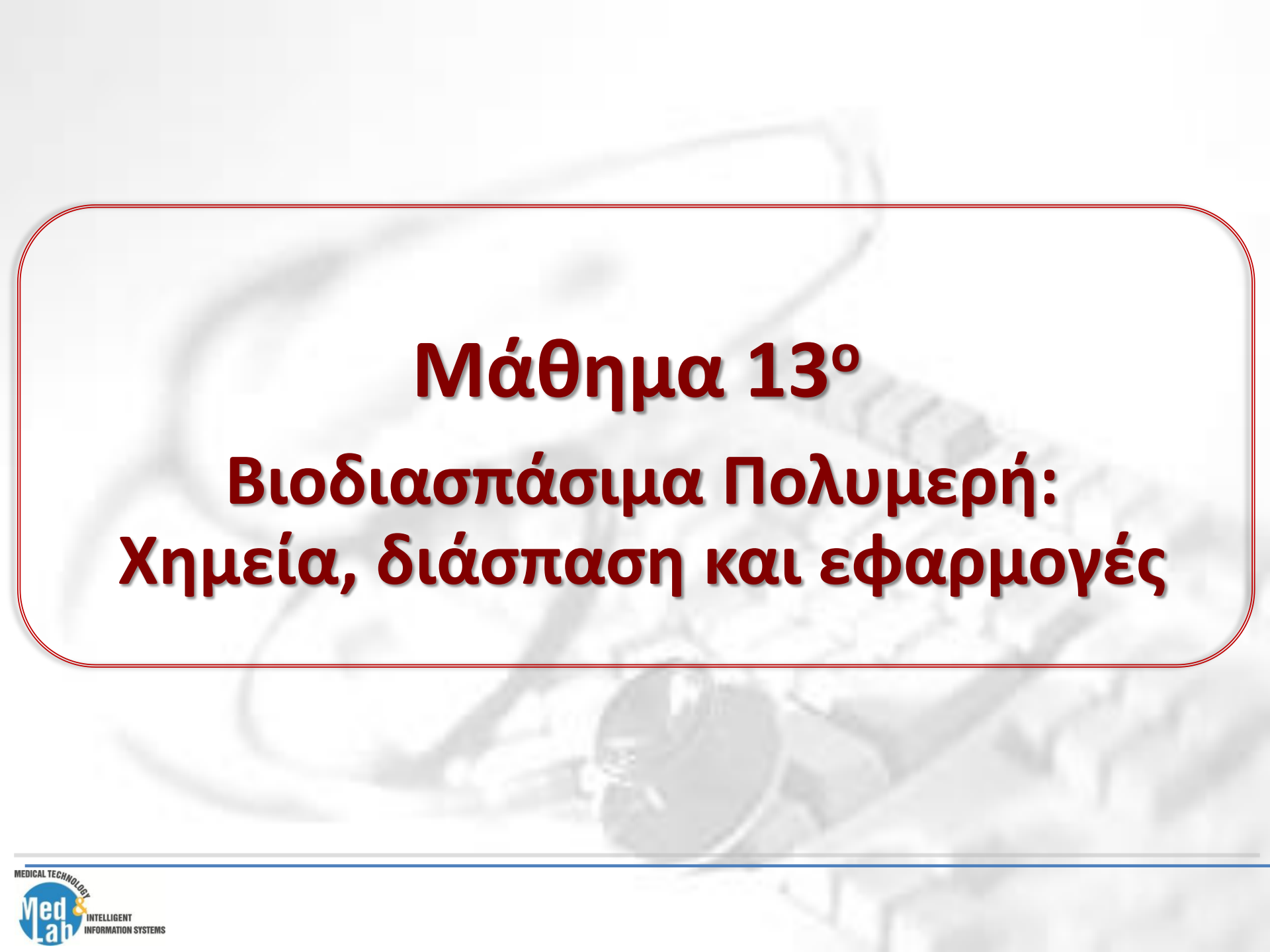
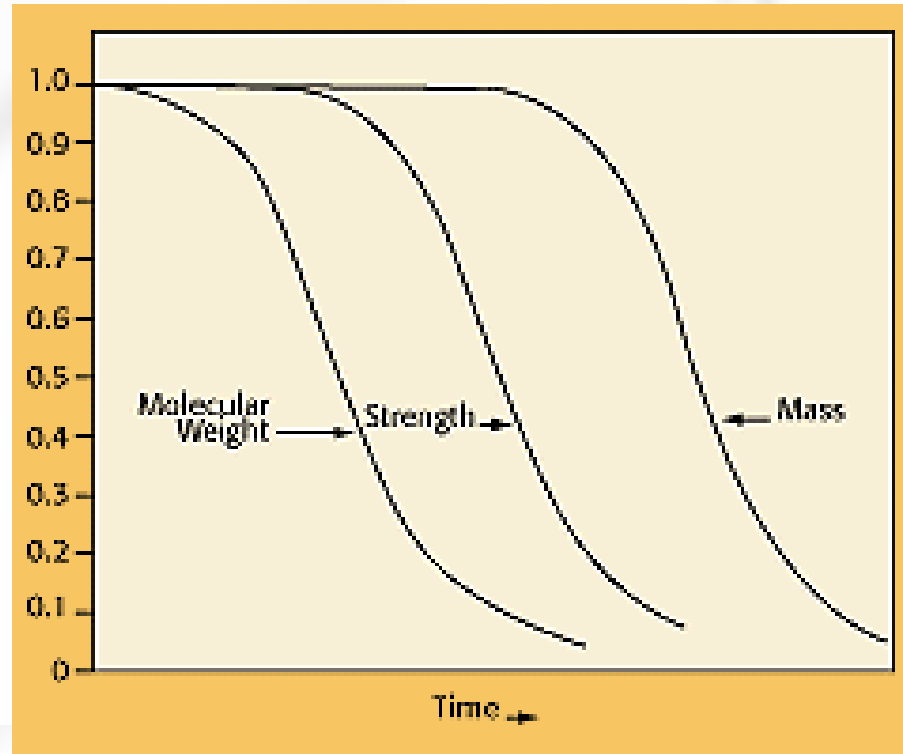




