



**ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ**  
**ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ**  
ΤΟΜΕΑΣ IV: ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ

---

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ**

**Διπλωματική Εργασία**

---

**ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΝΑΝΟΣΥΝΘΕΤΩΝ ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΟΥ  
ΓΥΑΛΙΟΥ/ΠΟΛΥ(D,L-ΓΑΛΑΚΤΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ) ΚΑΙ IN-  
VITRO ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΒΙΟΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ**

---

**Γεωργία Νικολάου**

Επίβλεψη: Π.Α. Ταραντίλη  
Επίκ. Καθηγήτρια ΕΜΠ

Αθήνα 2013

## Περίληψη

Σκοπός της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας ήταν η παρασκευή νανοσυνθέτων βιοδραστικού γυαλιού (BG)/πολυ(D,L-γαλακτικού οξέος) (PDLLA) και η in-vitro μελέτη της βιοσυμβατότητας με εμφάνιση σε διάλυμα προσομοίωσης των σωματικών υγρών (Simulated Body Fluid, SBF). Τα δοκίμια παρασκευάστηκαν με τεχνική τήγματος σε θερμόπρεσσα. Στη συνέχεια τοποθετήθηκαν σε διάλυμα SBF για την ανίχνευση της βιοενεργότητας των νανοσυνθέτων μέσω ελέγχου σχηματισμού υδροξυαπατίτη στην επιφάνειά τους. Ταυτόχρονα έγινε χαρακτηρισμός της αποδόμησης του πολυμερούς. Παρασκευάστηκαν νανოსύνθετα με αναλογίες σε βιοδραστικό γυαλί/πολυ(D,L-γαλακτικό οξύ) 0/100, 10/90, 30/70, 50/50 (w/w) και παρέμειναν στο διάλυμα SBF για διαφορετικά χρονικά διαστήματα (0, 7, 21, 70 ημέρες). Για τον έλεγχο σχηματισμού υδροξυαπατίτη στην επιφάνεια των δοκιμών χρησιμοποιήθηκαν οι μέθοδοι SEM/EDAX, XRD, FT-IR και Raman. Για τη μελέτη της αποδόμησης των νανοσυνθέτων έγινε χαρακτηρισμός τους με διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης με ημιτονοειδή ρυθμό θέρμανσης (ADSC) καθώς και με θερμοβαρυμετρική ανάλυση (TGA). Επίσης στο υγρό εμφάνισης των δοκιμών έγιναν μετρήσεις του pH καθώς και μετρήσεις με φασματοφωτομετρία υπεριώδους-ορατού (UV-Vis), για τον έλεγχο της παρουσίας γαλακτικού οξέος που απελευθερώνεται από την αποδόμηση του πολυμερούς.

Τα αποτελέσματα από τη μελέτη της επιφάνειας των δοκιμών με την τεχνική SEM/EDAX έδωσαν ενδείξεις δημιουργίας ενώσεων ασβεστίου και φωσφόρου στην επιφάνεια των εμφάνισμένων νανοσυνθέτων βιοδραστικού γυαλιού/PDLLA, σε σύγκριση με τα δοκίμια αναφοράς (καθαρό PDLLA), καθώς και αύξηση με το χρόνο εμφάνισης της αναλογίας Ca/P. Η παρουσία ενώσεων του ασβεστίου και φωσφόρου ήταν πιο έντονη στα νανοςύνθετα του PDLLA με περιεκτικότητα 50% σε BG, στα οποία μάλιστα ο λόγος Ca/P που υπολογίστηκε πλησιάζει το 1,67, δηλαδή την αναλογία που αντιστοιχεί στη σύνθεση του υδροξυαπατίτη.

Η μέθοδος XRD έδειξε ότι υπάρχει κορυφή για  $2\theta=30^\circ$ , για όλα τα εξεταζόμενα νανοςύνθετα για χρόνους εμφάνισης σε SBF 21 και 70 ημέρες. Η κορυφή στην περιοχή αυτή αντιστοιχεί στην παρουσία υδροξυαπατίτη στην επιφάνεια των

δειγμάτων, και δεν εντοπίστηκε στα δείγματα του καθαρού PDLLA, γεγονός που συνδέεται με τη δράση του βιοδραστικού γυαλιού στο σύνθετο υλικό.

Η παρουσία πολλαπλών και αλληλεπικαλυπτόμενων κορυφών στα φάσματα που ελήφθησαν με φασματοσκοπία υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR) δεν έδωσαν σημαντικές πληροφορίες για τη δημιουργία υδροξυαπατίτη.

Μέσω της φασματοσκοπίας Raman, που χρησιμοποιήθηκε ως συμπληρωματική της φασματοσκοπίας υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR), παρατηρήθηκε ότι υπάρχει κορυφή περί τα  $968\text{ cm}^{-1}$  στα δείγματα των νανοσυνθέτων 50/50 βιοδραστικό γυαλί/PDLLA μετά τις 21 ημέρες εμβάπτισης, γεγονός το οποίο αποτελεί ένδειξη σχηματισμού υδροξυαπατίτη.

Αρχικά, οι αλλαγές κατά την αποδόμηση των εξεταζόμενων δειγμάτων μελετήθηκαν οπτικά. Μετά τις 7 ημέρες εμβάπτισης των δειγμάτων σε SBF τα δοκίμια απέκτησαν πιο έντονο λευκό χρώμα, έγιναν λιγότερο διαφανή. Η μεταβολή στην αδιαφάνεια των δειγμάτων υπήρξε εντονότερη με την αύξηση του χρόνου εμβάπτισης. Επίσης παρατηρήθηκε διόγκωση των δειγμάτων.

Από τη μέθοδο ADSC παρατηρήθηκε ότι η ενσωμάτωση του βιοδραστικού γυαλιού στην πολυμερική μήτρα δεν παρουσίασε κάποια σημαντική επίδραση στα θερμικά χαρακτηριστικά του πολυμερούς και συγκεκριμένα στις τιμές της θερμοκρασίας υαλώδους μετάπτωσης ( $T_g$ ). Το γεγονός αυτό συμφωνεί με τη διεθνή βιβλιογραφία όπου αναφέρεται ότι το βιοδραστικό γυαλί παρεμποδίζει για κάποιο χρονικό διάστημα την αποδόμηση της βιοαποικοδομήσιμης πολυμερικής μήτρας (PLGA).

Μέσω της μεθόδου TGA σε αδρανές περιβάλλον αζώτου, διαπιστώθηκε ότι η ενσωμάτωση του βιοδραστικού γυαλιού οδηγεί στη μείωση της θερμοκρασίας έναρξης ( $T_{\text{onset}}$ ) και του μέγιστου ρυθμού ( $T_{\text{peak}}$ ) της θερμικής αποδόμησης του. Η μείωση αυτή είναι ανάλογη με τη συγκέντρωση του βιοενεργού γυαλιού που ενσωματώνεται στο PDLLA. Η εισαγωγή του υλικού αυτού πιθανά μειώνει τη συνοχή του καθαρού πολυμερούς, ειδικά στην περίπτωση μειωμένης διεπιφανειακής συνάφειάς του με το PDLLA, και επομένως κάνει πιο εύκολη τη

θερμική του αποδόμηση. Επιπλέον, είναι πιθανό τα σωματίδια του βιοενεργού γυαλιού να έχουν καταλυτική δράση στη θερμική διάσπαση του PDLLA.

Σε όλα τα εξεταζόμενα δείγματα η εμφάνιση στο SBF προκαλεί αύξηση στις θερμοκρασίες θερμικής αποδόμησης του PDLLA, ιδιαίτερα στα δείγματα που εμφάνιστηκαν για 70 ημέρες. Η συμπεριφορά αυτή συνδέεται με μηχανισμούς αναδιοργάνωσης των μοριακών αλυσίδων στο διογκωμένο πολυμερές, το οποίο μετά την απομάκρυνση από το διάλυμα SBF και την ξήρανσή του, αποκτά μεγαλύτερη αντίσταση στη θερμική αποδόμηση. Επίσης παρατηρήθηκε ότι η θερμική αποδόμηση δοκιμών καθαρού PDLLA λαμβάνει χώρα σε δύο στάδια και ότι όσο αυξάνεται ο χρόνος εμφάνισης μειώνεται η παρουσία του υλικού που είναι πιο ευπαθές και αποδομείται στην περιοχή των χαμηλών θερμοκρασιών. Το γεγονός αυτός συνδέεται με την υδρολυτική αποδόμηση του πολυμερούς που αντιστοιχεί στην περιοχή αυτή.

Από τις καμπύλες του ρυθμού της θερμικής αποδόμησης σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία διαπιστώνεται ότι η θερμική αποδόμηση του PDLLA των νανοσυνθέτων του βιοδραστικού γυαλιού είναι πιο ομαλή, σε σύγκριση με το μη ενισχυμένο πολυμερές.

Μετρώντας το pH του διαλύματος SBF στο οποίο ήταν τοποθετημένα τα δοκίμια, σε ημερήσια βάση, παρατηρήθηκε πτώση του pH για τα δείγματα μέχρι 30% BG. Το όξινο περιβάλλον που δημιουργήθηκε υποδηλώνει την απελευθέρωση γαλακτικού οξέος [ $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ ] από την υδρολυτική αποδόμηση του βιοαποικοδομήσιμου πολυμερούς PDLLA. Στα νανοςύνθετα με περιεκτικότητα 50% σε BG παρουσιάστηκε αρχικά μια μικρή πτώση και στη συνέχεια μια ελαφρά αύξηση του pH. Αυτό πιθανά να συσχετίζεται με τη διάλυση των αλκαλικών ιόντων που προέρχονται από τα σωματίδια βιοδραστικού γυαλιού που τοπικά αντισταθμίζουν την οξίνιση του μέσου που οφείλεται στα όξινα προϊόντα της αποδόμησης του πολυμερούς. Συνεπώς, για όλες τις περιεκτικότητες σε BG υπήρξε αποδόμηση του πολυμερούς PDLLA.

Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα συμπεραίνεται ότι τα νανοςύνθετα υλικά του βιοδραστικού γυαλιού με μήτρα PDLLA κινητοποιούν μηχανισμούς ανάπτυξης

υδροξυαπατίτη στην επιφάνειά τους μετά από εμφάνιση σε διάλυμα προσομοίωσης σωματικών υγρών, χωρίς να υποβαθμίζεται η θερμική τους σταθερότητα. Επομένως θα μπορούσε να προταθεί η χρήση τους με κατάλληλο σχεδιασμό στην κατασκευή ικτριωμάτων στον τομέα της μηχανικής των ιστών, όπως για παράδειγμα στην ανάπτυξη οστών.

### Abstract

The fabrication of nanocomposite bioactive glass/poly(D,L-lactic acid) and the in-vitro study of its biocompatibility were the key objectives of the present thesis. The samples were created by melting and were later immersed in SBF (Simulated Body Fluid) solution to detect their bioactivity and polymer degradation. They were constructed in bioactive glass/poly(D,L-lactic acid) ratios of 0/100, 10/90, 30/70 and 50/50 respectively and the immersion time varied from 0 days to 7, 21 and 70 days. Before and after the SBF treatment, the samples were SEM, XRD, FT-IR and Raman characterized to detect the hydroxyapatite (HA) and optically, DSC/ADSC, TGA, pH, UV-Vis and weight characterized for the polymer degeneration. The results seem to confirm that an HA layer was indeed shaped on the surface of the bioactive glass/poly(D,L-lactic acid) nanocomposites after a week of SBF immersion and for 50% relative content in bioactive glass. In addition, the enclosure of bioactive glass nanoparticles to the poly(D, L-lactic acid) did not alter the thermic characteristics of the polymer but it did decrease its thermal stability. The above study could find applications in biomedicine research and tissue engineering, for scaffolds creation.

## Ευχαριστίες

Η διπλωματική εργασία δεν μπορεί παρά να φέρει καταλυτικό ρόλο κατά την εμβάθυνση σε μία πλευρά του επιστημονικού αντικειμένου, καθιστώντας την όρο για την προσέγγιση της ερευνητικής διαδικασίας. Η παρούσα διπλωματική δε θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί δίχως τη συνεισφορά μιας σειράς προσώπων τα οποία πολύμορφα συνεισέφεραν στην εκπόνησή της.

Ως εκ τούτου, θα ήθελα να ευχαριστήσω:

Την κα. Ταραντίλη Πετρούλα, Επίκουρη Καθηγήτρια της σχολής της Σχολής Χημικών Μηχανικών ΕΜΠ, για την ανάθεση του θέματος, την αδιάλειπτη επίβλεψη και καθοδήγηση κατά την εκπόνηση της διπλωματικής εργασίας.

Τους υποψήφιους διδάκτορες του εργαστηρίου Τεχνολογίας Πολυμερών, Σώζοντα Βασιλάκο, Μαριάννα Τριάντου και τον Δρ. Δημήτρη Κορρέ, ΙΔΑΧ, για τη βοήθειά τους σε όλη την πορεία της εργασίας.

Τον κ. Ταραντίλη Πέτρο, Καθηγητή Ενόργανης Ανάλυσης Φυτών του Γεωπονικού Πανεπιστημίου Αθηνών, για τη διεξαγωγή των μετρήσεων RAMAN και τον κ. Α. Ανδρεόπουλο για τη συμβολή του.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Νίκο Σαριδάκη, υποψήφιο διδάκτορα και την οικογένειά μου.

## Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη.....	I
Abstract .....	IV
Ευχαριστίες.....	V
Πίνακας περιεχομένων.....	VI
1 Πολυ(γαλακτικό οξύ).....	1
1.1 Εισαγωγή .....	1
1.2 Γαλακτικό οξύ .....	3
1.3 Δομή πολυ(γαλακτικού οξέος) .....	5
1.4 Μέθοδοι σύνθεσης πολυ(γαλακτικού οξέος) .....	6
1.4.1 Πολυμερισμός λακτιδίου με διάνοιξη δακτυλίου.....	6
1.4.2 Πολυσυμπύκνωση γαλακτικού οξέος .....	8
1.4.3 Μεταπολυμερισμός .....	12
1.4.3.1 Επεξεργασία σε κατάσταση τήγματος .....	12
1.4.3.2 Σκλήρυνση λόγω ακτινοβολίας .....	13
1.4.3.3 Πολυσυμπύκνωση στερεάς κατάστασης .....	14
1.5 Ιδιότητες πολυ(γαλακτικού οξέος).....	18
1.5.1 Φυσικές ιδιότητες .....	19
1.5.2 Θερμοφυσικές ιδιότητες .....	20
1.5.3 Ηλεκτρικές ιδιότητες .....	22
1.5.4 Μηχανικές ιδιότητες .....	22
1.6 Αποδόμηση πολυ(γαλακτικού οξέος) .....	25
1.6.1 Θερμική αποδόμηση .....	25
1.6.2 Αποδόμηση λόγω ακτινοβολίας.....	26
1.6.3 Βιοαποδόμηση .....	27
1.6.3.1 Μηχανισμός βιοαποδόμησης .....	29
1.6.3.2 Ενζυμική αποδόμηση .....	31

1.6.3.3	Μη ενζυμική αποδόμηση.....	32
1.7	Εφαρμογές πολυ(γαλακτικού οξέος).....	32
2	Βιοενεργά γυαλιά και κεραμικά.....	36
2.1	Εισαγωγή.....	36
2.1.1	Βιοενεργά γυαλιά.....	37
2.1.1.1	Γενικά.....	37
2.1.1.2	Σύσταση και βιοενεργότητα.....	38
2.1.1.3	Μηχανικές ιδιότητες.....	41
2.1.1.4	Μέθοδοι παρασκευής.....	41
2.1.2	Κεραμικά.....	47
2.1.2.1	Κεραμικά του φωσφορικού ασβεστίου.....	48
2.1.2.2	Υδροξυαπατίτης (HAP).....	50
3	Πολυμερικά νανοσύνθετα.....	51
3.1	Εισαγωγή.....	51
3.2	Νανοτεχνολογία και νανοϋλικά.....	52
3.2.1	Γενικά.....	52
3.2.2	Νανοσύνθετα βιοαποικοδομήσιμων πολυμερών με βιοενεργά μέσα ενίσχυσης.....	53
3.2.2.1	Γενικά χαρακτηριστικά.....	53
3.2.2.2	Πρόσφατη πρόοδος.....	54
3.3	Νανοσύνθετα πολυμερούς/βιοενεργού γυαλιού.....	54
3.3.1	Κατασκευή και ιδιότητες των βιοενεργών και βιοαποικοδομήσιμων σύνθετων νανοσυνθέτων.....	55
3.3.2	Τα νανοσύνθετα από Poly(L-lactic acid) (PLLA)/bioactive glass.....	57
3.4	Βιοϊατρικές εφαρμογές.....	59
3.4.1	Νανοδομημένα υλικά ως ικριώματα στη μηχανική ιστών.....	59
3.4.1.1	Απορροφήσιμα πολυμερή.....	59



3.4.1.2	Σύνθετα υλικά με βιοενεργά μέσα ενίσχυσης ως ικρίσματα στη μηχανική ιστών.....	61
3.4.1.3	Στρατηγική σύνθετων υλικών .....	63
4	Πειραματική διαδικασία .....	67
4.1	Εισαγωγή.....	67
4.2	Παρασκευή δοκιμίων .....	68
4.2.1	Μέθοδος μίξης υγρών διαλυμάτων .....	68
4.2.2	Μέθοδος τήγματος.....	69
4.2.2.1	Πάχη .....	71
4.2.3	Παρασκευή του διαλύματος SBF .....	72
4.2.4	Έλεγχος βάρους.....	75
4.3	Πρώτες ύλες .....	76
4.3.1	Πολυ(γαλακτικό οξύ).....	76
4.3.2	Βιοενεργό γυαλί (Bioactive Glass, BG) .....	77
4.3.3	Διχλωρομεθάνιο.....	77
4.4	Μέθοδοι χαρακτηρισμού.....	78
4.4.1	Περίθλαση ακτίνων Χ (X-Ray Diffraction XRD).....	78
4.4.1.1	Οργανολογία .....	79
4.4.1.2	Περίθλαση ακτίνων Χ από σκόνη δείγματος (Powder XRD).....	80
4.4.1.3	Ποιοτική και ποσοτική ανάλυση. Ακτινογραφήματα XRD.....	81
4.4.1.4	Εφαρμογές.....	81
4.4.1.5	Πειραματική διαδικασία .....	82
4.4.2	Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (DSC) .....	83
4.4.2.1	Εισαγωγή .....	83
4.4.2.2	Οργανολογία .....	84
4.4.2.3	Εφαρμογές.....	86
4.4.2.4	Πειραματική διαδικασία .....	86
4.4.3	Θερμοβαρυμετρική ανάλυση (ThermoGravimetric Analysis, TGA).....	87

4.4.3.1	Εισαγωγή .....	87
4.4.3.2	Οργανολογία .....	88
4.4.3.3	Εφαρμογές.....	90
4.4.3.4	Πειραματική διαδικασία .....	91
4.4.4	Φασματομετρία υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier (Fourier Transform Infrared Spectrometers, FT-IR) .....	91
4.4.4.1	Εισαγωγή .....	91
4.4.4.2	Λειτουργία.....	92
4.4.4.3	Πειραματική διαδικασία .....	96
4.4.5	Υπεριώδης και Ορατή Φασματομετρία (Ultraviolet & Visible Spectrometry, UV-Vis) 96	
4.4.5.1	Εισαγωγή .....	96
4.4.5.2	Οργανολογία .....	98
4.4.5.3	Φάσματα υπεριώδους – ορατού .....	99
4.4.5.4	Εφαρμογές.....	100
4.4.5.5	Πειραματική διαδικασία .....	102
4.4.6	Φασματοσκοπεία Raman.....	102
4.4.6.1	Εισαγωγή .....	102
4.4.6.2	Θεωρία .....	103
4.4.6.3	Οργανολογία .....	104
4.4.6.4	Εφαρμογές της φασματοσκοπίας Raman .....	106
4.4.6.5	Πειραματική διαδικασία .....	109
4.4.7	Μέτρηση pH .....	110
4.4.7.1	Θεωρία .....	110
4.4.7.2	Πειραματική διαδικασία .....	111
5	Έλεγχος σχηματισμού υδροξυαπατίτη.....	112
5.1	Εισαγωγή.....	112
5.2	Μικροσκόπιο σάρωσης ηλεκτρονίων (SEM).....	112

5.3	Ανάλυση με περίθλαση ακτίνων Χ (XRD) .....	122
5.4	Φασματοσκοπία υπερώθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR) .....	129
5.5	Φασματοσκοπία Raman .....	133
6	Έλεγχος αποδόμησης PDLLA .....	137
6.1	Εισαγωγή .....	137
6.2	Οπτικός έλεγχος .....	137
6.3	Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (ADSC) .....	139
6.4	Θερμοβαρυμετρική Ανάλυση (TGA) .....	143
6.5	Μελέτη υγρού εμβάπτισης (SBF) νανοσυνθέτων .....	150
6.5.1	pH .....	150
6.5.2	Φασματοσκοπία υπεριώδους-ορατού φωτός (UV-Vis) .....	152
7	Συμπεράσματα .....	154
7.1	Σχηματισμός υδροξυαπατίτη .....	154
7.2	Αποδόμηση του PDLLA .....	155
7.3	Προτάσεις για μελλοντική εργασία .....	157
	Βιβλιογραφία .....	159
	Παράρτημα .....	166
	Πίνακας σχημάτων .....	166
	Πίνακας πινάκων .....	167
	Πίνακας εικόνων .....	169
	Πίνακας διαγραμμάτων .....	170

## 1 Πολυ(γαλακτικό οξύ)

### 1.1 Εισαγωγή

Κατά την προηγούμενη δεκαετία το ενδιαφέρον των ερευνητών επικεντρώθηκε ιδιαίτερα στα βιοαποικοδομήσιμα και βιοσυμβατά πολυμερή, τόσο λόγω της δυνατότητας χρησιμοποίησης αυτών σε βιοϊατρικές εφαρμογές, όσο και λόγω των περιβαλλοντικών πλεονεκτημάτων τα οποία αυτά παρουσιάζουν. Γενικά, τα πολυμερή τα οποία παράγονται από πετροχημικές πρώτες ύλες, εμφανίζουν χαμηλούς ρυθμούς ανάκτησης και δεν αποδομούνται εύκολα στο περιβάλλον. Η διαρκώς αυξανόμενη ποσότητα των αστικών απορριμάτων επιτείνει την ανάγκη στρέψης του ενδιαφέροντος προς τα βιοαποικοδομήσιμα πολυμερή, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ανανεώσιμες πηγές για την παραγωγή πολυμερικών υλικών, συμβάλλοντας κατ' αυτόν τον τρόπο στη μείωση των πλαστικών αποβλήτων.

Τα πολυλακτίδια χρησιμοποιούνται ευρύτατα σε ιατρικές εφαρμογές, όπως για την επούλωση πληγών, σε χειρουργικά ράμματα και καρδιαγγειακά εμφυτεύματα, στην ανάπτυξη ιστών, καθώς και σε συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η πολυ(ε-καπρολακτόνη) (PLC), το πολυ(γαλακτικό οξύ) (PLA), και το πολυ(γλυκολικό οξύ) (PGA), μεταξύ των οποίων το PLA έχει συγκεντρώσει το μεγαλύτερο ενδιαφέρον, κυρίως λόγω της προέλευσής του από ανανεώσιμες πηγές, της βιοαποικοδομησιμότητας και βιοσυμβατότητάς του, των ανώτερων θερμομηχανικών του ιδιοτήτων και της διαφάνειας που αυτό παρουσιάζει. [1]

Ειδικότερα, τα πλεονεκτήματα του πολυ(γαλακτικού οξέος) συνοψίζονται στα ακόλουθα:

1. *Φιλικότητα ως προς το περιβάλλον.* Εκτός του ότι προέρχεται από ανανεώσιμες πρώτες ύλες (π.χ. καλαμπόκι, σάρι ή ρύζι), το πολυ(γαλακτικό οξύ) είναι βιοαποικοδομήσιμο και ανακυκλώσιμο. Επιπλέον, η παραγωγή του καταναλώνει CO<sub>2</sub>. Τα χαρακτηριστικά αυτά καθιστούν το πολυ(γαλακτικό οξύ) ένα ελκυστικό βιοπολυμερές.
2. *Βιοσυμβατότητα.* Το πιο σημαντικό πλεονέκτημα του πολυ(γαλακτικού οξέος), που επιτρέπει τη χρήση του σε βιοϊατρικές εφαρμογές, αποτελεί η βιοσυμβατότητά του. Ένα βιοσυμβατό πολυμερές δεν πρέπει να παράγει τοξικά ή καρκινογόνα προϊόντα.

Επιπλέον, τα προϊόντα αποδόμησής του δεν πρέπει να εμποδίζουν τη θεραπεία των ιστών. Το πολυ(γαλακτικό οξύ) υδρολύεται και διασπάται σε γαλακτικό οξύ όταν εμφυτεύεται σε ζωντανούς οργανισμούς. Στη συνέχεια, ενσωματώνεται στον κύκλο του τρικαρβοξυλικού οξέος και εκκρίνεται. Επίσης, τα προϊόντα αποδόμησής του είναι μη τοξικά, ενώ η Διεύθυνση Ελέγχου Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration) έχει εγκρίνει το πολυμερές αυτό για άμεση επαφή με βιολογικά υγρά.

3. *Ευχέρεια κατεργασίας.* Το πολυ(γαλακτικό οξύ) παρουσιάζει μεγαλύτερη ευχέρεια θερμικής επεξεργασίας σε σύγκριση με άλλα βιοπολυμερή, όπως η πολυ(αιθυλενογλυκόλη) και η πολυ(ε-καπρολακτόνη). Τεχνικές μορφοποίησής του αποτελούν η μόρφωση με εκβολή και φύσημα, η θερμομόρφωση, η μόρφωση με έγχυση, καθώς και η δημιουργία ινών και υμενίων.
4. *Εξοικονόμηση ενέργειας.* Η παραγωγή του πολυ(γαλακτικού οξέος) απαιτεί 25-55% λιγότερη ενέργεια σε σύγκριση με τα πολυμερή που προέρχονται από το πετρέλαιο, ενώ εκτιμάται περαιτέρω μείωση του ποσοστού αυτού στο 10% κατά τα επόμενα έτη. Η χρήση λιγότερης ενέργειας καθιστά την παραγωγή του PLA πλεονεκτική και από άποψη κόστους.

Ωστόσο, το πολυμερές αυτό παρουσιάζει και ορισμένα μειονεκτήματα, που αποτρέπουν τη χρήση του σε συγκεκριμένες εφαρμογές:

1. *Χαμηλή ανθεκτικότητα.* Το πολυ(γαλακτικό οξύ) είναι ένα εξαιρετικά ψαθυρό υλικό με λιγότερο από 10% επιμήκυνση σε θραύση. Παρ' όλο που η αντοχή και το μέτρο ελαστικότητας σε εφελκυσμό του πολυμερούς αυτού είναι συγκρίσιμα με εκείνα του PET, η χαμηλή ανθεκτικότητά του περιορίζει τη χρήση του σε εφαρμογές όπου απαιτείται πλαστική παραμόρφωση σε υψηλότερες τάσεις (π.χ. βίδες και πλάκες αφομοίωσης θραύσης).
2. *Χαμηλός ρυθμός αποδόμησης.* Το πολυ(γαλακτικό οξύ) αποδομείται μέσω της υδρόλυσης των εστερικών ομάδων του μοριακού του σκελετού, ενώ ο ρυθμός αποδόμησής του εξαρτάται από την κρυσταλλικότητα, το μοριακό βάρος, τη μορφολογία, το ρυθμό διάχυσης του νερού μέσα στο πολυμερές και την αναλογία σε στερεοϊσομερή. Ο ρυθμός αποδόμησης θεωρείται συχνά ένα σημαντικό κριτήριο

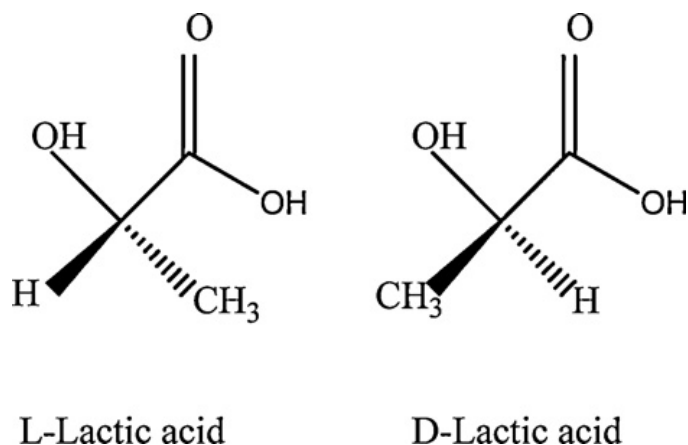
επιλογής για βιοϊατρικές εφαρμογές. Ο χαμηλός ρυθμός αποδόμησης οδηγεί σε παρατεταμένο χρόνο «ζωής» του πολυμερούς μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό, ο οποίος σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να διαρκέσει μέχρι και κάποια χρόνια.

3. *Υδροφοβικότητα*. Το PLA είναι σχετικά υδρόφοβο, με αποτέλεσμα τη χαμηλή συγγένεια με τα κύτταρα και την πιθανότητα πρόκλησης φλεγμονώδους αντίδρασης στο ζωντανό οργανισμό σε περίπτωση άμεσης επαφής με τα βιολογικά υγρά.
4. *Απουσία δραστικών ομάδων πλευρικών αλύσεων*. Το PLA είναι χημικά αδρανές χωρίς δραστικές ομάδες πλευρικών αλύσεων, γεγονός που καθιστά αναγκαία την επιφανειακή του τροποποίηση. [2]

## 1.2 Γαλακτικό οξύ

Το γαλακτικό οξύ ή 2-υδροξυ-προπανικό οξύ,  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ , είναι το απλούστερο υδροξυκαρβοξυλικό οξύ. Βρίσκεται στο ξινισμένο γάλα και στους μυϊκούς ιστούς των ζώων και του ανθρώπου. Στους μύες σχηματίζεται από τη διάσπαση του γλυκογόνου. Η περιεκτικότητα σε γαλακτικό οξύ αυξάνεται κατά την κίνηση, με αποτέλεσμα την εμφάνιση αισθήματος κόπωσης. Κατά την ανάπαυση το γαλακτικό οξύ οξειδώνεται σε  $\text{CO}_2$  και απομακρύνεται από τον οργανισμό μέσω του κύκλου του Krebs.

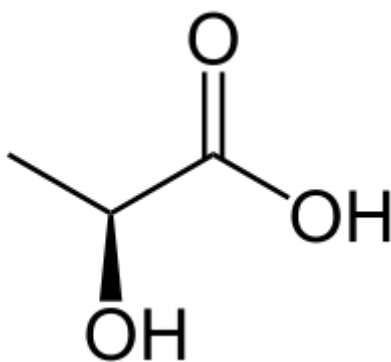
Το γαλακτικό οξύ αποτελεί οπτικά ενεργό μόριο, γιατί περιέχει ένα ασύμμετρο άτομο άνθρακα και κατά συνέπεια, παρουσιάζει δύο οπτικά ισομερή. Τόσο το δεξιόστροφο D-, όσο και το αριστερόστροφο L-γαλακτικό οξύ, με σημείο τήξεως  $53^\circ\text{C}$ , βρίσκονται στη φύση ως συστατικά π.χ. του τυριού, του βουτυρογάλακτος και της μύρας. Το L-γαλακτικό οξύ συμμετέχει στο μεταβολισμό των υδρογονανθράκων στους ζωντανούς οργανισμούς και είναι το τελικό προϊόν του αναερόβιου μεταβολισμού της γλυκόζης.



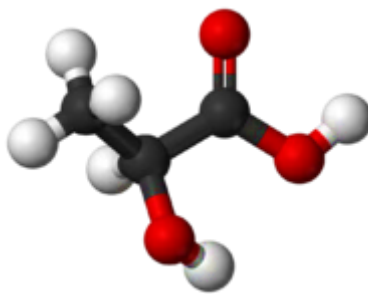
Σχήμα 1-1 D και L μορφές του γαλακτικού οξέος [2]

Το ρακεμικό μίγμα του γαλακτικού οξέος (D,L-γαλακτικό οξύ) είναι ιδιαίτερα υγροσκοπικό και διατίθεται στο εμπόριο υπό μορφή υδατικού διαλύματος, το οποίο είναι άχρωμο και άοσμο ( $T_m=16,8-18^\circ\text{C}$ ,  $T_b=119-122^\circ\text{C}$ ). Παρουσιάζει αυξημένη διαλυτότητα στο νερό, καθώς και σε άλλους διαλύτες αναμίξιμους με αυτό, όπως η αιθανόλη και ο διαιθυλαιθέρας, ενώ είναι αδιάλυτο στο χλωροφόρμιο και το βενζόλιο.

Η ύπαρξη στο μόριο του γαλακτικού οξέος των ομάδων  $-\text{OH}$  και  $\text{COOH}$  προσφέρει τη δυνατότητα ενδομοριακής εστεροποίησής του προς λακτουϊλακτικό οξύ ή και με περαιτέρω οξείδωση προς διλακτίδιο (κυκλικός διεστέρας). [3]



Σχήμα 1-2 Μοριακή μορφή γαλακτικού οξέος [4]



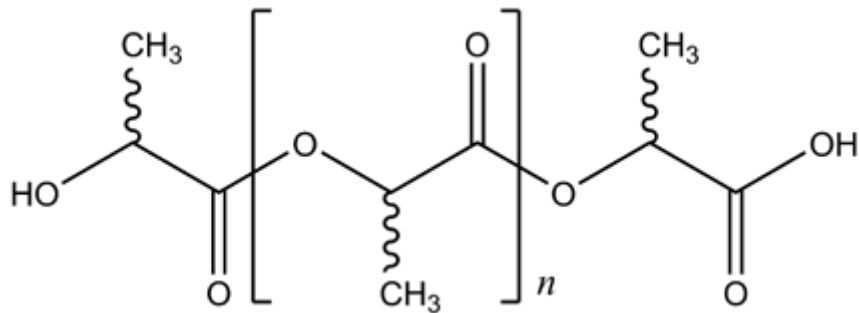
Σχήμα 1-3 3D μοριακή δομή γαλακτικού οξέος [4]

Το γαλακτικό οξύ παρασκευάζεται με βακτηριακή ζύμωση από ανανεώσιμες πρώτες ύλες και ειδικότερα, από υδατάνθρακες, όπως το καλαμπόκι, η πατάτα, η μελάσσα και η ζάχαρη. Το παραγόμενο γαλακτικό οξύ βρίσκεται τόσο σε D- όσο και σε L- μορφή, με επικρατέστερο το L- ισομερές. Το μονομερές L- λακτίδιο, ένα κυκλικό διμερές του γαλακτικού οξέος, παραλαμβάνεται με απόσταξη της βιομάζας του καλαμποκιού, το οποίο περιέχει L- γαλακτικό οξύ, L-λακτίδιο σε μικρή ποσότητα, καθώς και άλλες ενώσεις, οι οποίες μετατρέπονται σε L- λακτίδιο κατά τη διάρκεια της απόσταξης. Στο λαμβανόμενο από την απόσταξη προϊόν, το γαλακτικό οξύ περιέχεται σε ποσοστό από 90 έως 99%. Το γαλακτικό οξύ που διατίθεται στο εμπόριο παρουσιάζει καθαρότητα της τάξεως του 90%, με αποτέλεσμα να περιέχει ακαθαρσίες, όπως Ar (<1 ppm), Fe (<5 ppm), βαρέα μέταλλα (<5 ppm), χλώριο (<10ppm), θειϊκά ιόντα (<10 ppm), θειϊκή τέφρα (0,05% μέγιστη περιεκτικότητα), υπολείμματα ζάχαρης, μεθανόλης και μεθυλεστέρα. Η στερεοχημική καθαρότητα των πρώτων υλών παραγωγής του πολυ(γαλακτικού οξέος) και συγκεκριμένα του γαλακτικού οξέος, είναι ένας σημαντικός παράγοντας, ο οποίος καθορίζει τις ιδιότητες του τελικού προϊόντος. [5] Το ακατέργαστο γαλακτικό οξύ εξευγενίζεται με απομάκρυνση των ανεπιθύμητων προσμίξεων και ανακρυστάλλωση, με τη χρησιμοποίηση οξικού αιθυλεστέρα ως διαλύτη. Ο εξευγενισμός του γαλακτικού οξέος καθίσταται απαραίτητος για την αύξηση του μοριακού βάρους των παραγόμενων πολυμερών. [6]

### 1.3 Δομή πολυ(γαλακτικού οξέος)

Στο ακόλουθο σχήμα παρουσιάζεται η χημική δομή του πολυ(γαλακτικού οξέος):





Σχήμα 1-4 Πολυ(γαλακτικό οξύ) [7]

Το πολυ(γαλακτικό οξύ) είναι ένα χειρόμορφο πολυμερές, στο οποίο τα μόρια που περιέχουν ασύμμετρα άτομα άνθρακα εμφανίζουν ελικοειδή προσανατολισμό. Το πολυμερές αυτό παρουσιάζει δύο οπτικά εναντιομερή, το πολυ(L-γαλακτικό οξύ) (PLLA) και το πολυ(D,L-γαλακτικό οξύ) (PDLLA).

