

# Βιοϋλικά:

## Έρευνα στο Τμήμα Χημικών Μηχανικών

του Ανδρέα Γ. Ανδρεόπουλου

Στο άρθρο αυτό, παρουσιάζονται οι πρόσφατες ερευνητικές προσπάθειες στον τομέα των Βιοϊατρικών πολυμερών, που γίνονται στο Εργαστήριο Ειδικής Χημικής Τεχνολογίας του Τμήματος Χημικών Μηχανικών του ΕΜΠ. Η αποτελεσματική συνεργασία του Τμήματος με άλλα κέντρα αποτελεί ένα παράδειγμα διεπιστημονικής επικοινωνίας με στόχο την έρευνα και ανάπτυξη, που έχει αποφέρει σημαντικό, διεθνώς αναγνωρισμένο έργο, με ταυτόχρονο προσανατολισμό στις εφαρμογές.

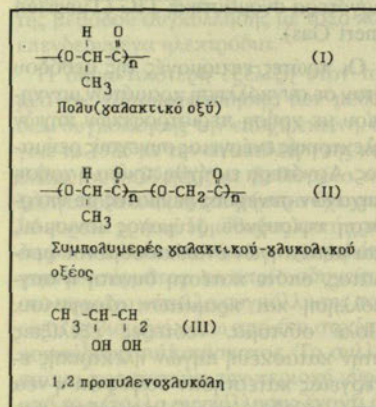
Η έρευνα στις Σχολές Χημικής Μηχανικής, τόσο στην Ελλάδα όσο και στο εξωτερικό, είχε παραδοσιακά κατευθυνση και αναφορά τη Χημική Βιομηχανία. Ήταν φυσικό λοιπόν, να αναγνωρίζεται με αναπτυξιακά πρότυπα που επικρατούσαν κατά εποχές ή ακόμη να παρακολουθεί κλάδους που για τοπικούς λόγους είχαν ακμή σε μια χώρα (π.χ. πετροχημικά, τσιμέντα, υφαντουργία κ.λπ.).

Έτσι, τις πρώτες μεταπολεμικές δεκαετίες, η έρευνα και ανάπτυξη παρομοιάζουν το χαρακτηριστικό των αυτόνομων γνωστικών περιοχών, που προχωρούν σε βάθος μέχρι να προσεγ-

γίσουν τις οριακές τους δυνατότητες. Η πολυπλοκότητα όμως της τεχνολογικής εξέλιξης καθιέρωσε νέους τρόπους προσέγγισης των προβλημάτων, καθιστώντας απαραίτητη τη διεπιστημονική συνεργασία για την ανάπτυξη υλικών και μεθόδων. Η συνεργασία αυτή επιβάλλει τη σύμπραξη τεχνικών κλάδων (χημικοί, μηχανολόγοι, μεταλλειολόγοι μηχανικοί), αλλά και τη συμμετοχή επιστημόνων άλλων κατευθύνσεων (γιατροί, οδοντίατροι, φαρμακοποιοί, βιολόγοι, γεωπόνοι). Στα πιο διακεκριμένα Εκπαιδευτικά Ιδρύματα και Ερευνητικά Ινστιτούτα της Ευρώπης και των ΗΠΑ, αποτελούν κανόνα οι περιπτώσεις τέτοιας μορφής έρευνας.

Στην Έδρα Ειδικής Χημικής Τεχνολογίας του ΕΜΠ, από τα τέλη της δεκαετίας του '60 είχε δοθεί έμφαση στην έρευνα στα πολυμερή. Η προτίμηση αυτή υπαγορεύθηκε από την έξαρση που παρουσίαζε η εφαρμογή των πλαστικών σε διάφορους κλάδους. Εκτός όμως από τις τεχνικές εφαρμογές, ο Καθηγητής της Έδρας Μανώλης Καμπούρης, που ουσιαστικά ξεκίνησε την έρευνα και διδασκαλία των πολυμερών στην Ελλάδα, ασχολήθηκε με τις υγιεινολογικές επιδράσεις διαφόρων προσθέτων σε πολυμερή ευρείας κατανάλωσης. Παρουσίασε διεθνώς πρωτοποριακό ερευνητικό έργο για τη μετανάστευση πλαστικοποιητών από πολυ(χλωριούχο βινύλιο) (PVC) με βάση τα ραδιοσημασμένα μόρια και μελέτησε ακόμη τη συστηματική διακίνηση

των πλαστικοποιητών χρησιμοποιώντας πειραματόζωα.