Μάθημα 13^ο

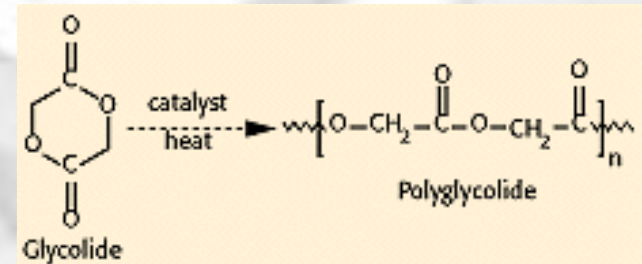
Βιοδιασπάσιμα Πολυμερή: Χημεία, διάσπαση και εφαρμογές

Τι είναι η διάσπαση του πολυμερούς;



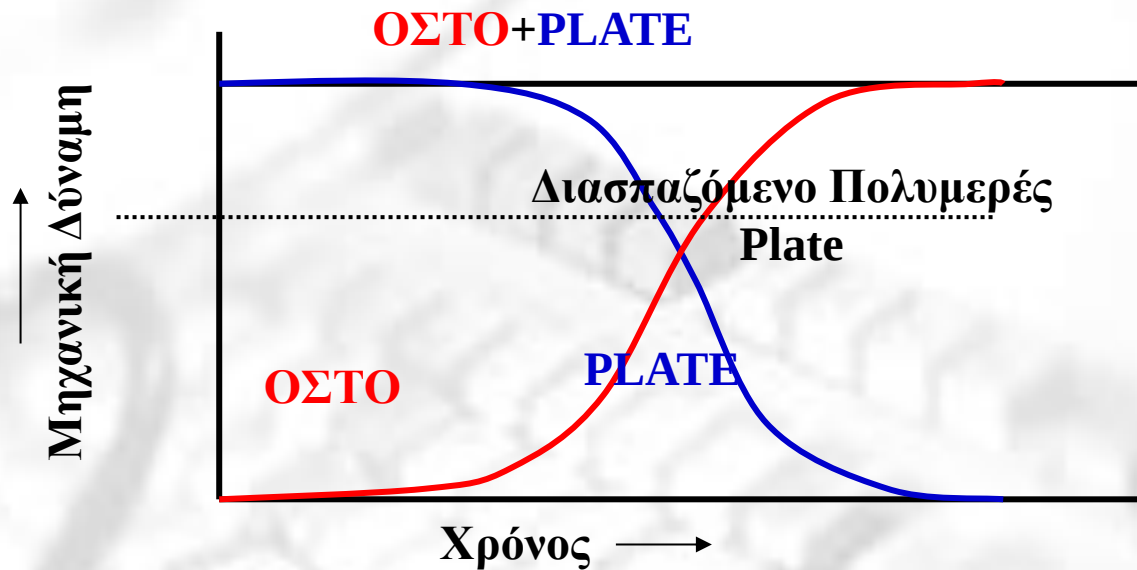
Τα πολυμερή δημιουργήθηκαν πρώτη φορά από γλυκολικό οξύ το **1920**

Σε εκείνη την περίοδο η διάσπαση των πολυμερών αντιμετωπιζονταν αρνητικά σαν μια διαδικασία όπου οι ιδιότητες και οι επιδόσεις επιδεινώνονταν με το χρόνο.



Γιατί ένας γιατρός θα ήθελε να διασπάται κάποιο υλικό μέσα στο σώμα;

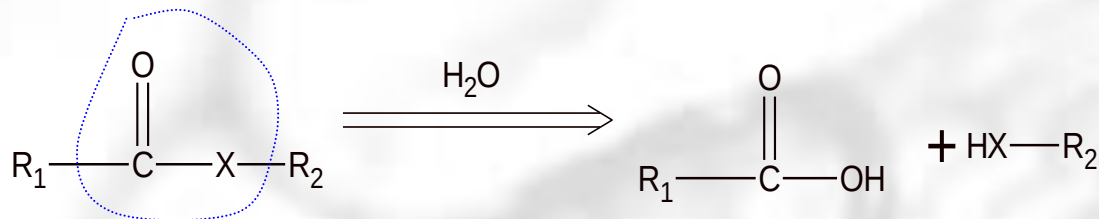
- Δεν χρειάζεται δεύτερη επέμβαση για την αφαίρεσή του.
- Αποφεύγεται το φαινόμενο μη φόρτισης του οστού
- Προσφέρει τεράστιες δυνατότητες σαν βάση για ελεγχόμενη χορήγηση φαρμάκου.