Το 1968, οι de Santis και Kovacs [8] κατέγραψαν την ψευδο-ορθορομβική κρυσταλλική δομή του PLLA. Επιπλέον, οι ερευνητές αυτοί που παρατήρησαν τη μερική μετατροπή των κρυστάλλων του πολυμερούς από την α- στην περισσότερο σταθερή β-μορφή, κατά τη δημιουργία ινών PLLA υψηλού μοριακού βάρους. Πρόσφατα, κατέστη δυνατή η κρυστάλλωση του πολυ(γαλακτικού οξέος) σε γ-μορφή με επιταξική ανάπτυξη σε εξαμεθυλοβενζόλιο. [9]

#### 1.4 Μέθοδοι σύνθεσης πολυ(γαλακτικού οξέος)

Το πολυ(γαλακτικό οξύ) μπορεί να παρασκευαστεί με μία από τις ακόλουθες μεθόδους:

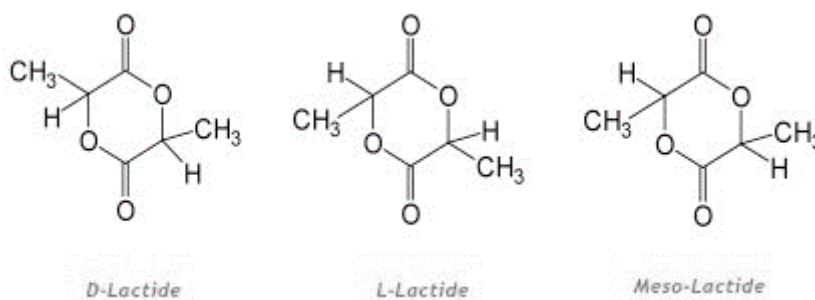
1. Μέσω σχηματισμού του λακτιδίου (του κυκλικού διεστέρα) και πολυμερισμού αυτού με διάνοιξη του ανιοντικού του δακτυλίου.
2. Μέσω πολυσυμπύκνωσης του γαλακτικού οξέος.

##### 1.4.1 Πολυμερισμός λακτιδίου με διάνοιξη δακτυλίου

Με τη μέθοδο αυτή καθίσταται δυνατός ο έλεγχος της χημείας του πολυμερισμού με ακρίβεια, επιτυγχάνοντας με αυτό τον τρόπο τις επιθυμητές, ανάλογα με την εφαρμογή, ιδιότητες του παραγόμενου πολυμερούς. Υψηλού μοριακού βάρους PLLA παράγεται σε εμπορική κλίμακα μέσω πολυμερισμού με διάνοιξη δακτυλίου του L-λακτιδίου, το οποίο λαμβάνεται μέσω αποσύνθεσης του χαμηλού μοριακού βάρους PLLA. Ειδικότερα, η τεχνική αυτή περιλαμβάνει την πολυσυμπύκνωση του γαλακτικού οξέος ακολουθούμενη από

αποπολυμερισμό, με αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός αφυδατωμένου κυκλικού διμερούς, του λακτιδίου (3,6-διμεθυλο-1,4-διοξάνη-2,5-διόνη). Στη συνέχεια, το διμερές αυτό πολυμερίζεται με διάνοιξη του ανιοντικού του δακτυλίου, με σκοπό την παραγωγή πολυ(γαλακτικού οξέος) υψηλού μοριακού βάρους. Ο αποπολυμερισμός πραγματοποιείται σε χαμηλή πίεση ( $P < 266,6$ ) και με διατήρηση της θερμοκρασίας μεταξύ 150 και 220°C, ενώ το παραγόμενο λακτίδιο παραλαμβάνεται με απόσταξη.

Λόγω της ύπαρξης δύο ισομερών του γαλακτικού οξέος (D- και L- γαλακτικό οξύ), το οπτικά ενεργό λακτίδιο μπορεί να βρεθεί σε τρεις διαφορετικές στερεομορφές: D,D-λακτίδιο, L,L-λακτίδιο και D,L-λακτίδιο (μεσο-λακτίδιο). Οι ιδιότητες του παραγόμενου πολυμερούς εξαρτώνται από την αναλογία των παραπάνω στερεοδομών.



Σχήμα 1-5 Δομές και σημεία τήξεως των στερεοϊσομερών λακτιδίων [6]

Οι κυριότεροι παραγωγοί πολυ(γαλακτικού οξέος) (Cargill Dow, Shimadzu, DuPont) χρησιμοποιούν την τεχνική πολυμερισμού με διάνοιξη δακτυλίου ( $T=140-180^{\circ}\text{C}$ ,  $t=2-5$  hr) με καταλύτη  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ , σε συγκέντρωση από 100-1000 ppm, προκειμένου να συνθέσουν PLA μοριακού βάρους μέχρι 106 Da.

Η τεχνική αυτή μπορεί να διεξαχθεί με πολυμερισμό μάζας, διαλύματος, αιωρήματος ή τήγματος, ενώ ο μηχανισμός του πολυμερισμού μπορεί να είναι ιοντικός, συντονισμού ή ελευθέρων ριζών, ανάλογα με τον χρησιμοποιούμενο καταλύτη. Γενικότερα, ο πολυμερισμός με διάνοιξη δακτυλίου του λακτιδίου καταλύεται από ενώσεις μετάπτωσης και μέταλλα μη μετάπτωσης, όπως ο Sn, ο Pb, ο Zn, το Bi, ο Fe, το Y, το Al και το Mg. Από τους χρησιμοποιούμενους καταλύτες, οι ενώσεις Sn(II) θεωρούνται οι πιο αποτελεσματικοί. Ο μηχανισμός κατάλυσης του 2-αιθυλοξαναϊκού Sn(II) περιλαμβάνει ένα προκαταρκτικό στάδιο, στο οποίο μετατρέπεται σε αλκοξείδιο Sn(II) μέσω της αντίδρασης με αλκοόλη. Στη

συνέχεια, πραγματοποιείται πολυμερισμός στη θέση του δεσμού Sn-O του αλκοξειδίου. Οι εξαιρετικά δραστικοί καταλύτες που βασίζονται σε ενώσεις Sn, είναι τοξικοί. Παρόλα αυτά, καταλύτες, όπως οι οργανοκασσιτερικές ενώσεις και οι ενώσεις οκτανοϊκού Sn(IV), επιδεικνύουν χαμηλή τοξικότητα. Άλλοι καταλύτες που έχουν αναπτυχθεί για τον πολυμερισμό του λακτιδίου περιλαμβάνουν οξειδία Ti (βουτοξείδιο Ti(IV)), τα οποία δεν επιβαρύνουν σημαντικά το περιβάλλον.

Ο χρησιμοποιούμενος καταλύτης συναντάται στο τελικό προϊόν σε περιεκτικότητες που κυμαίνονται από 9 έως μερικές χιλιάδες ppm. Επιπλέον, τα παραγόμενα πολυμερή περιέχουν υπολείμματα μονομερούς, των οποίων η απομάκρυνση καθίσταται αναγκαία. Οι κατεργασίες εξευγενισμού και απομόνωσης του L-λακτιδίου από το PLA προσδίδουν στο πολυμερές υψηλό κόστος, εμποδίζοντας την εφαρμογή του ως πολυμερές ευρείας κατανάλωσης.

Συνοψίζοντας, παρόλο που η μέθοδος αυτή καθιστά δυνατή την παραγωγή πολυ(γαλακτικού οξέος) υψηλού μοριακού βάρους με μεγάλη απόδοση, παρουσιάζει ορισμένα μειονεκτήματα, τα οποία παρουσιάζονται στον πίνακα. [9]

#### 1.4.2 Πολυσυμπύκνωση γαλακτικού οξέος

Η πολυσυμπύκνωση του γαλακτικού οξέος παρουσία καταλυτών έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό πολυ(γαλακτικού οξέος) και H<sub>2</sub>O ως παραπροϊόντος. Έχει παρατηρηθεί ότι οι δυαδικοί καταλύτες που αποτελούνται από μεταλλικές ενώσεις ενεργοποιημένες με πρωτόνια οξέων, είναι περισσότερο αποτελεσματικοί σε σύγκριση με εκείνους που βασίζονται σε ενώσεις ενός μόνο μετάλλου. Παρουσία δυαδικών καταλυτών είναι δυνατή η παραγωγή πολυ(γαλακτικού οξέος) μοριακού βάρους περίπου 10<sup>5</sup> Da, με απόδοση που φτάνει και το 98%. Το PLA που παράγεται μέσω πολυσυμπύκνωσης του γαλακτικού οξέος αποτελείται κυρίως από λακτικές μονάδες. Το πολυμερές αυτού του είδους συντίθεται είτε από τη μία από τις δύο στερεοδομές, είτε από το συνδυασμό τους σε ποικίλες αναλογίες. Ένα από τα κύρια μειονεκτήματα της τεχνικής πολυσυμπύκνωσης αποτελεί η δημιουργία ενός πολυμερούς χαμηλού μοριακού βάρους με κατώτερες μηχανικές ιδιότητες, γεγονός που αποδίδεται στην απότομη αύξηση του ιξώδους τήγματος και την ανάπτυξη υψηλών θερμοκρασιών κατά τη διάρκεια της διεργασίας. Μέχρι το 1995 επικρατούσε η άποψη ότι η παραγωγή υψηλού μοριακού βάρους PLLA δεν ήταν εφικτή με απευθείας

πολυσυμπύκνωση του γαλακτικού οξέος, λόγω της ενυπάρχουσας δυσκολίας μετατόπισης της ισορροπίας αφυδατώσεως προς την κατεύθυνση της εστεροποίησης (γεγονός που αποτελεί προϋπόθεση για το σχηματισμό PLLA υψηλού μοριακού βάρους).

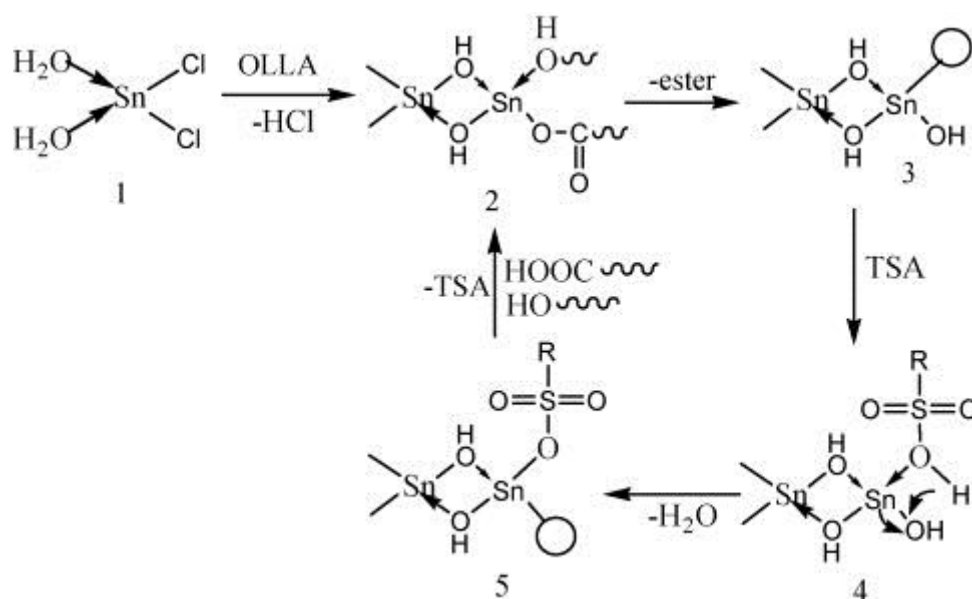
Προκειμένου να ξεπεραστεί η δυσκολία αυτή, είναι δυνατή η χρησιμοποίηση ενός οργανικού διαλύτη ή ενός πολυλειτουργικού μέσου διακλαδώσεως (π.χ. διπεντανερυθριτόλη) με σκοπό τον έλεγχο της ισορροπίας μεταξύ γαλακτικού οξέος, H<sub>2</sub>O και πολυ(γαλακτικού οξέος). Ένα πολυλειτουργικό μέσο διακλαδώσεως οδηγεί στη δημιουργία ενός πολυμερούς σε σχήμα αστεριού. Παρόλα αυτά, η χρησιμοποίηση διαλυτών, όπως ο διφαινυλικός αιθέρας, απαιτεί τον πολύπλοκο έλεγχο της διεργασίας, οδηγώντας στη δημιουργία ενός πολυμερούς υψηλού κόστους. Επιπλέον, στην περίπτωση αυτή, καθίσταται δύσκολη η πλήρης απομάκρυνση του διαλύτη από το τελικό προϊόν. Σε μια προσπάθεια αποφυγής των παραπάνω δυσκολιών, αναπτύχθηκε μία νέα διεργασία, αναφερόμενη ως πολυσυμπύκνωση τήγματος, με σκοπό την παραλαβή υψηλού μοριακού βάρους PLLA με χαμηλό κόστος. Η πολυσυμπύκνωση του γαλακτικού οξέος μπορεί ακόμη να πραγματοποιηθεί με τη βοήθεια διλειτουργικών μονομερών (π.χ. δίολες και διοξέα), δημιουργώντας τηλεχηλικά προπολυμερή (telechelic prepolymers). Τα παραγόμενα αυτά προπολυμερή παράγουν ένα υψηλού μοριακού βάρους πολυμερές μέσω μιας δεύτερης αντίδρασης που περιλαμβάνει ένα συνδετικό μόριο, όπως διϊσοκυανικό οξύ ή διαμινοαιθέρα. Τα πολυμερή αυτά παρουσιάζουν παρόμοια συμπεριφορά με τα ομοπολυμερή πολυ(λακτιδίου) που σχηματίζονται μέσω πολυμερισμού του λακτιδίου με διάνοιξη δακτυλίου. [9]

Παρόλο που η δράση των συστημάτων TSA δεν έχει πλήρως αποκαλυφθεί, ένας πιθανός μηχανισμός πολυσυμπύκνωσης έχει προταθεί από τους Moon et al. [10]

1. Οι ακραίες ομάδες του PLLA σχηματίζουν δεσμούς συντονισμού με το ενεργό κέντρο του καταλύτη Sn(II), που συναντάται στο σύμπλεγμα οξειδίου του Sn(II), το οποίο σχηματίζεται μέσω υδρόλυσης του SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O. Λόγω των ακραίων ομάδων -OH και -COOH του PLLA, προκαλείται αφυδάτωση και συνακόλουθος σχηματισμός της ένωσης Sn-OH.
2. Η ποσότητα των ακραίων ομάδων -OH και -COOH μειώνεται με την αύξηση του μοριακού βάρους του PLLA. Όταν το μοριακό βάρος του PLLA γίνεται αρκετά υψηλό,

τότε οι θέσεις συντονισμού του ενεργού κέντρου δεν συμπληρώνονται από τις ακραίες ομάδες. Η κενή θέση του υποκαταστάτη του ενεργού κέντρου επιφέρει παράπλευρες αντιδράσεις, όπως την αποσύνθεση του L-λακτιδίου, η οποία προκαλεί αλλαγή χρωματισμού και ρακεμοποίηση του PLLA. Στην πραγματικότητα, η αντίδραση του L-λακτιδίου με τον καταλύτη σε υψηλή θερμοκρασία έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική μεταβολή του χρώματος.

3. Το πρωτόνιο του οξέος που προστίθεται στον καταλύτη, δρα ως υποκαταστάτης του ενεργού κέντρου. Καθώς το πρωτόνιο αυτό δεν συμπεριλαμβάνεται στην εστεροποίηση, συμπληρώνει τις κενές θέσεις συντονισμού του καταλύτη, με σκοπό την αποτροπή παράπλευρων αντιδράσεων. Επιπλέον, η προσθήκη ενός ισχυρού πρωτονίου οξέος, όπως το TSA, διεγείρει την αφυδάτωση της ένωσης 3 στην 5, όπως φαίνεται στο ακόλουθο σχήμα, αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο το ρυθμό της αντίδρασης.

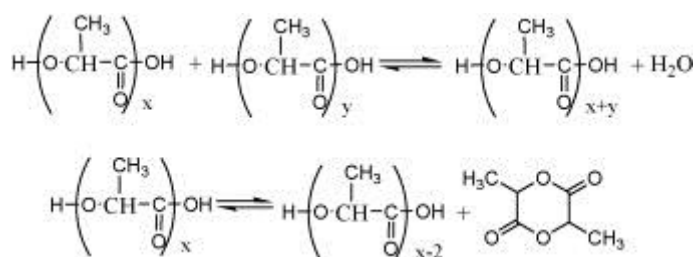


Σχήμα 1-6 Πιθανός μηχανισμός συμπύκνωσης υπό την επίδραση των συστημάτων Sn(II) και Sn(II)-TSA [9]

Εάν η αναλογία σε mol του συστήματος TSA προς τον καταλύτη είναι αρκετά μεγάλη, παρεμποδίζεται η δράση του καταλύτη. Το γεγονός αυτό μπορεί να αποδοθεί στη μείωση του αριθμού των κενών θέσεων που είναι διαθέσιμες για το συντονισμό των πολυμερικών ουρών. Κατά τη διάρκεια της αντίδρασης πολυσυμπύκνωσης, υπό την επίδραση ισχυρών συνθηκών, παρατηρείται εξάτμιση του συστήματος TSA από το μίγμα της αντίδρασης, προκαλώντας παράπλευρες αντιδράσεις, όπως ρακεμοποίηση και αλλαγή χρωματισμού. Η

αλλαγή στο χρώμα του προϊόντος αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα στην πολυσυμπύκνωση του PLLA. Κατά τη διάρκεια της αντίδρασης, το χρώμα του πολυ(γαλακτικού οξέος) γίνεται κίτρινο, στη συνέχεια καφέ και τελικά μαύρο. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται σε πληθώρα παραγόντων, όπως υψηλές θερμοκρασίες και μεγάλοι χρόνοι αντίδρασης, χρησιμοποιούμενος καταλύτης, διαλύτες και παραπροϊόντα. Παρόλα αυτά, έχει διαπιστωθεί ότι με την προσθήκη του συστήματος TSA εμποδίζεται σημαντικά η μεταβολή του χρώματος του προϊόντος, ενώ επιταχύνεται ο ρυθμός αύξησης του μοριακού βάρους.

Η πολυσυμπύκνωση του L-γαλακτικού οξέος με την τεχνική μάζας παράγει PLLA μοριακού βάρους της τάξεως των 10<sup>4</sup> Da, λόγω της μη ευνοϊκής σταθεράς ισορροπίας της αντίδρασης. Επειδή αυτό το χαμηλού μοριακού βάρους πολυμερές είναι εξαιρετικά εύθραστο για να χρησιμοποιηθεί, καθίσταται αναγκαία η αύξηση του μοριακού του βάρους. Η πολυσυμπύκνωση του L-γαλακτικού οξέος με την τεχνική διαλύματος δημιουργεί PLLA υψηλού μοριακού βάρους, παρόμοια με τον πολυμερισμό με διάνοιξη δακτυλίου του λακτιδίου, με τη χρησιμοποίηση όμως μεγάλης ποσότητας διαλυτών. Διαλύτες με υψηλό σημείο βρασμού, όπως το p-ξυλόλιο, ο διφαινυλο-αιθέρας, το o-διχλωροβενζόλιο και το o-χλωροτολουόλιο, χρησιμοποιούνται για την απομάκρυνση του H<sub>2</sub>O μέσω αζεοτροπικής απόσταξης. Η πολυσυμπύκνωση του γαλακτικού οξέος περιλαμβάνει δύο αμφίδρομες αντιδράσεις, την ισορροπία αφυδάτωσης-εστεροποίησης και την ισορροπία δακτυλίου των αλυσίδων-αποπολυμερισμού του PLLA σε L-λακτίδιο, όπως απεικονίζεται και στο παρακάτω σχήμα. Για τη διεξαγωγή των παραπάνω διεργασιών απαιτούνται πολύπλοκοι αντιδραστήρες, με αποτέλεσμα την αύξηση του κόστους παραγωγής του PLLA. Επιπλέον, η αναφλεξιμότητα και η τοξικότητα των διαλυτών καθιστούν τον πολυμερισμό διαλύματος λιγότερο ελκυστικό.



Σχήμα 1-7 Αμφίδρομες αντιδράσεις πολυσυμπύκνωσης [9]

### 1.4.3 Μεταπολυμερισμός

Το χαμηλού μοριακού βάρους πολυ(γαλακτικό οξύ) που λαμβάνεται μέσω πολυμερισμού με διάνοιξη δακτυλίου του λακτιδίου ή πολυσυμπύκνωσης του γαλακτικού οξέος, μπορεί στη συνέχεια να κατεργαστεί με διάφορες μεθόδους μεταπολυσυμπύκνωσης, όπως επεξεργασία σε κατάσταση τήγματος, δημιουργία διασταυρούμενων συνδέσεων μέσω ακτινοβολίας και πολυσυμπύκνωση σε στερεά κατάσταση, προκειμένου να αυξηθεί το μοριακό του βάρος. Επίσης, μέθοδοι κατεργασίας του πολυ(γαλακτικού οξέος) που οδηγούν, όμως, στη δημιουργία ετεροπολυμερών, αποτελούν ο συμπολυμερισμός και η ανάμιξη με άλλα πολυμερή. Το PLA που λαμβάνεται μέσω πολυμερισμού με διάνοιξη δακτυλίου του λακτιδίου ή πολυσυμπύκνωσης του γαλακτικού οξέος, σχηματίζει μια ομοιογενή, υπέρψυκτη κατάσταση, με αναλογία σε μονομερές μεγαλύτερη του 5% κ.β. Κατά τη διάρκεια μεταπολυμερισμού, πραγματοποιείται κρυστάλλωση του πολυμερούς. Επιπλέον, η κατανάλωση του μονομερούς φθάνει το 100%, καθώς το μονομερές και ο καταλύτης συγκεντρώνονται στην άμορφη περιοχή του υλικού.

#### 1.4.3.1 Επεξεργασία σε κατάσταση τήγματος

Η τροποποίηση της δομής των πολυμερών σε κατάσταση τήγματος συνδέεται συχνά με αντιδράσεις ελευθέρων ριζών, οι οποίες δημιουργούνται από υπεροξειδία ή ακτινοβολία υψηλής ενέργειας. Έχει βρεθεί ότι η κατεργασία σε κατάσταση τήγματος της πολυ(εκαπρολακτόνης) υπό την επίδραση δικουμελικού υπεροξειδίου σε συγκέντρωση από 0,05-3% κ.β. οδηγεί στη δημιουργία διακλαδώσεων και διασταυρώσεων μεταξύ των αλυσίδων του πολυμερούς. Όσον αφορά το PLA, η τροποποίηση της δομής του σε κατάσταση τήγματος υπό την επίδραση υπεροξειδίων, μεταβάλλει σημαντικά τις ιδιότητές του. Η δημιουργία διακλαδώσεων αποτελεί την πρωταρχική αλλαγή στη δομή του πολυμερούς αυτού, με την προσθήκη υπεροξειδίων σε συγκεντρώσεις μεταξύ 0,1-0,25% κ.β. Επιπλέον παρατηρείται σκλήρυνση του πολυμερούς όταν η περιεκτικότητα σε υπεροξειδία ξεπερνά το 0,25% κ.β. Η αντίδραση με υπεροξειδία αυξάνει την αντοχή τήγματος. Μορφολογικές αλλαγές οι οποίες πραγματοποιούνται στο τροποποιημένο με υπεροξειδία πολυ(γαλακτικό οξύ), εξαιτίας χαμηλού ρυθμού κρυστάλλωσης, οδηγούν στην υδρολυτική αποδόμηση του πολυμερούς. Επίσης, παρατηρείται μείωση της αντοχής σε εφελκυσμό, με αποτέλεσμα την παραλαβή ενός περισσότερο εύκαμπτου υλικού. Το υπεροξείδιο του βενζολίου σταθεροποιεί το πολυμερές ενάντια στη θερμική αποδόμηση, απενεργοποιώντας τα

υπολείμματα του καταλύτη. Στην περίπτωση αυτή, το σημείο τήξεως του σταθεροποιημένου πολυμερούς μειώνεται με αύξηση της συγκέντρωσης σε υπεροξειδίο.

#### 1.4.3.2 Σκλήρυνση λόγω ακτινοβολίας

Το PLLA έχει δεχθεί την επίδραση της ακτινοβολίας δέσμης ηλεκτρονίων, παρουσία πολυλειτουργικών πολυμερών, όπως τριαλλυλο-ισοκυανουρικό οξύ (triallylisocyanurate), τριμεθαλλυλο-ισοκυανουρικό οξύ (trimethallyl isocyanurate), τριμεθυλοπροπανο-τριακρυλικό οξύ (trimethylolpropane trimethacrylate), διακρυλικό οξύ της 1,6-εξανοδιόλης (1,6-hexanediol diacrylate) και αιθυλενογλυκόλη, ως μέσα διασταυρώσεως. Από τα παραπάνω μονομερή, το τριαλλυλο-ισοκυανουρικό οξύ (triallyl isocyanurate) σε συγκέντρωση 3%, αποτελεί το πιο αποτελεσματικό μέσο διασταυρώσεως για τη σκλήρυνση του PLLA με ακτινοβολία. Η σκλήρυνση του πολυ(γαλακτικού οξέος) με ακτινοβολία υψηλής ενέργειας οδηγεί σε αύξηση του ποσοστού των διασταυρούμενων συνδέσεων συναρτήσει του ποσοστού της λαμβανόμενης ακτινοβολίας, επηρεάζει τις μηχανικές ιδιότητες και τη θερμική αντοχή, ενώ μειώνει τη διαλυτότητα του πολυμερούς. Το PLLA που έχει υποστεί σκλήρυνση είναι διαφανές και παρουσιάζει θερμική αντοχή πάνω από τους 200°C. Για το λόγο αυτό, χρησιμοποιείται για την αποτροπή συρρικνώσεως λόγω θερμότητας σωλήνων, δοχείων και πλακών. Σε περίπτωση σκλήρυνσης υπό την επίδραση ακτινοβολίας ενός δοχείου PLLA, παρατηρείται διατήρηση του αρχικού σχήματος και της διαφάνειας του αντικειμένου. Σε αντίθετη περίπτωση, το δοχείο παραμορφώνεται και γίνεται ημιδιαφανές. Η ύπαρξη σταυροδεσμών μεταξύ των αλύσων του PLLA εμποδίζει τη διαδικασία κρυστάλλωσης, ενώ βελτιώνει τη θερμική αντοχή του υλικού, επεκτείνοντας το εύρος εφαρμογών του.

Έχει βρεθεί ότι η ακτινοβολία δε μεταβάλλει το σημείο τήξεως, τη θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης και το ρυθμό υδρολυτικής αποδόμησης του πολυ(γαλακτικού οξέος). Αντίθετα, το μέτρο ελαστικότητας και η αντοχή σε εφελκυσμό του πολυμερούς μειώνονται υπό την επίδραση της ακτινοβολίας. Σε χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας, μικρότερες των 250 kGy, προκαλείται κυρίως σχάση των αλυσίδων του πολυμερούς, ενώ σε υψηλότερες δόσεις δημιουργούνται σταυροδεσμοί μεταξύ των πολυμερικών αλύσων, ο αριθμός των οποίων αυξάνει συναρτήσει του λαμβανόμενου ποσοστού ακτινοβολίας, τόσο παρουσία αέρα, όσο και σε αδρανές περιβάλλον. Η ακτινοβολήση με ακτίνες γ σε θερμοκρασία περιβάλλοντος



προκαλεί ταυτόχρονα σχάση των αλυσίδων, δημιουργία διασταυρώσεων και μείωση του ποσοστού κρυσταλλικότητας του πολυμερούς. Επιπλέον, στα ομοπολυμερή του πολυ(γαλακτικού οξέος) παρατηρείται μείωση της αντοχής σε εφελκυσμό, με αποτέλεσμα την παραλαβή ενός εύθραυστου υλικού. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν καταγραφεί και για τα συμπολυμερή λακτιδίου, γλυκολικού οξέος και ε-καπρολακτόνης. Επειδή οι αντιδράσεις που προκαλούνται λόγω της λαμβανόμενης ακτινοβολίας πραγματοποιούνται κυρίως στην άμορφη φάση του πολυμερούς, ο βαθμός κρυσταλλικότητας αποτελεί μία πολύ σημαντική παράμετρο του υλικού.

#### 1.4.3.3 Πολυσυμπύκνωση στερεάς κατάστασης

Η πολυσυμπύκνωση στερεάς κατάστασης αποτελεί έναν αποτελεσματικό τρόπο σύνθεσης του πολυ(γαλακτικού οξέος), συγκρινόμενη με τον πολυμερισμό με διάνοιξη δακτυλίου και την απλή αντίδραση πολυσυμπύκνωσης. Ειδικότερα, η τεχνική αυτή είναι απλή, εύκολη στο χειρισμό, ενώ λόγω της χαμηλότερης θερμοκρασίας αντίδρασης σε σχέση με την πολυσυμπύκνωση τήγματος, δεν ευνοεί την πραγματοποίηση παράπλευρων αντιδράσεων. Υψηλού μοριακού βάρους πολυ(γαλακτικό οξύ) μπορεί, επίσης, να παραχθεί με πολυσυμπύκνωση τήγματος ακολουθούμενη από πολυσυμπύκνωση στερεάς κατάστασης.

Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει τόσο χημικά, όσο και φυσικά βήματα. Σημαντικά θέματα κατά την τεχνική αυτή αποτελούν η κινητικότητα των δραστικών ακραίων ομάδων των πολυμερικών αλυσίδων στην άμορφη φάση και η απομάκρυνση του συμπυκνώματος διαμέσου διάχυσης. Η πολυσυμπύκνωση στερεάς κατάστασης αυξάνει σημαντικά το βαθμό πολυμερισμού, οδηγώντας σε αύξηση του μοριακού βάρους του πολυσυμπυκνώματος έως και 20 φορές.

Στην πολυσυμπύκνωση στερεάς κατάστασης ένα ημικρυσταλλικό, στερεό προπολυμερές, σχετικά χαμηλού μοριακού βάρους, υπό μορφή σκόνης, κόκκου ή υμενίου, θερμαίνεται σε θερμοκρασίες μικρότερες του σημείου τήξεως, αλλά μεγαλύτερες του σημείου υαλώδους μετάπτωσης (με σκοπό τη βελτίωση της κινητικότητας και κατ'επέκταση της αντίδρασης των ακραίων ομάδων), παρουσία καταλυτών. Κατά την τεχνική αυτή, απαιτείται ταυτόχρονη απομάκρυνση του παραπροϊόντος συμπύκνωσης από την επιφάνεια του υλικού, αφού αυτό διαχυθεί από την κύρια μάζα, είτε μέσω εξάτμισης υπό κενό, είτε με τη χρησιμοποίηση ενός φέροντος αερίου. Επίσης, ένα βέλτιστο ποσοστό κρυσταλλικότητας

είναι αναγκαίο προκειμένου να αποφευχθεί η συσσωμάτωση των σωματιδίων μέσα στον αντιδραστήρα.

Η πολυσυμπύκνωση στερεάς κατάστασης πραγματοποιείται κυρίως στην άμορφη περιοχή του πολυμερούς, όπου οι δραστικές ακραίες ομάδες βρίσκονται σε μικρές ποσότητες. Επειδή ουσιαστικά η αντίδραση αυτή ξεκινά από πολύ χαμηλότερες θερμοκρασίες σε σύγκριση με τον πολυμερισμό τήγματος ή διαλύματος, η θερμοκρασία της μπορεί να κυμαίνεται από πολύ χαμηλότερα του σημείου τήξεως μέχρι 5-15°C υψηλότερα του σημείου αυτού. Λόγω της περιορισμένης και χαμηλής κινητικότητας των ακραίων ομάδων, ο χρόνος που απαιτείται για την επίτευξη συγκεκριμένου μοριακού βάρους είναι γενικά πολύ υψηλότερος απ' ότι στο τήγμα ή το διάλυμα. Η πολυσυμπύκνωση στερεάς κατάστασης μειώνει την αλλαγή χρωματισμού και την αποδόμηση, φαινόμενα τα οποία παρατηρούνται στον πολυμερισμό τήγματος.

Παρόλο που για τη διεξαγωγή της τεχνικής αυτής απαιτείται περισσότερος χρόνος, καθίσταται δυνατή η παραλαβή PLLA πολύ υψηλού μοριακού βάρους, κάτι το οποίο δεν μπορεί να επιτευχθεί στον πολυμερισμό τήγματος ή διαλύματος, λόγω περιορισμών ιξώδους και υδρολυτικής, θερμικής και οξειδωτικής αποδόμησης. Σχεδόν όλοι οι καταλύτες που χρησιμοποιούνται στην πολυσυμπύκνωση τήγματος ή διαλύματος μπορούν να εφαρμοστούν και στη μέθοδο αυτή.

Προκειμένου να αυξηθεί ο ρυθμός της αντίδρασης στερεάς κατάστασης, είναι δυνατή η χρησιμοποίηση πλαστικοποιητών, με σκοπό την αύξηση της κινητικότητας των ακραίων ομάδων στην άμορφη φάση. Οι πολυ(αιθυλενογλυκόλες) αποτελούν τους συνηθέστερα χρησιμοποιούμενους πλαστικοποιητές. Παρόλο που οι κιτρικοί εστέρες, το διμεθυλοαδipικό οξύ, το τριβουτυλο-κιτρικό οξύ και η πολυ(ε-καπρολακτόνη) έχουν αναφερθεί ως βιοαποικοδομήσιμοι πλαστικοποιητές του πολυ(γαλακτικού οξέος), δε συνίσταται η χρησιμοποίησή τους λόγω των αλειφατικών αλκοολών και εστερικών ομάδων που περιέχουν, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν αντιδράσεις μετεστεροποίησης με τα πολυμερικά άκρα. Μία από τις σημαντικότερες ιδιότητες που πρέπει να διαθέτει ένας πλαστικοποιητής του PLA αποτελεί η αναμιξιμότητα με το πολυμερές, προκειμένου να δημιουργηθεί ένα ομογενές μίγμα μέσω πολικών αλληλεπιδράσεων. Επιπλέον, ο πλαστικοποιητής δεν πρέπει να είναι πολύ πτητικός, καθώς σε αντίθετη περίπτωση μπορεί

να προκαλέσει την πραγματοποίηση εξάτμισης στις υψηλές θερμοκρασίες που εφαρμόζονται κατά τη διάρκεια της διεργασίας. Δεν πρέπει ακόμη να μεταναστεύει από το πολυμερές, μολύνοντας τα υλικά που έρχονται σε επαφή με το πλαστικοποιημένο PLA. Η M/s Cargil χρησιμοποιεί μικρές ποσότητες ενός εποξειδωμένου φυσικού ελαίου, προκειμένου να επιφέρει τη δημιουργία διακλαδώσεων μέσα στην πολυμερική αλυσίδα κατά τη διάρκεια του πολυμερισμού. Οι δημιουργούμενες διακλαδώσεις μειώνουν το ιξώδες τήγματος, βοηθώντας με αυτό τον τρόπο στην περαιτέρω επεξεργασία του υλικού.

[9]

Συνοψίζοντας, στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα όλων των μεθόδων σύνθεσης του πολυ(γαλακτικού οξέος):

Πίνακας 1-1 Μειονεκτήματα και πλεονεκτήματα των μεθόδων σύνθεσης PLA [9]

Μέθοδοι	Τεχνικές	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
<b>Πολυμερισμός με διάνοιξη δακτυλίου (ROP)</b>	Πολυμερισμός μάζας, διαλύματος ή αιωρήματος	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Η χημεία της αντίδρασης μπορεί να ελεγχθεί με ακρίβεια → παραλαβή πολυμερούς με επιθυμητές ιδιότητες.</li> <li>2. Εύρος Mw από 2 x 10<sup>4</sup> έως 6,8 x 10<sup>5</sup> Da.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Υψηλότερο κόστος παραγωγής λόγω πολύπλοκης διαδικασίας εξευγενισμού του λακτιδίου.</li> <li>2. Αξεotropicή απόσταση χρησιμοποιούμενου διαλύτη.</li> <li>3. Το υψηλό κόστος αποτρέπει την εφαρμογή ως πολυμερές ευρείας κατανάλωσης.</li> </ol>
<b>Πολυσυμπύκνωση (PC)</b>	Πολυσυμπύκνωση μάζας, διαλύματος ή τήγματος	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Δυνατότητα επίτευξης υψηλού Mw.</li> <li>2. Χαμηλότερο κόστος παραγωγής.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Δύσκολη η πλήρης απομάκρυνση του διαλύτη από το τελικό προϊόν.</li> <li>2. Κατώτερες μηχανικές ιδιότητες.</li> <li>3. Ανταγωνιστική αντίδραση σχηματισμού λακτιδίου και ταυτόχρονη αποδόμηση σε υψηλή θερμοκρασία.</li> <li>4. Δυσκολία μετατόπισης της ισορροπίας αφυδατώσεως προς την κατεύθυνση εστεροποίησης.</li> <li>5. Η χρήση των διαλυτών δημιουργεί δυσκολίες στον έλεγχο της</li> </ol>

			<p>διεργασίας, οδηγώντας σε PLLA υψηλού κόστους.</p> <p>6. Αδυναμία σύνθεσης PLLA με ικανοποιητικά υψηλό μοριακό βάρος.</p> <p>7. Απότομη αύξηση ιξώδους τήγματος.</p> <p>8. Παραπροϊόντα.</p>
<p><b>Μεταπολυσυμπύκνωση (post PC)</b></p>	<p>Επεξεργασία σε κατάσταση τήγματος, Πολυσυμπύκνωση στερεάς κατάστασης, Σκλήρυνση με ακτινοβολία</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Δυνατότητα επίτευξης υψηλού Mw.</li> <li>2. Απλή διεργασία.</li> <li>3. Χαμηλό κόστος επένδυσης.</li> <li>4. Χαμηλό κόστος λειτουργίας.</li> <li>5. Εύκολος χειρισμός.</li> <li>6. Μη πραγματοποίηση παράπλευρων αντιδράσεων → παραγωγή πολυμερών υψηλής καθαρότητας.</li> <li>7. Η δημιουργία διασταυρώσεων αυξάνει τη θερμική αντοχή.</li> <li>8. Απαιτήση λιγότερης ενέργειας.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Πιθανότητα απαίτησης εξωτερικού μέσου (π.χ. καταλύτης ανθεκτικός σε νερό, μοριακό κόσκινο).</li> <li>2. Εξευγενισμός λακτιδίου.</li> <li>3. Χαμηλός ρυθμός αντίδρασης.</li> <li>4. iv. Προβλήματα επεξεργασίας στερεών σωματιδίων λόγω πυροσυσσωμάτωσης.</li> </ol>

### 1.5 Ιδιότητες πολυ(γαλακτικού οξέος)

Οι θερμικές και μηχανικές ιδιότητες του πολυ(γαλακτικού οξέος), καθώς και η βιοαποικοδόμησή του, εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την αναλογία και την κατανομή

των δύο στερεοϊσομερών του γαλακτικού οξέος μέσα στις πολυμερικές αλυσίδες. Τα πολυμερή με υψηλό ποσοστό σε L-ισομερές παράγουν κρυσταλλικά προϊόντα, ενώ εκείνα με υψηλότερη περιεκτικότητα σε D-ισομερές (>15%) βρίσκονται σε άμορφη κατάσταση. Έτσι, τα εμπορικά διαθέσιμα προϊόντα του PLLA αποτελούν ημικρυσταλλικά πολυμερή με υψηλό σημείο τήξεως (~180°C) και θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης μεταξύ 55 και 60°C. Η ύπαρξη ορισμένου ποσοστού κρυσταλλικότητας στο πολυ(γαλακτικό οξύ) είναι επιθυμητή, διότι προσδίδει ορισμένα πλεονεκτήματα στο τελικό προϊόν, όπως χημική αντίσταση, διαπερατότητα, θερμική αντοχή και σκληρότητα.

