, υδροφοβικές,
 - ✓ ελκτικές, υδρογόνου.

Πολυμερή που σχηματίζουν Hydrogel

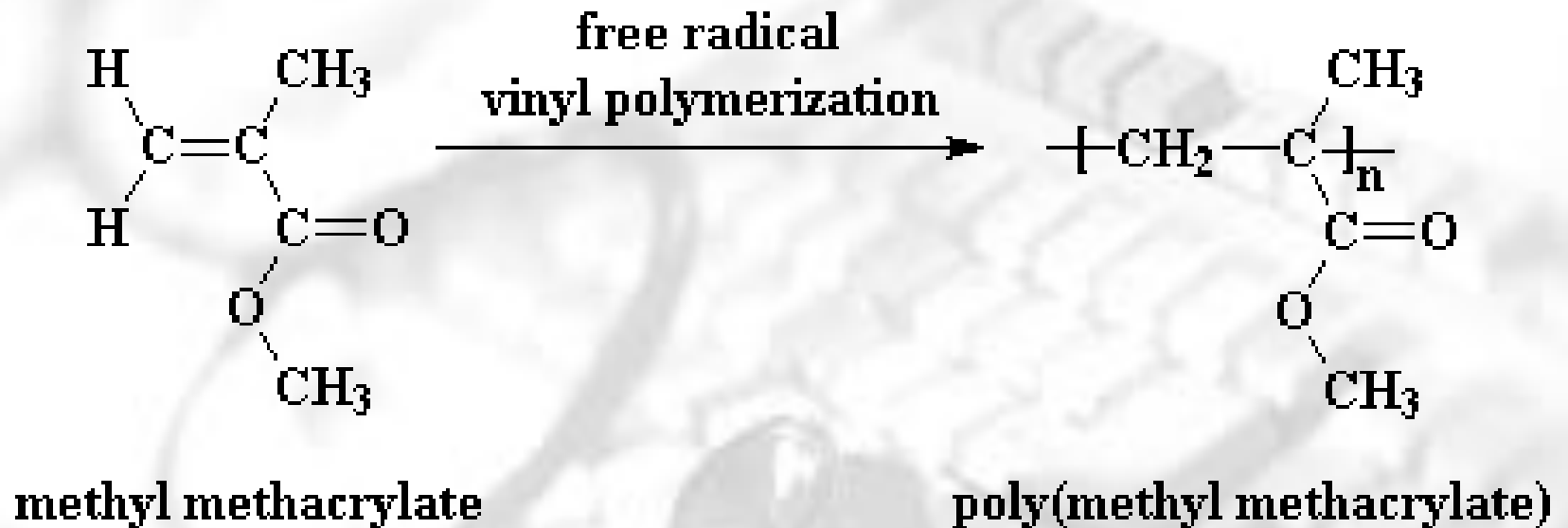
Φυσικά



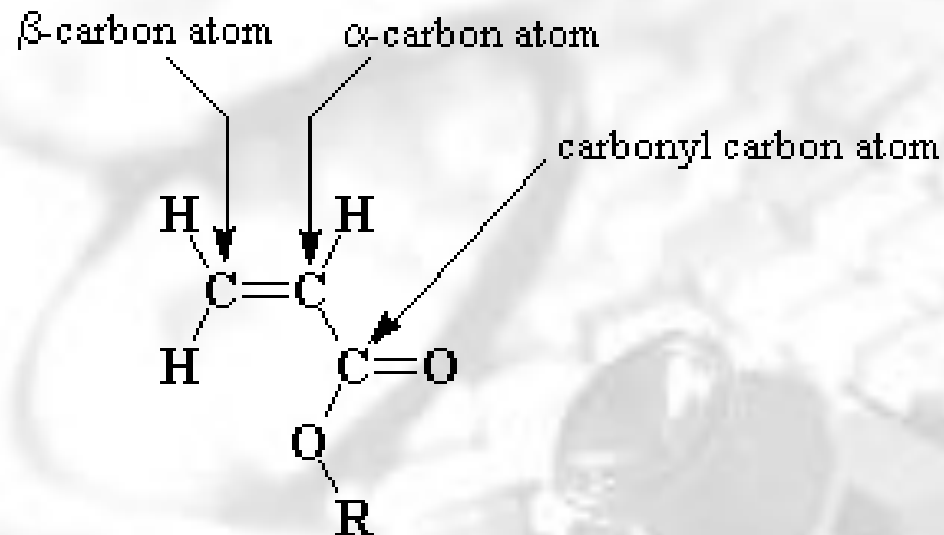
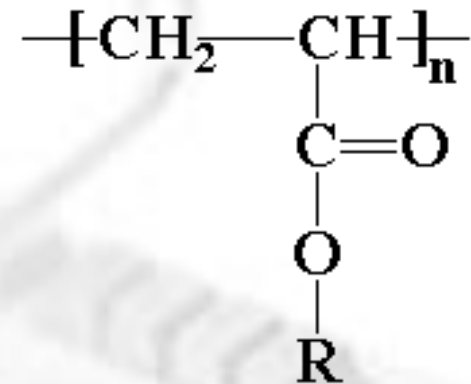
Συνθετικά