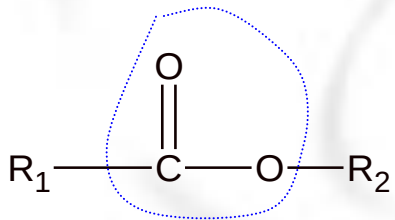
Βιοδιασπάσιμα Πολυμερή

- Καρβονύλιο συνδέεται με $\begin{cases} O \\ N \\ S \end{cases}$

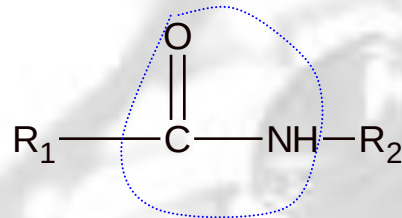
A.



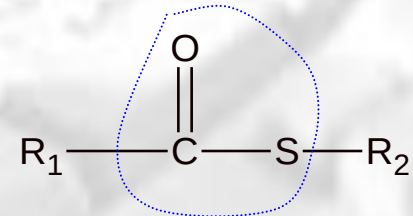
όπου $X = O, N, S$



Εστέρας



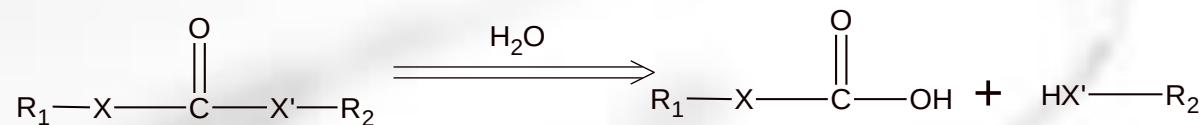
Αμίδιο



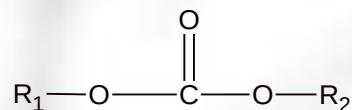
Θειοεστέρας

Βιοδιασπάσιμα Πολυμερή

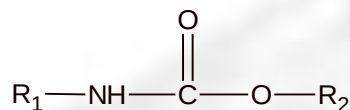
B.



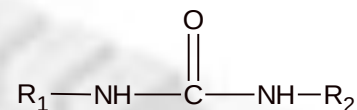
όπου X και $X' = O, N, S$



Ανθρακικός εστέρας

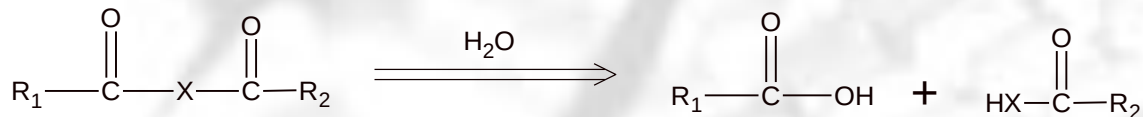


Ουρεθάνη

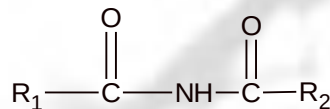


Ουρία

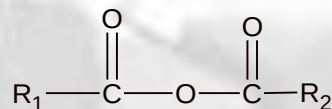
C.



