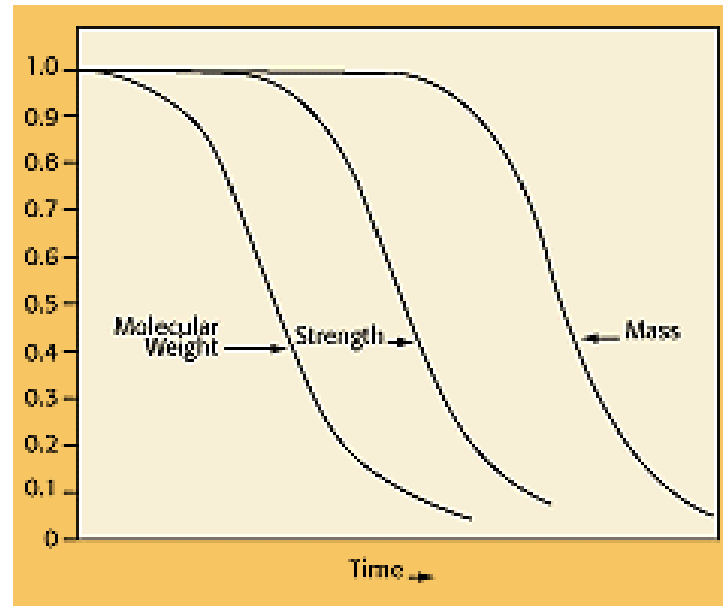


Βιοδιασπώμενα Πολυμερή: χημεία, διάσπαση και εφαρμογές

13

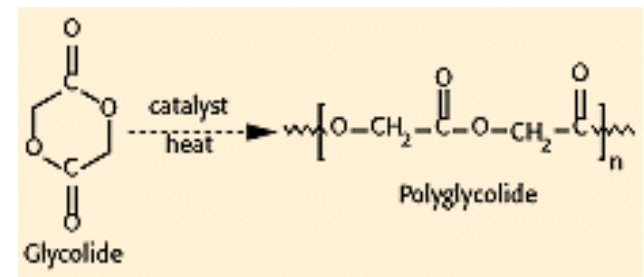


Τι είναι η διάσπαση του πολυμερούς;



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

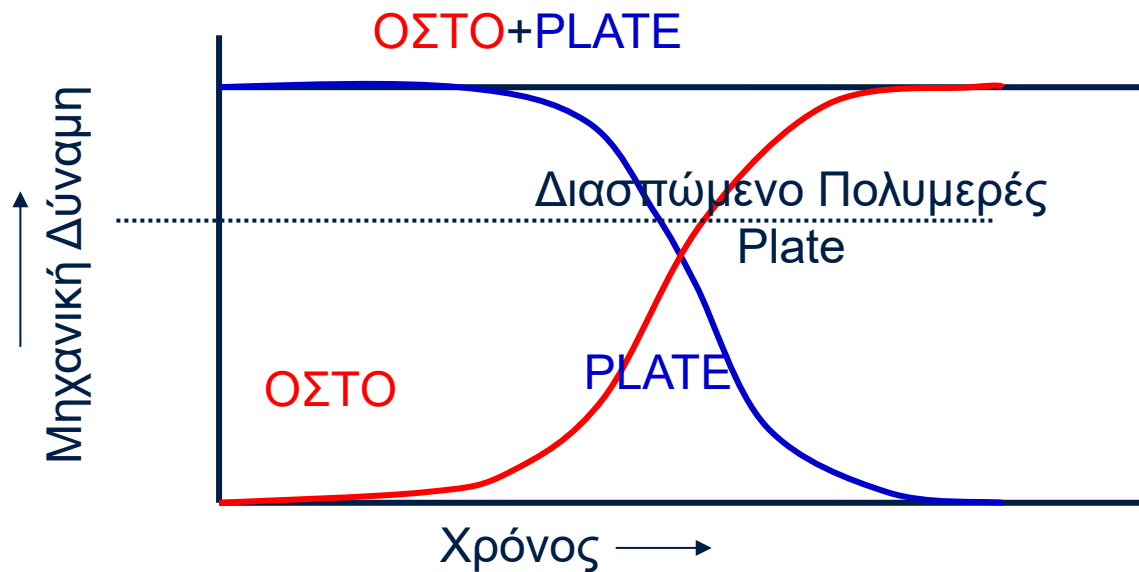
Σε εκείνη την περίοδο η διάσπαση των πολυμερών αντιμετωπίζονταν αρνητικά σαν μια διαδικασία όπου οι ιδιότητες και οι επιδόσεις επιδεινώνονταν με το χρόνο.