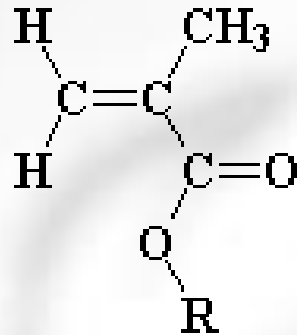
Poly(methyl methacrylate)



Ακρίλικά



Μεθακρυλικά



a methacrylate

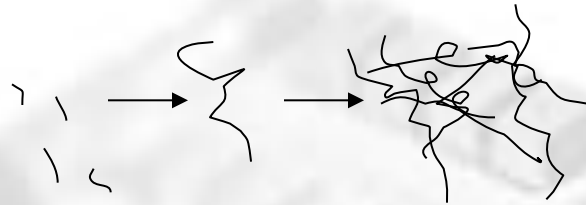
In case you've never heard of the element R, there is none. R is a wild card, and it stands for any atom or group of atoms.



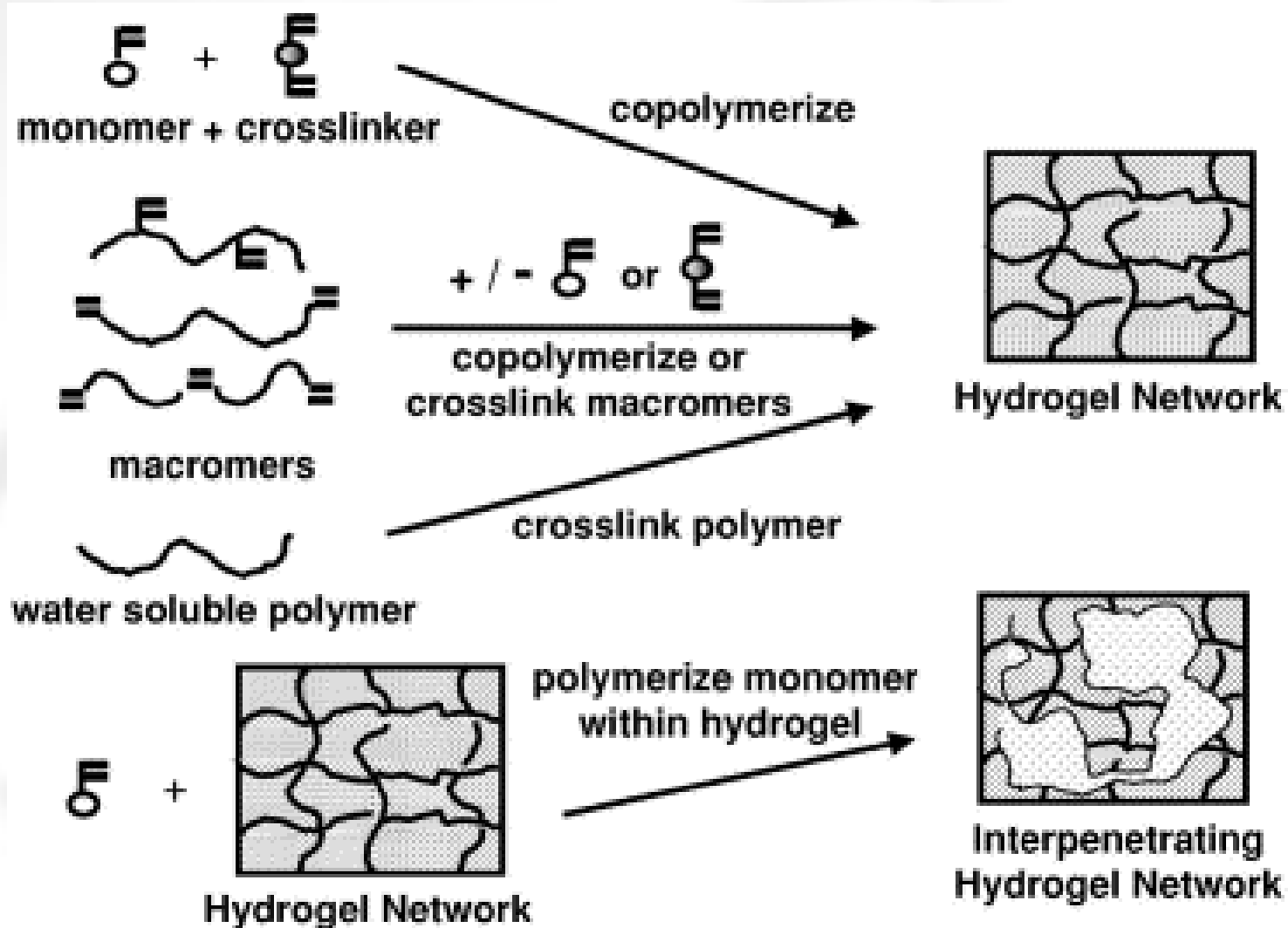
polymerization of methyl methacrylate
to get poly(methyl methacrylate)