Όπου X και $X' = O, N, S$



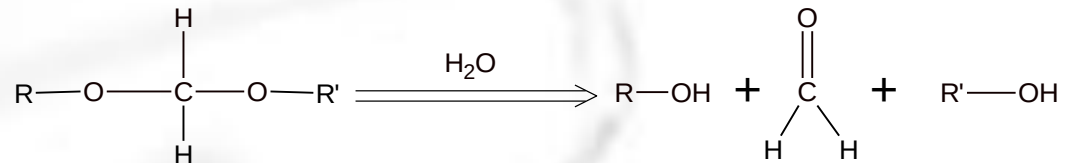
Ιμιδαζόλη



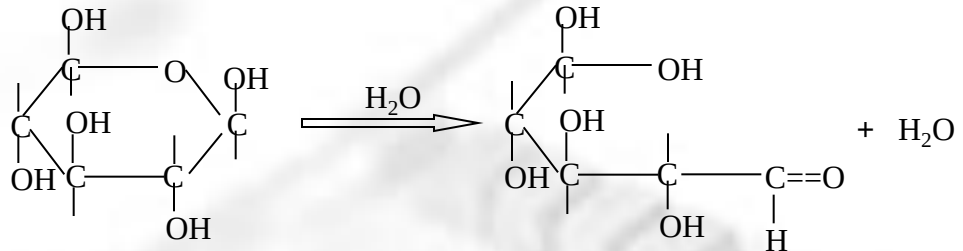
Ανυδρίδιο

Βιοδιασπάσιμα πολυμερή

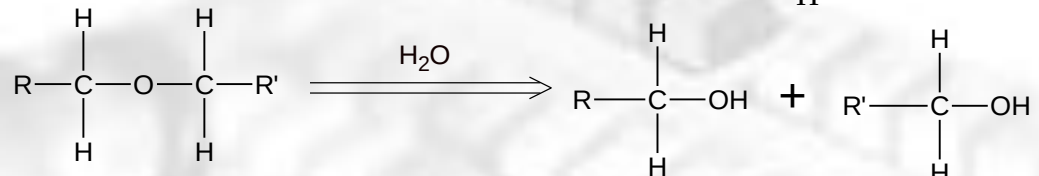
- Ακετικό



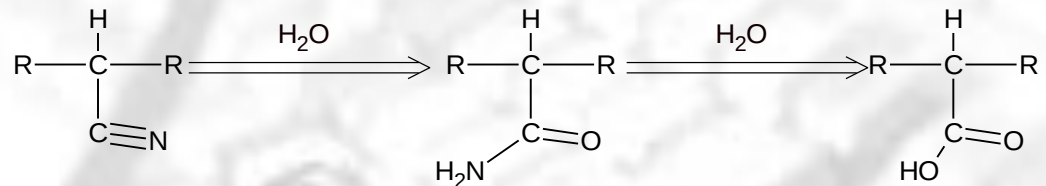
- Ημιακετικό



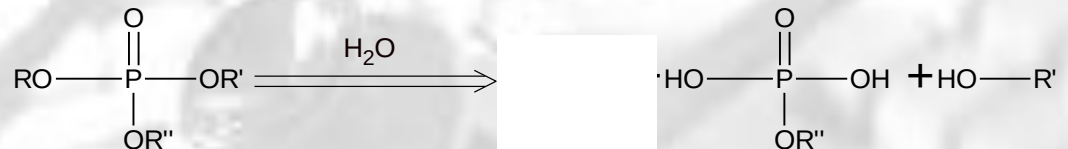
- Αιθέρας



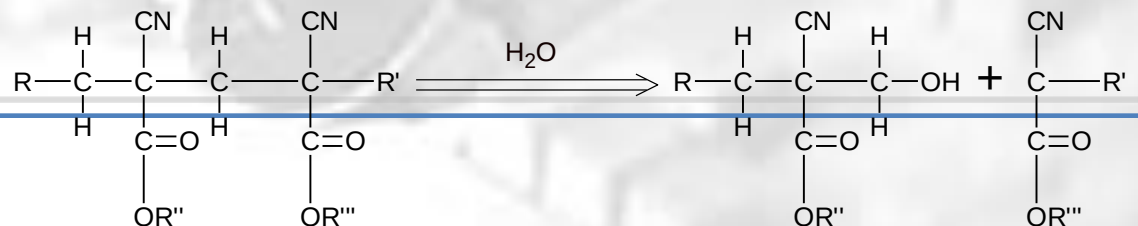
- Νιτρίλια



- Φωσφονικά



- Πολυκυανοακρυλικά



Βιοδιασπάσιμα πολυμερή που χρησιμοποιούνται για ιατρικές εφαρμογές

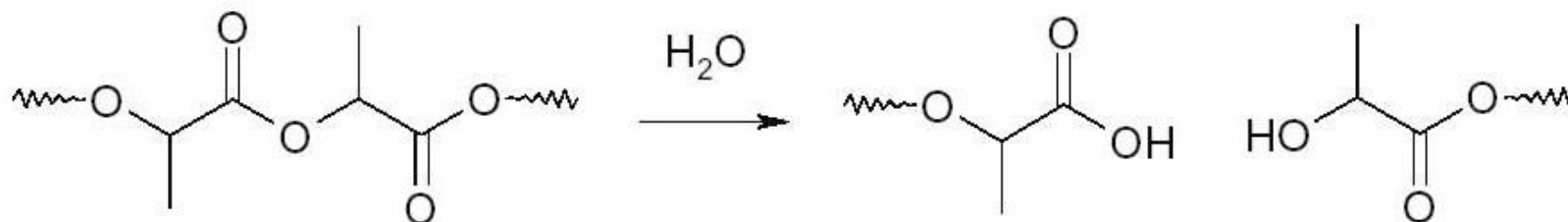
- **Φυσικά Πολυμερή**
 - Φιμπρίνι
 - Κολλαγόνο
 - Chitosan
 - Ζελατίνη
 - Υαλουρονικό οξύ
- **Συνθετικά Πολυμερή**
 - PLA, PGA, PLGA, PCL, Πολυορθοστέρες
 - Πολύ(διοξανόνη)
 - Πολύ(ανυδρίδια)
 - Πολύ(τριμεθυλ ανθρακικός εστέρας)
 - Πολυφωσφαζένια

Συνθετικά ή φυσικά βιοδιασπάσιμα πολυμερή, γιατί προτιμούμε τα συνθετικά;

- Προσαρμόσιμες ιδιότητες
- Προβλέψιμη ομοιομορφία
- Χωρίς προβλήματα με την ανοσολογία
- Αξιόπιστη πηγή υλικών

Μηχανισμοί διάσπασης

- Ενζυμική διάσπαση
- Υδρόλυση (εξαρτάται από την κύρια αλυσίδα: ανυδρίδιο>εστέρας>ανθρακικός εστέρας)