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

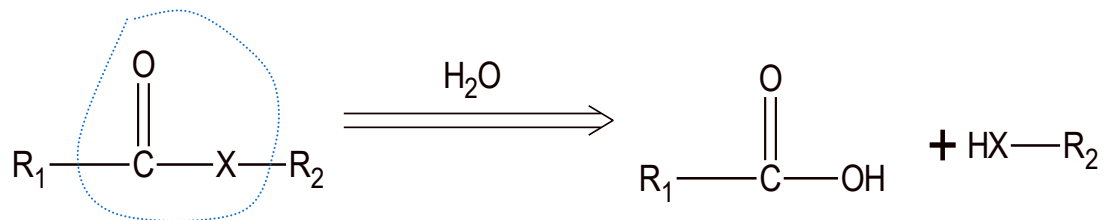


- Δεν χρειάζεται δεύτερη επέμβαση για την αφαίρεσή του.
- Αποφεύγεται το φαινόμενο μη φόρτισης του οστού.
- Προσφέρει τεράστιες δυνατότητες σαν βάση για ελεγχόμενη χορήγηση φαρμάκου.

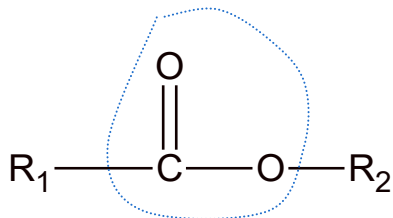


- Καρβονύλιο συνδέεται με $\begin{cases} \text{O} \\ \text{N} \\ \text{S} \end{cases}$

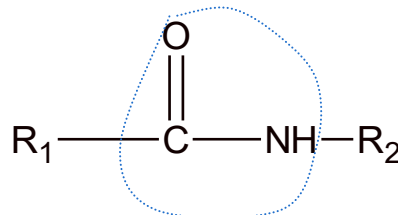
A.



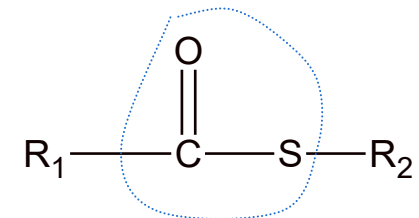
όπου $\text{X} = \text{O}, \text{N}, \text{S}$



Εστέρας

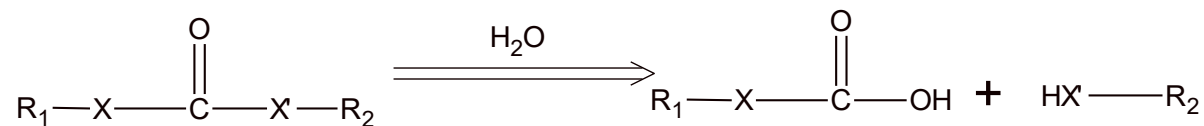


Αμίδιο

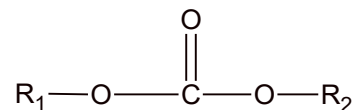


Θειοεστέρας

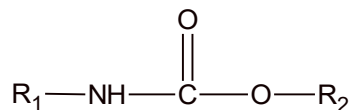
B.



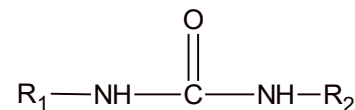
όπου X και X' = O, N, S



Ανθρακικός εστέρας

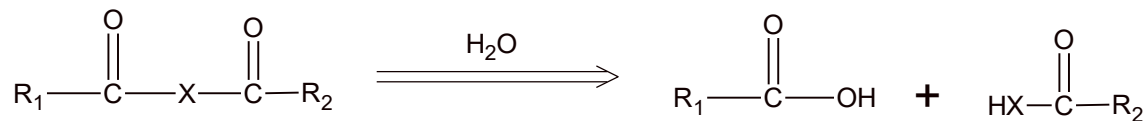


Ουρεθάνη

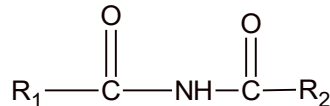


Ουρία

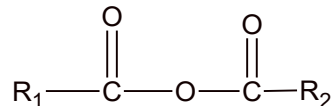
C.