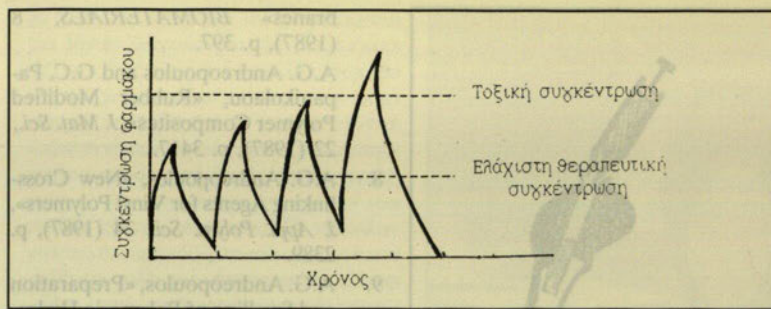


Από τα μέσα της δεκαετίας του '70 έγινε φανερό ότι η ανάπτυξη των πολυμερών θα ακολουθούσε πορεία με έμφαση στα υλικά υψηλής τεχνολογίας. Πράγματι, οι νέες ανάγκες απαιτούσαν πρώτες ύλες με ειδικά χαρακτηριστικά (π.χ. υψηλές μηχανικές και θερμοικές ιδιότητες, αντοχή στα χημικά και τη γήρανση κ.λπ.). Τέτοια προϊόντα υψηλής τεχνολογίας είναι τα σύνθετα υλικά (composite materials), τα βιοϊατρικά (biomedical) και βιοαποικοδομήσιμα (biodegradable) πολυμερή, τα μηχανολογικά πλαστικά (engineering plastics) που χαρακτηρίζονται από πολύ υψηλή προστιθέμενη αξία και μιστικότητα ως προς τη διαδικασία παραγωγής και επεξεργασίας τους. Ακριβώς εξαιτίας των ιδιομορφιών τους, αλλά και λόγω της ποικιλίας των εφαρ-

Ο Α. Ανδρεόπουλος είναι επικ. καθ. στο Τμήμα Χημικών Μηχανικών ΕΜΠ.

Το άρθρο αυτό δημοσιεύτηκε στη Μηνιαία Τεχνική Επιθεώρηση, τεύχος 7, 1992.





Σχ. 1: Συγκέντρωση φαρμάκων στο αίμα κατά την περιοδική χορήγηση σινηθισμένων φαρμακευτικών μορφών.

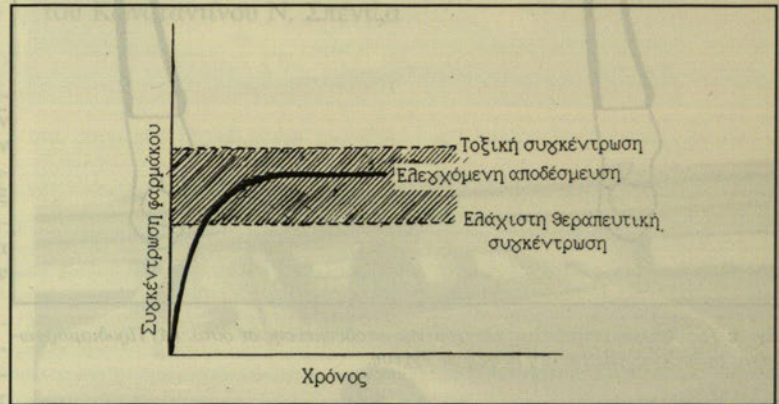
μογών προς τις οποίες απευθύνονται, τα υλικά αυτά νέας γενεάς απαιτούν τη συνεργασία τεχνικών διαφόρων κλάδων και άλλων επιστημόνων για το σχεδιασμό τους.