Πως αναπτύσσονται τα βιολογικά hydrogel

- Πολυμερισμός/εναπόθεση ιόντων,
(αιματικοί θρόμβοι).

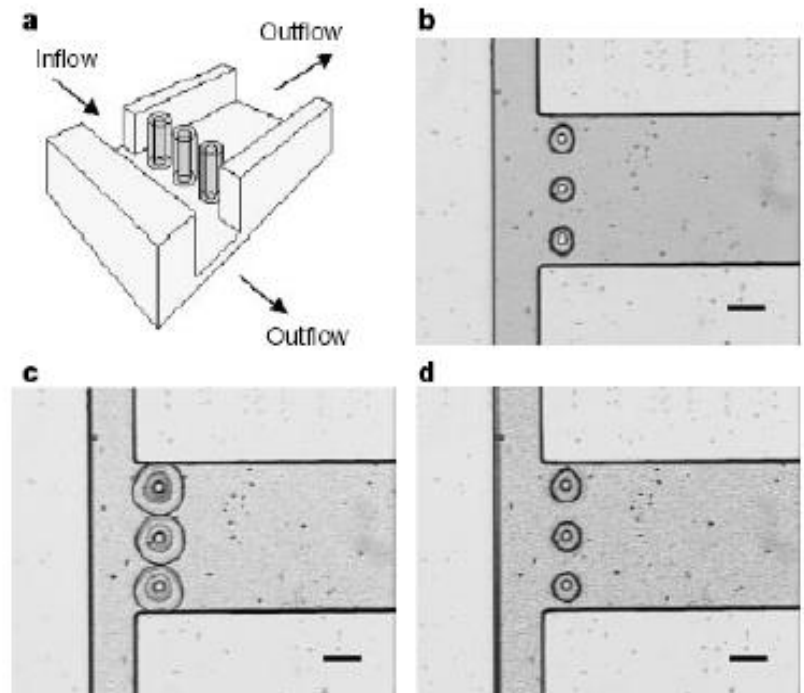


Προετοιμασία hydrogel



Εφαρμογές στα βιοϋλικά και στην μηχανική των ιστών

- Δημιουργία κυτταρικού περιβλήματος
- Χορήγηση φαρμάκου
- Τροποποίηση επιφανειών
- Ακινητοποίηση ενζύμων
- Βιοαισθητήρες
- Lab on a chip



