

Lämpöherkät hydrogeelit

Helsingin yliopisto

Matemaattis-luonnontieteellinen tiedekunta

Kemian laitos

Polymeerikemian laboratorio

/Kemian opettajankoulutusyksikkö

Kandidaatintutkielma

11.2.2009

Tekijä: Voitto Jäppinen

Ohjaajat: Sami Hietala ja Maija Aksela

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion		Laitos – Institution	
Matemaattis-luonnontieteellinen tiedekunta		Kemian laitos	
Tekijä – Författare			
Voitto Jäppinen			
Työn nimi – Arbetets titel			
Lämpöherkät hydrogeelit			
Oppiaine – Läroämne			
Kemia			
Työn laji – Arbetets art	Aika – Datum	Sivumäärä – Sidoantal	
Kandidaatin tutkielma	12.2.2009	26	
<p>Hydrogeelit ovat meille tuttuja arkipäiväisistä sovelluksista. Näitä ovat esimerkiksi ruokahyytelöt, istutusgeelit tai lääkeainesovellukset kuten kipugeelit tai hormoonigeelit. Lämpöherkät hydrogeelit voivat toimia tulevaisuudessa monissa sovelluksissa, joiden merkitystä ja mahdollisuuksia emme voi vielä tietää.</p> <p>Tässä tutkielmassa perehdytään keskeisiin lämpöherkkiin hydrogeeleihin ja käsitellään niitä koskevia käsitteitä ja sovelluksia lääkkeenkuljetuksessa ja kudosteknologiassa, sekä perehdytään lämpöherkkien hydrogeelien ominaisuuksien muokkaamiseen.</p> <p>Työssä esitellään ruuanvalmistuksessa keskeiset lämpöherkkiä hydrogeelejä muodostavat biopolymeerit ja niiden koostumus. Synteettisistä polymeereistä työssä käsitellään, poly(N-isopropyyliakryyliamidi) eli PNIPAAm ja sen johdannaiset, PEO/PPO eli polyetylenioksidin ja polypropyleenioksidin kopolymeerejä ja niiden johdannaisia sekä (PEG–PLGA–PEG) eli polyetylenioksidin ja poly(lactidi-ko-glykolidin)- kopolymeerit.</p>			
Avainsanat – Nyckelord			
Hydrogeeli, Polymeeri, Lämpöherkkä, PNIPAAm, PEO–PLGA–PEO, PEO/PPO			
Säilytyspaikka – Förvaringställe			
Kemian opetuksen keskus			

Lyhenneluettelo

PNIPAAm= Poly(N-isopropyliakryyliamidi)

NMR= Nuclear Magnetic Resonance

DSC= Differential Scanning Calorimeter

PLGA= polylaktidi-ko-glykolihapo

LCST= lower critical solution temperature

PEO= Polyetylenioksidi

PPO= Poly(propyleenioksidi)

<i>Johdanto</i>	1
<i>2. Hydrogeeleihin liittyviä käsitteitä</i>	2
2.1 Polymeerit	2
2.2 Hydrogeeli	7
2.3 Vesi hydrogeelissä	9
2.4 Lämpöherkkyys	9
<i>3. Lämpöherkät hydrogeelit</i>	10
3.1 Luonnon hydrogeelit.....	10
3.2 Synteettiset hydrogeelit	11
3.2.1 PNIPAAm	11
3.2.2 PEO/PPO	13
3.2.3 PEO–PLGA–PEO.....	14
3.3 Hydrogeelien käyttö.....	15
3.3.1 Lääkkeen kuljetus	16
3.3.2 Kudosteknologia	18
<i>3.4 Hydrogeelien tutkimus ja valmistus</i>	22
3.4.1 Tutkimus	22
3.4.2 Valmistus.....	23
<i>4. Yhteenveto</i>	24
<i>Lähteet</i>	25

Johdanto

”Polymeerit ovat osa jokapäiväistä elämäämme. Lisäksi on teknistyneiden yhteiskuntien lukuisilla erikoisaloilla alati kasvava joukko erikoissovelluksia, joissa polymeereihin perustuvat materiaaliratkaisut ovat keskeisessä asemassa ja monesti jopa korvaamattomia.” (Lindberg 1986)

Hydrogeelit ovat meille tuttuja arkipäiväisistä sovelluksista. Näitä ovat esimerkiksi ruokahyytelöt, istutusgeelit tai kipugeelit. Hydrogeeli voivat toimia tulevaisuudessa monissa kemiallisissa, lääketieteellisissä ja biokemiallisissa sovelluksissa kuten lääkkeiden kuljettajina, biomateriaaleina, mikroreaktoreina, kemiallisina tai biokemiallisina sensoreina sekä lukuisina muina sovelluksina joiden merkitystä ja mahdollisuuksia emme voi vielä tietää. (Satish 2005)

Tässä tutkielmassa käsitelen lämpöherkkiin hydrogeeleihin liittyviä peruskäsitteitä kappaleessa 2. Keskeisimmät käsitteet ovat polymeeri, hydrogeeli ja lämpöherkkyys. Polymeereistä käsitelen niiden rakenteiden luokittelua, rakennetta ja yleisiä valmistustapoja.

Kolmannessa kappaleessa esittelen keskeiset ruuanvalmistuksessa käytettävät hydrogeelejä muodostavat polymeerit, keskeiset synteettiset lämpöherkkiä hydrogeelejä muodostavat polymeerit. Kappaleessa 3.3 käsitelen hydrogeelien käyttöä pääasiassa lääkkeen kuljettajina ja kudosteknologiassa. Lisäksi käsitelen lämpöherkkien hydrogeelien mahdollisuuksia ja keskeisiä tutkimusaloja. Kappaleessa 3.4 käsitelen keskeisiä hydrogeelien tutkimukseen käytettyjä menetelmiä ja eri valmistustapoja, joilla voidaan vaikuttaa lämpöherkän hydrogeelin ominaisuuksiin.