Όπου X και X' = O, N, S

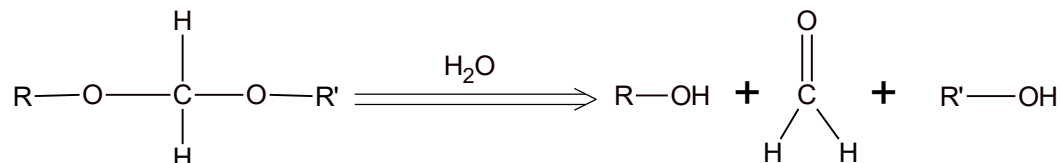


Ιμιδαζόλη

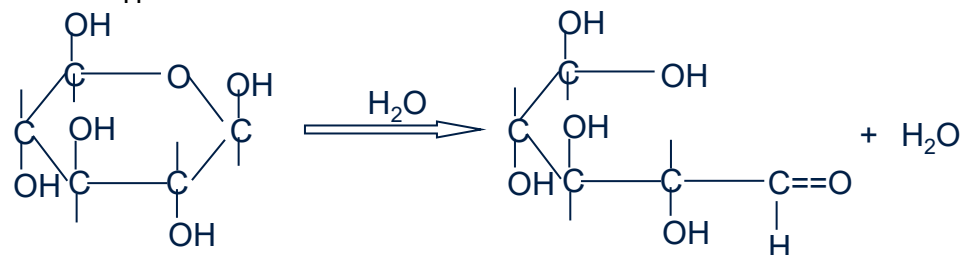


Ανυδρίδιο

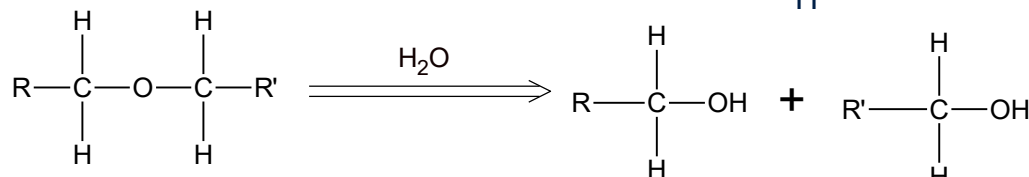
- Ακετικό



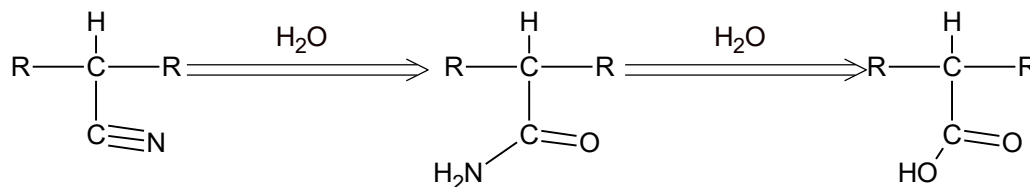
- Ημιακετικό



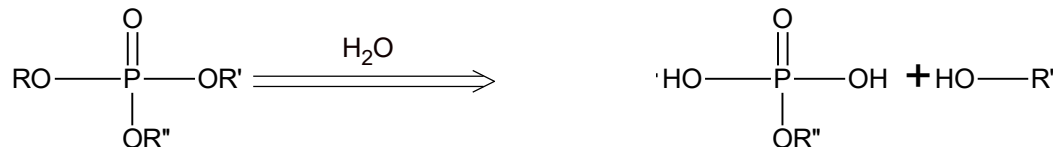
- Αιθέρας



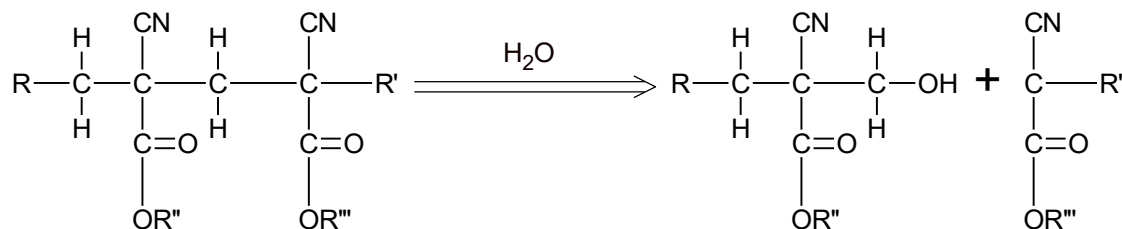
- Νιτρίλια



- Φωσφονικά



- Πολυκυανοακρυλικά



Βιοδιασπώμενα 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 βιοδιασπώμενα πολυμερή, γιατί προτιμούμε τα συνθετικά;

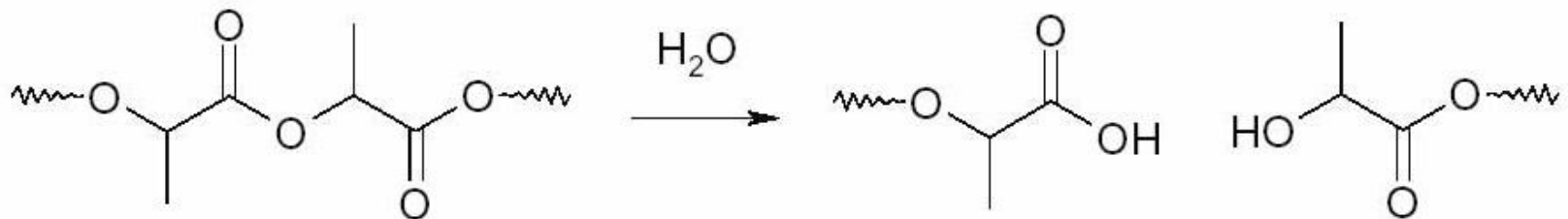


- Προσαρμόσιμες ιδιότητες.
- Προβλέψιμη ομοιομορφία.
- Χωρίς προβλήματα με την ανοσολογία.
- Αξιόπιστη πηγή υλικών.



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:

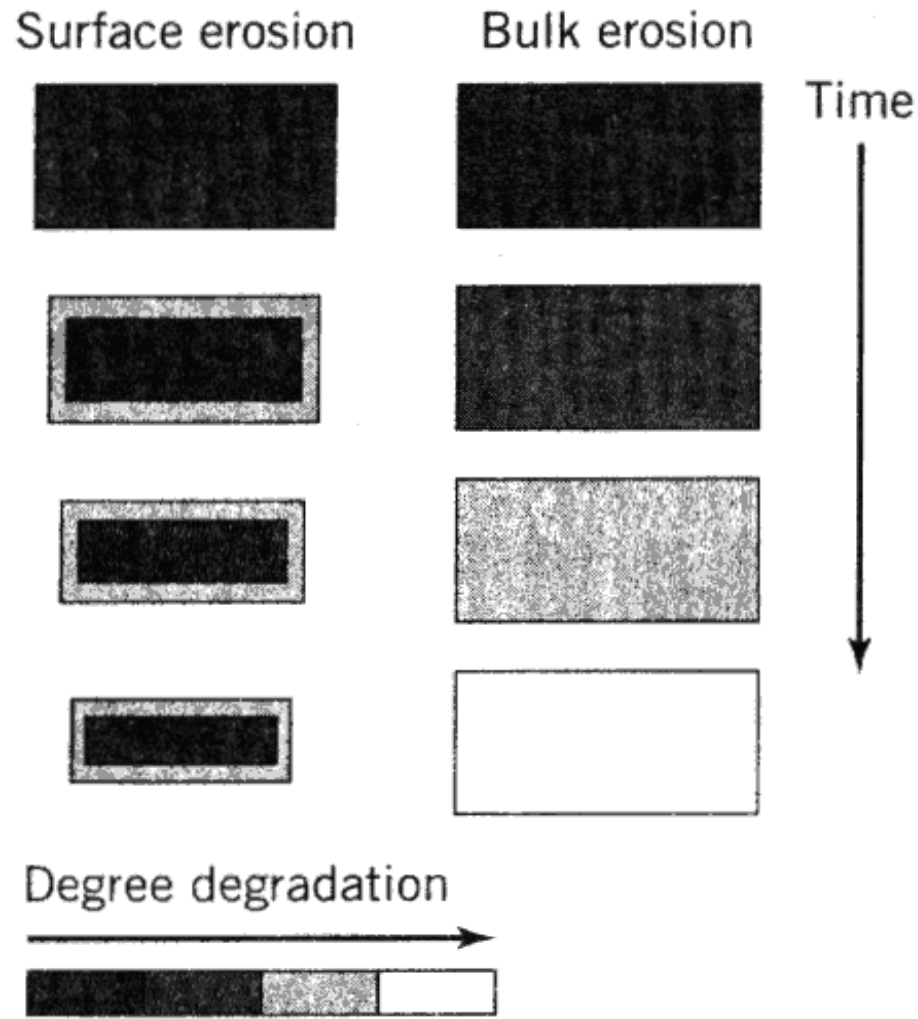


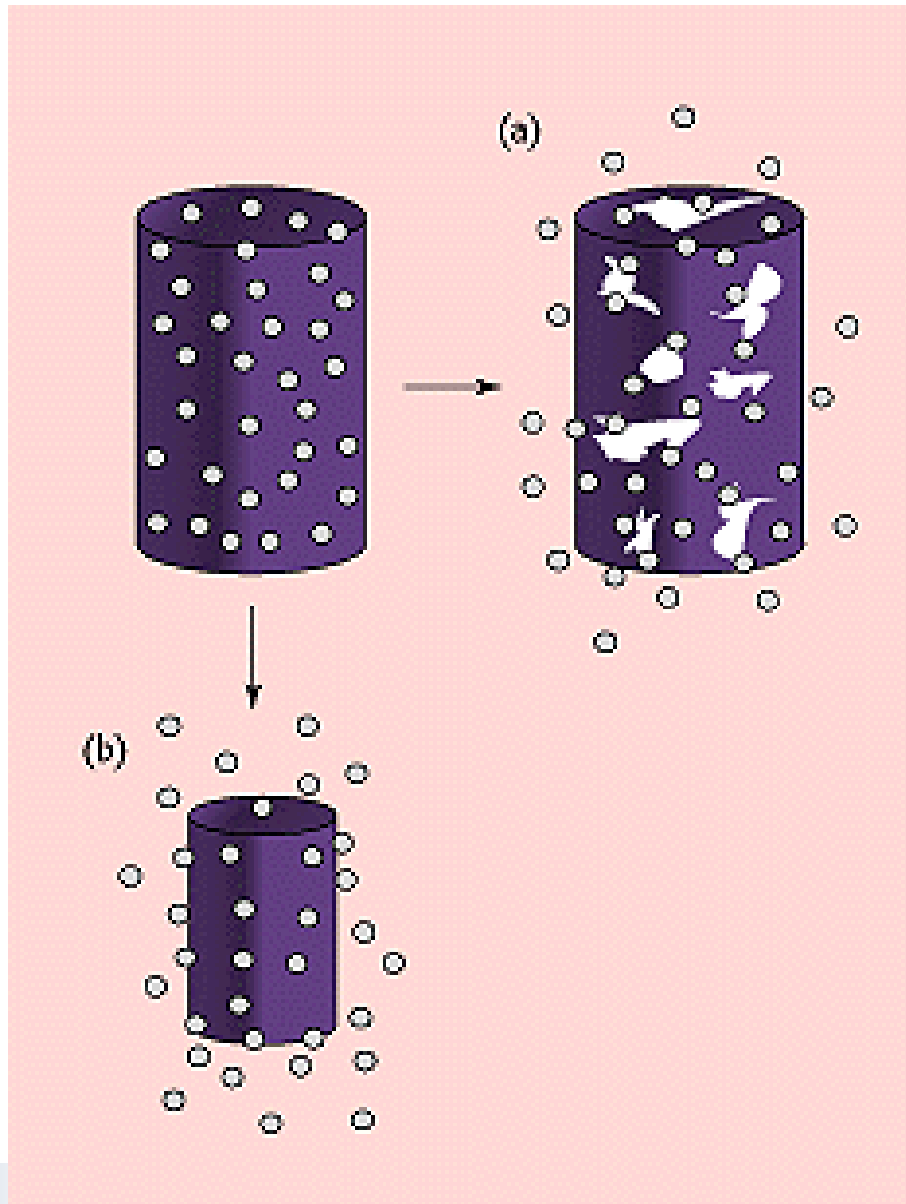
- Απορρόφηση νερού,
- μείωση μηχανικών ιδιοτήτων (δύναμη),
- μείωση μοριακής μάζας,
- μείωση βάρους.