Hydrogels: PHEMA

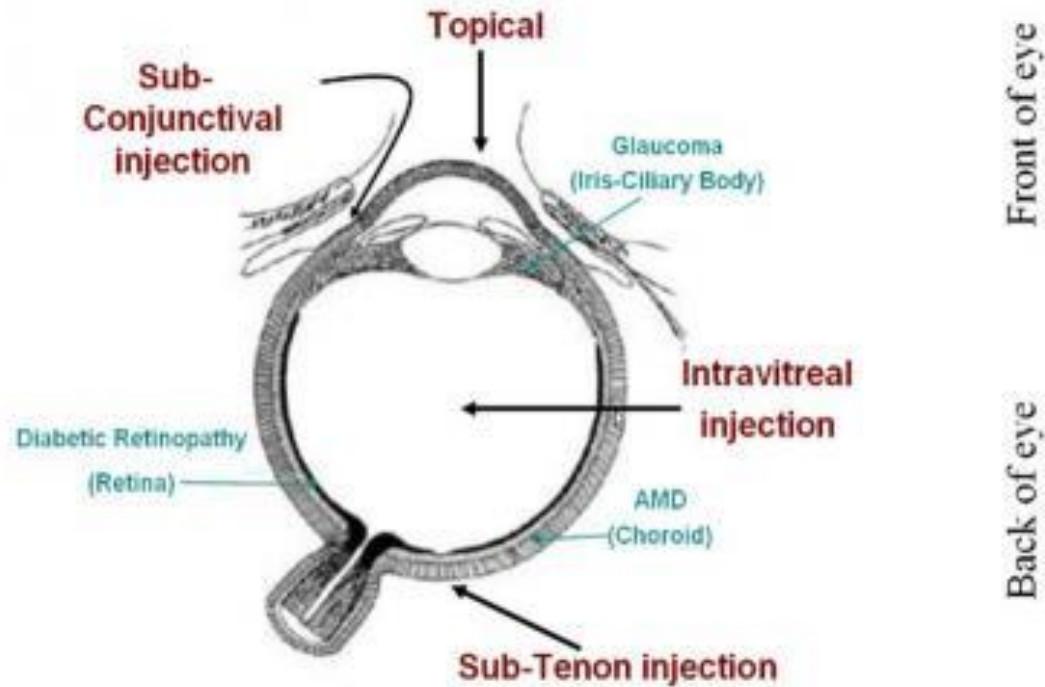
- ευρέως διαδεδομένα,
- περιεχόμενο νερού παρόμοιο με αυτό των ζωντανών ιστών,
- αδρανή στις βιολογικές διεργασίες,
- ανθεκτικό στην αποικοδόμηση,
- διαπερατά στους μεταβολίτες,
- δεν απορροφούνται από το σώμα,
- αντέχουν την αποστείρωση με θέρμανση,
- βρίσκονται σε διάφορες μορφές και σχήματα.

Hydrogels: Εφαρμογές

- Βιοϊατρική χρήση λόγω συμβατότητάς τους με το αίμα και τους ιστούς
- Φαρμακευτική χρήση λόγω υδροφιλικότητας (ελεγχόμενη/συγκρατημένη απελευθέρωση φαρμάκου).
- Η πιο πρώιμη βιοϊατρική εφαρμογή οι φακοί επαφής:
 - ✓ καλή μηχανική σταθερότητα,
 - ✓ ευνοϊκός συντελεστής διάθλασης,
 - ✓ υψηλή διαπερατότητα στο οξυγόνο,
 - ✓ χρειάζεται συντήρηση για λόγους υγιεινής,
 - ✓ δεν μπορούν να διορθώσουν τον αστιγματισμό.
- Λιπαντική επικάλυψη επιφανειών:
 - ✓ χρησιμοποιούνται με καθετήρες, σωλήνες διοχέτευσης και γάντια,
 - ✓ μη τοξικά.

Οπτική χορήγηση φαρμάκων

Routes of Ocular Delivery



Εφαρμογές

- Τεχνητοί τένοντες, χόνδροι,
- Επίδεσμοι (Vigilon[®], Hydron[®], Gelperm[®]):
 - ✓ επικάλυψη ιστών, εύκαμπτη, δεν αναγνωρίζεται από τα αντιγόνα,
 - ✓ διαπερατή από νερό και μεταβολίτες,
 - ✓ χαμηλής δύναμης.
- Μεμβράνες τεχνητών νεφρών,
- Τεχνητό δέρμα,
- Υλικά αναδόμησης προσώπου,
- Αντικατάσταση φωνητικών χορδών.