2. Hydrogeeleihin liittyviä käsitteitä

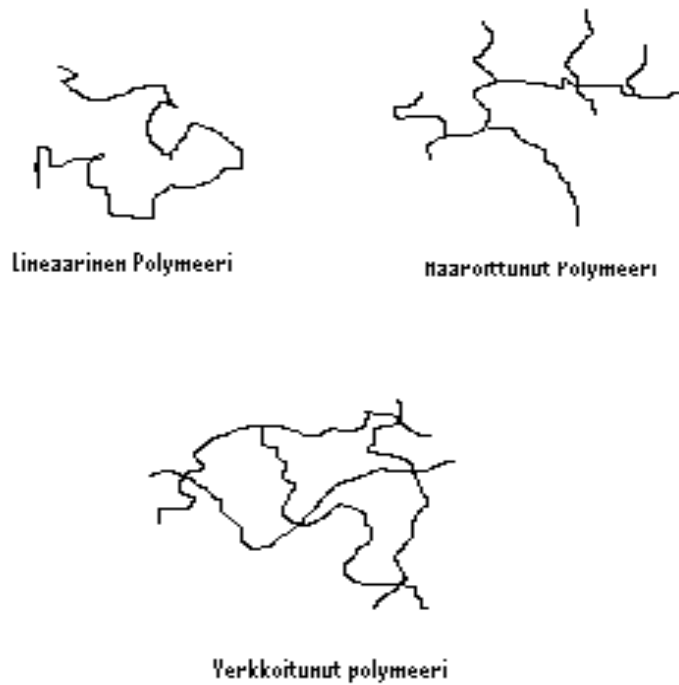
2.1 Polymeerit

Polymeerit ovat suuria molekyyliä, jotka koostuvat monesta kemiallisin sidoksin toisiinsa liittyneestä pienimolekyyllisestä rakenneyksiköstä, monomeerista. Monomeerit voivat olla joko orgaanisia tai epäorgaanisia yhdisteitä. (Lindberg 1986)

Kahden monomeerin rakenneyksikköä kutsutaan dimeeriksi, kolmen monomeerin rakenneyksikköä trimeeriksi ja niin edelleen. Kaikkia alle kymmenen monomeerin yksiköitä kutsutaan oligomeereiksi. Polymeeriksi kutsutaan yleensä vähintään 50 monomeerin rakenneyksikköä. (Campbell 2000)

Polymeerit voidaan jakaa luonnon polymeereihin eli biopolymeereihin ja synteettisiin polymeereihin. Edelleen polymeerit voidaan jakaa orgaanisiin ja epäorgaanisiin polymeereihin riippuen niiden rakenteesta. Biopolymeerejä ovat esimerkiksi gelatiini, tärkkelys, proteiinit, selluloosa ja DNA. Muuttamalla biopolymeerin sidoksia tai ryhmiä saadaan nk. muunnettuja polymeerejä. Synteettisiä orgaanisia polymeerejä ovat esimerkiksi polyeteeni, polyvinyylidikloridi ja polypropeeni. Silikonit eli polysiloksaanit ovat epäorgaanisia synteettisiä polymeerejä. (Campbell 2000)

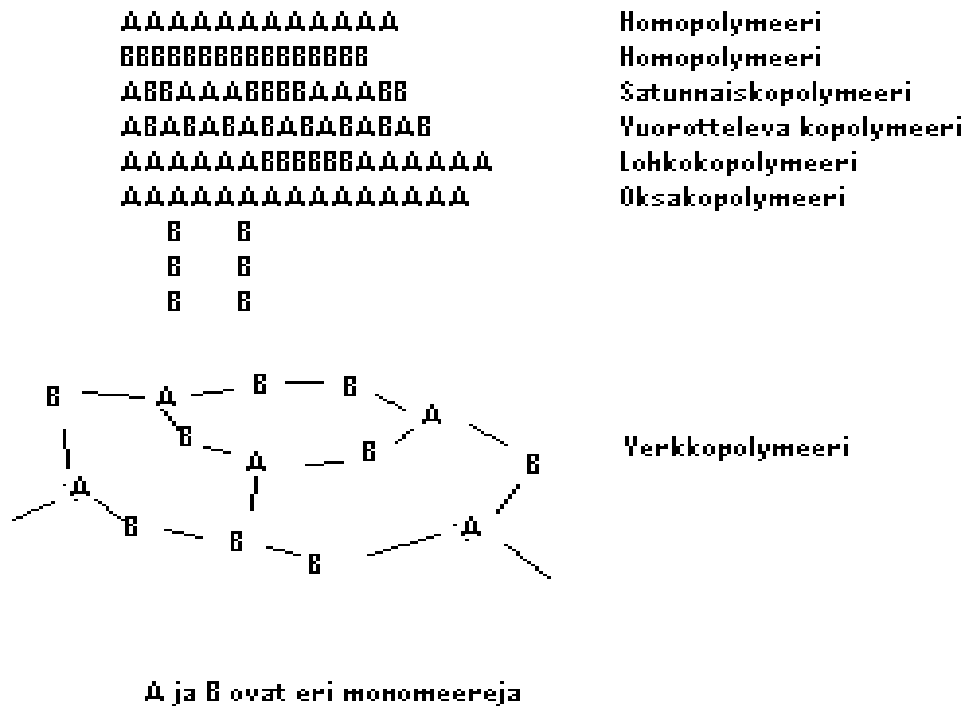
Polymeerit voidaan myös jakaa rakenteensa mukaan lineaarisiksi, haaroittuneiksi tai verkkoutuneiksi polymeereiksi. (Kuva 1) Polymeerit voidaan jakaa sisältämiensä eri monomeerien lukumäärän mukaan homo- tai kopolymeereiksi. Homopolymeeri sisältää vain yhdenlaisia monomeerejä. Kopolymeeri sen sijaan voi koostua kahdesta tai useammasta erilaisesta monomeeristä.



Kuva 1. Polymeerien rakenne

Kopolymeerit voidaan jakaa monomeerien sijoittumistapojen mukaan satunnaispolymeereihin, vuorotteleviin kopolymeereihin, lohkopolymeereihin, oksapolymeereihin ja verkkopolymeereihin. Satunnaispolymeerissä erilaiset monomeerit vuorottelevat satunnaisesti. Vuorottelevassa polymeerissä kaksi monomeeriä vuorottelevat säännöllisesti. Lohkopolymeerissä eri monomeereistä muodostuneet homo-oligomeerit tai homopolymeerit liittyvät yhteen. Oksapolymeeri koostuu yhden monomeerilajin muodostamasta ketjusta, johon on liittynyt toisesta monomeeristä muodostuneita oksia.