Ο βαθμός κρυσταλλικότητας επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως το μοριακό βάρος, η θερμική προϊστορία του υλικού, η θερμοκρασία και ο χρόνος ανόπτησης. Το D,L-λακτίδιο (μεσο-λακτίδιο) σχηματίζει το ατακτικό PDLLA, το οποίο είναι άμορφο. Οι μηχανικές ιδιότητες και η κινητική αποδόμησης του ημικρυσταλλικού PLLA διαφέρουν σημαντικά από εκείνες του πλήρως άμορφου PDLLA. Σταθεροποίηση των μηχανικών και θερμικών ιδιοτήτων του PLLA παρατηρείται όταν το μοριακό του βάρος ξεπεράσει την τιμή κατωφλίου των 70.000 Da. Γενικά, προκειμένου το πολυμερές αυτό να χρησιμοποιηθεί για μία συγκεκριμένη εφαρμογή, πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά οι μηχανικές και φυσικές του ιδιότητες, καθώς και η βιοαποδόμησή του. Σημειώνεται, τέλος, ότι οι ιδιότητες του πολυ(γαλακτικού οξέος) και των συμπολυμερών του που συντίθενται με τη μέθοδο της πολυσυμπύκνωσης, δε διαφέρουν σημαντικά από εκείνες των πολυμερών που λαμβάνονται μέσω πολυμερισμού του λακτιδίου. [9]

#### 1.5.1 Φυσικές ιδιότητες

Οι φυσικές ιδιότητες των πολυμερικών υλικών εξαρτώνται από τη μοριακή τους διάταξη, καθώς και από την τακτική τους δομή, όπως το πάχος των κρυστάλλων, η κρυσταλλικότητα, το μέγεθος των σφαιρουλιτών, η μορφολογία και ο βαθμός προσανατολισμού των αλύσων. Για πολλά προϊόντα, η κρυσταλλικότητα αποτελεί επιθυμητή ιδιότητα. Στην περίπτωση πολυσυμπύκνωσης στερεάς κατάστασης του PLLA ή του PDLA, το μοριακό βάρος αυξάνεται γρηγορότερα σε σύγκριση με το PDLLA. Οι φυσικές ιδιότητες είναι πολύ σημαντικές, καθώς αντανakλούν τις υψηλά διατεταγμένες περιοχές του πολυμερούς και επηρεάζουν τις μηχανικές ιδιότητες, αλλά και τη μεταβολή αυτών κατά την υδρόλυση. Στον πίνακα που

ακολουθεί παρουσιάζονται οι σημαντικότερες φυσικές ιδιότητες του πολυ(γαλακτικού οξέος):

Πίνακας 1-2 Φυσικές ιδιότητες L-PLA D, L-PLA [9]

Ιδιότητα	L-PLA	D, L-PLA
Σημείο υαλώδους μετάπτωσης ( $T_g$ )	60-65 °C	50-60 °C
Σημείο τήξεως ( $T_m$ )	184 °C	άμορφο
Ειδικό βάρος	1,24	1,25
Αντοχή σε εφελκυσμό (MPa)	55,2-82,7	27,6-41,4
Επιμήκυνση (%)	5-10	3-10
Μέτρο ελαστικότητας (MPa)	2758-4137	1379-2758
Εσωτερικό ιξώδες (dl/g)	0,90-1,2	0,55-0,75

Η διαλυτότητα των πολυμερών που βασίζονται στο γαλακτικό οξύ εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη μοριακή μάζα, το βαθμό κρυσταλλικότητας, καθώς και από την παρουσία άλλων μονομερών μέσα στο πολυμερές. Χλωριωμένοι ή φθοριωμένοι οργανικοί διαλύτες, διοξάνιο και φουράνιο αποτελούν καλούς διαλύτες του καθαρά εναντιομερούς πολυ(γαλακτικού οξέος). Αντίθετα, το PDLLA είναι διαλυτό σε οργανικούς διαλύτες, όπως η ακετόνη, η πυριδίνη, το τετραϋδροφουράνιο, το ξυλόλιο, ο οξικός αιθυλεστέρας, το διμεθυλο-σουλφοξείδιο, το N,N-διμεθυλοφορμαμίδιο και η μεθυλοαιθυλοκετόνη. Μη διαλύτες των πολυμερών που βασίζονται στο γαλακτικό οξύ αποτελούν το νερό και οι μη υποκατεστημένοι υδρογονάνθρακες. [9]

#### 1.5.2 Θερμοφυσικές ιδιότητες

Οι θερμοφυσικές ιδιότητες του πολυ(γαλακτικού οξέος) έχουν μελετηθεί από πολλούς ερευνητές με τη χρησιμοποίηση θερμικών αναλυτών, όπως TGA, DDTA, DSC, και TDMA. Ο θερμικός αναλυτής μπορεί να συνδυαστεί με φασματοφωτόμετρο, NMR ή HPLC, για τη μελέτη της κινητικής και των προϊόντων αποδόμησης.

Το καθαρά εναντιομερές πολυ(γαλακτικό οξύ) είναι ένα ημικρυσταλλικό πολυμερές με  $T_g=55^\circ\text{C}$  και  $T_m=180^\circ\text{C}$ , ενώ τα πολυμερή που προέρχονται από το ρακεμικό μίγμα των λακτιδίων είναι γενικά άμορφα και δεν παρουσιάζουν υψηλά σημεία τήξεως. Τα πολυμερή που παρουσιάζουν τακτικότητα αρκετά υψηλή για κρυστάλλωση παρασκευάζονται με τη χρησιμοποίηση στερεοεπιλεκτικών καταλυτών. Η εκτιμώμενη ενθαλπία τήξεως ( $\Delta H_m$ ) για το καθαρά εναντιομερές, ολοκρυσταλλικό PLA αντιστοιχεί στην τιμή των 93 J/g, παρόλο που έχουν αναφερθεί και υψηλότερες τιμές (πάνω από 135 J/g). Το σημείο τήξεως και ο βαθμός κρυσταλλικότητας εξαρτώνται από τη μοριακή μάζα, τη θερμική προϊστορία και την καθαρότητα του πολυμερούς. Από μελέτες της κινητικής κρυστάλλωσης και της συμπεριφοράς σε κατάσταση τήγματος πολυ(λακτιδίων) διαφορετικής οπτικής καθαρότητας έχει βρεθεί ότι για την πραγματοποίηση κρυστάλλωσης απαιτείται οπτική καθαρότητα τουλάχιστον 72-75%, που αντιστοιχεί σε 30 περίπου ισοτακτικές λακτικές μονάδες. Παρόλα αυτά, οι Sarasua et al. [11] κατέστησαν δυνατή την κρυστάλλωση ενός πολυ(λακτιδίου) οπτικής καθαρότητας 43% με τη χρησιμοποίηση αλατούχου  $\text{Al-OCH}_3$  ως καταλύτη έναρξης πολυμερισμού. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στο σχηματισμό ισοτακτικών αλληλουχιών μεγάλου μήκους. Επιπλέον, κατέγραψαν την εμφάνιση σημείου τήξεως στους  $99^\circ\text{C}$  ( $\Delta H_m=18$  J/g) για ένα δείγμα οπτικής καθαρότητας 47%. Γενικά, το μοριακό βάρος των εναντιομερών ολιγομερών, που περιέχουν μικρό αριθμό λακτικών μονάδων, εξαρτάται κυρίως από τη θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης. Οι τιμές  $T_g$ ,  $T_m$  και  $\Delta H_m$  καθορίζονται από τη δομή του PLA και το μοριακό του βάρος. Αξίζει, τέλος, να σημειωθεί ότι οι θερμικές ιδιότητες του πολυ(γαλακτικού οξέος) μπορούν να μεταβληθούν με συμπολυμερισμό με γλυκολικό οξύ, κάποια παράγωγα λακτόνης και τριμεθυλοανθρακικό οξύ, καθώς και με την προσθήκη μέσων διασταυρώσεως και πλαστικοποιητών. [9]

Πίνακας 1-3 Θερμικές ιδιότητες PLLA ανάλογα με το μοριακό του βάρος [9]

$M_n$	$T_m$	$\Delta H_m$ (J/g)	$T_g$ ( $^\circ\text{C}$ )	$\Delta C_p$ ( $\text{J g}^{-1} \text{K}^{-1}$ )
<b>5300</b>	156	61	55	0,60
<b>20000</b>	174	68	59	0,54
<b>691000</b>	186	59	64	0,54



## 1.5.3 Ηλεκτρικές ιδιότητες

Προκειμένου το πολυ(γαλακτικό οξύ) να εφαρμοστεί ως μονωτικό υλικό, π.χ. σε ηλεκτρικά καλώδια, είναι απαραίτητη η μελέτη των βασικών ηλεκτρικών του ιδιοτήτων, όπως ειδική αντίσταση όγκου, διηλεκτρική σταθερά, εφαιπτομένη διηλεκτρικής απώλειας, σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται οι τιμές των παραπάνω ιδιοτήτων για το πολυ(γαλακτικό οξύ):

Πίνακας 1-4 Ηλεκτρικές ιδιότητες PLAA και XLPE, όπου ως c-PLLA αναφέρεται το PLLA με ποσοστό κρυσταλλικότητας >50%, ως α-PLLA το PLLA με ποσοστό κρυσταλλικότητας <10% και ως XLPE το διασταυρούμενο πολυαιθυλένιο [9]

Υλικό	c-PLLA	α-PLLA	XLPE
Ειδική αντίσταση όγκου ( $\Omega \cdot \text{cm}$ )	$55 \times 10^{16}$	$49 \times 10^{16}$	$46 \times 10^{16}$
Διηλεκτρική σταθερά	3,8	3,0	2,4
Διηλεκτρική απώλεια	0,020	0,022	0,018

Όπως φαίνεται από τον παραπάνω πίνακα, οι ηλεκτρικές ιδιότητες του PLLA είναι συγκρίσιμες με αυτές του διασταυρούμενου πολυαιθυλενίου (XLPE), που χρησιμοποιείται συχνά ως μονωτικό υλικό στα ηλεκτρικά καλώδια. Η διηλεκτρική σταθερά του PLLA είναι μεγαλύτερη από αυτή του παραπάνω πολυαιθυλενίου, γεγονός το οποίο αποδίδεται πιθανότατα στην ύπαρξη ομάδων καρβονυλίου στην αλυσίδα του πολυμερούς. Η διηλεκτρική σταθερά του PVC, που χρησιμοποιείται ως μονωτικό ηλεκτρικό υλικό, είναι 3,4, ενώ η διηλεκτρική σταθερά του εμβαπτισμένου σε έλαιο μονωτικού χαρτιού είναι περίπου 3,5. Όσον αφορά το PLLA, αυτό παρουσιάζει μικρότερη διηλεκτρική σταθερά, με τιμή περίπου ίση με 3,0. [9]

## 1.5.4 Μηχανικές ιδιότητες

Οι μηχανικές ιδιότητες των πολυμερών παρόμοιου μοριακού βάρους, αλλά προερχόμενων από διαφορετικές διεργασίες πολυμερισμού, δεν διαφέρουν σημαντικά. Το ίδιο έχει παρατηρηθεί και για τα παραγόμενα είτε μέσω πολυσυμπύκνωσης, είτε με πολυμερισμό με διάνοξη δακτυλίου, πολυ(λακτίδια). Οι μηχανικές ιδιότητες του πολυ(γαλακτικού οξέος) ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό, από μαλακό και ελαστικό πλαστικό ως άκαμπτο και υψηλής

αντοχής υλικό. Το ημικρυσταλλικό PLA προτιμάται από το άμορφο πολυμερές σε εφαρμογές όπου απαιτούνται καλύτερες μηχανικές ιδιότητες. Το μοριακό βάρος του πολυμερούς, καθώς και το ποσοστό κρυσταλλικότητας, επιδρούν σημαντικά στις μηχανικές ιδιότητες. Το ημικρυσταλλικό PLA με ποσοστό κρυσταλλικότητας 30-38% παρουσιάζει μέτρο ελαστικότητας σε εφελκυσμό περίπου  $9,2 \times 10^3$  MPa, ενώ η αντοχή σε εφελκυσμό φτάνει τα 870 MPa. Έχει αποδειχθεί ότι οι παραπάνω τιμές διπλασιάζονται όταν το μέσου-βάρους μοριακό βάρος του PLLA αυξάνει από  $50 \times 10^3$  σε  $10^5$  Da. Μια περαιτέρω αύξηση του μοριακού βάρους στην τιμή των  $3 \times 10^5$  Da δεν επηρεάζει τις ιδιότητες του τελικού προϊόντος. Τα μελετώμενα βιοϋλικά, όμως, παρουσιάζουν διαφορετικό ποσοστό κρυσταλλικότητας, γεγονός το οποίο επιδρά στις ιδιότητές τους. Οι Grijsma et al. [12], μεταβάλλοντας την κρυσταλλικότητα του PLA με παρασκευή στερεο-συμπολυμερών με μικρές ποσότητες D-λακτιδίου, παρατήρησαν μέγιστη αντοχή σε κρούση ίση με  $37 \text{ kJ/m}^2$ , όταν το συμπολυμερές παρουσίασε ενθαλπία τήξεως ίση με  $60 \text{ J/g}$ , που αντιστοιχούσε σε ποσοστό κρυσταλλικότητας 65%. Επιπλέον, παρατηρήθηκε χαμηλός βαθμός εμπλοκών των αλύσων στο υψηλά κρυσταλλικό πολυμερές. Με μείωση της κρυσταλλικότητας του PLA η πυκνότητα των εμπλοκών αυτών αυξήθηκε, παρόλο που η κρυσταλλικότητα ήταν αρκετά υψηλή για τη δημιουργία διασταυρούμενων συνδέσεων με φυσικό τρόπο, με αποτέλεσμα το υλικό να μην παρουσιάζει ευθραυστότητα ανάλογη με αυτήν ενός άμορφου ή χαμηλής κρυσταλλικότητας πολυμερούς. Παρόμοια, εξαρτώμενα από την κρυσταλλικότητα, αποτελέσματα αντοχής σε κρούση λήφθηκαν και όταν το PLLA υπέστη σκλήρυνση. Ανώτερες μηχανικές ιδιότητες επιτεύχθηκαν με στερεοσύμπλεξη των εναντιομερών πολυ(λακτιδίων), γεγονός το οποίο αποδόθηκε στο σχηματισμό κρυσταλλικών στερεοσυμπλεγμάτων, οδηγώντας στη δημιουργία διαμοριακών σταυροδεσμών.

Το μέσου-ιξώδους μοριακό βάρος του πολυ(γαλακτικού οξέος) μειώνεται στην περίπτωση ινοποίησης τήγματος. Κατά τη διάρκεια εκβολής παρατηρείται απώλεια βάρους 90%, απώλεια η οποία φτάνει μόλις το 10% κατά τη διάρκεια ινοποίησης με θέρμανση. Το PLLA υψηλού μοριακού βάρους παρουσιάζει ικανοποιητική αντοχή και για το λόγο αυτό, χρησιμοποιείται σε βιοϊατρικές εφαρμογές, παρόλο που αποδομείται με αργό ρυθμό εξαιτίας των κρυσταλλικών του περιοχών. Η κρυσταλλικότητα μπορεί να μειωθεί με συμπολυμερισμό με D-λακτίδιο, που οδηγεί στο σχηματισμό του άμορφου πολυ(D,L-γαλακτικού οξέος) (PDLLA), το οποίο παρουσιάζει ταχύτερη αποδόμηση. Η δημιουργία,

όμως, ρακεμικού μίγματος οδηγεί σε μείωση της ανθεκτικότητας και της αντοχής σε κρούση του πολυμερούς. Προκειμένου, λοιπόν, να βελτιωθεί η ανθεκτικότητα του ταχέως αποικοδομήσιμου, άμορφου PLA, καθίσταται αναγκαία η τροποποίησή του με ανάμιξη ή συμπολυμερισμό. Έχει βρεθεί ότι η ανάμιξη βελτιώνει την αντοχή σε κρούση, γεγονός το οποίο μπορεί να εξηγηθεί από το διαχωρισμό των φάσεων του συμπολυμερούς. Η δημιουργία διασταυρώσεων βελτιώνει, επίσης, τις μηχανικές ιδιότητες και ειδικότερα, την αντοχή σε κρούση. Μελετώντας την επίδραση διαφόρων πλαστικοποιητών στις μηχανικές ιδιότητες του PLLA, οι Jacobsen et al. [13] διαπίστωσαν γραμμική εξάρτηση μεταξύ των υπολειμμάτων λακτιδίου και της αντοχής σε εφελκυσμό, όταν η μετατροπή σε μονομερές ξεπερνούσε το 90%. Τέλος, όταν το πολυμερές περιείχε υπόλειμμα σε λακτίδιο 10%, η αντοχή σε εφελκυσμό του PLLA ήταν χαμηλότερη κατά 15% από αυτή του PLLA με μετατροπή σε μονομερές 97%. [9]

Πίνακας 1-5 Μηχανικές ιδιότητες PLA (όπου μ.δ. μη διαθέσιμα στοιχεία) [9]

Πολυμερές	Tg °C	Tm °C	Αντοχή σε εφελκυσμό (MPa)	Μέτρο ελαστικότητας σε εφελκυσμό (MPa)	Μέτρο ελαστικότητας σε κάμψη (MPa)	Επιμήκυνση	
						Απόδοση (%)	Θραύση (%)
L-PLA (MB:50000)	54	170	28	1200	1400	3,7	6,0
L-PLA (MB:100000)	58	159	50	2700	3000	2,6	3,3
L-PLA (MB:300000)	59	178	48	3000	3250	1,8	2,0
L-PLA (MB:20000)	50	-	μ.δ.	μ.δ.	μ.δ.	μ.δ.	μ.δ.
L-PLA (MB:107000)	51	-	29	1900	1950	4,0	6,0
L-PLA (MB:550000)	53	-	35	2400	2350	3,5	5,0

## 1.6 Αποδόμηση πολυ(γαλακτικού οξέος)

## 1.6.1 Θερμική αποδόμηση

Ως αποδόμηση πολυμερών ορίζεται ο αριθμός των σχάσεων των αλυσίδων που πραγματοποιούνται σε ορισμένο χρονικό διάστημα:

$$\frac{1}{DP} = \frac{1}{DP_0} + k_D t$$

,όπου  $DP_0$  και  $DP$  η αρχική και τελική τιμή του μέσου βαθμού πολυμερισμού, αντίστοιχα,  $k_D$  η σταθερά του ρυθμού αποδόμησης και  $t$  ο χρόνος. Η παραπάνω εξίσωση ισχύει για πολυμερή συμπύκνωσης με μικρό αριθμό δεσμών που έχουν υποστεί σχάση, δηλαδή όταν  $k_D \ll 1$ . Ο βαθμός αποπολυμερισμού μπορεί να παρακολουθηθεί μέσω της απεικόνισης του μέσου μοριακού βάρους συναρτήσει του χρόνου αποδόμησης. Καθώς το ιξώδες ενός πολυμερικού διαλύματος ή τήγματος συνδέεται με το μέσο μοριακό βάρος, ο βαθμός πολυμερισμού μπορεί να συσχετιστεί με τη μεταβολή του ιξώδους μέσω της ακόλουθης εξίσωσης:

$$\frac{1}{(n_{0,t})^a} = \frac{1}{(n_0)^a} + k_D t$$

,όπου ο εκθετικός παράγοντας  $a$  εξαρτάται από το μοριακό βάρος και το ιξώδες τήγματος και παίρνει τιμή ίση με 0,294 για μοριακό βάρος πάνω από την κρίσιμη τιμή. Η εξίσωση αυτή ισχύει για πολυμερικά τήγματα που αποδομούνται λόγω τυχαίας σχάσης της κύριας αλυσίδας.

Οι αντιδράσεις αποδόμησης του πολυ(γαλακτικού οξέος) πραγματοποιούνται λόγω της υψηλής συγκέντρωσης των εστερικών δεσμών στην κύρια αλυσίδα του πολυμερούς. Στις αντιδράσεις αυτές περιλαμβάνονται η θερμοϋδρόλυση, ο αποπολυμερισμός, ο κυκλικός ολιγομερισμός και η ενδομοριακή ή διαμοριακή μετεστεροποίηση. Χαμηλού μοριακού βάρους ενώσεις που συνδέονται με το πολυμερές, καθώς και οι ακραίες ομάδες  $-OH$  της κύριας αλυσίδας, φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μείωση του μοριακού βάρους σε υψηλές θερμοκρασίες. Επιπλέον, η ύπαρξη στο τελικό προϊόν καταλυτών πολυμερισμού σε μεγάλη συγκέντρωση, καταλύει τις αντιδράσεις αποδόμησης.  $H_2O$ , μονομερή, ολιγομερή και καταλύτες πολυμερισμού αποτελούν τα συνηθέστερα προϊόντα

αποδόμησης. Η απομάκρυνση μη πολυμερικών ενώσεων και η αδρανοποίηση των ακραίων ομάδων -OH συντελούν στη βελτίωση της θερμικής σταθερότητας του πολυ(γαλακτικού οξέος). Η θερμική αποδόμηση πραγματοποιείται μέσω τυχαίας σχάσης της κύριας αλυσίδας του πολυμερούς.

Το υπεροξειδίο του βενζολίου βρέθηκε να σταθεροποιεί το πολυμερές ενάντια στη θερμική αποδόμηση, απενεργοποιώντας τα υπολείμματα καταλύτη, ενώ παρατηρήθηκε μείωση του σημείου τήξεως του σταθεροποιημένου πολυμερούς με αύξηση της συγκέντρωσης στο παραπάνω υπεροξειδίο. Η παρουσία οξυγόνου παίζει σημαντικό ρόλο στη σταθεροποίηση του PLLA με τη χρήση υπεροξειδίων. Παρόλα αυτά, διαπιστώθηκε χαμηλότερη τιμή σταθεράς ρυθμού αποδόμησης για το τροποποιημένο με δι-*t*-βουτυλοϋπεροξειδίο PLLA, σε σύγκριση με το καθαρό πολυμερές, κάτω από τις ίδιες συνθήκες, γεγονός που αποδόθηκε στην ύπαρξη οξυγόνου, παρά τη χρησιμοποίηση αζώτου κατά τη διάρκεια της ανάλυσης.

Η καθαρότητα του πολυμερούς επηρεάζει σημαντικά την αποδόμηση τήγματος PLLA. Σε περίπτωση διάλυσης του πολυμερούς σε χλωροφόρμιο και επακόλουθης καθίζησης με τη χρήση μη διαλυτών, όπως μεθανόλης και *n*-εξανίου, παρατηρείται καθυστέρηση της διεργασίας αποδόμησης, λόγω απομάκρυνσης τόσο των υπολειμμάτων καταλύτη, όσο και των ανεπιθύμητων προσμίξεων χαμηλού μοριακού βάρους. Παρόμοια αποτελέσματα λαμβάνονται και με εκχύλιση με χρήση οξέος του διαλυμένου PLLA.

Η προσθήκη, επίσης, τρι-βουτυλοϋπεροξειδίου του βενζολίου στο πολυμερές μειώνει δραστικά το ιξώδες τήγματος. Παρόλα αυτά, η προσθήκη της ίδιας ποσότητας υπεροξειδίων στο εξευγενισμένο PLLA μειώνει σε μικρότερο βαθμό το ιξώδες τήγματος, γεγονός το οποίο επιβεβαιώνει ότι η αναστολή της δράσης του καταλύτη αποτελεί την κύρια δράση των υπεροξειδίων στο τήγμα πολυμερούς. [9]

#### 1.6.2 Αποδόμηση λόγω ακτινοβολίας

Το μοριακό βάρος του πολυ(γαλακτικού οξέος) μειώνεται ταχύτατα με αύξηση του ποσοστού της λαμβανόμενης ακτινοβολίας. Παρόλα αυτά, η κατανομή του μοριακού βάρους ενός συμπολυμερούς που έχει δεχθεί την επίδραση της ακτινοβολίας δε μεταβάλλεται σημαντικά όταν η λαμβανόμενη δόση ξεπερνά τα 250 kGy, πιθανότατα λόγω τυχαίας κατανομής των μονομερών μέσα στο συμπολυμερές. Σε υψηλότερες δόσεις

ακτινοβολίας, παρατηρείται δραστική μείωση της αντοχής σε εφελκυσμό και επακόλουθη ευθραυστότητα του υλικού. Οι αντιδράσεις που προκαλούνται από τη δεχόμενη ακτινοβολία πραγματοποιούνται κυρίως στην άμορφη φάση του πολυμερούς. Κατ' αυτό τον τρόπο, το ποσοστό κρυσταλλικότητας του πολυμερούς αποτελεί μία σημαντική παράμετρο καθορισμού του τρόπου αποδόμησής του. Σε χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας, η σχάση των αλυσίδων πραγματοποιείται στις άμορφες περιοχές του υλικού, διεργασία η οποία συνεχίζεται στις κρυσταλλικές περιοχές στην περίπτωση υψηλότερων δόσεων. PLLA δείγματα, τα οποία είχαν δεχθεί ακτινοβολία σε δόσεις από 30-100 kGy, παρουσίασαν μείωση των μηχανικών τους ιδιοτήτων, λόγω δημιουργίας οξειδωτικών συνθηκών, που οδήγησαν σε σχάση των αλυσίδων τους στην άμορφη περιοχή. Τέλος, οι Gurta et al. [14], μελετώντας την επίδραση των ακτίνων  $\gamma$  σε πολυ(γαλακτικό οξύ), το οποίο είχε παραχθεί μέσω πολυμερισμού διαλύματος του γαλακτικού οξέος, διαπίστωσαν τη μείωση τόσο του αριθμού των σχάσεων των αλύσεων, όσο και του αριθμού των δημιουργούμενων σταυροδεσμών, λόγω της παρουσίας του αέρα. Επιπλέον, παρατήρησαν μείωση του σημείου τήξεως με την αύξηση του λαμβανόμενου ποσοστού ακτίνων  $\gamma$ .

### 1.6.3 Βιοαποδόμηση

Η βιοαποδόμηση επηρεάζεται από τη μορφολογία της στερεάς κατάστασης, το βαθμό κρυσταλλικότητας, τη χημική δομή (ύπαρξη λειτουργικών ομάδων) και την ισορροπία μεταξύ υδροφοβικότητας και υδροφιλικότητας του πολυμερούς. Ο βαθμός κρυσταλλικότητας αποτελεί τον πρωταρχικό παράγοντα καθορισμού του ρυθμού βιοαποδόμησης των στερεών πολυμερών.

Γενικά, κατά τη βιοαποδόμηση του πολυ(γαλακτικού οξέος) πραγματοποιείται σχάση της κύριας αλυσίδας του πολυμερούς στις θέσεις ύπαρξης εστερικών δεσμών, οδηγώντας στη δημιουργία oligομερών. Έτσι, ο αριθμός των σχηματιζόμενων oligομερών εξαρτάται από τον αριθμό των υπαρχόντων στην κύρια αλυσίδα του πολυμερούς εστερικών δεσμών.

Η βιοαποδόμηση του πολυ(γαλακτικού οξέος) πραγματοποιείται σε τρία στάδια. Το πρώτο στάδιο αποτελεί ο αποπολυμερισμός, ενώ το δεύτερο η παραγωγή του γαλακτικού οξέος. Στο τρίτο και τελευταίο στάδιο, το γαλακτικό οξύ καταναλώνεται στον κύκλο του κιτρικού οξέος, όπου και διασπάται σε  $\text{CO}_2$  και  $\text{H}_2\text{O}$  παρουσία ενός ενζύμου που παράγεται από τους μικροοργανισμούς (ενζυμική αποδόμηση). Η βιοαποδόμηση του PLA μπορεί, όμως, να

πραγματοποιηθεί και χωρίς τη βοήθεια ενζύμων, με χημικές μεθόδους, όπως π.χ. με κατάλληλη ρύθμιση του pH (μη ενζυμική αποδόμηση).

Η υδρόλυση αποτελεί το βασικό τρόπο αποδόμησης των ομοπολυμερών και συμπολυμερών του γαλακτικού οξέος. Περιλαμβάνει τρία κύρια στάδια:

1. Αποδόμηση μέσω διάχυσης του νερού μέσα στο υλικό (αρχικά στις περισσότερες άμορφες περιοχές), ακολουθούμενη από τυχαία υδρόλυση.
2. Θραύση του πολυμερούς σε ολιγομερή.
3. Περισσότερο εκτεταμένη υδρόλυση συνοδευόμενη από φαγοκύτωση, διάχυση και μεταβολισμό.

Ο βαθμός της υδρόλυσης εξαρτάται από το μοριακό βάρος, την υδροφιλικότητα και την κρυσταλλικότητα του πολυμερούς, καθώς και από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως το pH και η θερμοκρασία. Συνήθως ο χρόνος αποδόμησης είναι μικρότερος για χαμηλού μοριακού βάρους, περισσότερο υδρόφιλα και άμορφα πολυμερή. Επιπλέον, μέσω συμπολυμερισμού και κατάλληλης επιλογής του μοριακού βάρους και των ακραίων ομάδων του πολυμερούς, είναι δυνατή η επίτευξη συγκεκριμένου χρόνου αποδόμησης. Αφού το πολυμερές αποδομηθεί, τα προϊόντα της υδρόλυσης είτε μεταβολίζονται, είτε εκκρίνονται.

Η αποδόμηση αποτελεί συνάρτηση της πολυμερικής δομής, του pH του διαλύματος και της θερμοκρασίας. Το PLLA υφίσταται ενζυματική και μη ενζυματική υδρόλυση όταν εκτίθεται σε υδατικό περιβάλλον, με αποτέλεσμα την απώλεια μάζας του λόγω ετερογενούς αποδόμησης στον κύριο όγκο του πολυμερούς, χωρίς την παραγωγή τοξικών παραπροϊόντων. Μετά την υδρολυτική αποδόμηση το μοριακό βάρος του πολυμερούς μειώνεται, ενώ αυξάνει η κρυσταλλικότητά του.

Ένζυμα, όπως οι λιπάσες και οι αποπολυμεράσες, προκαλούν σχάση του εστερικού δεσμού των αλειφατικών πολυεστέρων, συμπεριλαμβανομένου του PLA. Τα υδρόφοβα τμήματα των ενζύμων προσκολλώνται στα στερεά υποστρώματα μέσω υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων πριν την υδρόλυση, δρώντας ως καταλύτες της αντίδρασης αποδόμησης (εξωτερικά καταλυόμενη υδρόλυση).

Ο ρυθμός ενζυμικής αποδόμησης μειώνεται με αύξηση του ποσοστού κρυσταλλικότητας του πολυμερούς. Σε συσκευές πολυ(γαλακτικού οξέος) μεγάλου μεγέθους, ο ρυθμός υδρολυτικής αποδόμησης εμφανίζεται μεγαλύτερος στην κύρια μάζα απ' ό,τι στην επιφάνεια του υλικού, εξαιτίας της αυτοκαταλυτικής επίδρασης των παγιδευμένων στο εσωτερικό της συσκευής καρβοξυλικών ομάδων. Ο παραπάνω ρυθμός εξαρτάται κυρίως από τη θερμοκρασία και την υγρασία του περιβάλλοντος χώρου. Το εσωτερικό ιξώδες όλων των πολυμερών μειώνεται συνεχώς κατά την έκθεση σε ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικού άλατος, με ταυτόχρονη απότομη απώλεια βάρους.

#### 1.6.3.1 Μηχανισμός βιοαποδόμησης

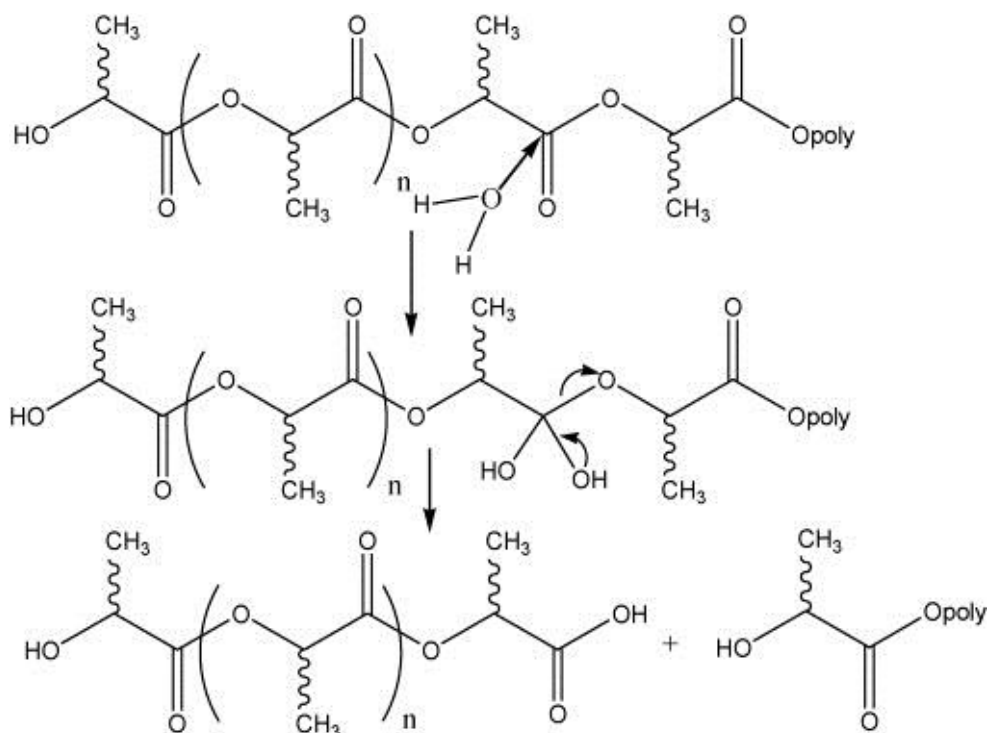
Κατά το πρώτο στάδιο αποδόμησης, το μοριακό βάρος μειώνεται ταχύτατα με μικρή απώλεια μάζας. Αντίθετα, κατά το δεύτερο στάδιο η μείωση στο μοριακό βάρος γίνεται μικρότερη, ενώ παρατηρείται απότομη απώλεια μάζας, καθώς και έναρξη σχηματισμού μονομερών. Κατά τη διάρκεια του τρίτου και τελευταίου σταδίου, όταν παρατηρηθεί ολική απώλεια βάρους, περίπου το 50% του πολυμερούς του έχει μετατραπεί σε μονομερές. Η υδρόλυση των διαλυτών ολιγομερών συνεχίζεται μέχρι αυτά να μετατραπούν σε γαλακτικό οξύ. Πρόσφατα απεδείχθη ότι η κινητική αποδόμησης δεν μπορεί μόνο να περιγραφεί από την τυχαία σχάση των αλυσίδων, αλλά ότι ο ρόλος των ακραίων ομάδων δεν μπορεί να αγνοηθεί. Ειδικότερα, οι ακραίες καρβοξυλικές ομάδες μπορούν να δράσουν ως καταλύτες της υδρολυτικής αποδόμησης του πολυ(γαλακτικού οξέος) (αυτοκαταλυόμενη ή εσωτερικά καταλυόμενη υδρόλυση). Ο Shih [15] [16] διαπίστωσε την ταχύτερη σχάση των άκρων των αλυσίδων, σε σύγκριση με εκείνη της κύριας αλύσου σε τυχαία τμήματα, κάτω από όξινες συνθήκες. Παρόλα αυτά, δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί ο μηχανισμός του φαινομένου αυτού, αφού η σταθερά του ρυθμού αποδόμησης επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η ευκολία διάχυσης του νερού, η κινητικότητα των μορίων, η τοπική διηλεκτρική σταθερά, το pH κ.τ.λ. Εν τούτοις, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι σε στερεά κατάσταση, το τοπικό περιβάλλον των άκρων των αλυσίδων είναι πολύ διαφορετικό από αυτό των αλυσίδων στην κύρια μάζα του πολυμερούς. Προφανώς, η συνεισφορά της σχάσης των άκρων των αλυσίδων γίνεται εντονότερη όσο το μοριακό βάρος του πολυμερούς γίνεται μικρότερο, αφού το κλάσμα των ακραίων ομάδων αυξάνει ως αποτέλεσμα της διεργασίας αποδόμησης. Σε εφαρμογές, όπως στην επικάλυψη δισκίων, σε υδρογέλες ή σε συστήματα ελεγχόμενης αποδέσμευσης, προτιμάται η χρησιμοποίηση



χαμηλού, αντί υψηλού, μοριακού βάρους πολυ(γαλακτικού οξέος). Επιπλέον τα oligομερή του γαλακτικού οξέος είναι σε ορισμένο βαθμό υδατοδιαλυτά, γεγονός που επιδρά δραματικά στην κινητική αποδόμησης των στερεών πολυμερών. Ο ρυθμός αποδόμησης των υδατοδιαλυτών oligομερών (βαθμός πολυμερισμού < 10) έχει μελετηθεί μέσω ηλεκτροφόρησης τριχοειδούς, αποδεικνύοντας τον ευνοϊκότερο σχηματισμό του λακτοϋλακτικού οξέος, που αποδομείται στη συνέχεια με αργό ρυθμό σε γαλακτικό οξύ. Εν τούτοις, δεν έχει καταγραφεί μέχρι στιγμής μία λεπτομερής ανάλυση της κινητικής και του μηχανισμού υδρόλυσης των oligομερών γαλακτικού οξέος.