Εφαρμογές

Φαρμακευτικές εφαρμογές:

- σύνθεση μονομερών και η σχετική ποσότητα των πολύ-πολυμερών στα hydrogel μπορεί να αλλάξει ώστε να διαφέρουν τα χαρακτηριστικά διάχυσης,
- αλλάζει επίσης και η διαπερατότητα του gel που περιέχει φαρμακευτικούς παράγοντες.

Μέθοδοι χορήγησης φαρμάκου:

- το φάρμακο παγιδεύεται στο hydrogel κατά τη διάρκεια του πολυμερισμού,
- το φάρμακο εισάγεται κατά τη διάρκεια της αύξησης όγκου,
- η απελευθέρωση συμβαίνει με μια εκροή φαρμάκου από το gel.

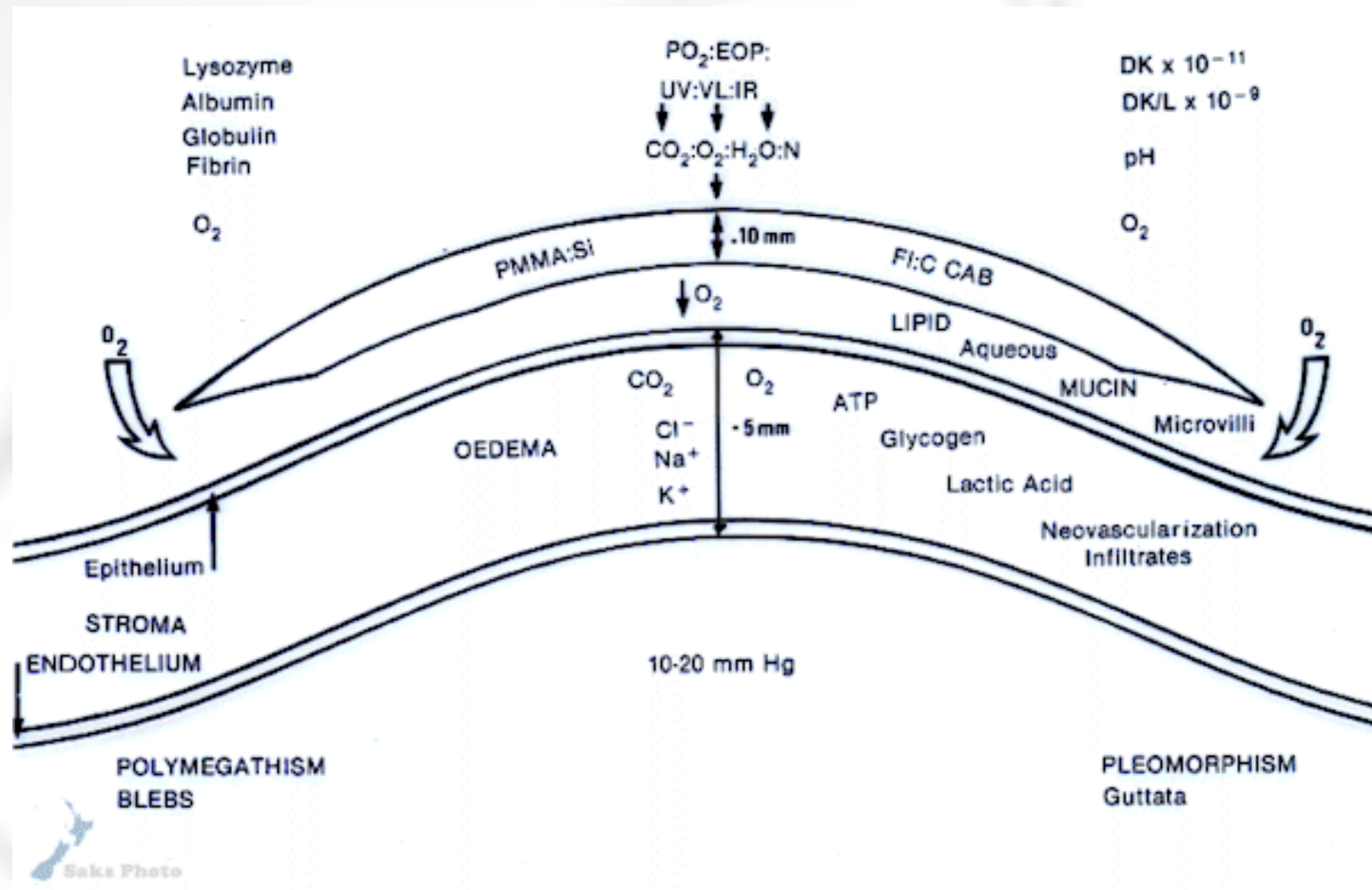
Table 1.—Summary of the Historical Development of Contact Lenses