Verkkopolymeerit ovat kahdesta tai useammasta erilaisesta monomeeristä muodostuneita verkkomaisia rakenteita. (Kuva 2.) (Campbell 2000)

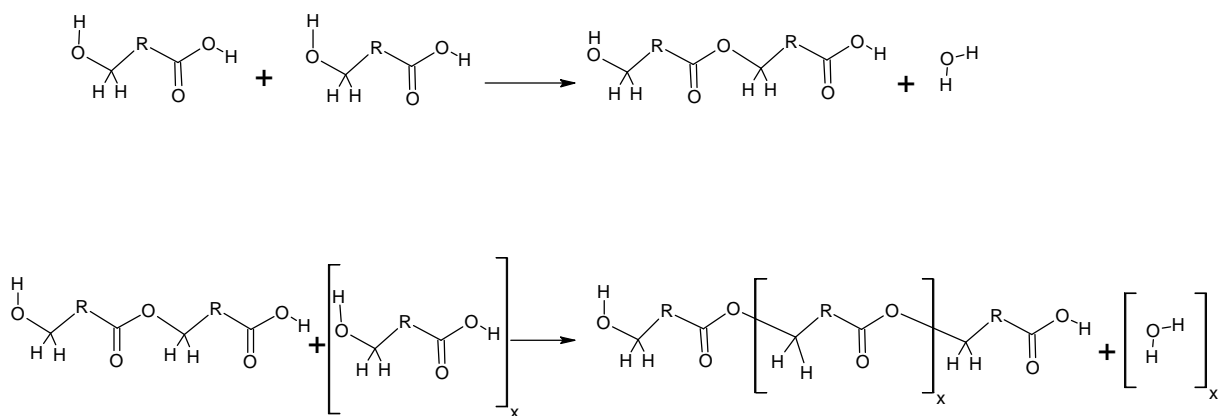


Kuva 2. Erilaisten kopolymerien rakenteita

Synteettiset polymeerit voidaan jakaa myös valmistustapansa mukaan. Valmistustavat voidaan pääsääntöisesti jakaa askelpolymerointiin eli pökykondensaatioon ja ketjupolymerointiin eli additiopolymerointiin.

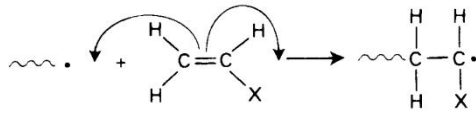
Askelpolymeroinnissa yhdentyyppiset monomeerit, joilla on useampi funktionaalisuus, reagoivat keskenään samalla lohkaisten pienimolekyylisen sivutuotteen. Hyvänä esimerkkinä käy esterisidoksen muodostuminen, kun samassa monomeerissä on sekä happo että alkoholifunktio. Esterisidoksen muodostuessa lohkeava yhdiste on vesi. (Cambell 2000) (kuva 3.)

Ketjupolymerointi on kolmevaiheinen reaktio. Ensimmäisessä vaiheessa eli initiaatioissa initiaattori reagoi yksittäisen monomeerin kanssa muodostaen monomeeriradikaalin. Toisessa vaiheessa eli propagaatioissa monomeeriradikaali reagoi toisen monomeerin kanssa muodostaen dimeeriradikaalin, propagaatio toistuu kunnes kolmas vaihe eli terminaatio tapahtuu eli ketjun kasvu loppuu. Propagaatio voi edetä radikaalikaaliadditiona, koordinaatioadditiona, kationisena- tai anionisena-additiona. (Kuva 4) Terminaatio tapahtuu yleensä reagoivien monomeerien loppuessa tai ketjun menettäessä kykynsä reagoida edelleen jostakin muusta syystä, kuten epäpuhtauden takia. (Cambell 2000)

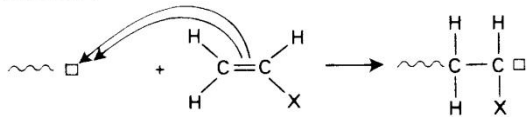


Kuva 3. Esimerkki askelpolymeroitumis-reaktiosta.

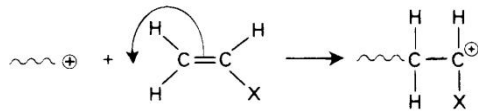
Radical addition



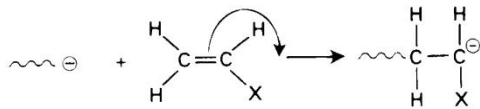
Coordination



Cationic addition



Anionic addition



Kuva 4. Esitys propagaatitavoista erilaisissa additiopolymeraatioissa. Nuolet kuvaavat elektronitiheyden siirtymistä. · Kuvaaa paritonta elektronia ja vapaata paikkaa elektroniparille. (Cambell 2000, 98)

2.2 Hydrogeeli

Geeli koostuu yleensä kahdesta komponentista, joista toinen on pysyvän ja liukenemattoman kolmiulotteisen rakenteen omaava aine ja toinen väliaine. Väliaine on usein suhteellisen pienimolekyylinen neste. Väliaine voi olla esimerkiksi vesi, orgaaninen yhdiste tai erikoistapauksessa ilma. Geelistä jonka väliaine on vesi, käytetään nimitystä hydrogeeli. Jotta hydrogeeli voisi muodostua, tulee pysyvän veteen liukenemattoman verkkorakenteen olla ainakin osittain vesihakuinen. Mikäli väliaine on orgaaninen yhdiste, käytämme termiä organogeeli. Kun väliaineena on ilma, kutsutaan geeliä aerogeeliksi. Erityisryhmänä organogeelisiin kuuluvat geelit joiden väliaine on alkoholi, näistä voidaan käyttää termiä alkogeeli. (Campbell 2000)

Hydrogeelille löytyy monia toisistaan poikkeavia määritelmiä, joista yksikään ei kata kaikkia hydrogeelejä. Määritelmän luominen on vaikeaa hydrogeelien moninaisten ominaisuuksien takia ja monien eri sovellusalojen takia. Esimerkiksi Kinam Park kumppaneineen käyttää määritelmää jonka mukaan geelin polymeerirakenne on liukenematon. Alan Hoffman taas sisällyttää hitaasti liukenevista polymeereistä muodostuneet geelit myös omaan määritelmäänsä.