Η διάσπαση των εστερικών δεσμών λόγω της απορρόφησης νερού, οδηγεί σε μείωση του μοριακού βάρους του πολυμερούς. Το PLA υφίσταται θραύση και στη συνέχεια, βιοαποδόμηση όταν υδρολύεται, παράγοντας τελικά H<sub>2</sub>O και CO<sub>2</sub> ως τελικά προϊόντα. Έτσι μετρώντας κανείς την ποσότητα του CO<sub>2</sub>, μπορεί να υπολογίσει το ποσοστό βιοαποδόμησης. Στο αρχικό στάδιο δε συμμετέχει κανένας μικροοργανισμός στην αποδόμηση, αλλά καθώς το PLA κατακερματίζεται, αποκτώντας μοριακό βάρος 10.000 Da, οι μικροοργανισμοί του εδάφους καταναλώνουν τα θραύσματά του, παράγοντας CO<sub>2</sub> και H<sub>2</sub>O:

PLA of high MW  $\xrightarrow{H_2O}$  PLA of low MW of about 10.000 Da  $\xrightarrow{H_2O}$  Lactic acid  $\rightarrow$  CO<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O



Σχήμα 1-8 Σταδιακή αποδόμηση PLA [9]

#### 1.6.3.2 Ενζυμική αποδόμηση

Ενζυμική αποδόμηση πραγματοποιείται μόνο στην επιφάνεια ενός στερεού υποστρώματος και εκδηλώνεται τόσο μέσω διάβρωσης της επιφάνειας, όσο και με απώλεια βάρους, επειδή τα ένζυμα δεν μπορούν να διεισδύσουν στα στερεά πολυμερικά υποστρώματα. Τα ένζυμα αποδομούν εκλεκτικά άμορφες ή λιγότερο διατεταγμένες περιοχές, οι οποίες επιτρέπουν τη διάχυση των ενζύμων μέσα στο υπόστρωμα, προκαλώντας κατ' αυτό τον τρόπο την αποδόμηση των κρυσταλλικών περιοχών. Κατά τη διεργασία αυτή, το μοριακό βάρος και η κατανομή του μοριακού βάρους του στερεού υποστρώματος που δεν έχει υποστεί αποδόμηση, δε μεταβάλλεται, επειδή αποσυντίθεται μόνο το πολυμερές στην επιφάνεια του υποστρώματος, ενώ τα χαμηλού μοριακού βάρους προϊόντα της αποδόμησης απομακρύνονται από το υπόστρωμα μέσω διαλυτοποίησης στο περιβάλλον υδατικό μέσο. Ανάλογα με το σημείο διάσπασης, διακρίνονται δύο τύποι αποδόμησης. Σχάση μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε σε τυχαία σημεία κατά μήκος της πολυμερικής αλυσίδας (τύπος ενδο-αποδόμησης), είτε στα άκρα της πολυμερικής αλυσίδας (τύπος εξω-αποδόμησης). Οι διεργασίες αποδόμησης των λιπασών και αποπολυμερασών βασίζονται κυρίως σε σχάσεις ενδο-τύπου, με αποτέλεσμα να εξαρτώνται από το μοριακό βάρος και την κατανομή του.

### 1.6.3.3 Μη ενζυμική αποδόμηση

Η αποδόμηση λόγω μεταβολής του pH του περιβάλλοντος μέσου αποτελεί έναν τύπο μη ενζυμικής αποδόμησης. Μικρές ποσότητες μη ενζυμικών καταλυτών και αντιδραστηρίων μπορούν να διεισδύσουν μέσα στα πολυμερικά συστήματα και να προκαλέσουν αποδόμηση σε βάθος. Η κρυσταλλικότητα, η δημιουργία διασταυρώσεων, καθώς και άλλες μορφολογικές ιδιότητες των πολυμερών επηρεάζουν τη διάχυση των καταλυτών μέσα στο σύστημα. Το σχήμα της λαμβανόμενης, συναρτήσεως του χρόνου, καμπύλης απώλειας μάζας επιβεβαιώνει την πραγματοποίηση μιας ετερογενούς διεργασίας αποδόμησης στην κύρια μάζα του υλικού. Μετά την υδρολυτική αποδόμηση τα υπολείμματα σωματιδίων παρουσιάζουν μείωση του μοριακού βάρους και αύξηση της κρυσταλλικότητας. Αξίζει, επίσης, να σημειωθεί ότι η μη ενζυμική αποδόμηση πραγματοποιείται μέσω ενός πιθανότατα αδρανούς πρώτου σταδίου αποδόμησης χωρίς απώλεια βάρους, καταλήγοντας στην τυχαία διάσπαση του μοριακού σκελετού της πολυμερικής αλυσίδας (τύπος ενδο-αποδόμησης), με επακόλουθη μείωση του μοριακού βάρους, που οδηγεί σε υποβάθμιση των μηχανικών ιδιοτήτων, όπως η αντοχή σε εφελκυσμό, η επιμήκυνση και η αντοχή σε κρούση. [9]

### 1.7 Εφαρμογές πολυ(γαλακτικού οξέος)

Το κύριο πλεονέκτημα του πολυ(γαλακτικού οξέος), σε σύγκριση με άλλα πολυμερή, αποτελεί η δυνατότητα τροποποίησης των ιδιοτήτων του με κατάλληλη επιλογή της μεθόδου παραγωγής του. Κατ' αυτό τον τρόπο, μπορούν να ρυθμιστούν οι ιδιότητες του τελικού προϊόντος ανάλογα με την εφαρμογή για την οποία αυτό προορίζεται. Όπως αναφέρθηκε, οι μηχανικές ιδιότητες του πολυ(γαλακτικού οξέος) ποικίλουν σε μεγάλο βαθμό, από μαλακό και ελαστικό πολυμερές ως άκαμπτο και υψηλής αντοχής υλικό, καθιστώντας το κατάλληλο για πλήθος εφαρμογών, όπως:

- Στη χειρουργική και την ορθοπεδική
- Στη φαρμακευτική, ως φορέας για την ελεγχόμενη αποδέσμευση φαρμάκων
- Σε υλικά συσκευασίας
- Ως επικαλυπτικό
- Ως συγκολλητικό υλικό

Τα τελευταία χρόνια ερευνάται ιδιαίτερα η χρήση συμπολυμερών γαλακτικού και γλυκολικού οξέος (PLGA). Η χρήση του PLGA, σε αναλογία 92/8, ως χειρουργικού ράμματος με την ονομασία Vicryl είναι πλέον εδραιωμένη στην αγορά. [17] Γενικά, τα συμπολυμερή αυτά χρησιμοποιούνται ευρύτατα λόγω των ιδιοτήτων βιοσυμβατότητας και βιοαποικοδομησιμότητας που παρουσιάζουν. Συγκεκριμένα, ο συνδυασμός πολυ(γλυκολικού οξέος), το οποίο απορροφάται εύκολα, με το κρυσταλλικό PLLA, το οποίο αποδομείται αργά, παρέχει ένα σύστημα που διαθέτει τον κατάλληλο ρυθμό αποδόμησης και δεν προκαλεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις, όπως φλεγμονές.

Το πολυ(γαλακτικό οξύ) υψηλού μοριακού βάρους μπορεί να μορφοποιηθεί σε φιλμ ή ίνα. Η δυνατότητα αυτή, καθώς και η ικανότητα του πολυμερούς να υδρολύεται σε γαλακτικό οξύ, το καθιστούν κατάλληλο για χρήση σε χειρουργικά ράμματα και καρδιοαγγειακά εμφυτεύματα. [5] Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης, η χρήση του PLA, του PGA και των συμπολυμερών τους στον τομέα της ορθοπεδικής. Η βιοαποικοδομησιμότητα και βιοσυμβατότητα των υλικών αυτών, σε συνδυασμό με τις κατάλληλες μηχανικές ιδιότητες, τα καθιστούν κατάλληλα για την κατασκευή ποικίλων ορθοπεδικών εφαρμογών, όπως διορθωτικών οστών, επιδιορθωτών για ελαττώματα ή ελλείψεις χόνδρων οστών, ανακατασκευές τενόντων και συνδέσμων, καθώς και υποκαταστατών οστών. Συγκεκριμένα, το πολυ(γαλακτικό οξύ) χρησιμοποιείται στην παρασκευή βιοαποικοδομήσιμων ραμμάτων, σφηνών, κυλίνδρων στερέωσης, βιδών και σφιγκτήρων, καθώς και οστικών πλακών, σωλήνων ανάπτυξης νεύρων και επιδέσεων τραυμάτων. [18] Επιπλέον, το PLA χρησιμοποιείται για τη σταθεροποίηση π.χ. των αρθρώσεων του ώμου, για την οποία απαιτείται προσθετική με υλικό που να διατηρεί σημαντικές αντοχές για 2-3 μήνες. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, το PLA πλεονεκτεί έναντι του PGA, λόγω του υδρόφοβου χαρακτήρα του και του υψηλού σημείου υαλώδους μετάπτωσης που παρουσιάζει. [19]

Γενικά, τα συμπολυμερή γαλακτικού και γλυκολικού οξέος έχουν αντικαταστήσει τα μεταλλικά υλικά στην κατασκευή συσκευών εσωτερικής αποκατάστασης, λόγω των πλεονεκτημάτων που παρουσιάζουν. Ειδικότερα, τα συμπολυμερή αυτά δεν διαβρώνονται όπως οι μεταλλικές συσκευές, ενώ μπορούν να παρασκευαστούν με μέτρο ελαστικότητας παραπλήσιο με αυτό του φυσιολογικού ιστού. Κατ' αυτό τον τρόπο, αποφεύγεται το φαινόμενο της ολοκληρωτικής προστασίας, με σταδιακή μεταφορά των τάσεων στο

αναπτυσσόμενο οστό. Επιπλέον, με τη χρησιμοποίηση των υλικών αυτών εξαλείφεται η ανάγκη αφαίρεσης αυτών με δεύτερη χειρουργική επέμβαση, η οποία ενέχει κινδύνους μόλυνσης, πρόσθετες, επίπονες διαδικασίες για τον ασθενή και αυξημένα έξοδα. [19] [20]

Στον τομέα της φαρμακευτικής το πολυ(γαλακτικό οξύ) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για διάφορους σκοπούς. Το σημαντικότερο πλεονέκτημά του αποτελεί η δυνατότητα ρύθμισης του ρυθμού αποδέσμευσης μιας φαρμακευτικής ουσίας μέσω του μοριακού του βάρους. Ειδικότερα, παρατηρείται μείωση του ρυθμού αποδέσμευσης με την αύξηση του μοριακού βάρους και της θερμοκρασίας υαλώδους μετάπτωσης του πολυμερούς αυτού. Γενικά, όταν το μοριακό βάρος είναι μικρότερο από 104, τόσο η μείωση του μοριακού βάρους, όσο και η απώλεια βάρους, λόγω αποδόμησης, δεν μπορούν να αγνοηθούν, επιδρώντας σημαντικά στο ρυθμό αποδέσμευσης. Επιπλέον, όταν η θερμοκρασία του συστήματος γίνει υψηλότερη από το σημείο υαλώδους μετάπτωσης, το μοριακό βάρος του PLA ελαττώνεται σημαντικά, με αποτέλεσμα την επιτάχυνση του ρυθμού αποδέσμευσης. Αντίθετα, σε χαμηλότερες θερμοκρασίες, η μεταβολή του μοριακού βάρους είναι μικρότερη και η αποδέσμευση της δραστικής ουσίας οφείλεται κυρίως σε επιφανειακή διάβρωση. Σε γενικές γραμμές, επειδή το νερό πλαστικοποιεί γρήγορα τις αλυσίδες του πολυ(γαλακτικού οξέος), παρατηρείται κατά το μεγαλύτερο μέρος ομοιογενής αποδόμηση, εξαρτώμενη από το ποσοστό κρυσταλλικότητας και τις διαστάσεις του δείγματος. [21] [22]



*Εικόνα 1-1 Βίδες που χρησιμοποιούν οι χειρουργοί για να συσφίξουν τους χιαστούς συνδέσμους στο γόνατο. Από αριστερά: φτιαγμένοι από πολυ(γαλακτικό οξύ), υδροξυαπατίτη και ιατρικό ανοξείδωτο ατσάλι [23]*



*Εικόνα 1-2 Εμφυτεύματα*

## 2 Βιοενεργά γυαλιά και κεραμικά

### 2.1 Εισαγωγή

Το 1969 οι Hench et al. ανακάλυψαν ότι ορισμένες συγκεντρώσεις γυαλιού είχαν άριστη βιοσυμβατότητα όπως επίσης και ικανότητα πρόσφυσης στα οστά. [24] Διαμέσου των διεπιφανειακών και διακυτταρικών αντιδράσεων, το βιοενεργό γυαλί αναπτύσσει ένα επιφανειακό φωσφορούχο ανθρακικό στρώμα με έλλειψη ασβεστίου το οποίο επιτρέπει στο βιοενεργό γυαλί να συνδεθεί χημικά σε οστό δέκτη. Αυτή η συμπεριφορά συγκόλλησης σε οστά αναφέρεται ως βιοενεργότητα και έχει συσχετισθεί με τη δημιουργία ενός ανθρακούχου στρώματος υδροξυαπατίτη (HCA-Carbonated Hydroxyapatite Layer) πάνω στην επιφάνεια όταν εμφυτεύεται ή όταν έρχεται σε επαφή με βιολογικά υγρά.

Αν και κάποιες λεπτομέρειες παραμένουν άγνωστες είναι ξεκάθαρο ότι για να συνδεθεί ένας ιστός σε οστό, πρέπει να δημιουργηθεί ένα στρώμα ανθρακούχου υδροξυαπατίτη βιολογικά ενεργού. Αυτό το συμπέρασμα βασίζεται στην εύρεση ότι ο HCA είναι το μόνο κοινό χαρακτηριστικό από όλα τα γνωστά βιοενεργά υλικά εμφυτεύματος. Η βιοενεργότητα, ωστόσο, δεν είναι μια μοναδική ιδιότητα των βιοενεργών γυαλιών. Ο υδροξυαπατίτης (HA) και τα σχετικά με αυτόν φωσφορικά άλατα ασβεστίου (calcium phosphates) δείχνουν επίσης μία εξαιρετική ικανότητα να συνδέονται σε οστό, όπως θα συζητηθεί και παρακάτω. Η ικανότητα ενός υλικού να σχηματίζει μια βιολογική διασύνδεση με περιβάλλον ιστό είναι κρίσιμη στην εξάλειψη της χαλάρωσης του ικριώματος. Μεγάλης σημασίας για εφαρμογές στη μηχανική των οστών είναι ότι τα βιοενεργά γυαλιά έχει βρεθεί ότι ενισχύουν την ενζυμική ενεργότητα, την αγγείωση, ενισχύουν την πρόσφυση οστεοβλαστών, την ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση και προκαλούν τη διαφοροποίηση των μετεγχυματικών κυττάρων σε οστεοβλαστά.

Ένα σημαντικό εύρημα για την ανάπτυξη της μηχανικής των οστών είναι ότι τα προϊόντα διαλύτωσης από βιοενεργά γυαλιά, ιδιαίτερα η σύσταση με 45S5 Bioglass®, ρυθμίζουν και αυξάνουν την έκφραση των γονιδίων που ελέγχουν την οστεογένεση και την παραγωγή παραγόντων ανάπτυξης. Το πυρίτιο έχει βρεθεί ότι

παίζει ρόλο κλειδί στην εναλάτωση των οστών και στην ενεργοποίηση των γονιδίων, το οποίο έχει οδηγήσει σε ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για την αντικατάσταση του πυριτίου με ασβέστιο σε συνθετικό HA. Έρευνες in vivo έχουν δείξει ότι η ανάπτυξη οστού σε κόκκους HA που έχει αντικατασταθεί το πυρίτιο, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη απ' ό,τι σε σκέτο HA.

Τα πλεονεκτήματα που αναφέρθηκαν παραπάνω είναι οι λόγοι που το 45S5 Bioglass® χρησιμοποιείται επιτυχώς σε κλινικές θεραπείες περιοδοντικής νόσου (Perioglas™) και ως πληρωτικό οστού (Novabone™). Τα εμφυτεύματα Bioglass® έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για να αντικαταστήσουν κατεστραμμένα οστά του μέσου ωτού, αποκαθιστώντας σε ασθενείς την ακοή. Τα βιοενεργά γυαλιά έχουν κερδίσει καινούρια προσοχή πρόσφατα ως υποσχόμενα υλικά ικρίωματος, ή ως πληρωτικά ή ως επιστρώσεις πολυμερικών δομών, ή ως πορώδη υλικά από μόνα τους, το οποίο περιλαμβάνει γυαλιά με τις μεθόδους με λιώσιμο και sol-gel. [25]

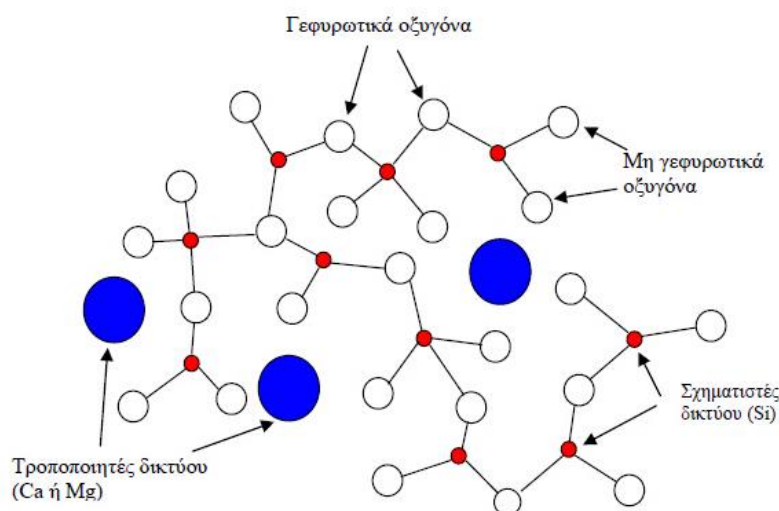
### 2.1.1 Βιοενεργά γυαλιά

#### 2.1.1.1 Γενικά

Ο όρος γυαλί χαρακτηρίζει ένα στερεό σώμα το οποίο έχει τυχαία δομή και υψηλό σημείο τήξης. Η διαμόρφωση της δομής του εξαρτάται από τη χημική του σύσταση και επιτυγχάνεται μέσω ιοντικών και ομοιοπολικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των στοιχείων που συνθέτουν το σύστημα. Για την τελική μορφή της δομής του γυαλιού, παίζουν σημαντικό ρόλο οι σχηματιστές πλέγματος και οι μορφοποιητές πλέγματος. Οι σχηματιστές πλέγματος ή δικτύου είναι κυρίως οξείδια όπως  $P_2O_5$ ,  $Bi_2O_3$ ,  $B_2O_5$  και  $SiO_2$ . Το  $SiO_2$  έχει την παρακάτω δομή: Το Si σχηματίζει τετράεδρα με το οξυγόνο, ενώ ανά δύο τα πυρίτια μοιράζονται ένα κοινό οξυγόνο που ονομάζεται γεφυρωτικό. Αν σε άμορφο  $SiO_2$  προστεθεί κάποιο άλλο οξείδιο τότε λαμβάνει χώρα αντικατάσταση του Si σε κάποια σημεία του πλέγματος. Για παράδειγμα με προσθήκη  $P_2O_5$  στη síλικά, προκύπτει φωσφοπυριτικό γυαλί το οποίο αποτελείται από τετράεδρα πυριτίου – οξυγόνου και φωσφόρου – οξυγόνου άτακτα συνδεδεμένα με ένα τρισδιάστατο δίκτυο. Οι μορφοποιητές πλέγματος ή μορφοποιητές δικτύου είναι κυρίως στοιχεία από τα αλκάλια ή τις αλκαλικές γαίες. Συνήθως χρησιμοποιούνται τα στοιχεία K, Na, Li, Ca και Mg. Ο ρόλος τους είναι να



σπάνε τους δεσμούς του οξυγόνου που ενώνουν τα τετράεδρα μεταξύ τους (δηλαδή τα γεφυρωτικά) (Σχήμα). Με τον τρόπο αυτό τα γεφυρωτικά οξυγόνα γίνονται τερματικά αυξάνοντας την αταξία στην δομή του γυαλιού. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μειώνεται η θερμοκρασία τήξης του γυαλιού καθώς και το ιξώδες του. [26]



Σχήμα 2-1: Δομή γυαλιού στην οποία φαίνονται οι τροποποιητές δικτύου, οι σχηματιστές δικτύου και τα είδη των ατόμων οξυγόνου που περιέχονται [26]

### 2.1.1.2 Σύσταση και βιοενεργότητα

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, βιοενεργότητα είναι η ικανότητα ενός εμφυτεύματος να σχηματίζει υδροξυαπατίτη στην επιφάνειά του, όταν έρχεται σε επαφή με υγρά του σώματος ή με υγρά που προσομοιάζουν αυτά του σώματος (Simulated Body Fluid, SBF). Το SBF έχει σύσταση παρόμοια με αυτή των ανόργανων συστατικών του πλάσματος και η εμφύσηση γυαλιών σε αυτό γίνεται σε θερμοκρασία 37°C. Η ύπαρξη αλάτων φωσφορικού ασβεστίου στα οστά κάνει τον υδροξυαπατίτη οικείο για τον οργανισμό και μη τοξικό με αποτέλεσμα να μην αντιμετωπίζεται σαν ξένο σώμα από τον οργανισμό και να μην αποβάλλεται. Το στρώμα αυτό του υδροξυαπατίτη πλαισιώνεται από οστεοβλάστες, ενώνεται με ίνες κολλαγόνου και τελικά προσδένεται στο οστό.

Τα βιοενεργά γυαλιά αποτελούνται κυρίως από οξείδιο του νατρίου ( $\text{Na}_2\text{O}$ ), οξείδιο του ασβεστίου ( $\text{CaO}$ ), πεντοξείδιο του φωσφόρου ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ) και τέλος από διοξείδιο του πυριτίου ( $\text{SiO}_2$ ) που είναι το κύριο συστατικό. Γενικά είναι συστήματα  $\text{CaO-P}_2\text{O}_5\text{-SiO}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{O-CaO-SiO}_2$ , καθώς και  $\text{K}_2\text{O-SiO}_2\text{-TiO}_2$ . Τα βιοενεργά γυαλιά παρουσιάζουν

τόσο την ικανότητα της οστεοενσωμάτωσης όσο και αυτή της οστεοαγωγιμότητας.  
[26]

Το 45S5 Bioglass® περιέχει 45% SiO<sub>2</sub>, 24,5% Na<sub>2</sub>O, 24,4% CaO και 6% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, επί τοις εκατό κατά βάρος. Ο Hench et al. [24] έχουν συστηματικά μελετήσει μια σειρά από γυαλιά σε σύστημα τεσσάρων συστατικών με μια σταθερή περιεκτικότητα 6 wt% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> και χώρισαν τις συστάσεις σε τρεις περιοχές σύμφωνα με τις βιοενεργότητες τους. Τα βιοενεργά γυαλιά (όπως το 45S5 Bioglass®) που έχουν στο σύστημα συστάσεις SiO<sub>2</sub> - Na<sub>2</sub>O - CaO - P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> και που έχουν <55% SiO<sub>2</sub>, παρουσιάζουν υψηλό δείκτη βιοενεργότητας (στην περιοχή A), και δεσμό και στους μαλακούς και στους σκληρούς συνδετικούς ιστούς. Τα βιοενεργά γυαλιά (πχ. τα γυαλιά που βρίσκονται στην περιοχή A) είναι οστεοπαραγωγικά (το οστό αναπτύσσεται σε επιφάνειες υλικών εξαιτίας της ενισχυμένης ενεργότητας των οστεοβλαστοκυττάρων) και οστεοαγώγιμα. Τα γυαλιά συστάσεων στην περιοχή B παρουσιάζουν μόνο οστεοαγωγιμότητα. Οι συστάσεις στην περιοχή C απορροφούνται από τον ιστό μέσα σε 10-30 μέρες.

Έχει βρεθεί οι αντιδράσεις πάνω στις επιφάνειες του βιοενεργού γυαλιού μπορούν να απελευθερώσουν σημαντικές συγκεντρώσεις διαλυτού Si, Ca, P και ιόντων Na, ανάλογα με τη διαδρομή της επεξεργασίας και το μέγεθος των σωματιδίων. Τα απελευθερωμένα ιόντα προκαλούν ενδοκυτταρικές και εξωκυτταρικές αποκρίσεις. Για παράδειγμα, μια συγχρονισμένη ακολουθία γονιδίων ενεργοποιείται στα οστεοβλαστοκύτταρα που υφίστανται κυτταρική διαίρεση και συνθέτουν μια εξωκυτταρική μήτρα, τα οποία εναλατώνονται για να γίνουν οστό. Επιπροσθέτως, συστάσεις βιοενεργού γυαλιού με προσμείξεις AgO<sub>2</sub> φαίνεται να αυξάνουν την έκκριση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) in vitro και να βελτιώνουν την αγγείωση in vivo, γεγονός που υποδηλώνει ότι ικρίωματα που περιέχουν ελεγχόμενες συγκεντρώσεις Bioglass® μπορεί να τονώνουν τη νέο-αγγείωση το οποίο είναι ευεργετικό για τις παρασκευασμένες κατασκευές μεγάλων ιστών.

Ένας λόγος κλειδί που κάνει τα βιοενεργά γυαλιά ένα φιλικό υλικό ικρίωματος είναι η δυνατότητα να ελέγχουν μια σειρά από χημικές ιδιότητες και συνεπώς το ρυθμό

της βιοαπορρόφησης. Η δομή και η χημεία των γυαλιών, συγκεκριμένα τα γυαλιά που προέρχονται από τη μέθοδο sol-gel, μπορούν να προσαρμοστούν σε μοριακό επίπεδο μεταβάλλοντας είτε τη σύσταση είτε το θερμικό ή το περιβαλλοντικό ιστορικό επεξεργασίας. Είναι δυνατό να σχεδιαστούν γυαλιά με ιδιότητες αποικοδόμησης ειδικά για συγκεκριμένη εφαρμογή της μηχανικής των οστών και ιστών.

Ωστόσο, αναφέρθηκε ότι η κρυστάλλωση των βιοενεργών γυαλιών μείωσε το επίπεδο βιοενεργότητας και μετέτρεψε το βιοενεργό γυαλί σε αδρανές υλικό. Αυτό είναι ένα μειονέκτημα που περιορίζει την εφαρμογή βιοενεργών γυαλιών ως υλικά ικρίωματος, καθώς όλη η κρυστάλλωση συμβαίνει πριν από την πύκνωση λόγω της πυροσυσσωμάτωσης που λαμβάνει χώρα κατά την ιξώδη ροή. Εκτενής συσσωμάτωση ωστόσο είναι απαραίτητη για να πυκνώσουν οι δομές ενός ικρίωματος για να επιτευχθεί μηχανική σταθερότητα. [25]

Όπως αναφέρθηκε, ένα χαρακτηριστικό πολλών βιοενεργών υλικών είναι η δημιουργία ενός βιολογικά ενεργού στρώματος HA παρουσία σωματικών υγρών *in vitro* και *in vivo*. Τα υλικά με τα μέγιστα επίπεδα βιοενεργότητας αναπτύσσουν ένα στρώμα silica gel το οποίο βοηθάει στη δημιουργία HA. Έτσι, η δημιουργία HA στις επιφάνειες υλικών κατά την εμβάπτιση σε ακυτταρικά προσομοιούμενα υγρά σώματος (SBF) θεωρείται ποιοτικό μέτρο της βιοενεργότητας. Βιοενεργά γυαλιά (π.χ. 45S5 Bioglass®) με συστάσεις στο σύστημα SiO<sub>2</sub>-Na<sub>2</sub>O-CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, που έχουν λιγότερο από 55% SiO<sub>2</sub>, εμφανίζουν υψηλούς δείκτες βιοενεργότητας (κατηγορία A), και δημιουργούν δεσμούς και με μαλακούς και με σκληρούς συνδετικούς ιστούς. Η κατηγορία της βιοενεργότητας εξαρτάται από το ρυθμό και τον τύπο της απόκρισης του ιστού. Τα βιοενεργά υλικά που ανήκουν στην κατηγορία A είναι οστεοπαραγωγικά (αναπτύσσεται οστό πάνω στις επιφάνειες των υλικών χάρη στη βελτιωμένο πρόσφυση κατά μήκος μιας επιφάνειας). Τα βιοενεργά υλικά που ανήκουν στην κατηγορία B όπως ο HA παρουσιάζει μόνο οστεοαγωγιμότητα. Το 45S5 Bioglass® χρησιμοποιείται στην κλινική ως μια θεραπεία για περιοδοντική ασθένεια (Perioglas®) και ως πληρωτικό υλικό των οστών (Novabone®). Τα εμφυτεύματα Bioglass® έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για να αντικαταστήσουν

κατεστραμμένα οστά του μέσου ωτός, αποκαθιστώντας την ακοή σε χιλιάδες ασθενείς. [27]

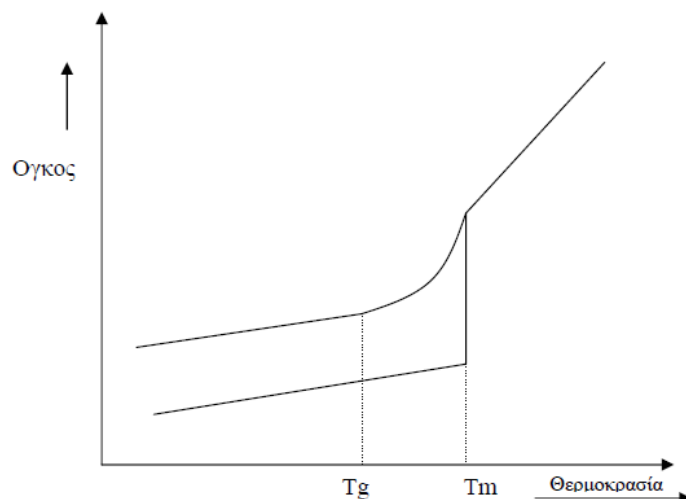
#### 2.1.1.3 Μηχανικές ιδιότητες

Ένα μειονέκτημα των βιοενεργών γυαλιών είναι η μικρή τους αντοχή σε θραύση και η μικρή μηχανική αντοχή, ειδικά σε πορώδη μορφή. Ως εκ τούτου, τα βιοενεργά γυαλιά από μόνα τους έχουν περιορισμένη εφαρμογή σε περιπτώσεις υψηλών φορτίσεων.

Τα βιοενεργά υλικά από γυαλί – κεραμικό μπορούν να προκαλέσουν καλύτερες μηχανικές ιδιότητες από το άμορφο γυαλί και τα κεραμικά φωσφορικού ασβεστίου. Η υψηλή αντοχή σε κάμψη του γυαλιού- κεραμικού από απατίτη-βollaστονίτη (A/W) οφείλεται στην επανακαταβύθιση του βollaστονίτη καθώς και των φάσεων του απατίτη και αποδίδεται στην υψηλή αντοχή σε θραύση της μικροδομής επανακαταβύθισης. [25]

#### 2.1.1.4 Μέθοδοι παρασκευής

Η πρώτη μέθοδος (ή συμβατική μέθοδος) βασίζεται στην τήξη των υλικών μέσα σε χωνευτήρια προκειμένου να παρασκευαστούν διάφορες συστάσεις. Κατάλληλες ποσότητες ανθρακικών, νιτρικών και οξειδίων αναμειγνύονται σε χωνευτήρι και διατηρούνται για διάφορα χρονικά διαστήματα σε θερμοκρασίες πάνω από τα σημεία τήξης, ανάλογα με τη σύσταση και το ιξώδες. Τα γυαλιά παράγονται έπειτα από απότομη ψύξη των τηγμάτων σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Αν υποθέσουμε ότι έχουμε μια ποσότητα ενός υλικού σε θερμοκρασία μεγαλύτερη από το σημείο τήξεως και το υλικό ψυχθεί είναι δυνατόν να συμβούν δύο ενδεχόμενα. Στην πρώτη περίπτωση επέρχεται κρυστάλλωση. Στη δεύτερη περίπτωση το υλικό που σχηματίζεται βρίσκεται σε άμορφη ή υαλώδη κατάσταση και καλείται γυαλί. Ένα διάγραμμα όγκου-θερμοκρασίας σε ένα πείραμα ψύξης φαίνεται στο παρακάτω σχήμα.



Διάγραμμα 2-1: Εξάρτηση του όγκου με τη θερμοκρασία σε ένα πείραμα ψύξης [26]

Η δεύτερη μέθοδος που χρησιμοποιείται για την παρασκευή των μιγμάτων είναι η θερμική κατεργασία γέλης ή μέθοδος λύματος-πήκτης, γνωστή και ως sol-gel. Η μέθοδος αυτή έχει γνωρίσει μεγάλη άνθιση τα τελευταία χρόνια, τόσο σε ερευνητικό, όσο και σε βιομηχανικό επίπεδο. Αρχικά, η μέθοδος εφαρμόστηκε στην παρασκευή πυριτικών γυαλιών, αλλά προοδευτικά επεκτάθηκε σε πολλά κεραμικά και σύνθετα υλικά, ανοίγοντας το δρόμο για τη δημιουργία νέων υλικών. Παρακάτω περιγράφεται πιο αναλυτικά η μέθοδος sol-gel. [26]

#### 2.1.1.4.1 Μέθοδος λύματος-πήκτης (sol-gel)

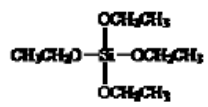
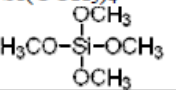
Η μέθοδος sol gel βασίζεται στην υδρόλυση και την συμπύκνωση αλκοξειδίων των μετάλλων. Η διαδικασία που ακολουθείται είναι η διάλυση των πρόδρομων ενώσεων σε κατάλληλο διαλύτη και στη συνέχεια προσθήκη καταλύτη, και νερού. Η ποσότητα του νερού μπορεί να είναι αυτή που απαιτείται από την στοιχειομετρία ή και μικρότερη. Έτσι δημιουργείται ένα κολλοειδές διάλυμα (sol) το οποίο με την πάροδο του χρόνου μετατρέπεται σε πήκτωμα (gel). Η διαδικασία sol-gel μπορεί να διαχωριστεί στα ακόλουθα στάδια:

##### 1. Αντιδραστήρια – Δημιουργία αρχικού διαλύματος

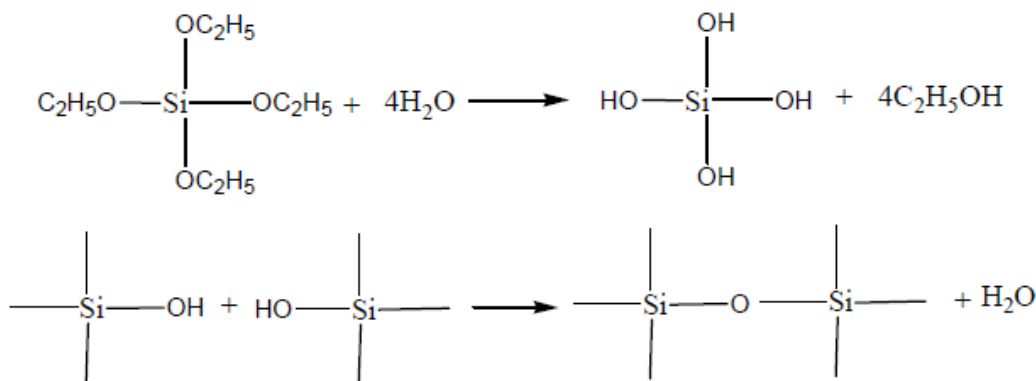
Χρησιμοποιείται ένα αλκοξείδιο του τύπου  $M(OR)_x$  το οποίο υδρολύεται. Η επιλογή των κατάλληλων αρχικών ενώσεων είναι εξαιρετικής σημασίας γιατί έχει σημαντική επίδραση στο τελικό προϊόν. Όλα τα αλκοξείδια των μετάλλων με εξαίρεση αυτά του πυριτίου και του φωσφόρου, υδρολύονται με μεγάλη ταχύτητα. Είναι σύνηθες

το τελικό επιθυμητό αποτέλεσμα να είναι το πυριτικό γυαλί. Στην περίπτωση αυτή τα ευρέως χρησιμοποιούμενα αντιδραστήρια, κατά σειρά, είναι το TEOS (Tetraethyl orthosilicate) και το TMOS (tetramethyl orthosilicate). Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τους χημικούς τύπους και το μοριακό βάρος των ενώσεων.