- Ομογενής διάσπαση
- Ετερογενής διάσπαση

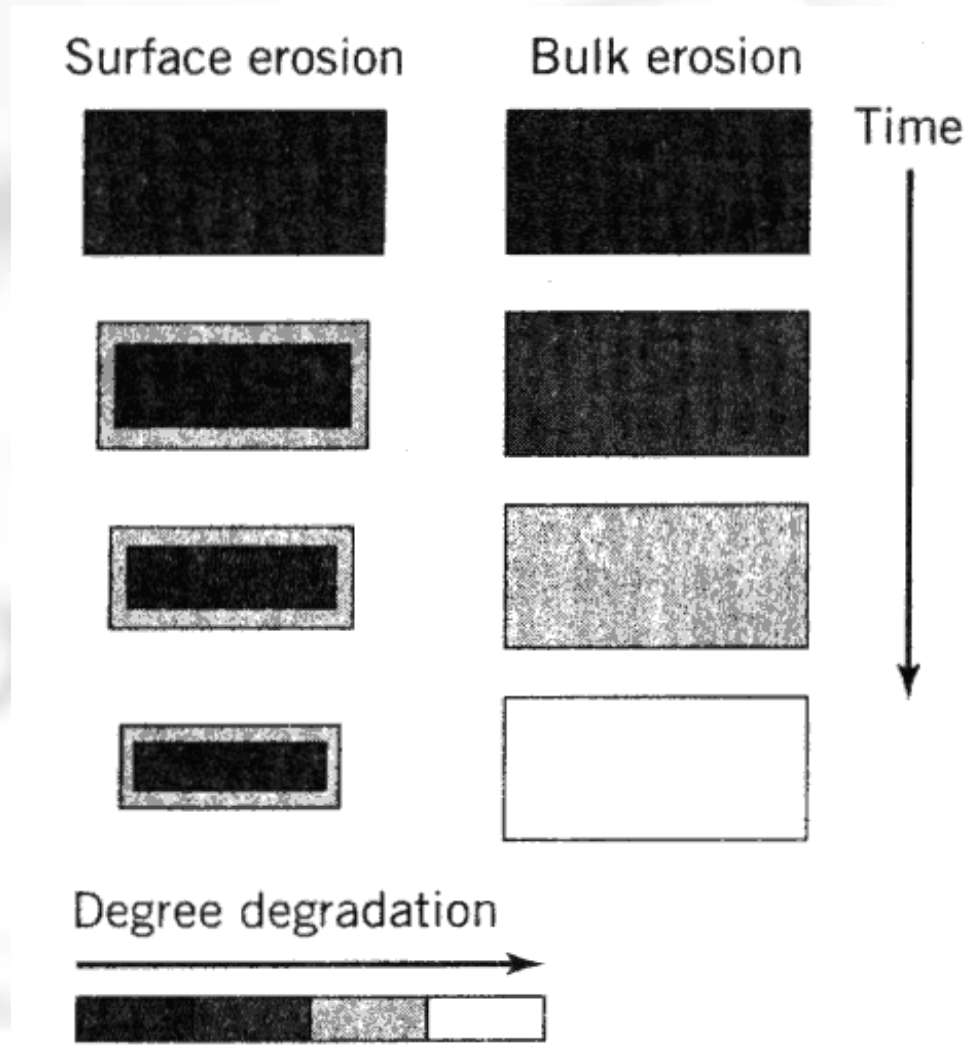
Η διάσπαση μπορεί να διαχωριστεί σε 4 βήματα:

- Απορρόφηση νερού,
- μείωση μηχανικών ιδιοτήτων (δύναμη),
- μείωση μοριακής μάζας,
- μείωση βάρους.

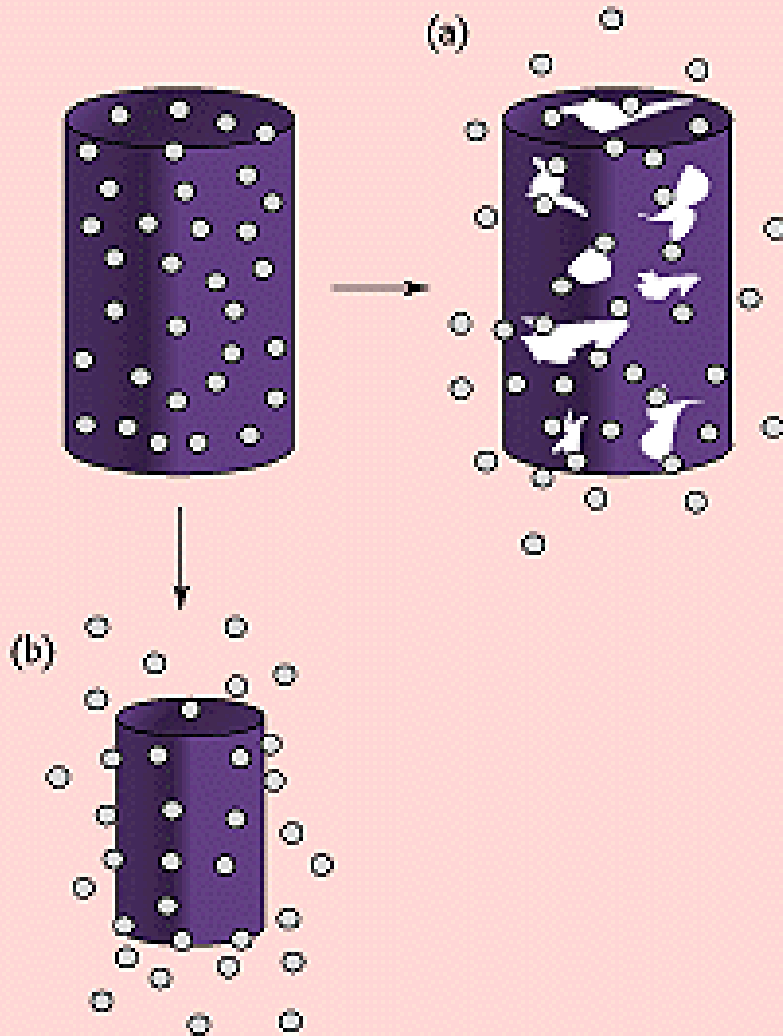
Πλάνο διάβρωσης

- Διάβρωση επιφάνειας (πολυ(ορθο)εστέρες και πολυανιδρίδια):
 - το δείγμα διαβρώνεται από την επιφάνεια,
 - η μείωση της μάζας είναι ταχύτερη από την εισχώρηση νερού στο κυρίως σώμα.
- Διάβρωση κυρίως σώματος (PLA, PGA, PLGA, PCL):
 - διάβρωση συμβαίνει σε όλο το δείγμα,
 - η εισχώρηση του νερού είναι γρηγορότερη από το ρυθμό της διάβρωσης.