Year	Individual(s)	Development
1508	Leonardo da Vinci	Described glass contact lens
1636	René Descartes	Tube of water used to neutralize the cornea
1801	Thomas Young	Used Descartes' principle to study the eye
1827	John Herschel	Described how a contact lens could be ground; concept of molding the eye
1887	F. A. Muller	Fitted a glass blown lens for a patient to protect the eye
1888	A. E. Fick	Described first glass lens to be worn to correct vision
1888	E. Kalt	Designed and fitted glass corneal lenses; Used ophthalmometer to fit lenses
1936	W. Feinbloom	Made lens with glass central optic and plastic surround (first plastic used in contact lens)
1938	Mullen and Obrig	First all-plastic (PMMA) contact lens
1947	N. Bier	Fenestrated minimum-clearance haptic lens
1947	K. Tuohy	All-plastic corneal lens
1950	Butterfield	Designed corneal lens to parallel the cornea; used peripheral curves
1960	Wichterle and Lim	Hydrogel polymers for contact lenses
1968		U.S. FDA became involved in regulating contact lenses
1971	Bausch & Lomb	First hydrogel lens approved in United States
1970s	J. DeCarle	Extended wear with high water content hydrogel lenses
1970s	Rynco Scientific	Use of CAB polymer for contact lenses
1970s		First clinical marketing of soft silicone lenses
1978	Danker Laboratories	U.S. FDA approval of CAB lenses
1979	Syntex Ophthalmic	U.S. FDA approval of a PMMA-silicone copolymer lens

SOURCE: G. E. Lowther, *Contact Lenses: Procedures and Techniques* (Boston, MA: Butterworths, 1982)

Φακοί επαφής

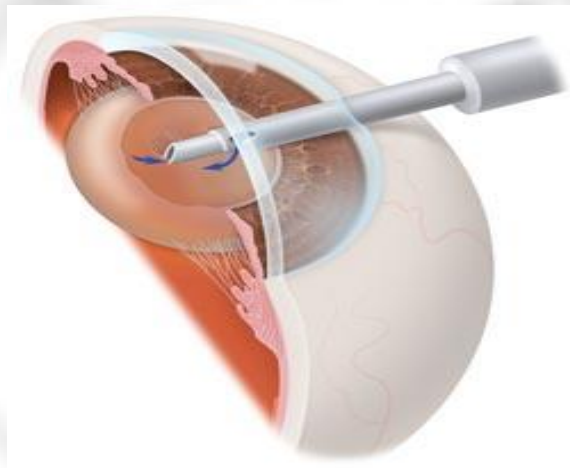
- PMMA
- HEMA
- Μέθοδοι υλοποίησης:
 - ✓ Computer assisted cutting (lathe)-PMMA rods,
 - ✓ Spin casting-polymerization,
 - ✓ Molding-polymerization.