Byeongmoonin mukaan hydrogeelit ovat erityinen polymeerien luokka, jotka kykenevät imemään itseensä merkittäviä määriä vettä samalla säilyttäen rakenteensa. (Byeongmoon 2002)

Hydrogeelit ovat vaikeasti määriteltävissä, koska geelillä on sekä nesteen että kiinteän aineen ominaisuuksia. Voidaan kuitenkin sanoa, että niillä on jonkin asteinen rakenteellinen yhtenäisyys, eivätkä ne virtaa merkittävästi poistettaessa astiastansa. (Satish 2005)

Hydrogeeli on aine, joka ylimäärässä vettä kykenee paisumaan nopeasti ja säilyttämään suuria määriä vettä rakenteessaan. Materiaali ei liukene veteen, vaan säilyttää rakenteensa. Yleensä hydrogeelit muodostuvat hydrofiilisistä polymeereistä, jotka ovat sitoutuneet toisiinsa kemiallisilla sidoksilla tai muilla koheesivoimilla, kuten vetysidoksin, ionisella tai hydrofobisella vuorovaikutuksella. (Kinam 1993)

Hydrogeeleissä kiinteä komponentti koostuu usein polymeeriketjuista tai niiden muodostamasta verkosta, joka kykenee absorboimaan itseensä huomattavan määrän vettä. Jotta tämä on mahdollista, tulee polymeeriketjun tai osan siitä olla hydrofiilinen eli vesihakuinen. Hydrogeelit kykenevät absorboimaan itseensä noin 0.2-1000 kertaa polymeerirakenteensa kuivapainon verran vettä. (Hoffman 2001)

Mikäli polymeerirakenne on kovalenttisesti sitoutunut, kutsutaan geeliä pysyväksi geeliksi tai kemialliseksi geeliksi. Mikäli polymeerirakennetta sitovat vetysidokset, ionisidokset tai hydrofobiset voimat, kutsutaan geeliä fysikaaliseksi geeliksi. Fysikaalinen geeli voi liueta ylimäärässä liuotinta tai olosuhteiden muuttuessa. (Hoffman 2001)

Fysikaaliset hydrogeelit ovat tyypillisesti rakenteeltaan homogeenisiä. Kemialliset hydrogeelit eivät ole välttämättä homogeenisiä vaan sisältävät voimakkaasti sitoutuneita ja vähän vettä absorboineita alueita sekä vähän sitoutuneita ja paljon vettä absorboineita alueita. (Hoffman 2001)

Liuetessaan hydrogeeli voi muodostaa mikrogeelejä, eli pieniä geelipartikkeleja. Mikrogeelien koko yleensä vaihtelee muutamasta mikrometristä kymmenesosanometriin. (Satish 2005)

2.3 Vesi hydrogeelissä

Kuivan hydrogeelin aloittaessa absorboimaan vettä, hydratoituvat kaikkein polaarisisimmät eli hydrofiilisimmät ryhmät. Tätä vettä kutsutaan primäärisesti sitoutuneeksi vedeksi. Hydrofiilisimpien ryhmien hydratoituessa rakenne turpoaa ja paljastaa myös hydrofobiset ryhmät, jotka edelleen vuorovaikuttavat vesimolekyylien kanssa. Tätä hydrofobisesti sitoutunutta vettä kutsutaan sekundäärisesti sitoutuneeksi vedeksi. Näitä kutsutaan yhteisesti kokonaissidos vedeksi. Tämän lisäksi polymeeriverkko imee itseensä lisää vettä, johtuen osmoottisesta voimasta kunnes geeli saavuttaa tasapainon kovalenttisten- tai fysikaalisten sidosvoimien kanssa. Tätä vettä kutsutaan vapaaksi vedeksi. Oletetaan että vapaa vesi täyttää kaiken tilan polymeeriketjujen välissä ja muodostaa huokosia geeliin. (Hoffman 2001)

2.4 Lämpöherkkyys

Geelin lämpöherkkyydellä tarkoitetaan geelin taipumusta muuttaa ominaisuuksiaan, toimintaansa tai olomuotoaan lämpötilan muuttuessa. Lämpötilariippuvaisia ominaisuuksia voivat olla esimerkiksi transmittanssi, optinen tiheys ja liukoisuus. Lämpötilariippuvaisia rakenneominaisuuksia ovat esimerkiksi faasin muutokset ja keriytyminen sekä misellien tai mikrokeelien muodostaminen. Lämpötilariippuvaisia toiminnallisuuden muutoksia ovat esimerkiksi mekaaniset ominaisuudet tai geelin kyky sulkea sisäänsä toisia molekyylejä tai vapauttaa niitä. (Ivaylo 2007)

Geeli voi olla myös herkkä muille ympäristön ominaisuuksille, kuten pH:n tai paineen muutokselle, valolle tai liuottimen laadulle. (Ivaylo 2007) Tässä tutkielmassa ei kuitenkaan käsitellä näitä ominaisuuksia, vaikka lämpöherkillä geeleillä voi olla myös näitä ominaisuuksia.

3. Lämpöherkät hydrogeelit

3.1 Luonnon hydrogeelit

Luonnon hydrogeelit ovat biopolymeerien muodostamia hydrogeelejä. Biopolymeerejä joita käytetään hydrogeelien valmistukseen, ovat esimerkiksi gelatiini/kollageeni, agaroozi/ agaropektiini ja pektiini. Myös joitakin biopolymeerien johdannaisia käytetään hydrogeelien valmistukseen. (Byeongmoon 2001)

Suurin osa mainituista luonnonpolymeereistä muodostaa liuoksen lämmitettäessä ja geelifaasin lämpötilaa laskettaessa. Kuitenkin jotkin selluloosan johdannaiset muodostavat geelifaasin lämpötilaa nostettaessa. Selluloosa ei ole veteen liukeneva, mutta lisättäessä polymeeriketjun hydrofiilisiä osia tulee selluloosajohdannaisesta paremmin veteen liukeneva. Kun selluloosajohdannaisella on optimaalinen suhde hydrofiilisiä ja hydrofobisia osia on geelin muodostuminen mahdollista. Tällaisia johdannaisia ovat esimerkiksi metyyliiselluloosa ja hydroksipropyyliselluloosa. (Byeongmoon 2001)