Πίνακας 2-1 : Κυριότερα αντιδραστήρια παρασκευής πυριτικών γυαλιών [26]

Ενώση/CAS	Χημ. Τύπος	Ονομασία	Μοριακό Βάρος
TEOS 78-10-4	$C_8H_{20}O_4Si$ ή $Si(OC_2H_5)_4$ 	Ορθοπυριτικό τετρααιθοξείδιο (Tetraethoxysilane, Tetraethyl orthosilicate, Orthosilicic acid tetraethyl ester)	208.33
TMOS 681-84-5	$C_4H_{12}O_4Si$ ή $Si(OCH_3)_4$ 	Ορθοπυριτικό τετραμεθοξείδιο (Tetramethoxysilane)	152.22

Στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζονται οι αντιδράσεις υδρόλυσης και πολυμερισμού-συμπύκνωσης.



Σχήμα 2-2 Αντίδραση συμπύκνωσης (επάνω) και πολυμερισμού (κάτω) κατά τη μέθοδο sol-gel [26]

## 2. Μετατροπή του διαλύματος σε πήκτωμα

Η διαδικασία της μετατροπής του διαλύματος σε πήκτωμα πραγματοποιείται καθώς εξελίσσονται οι αντιδράσεις υδρόλυσης και πολυμερισμού-συμπύκνωσης. Γενικά οι αντιδράσεις αυτές είναι δύσκολο να διαχωρισθούν γιατί η συμπύκνωση ξεκινά πριν ολοκληρωθεί η υδρόλυση. Αρκετές παράμετροι, όπως και παραπάνω αναφέρθηκε, επιδρούν στις αντιδράσεις αυτές: η θερμοκρασία, το pH του διαλύματος, το είδος του αλκοξειδίου και του διαλύτη, όπως επίσης και οι σχετικές συγκεντρώσεις κάθε

συστατικού. Καθώς οι αντιδράσεις υδρόλυσης, πολυμερισμού και συμπύκνωσης συνεχίζονται, το ιξώδες του διαλύματος αυξάνεται μέχρι το διάλυμα να πάψει να είναι ρευστό. Ο χρόνος που χρειάζεται για την ολοκλήρωση αυτής της διαδικασίας εξαρτάται από τη φύση των αντιδρώντων του συστήματος. Η μετάβαση αυτή από το διάλυμα στο πήκτωμα είναι συνήθως μη αναστρέψιμη και δεν συνοδεύεται από σημαντική ελάττωση στον όγκο. Η αντίδραση του πολυμερισμού δημιουργεί δεσμούς μετάλλου-οξυγόνου που δρουν ως γέφυρες για τη δημιουργία ενός τοπικού πλέγματος. Το νερό και η αλκοόλη που αποβάλλονται κατά την αντίδραση παραμένουν στους πόρους του πλέγματος. Γι' αυτό το πήκτωμα ονομάζεται Διαβρεγμένο Πήκτωμα (Wet Gel). Η διαδικασία της πήξης του διαλύματος μπορεί να διαρκέσει από λίγα λεπτά έως λίγους μήνες, γι' αυτό και πρέπει να είναι γνωστή η διάρκειά της, ώστε πριν ακόμα ολοκληρωθεί να έχουμε φροντίσει για τη μορφοποίηση του διαλύματος.

### 3. Μορφοποίηση

Η μέθοδος μετατροπής κολλοειδούς διαλύματος σε πήκτωμα έχει το πλεονέκτημα ότι επιτρέπει την παρασκευή υάλων σε διάφορα επιθυμητά σχήματα. Έτσι η διαδικασία που ακολουθείται ποικίλει, ανάλογα με την επιθυμητή τελική μορφή:

*Μονόλιθοι:* Το σχήμα του δοχείου μέσα στο οποίο γίνεται η μετατροπή του διαλύματος σε πήκτωμα είναι εκείνο που καθορίζει και το σχήμα του τελικού προϊόντος. Οι πιο συνηθισμένες μορφές είναι δίσκοι, κύλινδροι ή παραλληλεπίπεδα.

*Λεπτά υμένια:* Πριν ακόμα ολοκληρωθεί η πήξη του διαλύματος πραγματοποιείται επίστρωση της επιθυμητής επιφάνειας (υποστρώματος). Η παρασκευή των λεπτών υμενίων γίνεται με δύο κύρια τρόπους: α) Με εμβαπτισμό, σε αρχικό στάδιο της πήξης, του υποστρώματος στο διάλυμα και ανάσχυση (dip coating). β) Με την περιστροφή του υποστρώματος κι έτσι τη φυγοκέντρωση σταγόνων του διαλύματος οι οποίες έχουν από πριν τοποθετηθεί πάνω στο υπόστρωμα (spin-coating).

#### 4. Ξήρανση

Η διαδικασία της ξήρανσης περιλαμβάνει τη μετατροπή του Διαβρεγμένου Πηκτώματος σε Ξηρό Πήκτωμα (Xerogel) και συνοδεύεται από αξιοσημείωτη ελάττωση του όγκου και συρρίκνωση. Το στάδιο αυτό είναι ένα εξαιρετικά κρίσιμο στάδιο στην όλη διαδικασία γιατί καθώς ο διαλύτης εξατμίζεται αναπτύσσονται ισχυρές πιέσεις οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν στο ράγισμα και τελικά στη θραύση του υλικού.

#### 5. Μετατροπή του ξηρού πηκτώματος σε ύαλο

Αυτό είναι το τελικό στάδιο της μεθόδου, όπου με θερμική επεξεργασία το ξηρό πήκτωμα μετατρέπεται σε ύαλο. Καθώς η θερμοκρασία αυξάνεται, αρκετές διαδικασίες πραγματοποιούνται, όπως απομάκρυνση του εναπομείναντος νερού και των οργανικών συστατικών, τελική μορφοποίηση του σκελετού του πηκτώματος και τελικά Συμπύκνωση (Densification) του υλικού. Στις αρχικές θερμοκρασίες επεξεργασίας και κάτω από 1500°C παρότι υπάρχει μία σημαντική συρρίκνωση και ελάττωση της επιφάνειας του υλικού, το προκύπτον υλικό είναι ακόμα αρκετά πορώδες (>25%). Σε υψηλότερες θερμοκρασίες αρχίζει η κατάρρευση των πόρων του υλικού οπότε μέχρι τους 1200°C το πήκτωμα έχει μετατραπεί σ' ένα πυκνό υλικό χωρίς πόρους. Έτσι ανάλογα με την εφαρμογή που θα χρησιμοποιηθεί το τελικό υλικό μπορούμε να επιλέξουμε αν θα είναι πορώδες ή όχι επιλέγοντας, πέρα από τη μέθοδο παρασκευής, ανάλογα και την κατάλληλη τελική θερμοκρασία συμπύκνωσης.

#### Πλεονεκτήματα της μεθόδου sol-gel

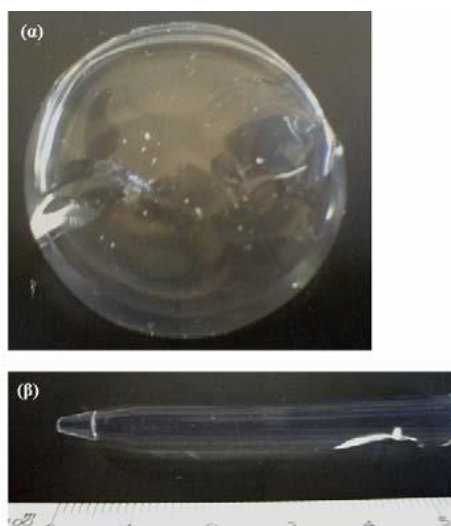
Η παραγωγή υάλων με τη μέθοδο μετατροπής κολλοειδούς διαλύματος σε πήκτωμα είναι ένα αντικείμενο με επιστημονικό και τεχνολογικό ενδιαφέρον εξαιτίας των σημαντικών πλεονεκτημάτων που παρουσιάζει αυτή η μέθοδος και που συνοψίζονται στα παρακάτω:

1. Επιτρέπει το σχηματισμό υάλων σε θερμοκρασίες αρκετά χαμηλότερες από τις συνηθισμένες που χρησιμοποιούνται στις κλασσικές μεθόδους τήξης. Έτσι, γίνεται εξοικονόμηση ενέργειας και παρέχεται η δυνατότητα να εμπλουτιστούν τα παρασκευαζόμενα υλικά με μία μεγάλη ποικιλία



οργανικών προσμείξεων που τους προσδίνουν τις επιθυμητές φυσικοχημικές ιδιότητες.

2. Καθώς στο αρχικό στάδιο ξεκινάμε από διάλυμα τα προκύπτοντα υλικά χαρακτηρίζονται από υψηλή καθαρότητα και εξαιρετική ομοιογένεια, ενώ μπορούν να έχουν την οποιαδήποτε επιθυμητή μορφή (μονόλιθοι, ίνες, λεπτά υμένια, κ.λ.π.).
3. Τα προϊόντα αυτής της μεθόδου είναι πορώδη. Ο έλεγχος του πορώδους μέσω της χημικής παρασκευής επιτρέπει τον έλεγχο πολλών ιδιοτήτων του τελικού προϊόντος ανάλογα με την τελική εφαρμογή. [26] Συγκεκριμένα με αυτή τη μέθοδο τα βιοενεργά γυαλιά παρουσιάζουν μια μεσοπορώδη υφή (πόροι με διαμέτρους σε εύρος 2-50 nm). Αυτή η υφή βελτιώνει την βιοενεργότητα και την απορροφησιμότητα των γυαλιών. [27]



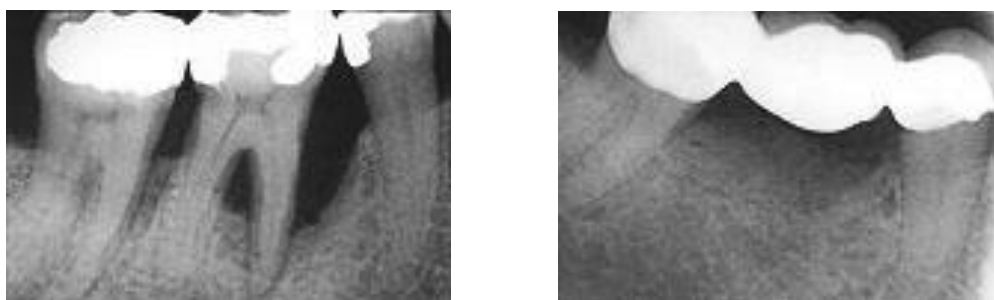
Εικόνα 2-1 Φωτογραφίες μονόλιθων  $\text{SiO}_2$  που παρασκευάστησαν με τη μέθοδο *sol-gel* [26]



Εικόνα 2-2 Φωτογραφίες γυαλιών  $\text{SiO}_2\text{-CaO}$  που παρασκευάστησαν με τη μέθοδο *sol-gel* [26]

Οι άριστες ιδιότητες των βιοενεργών γυαλιών και η μεγάλη τους ιστορία σε εφαρμογές σε βιοενεργά εμφυτεύματα έχει πρόσφατα οδηγήσει σε εκτενή έρευνα όσον αφορά τη χρήση τους στη μηχανική των ιστών και στις στρατηγικές αναζωογόνησης, κυρίως με τη μορφή αδρανών υλικών σε σκόνη, πορώδη υποστρώματα (αφρώδη ικρίσματα), και επίσης ως προσθήκη σωματιδίων – ως πληρωτικό ή επικάλυψη σε βιοαποικοδομήσιμα πολυμερή. [27]

Ένα παράδειγμα εφαρμογής βιοενεργού γυαλιού στην οδοντιατρική φαίνεται στις παρακάτω εικόνες. Πιο συγκεκριμένα, η αριστερή φωτογραφία δείχνει μεγάλη απώλεια οστού λόγω της περιοδοντικής νόσου γύρω από ένα δόντι το οποίο και αφαιρέθηκε. Στη θέση του εμφυτεύθηκε γυαλί Bioglass® και τοποθετήθηκε γέφυρα. Η δεξιά φωτογραφία που λήφθηκε μετά από τρία χρόνια δείχνει το σχηματισμό νέου συμπαγούς οστού. [26]



*Εικόνα 2-3 Χρήση βιοενεργών γυαλιών για την πλήρωση ελλειμάτων της γνάθου [26]*

### 2.1.2 Κεραμικά

Ο όρος κεραμικά αναφέρεται σε θερμικά (με έψηση) κατεργασμένα υλικά. Τα κεραμικά υλικά σήμερα καλύπτουν ένα μεγάλο εύρος εφαρμογών στην ιατρική. Ενδεικτικά αναφέρεται η χρήση της πορσελάνης στην οδοντιατρική, της αλούμινας της ζirkόνιας και των κεραμικών του φωσφορικού ασβεστίου στην ορθοπεδική. Τα βασικά πλεονεκτήματα των κεραμικών έναντι των μετάλλων εστιάζονται στην αυξημένη αντίσταση στη διάβρωση, την σχετικά χαμηλή πυκνότητα, στο υψηλό μέτρο ελαστικότητας και στην καλή αντοχή στη θλίψη. Τα μειονεκτήματα που εμφανίζουν σε σχέση με τα μεταλλικά υλικά σχετίζονται με την μικρή αντοχή σε εφελκυσμό, την ευθραστότητα, την εύκολη διάδοση των ρωγμών και την μικρή αντοχή σε κόπωση. Κατά αναλογία ο όρος βιοκεραμικά αναφέρεται στα κεραμικά

που χρησιμοποιούνται ως βιολικά. Τα βιοκεραμικά ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με τον τρόπο που αλληλεπιδρούν με τα βιολογικά συστήματα.

- Βιοαδρανή κεραμικά (Bioinert ceramics). Δεν αντιδρούν με τα βιολογικά συστήματα. Παραδείγματα είναι τα κεραμικά ζirkόνιας και τα κεραμικά αλούμινας.
- Βιοενεργά κεραμικά (Bioactive ceramics). Είναι τα κεραμικά που μπορούν να συνδεθούν με χημικό τρόπο με τους ιστούς (κυρίως με τα οστά) που έρχονται σε επαφή. Δηλαδή η επιφάνεια του κεραμικού μεταβάλλεται με την εμφύτευση. Παράδειγμα αποτελούν τα βιοενεργά γυαλιά (π.χ. Bioglass®, Ceravital®).
- Βιοδιασπώμενα ή απορροφήσιμα κεραμικά (Biodegradable ceramics, resorbable ceramics) τα οποία διασπώνται μετά από κάποιο χρονικό διάστημα παραμονής στο ανθρώπινο σώμα. Σχεδόν όλα τα βιοδιασπώμενα κεραμικά είναι κεραμικά του φωσφορικού ασβεστίου.

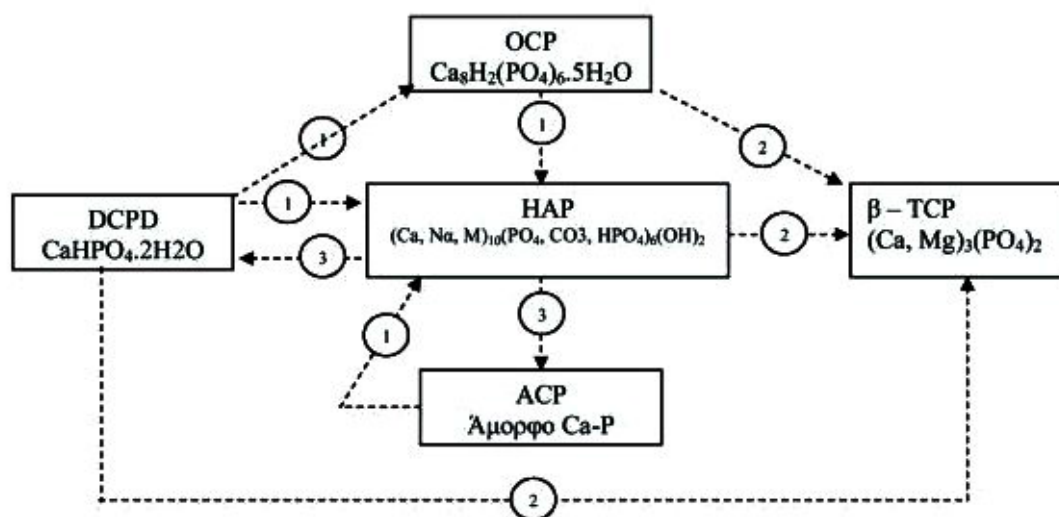
#### *2.1.2.1 Κεραμικά του φωσφορικού ασβεστίου*

Τα άλατα του φωσφορικού ασβεστίου αποτελούν μία μεγάλη κατηγορία ενώσεων με μεγάλο ενδιαφέρον στην επιστήμη των βιοϋλικών. Τα άλατα του φωσφορικού ασβεστίου που παρουσιάζουν ενδιαφέρον στην περιοχή των βιοϋλικών περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα ενώσεων οι σημαντικότερες των οποίων φαίνονται στον παρακάτω πίνακα. Οι κύριες εφαρμογές των ενώσεων αυτών είναι στην ορθοπεδική ως υλικά πλήρωσης οστικών ελλειμμάτων. Οστικά ελλείμματα μπορεί να δημιουργηθούν, από κατάγματα, διάφορες ασθένειες (π.χ. οστεοπόρωση) ή αφαίρεση μεγάλων όγκων.

Πίνακας 2-2 : Ονομασία, συντακτικός τύπος, λόγος Ca/P, συντακτικός τύπος, λογάριθμος του γινομένου διαλυτότητας και περιοχή pH στην οποία είναι σταθερά αλάτων του φωσφορικού ασβεστίου που παρουσιάζουν ενδιαφέρον στα βιοϊατρικά [26]

Ca/P molar ratio	Compound	Formula	Solubility at 25°C, -log(K <sub>s</sub> )	Solubility at 37°C, -log(K <sub>s</sub> )	pH stability range in aqueous solutions at 25°C
0.5	Monocalcium phosphate monohydrate (MCPM)	Ca(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> · H <sub>2</sub> O	1.14	Data not found	0.0–2.0
0.5	Monocalcium phosphate anhydrous (MCPA)	Ca(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	1.14	Data not found	°
1.0	Dicalcium phosphate dihydrate (DCPD), mineral brushite	CaHPO <sub>4</sub> · 2H <sub>2</sub> O	6.59	6.63	2.0–6.0
1.0	Dicalcium phosphate anhydrous (DCPA), mineral monetite	CaHPO <sub>4</sub>	6.90	7.02	°
1.33	Octacalcium phosphate (OCP)	Ca <sub>8</sub> (HPO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>4</sub> · 5H <sub>2</sub> O	96.6	95.9	5.5–7.0
1.5	α-Tricalcium phosphate (α-TCP)	α-Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	25.5	25.5	<sup>a</sup>
1.5	β-Tricalcium phosphate (β-TCP)	β-Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	28.9	29.5	<sup>a</sup>
1.2–2.2	Amorphous calcium phosphate (ACP)	Ca <sub>n</sub> H <sub>m</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>n</sub> · nH <sub>2</sub> O, n = 3–4.5; 15–20% H <sub>2</sub> O	10 <sup>b</sup>	<sup>b</sup>	–5–12 <sup>d</sup>
1.5–1.67	Calcium-deficient hydroxyapatite (CDHA)	Ca <sub>10-x</sub> (HPO <sub>4</sub> ) <sub>x</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6-x</sub> (OH) <sub>2-x</sub> (0 < x < 1)	~85.1	~85.1	6.5–9.5
1.67	Hydroxyapatite (HA or OHAp)	Ca <sub>10</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> (OH) <sub>2</sub>	116.8	117.2	9.5–12
1.67	Fluoroapatite (FA or FAp)	Ca <sub>10</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> F <sub>2</sub>	120.0	119.2	7–12
2.0	Tetracalcium phosphate (TTCP or TetCP), mineral hilgenstockite	Ca <sub>4</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> O	38–44	37–42	<sup>a</sup>

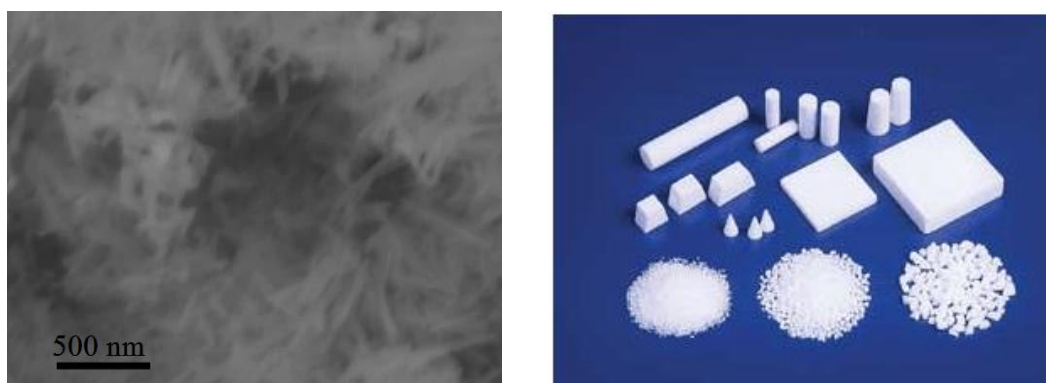
Τα φωσφορικά άλατα του ασβεστίου ανάλογα με τις συνθήκες του μέσου στο οποίο σχηματίζονται (pH, θερμοκρασία, σύσταση) είναι δυνατόν να μετασχηματίζονται. Στο παρακάτω διάγραμμα απεικονίζονται σχηματικά οι σχέσεις μεταξύ των διαφόρων κρυσταλλικών φάσεων του φωσφορικού ασβεστίου και οι αλληλομετασχηματισμοί. [26]



Σχήμα 2-3 Μετασχηματισμοί φωσφορικών αλάτων σε βιολογικούς οργανισμούς και σε συνθετικά συστήματα. Ο μετασχηματισμός μέσω υδρόλυσης (1), υδρόλυση παρουσία Mg<sup>2+</sup> (2) και μέσω διάλυσης και ανακρυστάλλωσης (3) [26]

### 2.1.2.2 Υδροξυαπατίτης (HAP)

Ο HAP  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  είναι το βασικό δομικό ανόργανο συστατικό των οστών και των δοντιών. Ο στοιχειομετρικός απατίτης αποτελείται από 39,68% wt% Ca; 18,45% P; Ca/P wt 2,151; Ca/P molar 1,667. Οι απατίτες που σχηματίζονται στα βιολογικά συστήματα (οστά, δόντια κλπ.) είναι κατά κανόνα μη στοιχειομετρικοί και παρουσιάζουν είτε δομικές ατέλειες (π.χ. κρυσταλλικά κενά) είτε σε αντικαταστάσεις των ιόντων  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$  και  $\text{OH}^-$  από ξένα ιόντα όπως για παράδειγμα αντικατάσταση των φωσφορικών ή των υδροξυλιόντων από ανθρακικά ιόντα. Ο συνθετικός υδροξυαπατίτης έχει άριστη βιοσυμβατότητα με τον ανθρώπινο οργανισμό και κατά συνέπεια είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί σε οστικά εμφυτεύματα. Οι κρυσταλλίτες του υδροξυαπατίτη έχουν την μορφή λεπτών πλακών ή βελόνων με διαστάσεις μερικών δεκάδων nm. Επιπλέον ο υδροξυαπατίτης μπορεί να χρησιμοποιηθεί με τη μορφή ενός προσχηματισμένου στερεού το οποίο έχει επεξεργασθεί σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες διαδικασία που ονομάζεται πύρωση ή πυροσυσσωμάτωση (sintering). Στην περίπτωση αυτή αναφερόμαστε στα κεραμικά υδροξυαπατίτη. Παρακάτω φαίνεται φωτογραφία από SEM δείγματος υδροξυαπατίτη όπου διακρίνονται καθαρά οι βελόνες που σχηματίζουν οι κρυσταλλίτες του απατίτη. [26]



Εικόνα 2-4 Φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης κρυστάλλων απατίτη (αριστερά) και πορώδη κεραμικά απατίτη (δεξιά) σε διάφορες μορφές [26]

### 3 Πολυμερικά νανοσύνθετα

#### 3.1 Εισαγωγή

Ως πολυμερικό νανοσύνθετο ορίζεται ένα υβριδικό υλικό αποτελούμενο από μία πολυμερική μήτρα ενισχυμένη με ίνες, πλακίδια ή σωματίδια, τα οποία έχουν τουλάχιστον μία από τις διαστάσεις τους στην κλίμακα των νανομέτρων ( $10^{-9}$  m). Γενικότερα, τα μέσα ενίσχυσης που χρησιμοποιούνται στην περίπτωση των νανοσυνθέτων μπορούν να ταξινομηθούν στις ακόλουθες κατηγορίες: α) πληρωτικά υλικά, τα οποία παρουσιάζουν και τις τρεις διαστάσεις τους στην κλίμακα των νανομέτρων, π.χ. σφαιρική πυριτία, β) επιμηκυμένες δομές με δύο νανοδιαστάσεις, π.χ. νανοσωλήνες άνθρακα και γ) φυλλώδεις δομές με μία μόνο διάσταση στο επίπεδο των νανομέτρων, π.χ. φυλλοπυριτικά ορυκτά (άργιλος, μαρμαρυγία). [28]

Μελετώντας τα πολυμερικά νανοσύνθετα, γεννάται το εξής ερώτημα: γιατί τα νανοδιάστατα πληρωτικά υλικά προσδίδουν τόσο μοναδικές ιδιότητες στα σύνθετα που δημιουργούν, σε σύγκριση με τα συμβατικά μέσα ενίσχυσης μικροκλίμακας. Η πιο εμφανής διαφορά είναι αυτή του μεγέθους. Τα μικρών διαστάσεων νανοσωματίδια δεν σκεδάζουν σημαντικά το φως, με αποτέλεσμα τη δημιουργία συνθέτων με ενισχυμένες ηλεκτρικές ή μηχανικές ιδιότητες που διατηρούν, όμως, την οπτική τους διαύγεια. Επιπλέον, το μικρό μέγεθος των σωματιδίων συνεπάγεται την αποφυγή συγκέντρωσης τάσεων.

Πέραν της επιρροής του μεγέθους των σωματιδίων του μέσου ενίσχυσης στις ιδιότητες του συνθέτου, τα νανοδιάστατα πληρωτικά υλικά οδηγούν σε σημαντική αύξηση της διεπιφάνειας μεταξύ της μήτρας και του μέσου ενίσχυσης. Στο ακόλουθο σχήμα παρουσιάζεται το εμβαδόν της διεπιφάνειας ανά μονάδα όγκου συναρτήσει του μεγέθους των σωματιδίων του μέσου ενίσχυσης, για σφαιρικό σχήμα και ιδανική διασπορά. Η αύξηση της διεπιφάνειας για μεγέθη μικρότερα των 100 nm είναι εντυπωσιακή.

Το μικρό, συνεπώς, μέγεθος των νανοσωματιδίων σε συνδυασμό με τη μεγάλη διεπιφάνεια, οδηγεί στο σχηματισμό ισχυρότερων αλληλεπιδράσεων μεταξύ μέσου

ενίσχυσης και πολυμερικής μήτρας, με αποτέλεσμα τη σημαντική βελτίωση των ιδιοτήτων του τελικού προϊόντος, ακόμη και σε πολύ μικρές αναλογίες του μέσου ενίσχυσης. [29]

Τα πολυμερικά νανοσύνθετα εμφανίζουν σημαντική βελτίωση σε πολλές ιδιότητες, όπως: [30]

- Αποτελεσματική ενίσχυση με ελάχιστες απώλειες της αντοχής σε κρούση
- Θερμική σταθερότητα
- Επιβράδυνση στην καύση
- Βελτιωμένες ιδιότητες φράγματος
- Μείωση της συρρίκνωσης και των εσωτερικών τάσεων
- Μεταβολή ηλεκτρικών, ηλεκτρονικών και οπτικών ιδιοτήτων

### 3.2 Νανοτεχνολογία και νανοϋλικά

#### 3.2.1 Γενικά

Η μηχανική των ιστών και η αναγεννητική ιατρική στοχεύουν στην ανάπτυξη βιολογικών υποκατάστατων που αναδομούν, διατηρούν, ή βελτιώνουν κατεστραμμένο ιστό και τη λειτουργικότητα των οργάνων. Ενώ η μηχανική των ιστών και η αναγεννητική ιατρική υπόσχονται πολλά τις τελευταίες δεκαετίες, απαιτείται ακόμη σημαντική έρευνα για την παροχή συναρπαστικών εναλλακτικών υλικών για να δώσουν τελικά λύση στα πολυάριθμα προβλήματα που σχετίζονται με τα παραδοσιακά εμφυτεύματα. Η νανοτεχνολογία, ή η χρήση νανοϋλικών (ορισμένα από αυτά τα υλικά με συστατικά διαστάσεων μικρότερων των 100nm), μπορεί να έχουν τις απαντήσεις εφόσον μόνο αυτά τα υλικά μπορούν να μιμηθούν τις επιφανειακές ιδιότητες (συμπεριλαμβανομένης της τοπογραφίας, της ενέργειας, κλπ.) των φυσικών ιστών. Για αυτούς τους λόγους, κατά την τελευταία δεκαετία, τα νανοϋλικά έχουν αναδειχθεί ως υποσχόμενοι υποψήφιοι για τη βελτίωση των παραδοσιακών υλικών στη μηχανική των ιστών. Είναι σημαντικό ότι αυτές οι προσπάθειες έχουν αναδείξει ότι τα νανοϋλικά εμφανίζουν καλύτερες μηχανικές, ηλεκτρικές, οπτικές, καταλυτικές και μαγνητικές ιδιότητες σε σύγκριση με τα συμβατικά (ή μικροδομημένα) υλικά. Αυτές οι μοναδικές ιδιότητες των νανοϋλικών

έχουν συμβάλει στη βελτίωση της ανάπτυξης ποικίλων ιστών σε σχέση με το τι είναι εφικτό σήμερα. [31]

### 3.2.2 Νανοσύνθετα βιοαποικοδομήσιμων πολυμερών με βιοενεργά μέσα ενίσχυσης

#### 3.2.2.1 Γενικά χαρακτηριστικά

Ο συνδυασμός των βιοαποικοδομήσιμων πολυμερών και βιοενεργών κεραμικών (και γυαλιών) οδηγεί σε μια νέα ομάδα συνθέτων υλικών για εφαρμογές στον τομέα της μηχανικής ιστών, όπως τα προσωρινά ορθοπεδικά εμφυτεύματα, τα πληρωτικά υλικά των οστών ή όπως τα τριών διαστάσεων βιοσυμβατά ικρίσματα. Ο στόχος αυτών των συνθέτων υλικών είναι να μεταδίδουν δύναμη και βιοενεργότητα από ένα ανόργανο βιοενεργό πληρωτικό ενώ ταυτόχρονα θα κρατάνε τις θετικές ιδιότητες του πολυμερούς όπως η ευελιξία και η ικανότητα να παραμορφώνεται κάτω από φορτίο. Ανόργανες φάσεις μπορούν να προστεθούν σε διαφορετικές πολυμερικές μήτρες, με τη μορφή σωματιδίων ή ινών μεγέθους μικρού ή νανοκλίμακας. Το μέγεθος των πληρωτικών σωματιδίων είναι μια σημαντική παράμετρος που επηρεάζει τις μηχανικές ιδιότητες των συνθέτων υλικών. Αυτό οφείλεται στις αξιοσημείωτες διαφορές στη μικροδομή που εισήγαγαν τα κλίμακας μικρού ή νανοκλίμακας πληρωτικά που συμβάλουν στις διάφορες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των πληρωτικών σωματιδίων και της πολυμερικής μήτρας. Για παράδειγμα, η εισαγωγή πληρωτικών νανοκλίμακας με επιθυμητή μορφολογία συνήθως αυξάνει τη μηχανική δύναμη και ακαμψία των συνθέτων διαστάσεων μικροκλίμακας με ενίσχυση.

Η χρήση αποικοδομήσιμων πληρωτικών όπως βιοενεργό γυαλί ή νανοσωματίδια φωσφορικού ασβεστίου θα πρέπει να οδηγήσει ως εκ τούτου σε βελτιωμένα ορθοπεδικά εμφυτεύματα και ικρίσματα μηχανικής οστών. Επιπροσθέτως, στην περίπτωση των νανοσωματιδίων βιοδραστικού πυριτικού γυαλιού, αυτά μπορούν να παράγουν μια υψηλότερη αλκαλικότητα σε σύγκριση με τα κλίμακας μικρού κεραμικά υλικά και σύνθετα. Σχετικά αποτελέσματα επιτεύχθηκαν από τους Loher et al. [32] οι οποίοι έδειξαν ότι η βιοενεργότητα, ο ρυθμός αποικοδόμησης και οι μηχανικές ιδιότητες του PLGA ντοπαρισμένο με τον άμορφο φωσφορικό ασβέστιο



νανοκλίμακας βελτιώθηκαν εντυπωσιακά με την προσθήκη σωματιδίων άμορφου φωσφορικού ασβεστίου νανοκλίμακας σε σύγκριση με το καθαρό πολυμερές. [33]

### 3.2.2.2 Πρόσφατη πρόοδος

Αυξανόμενο ενδιαφέρον παρουσιάζεται για την ανάπτυξη βιοπροϊόντων και για καινοτόμες τεχνολογίες επεξεργασίας που μπορούν να μειώσουν την εξάρτηση από ορυκτά καύσιμα και να οδηγήσουν σε μια βιώσιμη βάση υλικών. Τα βιοαποικοδομήσιμα βιοβασιζόμενα νανوسύνθετα είναι η επόμενη γενιά υλικών του μέλλοντος. Βιοαποικοδομήσιμα πολυμερή που βασίζονται σε ανανεώσιμους πόρους συμπεριλαμβανομένου του κυτταρινικού πλαστικού (πλαστικό φτιαγμένο από ξύλο), των πλαστικών που προέρχονται από καλαμπόκι και των polyhydroxyalkanoates (πλαστικά φτιαγμένα από βακτηριακές πηγές) είναι μερικά από τα πιθανά βιοπολυμερή τα οποία, σε συνδυασμό με ενίσχυση από νανοσωματίδια ορυκτής αργύλου, μπορούν να παράγουν νανوسύνθετα για ποικίλες εφαρμογές. Τα νανوسύνθετα αυτής της κατηγορίας αναμένεται να έχουν βελτιωμένη δύναμη και ακαμψία με μικρή θυσία τη σκληρότητα, μειωμένη διαπερατότητα υδρατμών αερίου/νερού, ένα χαμηλότερο συντελεστή θερμικής διαστολής και μια αυξημένη θερμοκρασία θερμικής εκτροπής (heat deflection temperature), ανοίγοντας μια δυνατότητα για τη χρήση νέων, υψηλών αποδόσεων, ελαφρά πράσινων νανوسύνθετων υλικών που θα αντικαταστήσουν τα συμβατικά συνθετικά που βασίζονται στο πετρέλαιο. [34]

### 3.3 Νανوسύνθετα πολυμερούς/βιοενεργού γυαλιού

Τα νανοκλίμακας βιοενεργά γυαλιά έχουν κερδίσει την προσοχή εξαιτίας της αναφερόμενης ανώτερης αγωγιμότητας στα οστά σε σύγκριση με τα συμβατικά υλικά (μεγέθους μικρών) με βιοενεργά γυαλιά. Ο συνδυασμός των νανοσωματιδίων ή νανοϊνών από βιοενεργό γυαλί με πολυμερικά συστήματα διευκολύνει την παραγωγή νανοσυνθέτων με δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν σε μια σειρά από ορθοπεδικές εφαρμογές, συμπεριλαμβανομένων των ικριωμάτων για τη μηχανική των ιστών και την αναγεννητική ιατρική.