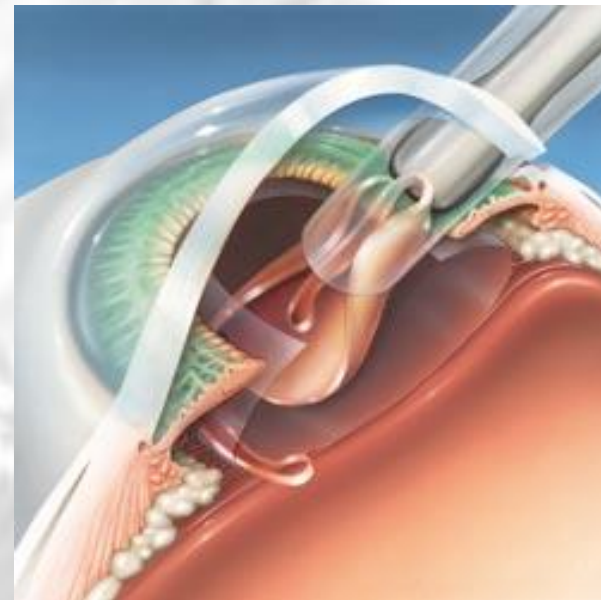




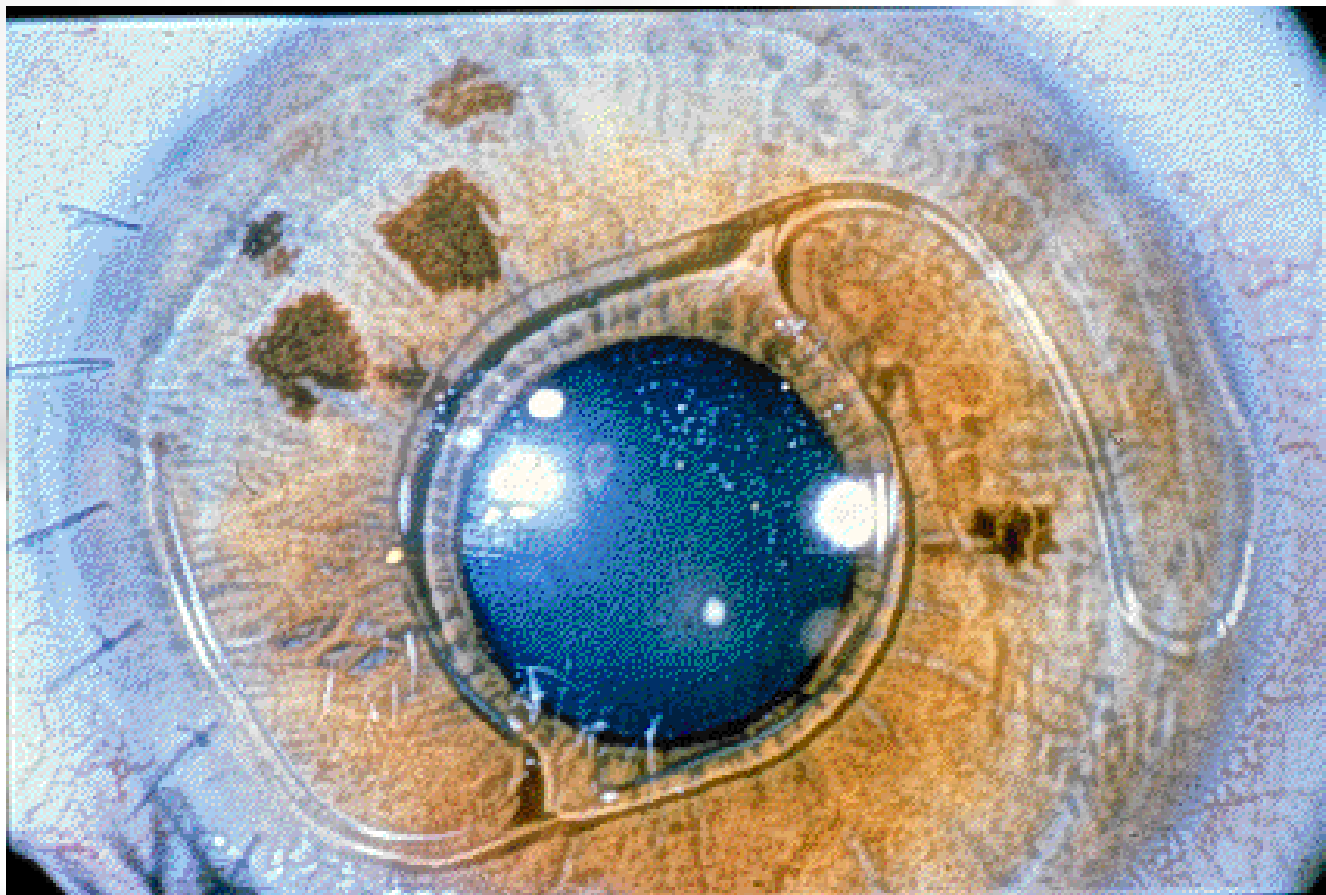
Μάτι με καταρράκτη

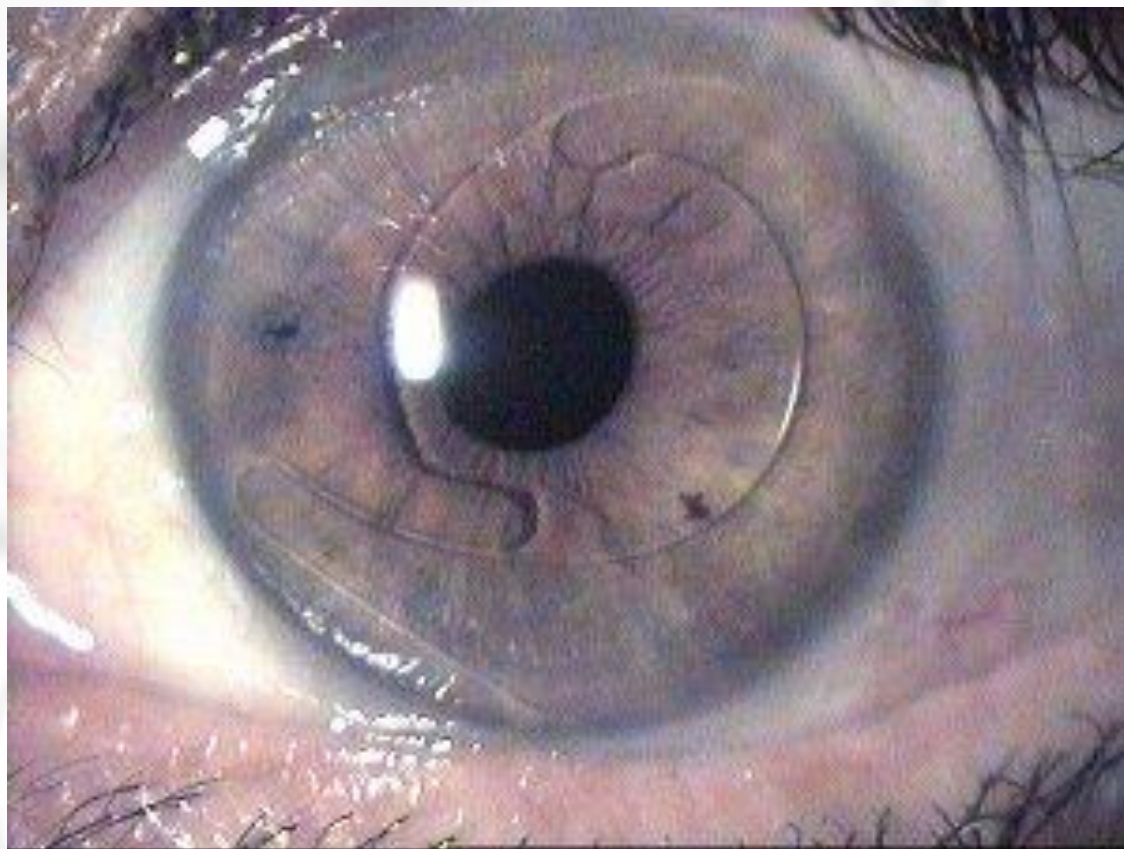


Φακός



Τοποθέτηση εσωτερικού φακού





Βιβλιογραφικές αναφορές

1. J. Park and R.S. Lakes, Biomaterials an Introduction, 3rd Edition, Springer, New York, 2007.
2. B.D. Ratner, A.S. Hoffman, Biomaterials Science, 2nd Edition: An Introduction to Materials in Medicine, Elsevier Academic Press, San Diego, 2004.
3. Biomaterials, Edited by J.Y. Wang and J.D. Bronzino, CRC Press, Boca Raton, 2007.
4. Patric Tresco, Biomaterials course, University of Utah
5. Materials Science and Engineering - An Introduction, 4th Ed, WD Callister, Jr.
6. www.drugdeliverytech.com
7. chitosanblog.com
8. www.fao.org
9. microencapsulation.swri.org
10. Hoffman, A. S. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2002, 43, 3
11. pharmainfo.net
12. G. E. Lowther, Contact Lenses: procedures and Techniques (Boston, MA: Butterworths, 1982)
13. <http://www.universityeyecare.com/cataract-lensectomy>