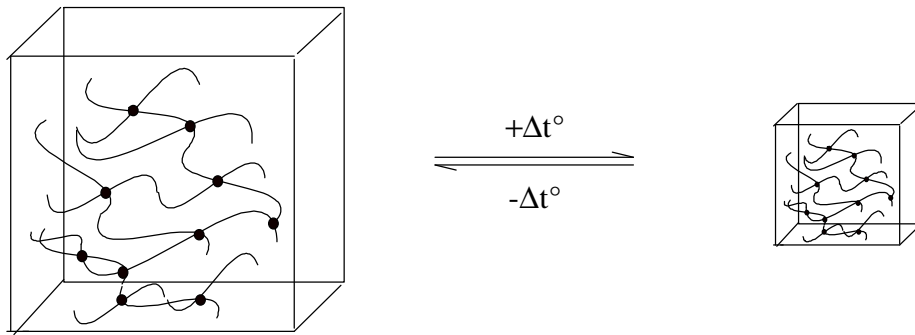
Kollageeni on tukikudoksissa esiintyvä polymeeri. Kollageenia on mm. jänteissä, ihossa, rustoissa ja luissa. (Galenos 2008) Gelatiini eli liivate on valmistettu kollageenista ja se koostuu osittain hydrolysoituneesta kollageenista, joka koostuu pääosin proliinista, glysiinistä ja hydroksiproliinista. Gelatiini muodostaa geelifaasin lämpötilaa laskettaessa. (Byeongmoon 2001)

Agarosi ja agaropektiini ovat biopolymeerejä jotka eristetään punaleivistä. Agar-agar on agarosin ja agaropektiinin seoksen kaupan nimi. Agar-agaria käytetään ruuan valmistuksessa ja bakteerien viljelyalustoissa. (Byeongmoon 2001)

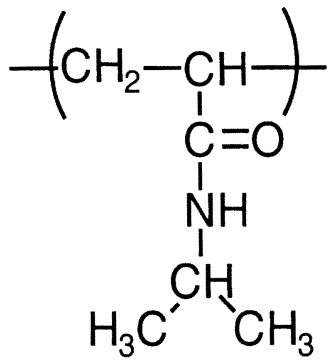
3.2 Synteettiset hydrogeelit

3.2.1 PNIPAAm

Poly(N-isopropyyliakryyliamidi) eli PNIPAAm ja sen kopolymeerien muodostamia geelejä on tutkittu lääkkeenkuljetusta, kudosteknologiaa ja entsyymien tai proteiinien modifiointia ajatellen. Poly(N-isopropyyliakryyliamidi):n rakenne on kuvattu kuvassa 6. PNIPAAm on vesiliukoinen alle 32 °C ja ylimäärässä vettä muodostaa virtaavan faasin. Tätä muutoslämpötilaa kutsutaan englanniksi low critical solution temperature eli LCST. LCST:n yläpuolella polymeerin hydrofobinen vuorovaikutus on suurempi kuin polymeeriketjujen väliset vetysidokset, josta seuraa polymeerin saostuminen. NIPAAm:n LCST:ää voidaan säädellä kopolymeroimalla se toisten monomeerien kanssa, joilla on eri hydrofobisuus. Mitä hydrofobisempi toinen monomeeri on sitä alempi on LCST. Usein suoraketjuinen PNIPAAm verkkoutetaan kaksi-funktionaalisen komonomeerin avulla. Verkkoutunut PNIPAAm turpoaa vedessä ja kutistuu lämmitettäessä. (Kuva 5) (Byeongmoon 2002)



Kuva 5. Verkkoutettu PNIPAAm kutistuu lämmitettäessä ja palautuu lämpötilaa laskettaessa.

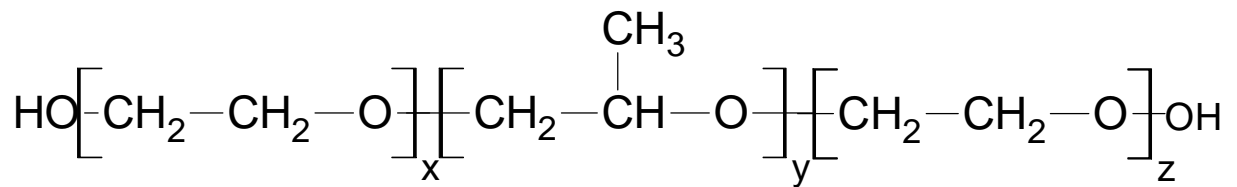


Poly(N-isopropylacrylamide)
(PNIPAAm)

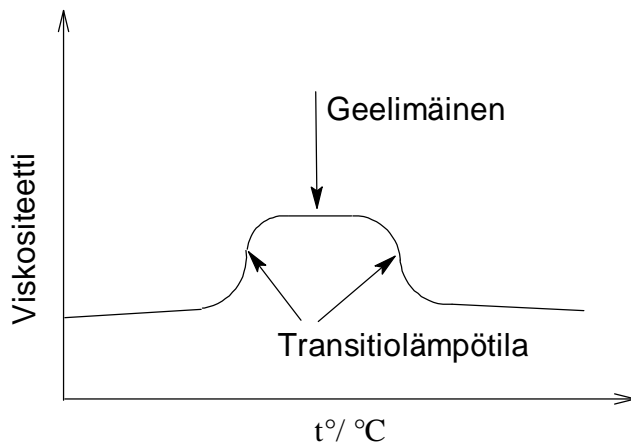
Kuva 6. (Yong 2001, 3)

3.2.2 PEO/PPO

Polyetylenioksidi-b-polypropyleenioksidi-b-polyetyleeniosidi eli PEO-PPO-PEO (Kuva 7) ei ole biohajoava, mutta on bioyhteensopiva. PEO-PPO-PEO:n johdannaisia kutsutaan mm. nimellä Poloxamer. Polymeerin ominaisuuksia voidaan muokata lohkojen pituudella. Polymeerista saadaan geelejä vain kahden kriittisen transitiolämpötilan välissä (kuva 8), jotka riippuvat polymeerin rakenteesta ja konsentraatiosta. Geelin käyttäytymistä voidaan kontrolloida myös apuaineilla. (Byeongmaan 1999)