Τα συνθετικά υλικά βιοενεργού γυαλιού/βιοαποικοδομήσιμου πολυμερούς έχουν αναδειχθεί πρόσφατα ως μια καινούρια οικογένεια βιοενεργών υλικών με εφαρμογές που κυμαίνονται από δομικά εμφυτεύματα έως ικριώματα μηχανικών ιστών. Αυτά τα σύνθετα εκμεταλλεύονται ταυτόχρονα την ευελιξία των πολυμερών και τη δυσκαμψία, τη δύναμη και το βιοενεργό χαρακτήρα των πληρωτικών από βιοενεργό γυαλί. Μέχρι στιγμής η περισσότερη δουλειά σε αυτήν την κατηγορία συνθέτων έχει διεξαχθεί χρησιμοποιώντας συμβατικά μικροσωματίδια βιοενεργού γυαλιού ως πληρωτικά (ή ως επιστρώσεις). Παρόλα αυτά, πρόσφατη έρευνα δείχνει την εφαρμογή των νανοσωματιδίων και νανοϊνών από βιοενεργό γυαλί (τα οποία έχουν καταστεί διαθέσιμα τα τελευταία χρόνια), σε μια σειρά νέων σύνθετων με βελτιωμένη επίδοση για βιοϊατρικές εφαρμογές, ιδίως στη μηχανική των ιστών και στην αναγεννητική ιατρική. [33]

### 3.3.1 Κατασκευή και ιδιότητες των βιοενεργών και βιοαποικοδομήσιμων σύνθετων νανοσυνθέτων

Πυκνά και σκληρά σύνθετα υψηλής αντοχής και δυνατότητας επεξεργασίας έχουν εφαρμογές στην ορθοπεδική, στην στοματική, στη γναθοπροσωπική και στην κρανιοπροσωπική χειρουργική ως βίδες, καρφιά, πλάκες και συσκευές οστεοσύνθεσης. Αυτή η σημαντική ομάδα συσκευών αύξησης σκληρού ιστού διαφέρει από τα ικριώματα μηχανικής ιστών, καθώς δεν επιτρέπουν τη γρήγορη εισβολή από τα κύτταρα και τη δημιουργία ιστού σε 3D, με την εξαίρεση αυτών που έχουν γρήγορα απορροφούμενες φάσεις ή περιέχουν *in situ* ουσίες δημιουργίας πορώδους δομής. Πυκνό βιοενεργό γυαλί που περιέχει βιοαποικοδομήσιμα πολυμερή θα εξεταστεί ωστόσο σύντομα εδώ μόνο για πληρότητα, και κυρίως όσον αφορά τις συσκευές για πλήρωση και αύξηση οστού. Πολλές ομάδες έχουν αναπτύξει συστήματα ανάπτυξης οστού χρησιμοποιώντας βιοενεργά γυαλιά ή HA σε μήτρες πολυεστέρα χρησιμοποιώντας μεθόδους ανάμειξης, εκβολής, χύτευση με σύνθεση και με συμπύεση, αξιοποιώντας ακόμη και τη διαδικασία σμίλευσης για να παραχθεί κρύσταλλος με πολυαξονικό προσανατολισμό, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αυτοενίσχυση της μήτρας. Τα σύνθετα PL/DLLA (70:30) αυτοενισχυμένης μήτρας, που περιέχουν βιοενεργό γυαλί (BG13-93) έχουν παρασκευαστεί από τον Niiranen και τους συναδέλφους του. Η προσθήκη

βιοενεργού γυαλιού έχει βρεθεί να τροποποιεί τις κινητικές αποικοδόμησης *in vitro* και *in vivo* και τη μορφολογία του υλικού. Επιπλέον, η προσθήκη βιοενεργού γυαλιού ήταν επωφελής από την άποψη της σταθερότητας των διαστάσεων, της ουδέτερης αποικοδόμησης και της δημιουργίας απατίτη στις επιφάνειες των συνθέτων. Βρέθηκε να συμβαίνει σημαντική διόγκωση των καθαρών πολυμερών δειγμάτων (50-60% σε μία εβδομάδα), ενώ τα σύνθετα διατήρησαν τη διάμετρό τους μετά από 75 εβδομάδες *in vitro* αποικοδόμησης. Η προσθήκη βιοενεργού γυαλιού συνήθως αυξάνει την υδροφιλικότητα των συνθέτων με την παρουσία διεπιφανειών γυαλιού/μήτρα. Ο Chan et al. [35] παρασκεύασαν σύνθετα Bioglass®/Dextran® για να αντιμετωπίσουν την έλλειψη συνοχής των σωματιδίων Bioglass® (τάξη 45S5) όταν χρησιμοποιούνται στην αύξηση οστεϊκών επιφανειών. Η προσθήκη μέσου μοριακού βάρους Dextran (ένας πολυσακχαρίτης) τροποποίησε τα σωματίδια σε ένα συνεκτικό στόκο και βελτίωσε τα χαρακτηριστικά χειρισμού. Δεν παρατηρήθηκε ανεπιθύμητη αντίδραση των ιστών και ο Dextran αφαιρέθηκε από την περιοχή μέσα στην πρώτη εβδομάδα μετά την εμφύτευση. Τέτοια σύνθετα μπορούν να σχηματιστούν στην περιοχή της εμφύτευσης κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και μπορεί να προσαρμόζονται σε περιοχές όπου η λειτουργική ανάγκη τοποθετείται στο σημείο εμβολισμού. Πρόσφατα, έχει αναπτυχθεί ένα ενέσιμο σύνθετο από σωματίδια βιοενεργού γυαλιού (S53P4) και poly( $\epsilon$ -caprolactone-co-D,L-lactide) ως θερμοπλαστική μήτρα μεταφοράς. Αυτό το υλικό είναι ενδιαφέρον ως πληρωτικό των οστών σε ελαττώματα σπογγώδους και υποχόνδριου οστού. Οι αναλογίες του συμπολυμερούς προσαρμόστηκαν για να διασφαλιστεί η επαρκής ροή ιδιοτήτων για έγχυση στους 47-50 °C. Έχουν επίσης πραγματοποιηθεί μελέτες που χρησιμοποιούν σωματίδια σακχαρόζης ως *in situ* ουσία δημιουργίας πορώδους δομής σε ένα σύνθετο που περιέχει 50 wt% βιοενεργό γυαλί και 20 wt% σακχαρόζη σε μία συμπολυμερική μήτρα. Ωστόσο, η διάρκεια της μελέτης (23 εβδομάδες) μπορεί να μην ήταν αρκετή έτσι ώστε να παρατηρηθεί σημαντική ανάπτυξη οστού. Κανένα αποτελεσματικό πλεονέκτημα δεν αναφέρθηκε στην ενσωμάτωση της *in situ* ουσίας δημιουργίας πορώδους δομής. Είναι πιθανό ότι περισσότερες ερευνητικές προσπάθειες θα επεκταθούν σε αυτές τις *in situ* ουσίες δημιουργίας πορώδους δομής που περιέχουν τα σύνθετα υλικά,

ειδικά όσον αφορά τα ελαττώματα πλήρωσης οστών με έγχυση και τη διαμόρφωση του υλικού κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. [27]

### 3.3.2 Τα νανοσύνθετα από Poly(L-lactic acid) (PLLA)/bioactive glass

Οι Hong et al. [36] έχουν ερευνήσει μια καινούρια οικογένεια συνθέτων που συνδυάζουν το PLLA ως βιοαποικοδομήσιμο πολυμερές και νανοσωματίδια βιοενεργούς γυαλιού-κεραμικού με τη μέθοδο sol-gel. Προετοίμασαν τρισδιάστατα πορώδη ικρίωματα με τη μέθοδο διαχωρισμού φάσεων με θέρμανση (thermally-induced phase-separation) συνδυάζοντας PLLA και διάφορες συγκεντρώσεις από νανοσωματίδια BGC. Οι μελέτες in vitro έδειξαν ότι τα σύνθετα που περιέχουν νανοσωματίδια BGC με λιγότερο φώσφορο και υψηλότερη περιεκτικότητα σε πυρίτιο έχουν καλύτερη βιοενεργότητα από αυτά που έχουν χαμηλότερη περιεκτικότητα σε πυρίτιο και υψηλότερη σε φώσφορο. Οι Hong et al. [36] έχουν επίσης μελετήσει την επίδραση της περιεκτικότητας νανοσωματιδίων BGC στις ιδιότητες των νανοσύνθετων ικριωμάτων, στα οποία θα μπορούσαμε να πούμε ότι ανιχνεύεται μια βελτίωση στις μηχανικές ιδιότητες. Πιο πρόσφατα, οι El-Kady et al. [37] έχουν παρασκευάσει σύνθετα που περιέχουν νανοσωματίδια βιοενεργούς γυαλιού, παρασκευασμένα με τη μέθοδο sol-gel, και poly(L-lactide) (PLA) με τη μέθοδο διαχωρισμού φάσεων στερεού-υγρού (solid-liquid phase separation) σε συνδυασμό με την εκχύλιση με διαλύτες. Χρησιμοποίησαν μια τροποποιημένη διαδρομή sol-gel με μεσολάβηση αλκαλίων για να αποκτήσουν νανοσωματίδια βιοενεργού γυαλιού. Η τροποποιημένη μέθοδος sol-gel οδήγησε σε μείωση του χρόνου πήξης στο περίπου ένα λεπτό αντί για ημέρες σε σχέση με την παραδοσιακή μέθοδο sol-gel. Επιπλέον, η γρήγορη πήξη εμπόδισε τη συγκέντρωση και ανάπτυξη κολλοειδών σωματιδίων σε μεγέθη μεγαλύτερα των 100nm. Η προτεινόμενη μέθοδος είναι έτσι ικανή να δίνει νανοσωματίδια μεγεθών μικρότερων των 100nm με ελάχιστη συσσώματωση. Αναφέρθηκε ότι το μέγεθος των πόρων του ικριώματος μειώθηκε με την αύξηση της περιεκτικότητας σε νανοσωματίδια γυαλιού. Οι μελέτες in vitro αποκάλυψαν ότι η προσθήκη νανοσωματιδίων βιοενεργού γυαλιού βελτίωσε τη βιοενεργότητα των ικριωμάτων. Κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας αυτού του τύπου νανοσωματιδίων, είναι δυνατό τα νανοσωματίδια να συσσωματωθούν στη μήτρα εξαιτίας της ασυμβατότητας με το βιοπολυμερές που

χρησιμοποιήθηκε, με αποτέλεσμα τη μείωση των μηχανικών ιδιοτήτων του σύνθετου. Μια καινούρια προσέγγιση έχει αναφερθεί από τους Liu et al. [38] [39] για να βελτιωθούν οι μηχανικές ιδιότητες των συνθέτων από νανοσωματίδια βιοενεργού γυαλιού και PLLA. Φάνηκε ότι η τροποποίηση της επιφάνειας από νανοσωματίδια βιοενεργού γυαλιού από τον εμβολισμό οργανικών μορίων ή πολυμερών είναι ένα βολικό διάλυμα για τη βελτίωση των μηχανικών ιδιοτήτων των συνθέτων. Η τροποποίηση μειώνει τη διαμόρφωση ενός ρυθμιστικού στρώματος ανάμεσα στα νανοσωματίδια βιοενεργού γυαλιού και της πολυμερικής μήτρας, το οποίο βελτιώνει τη διασπορά των νανοσωματιδίων μέσα στη μήτρα χωρίς καμία συσσωμάτωση. Αυτό οδηγεί σε μια σημαντική βελτίωση των τελικών μηχανικών ιδιοτήτων των σύνθετων υλικών. Οι Liu et al. [38] [39] ανέπτυξαν σύνθετα, από νανοσωματίδια βιοενεργού γυαλιού με τροποποιημένη επιφάνεια και από PLLA, χρησιμοποιώντας την τεχνική εξάτμισης διαλυτών. PLLA μικρού μοριακού βάρους εμβολιάστηκε πάνω στην επιφάνεια των νανοσωματιδίων βιοενεργού γυαλιού, που είναι φτιαγμένο με τη μέθοδο sol-gel, με τη χρήση δισοκυανικών ενώσεων και το πολυμερισμό με διάνοιξη δακτυλίου του L-λακτιδίου. Ανέφεραν ότι οι μηχανικές ιδιότητες των συνθέτων βιοενεργού γυαλιού (με τροποποιημένη επιφάνεια) / PLLA ήταν καλύτερες από εκείνες των συνθέτων βιοενεργού γυαλιού (μη τροποποιημένο) / PLLA. Η μορφολογία των επιφανειών θραύσης των συνθέτων που περιέχουν τροποποιημένα και μη τροποποιημένα νανοσωματίδια βιοενεργού γυαλιού συγκρίθηκαν και συνδέθηκαν με τις διάφορες ιδιότητες θραύσης των συνθέτων. Αναφέρθηκε ότι η σκληρότητα των επιφανειών θραύσης των συνθέτων με τροποποιημένα σωματίδια μειώθηκε σε σχέση με τα μη τροποποιημένα. Δεν παρατηρήθηκε συσσωμάτωση νανοσωματιδίων σε σύνθετα με τροποποιημένα νανοσωματίδια σε αντίθεση με σύνθετα τα οποία περιέχουν σωματίδια μη τροποποιημένου βιοενεργού γυαλιού, λόγω της βελτίωσης της συμβατότητας των φάσεων μεταξύ των τροποποιημένων νανοσωματιδίων και της μήτρας από PLLA. Επιπλέον, τα νανοσωματίδια βιοενεργού γυαλιού με τροποποιημένη επιφάνεια φάνηκε να δρουν ως τοποθεσίες πυρήνωσης βελτιώνοντας το βαθμό κρυστάλλωσης της μήτρας. Τα σύνθετα φάνηκε να είναι βιοενεργά καθώς ένα στρώμα φωσφορικού ασβεστίου σχηματίστηκε στις επιφάνειες κατά τη βύθιση σε SBF.

Επίσης αποδείχτηκε ότι τα σύνθετα βιοενεργούς γυαλιού με τροποποιημένη επιφάνεια / PLLA εκτέθηκαν πολύ καλύτερα στην ικανότητα πολλαπλασιασμού των κυττάρων από τα σύνθετα μη τροποποιημένου βιοενεργού γυαλιού / PLLA και από το σκέτο PLLA. [33]

### 3.4 Βιοϊατρικές εφαρμογές

#### 3.4.1 Νανοδομημένα υλικά ως ικρίσματα στη μηχανική ιστών

##### 3.4.1.1 Απορροφήσιμα πολυμερή

Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα βιοαποικοδομήσιμα πολυμερή στη μηχανική των ιστών είναι οι αλιφατικοί πολυεστέρες, όπως το PLA, το PGA, η πολυκαπρολακτόνη (PCL), το οξείδιο του πολυαιθυλενίου (PEO), το poly(3-hydroxybutyrate) (PHB) και μείγματά τους. Πιθανά ρίσκα όπως η τοξικότητα, η ανοσογονικότητα και η εύνοια σε λοιμώξεις είναι μικρότερα για τα καθαρά συνθετικά πολυμερή με συστατικές μονομερείς μονάδες που έχουν μια γνωστή και απλή δομή. Οι πολύ(α-υδροξευεστέρες) PLA, PGA και PCL έχουν δείξει κλινική επιτυχία ως χειρουργικά ράμματα, πλέγματα και ως συστήματα μεταφοράς φαρμάκων. Αποικοδόμηση αυτών των πολυμερών συμβαίνει με χημική υδρόλυση και είναι αδρανής σε ενζυματικές διαδικασίες, ωστόσο η αποικοδόμηση δεν ποικίλει από ασθενή σε ασθενή. Εξάλλου, τα PLA, PGA, polydioxane και τα συμπολυμερή τους είναι τα μόνα σύνθετα και βιοαποικοδομήσιμα πολυμερή με μια εκτενή έγκριση ιστορικά από τον FDA. Αυτά τα πολυμερή μπορούν να κατασκευαστούν με τη μορφή φύλλων που μοιάζουν με σπόγγοι, με τη μορφή γέλης ή με σύνθετες δομές με περίπλοκα πορώδη δίκτυα και κανάλια χρησιμοποιώντας συμβατικές τεχνικές. Η αποικοδόμηση των βιοαποικοδομήσιμων πολυεστέρων συμβαίνει με την απορρόφηση νερού ακολουθούμενη από υδρόλυση των εστερικών δεσμών. Πολλοί διαφορετικοί παράγοντες επηρεάζουν την κινητική της αποικοδόμησης, όπως η χημική σύσταση και η διαμορφωμένη δομή, η διαδικασία, η μοριακή μάζα ( $M_w$ ), ο δείκτης διασποράς  $M_b$  ( $M_w/M_n$ ), οι περιβαλλοντικές συνθήκες, η κρυσταλλικότητα, το μέγεθος της διάταξης, η μορφολογία (π.χ. πορώδες) και ο προσανατολισμός των αλυσίδων, η κατανομή των χημικά ενεργών ενώσεων μέσα στη μήτρα, τα προσθετικά, η παρουσία των αρχικών μονομερών και ολιγομερών, και πάνω απ'

όλα η υδροφιλικότητα. Παχιά δείγματα αυτών των πολυμερών μπορούν να οδηγήσουν σε ετερογενή αποικοδόμηση, γρηγορότερα στο εσωτερικό απ' ό τι στο εξωτερικό. Η ετερογενής αποικοδόμηση μπορεί να οφείλεται σε δύο φαινόμενα:

- Ευκολότερη διάχυση των διαλυτών ολιγομερών από την επιφάνεια μέσα στο εξωτερικό μέσο απ' ό τι από μέσα.
- Ουδετεροποίηση των ακραίων καρβοξυλικών ομάδων που είναι τοποθετημένα στην επιφάνεια από το εξωτερικό ρυθμιστικό διάλυμα (in vitro ή in vivo).

Αυτά συνεισφέρουν στη μείωση της οξύτητας στην επιφάνεια, λαμβάνοντας υπόψη το μεγαλύτερο μέρος, και ο ρυθμός της αποικοδόμησης βελτιώνεται από την αυτοκατάλυση εξαιτίας των ακραίων καρβοξυλικών ομάδων. Πράγματι, η υδρόλυση των άμορφων πολυμερών, για παράδειγμα του PDLLA, είναι γρηγορότερη εξαιτίας της έλλειψης κρυσταλλικών περιοχών και έτσι της αυξημένης πρόσληψης νερού. Γενικά, η ποσότητα του απορροφούμενου νερού εξαρτάται από τους συντελεστές διάχυσης των θραυσμάτων της αλυσίδας μέσα στην πολυμερική μήτρα, από τη θερμοκρασία, τη ρυθμιστική ικανότητα, το pH, την ιοντική ισχύ, τα πρόσθετα στη μήτρα, τα πρόσθετα στο μέσο και στο ιστορικό της επεξεργασίας. Έτσι διαφορετικοί αλιφατικοί πολυεστέρες παρουσιάζουν πολύ διαφορετικές κινητικές αποικοδόμησης σε υδατικά διαλύματα. Το PGA, για παράδειγμα, είναι ένα δυνατότερο οξύ και συμπεριφέρεται πιο υδροφιλικά από το PLA, το οποίο είναι υδροφοβικό χάρη στις ομάδες μεθυλίου. Η στερεοχημεία (η διαμόρφωση που η κάθε μονάδα έχει στο χώρο σε σχέση με τις άλλες) επηρεάζει τις τελικές ιδιότητες. Καλύτερη ευθυγράμμιση των γειτονικών μονάδων οδηγεί σε υψηλότερη κρυσταλλικότητα. Η αποικοδόμηση διαρκεί περισσότερο με τα στερεοϊσομερή του πολυμερούς όπως για παράδειγμα το PLA που αποτελείται από επαναλαμβανόμενες L-lactic μονάδες L-lactic του παίρνει πάνω από 5 χρόνια για ολική απορρόφηση, ενώ χρειάζεται σχεδόν 1 χρόνος για το άμορφο PLA (ή PDLLA) και όσον αφορά το PCL του παίρνει αρκετά χρόνια για να αποδομηθεί in vivo. Το PLGA έχει ένα μεγάλο εύρος ρυθμών αποικοδόμησης, κινητικές αποικοδόμησης που διέπονται από υδροφοβική/υδροφιλική ισορροπία και κρυσταλλικότητα. Η σύνθεση

των αλυσίδων (π.χ. τα περιεχόμενα στις L-LA και D-LA και/ή GA μονάδες) καθορίζει το ρυθμό αποικοδόμησης των PLGA πολυμερών. Έχει αποδειχθεί ότι μείγματα που περιέχουν τη μεγαλύτερη ποσότητα PGA αποδομούνται γρηγορότερα. Γενικά, ο αρχικός βαθμός κρυσταλλικότητας των πολυεστέρων επηρεάζει το ρυθμό της υδρολυτικής αποικοδόμησης επειδή τα κρυσταλλικά τμήματα μειώνουν τη διαπέραση του νερού στη μήτρα. Ιδιαίτερης σημασίας για εφαρμογές στη μηχανική των ιστών, είναι τα υπολείμματα και τα κρυσταλλικά παραπροϊόντα, καθώς και τα όξινα προϊόντα αποικοδόμησης των PLA, PGA, PCL και των συμπολυμερών τους, τα οποία εμπλέκονται σε δυσμενείς αντιδράσεις των ιστών. Η αποικοδόμηση των πολυμερών παρουσία βασικών ενώσεων εξαρτάται από την βασική κατάλυση, την εξουδετέρωση των ακραίων καρβοξυλικών ομάδων και την ποσότητα και την μορφολογία των ενσωματωμένων ενώσεων. Αρκετές ομάδες έχουν ενσωματωμένες βασικές ενώσεις για να σταθεροποιείται το pH του περιβάλλοντα χώρου του πολυμερούς και για να ελέγχουν την αποικοδόμησή του. Τα βιοενεργά γυαλιά έχουν χρησιμοποιηθεί. Συγκεκριμένα, η προσθήκη του 45S5 Bioglass® έχει φανεί να αυξάνει την απορρόφηση του νερού σε σύγκριση με τα καθαρά πολυμερή αφρώδους δομής του PDLLA και του PLGA. Η πιθανότητα της τροποποίησης της κινητικής της αποικοδόμησης των πολυεστέρων με την προσθήκη ανόργανων φάσεων είναι έτσι άλλος ένας λόγος πίσω από την ανάπτυξη των συνθέτων πολυμερές/βιοενεργό γυαλί. [27]

#### *3.4.1.2 Σύνθετα υλικά με βιοενεργά μέσα ενίσχυσης ως ικριώματα στη μηχανική ιστών*

Ο τομέας της μηχανικής των ιστών παρέχει μια εναλλακτική προσέγγιση σε υπάρχουσες θεραπευτικές στρατηγικές για την αποκατάσταση και την αναγέννηση κατεστραμμένου ανθρώπινου ιστού. Τα μοσχεύματα οργάνου και ιστού είναι ελλιπής λύση, εξαιτίας της έλλειψης δοτών ιστού και της πιθανής νοσηρότητας του μοσχεύματος από την πλευρά του δότη. Η μηχανική των ιστών βασίζεται στις αρχές της επιστήμης της βιολογίας και της μηχανικής για την ανάπτυξη λειτουργικών υποκατάστατων υλικών για την αναγέννηση ζωντανού ιστού, όπου έχει υπάρξει απώλεια ή ζημιά από κάκωση ή αρρώστια. Επιπλέον, η ανάπτυξη στρατηγικών για την αναγέννηση και την αποκατάσταση in situ ιστού παρουσιάζει κλινικά και



οικονομικά πλεονεκτήματα, ειδικά για την φροντίδα του ηλικιωμένου πληθυσμού. Η επιστημονική πρόκληση στη μηχανική των ιστών περιλαμβάνει την κατανόηση των ίδιων των κυττάρων, τις απαιτήσεις τους σε μεταφορά μάζας και φυσιολογικό περιβάλλον, σε συνδυασμό με την ανάπτυξη βέλτιστων υλικών για ικριώματα τα οποία είναι συνήθως πορώδη και βιοαποικοδομήσιμα και λειτουργούν ως προσωρινά υποστηρίγματα για την προσκόλληση των κυττάρων, τον πολλαπλασιασμό και τελικά, τη δημιουργία νέου ιστού. Η δομή και οι ιδιότητες αυτών των ικριωμάτων είναι συναφείς με τον υπό εξέταση ιστό και τα φορτία που θα αντιμετωπίσουν *in vivo*.

Τα σύνθετα υλικά βιοαποικοδομήσιμων πολυμερών θεωρούνται τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα υλικά για την ανάπτυξη ικριωμάτων στη μηχανική των ιστών. Συγκεκριμένα, πολυεστέρες όπως το πολυλακτικό οξύ (PLA), το πολυγλυκολικό οξύ (PGA) και τα συμπολυμερή τους. Τα PGA, PLA, polydioxane και τα συμπολυμερή τους είναι τα μόνα συνθετικά και βιοαποικοδομήσιμα πολυμερή με εκτεταμένη αποδοχή ιστορικά από τον οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA). Πλήθος άλλων βιοαποικοδομήσιμων υλικών έχουν προταθεί για ικριώματα, περιλαμβανομένων των φυσικών και των απόλυτα συνθετικών πολυμερών, βιοενεργά πορώδη κεραμικά παραγόμενα από μεθόδους διόγκωσης όπως η *sol-gel*, η ταχεία πρωτοτυποποίηση και τεχνικές αντιγραφής, καθώς και *vital-avital* σύνθετα, τα οποία είναι σύνθετα φτιαγμένα από ζωντανή και νεκρή ύλη. Επιπλέον, σύνθετα που βασίζονται σε βιοαποικοδομήσιμες πολυμερικές μήτρες με την προσθήκη ανόργανων βιοενεργών φάσεων όπως είναι ο υδροξυαπατίτης (HA) ή το βιοενεργό γυαλί, στη μορφή σωματιδίων ή ινών, όλο και περισσότερο λαμβάνονται υπόψη με σκοπό τη χρήση τους ως ικριώματα στη μηχανική των οστεϊκών ιστών εξαιτίας των βελτιωμένων φυσικών, βιολογικών και μηχανικών ιδιοτήτων τους, και συγκεκριμένα την ικανότητά που προσφέρουν να προσαρμόζουν το ρυθμό της δομής τους και της αποδόμησής τους στις ιδιαίτερες ανάγκες του μοσχεύματος. Πιο πρόσφατη έρευνα είναι επικεντρωμένη στην ανάπτυξη μιας μεγάλης ποικιλίας τέτοιων βιοενεργών και βιοαποικοδομήσιμων σύνθετων υλικών, όπως και τα στερεά και τα πορώδη συστήματα με τη βιοενεργή φάση να είναι συσσωματωμένη είτε ως πληρωτικό είτε ως επικάλυψη (ή και τα

δύο) στη βιοαποικοδομήσιμη πολυμερική μήτρα. Μέχρι πρόσφατα, η περισσότερη έρευνα βασιζόταν σε σύνθετα με συσσωματωμένο HA ή σωματίδια φωσφορικού ασβεστίου σε πολυμερικά βιοαποικοδομήσιμα συστήματα. [27]

#### 3.4.1.3 Στρατηγική σύνθετων υλικών

Η ευθραστότητα των κεραμικών τα κάνει μη ιδανικά ως υλικά για ικρίωματα. Τα πολυμερή εύκολα κατασκευάζονται έτσι ώστε να σχηματίζουν σύνθετα σχήματα και δομές ωστόσο, γενικά, στερούνται της βιοενεργής λειτουργίας (π.χ. ισχυρή σύνδεση σε ζωντανούς ιστούς) και είναι πολύ εύκαμπτα και αδύναμα να ανταποκριθούν στις μηχανικές απαιτήσεις στη χειρουργική και στο φυσιολογικό περιβάλλον. Υπάρχουν έτσι αρκετοί λόγοι για το συνδυασμό βιοαποικοδομήσιμων πολυμερών και βιοενεργών κεραμικών ή γυαλιών για τη μηχανική ιστών, και άλλες βιοϊατρικές εφαρμογές. Αρχικά, ο συνδυασμός των πολυμερών και των ανόργανων φάσεων οδηγεί σε σύνθετα υλικά με βελτιωμένες μηχανικές ιδιότητες, αξιοποιώντας τις γνωστές μεθόδους συνθέτων, με την ενσωμάτωση των πιο σκληρών σωματιδίων στην πιο μαλακή μήτρα. Επιπλέον, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η προσθήκη βιοενεργών φάσεων σε βιοαπορροφήσιμα πολυμερή μπορεί να τροποποιήσει τη συμπεριφορά αποδόμησης του πολυμερούς, επιτρέποντας ταχεία ανταλλαγή των πρωτονίων στο νερό με αλκάλια στο γυαλί ή στο κεραμικό. Αυτός ο μηχανισμός παρέχει τη ρυθμιστική επίδραση του pH στην πολυμερική επιφάνεια, έτσι ώστε να μπορεί να ελέγχεται η επιτάχυνση της όξινης αποδόμησης. Τα πληρωτικά υλικά έχει φανεί να επηρεάζουν το μηχανισμό της αποδόμησης εμποδίζοντας την αυτοκαταλυτική επίδραση των όξινων ακραίων ομάδων που προκύπτουν από την υδρόλυση των πολυμερικών αλυσίδων. Έτσι, τα σύνθετα μπορεί να παρουσιάζουν ένα είδος αποδόμησης μέσω σταδιακής διάβρωσης και όχι αποδόμηση μάζας. Η ανάπτυξη των σύνθετων υλικών είναι επίσης ελκυστική αφού οι ιδιότητές τους μπορούν να προσαρμοστούν έτσι ώστε να ταιριάζουν στις μηχανικές και φυσιολογικές απαιτήσεις του ιστού δέκτη ελέγχοντας τη δομή του πολυμερούς και το κλάσμα όγκου, και τη ρύθμιση της φάσης ενίσχυσης. Πρόσφατα, η ενσωμάτωση βιοενεργών γυαλιών έχει φανεί να τροποποιεί την επιφάνεια και τις ιδιότητες των σύνθετων ικρίωμάτων αυξάνοντας την υδροφιλικότητα και την απορρόφηση του νερού από την υδροφοβική πολυμερική μήτρα, έτσι ώστε να τροποποιούνται οι

κινητικές αποδόμησης του ικριώματος. Επιπρόσθετα, τα σύνθετα είναι ικανά να απορροφούν νερό εξαιτίας των εσωτερικών διασυνδέσεων που δημιουργούνται ανάμεσα στο πολυμερές και στις πιο υδροφιλικές βιοενεργές φάσεις. Έχει αναφερθεί ότι τα πολυμερικά σύνθετα που είναι πληρωμένα με σωματίδια HA υδρολύονται ομογενώς εξαιτίας του νερού που διεισδύει στις διεπιφανειακές περιοχές. Γενικά, οι κινητικές της αποδόμησης και της απορρόφησης των σύνθετων ικριωμάτων είναι σχεδιασμένες να επιτρέπουν στα κύτταρα να πολλαπλασιάζουν και να εκκρίνουν τη δική τους εξωκυτταρική μήτρα ενώ τα ικριώματα βαθμιαία εξαφανίζονται, αφήνοντας χώρο για να αναπτυχθούν καινούρια κύτταρα και ιστός. Η φυσική στήριξη που παρέχεται από το 3D ικρίωμα θα πρέπει ως εκ τούτου να διατηρείται έως ότου η μηχανική ιστών να έχει επαρκή μηχανική ακεραιότητα για να στηρίζει τον εαυτό της.

Ο τελευταίος, αλλά όχι λιγότερο σημαντικός λόγος που οδηγεί στην ανάπτυξη των σύνθετων ικριωμάτων πολυμερές/βιοενεργό γυαλί για τη μηχανική των ιστών είναι η ανάγκη για την παροχή βιοενεργής συμπεριφοράς στα βασικά πολυμερή, που επιτυγχάνεται από τα βιοενεργά πληρωτικά (εγλείσματα) ή τις επικαλύψεις, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Η βιοενεργότητα, όπως καθορίζεται από το ρυθμό απελευθέρωσης των ιόντων και τη δημιουργία φωσφορικού ασβεστίου, μπορεί να ελεγχθεί από το κλάσμα όγκου, το μέγεθος και το σχήμα των εγκλεισμάτων. Έχει φανεί ότι με την αύξηση του κλάσματος όγκου και με υψηλότερη αναλογία επιφανειακή περιοχή προς όγκο των εγκλεισμάτων ευνοείται υψηλότερη βιοενεργότητα, ως εκ τούτου σε μερικές εφαρμογές η ενσωμάτωση ιών προτιμάται αντί για σωματίδια. Γενικά, τα βιοενεργά και τα αποικοδομήσιμα σύνθετα που αναφέρθηκαν μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε πυκνά ή σε πορώδη, τα οποία μπορούν να πληρωθούν ή να επικαλυφθούν με τη βιοενεργή φάση στη μορφή σωματιδίων ή ιών.

Κλινικά σχετικοί ιστοί που βρίσκονται υπό έρευνα περιλαμβάνουν μυοσκελετικούς (οστό, χόνδρος και μυς), επιδερμικούς, συκώτι, νεφρό, πνεύμονα, καρδιαγγειακούς και νευρικούς ιστούς, την ουροδόχο κύστη, το ενδοκρινικό πάγκρεας. Ωστόσο, η ανάπτυξη σύνθετων ικριωμάτων πολυμερούς-βιοενεργού

γυαλιού έχει κυρίως επικεντρώσει στη μηχανική ιστού του οστού και του χόνδρου. Μόνο περιορισμένη δουλειά έχει πραγματοποιηθεί σε αναπτυσσόμενα σύνθετα ικρίωματα για άλλους ιστούς όπως είναι ο ιστός του εντέρου και του πνεύμονα. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι προδιαγραφές των ικριωμάτων για μηχανική ιστών είναι σύνθετες και συγκεκριμένες όσον αφορά την δομή και τη λειτουργία του ιστού δέκτη και του τύπου αστοχίας. Επιπλέον, ο ρυθμός ανακατασκευής των ιστών εξαρτάται από την ανατομία και τη φυσιολογία του ιστού δέκτη, επομένως, η βιοενεργότητα, η αποδόμηση, η αρχιτεκτονική των πόρων και οι μηχανικές ιδιότητες που εξαρτώνται από το χρόνο πρέπει να είναι προσαρμοσμένες για κάθε περίπτωση και δεν είναι διαθέσιμος κανένας σχεδιασμός παραμέτρων. Για παράδειγμα, η διάμετρος του αναρτώμενου κυττάρου υπαγορεύει το ελάχιστο μέγεθος πόρου που απαιτείται. Για τη μηχανική ιστών οστού το πορώδες που κυμαίνεται στα 40-100 $\mu\text{m}$  είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη οστού αλλά αυτή η τιμή μπορεί να μην είναι σωστή για άλλους τύπους κυττάρων. Το ικρίωμα πρέπει επίσης να διατηρεί διαφοροποιημένες λειτουργίες χωρίς να εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό. Στην αναγέννηση ιστών σε όγκους λίγο μεγαλύτερους από μερικά  $\text{mm}^3$ , γίνεται απαραίτητο ένα τριχοειδές δίκτυο για ανταλλαγή αερίων, παροχή των θρεπτικών συστατικών και εξάλειψη των αποβλήτων προϊόντων για την επιβίωση μιας μεγάλης μάζας κυττάρων. Αυτές οι λειτουργίες συνήθως απαιτούν τη χρήση βέλτιστων βιοαντιδραστήρων. Πράγματι, ανάλογα με το μέγεθος του ελαττώματος, η μήτρα μπορεί να απαιτεί καλλιέργεια με εξωγενή κύτταρα και καλλιεργείται *in vitro* πριν από την εμφύτευση. Επιπλέον, υπάρχει εξισορρόπηση μεταξύ των μηχανικών ιδιοτήτων και του πορώδους. Σε αντίθεση με τις φέρουσες φορτίο πυκνές δομές, ένα ικρίωμα με υψηλό πορώδες αντιπροσωπεύει μια προσωρινή μηχανική υποστήριξη για τα κύτταρα, που κατέχει επαρκή μηχανική ακεραιότητα για να στηρίξει το ίδιο στην πρόωρη ανάπτυξη, για να καταστεί δυνατή η χειρουργική εφαρμογή και χειρισμός, και για να αντισταθεί στις δυνάμεις της συρρίκνωσης του τραύματος χωρίς ζημιά στη δομή του πορώδους. Τέτοια σύνθετα ικρίωματα υψηλού πορώδους είναι τα πιο κατάλληλα για εφαρμογή ως υλικά πληρωτικά οστών για κρίσιμα ελαττώματα μεγέθους. Οι ιδιότητες των οστών ποικίλουν από ανατομική θέση σε ανατομική θέση και υπάρχουν γνωστές διαφορές

στην οργάνωση της δομής και της πυκνότητας, ανάμεσα στα φλοιώδη και σπογγώδη οστά. Αν και η πορώδης δομή των σύνθετων ικριωμάτων πολυμερούς/κεραμικού μπορεί να προσαρμοστεί στη θέση του εμφυτεύματος, οι φτωχές τους μηχανικές ιδιότητες τα κάνει ακατάλληλα για φέροντες εφαρμογές γενικά, και πρέπει να παρέχονται πρόσθετη μηχανική υποστήριξη. Ιστοί όπως μύες, τέντρες, σύνδεσμοι, αιμοφόρα αγγεία, νεύρα, οστά και δόντια έχουν σωληνοειδείς ή ινώδεις αρχιτεκτονικούς δεσμούς με ανιστροπικές ιδιότητες και ως εκ τούτου απαιτούνται, αρχιτεκτονικά ικριώματα με προσανατολισμένο πορώδες, που σχηματίζεται από κατάλληλες κατασκευαστικές τεχνικές. [27]

## 4 Πειραματική διαδικασία

### 4.1 Εισαγωγή

Στην παρούσα διπλωματική εργασία μελετήθηκε η επίδραση του βιοενεργού γυαλιού στις ιδιότητες του πολυγαλακτικού οξέος (PLA). Για το σκοπό αυτό παρασκευάστηκαν νανοσύνθετα PLA με βιοενεργό γυαλί 45S5 Bioglass<sup>®</sup> σε περιεκτικότητες 10%, 30%, 50% καθώς και δοκίμια καθαρού πολυμερούς για λόγους σύγκρισης. Δημιουργήθηκαν δοκίμια με τη μέθοδο τήγματος αλλά και με τη μίξη υγρών διαλυμάτων. Τα δοκίμια που δημιουργήθηκαν με τη μέθοδο τήγματος τοποθετήθηκαν σε διάλυμα SBF όπως θα παρουσιασθεί και πιο αναλυτικά στη συνέχεια για την ανίχνευση της βιοενεργότητας και της αποδόμησης του πολυμερούς.