Εκφυλισμός πολυμερούς μέσω διάβρωσης



Διαβρώσιμες μεμβράνες ή Μικρο/Νανοσφαιρίδια



(a)

- Σύστημα διάβρωσης κυρίως σώματος

(b)

- Σύστημα επιφανειακής διάβρωσης

Γενικές Τεχνικές Κατασκευής

Molding (δημιουργία μεμβράνης φαρμάκων)

- Molding συμπίεσης
- Molding διάλυσης
- Molding διαλύτη

Molding (συμπίεσης)

- Τα σωματίδια του πολυμερούς και του φαρμάκου αλέθονται σε ένα μέγεθος σωματιδίων εύρους 90 με 150 μm .
- Το μείγμα φαρμάκου/πολυμερούς είναι συμπιεσμένο στα $\sim 30,000$ psi.
- Δημιουργία κάποιων τύπων μεμβράνης.

Molding (melt molding/casting)

- Το πολυμερές θερμαίνεται $\sim 10^{\circ}\text{C}$ πάνω από το σημείο τήξεως (T_m) για να δημιουργηθεί ένα ιξώδες μείγμα.
- Αναμιγνύουμε το φάρμακο στο ιξώδες μείγμα πολυμερούς.
- Σχηματίζεται με injection molding.

Molding (melt molding/casting)

Πλεονεκτήματα

- Περισσότερη ενιαία κατανομή φαρμάκου στο πολυμερές
- Εύρος από πιθανά σχήματα

Μειονεκτήματα

- Θερμική αστάθεια φαρμάκων (απενεργοποίηση με θερμότητα)
- Αλληλεπίδραση φαρμάκου/πολυμερούς σε υψηλές θερμοκρασίες
- Κόστος

Molding (Solvent casting) ⁽¹⁾

- Συν – διάλυση φαρμάκου και πολυμερούς σε έναν οργανικό διαλύτη.
- Το διάλυμα φαρμάκου/πολυμερούς ρέει σε ένα καλούπι που ψύχεται από ξηρό πάγο.
- Αφήνουμε το διαλύτη να εξατμιστεί.
- Δημιουργία μεμβράνης φαρμάκου/πολυμερούς.

Molding (Solvent casting)

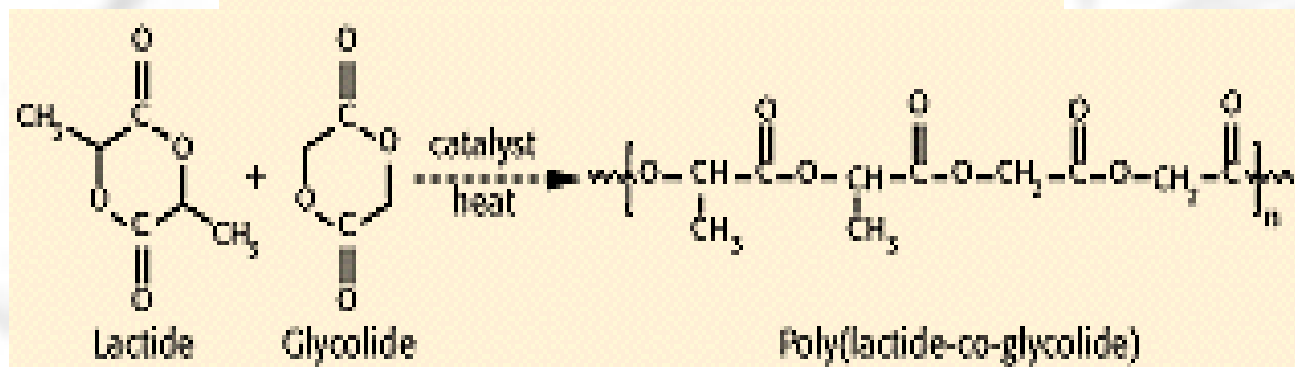
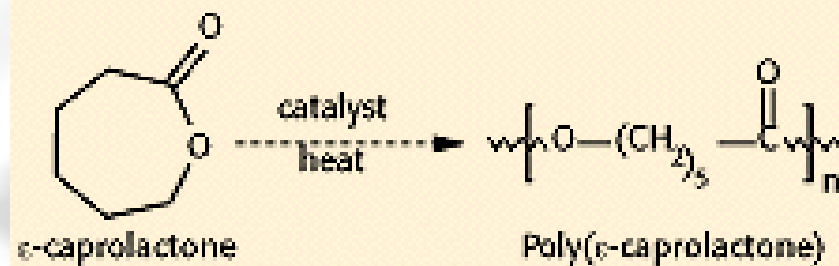
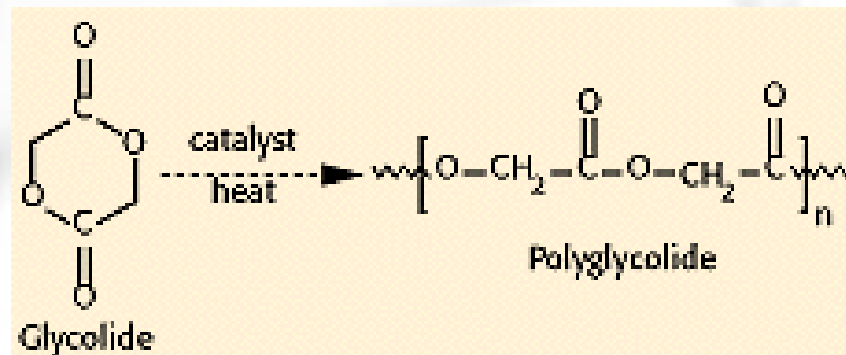
Πλεονεκτήματα