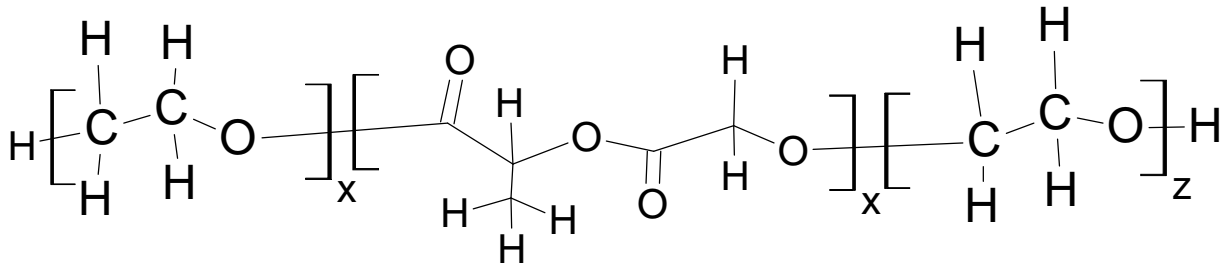
Kuva 7. (PEO-PPO-PEO) lohkopolymerin rakenne.



Kuva 8. (PEO-PPO-PEO) lohkopolymerin viskositeetin muutos lämpötilaa muutettaessa.

3.2.3 PEO–PLGA–PEO

PEO–PLGA–PEO (Kuva 9) eli poly(DL-lactic-co-glycolic acid) on lohkopolymeeri, jonka ensimmäinen ja viimeinen lohko on polyetyleenioksidi, ja toinen lohko DL-maitohapon ja glykolihamon kopolymeeri, joka ei ole vesiliukoinen PEO–PLGA–PEO on biohajoava ja soveltuu sen takia hyvin sisäisesti käytettäviin lääkeainesovelluksiin. PEO–PLGA–PEO soveltuu pidempiaikaiseen lääkkeenkuljetukseen, koska se liukenee ja hajoaa melko hitaasti. PEO–PLGA–PEO on injektoitava, kun säädetään polymeerin ominaisuudet niin, että se muodostaa geelin ruumiinlämmössä ja on virtaava huoneenlämmössä. Hydrogeelin ominaisuuksia voidaan säädellä lohkojen pituutta muuttamalla ja apuaineilla, kuten metyyliiselluloosalla tai hydroksypropyylimetyyliiselluloosalla. (Byeongmoon 1999)



Kuva 9. PEO-PLGA-PEO:n rakenne

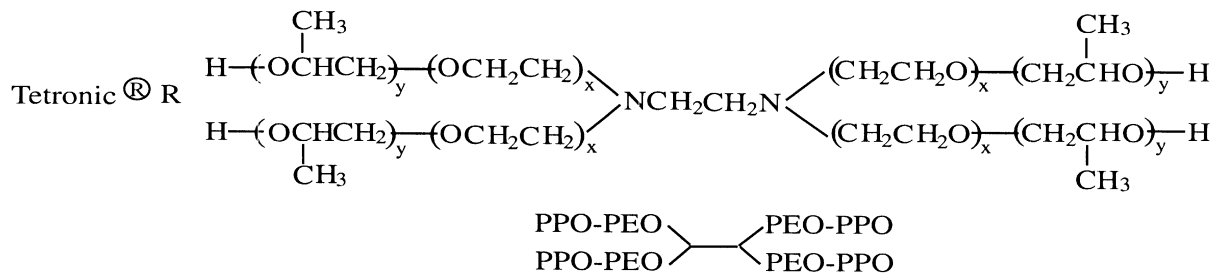
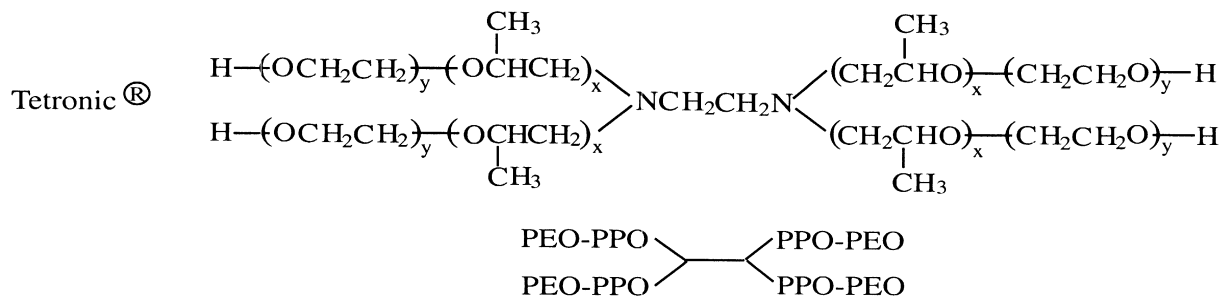
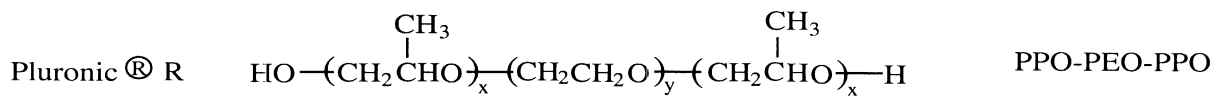
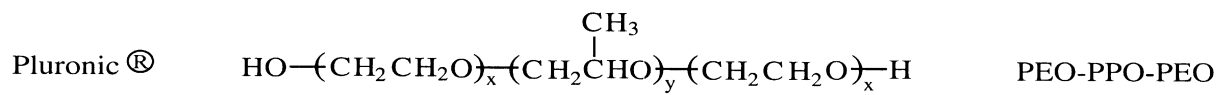
3.3 Hydrogeelien käyttö