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.





(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)

- 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.

Σύγκριση

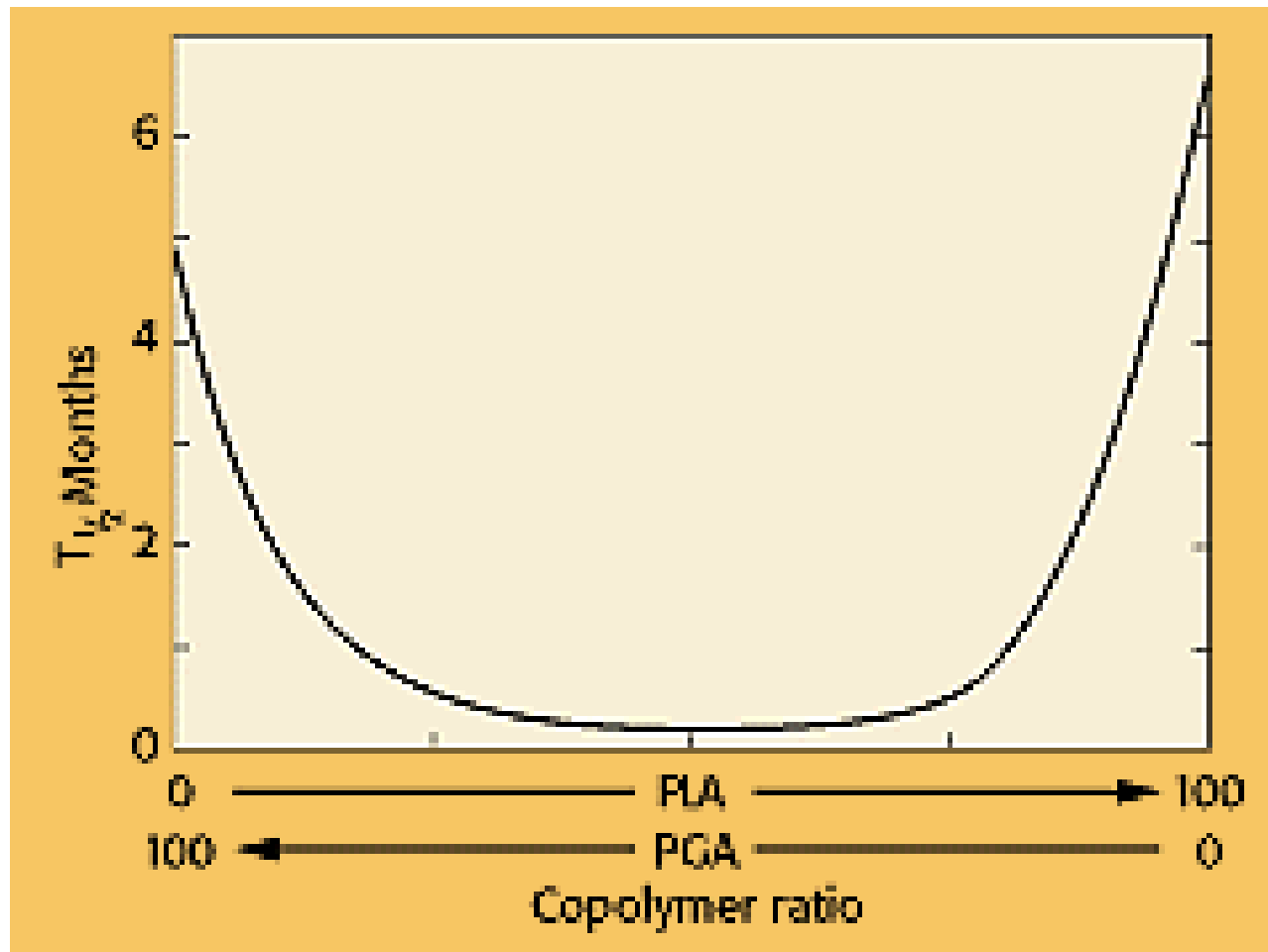


Ιδιότητες	PLA	PS	PVC	PP
Τάση Διαρροής, MPa	49	49	35	35
Επιμήκυνση, %	2.5	2.5	3.0	10
Μέτρο εφελκυσμού, GPa	3.2	3.4	2.6	1.4
Καμπτική αντοχή κατά την αστοχία, MPa	70	80	90	49