- Απλότητα
- Διεργασίες σε θερμοκρασία δωματίου
- Κατάλληλη για φάρμακα με ευαισθησία στη θερμότητα

Μειονεκτήματα

- Πιθανή μη ομοιόμορφη κατανομή φαρμάκου
- Κατάλληλοι διαλύτες για φάρμακα και πολυμερή
- Εύθραυστο σύστημα
- Παρουσία πόρων που δε χρειάζονται στην μεμβράνη
- Χρήση οργανικών διαλυτών/κατάλοιπα διαλυτών

Πολυεστέρες



Σύγκριση

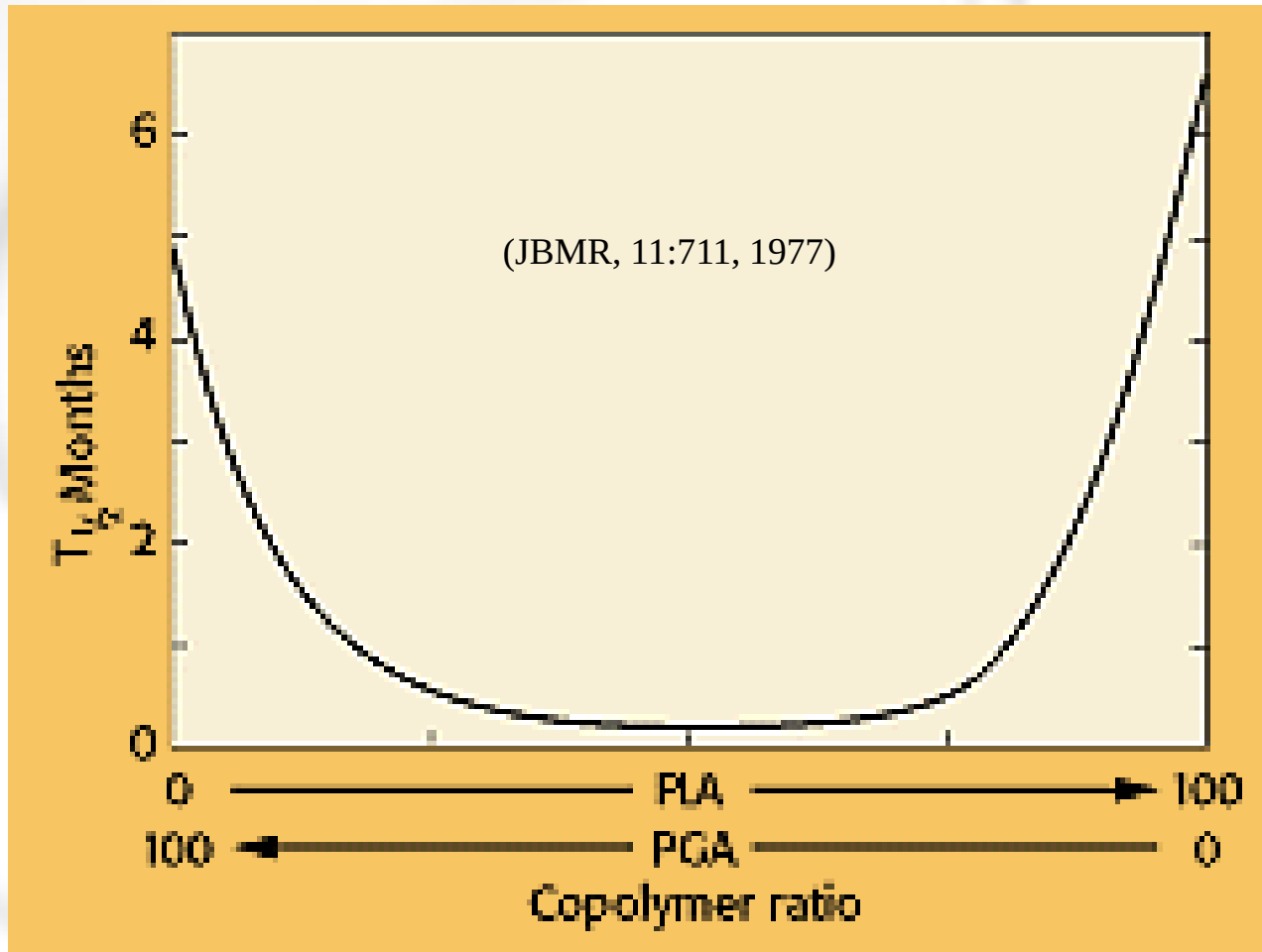
Ιδιότητες	PLA	PS	PVC	PP
Τάση Διαρροής, MPa	49	49	35	35
Επιμήκυνση, %	2.5	2.5	3.0	10
Μέτρο εφελκυσμού, GPa	3.2	3.4	2.6	1.4
Καμπτική αντοχή κατά την αστοχία, MPa	70	80	90	49