Η μορφολογία των παραχθέντων νανοσυνθέτων καθώς και ο έλεγχος για τη δημιουργία υδροξυαπατίτη εξετάστηκε με ανάλυση με περίθλαση ακτίνων X (XRD), ενώ τα θερμικά τους χαρακτηριστικά μελετήθηκαν με χρήση διαφορικής θερμιδομετρίας σάρωσης (DSC) και θερμιδανάλυσης (TGA) προκειμένου να διαπιστωθεί υδρολυτική αποδόμηση του πολυμερούς. Για τη μελέτη της υδρολυτικής αποδόμησης προσδιορίσθηκε επίσης η απώλεια μάζας πραγματοποιώντας μετρήσεις με το ζυγό πριν και μετά την εμβάπτιση των δοκιμίων σε SBF, ενώ για τον προσδιορισμό του πάχους των δοκιμίων χρησιμοποιήθηκε παχύμετρο. Για να διαπιστωθεί η ανάπτυξη ή μη αλληλεπιδράσεων μεταξύ της πολυμερικής μήτρας και του βιοενεργού γυαλιού και η ανάπτυξη κρυσταλλιτών απατίτη χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της φασματοσκοπίας υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR) καθώς και η τεχνική της φασματοσκοπίας Raman. Επίσης έγινε μια προσπάθεια με τη μέθοδο της φασματοσκοπίας υπεριώδους-ορατού φωτός (UV-Vis) καθώς και με μέτρηση του pH προκειμένου να προσδιοριστεί η παρουσία προϊόντων αποδόμησης του πολυ(γαλακτικού οξέος) όπως μονομερές γαλακτικό οξύ στο SBF, μετά την εμβάπτιση των νανοσυνθέτων του PLA. Τέλος, για την εξέταση των ουσιών που αναπτύχθηκαν στην επιφάνεια των δοκιμίων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του ηλεκτρονικού μικροσκοπίου (SEM).

#### 4.2 Παρασκευή δοκιμίων

Χρησιμοποιήθηκαν δύο μέθοδοι παρασκευής δοκιμίων. Η πρώτη μέθοδος είναι η μέθοδος μίξης υγρών διαλυμάτων και η δεύτερη η μέθοδος τήγματος. Τελικά επιλέχθηκε η δεύτερη μέθοδος. Οι λόγοι θα αναλυθούν περαιτέρω στη συνέχεια.

##### 4.2.1 Μέθοδος μίξης υγρών διαλυμάτων

Κατά τη μέθοδο αυτή για να παραχθεί υμένιο καθαρού πολυμερούς αναμείχθηκαν 2gr PDLLA σε 20ml 1,2-διχλωρομεθανίου (10% w/v) σε δοχείο ζέσεως. Στη συνέχεια, το διάλυμα τοποθετήθηκε σε αναδευτήρα όπου υπέστη μαγνητική ανάδευση μέχρι πλήρους διάλυσης των στερεών κόκκων για 30 min σε 5grs. Έπειτα το δοχείο ζέσεως αφού τοποθετήθηκε μέσα σε μεγαλύτερο πλαστικό δοχείο που περιείχε πάγο, έτσι ώστε το διάλυμα PDLLA να ψυχθεί και να μην καταπονηθεί από τη μεγάλη αύξηση της θερμοκρασίας, υποβλήθηκε σε υπερήχους 0,5Hz για 20 min. Χρειάστηκε ιδιαίτερη προσοχή ώστε το δοχείο να παραμένει σταθερά στην ίδια κλίση διότι ενώ ο πάγος έλιωνε το δοχείο μετακινούταν. Μετά την επαναφορά του διαλύματος PDLLA σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, αυτό αποχύνεται με αργό ρυθμό λόγω του χαμηλού ιξώδους σε πλακίδιο PMMA επικαλυμμένο με τεφλόν, ξήρανση στο περιβάλλον για 2-3 ημέρες και τοποθέτηση σε φούρνο κενού (500-600 mbar) και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, με σκοπό την απομάκρυνση των υπολειμμάτων του διαλύτη (1-2 ημέρες). Το λαμβανόμενο πολυμερικό υμένιο παρουσίασε κυμαινόμενα πάχη λόγω του ότι ήταν τοποθετημένο σε κεκλιμένο επίπεδο καθώς επίσης και φυσαλίδες, λόγω ενδεχομένως της απότομης απομάκρυνσης του διαλύτη. Το βάρος του υμενίου μετρήθηκε με ζυγό και ήταν ίσο με 1,0131gr.

Πίνακας 4-1 Πάχη υμενίου καθαρού PDLLA με τη μέθοδο μίξης υγρών διαλυμάτων

0,176 mm	0,256 mm	0,255 mm
----------	----------	----------

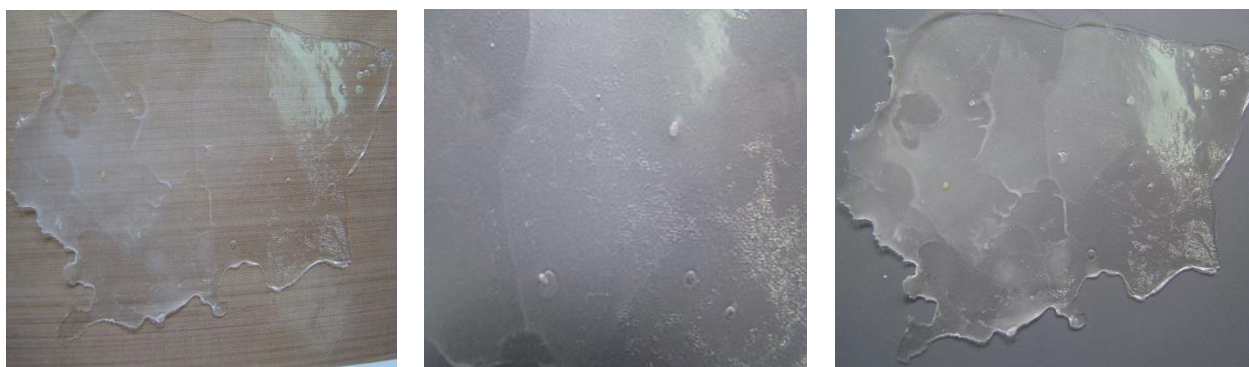
Για την παραγωγή υμενίου PDLLA/BG με 30% BG αναμείχθηκαν σε γυάλινο δοχείο 2gr PDLLA σε 20 ml 1,2 διχλωρομεθάνιο και το διάλυμα υπέστη μαγνητική ανάδευση για 40 min. Στη συνέχεια, αφού ζυγίστηκαν 0,8612 gr BG τοποθετήθηκαν στο διάλυμα με αργό ρυθμό και αφέθηκαν σε υπερήχους για 15 min με παρόμοιο

τρόπο με το καθαρό πολυμερές. Αφού έγινε κατά τα γνωστά απόχυση του διαλύματος στο λαμβανόμενο υμένιο εμφανίστηκε λευκό χρώμα στο κέντρο του ενώ οι φυσαλίδες που παρουσιάστηκαν ήταν πολύ λιγότερο έντονες σε σχέση με το υμένιο καθαρού πολυμερούς όπως φαίνεται και στο παρακάτω σχήμα:



*Εικόνα 4-1 Υμένιο 70%PDLLA/30%BG με τη μέθοδο μίξης διαλυμάτων (σε διαφορετικά φόντα)*

Αντίστοιχα παράχθηκε υμένιο PDLLA/BG με 10% BG όπου 2,0043gr PDLLA αναμίχτηκαν με 20ml 1,2-δichλωρομεθάνιο και στη συνέχεια με 0,2864gr BG. Το διάλυμα αναδεύθηκε για 30min και υποβλήθηκε σε υπερήχους για 2min.



*Εικόνα 4-2 Υμένιο 90%PDLLA/10%BG με τη μέθοδο μίξης διαλυμάτων (σε διαφορετικά φόντα)*

Η μέθοδος μίξης υγρών διαλυμάτων δεν επιλέχθηκε για την τελική παρασκευή και επεξεργασία των δοκιμίων λόγω της ανομοιογένειας στη διασπορά των κόκκων του βιοενεργού γυαλιού που εμφάνισαν.

#### 4.2.2 Μέθοδος τήγματος

Με βάση τη μέθοδο τήγματος, σκόνη PDLLA αναμειγνύεται με σκόνη BG και στη συνέχεια το μείγμα τοποθετείται με προσοχή σε κυκλικό σχήμα ανάμεσα σε δύο



τεφλόν και στη συνέχεια σε πρέσα με ελεγχόμενη πίεση και θερμοκρασία. Πιο συγκεκριμένα, η πρώτη δοκιμή έγινε χρησιμοποιώντας τα υμένια που είχαν παρασκευαστεί με τη μέθοδο μίξης διαλυμάτων. Αφού το υμένιο με σκέτο PDLLA κονιοποιήθηκε σε γουδί, ζυγίστηκε ποσότητα 1 gr και τοποθετήθηκε ανάμεσα σε μεταλλικές επιφάνειες επικαλυμμένες με φύλλα τεφλόν και ύστερα στην πρέσα και χωρίς εφαρμογή πίεσης πήραμε 4 δοκίμια στις θερμοκρασίες των: 80oC, 85oC, 90oC, 100oC αντίστοιχα για 5min. Αφέθησαν στην ψύξη της πρέσας για 5min. Έπειτα μετρήθηκαν τα πάχη των δοκιμίων χρησιμοποιώντας παχύμετρο και έτσι έχουμε τις ακόλουθες μετρήσεις:

Πίνακας 4-2 Επιλέχθηκε η θερμοκρασία των 90 oC για 7min στην πρέσα και 5min ψύξη.

Θερμοκρασία (°C)	πάχη σε τέσσερα σημεία(mm)			
80	0,620	0,650	0,650	0,610
85	0,663	0,660	0,632	0,664
90	0,690	0,730	0,740	0,700
100	0,671	0,611	0,667	0,669

Στη συνέχεια παρασκευάστηκαν δοκίμια με απευθείας ξηρή ανάμιξη σκόνης PDLLA και σκόνης BG, συνολικά 1gr, σε γυάλινο σκεύος με τη βοήθεια γυάλινης ράβδου για το ανακάτεμα και όχι σε γουδί διότι παρέμενε ποσότητα προσκολλημένη στα τοιχώματα.

Αρχικά κατασκευάστηκαν δοκίμια με ποσοστά PDLLA/BG: 100% PDLLA/0% BG - 90% PDLLA/BG 10% - 80% PDLLA/20% BG - 70% PDLLA/30% BG - 60% PDLLA/40% BG - 50% PDLLA/50% BG.

Επιλέχθηκε να κατασκευαστούν εν συνεχεία δοκίμια σε ποσοστά μόνο: 100% PDLLA/0% BG - 90% PDLLA/BG 10% - 70% PDLLA/30% BG - 50% PDLLA/50% BG.

Μετά την κατασκευή 27 τουλάχιστον δοκιμαστικών δειγμάτων με αυτή τη μέθοδο επιλέχθηκαν 12 για την περαιτέρω επεξεργασία.

Παρατίθενται το μέσο βάρος, το μέσο πάχος και η μέση διάμετρος των δοκιμών αυτών πριν την εμβάπτισή τους σε διάλυμα SBF:

#### 4.2.2.1 Πάχη

Πίνακας 4-3 Πάχη, βάρη και διαμέτροι για τα δοκίμια 7days πριν την εμβάπτιση

7 days	ΜΕΣΟ ΠΑΧΟΣ (μm)	ΒΑΡΟΣ ΠΡΙΝ (g)	ΜΟ ΔΙΑΜΕΤΡΩΝ (cm)
0%BG	0,5786	0,9932	4,6
10%BG	0,6104	0,8518	4,4
30%BG	0,5648	0,8969	4,3
50%BG	0,5842	0,9391	4

Πίνακας 4-4 Πάχη, βάρη και διαμέτροι για τα δοκίμια 21days πριν την εμβάπτιση

21 days	ΜΕΣΟ ΠΑΧΟΣ (μm)	ΒΑΡΟΣ ΠΡΙΝ (g)	ΜΟ ΔΙΑΜΕΤΡΩΝ (cm)
0%BG	0,4924	0,9953	5,3
10%BG	0,6302	0,8235	4,5
30%BG	0,5336	0,8809	4,1
50%BG	0,661	0,8919	3,9

Πίνακας 4-5 Πάχη, βάρη και διαμέτροι για τα δοκίμια 70days πριν την εμβάπτιση

70 days	ΜΕΣΟ ΠΑΧΟΣ (μm)	ΒΑΡΟΣ ΠΡΙΝ (g)	ΜΟ ΔΙΑΜΕΤΡΩΝ (cm)
0%BG	0,502	0,9741	5,3
10%BG	0,4638	0,8869	5,2

<b>30%B<sub>G</sub></b>	0,5312	0,9664	4,6
<b>50%B<sub>G</sub></b>	0,502	0,9327	3,7

Οι χαρακτηρισμοί 7 days, 21 days, 70 days αναφέρονται στο χρόνο παραμονής τους στη συνέχεια σε διάλυμα SBF όπως θα αναλυθεί παρακάτω.

#### 4.2.3 Παρασκευή του διαλύματος SBF

Με στόχο την ανίχνευση βιοενεργότητας, δηλαδή προκειμένου να μελετηθεί η επίδραση του υγρού πλάσματος αίματος στην επιφάνεια των βιοϋλικών, παρασκευάστηκε με βάση το πρωτόκολλο του Kokubo ένα ακυτταρικό προσομοιωμένο υγρό πλάσματος αίματος, διάλυμα SBF (Simulated Body Fluid) με ιοντική συγκέντρωση όμοια αυτής του πλάσματος αίματος. [40] Από την πρώτη ανακάλυψη της σύστασης του SBF, αρκετές νέες συστάσεις SBF έχουν προταθεί. Εντούτοις, καμιά από αυτές δεν ταιριάζει απόλυτα με τη σύσταση του ανθρώπινου ορού. Οι τρεις κύριες διαφορές μεταξύ των SBF διαλυμάτων και του ανθρώπινου ορού είναι: (α) η έλλειψη πρωτεϊνών, ενώ είναι γνωστό ότι παίζουν ουσιαστικό ρόλο στον έλεγχο πυρηνοποίησης του υδροξυαπατίτη, (β) η προσθήκη της TRIS στα buffer SBF διαλύματα, και (γ) η απουσία ελέγχου της περιεκτικότητας σε άνθρακα των SBF διαλυμάτων, αν και τα ανθρακικά ενεργούν ως pH buffer στον ορό. Έτσι οι τρέχουσες συστάσεις του SBF μοιάζουν κάπως αυθαίρετες και απέχουν πολύ από τον ορό του αίματος. Παρ' όλα αυτά, οποιοδήποτε διάλυμα που πληρεί τα ακόλουθα κριτήρια θα μπορούσε να προταθεί ως εναλλακτικό διάλυμα SBF: (α) απλοποιημένη σύσταση, ενσωματώνοντας μόνο τα κύρια ανόργανα ιόντα που υπάρχουν στον ορό του αίματος ( $\text{Na}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}^{3-}$ ,  $\text{HPO}^{4-}$ ), (β) βιομιμητική σύσταση, δηλαδή που μιμείται τα κύρια χαρακτηριστικά του ορού του αίματος (ιοντική δύναμη περίπου 140 mM, αρχική συγκέντρωση ασβεστίου περίπου 2,5 mM και pH=7,4), και (γ) θερμοχημική κατάσταση: το διάλυμα βρίσκεται σε ισορροπία με το DCPD σε φυσιολογικές συνθήκες ( $T=37^\circ\text{C}$ , μερική πίεση  $\text{CO}_2=0,05 \text{ atm}$  και pH=7,4) Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται η περιεκτικότητα των ιόντων στο διάλυμα SBF και του πλάσματος του ανθρώπινου αίματος:

Πίνακας 4-6 Η περιεκτικότητα των ιόντων στο SBF και στο πλάσμα του ανθρώπινου αίματος [40]

	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Mg <sup>+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Cl <sup>-</sup>	HCO <sup>3-</sup>	HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>
SBF (mM)	142,0	5,0	1,5	2,5	147,8	4,2	1,0	0,5
Πλάσμα (mM)	142,0	5,0	1,5	2,5	103,0	27,0	1,0	0,5

Για την παρασκευή του SBF διαλύματος τα σκεύη που χρησιμοποιήθηκαν εκπλύθηκαν με υπερκαθαρό νερό. Στη συνέχεια αφέθηκαν να στεγνώσουν πλήρως πάνω σε διηθητικό χαρτί. Η διαδικασία παρασκευής του διαλύματος SBF απαιτεί όλα τα σκεύη που θα χρησιμοποιηθούν να είναι πολύ καθαρά πριν και κατά τη διάρκεια της παρασκευής, αλλά και για όσο καιρό το διάλυμα θα είναι αποθηκευμένο να είναι καθαρό και διαυγές χωρίς να αιωρούνται σωματίδια που να φαίνονται με το μάτι. Τα σωματίδια μέσα στο διάλυμα θα λειτουργήσουν ως πυρήνες ετερογενούς κρυστάλλωσης με αποτέλεσμα να δημιουργηθούν κρύσταλλοι μέσα στο διάλυμα πριν το χρησιμοποιήσουμε και να έχει διαφορετική συγκέντρωση στα διάφορα ιόντα. Επίσης είναι πιθανό να αναπτυχθούν μικροοργανισμοί μολύνοντας το διάλυμα.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τις ποσότητες των συστατικών που απαιτήθηκαν για την παρασκευή του διαλύματος SBF [40]:

Πίνακας 4-7 Ποσότητες συστατικών για την παρασκευή του διαλύματος SBF

ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ		
ΣΕΙΡΑ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ	ΜΟΡΙΑΚΟΣ – ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ	ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΗ ΠΟΣΟΤΗΤΑ
1	NaCl	7,996 g
2	NaHCO <sub>3</sub>	0,350 g
3	KCl	0,224 g
4	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> *3H <sub>2</sub> O	0,228 g

5	MgCl <sub>2</sub> *6H <sub>2</sub> O	0,305 g
6	1M-HCl	40 mL
7	CaCl <sub>2</sub>	0,278 g
8	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0,071 g

Αρχικά κατασκευάστηκε HCl συγκέντρωσης 1M σε ογκομετρική φιάλη των 100ml (9,9 mL HCl, 90,1 υπερκαθαρό νερό). Με τη βοήθεια ζυγού ακριβείας ζυγίστηκε η απαιτούμενη ποσότητα σε g του κάθε ενός συστατικού και τοποθετήθηκαν ένα - ένα με τη σειρά που αναγράφεται στον παραπάνω πίνακα μέσα σε ογκομετρική φιάλη των 1000mL όπου υπήρχαν 500mL υπερκαθαρού νερού κάτω από συνεχή μαγνητική ανάδευση. Το κάθε συστατικό προστέθηκε στο διάλυμα μετά την πλήρη διάλυση του προηγούμενου. Ακολούθως συμπληρώθηκε με υπερκαθαρό νερό έως τα 1000mL. Το pH μετρήθηκε με ηλεκτρονικό πεχάμετρο και βρέθηκε ίσο με 7,03. Σύμφωνα με τον Kokubo το διάλυμα πρέπει να ρυθμιστεί σε pH 7,4 στους 36,5 °C. [40]

Σε αποστειρωμένα πλαστικά δοχεία τοποθετήθηκαν 50mL SBF και εν συνεχεία τα δοκίμια εμβαπτίστηκαν με προσοχή μέσα σε αυτά. Τα δοχεία αφέθηκαν σε ελεγχόμενο περιβάλλον 37 °C. [41] Οι σειρές των εξεταζόμενων δοκιμίων (κάθε σειρά: 0%BG-10%BG-30%BG-50%BG) παρέμειναν για 7 ημέρες, 3 εβδομάδες και 10 εβδομάδες αντίστοιχα εμβαπτισμένες στο διάλυμα SBF.

Το διάλυμα SBF που περίσσειψε τοποθετήθηκε στο ψυγείο.

Αλλαγή του SBF διαλύματος στα δοχεία όπου ήταν τοποθετημένα τα δοκίμια γινόταν κάθε 3-4 ημέρες αφού πρώτα η φιάλη με το διάλυμα παρέμεινε σε θερμοκρασία περιβάλλοντος έτσι ώστε να ξεπαγώσει. Προτού γίνει η αλλαγή του SBF στα δοχεία, τα δοκίμια ξεπλένονταν, με προσοχή, με απιονισμένο νερό έτσι ώστε να απομακρυνθούν πιθανά άλατα που εναποτίθενται στην επιφάνεια των δοκιμίων. Οι επαναλήψεις των εκπλήσεων ήταν 3-4. Στη συνέχεια, αφήνονταν σε

απαγωγό επάνω σε αλουμινόχαρτο μέχρι να στεγνώσουν. Αφότου είχαν στεγνώσει επανατοποθετούνταν στα δοχεία τους με το ανανεωμένο πλέον SBF.

Να σημειωθεί ότι μετά την 3<sup>η</sup> ημέρα αφότου είχε γίνει η πρώτη αλλαγή του SBF εμφανίστηκε κιτρινοπράσινο χρώμα στα δοκίμια το οποίο ήταν πιο έντονο στα δοκίμια με περιεκτικότητα σε BG 50%.

#### 4.2.4 Έλεγχος βάρους

Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις βάρους των δοκιμίων PDLLA και BG/PDLLA πριν και μετά την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF, τα αποτελέσματα των οποίων παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα:

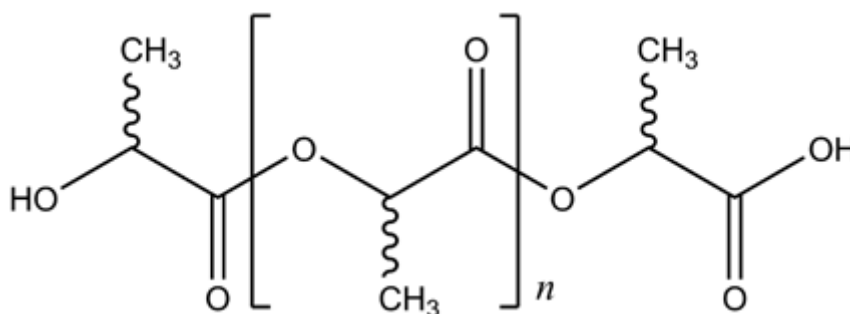
day	PDLLA		10/90 BG/PDLLA		30/70 BG/PDLLA		50/50 BG/PDLLA	
	ΒΑΡΟΣ ΠΡΙΝ (g)	ΒΑΡΟΣ ΜΕΤΑ (g)	ΒΑΡΟΣ ΠΡΙΝ (g)	ΒΑΡΟΣ ΜΕΤΑ (g)	ΒΑΡΟΣ ΠΡΙΝ (g)	ΒΑΡΟΣ ΜΕΤΑ (g)	ΒΑΡΟΣ ΠΡΙΝ (g)	ΒΑΡΟΣ ΜΕΤΑ (g)
7	0,9932	0,9968	0,8518	0,8525	0,8969	0,8851	0,9391	0,9177
21	0,9953	-	0,8235	-	0,8809	-	0,8919	-
70	0,9741	1,0245	0,9741	1,0245	0,9664	0,9256	0,9327	0,8119

Με βάση τον παραπάνω πίνακα παρατηρείται αύξηση του βάρους μετά την εμφάνιση για τα δοκίμια με περιεκτικότητες 0-10% BG, ενώ μείωση του βάρους παρατηρείται μετά την εμφάνιση για τα δοκίμια με περιεκτικότητες 30-50% BG. Παρ' όλα αυτά οι αλλαγές αυτές του βάρους δεν ήταν σημαντικές. Η αύξηση του βάρους δεν ήταν αναμενόμενη με βάση τη βιβλιογραφία [49] [45], πιθανά να οφείλεται στην απορρόφηση μορίων νερού από την πολυμερική μήτρα πριν την έναρξη της αποδόμησης του πολυμερούς. Η μείωση του βάρους οφείλεται στην αποδόμηση του πολυμερούς αλλά και σε απώλειες υλικού κατά το χειρισμό των δειγμάτων (εμβάπτισεις, εκπλήσεις), με δεδομένο ότι τα δοκίμια είναι ψαθυρά και θραύονται εύκολα.

### 4.3 Πρώτες ύλες

#### 4.3.1 Πολυ(γαλακτικό οξύ)

Το πολυ(γαλακτικό οξύ) που χρησιμοποιήθηκε ήταν της εταιρίας Boehringer Ingelheim (τύπος Resomer R 203 Poly(D,L-lactide)). Η χημική δομή και οι ιδιότητές του παρουσιάζονται παρακάτω:



Σχήμα 4-1 Χημική δομή πολυ(γαλακτικού οξέος) [42]

Πίνακας 4-8 Ιδιότητες χρησιμοποιούμενου πολυ(γαλακτικού οξέος)

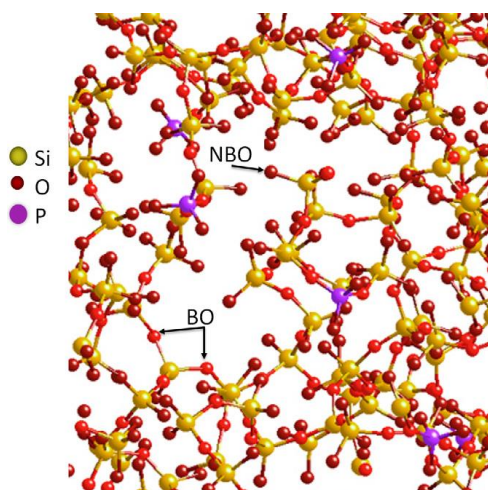
Περιγραφή	Λευκή σκόνη
Οσμή	Σχεδόν άοσμο
Εσωτερικό ιξώδες	0,25-0,35 dl/g (0,1% σε χλωροφόρμιο, 25oC)
Υπολείμματα μονομερούς	Μέχρι 0,5%
Υπολείμματα διαλύτη	μέχρι 0,1% σε ακετόνη μέχρι 890 ppm τολουολίου μέχρι 0,1% συνολικά
Νερό	μέχρι 0,5%
Κασσίτερος	μέχρι 50 ppm
Βαρέα μέταλλα	μέχρι 10 ppm
Θειική τέφρα	μέχρι 0,1%

## 4.3.2 Βιοενεργό γυαλί (Bioactive Glass, BG)

Το βιοενεργό γυαλί (BG) που χρησιμοποιήθηκε ήταν της εταιρίας BonALive Biomaterials Ltd, σε μορφή σκόνης μεγέθους μικρότερων των 45nm. Η χημική δομή και η σύσταση του BG παρατίθενται παρακάτω:

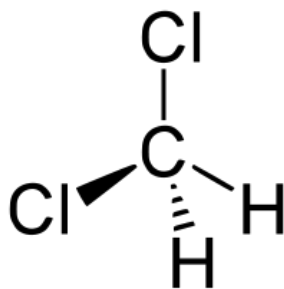
Πίνακας 4-9 Σύσταση του BG

<b>SiO<sub>2</sub></b>	53%
<b>Na<sub>2</sub>O</b>	23%
<b>CaO</b>	20%
<b>P<sub>2</sub>O<sub>5</sub></b>	4%



Σχήμα 4-2 Μοντέλο της χημικής δομής του Βιοενεργού γυαλιού, με τα ιόντα Na και Ca να έχουν αφαιρεθεί για λόγους ευκρίνειας. NBO = non-bridging oxygen, BO = bridging oxygen [43]

## 4.3.3 Διχλωρομεθάνιο



Σχήμα 4-3 Χημική δομή διχλωρομεθανίου [42]



Για την παρασκευή νανοσυνθέτων PDLLA/BG με τη μέθοδο μίξης υγρών διαλυμάτων χρησιμοποιήθηκε ως διαλύτης διχλωρομεθάνιο της εταιρίας SDS. Οι ιδιότητές του παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 4-10 Ιδιότητες διχλωρομεθανίου [42]

Μοριακός τύπος	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
Μοριακή μάζα	84,93 amu
Εμφάνιση	Άχρωμο υγρό
Πυκνότητα	1,330 kg/m <sup>3</sup>
Διαλυτότητα στο νερό	13 kg/m <sup>3</sup> (20 °C)
Σημείο τήξης	-96,7 °C
Σημείο βρασμού	39,6 °C
Τάση ατμών	47 kPa (20 °C)

#### 4.4 Μέθοδοι χαρακτηρισμού

##### 4.4.1 Περίθλαση ακτίνων X (X-Ray Diffraction XRD)

Η ανάλυση με περίθλαση ακτίνων X δίνει πληροφορίες για την τρισδιάστατη (3-D) διάταξη των ατόμων ή μορίων σ' ένα κρυσταλλικό υλικό.

Με την XRD προκύπτει η κρυσταλλική δομή των υλικών, η οποία συμπληρώνει τη στοιχειακή ανάλυση στην ταυτοποίηση μιας ουσίας π.χ. η διαπίστωση ότι ένα υλικό αποτελείται από άνθρακα, δεν είναι ικανή για να συμπεράνει κάποιος ότι πρόκειται για γραφίτη ή διαμάντι ή ένα μίγμα τους. Η κρυσταλλική διάταξη των ατόμων του άνθρακα, που προκύπτει από μετρήσεις XRD, προσδιορίζει τις ιδιότητες του υλικού.

Η ανάλυση με περίθλαση ακτίνων X χρησιμοποιείται ευρέως σε ερευνητικούς και βιομηχανικούς τομείς για τη διαπίστωση των διαφόρων κρυσταλλικών φάσεων ενός υλικού, όπως και για τη μετατροπή τους σε διάφορες θερμοκρασίες κατά την παραγωγική διαδικασία, για τη διευκρίνιση της δομής πολύπλοκων

φυσικών προϊόντων, π.χ. στεροειδών, βιταμινών, αντιβιοτικών, για τη μελέτη της κατανομής βάθους υμενίων και γενικά για το σχεδιασμό και χαρακτηρισμό διαφόρων υλικών.

Η XRD βασίζεται στο φαινόμενο της περίθλασης (ανακαλύφθηκε το 1912 από τον von Laue) μονοχρωματικής ακτινοβολίας ακτίνων X, γνωστού μήκους κύματος  $\lambda$ , επάνω στα επίπεδα του κρυσταλλικού πλέγματος των εξεταζόμενων ενώσεων και στον προσδιορισμό των διαστημάτων  $d$  των κρυσταλλικών επιπέδων, μέσω του προσδιορισμού της περιθλώμενης γωνίας  $\theta$  και της ακτινοβολίας X, σύμφωνα με το νόμο του Bragg (1922):

$$n\lambda = 2d \cdot \sin\theta$$

Μέσω του προσδιορισμού των κρυσταλλικών επιπέδων  $d$  που είναι χαρακτηριστικά για κάθε κρυσταλλική ένωση γίνεται η ποιοτική ανάλυση της εξεταζόμενης ουσίας, ενώ από τη μέτρηση της έντασης της περιθλώμενης ακτινοβολίας σε μια επιλεγμένη γωνία  $\theta$  γίνεται η ποσοτική ανάλυση μιας κρυσταλλικής ένωσης. [44]

#### 4.4.1.1 Οργανολογία

Υπάρχουν 2 τεχνικές ανάλυσης με περίθλαση ακτίνων X:

1. Η τεχνική της περίθλασης σε σκόνη δείγματος ή πολυκρυσταλίτες (Powder diffraction or Polycrystalline Diffraction).
2. Η τεχνική της περίθλασης σε μεμονωμένους κρυστάλλους (Single crystal diffraction).

Στην πρώτη περίπτωση, η οποία χρησιμοποιείται και ευρέως στην πράξη, το δείγμα βρίσκεται σε μορφή σκόνης μικροκρυσταλλικής δομής, με κρυσταλλίτες μεγέθους  $0,5 \cdot 10^{-2} - 0,5 \cdot 10^{-3}$  mm και το ακτινοδιάγραμμα που προκύπτει (ένταση έναντι γωνίας περίθλασης) χρησιμοποιείται για την ταυτοποίηση ουσιών, τον προσδιορισμό φυσικών ιδιοτήτων, τη μέτρηση κρυσταλλικών μεγεθών και για τη διασάφηση κρυσταλλικής δομής, ιδιαίτερα μετά την εισαγωγή της μεθόδου αξιολόγησης κατά Rietveld. Για τη δεύτερη μέθοδο απαιτούνται μεμονωμένοι

μονοκρυσταλλοί μεγέθους 0,1 – 0,6 mm και η αξιολόγηση γίνεται συνήθως με φωτογραφική καταγραφή.

#### 4.4.1.2 Περίθλαση ακτίνων X από σκόνη δείγματος (Powder XRD)

[ΣΧΗΜΑ]

Στο σχήμα απεικονίζεται ένα περιθλασίμετρο ακτίνων X που χρησιμοποιεί σκόνη δείγματος (Powder diffractometer) με γεωμετρία Bragg-Brentano.

Η πηγή R είναι ένας σωλήνας ακτίνων X (συνήθως χρησιμοποιείται λυχνία Cu) και με τη βοήθεια ενός μονοχρωμάτορα (M) (συνήθως από κρυσταλλικό γραφίτη) προκύπτει μονοχρωματική ακτινοβολία ( $\text{CuK}\alpha = 1,54\text{\AA}$ ), η οποία διέρχεται από διάφορες διατάξεις εστιασμού (F) και ευθυγράμμισης της δέσμης ( $S = \text{Soller slits}$ ) πριν πέσει στο δείγμα (P). Το δείγμα είναι κονιοποιημένο σε λεπτή και ομοιογενή σκόνη (κοκκομετρία κάτω από 25  $\mu\text{m}$ ) και ο υποδοχέας του δείγματος μπορεί να περιστρέφεται με σκοπό τη δημιουργία τυχαίων προσανατολισμών των κρυστάλλων. Έτσι, όταν η δέσμη ακτίνων X διέλθει μέσω του δείγματος, αναμένεται ότι ένας σημαντικός αριθμός των κρυσταλλιτών θα είναι προσανατολισμένος, έτσι ώστε να ικανοποιούν τη συνθήκη Bragg, για ανάκλαση από κάθε δυνατή απόσταση μεταξύ των κρυσταλλικών επιπέδων.

Η περιθλώμενη ακτινοβολία μετά την ευθυγράμμισή της πέφτει πάνω στον ανιχνευτή (D), ο οποίος περιστρέφεται σε σχέση με το δείγμα με τη διπλή γωνιακή ταχύτητα  $2\theta$ , ανάλογα με τα όργανα WD-XRF της ανάλυσης με φθορισμό ακτίνων X.

Ο ανιχνευτής είναι συνήθως ένας απαριθμητής σπινθηρισμού ή ανιχνευτής στερεάς κατάστασης (SSD), π.χ. ένας αιχνευτής σύζευξης φορτίου (CDD) που ψύχεται με το σύστημα Peltier.

Κατά την προετοιμασία του προς εξέταση δείγματος πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η κοκκομετρία του υλικού, το πάχος του δείγματος, ο αυτοπροσανατολισμός των κρυστάλλων και η επίπεδη επιφάνεια του δείγματος, έτσι ώστε τα ακτινογραφήματα που λαμβάνονται να μην παρουσιάζουν πλάτεμα ή μετατόπιση των κορυφών.

#### 4.4.1.3 Ποιοτική και ποσοτική ανάλυση. Ακτινογραφήματα XRD

Η τεταμένη ενός ακτινογραφήματος περίθλασης ακτίνων X αντιπροσωπεύει την ένταση των κορυφών σε παλμούς ανά δευτερόλεπτο (Cps) και η τετμημένη τη γωνία  $2\theta$  του γωνιομέτρου, ενώ σε κάθε κορυφή αναγράφεται αυτόματα η κρυσταλλική απόσταση  $d$ . Η ένταση των κορυφών κανονικοποιείται ως προς την ένταση της μεγαλύτερης κορυφής στο φάσμα.

Η ποιοτική ανάλυση του δείγματος γίνεται με τη βοήθεια ειδικών λογισμικών του οργάνου, όπου συγκρίνονται οι πειραματικές κορυφές με αποθηκευμένα φάσματα κόνεων PDF (Powder Diffraction Files) της Επιτροπής για Πρότυπα Περίθλασης Ακτίνων X, JCPDS (Joint Committee on Powder Diffraction Standards). Για την ποσοτική ανάλυση χρησιμοποιείται η μέθοδος προσθήκης του αναλύτη στο δείγμα. Σε μια καθορισμένη γωνία  $2\theta$ , που αντιπροσωπεύει ως επί το πλείστον τη μεγαλύτερη σε ένταση κορυφή της κρυσταλλικής ένωσης, σταθεροποιείται το γωνιόμετρο και μετρώνται οι παλμοί πριν και μετά την προσθήκη.

Οι συγκεντρώσεις που μπορούν να προσδιορισθούν με τη μέθοδο XRD πρέπει να είναι πάνω από 1%, αν και με τους μοντέρνους ανιχνευτές στερεάς κατάστασης, λόγω του μικρού τους θορύβου, ανιχνεύονται συγκεντρώσεις της τάξης του 0,1%, ανάλογα με το δείγμα.