Ympäristöherkillä hydrogeeleillä on valtava potentiaali monissa sovelluksissa. Jotkin ympäristömuuttujat, kuten pH ja lämpötila, jotka vaihtelevat kehossa mahdollistavat lämpöherkkien tai pH-herkkien hydrogeelien käytön tarkassa ja kontrolloidussa lääkkeen kuljetuksessa. Suurin haaste ympäristöherkkien hydrogeelien käytössä lääkkeenkuljetuksessa on niiden hidas reagointi ympäristön muutokseen. (Yong 2001)

Hydrogeelejä voidaan siten käyttää esimerkiksi biomateriaaleissa, lääkkeenkuljetuksessa, geenien kuljetuksessa, kudosteknologiassa, mikroreaktoreissa sekä analyttisissä sovelluksissa. Bioyhteensopivan geelin käyttö implanteissa on yksi uusi ja lupaava tutkimuskohde. Keskeisimpiä käyttökohteita ovat lääkkeenkuljetus ja kudosteknologia. Käytettäessä bioyhteensopivaa materiaalia implantissa voidaan vaurioitunutta kudosta korvata elimistöä vähemmän vahingoittavalla materiaalilla, kuin perinteiset implantit. Mikrogeelejä voidaan ajatella kutsuttavan mikroreaktoreiksi. Niiden sisällä vallitsevat olosuhteen saattavat poikkeavat ulkoisista, jolloin geelimisellin sisällä voidaan saada aikaan haluttu reaktio. Tämän perusteella voidaan havaita, että hydrogeeleillä voi olla monia erilaisia fyysisiä muotoja, jotka mahdollistavat lukuisat sovellukset, kuten esim. pehmeät linssit, kapselit suunkautta tapahtuvaan lääkkeenannosteluun, implanttien pinnoitus, neste joka kuumennettaessa tai jäähdytettäessä muodostaa geelin tai levy mikrobien kasvatusta varten. (Satish 2005)

3.3.1 Lääkkeenkuljetus

Lämpöherkät hydrogeelit ovat todennäköisesti eniten tutkittuja ympäristöherkkiä polymeerisysteemejä lääkkeenkuljetuksessa. Monet lääkeaineet ovat hydrofobisia ja niitä voidaan helposti imeyttää geeleihin ja niiden vapautumista kontrolloida. Lääkeaineet eivät yleensä reagoi PEO tai PLGA-polymeerin kanssa. PNIPAAm on yksi käytetyimmistä polymeereistä. Markkinoilla on myös olemassa suuri joukko erityyppisiä PEO:hon ja PPO:hon perustuvia lohkopolymeerejä, joiden toiminta perustuu faasinmuutokseen. Näitä lohkopolymeerejä myydään kauppanimillä Pluronic®, Pluronic®R, Tetronic® ja Tetronic®R. Pluronic® ja Pluronic®R ovat kolmelohkoisia polymeerejä, Tetronic® ja Tetronic®R ovat monihaaraisia. (Kuva 10) Polymeerien ominaisuuksia voidaan säätää lohkojen kokoa ja määrää säätämällä.



Kuva 10. Pluronic®, Pluronic®R, Tetronic® and Tetronic® R polymeerirakenne (Yong 2001, 4)

3.3.2 Kudosteknologia

Hydrogeelien käyttö monien kudosten ja elimien korjaamisessa ja uudistamisessa sekä korvaamisessa on viimeaikoina tullut yhä houkuttelevammaksi. (Hoffman 2001)

Hydrogeeleillä on monia ominaisuuksia ja fysikaalis-kemiallisia muuttujia, jotka vaikuttavat niiden käyttöön ja käyttäytymiseen. (Kaavio 1) Hydrogeeleissä on monta etua, kuten esimerkiksi pehmeys, biohajoavuus, bioyhteesopivuus, ajatellen niiden käyttöä kudostekniikassa, mutta ennen kuin niiden sovelluksista saadaan käytännöllisiä ja hyödyllisiä, pitää ratkaista hydrogeeleihin liittyvät riskit ja haitat. (Kaavio 2) Hydrogeelien monien ominaisuuksien ja muuttujien variointi sekä rakenteen hallinta antaa mahdollisuuden saavuttaa tarvittavat ominaisuudet lääketieteellistä kudosteknologiaa varten. (Hoffman 2001)

Tällaiset hydrogeelit voivat sisältää jopa riittävän suuria huokosia elävien solujen kuljetukseen, sekä ne voidaan suunnitella hajoamaan tai liukenemaan itsestään, vapauttaen kuljetettavan solun tai lääkeaineen. (Hoffman 2001)

Hydrogeelejä voidaan käyttää esimerkiksi suojaamaan vaurioitunutta kudosta. (Kuva 11) tai elinsiirteiden suojaamiseen. (Kuva 12)



Kuva 11. Palovamman suojana käytetty hydrogeeli on muodostanut kiinteän kuoren palohaavan päälle ja vähentänyt arpikudoksen muodostumista.



Kuva 12. Hydrogeelikuori suojaa porsaan munuaista.

<p>Hydrogeelin tyyppi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fysikaalinen geeli - Kemiallinen geeli
<p>Molekyyli rakenne</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lineaarinen polymeeri - Haaroittunut polymeeri - Verkkopolymeeri - Sekoitettut polymeerit
<p>Hydrogeelin luonne</p> <ul style="list-style-type: none"> - Luonnonpolymeeri - Synteettinen polymeeri - Näiden yhdistelmä
<p>Tärkeät ominaisuudet</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hajoava tai ei-hajoava - Injektoitava, ei injektoitava - Mekaaninen kestävyys - Käsiteltävyys - Muoto ja pinta - Avoimet tai suljetut huokokset - Vesipitoisuus ja veden luonne - Steriloitavuus - Komponenttien lisättävyys (Solut ja lääkkeet)

Taulukko 1. Hydrogeelien tärkeät fysikaalis-kemialliset muuttujat ja ominaisuudet (Hoffman 2001)

Edut

- Vesi voi toimia suojana soluille ja lääkeaineille
- Ravinteiden ja liuenneiden lääkkeiden liikkuvuus geelin ja ympäristön välillä
- Polymeerin muokattavuus
- Bioyhensopivuus

Haitat

- Vaikeasti käsiteltäviä
- Monesti mekaanisesti heikkoja
- Lääkkeiden tai solun sitominen geeliin saattaa olla vaikeaa
- Sterilisointi voi olla vaikeaa