Στο Εργαστήριο Ειδικής Χημικής Τεχνολογίας έχει γίνει σημαντική έρευνα στα Βιοϊατρικά πολυμερή και ειδικότερα στους τομείς των Οδοντιατρικών πλαστικών και ελαστομερών (dental plastics and elastomers), στο σχεδιασμό εμφυτευμάτων από πολυμερή (polymeric implants), στην παραγωγή και μελέτη πολυμερών για την ελεγχόμενη αποδέσμευση φαρμάκων (polymers as carriers for controlled release of drugs). Στην τελευταία αυτή κατηγορία έχουν εξετασθεί υδροφιλά πλέγματα πολυμερών (hydrogels), καθώς επίσης και μια πολύ ενδιαφέρουσα οικογένεια νέων υλικών, τα βιοαποικοδομήσιμα πολυμερή (biodegradable polymers).

Η βασική φιλοσοφία της ελεγχόμενης αποδέσμευσης φαρμάκων είναι η τοποθέτηση μέσα σε ένα πολυμερές μιας δραστηκής ουσίας, η οποία απελευθερώνεται στον οργανισμό με τον επιθυμητό, σταθερό ρυθμό. Έτσι, η συγκέντρωση μιας δραστηκής ουσίας συναρτήσει του χρόνου στον οργανισμό, που για μια σινηθισμένη λήψη φαρμάκου φαίνεται στο Σχήμα 1, είναι σταθερή όταν η λήψη γίνεται με συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης (Σχήμα 2). Με τον τρόπο αυτό αποφεύγεται να μειωθεί η συγκέντρωση κάτω από το ελάχιστο όριο αποτελεσματικότητας ή να υπερβεί ένα ανώτατο όριο, επάνω από το οποίο το φάρμακο δεν έχει αποτέλεσμα ή ακόμη καθίσταται επικίνδυνο. Παράλληλα, ο ασθενής απαλλάσσεται από την ανάγκη της περιοδικής λήψης ενός φαρμάκου σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Η εφαρμογή των συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης γίνεται σε πολλές περιπτώσεις, ενώ ανάλογες είναι οι φαρμακοτεχνικές μορφές υπό τις οποίες χρησιμοποιούνται. Έτσι, παρά-

γονται δισκία και κόκκοι (tablets and pellets), κύλινδροι διαφόρων διαστάσεων (slabs), σφαιρίδια με διάμετρο περί τα 100-200 μm (nanospheres).



Σχ. 2: Συγκέντρωση φαρμάκων κατά τη χορήγηση συστήματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

Σε ορισμένες περιπτώσεις η χρήση των συστημάτων είναι κρίσιμη για μια θεραπεία (π.χ. χημειοθεραπευτικά που πρέπει να έχουν εντοπισμένη δράση σε ένα όργανο ή αντιβιοτικά κατά της οστεομυελίτιδας, όπου η χορήγηση αντιβιοτικού με άλλους τρόπους δεν είναι εξίσου αποτελεσματική).

Στις περιπτώσεις εκείνες όπου γίνεται τοποθέτηση του εμφυτεύματος με χειρουργική επέμβαση απαιτείται, μετά το πέρας της αποδέσμευσης του φαρμάκου, νέα χειρουργική επέμβαση για την αφαίρεση του πολυμερούς που χρησιμοποιεσε ως φορέας της δραστηκής ουσίας. Προκειμένου να παρακαμφθεί η αδυναμία αυτή έχουν αναπτυχθεί, τα τελευταία χρόνια, πολυμερή που μετά από ορισμένο διάστημα αποικοδομούνται μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό. Η αποικοδόμηση μπορεί να γίνεται με τη βοήθεια ενζύμων ή με μια απλή υδρόλυση, σε κάθε όμως περίπτωση τα προϊόντα της αποσύνθεσης αυτής πρέπει να είναι απολύτως συμβατά με τον οργανισμό.

Τυπικά παραδείγματα βιοαποικοδομήσιμων πολυμερών, κατάλληλων για τη χρήση αυτή είναι τα πολυμερή γαλακτικού οξέος (I), καθώς και τα συμπολυμερή γαλακτικού-γλυκολικού οξέος (II). Τα πολυμερή αυτά, ανάλογα με την κρυσταλλικότητα και το μοριακό βάρος που παρουσιάζουν, έχουν ορισμένο χρόνο ζωής μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό, που κυμαίνεται από λίγες εβδομάδες έως μερικούς μήνες.

Τα προϊόντα αποικοδόμησης είναι τα μονομερή (I) και (II) τα οποία είναι πλήρως βιοσυμβατά.