- Χημική δομή και χημική σύσταση.
- Κατανομή επαναλαμβανόμενων μονάδων στα πολυμερή.
- Μοριακό Βάρος.
- Πολυδιασπορά.
- Παρουσία μορίων μικρού MB (μονομερή, олиγομερή, διαλύτες κλπ).
- Παρουσία ιοντικών ομάδων.
- Παρουσία ατελειών αλυσίδας.
- Παρουσία ασυνήθιστων ομάδων.
- Διάταξη κατασκευής.
- Μορφολογία (κρυσταλλικότητα, 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)



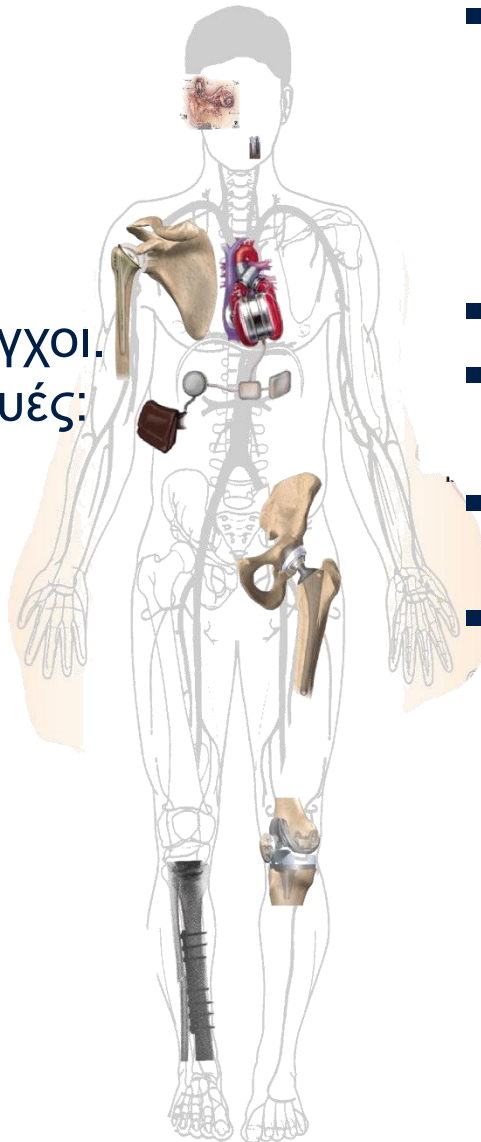
Παράγοντες που επιταχύνουν την διάσπαση του πολυμερούς



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

- Μορφολογικές αλλαγές (αύξηση όγκου, παραμόρφωση, φυσαλίδες).
- Μείωση βάρους.
- Αλλαγές στη θερμική συμπεριφορά.
 - Differential Scanning Calorimetry (DSC).
- Μοριακές αλλαγές βάρους
 - Εξασθένηση 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.

- Τραύματα:
 - Ραφές.
 - Συνδετήρες.
 - Clips.
 - Συγκολλητικά.
 - Χειρουργικοί βρόγχοι.
- Ορθοπαιδικές 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

- J. Park and R.S. Lakes, Biomaterials an Introduction, 3rd Edition, Springer, New York, 2007.
- B.D. Ratner, A.S. Hoffman, Biomaterials Science, 2nd Edition: An Introduction to Materials in Medicine, Elsevier Academic Press, San Diego, 2004.
- Biomaterials, Edited by J.Y. Wang and J.D. Bronzino, CRC Press, Boca Raton, 2007.
- Patric Tresco, Biomaterials course, University of Utah
- Materials Science and Engineering - An Introduction, 4th Ed, WD Callister, Jr.
- http://www.mitr.p.lodz.pl/biomat/raport/1_radiation_hydrogels.html
- <http://mtse.unt.edu>
- <http://www.uib.no/rg/biomaterial/en/research/clinical-studies-of-oral-restorations>
- <http://biomaterials.org>