Taulukko 2. Hydrogeelien edut ja haitat kudosteknologiassa. (Hoffman 2001)

3.4 Hydrogeelien tutkimus ja valmistus

3.4.1 Tutkimus

Hydrogeeli sisältää aina sitoutunutta ja vapaata vettä. Vapaan veden ja sitoutuneen veden määrää ja suhdetta voidaan tutkia monella tavalla. Kolme pääasiallista tapaa vapaan veden ja sitoutuneen veden tutkimiseksi ovat pienimolekyyliset merkkiaineet, NMR ja DSC. Pienimolekyylisten merkkiaineiden käyttö hydrogeelien tutkimuksessa perustuu ulkoisen liuottimen merkkiainepitoisuuden ja geelin vapaan veden merkkiainepitoisuuden tasoittumiseen, jolloin voidaan arvioida geelin sisältämän vapaan veden määrä. Merkkiainetta käytettäessä oletetaan, ettei veteen liuennut merkkiaine vaikuta vapaan ja sitoutuneen veden jakaumaan geelissä, kaikki vapaa vesi on kykenevää liuottamaan merkkiainetta, vapaan veden ja ulkoisen liuottimen merkkiaine konsentraatio on yhtä suuri sekä merkkiaineen ei oleteta vuorovaikuttavan polymeeriketjun kanssa. DSC-tutkimuksessa keskeinen oletus on, että vain vapaa vesi voi jäätä. Geelin sulamislämmöstä voidaan määrittää vapaan veden määrä. (Hoffman 2001)

Geelien sisältämien huokosten kokoa voidaan tutkia merkkiaineilla. Erikokoisia merkkiaineita käyttämällä voidaan määrittää geelin huokosten kokojakaumaa sekä määrää. Huokosten kokoon pääasiassa vaikuttava tekijä on polymeerin rakenne ja silloittumistiheys. (Hoffman 2001)

3.4.2 Valmistus

Hydrogeelin ominaisuuksia voidaan säädellä muuttamalla polymeerin rakennetta. Pidentämällä polymeeriketjun hydrofobisia osia voidaan laskea LCST:tä ja pidentämällä hydrofiilisiä osia voidaan nostaa LCST:ää. LCST:tä voidaan säätää muuttamalla polymeerin hydrofiilisten ja hydrofobisten osien määrää. Yksi tapa toteuttaa tämä on valmistaa satunnaispolymeerejä, joissa toinen monomeeri on esim. NIPAAm ja toinen hydrofiilinen esim. akryylihapo. Polymerisoimalla NIPAAm:ia muiden monomeerien kanssa voidaan saada muita ominaisuuksia, kuten nopeampi kutistuminen tai turpoaminen. PNIPAAm polymeerit omaavat rajoitteita, koska PNIPAAm ja sen johdannaiset eivät ole biohajoavia, joten niiden metabolia on selvitettävä ennen kliinisten sovellusten kliinistä tutkimusta ja käyttöönottoa. (Yong 2001)

Fysikaaliset geelit saattavat kutistumisen sijaan käydä läpi faasinmuutoksen. Tällaisista geeleistä esimerkkinä PPO ja PEO lohkopolymeerit, jotka lämmitettäessä muuttuvat nestemäisiksi. (Yong 2001)

4. Yhteenveto

Ympäristöherkät hydrogeelit mahdollistavat monia kemiallisia, lääketieteellisiä ja arkipäiväisiä sovelluksia, joiden mahdollisuuksia ja merkityksiä emme vielä tiedä. Lämpöherkät hydrogeelit ovat yksi käytetyimmistä ja tutkituimmista ympäristöherkistä hydrogeeleistä. Lämpöherkillä hydrogeeleillä on jo nykyään kaupallisia sovelluksia.

Lämpöherkkien hydrogeelien tutkimuksen ja valmistusteknologian kehittyminen mahdollistaa lämpöherkkien hydrogeelien ominaisuuksien hallintaa riittävästi, mahdollistaen esimerkiksi bioyhteensopivien ja biohajoavia hydrogeelien käytön täsmälääkkeenkuljetuksessa ja kudოსvaurioiden korjaamisessa sekä bioyhteensopivien implanttien valmistuksessa.

Lähteet

1. Allan S. Hoffman, *Hydrogels for biomedical applications* 2001 Elsevier science
2. Byeongmoon J., Sung Wan Kim, You Han Bae, Sung Wan Kim *Drug release from biodegradable injectable thermosensitive hydrogel of PEG-PLGA-PEG triblock copolymers*. 1999. Elsevier Science
3. Byeongmoon J., Sung Wan Kim, You Han Bae. *Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels*. 2002 Elsevier Science
4. Hiltunen, Erkki - Holmberg, Peter - Jyväskylä, Erkki - Kaikkonen, Matti - Lin Galenos. *ihmiselimityö kohtaa ympäristön 2008 WSOY*
5. Ian M. Campbell. *Introduction to Synthetic polymers* Second Edition New York: Oxford University Press 2000
6. Ivaylo Dimitrov, Barbara Trzebicka, Axel H.E. Müller, Andrzej Dworak, Christo B. Tsevetanov *Thermosensitive water-soluble copolymers with doubly responsive reversibly interacting entities* 2007 Elsevier science
7. J.J.Lindberg, P. Törmälä, J. Martinmaa, A. Lehtinen. *Polymeeritiede ja muoviteknologia osa I*. Espoo: Otakustantamo 1986
8. Kinam Park, Weleed S.W. Shalaby, Hasuum Park. *Biodegradable hydrogels for drug delivery 1 p.* CRC Press , usa, 1993 s.2
9. Satish Nayak and L. Andrew Lyon. *Soft Nanotechnology with Soft Nanoparticles* 2005 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
10. Yong Qiu, Kinam Park *Environment-sensitive hydrogels for drug delivery* 2001 Elsevier science

11. http://www.o-wm.com/files/owm/imagecache/normal/files/photos/burd_figures_6a-6b.jpg (Kuva 11.) (7.2.2009)
12. http://laparoscopy.blogs.com/laparoscopy_today/images/1-2/DasFIGURE1.jpg (7.2.2009)