Η ερευνητική προσπάθεια που γίνεται στο Εργαστήριο Ειδικής Χημικής Τεχνολογίας στο ΕΜΠ, σε στενή συνεργασία με το Φαρμακευτικό Τμήμα του Πανεπιστημίου Αθηνών, με την

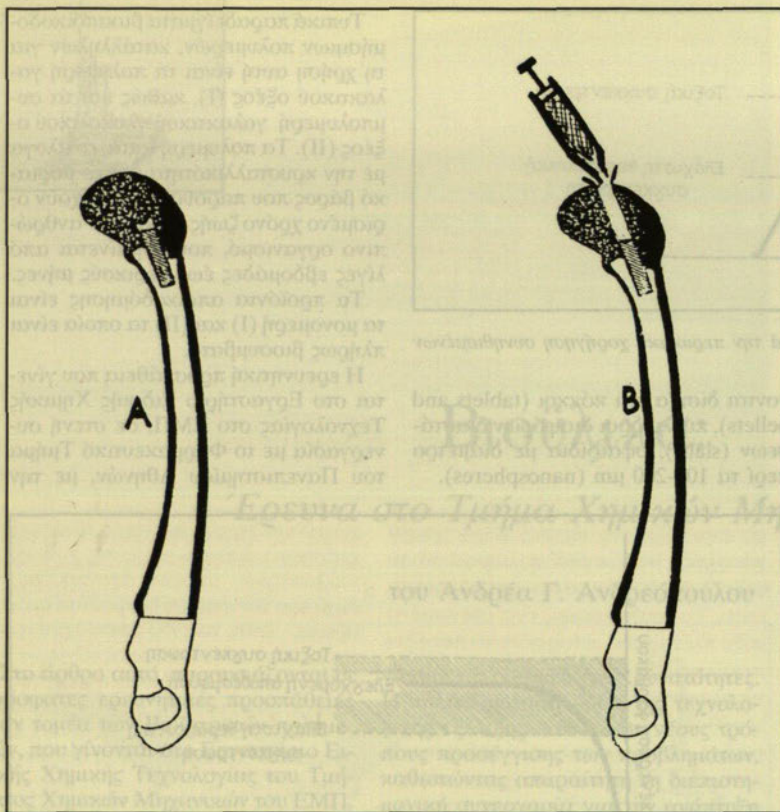
Ορθοπεδική Κλινική του Λαϊκού Νοσοκομείου και με το Εργαστήριο Λοιμώξεων της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, αποσκοπεί στην ανάπτυξη φαρμακοτεχνικών μορφών από βιοαποικοδομήσιμα πολυμερή που να παρουσιάζουν τη δυνατότητα της επί τόπου μορφοποίησης με χύτευση ή με έγχυση.

Έτσι, απλοποιείται η εφαρμογή τους και δεν απαιτείται η διάνοιξη μιας κοιλότητας σύμφωνα με τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά του προδιαμορφωμένου φαρμάκου (Σχήμα 3).

Δεδομένου όμως ότι η θερμοκρασία του υλικού που τοποθετείται δεν πρέπει να υπερβαίνει κάποιο όριο (επειδή μπορεί να προκληθούν βλάβες στον οργανισμό ή αλλοίωση της δραστηκής ουσίας), είναι σημαντικό να επιτυγχάνεται η χαμηλότερη δυνατή θερμοκρασία επεξεργασίας.

Μια τέτοια δυνατότητα παρέχεται με την «πλαστικοποίηση» των πολυμερών πολυ(γαλακτικού οξέος). Προστίθεται δηλαδή μια βιοσυμβατή ρευστή ουσία, όπως η προπυλενογλυκόλη (III), με α-





Σχ. 3: Τοποθέτηση συστήματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης σε οστό. (Α) Προδιαμορφωμένος κύλινδρος, (Β) Ρευστή μορφή με έγχυση.

ποτέλεσμα τη μείωση του σημείου τήξης ή καλύτερα την αύξηση της ρευστότητας σε ήπιες θερμοκρασίες (Σχήμα 4). Έτσι, είναι δυνατή η ευχερέστερη επεξεργασία και χύτευση του μίγματος, το οποίο στη θερμοκρασία των 37 °C στερεοποιείται και σταδιακά σκληρύνεται με την απομάκρυνση του πλαστικοποιητή.