Mobley, D. P. Plastics from Microbes. 1994

Παράγοντες που ευνοούν την συμπεριφορά εκφυλισμού

- Χημική δομή και χημική σύσταση
- Κατανομή επαναλαμβανόμενων μονάδων στα πολυμερή
- Μοριακό Βάρος
- Πολυδιασπορά
- Παρουσία μορίων μικρού ΜΒ (μονομερή, олиγομερή, διαλύτες κλπ)
- Παρουσία ιοντικών ομάδων
- Παρουσία ατελειών αλυσίδας
- Παρουσία ασυνήθιστων ομάδων
- Διάταξη κατασκευής
- Μορφολογία (κρυσταλλότητα, παρουσία μικροδομών)
- Μέθοδοι επεξεργασίας και συνθήκες
- Μέθοδοι αποστείρωσης
- Ισχυροποίηση
- Αποθήκευση
- Μέρος εμφύτευσης
- Μόρια που προσροφούνται
- Φυσικοχημικοί παράγοντες (σχήμα, μέγεθος)
- Μηχανισμοί υδρόλυσης (ένζυμα εναντίον νερού)

Poly(lactide-co-glycolide) (PLGA)



Παράγοντες που επιταχύνουν την διάσπαση του πολυμερούς

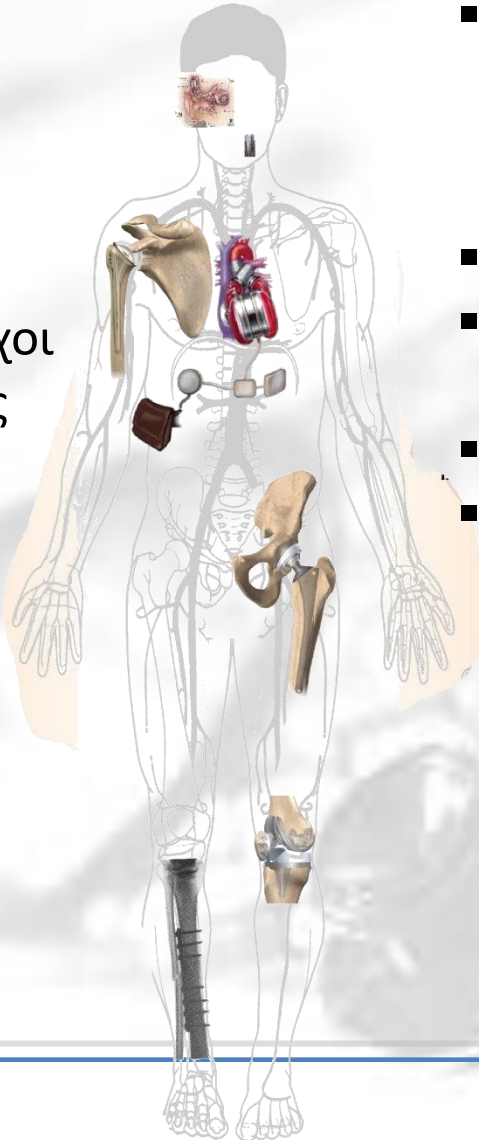
- Περισσότερο υδρόφιλη αλυσίδα
- Περισσότερο υδρόφιλες ομάδες
- Πιο ενεργές ομάδες υδρόλυσης στη βασική αλυσίδα
- Λιγότερη κρυσταλλικότητα
- Περισσότεροι πόροι
- Μικρότερο μέγεθος συσκευής

Μέθοδοι μελέτης της διάσπασης πολυμερών

- Μορφολογικές αλλαγές (αύξηση όγκου, παραμόρφωση, φυσαλίδες)
- Μείωση βάρους
- Αλλαγές στη θερμική συμπεριφορά
 - Differential Scanning Calorimetry (DSC)
- Μοριακές αλλαγές βάρους
 - Εξασθένιση του ιξώδους του διαλύματος
 - Size exclusion chromatography (SEC)
 - Gel permeation chromatography (GPC)
 - MALDI mass spectroscopy
- Αλλαγή στην χημεία
 - Infrared spectroscopy (IR)
 - Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy (NMR)
 - TOF-SIMS

Ιατρικές εφαρμογές βιοδιασπώμενων πολυμερών

- Τραύματα
 - Ραφές
 - Συνδετήρες
 - Clips
 - Συγκολλητικά
 - Χειρουργικοί βρόγχοι
- Ορθοπεδικές συσκευές
 - Ακίδες
 - Μοχλοί
 - Βίδες
 - Ραφές
 - Σύνδεσμοι



- Οδοντικές εφαρμογές
 - Μεμβράνη αναγέννησης ιστού
 - Γεμίσματα κενών μετά από εξαγωγές
- Καρδιοαγγειακές εφαρμογές
- Εντερικές εφαρμογές
 - Δακτύλιοι αναστόμωσης
- Συστήματα παροχής φαρμάκων
- Σχηματισμός ιστών

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. http://www.mitr.p.lodz.pl/bioma/raport/1_radiation_hydrogels.html
7. <http://mtse.unt.edu>
8. <http://www.uib.no/rg/biomaterial/en/research/clinical-studies-of-oral-restorations>
9. <http://biomaterials.org>