Ένας εναλλακτικός τρόπος που μελετάται αυτή τη στιγμή, είναι η παραγωγή πολυ(γαλακτικού οξέος) χαμηλού μοριακού βάρους, το οποίο θα είναι ένα ιξώδες ρευστό, και μετά την προσθήκη του φαρμάκου και την τοποθέτησή του σε μια κοιλότητα του οργάνισμού να συνεχίζεται ο πολυμερισμός, ώστε το εμφύτευμα να στερεοποιείται.

Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα που έχουν μέχρι στιγμής ληφθεί αλλά και, κυρίως, η σπουδαιότητα της ερευνητικής προσπάθειας που επιχειρείται με τη συνεργασία των κλάδων που παρουσιάστηκαν, αποτελεί ένα παράδειγμα

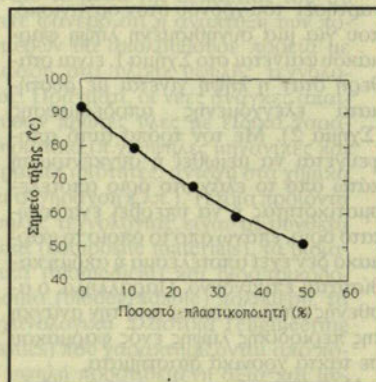
της ανάγκης για διεπιστημονική επικοινωνία και των σοβαρών προοπτικών για ουσιαστική έρευνα και ανάπτυξη που διαγράφονται.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. E.M. Kampouris, *Eur. Polym. J.*, 11 (1975), p. 705.
2. E.M. Kampouris, *Polym. Eng. Sci.*, 16 (1976), p. 59.
3. E.M. Kampouris et al., *Polymer*, 16 (1975), p. 840.
4. A.G. Andreopoulos and G.L. Polyzois, «Migration of Cadmium from Denture base Resins», *J. Mat. Sci. Let.*, 4 (1985), p. 885.
5. A.G. Andreopoulos, G.L. Polyzois and P.P. Demetriou, «Leaching of Cadmium from Acrylic Denture Bases», *J. Mat. Sci. Let.*, 5 (1986), p. 665.
6. A.G. Andreopoulos, «Diffusion Characteristics of Alginate Mem-

branes» *BIOMATERIALS*, 8 (1987), p. 397.

7. A.G. Andreopoulos and G.C. Papanikolaou, «Rubber Modified Polymer Composites», *J. Mat. Sci.*, 22 (1987), p. 3417.
8. A.G. Andreopoulos, «New Cross-linking Agents for Vinyl Polymers», *J. Appl. Polym. Sci.*, 34 (1987), p. 2389.
9. A.G. Andreopoulos, «Preparation and Swelling of Polymeric Hydrogels», *BIOMATERIALS*, 10 (1989), p. 2121.
10. A.G. Andreopoulos, «Properties of Poly (2-hydroxyethyl acrylate) Hydrogels», *BIOMATERIALS*, 10 (1989), p. 101.
11. A.G. Andreopoulos, H.J. Petsalas, I. Mladenov and E. Terlemezyan, «Reinforcing of Acrylic Dental Polymers with Radiopaque Cellulose Fibers» (To appear in *J. Mat. Sci.*).
12. A.G. Andreopoulos, «Preparation of Hydrophilic Polymer Networks by Post Curing Process» (To appear in *JAPS*).
13. H. Jung, A.G. Andreopoulos and J. Economy, «A New Approach to the Design of Surface Treatment for Reinforcing Agents» (Submitted to *Polymers for Advanced Technologies*).
14. A.G. Andreopoulos, «Toxic Additives in Biomedical Polymers», *Chimika Chronika New Series, Special Issue*, Dec. 1986, p. 265.
15. D. Paroussis, H. Petsalas, A. Andreopoulos, G. Vougiouklakis, «Evaluation of Degree of Conversion of Dental Composites by DSC», *COMP'90*, Patras, Aug. 20-24 1990.



Σχ.4: Μεταβολή του σημείου τήξης του πολυ(γαλακτικού) οξέος ως συνάρτηση της περιεκτικότητας σε προπυλενογλυκόλη.