#### 4.4.1.4 Εφαρμογές

Η ανάλυση με περίθλαση ακτίνων X (XRD) είναι μια μη καταστροφική μέθοδος ανάλυσης με πολλές δυνατότητες εφαρμογής τόσο στον ερευνητικό όσο και στο βιομηχανικό χώρο, δίνοντας λεπτομερείς πληροφορίες για τη δομική και χημική σύσταση των ενώσεων. Ειδικότερα επιτυγχάνεται [44]:

- Ταυτοποίηση (ποιοτική ανάλυση) μεμονωμένων ή πολλαπλών κρυσταλλικών φάσεων σ' ένα άγνωστο δείγμα.
- Ποσοτική ανάλυση γνωστών κρυσταλλικών φάσεων σ' ένα μίγμα.
- Κρυσταλλογραφία - εύρεση κρυσταλλικής δομής.
- Ανάλυση σε μη κανονικές συνθήκες περιβάλλοντος, όπως μεταβολές των κρυσταλλικών φάσεων με τη θερμοκρασία, πίεση ή στην αέρια φάση.

- Ανάλυση επιφανειών και λεπτών υμενίων.
- Ανάλυση υφής (texture) ενός υλικού.

Ένα ευρύ φάσμα φυσικών ή βιομηχανικών υλικών ανόργανης ή οργανικής φύσεως μπορεί να χαρακτηριστεί με την XRD, όπως [44]:

- Χημικά αντιδραστήρια
- Φαρμακευτικές ουσίες
- Σωματίδια της ατμόσφαιρας
- Αμίαντος
- Πετρώματα
- Αργιλοπυριτικά ορυκτά
- Ζεόλιθοι
- Πολυμερή
- Μέταλλα
- Τσιμέντο και δομικά υλικά
- Εγκληματολογικά ευρήματα
- Πιγμέντα

#### 4.4.1.5 Πειραματική διαδικασία

Για τη μελέτη της δημιουργίας ή μη κρυσταλλιτών απατίτη στην επιφάνεια των δοκιμών χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της περίθλασης ακτίνων Χ (XRD). Περίθλαση ακτίνων Χ (XRD) πραγματοποιήθηκε στα νανοσύνθετα PDLLA/BG, με περιεκτικότητα σε BG ίση με 10%, 30%, 50%, όπως επίσης και σε δοκίμια καθαρού PDLLA πριν την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF αλλά και μετά την εμφάνισή τους για 7 ημέρες, 3 εβδομάδες και 10 εβδομάδες. Για το σκοπό αυτό, κομμάτια από τα παραχθέντα δοκίμια θρυμματίστηκαν σε γουδί και τοποθετήθηκαν πάνω σε γυάλινη επίπεδη επιφάνεια όπου προηγουμένως είχε τοποθετηθεί βαζελίνη σε κυκλικό σχήμα, έτσι ώστε να προσκολληθεί πάνω η σκόνη από τα δείγματα. Όσον αφορά τα κομμάτια που επιλέχθηκαν να θρυμματιστούν δόθηκε προσοχή στο να είναι αντιπροσωπευτικά του δείγματος (όσο γινόταν πιο κοντά στο κέντρο). Στη συνέχεια τα δοκίμια τοποθετήθηκαν στο όργανο XRD του σχήματος (τύπος 5000 της εταιρίας

Siemens). Σημειώνεται, επίσης, ότι με XRD χαρακτηρίστηκε και το καθαρό BG, έτσι ώστε οι κορυφές που αποδίδει να χρησιμοποιηθούν ως αναφορά για το χαρακτηρισμό της μορφολογίας των συνθέτων.

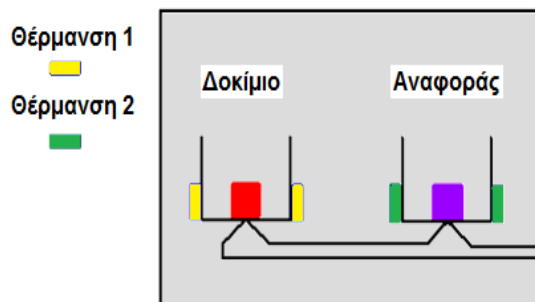


Εικόνα 4-3 Περιθλασίμετρο Siemens [45]

#### 4.4.2 Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (DSC)

##### 4.4.2.1 Εισαγωγή

Η διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης (differential scanning calorimetry) είναι μια θερμική τεχνική, στην οποία μετρείται η διαφορά ροής θερμότητας προς μία ουσία-δείγμα και προς μία ουσία αναφοράς, ως συνάρτηση της θερμοκρασίας του δείγματος, όταν οι δύο ουσίες υπόκεινται σε ένα ελεγχόμενο πρόγραμμα θερμοκρασίας. Στη διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης μετρούνται, δηλαδή, διαφορές στην ενέργεια. Σήμερα η διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης είναι η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη θερμική τεχνική. Άλλες θερμικές τεχνικές είναι η θερμοσταθμική ανάλυση (TG) και η διαφορική θερμική ανάλυση (DTA). [46]



Σχήμα 4-4 Το δείγμα αναφοράς και το υπό εξέταση δοκίμιο θερμαίνονται σε δύο διαφορετικά θερμαντικά στοιχεία [45]

#### 4.4.2.2 Οργανολογία

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για λήψη δεδομένων στη διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης είναι δύο ειδών. Στην DSC αντιστάθμισης ισχύος (power compensated DSC) το δείγμα και το υλικό αναφοράς θερμαίνονται με ξεχωριστές πηγές θέρμανσης, ώστε οι θερμοκρασίες τους να διατηρούνται ίδιες, ενώ συγχρόνως αυξάνουν ή μειώνονται γραμμικά. Στην DSC ροής θερμότητας (heat flux) μετρείται η διαφορά των ροών θερμότητας προς το δείγμα και προς την ουσία αναφοράς, καθώς αυξάνει ή μειώνεται γραμμικά η θερμοκρασία του δείγματος. Παρόλο που και οι δύο μέθοδοι παρέχουν τις ίδιες πληροφορίες, οι οργανολογίες τους είναι διαφορετικές. [46]

##### 4.4.2.2.1 Διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης με αντιστάθμιση ισχύος

Το όργανο της διαφορικής θερμιδομετρίας σάρωσης με αντιστάθμιση ισχύος διαθέτει δύο ανεξάρτητους φούρνους, ένα για θέρμανση του δείγματος και ένα για θέρμανση του υλικού αναφοράς. Σε ένα εμπορικό μοντέλο με αυτόν τον σχεδιασμό οι φούρνοι είναι μικροί και ζυγίζουν περίπου ένα γραμμάριο ο καθένας, μια ιδιότητα που οδηγεί σε μεγάλες ταχύτητες θέρμανσης, ψύξης και εξισορρόπησης. Οι φούρνοι είναι τοποθετημένοι σε έναν μεγάλο θερμοπρογραμματιζόμενο υποδοχέα θερμότητας. Πάνω από αυτούς βρίσκονται οι κυψελίδες δείγματος και υλικού αναφοράς, οι οποίες διαθέτουν ενσωματωμένα θερμομέτρα αντίστασης λευκοχρύσου για να παρακολουθούνται συνεχώς οι θερμοκρασίες των δύο υλικών.

Για να ληφθούν τα διαφορικά θερμογραφήματα χρησιμοποιούνται δύο κυκλώματα ελέγχου, ένα για τον έλεγχο της μέσης και ένα για τον έλεγχο της διαφορικής

θερμοκρασίας. Στο κύκλωμα ελέγχου της μέσης θερμοκρασίας ένας προγραμματιστής παρέχει ένα ηλεκτρικό σήμα, που είναι ανάλογο προς την επιθυμητή μέση θερμοκρασία της κυψελίδας του δείγματος και της κυψελίδας αναφοράς ως συνάρτηση του χρόνου. Το σήμα συγκρίνεται μέσω υπολογιστή με τη μέση τιμή θερμοκρασίας από τους ανιχνευτές δείγματος και υλικού αναφοράς. Οποιαδήποτε διαφορά μεταξύ του σήματος του προγραμματιστή και της μέσης τιμής του σήματος του αισθητήρα λευκοχρύσου χρησιμοποιείται για ρύθμιση της μέσης θερμοκρασίας του δείγματος και της αναφοράς. Η μέση θερμοκρασία αποτελεί τον άξονα τετμημένων του θερμογραφήματος.

Στο κύκλωμα διαφορικής θερμοκρασίας τα σήματα του δείγματος και του υλικού αναφοράς από τους αντίστοιχους αισθητήρες αντίστασης λευκοχρύσου τροφοδοτούν ένα διαφορικό ενισχυτή μέσω ενός συγκριτή, που προσδιορίζει ποιο είναι μεγαλύτερο. Στη συνέχεια η έξοδος του ενισχυτή ρυθμίζει την παρεχόμενη ισχύ στους δύο φούρνους, ώστε οι θερμοκρασίες τους να είναι ίσες. Δηλαδή κατά τη διάρκεια του πειράματος το δείγμα και το υλικό αναφοράς είναι ισόθερμα. Στο σύστημα συλλογής δεδομένων εισάγεται σήμα που είναι ανάλογο προς τη διαφορά παροχής ισχύος προς τους δύο φούρνους. Η διαφορά αυτή στη ισχύ (σε mW) είναι η πληροφορία, που καταγράφεται ως συνάρτηση της θερμοκρασίας του δείγματος.

[46]

#### 4.4.2.2.2 Διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης με ροή θερμότητας

Σε μια κυψελίδα του εμπορίου για DSC ροής θερμότητας η θερμότητα ρέει προς το δείγμα και το υλικό αναφοράς μέσω ενός ηλεκτρικώς θερμαινόμενου θερμοηλεκτρικού δίσκου από θερμοηλεκτρικό υλικό constantan (κράμα από 60% χαλκό και 40% νικέλιο). Τα μικρά δισκία (από αλουμίνιο) με το δείγμα και το υλικό αναφοράς τοποθετούνται σε υψερυψωμένες πλατφόρμες πάνω στο δίσκο από constantan. Η θερμότητα μεταφέρεται από το δίσκο στο δείγμα και το υλικό αναφοράς μέσω των δισκίων. Η διαφορά στη ροή της θερμότητας προς το δείγμα και προς το υλικό αναφορά παρακολουθείται από δύο θερμοζεύγη επιφάνειας chromel/constantan, που σχηματίζονται με επαφή δισκίων Chromel® κάτω από την πλατφόρμα. Μπορεί να αποδειχθεί, ότι η διαφορική ροή θερμότητας στα δοχεία



είναι ευθέως ανάλογη προς τη διαφορά στη έξοδο των δύο θερμοζευγών. Η θερμοκρασία του δείγματος υπολογίζεται από το θερμοζεύγος κάτω από το δοχείο του δείγματος. [46]

#### 4.4.2.3 Εφαρμογές

Μια χαρακτηριστική εφαρμογή της DSC στην οργανική και φαρμακευτική βιομηχανία είναι στην ανάλυση καθαρότητας ουσιών. Αυτή βασίζεται στην εξίσωση van t Hoff [44]:

$$T_0 - T_m = RT_0^2 / \Delta H$$

όπου  $T_0$  και  $T_m$  είναι τα σημεία τήξης της καθαρής και της μη καθαρής ουσίας αντιστοίχως,  $\Delta H$  είναι η ενθαλπία τήξης της καθαρής ουσίας και  $x$  είναι το γραμμομοριακό κλάσμα της πρόσμιξης. Χρησιμοποιώντας την καμπύλη της καθαρής ουσίας μπορεί από την DSC καμπύλη του δείγματος, να βρεθεί ο βαθμός πρόσμιξης με ικανοποιητική ακρίβεια. [44]

#### 4.4.2.4 Πειραματική διαδικασία

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση των παρασκευασθέντων δειγμάτων με Alternating DSC (ADSC), έτσι ώστε να προσδιοριστούν οι θερμοκρασίες υαλώδους μετάπτωσης ( $T_g$ ) των εξεταζόμενων δειγμάτων. Μετρήσεις ADSC πραγματοποιήθηκαν στα νανοσύνθετα PDLLA/BG με περιεκτικότητα σε BG ίση με 10%, 30%, 50%, όπως επίσης και σε δοκίμια καθαρού PDLLA πριν την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF αλλά και μετά την εμφάνισή τους για 7 ημέρες, 3 εβδομάδες. Η συσκευή που χρησιμοποιήθηκε για τη διεξαγωγή των μετρήσεων ήταν της εταιρίας Mettler – Toledo (μοντέλο DSC 1). Επιλέχθηκαν τμήματα των δοκιμίων αντιπροσωπευτικά του δείγματος (κοντά στο κέντρο).



Εικόνα 4-4 Η συσκευή ανάλυσης DSC [45]

#### 4.4.3 Θερμοβαρυστική ανάλυση (ThermoGravimetric Analysis, TGA)

##### 4.4.3.1 Εισαγωγή

Η θερμοβαρυσμετρία (TG) ή θερμοβαρυστική ανάλυση (TGA) είναι η τεχνική που μετρά τη μάζα (βάρος) του δείγματος, όταν αυτό θερμαίνεται σε ελεγχόμενο περιβάλλον. Η καρδιά του οργάνου είναι ένας αναλυτικός ζυγός μέσα σε ένα φούρνο και για το λόγο αυτό το TG όργανο αποκαλείται και θερμοζυγός (Thermobalance).

Η θερμοβαρυσμετρία (TG) ή θερμοβαρυστική ανάλυση (TGA) είναι μια από τις βασικές θερμικές μεθόδους. Ο θερμοζυγός αναπτύχθηκε το 1915 από τον K.Honda. Από τότε το όργανο αυτό έχει θεαματικά βελτιωθεί όσον αφορά την ευαισθησία, τον έλεγχο των λειτουργικών παραμέτρων (ρυθμός θέρμανσης, ατμόσφαιρα, κλπ), καθώς και στην αυτόματη καταγραφή της καμπύλης διαφοράς βάρους  $\Delta m$ , σε σχέση με τη θερμοκρασία  $T$ . Η TG ανάλυση χρησιμοποιείται κυρίως για τη μελέτη της θερμικής διάσπασης και της θερμικής σταθερότητας υλικών, όταν αυτά θερμαίνονται κάτω από διάφορες συνθήκες. Επίσης χρησιμοποιείται για τη μελέτη της κινητικής των φυσικοχημικών δράσεων, που εμφανίζονται κατά τη θερμική καταπόνηση ενός δείγματος.

Κατά την TG ανάλυση το υπό εξέταση δείγμα θερμαίνεται σε ελεγχόμενες συνθήκες (περιβάλλον αερίου, ρυθμός αύξησης θερμοκρασίας, τελική θερμοκρασία κ.λ.π.) και καταγράφεται συνεχώς το βλαρος του, η θερμοκρασία του και ο χρόνος. Από τα

αποτελέσματα της TG ανάλυσης είναι δυνατόν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τη θερμοκρασία που πραγματοποιήθηκε μια αντίδραση (για δυναμική καταπόνηση), το χρόνο που πραγματοποιήθηκε μια αντίδραση (για ισοθερμοκρασιακή καταπόνηση), την κινητική των αντιδράσεων διάσπασης και τις ποσότητες των σωμάτων που αντέδρασαν. Από τις δύο πρώτες παρατηρήσεις είναι δυνατόν να εξαχθούν ποιοτικά κυρίως συμπεράσματα, ενώ από την τελευταία μπορούν να γίνουν ποσοτικοί υπολογισμοί.

Σημαντικές παράμετροι στην TG ανάλυση είναι: ο ρυθμός θέρμανσης του δείγματος, η αρχική και η τελική θερμοκρασία του φούρνου, ο χρόνος ισοθερμοκρασιακής καταπόνησης, το περιβάλλον αερίου μέσα στο φούρνο και η ποσότητα του αναλυόμενου δείγματος. [44]

#### 4.4.3.2 Οργανολογία

Τα σύγχρονα εμπορικά όργανα για θερμοσταθμικές αναλύσεις αποτελούνται από [46]:

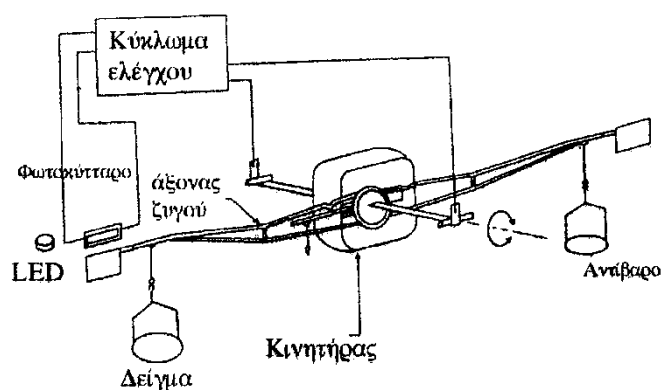
1. Έναν ευαίσθητο αναλυτικό ζυγό.
2. Έναν φούρνο.
3. Ένα σύστημα καθαρισμού με διαβίβαση αερίου που εξασφαλίζει αδρανή (ή μερικές φορές δραστική) ατμόσφαιρα.
4. Έναν μικροπολογιστή/μικροεπεξεργαστή για έλεγχο του οργάνου και για συλλογή και παρουσίαση των δεδομένων.

Επιπλέον προσφέρεται ως επιλογή ένα σύστημα αλλαγής του αερίου καθαρισμού και ενδείκνυται για εφαρμογές στις οποίες η ατμόσφαιρα που περιβάλλει το δείγμα, πρέπει να αλλάζει κατά τη διάρκεια της μέτρησης.

##### 4.4.3.2.1 Ζυγός

Στο εμπόριο προσφέρονται πολλοί τύποι θερμοζυγών, οι οποίοι παρέχουν ποσοτικές πληροφορίες για δείγματα 1mg έως 100mg. Ο συνηθέστερος τύπος καλύπτει την περιοχή 5 έως 20 mg. Παρόλο που ο υποδοχέας του δείγματος πρέπει να βρίσκεται στον φούρνο, το υπόλοιπο τμήμα του ζυγού πρέπει να είναι θερμικά

απομονωμένο από αυτόν. Μεταβολή στη μάζα του δείγματος προκαλεί εκτροπή του βραχίονα, η οποία κινεί ένα πέτασμα φωτός μεταξύ μιας λυχνίας και μιας από τις δύο φωτοδιόδους. Η προκαλούμενη ανισορροπία στο ρεύμα της φωτοδιόδου ενισχύεται και τροφοδοτεί το σωληνοειδές, το οποίο είναι τοποθετημένο μεταξύ των πόλων ενός μόνιμου μαγνήτη. Το μαγνητικό πεδίο, που δημιουργείται από το ρεύμα στο σωληνοειδές, επαναφέρει τον βραχίονα στην αρχική του θέση. Το ίδιο ρεύμα καταγράφεται και μετατρέπεται σε μάζα ή απώλεια μάζας από το σύστημα συλλογής των δεδομένων. Η γραφική παράσταση της μάζας ως προς τη θερμοκρασία λαμβάνεται σε πραγματικό χρόνο ή αποθηκεύεται για περαιτέρω επεξεργασία και παρουσίαση. [44]



Σχήμα 4-5 Αρχή λειτουργίας φούρνου με μηχανισμό ζύγισης μηδενικού σημείου [45]

#### 4.4.3.2.2 Φούρνος

Οι περισσότεροι φούρνοι των θερμοσταθμικών αναλυτών καλύπτουν εύρος θερμοκρασιών από τη θερμοκρασία περιβάλλοντος έως 1500 οC. Συχνά ο ρυθμός θέρμανσης ή ψύξης του φούρνου μπορεί να φθάσει και τους 200 οC/min. Η καλή μόνωση και η σωστή ψύξη του εξωτερικού του φούρνου είναι απαραίτητες προϋποθέσεις για να αποφευχθεί μεταφορά θερμότητας από και προς τον ζυγό. Συνήθως χρησιμοποιείται άζωτο ή αργό ως αέριο για καθαρισμό του φούρνου και προστασία του δείγματος από την οξείδωση. Σε μερικές περιπτώσεις πρέπει να αλλαχθεί το αέριο ή το περιβάλλον γύρω από το δείγμα κατά τη διάρκεια της ανάλυσης. [44]

#### 4.4.3.2.3 Έλεγχος του οργάνου – επεξεργασία δεδομένων

Στην ιδανική περίπτωση η θερμοκρασία που καταγράφεται σε ένα θερμογράφημα, είναι και η πραγματική θερμοκρασία του δείγματος. Η θερμοκρασία αυτή μπορεί θεωρητικά να μετρηθεί με ένα μικρό θερμοζεύγος βυθισμένο απευθείας στο δείγμα. Ωστόσο σπάνια ακολουθείται μια τέτοια διαδικασία λόγω της πιθανής καταλυτικής διάσπασης και της πιθανότητας μόλυνσης των δειγμάτων, όπως επίσης και λόγω των λαθών στη ζύγιση από τα καλώδια του θερμοζεύγους. Για τους λόγους αυτούς οι θερμοκρασίες μετρούνται συνήθως με ένα μικρό θερμοζεύγος, το οποίο τοποθετείται όσο το δυνατόν πλησιέστερα στον υποδοχέα του δείγματος. Στην περίπτωση αυτή, οι καταγραφόμενες θερμοκρασίες μπορεί να είναι λίγο μικρότερες ή μεγαλύτερες από την πραγματική θερμοκρασία του δείγματος.

Οι σύγχρονοι θερμοζυγοί χρησιμοποιούν συνήθως λογισμικό για τον ακριβή έλεγχο της θερμοκρασίας, το οποίο συγκρίνει αυτόματα το δυναμικό εξόδου του θερμοζεύγους με ένα πίνακα τιμών, που είναι μόνιμα αποθηκευμένος σε «μνήμη μόνο ανάγνωσης» (Read Only Memory, ROM). Ο μικροϋπολογιστής χρησιμοποιεί τη διαφορά μεταξύ της θερμοκρασίας του θερμοζεύγους και αυτής που δίνει η ROM για ρύθμιση της τάσης του θερμαντικού στοιχείου. Με τον τρόπο αυτόν επιτυγχάνεται εξαιρετική συμφωνία μεταξύ της προγραμματισμένης θερμοκρασίας και της πραγματικής θερμοκρασίας του δείγματος. Η επαναληψιμότητα από μέτρηση σε μέτρηση δεν ξεπερνά (τυπικά) το όριο των  $\pm 2$  οC για ολόκληρη την περιοχή θερμοκρασιών του οργάνου. [44]

#### 4.4.3.3 Εφαρμογές

Οι πληροφορίες που παρέχουν οι θερμοσταθμικές μέθοδοι είναι κάπως περιορισμένες σε σχέση με αυτές, που λαμβάνονται από τις άλλες δύο θερμικές μεθόδους. Αυτό συμβαίνει, επειδή στις θερμοσταθμικές μεθόδους οι μεταβολές της θερμοκρασίας πρέπει να προκαλούν μεταβολή στη μάζα του αναλύτη. Δηλαδή οι θερμοσταθμικές μέθοδοι περιορίζονται σε αντιδράσεις διάσπασης και οξείδωσης καθώς επίσης και σε φυσικές διεργασίες, όπως η εξάτμιση, η εξάχνωση και η εκρόφηση.

Ίσως η σημαντικότερη εφαρμογή των θερμοσταθμικών μεθόδων βρίσκεται στη μελέτη των πολυμερών. Τα θερμογραφήματα παρέχουν πληροφορίες για τους μηχανισμούς αποσύνθεσης των διαφόρων πολυμερικών υλικών. Επιπλέον τα διαγράμματα αποσύνθεσης είναι χαρακτηριστικά για κάθε είδος πολυμερούς και σε μερικές περιπτώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ταυτοποίησή τους. [44]

#### 4.4.3.4 Πειραματική διαδικασία

Με τη μέθοδο αυτή μελετήθηκε η απώλεια βάρους τόσο του καθαρού PDLLA όσο και των νανοσυνθέτων του κατά τη διάρκεια υδρολυτικής αποδόμησής τους. Θερμοβαρυσμική ανάλυση (TGA) πραγματοποιήθηκε στα νανοσύνθετα PDLLA/BG, με περιεκτικότητα σε BG ίση με 10%, 30%, 50%, όπως επίσης και σε δοκίμια καθαρού PDLLA πριν την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF αλλά και μετά την εμφάνισή τους για 7 ημέρες, 3 εβδομάδες και 10 εβδομάδες. Η συσκευή που χρησιμοποιήθηκε για τη διεξαγωγή των μετρήσεων ήταν της εταιρίας Mettler-Toledo (μοντέλο TGA-DTA).



Σχήμα 4-6 Όργανο TGA [45]

#### 4.4.4 Φασματομετρία υπέρυθρου με μετασχηματισμό Fourier (Fourier Transform Infrared Spectrometers, FT-IR)

##### 4.4.4.1 Εισαγωγή

Η φασματομετρία υπέρυθρου βασίζεται στην απορρόφηση υπέρυθρης ακτινοβολίας από τα μόρια μιας ένωσης, τα οποία διεγείρονται σε υψηλότερες στάθμες δόνησης ή περιστροφής. Ενεργά υπέρυθρες ενώσεις (IR-active) είναι μόνον

αυτές στις οποίες οι δονήσεις και οι περιστροφές των ατόμων τους έχουν μία διαρκή διπολική ροπή, όπως στα μόρια που αποτελούνται από δύο ετεροάτομα, π.χ. στα μόρια CO, HCl, NO ή στα μόρια (ενώσεις με ομοιοπολικό δεσμό π.χ. -C-C, -C=C-) όπου αλλάζει η διπολική ροπή κατά τη διάρκεια της δονητικής και περιστροφικής διαδικασίας. Η περιοδική αλλαγή της διπολικής ροπής λόγω περιστροφής ή δόνησης επιτυγχάνεται μόνον με ορισμένες συχνότητες. Απορρόφηση συμβαίνει όταν η προσπίπτουσα ακτινοβολία έχει την ίδια συχνότητα με τη συχνότητα του διπόλου.

Αν ένα διατομικό μόριο, όπως το H<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> δεν έχει διπολική ροπή, δεν διεγείρεται η περιστροφή και η δόνησή του με απορρόφηση ακτινοβολίας, οπότε είναι αδρανές στη υπέρυθη φασματομετρία (IR-inactive).

Γενικά το φάσμα απορρόφησης υπέρυθρου αποτελεί μια θεμελιώδη ιδιότητα κάθε μορίου και χρησιμεύει κυρίως στην ποιοτική ανάλυση, για τη διαλεύκανση της δομής μιας ένωσης, δηλ. για τη φύση των ατόμων που βρίσκονται στο μόριο και τη διάταξή τους στο χώρο, δίνοντας το δακτυλικό αποτύπωμα (fingerprint) μιας ουσίας.

Από την άλλη πλευρά επειδή το ποσό της απορροφούμενης ενέργειας είναι συνάρτηση του αριθμού των υπαρχόντων μορίων, προκύπτουν από το IR φάσμα πληροφορίες και ως προς τη συγκέντρωση ενός συστατικού σ' ένα δείγμα, συγκρίνοντας το βάθος μιας χαρακτηριστικής ταινίας απορρόφησης προς το βάθος της ίδιας ταινίας ενός φάσματος που περιέχει γνωστή συγκέντρωση του προς ανάλυση συστατικού. [47]

#### 4.4.4.2 Λειτουργία

Η πηγή εκπέμπει υπέρυθη ακτινοβολία η οποία μέσω ενός παραβολικού κατόπτρου προσπίπτει σ' ένα διαχωριστή δέσμης, που αποτελείται από ένα φιλμ γερμανίου σε υπόστρωμα KBr, διαπερατό στο κυρίως IR. Λόγω της ημιδιαπερατότητάς του δημιουργούνται δύο δέσμες εκ των οποίων η μία τον διαπερνά και προσπίπτει (ανακλάται) στο κινούμενο κάτοπτρο, ενώ η άλλη κατευθύνεται στο ακίνητο. Οι δύο δέσμες επιστρέφουν στο διαχωριστή δέσμης

όπου λαμβάνει χώρα το φαινόμενο της συμβολής και προκύπτει μια συνελιγμένη δέσμη. Το διπλάσιο της διαφοράς των αποστάσεων των δύο κατόπτρων, άρα των διαδρομών των δύο δεσμών, ονομάζεται καθυστέρηση και συμβολίζεται με  $\delta$ . Όταν  $\delta = k\lambda$  (όπου  $k=0,1,2,\dots$  και  $\lambda$  το μήκος κύματος της ακτινοβολίας), τότε το σήμα παίρνει τη μέγιστη τιμή, ενώ όταν  $\delta = (2k+1)\lambda/2$ , τότε μηδενίζεται. Σε κάθε άλλη περίπτωση το σήμα λαμβάνει ενδιάμεση τιμή.

Η πηγή εκπέμπει μια σειρά από συχνότητες μονοχρωματικής ακτινοβολίας, οι οποίες ακολουθώντας την παραπάνω διαδικασία δημιουργούν ένα περίπλοκο σήμα, τη συνολική συνελιγμένη δέσμη που στην πραγματικότητα αποτελείται από ένα μίγμα ακτινοβολιών. Η συνολική συνελιγμένη δέσμη ακτινοβολίας μέσω κατόπτρου εισέρχεται στο χώρο του δείγματος. Από το δείγμα απορροφώνται ολικά ή μερικά ορισμένες συχνότητες και ακολούθως, η δέσμη εξέρχεται, εστιάζεται σε ειδικό κάτοπτρο και κατευθύνεται προς τον ανιχνευτή. Στον ανιχνευτή προκαλείται μεταβολή στη θερμοκρασία, με αποτέλεσμα τη μεταβολή της διαφοράς δυναμικού. Η μεταβολή της τάσης μετατρέπεται από αναλογικό σε ψηφιακό σήμα προκειμένου να γίνει αντιληπτό από τον υπολογιστή και με τη βοήθεια κατάλληλου λογισμικού λαμβάνεται το συμβολόγραμμα. Το συμβολόγραμμα υπόκειται σε μετασχηματισμό Fourier και τελικά, εμφανίζεται σαν τυπικό FT-IR φάσμα.

Τα φασματοφωτόμετρα FT-IR μπορούν, χάριν στο συμβολόμετρο που διαθέτουν, να εξετάζουν ταυτόχρονα πολλά σημεία του φάσματος. Η διαδικασία αυτή γίνεται σε 10-20 sec και επαναλαμβάνεται συνήθως 20-100 φορές. Το τελικό φάσμα προκύπτει από το μέσο όρο των «σαρώσεων» που έχουν εκτελεστεί. Με τον τρόπο αυτόν, όταν αυξάνεται ο αριθμός των επαναλήψεων, ο «θόρυβος» μειώνεται και οι εντάσεις των απορροφήσεων βελτιώνονται σημαντικά. Η εξασφάλιση ότι το συμβολόγραμμα εξετάζει κάθε φορά τα ίδια σημεία του φάσματος γίνεται με τη βοήθεια μονοχρωματικής ακτινοβολίας λέιζερ. Η εξέταση πολλών ταυτόχρονα σημείων προσδίδει σε αυτού του τύπου τα φασματοφωτόμετρα πολύ μεγάλη ταχύτητα. Στα συμβατικά φασματοφωτόμετρα IR, κάθε σημείο εξετάζεται διαδοχικά και μία μόνο φορά.



Η καταγραφή φασμάτων με το μετασχηματισμό Fourier παρουσιάζει, εκτός της υψηλής ταχύτητας καταγραφής, τα πλεονεκτήματα της υψηλής διαχωριστικής ικανότητας και του χαμηλού «θορύβου». Επιπλέον, μπορούν να αφαιρεθούν ή να προστεθούν δύο φάσματα, να μεγεθυνθεί τμήμα του φάσματος, να διορθωθεί η βασική γραμμή κ.λ.π. Αρνητικοί παράγοντες στην ποιότητα των FT-IR φασμάτων είναι ότι η υγρασία του δείγματος πρέπει να είναι όσο το δυνατόν χαμηλή (αυτό σε μεγάλο βαθμό μπορεί να λυθεί με την τεχνική της λυοφιλίωσης των δειγμάτων), όπως και η υγρασία του θαλάμου (χώρου) του οργάνου, μέσα στον οποίο τοποθετείται το δείγμα. Επειδή στο χώρο των οργάνων υπάρχει ατμοσφαιρικός αέρας, το φάσμα που καταγράφεται λαμβάνει υπ' όψιν του και εκείνα τα αέρια συστατικά που απορροφούν στο υπέρυθρο (κυρίως υδρατμοί και διοξείδιο του άνθρακα). Για το λόγο αυτό, είναι απαραίτητη, ιδιαίτερα όταν πρόκειται να γίνουν ποσοτικοί προσδιορισμοί, η συχνή καταγραφή φάσματος αναφοράς.

Το φάσμα αναφοράς λαμβάνεται με τον υποδοχέα του δείγματος χωρίς δείγμα, αλλά περιέχοντας κατά περίπτωση KBr ή το διαλύτη διάλυσης του δείγματος ή μόνο τον ατμοσφαιρικό αέρα. Το φάσμα αναφοράς στη συνέχεια αφαιρείται αυτόματα, με τη βοήθεια του λογισμικού, από το συνολικό φάσμα.

Σημειώνεται, επίσης, ότι πριν από οποιαδήποτε καταγραφή φάσματος γίνεται ευθυγράμμιση των οπτικών μερών του φασματοφωτομέτρου, ώστε οι γωνίες που σχηματίζει ο διαχωριστής δέσμης με το κινούμενο και ακίνητο κάτοπτρο να είναι ίσες. [48] [47]

#### 4.4.4.2.1 Λήψη φάσματος FT-IR με την τεχνική της εξασθενημένης ολικής ανάκλασης

Η φασματοσκοπία εξασθενημένης ολικής ανάκλασης (ATR) χρησιμοποιείται για συλλογή φασμάτων από ρευστά υλικά και δείγματα σε μορφή φιλμ, όπως πολυμερή, ελαστικά, υφάσματα κ.λ.π. Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει τη χρήση εξαρτήματος που ονομάζεται ATR. Η υπέρυθρη ακτινοβολία μέσω του κατόπτρου M1 ανακλάται εσωτερικά στον κρύσταλλο από ZnSe με γωνία  $45^\circ$ . Η ακτινοβολία στον κρύσταλλο παράγει πρόσκαιρο κύμα και από τις δύο πλευρές του κρυστάλλου. Έτσι, είναι δυνατή η λήψη φασμάτων ουσιών σε υδατικά διαλύματα μειώνοντας

έντονα την απορρόφηση του διαλύτη. Όταν το δείγμα τοποθετείται στην επιφάνεια του κρυστάλλου απορροφά ακτινοβολία. Η εναπομένουσα ακτινοβολία ανιχνεύεται απευθείας από τον ανιχνευτή μέσω του κατόπτρου M2.

Η φασματοσκοπία εξασθενημένης ανάκλασης αποτελεί μέθοδο εξέτασης της επιφάνειας του δείγματος, που σημαίνει ότι το εσωτερικό της μάζας του δείγματος μπορεί να έχει διαφορετική σύσταση. Η λήψη των φασμάτων με το εξάρτημα ATR είναι σχετικά εύκολη. Αρχικά, λαμβάνεται το φάσμα του διαλύτη (φάσμα αναφοράς) και στη συνέχεια του δείγματος. Ο υποδοχέας του δείγματος πρέπει να καθαρίζεται επιμελώς γιατί υπολείμματα στην κρυσταλλική επιφάνεια επηρεάζουν την ποιότητα των φασμάτων που λαμβάνονται. Όταν στο λογισμικό του οργάνου ενεργοποιείται η διόρθωση για τη χρήση του ATR, το φάσμα που λαμβάνεται διορθώνεται αυτόματα ως προς τον κυματαριθμό λαμβάνοντας υπ' όψιν το βάθος διείσδυσης της ακτινοβολίας στο δείγμα. [48]

#### 4.4.4.2.2 Λήψη φάσματος FT-IR με την τεχνική της διάχυτης ανάκλασης

Η φασματοσκοπία διάχυτης ανάκλασης (DRIFT) είναι μία από τις τεχνικές λήψης φασμάτων FT-IR από δείγματα σε στερεή κατάσταση, συνήθως σε μορφή σκόνης. Για τη λήψη των φασμάτων χρησιμοποιείται ειδικό εξάρτημα για την υποδοχή του δείγματος. Το εξάρτημα αυτό διαθέτει έξι κάτοπτρα, εκ των οποίων τα τρία εστιάζουν τη δέσμη που εξέρχεται από το συμβολόμετρο επάνω στο δείγμα, ενώ τα άλλα τρία εστιάζουν την ανακλώμενη ακτινοβολία από το δείγμα στον ανιχνευτή.

Όταν η υπέρυθη ακτινοβολία προσπέσει στην επιφάνεια του υλικού, ένα τμήμα της ανακλάται (ή διαχέεται), ένα τμήμα διαθλάται και ένα τμήμα περιθλάται. Ουσιαστικά, η ανάκλαση είναι το φαινόμενο στο οποίο στηρίζεται η τεχνική DRIFT. Όμως, η υπέρυθη ακτινοβολία υπόκειται σε τριών ειδών ανακλάσεις, την απορροφητική, τη διαχυτική και την αληθινή ανάκλαση. Από τα τρία είδη ανάκλασης, μόνο η απορροφητική παρέχει πληροφορίες για το δείγμα. Το μέρος της ακτινοβολίας που απορροφάται και στη συνέχεια ανακλάται εξαρτάται από:

- το μέγεθος των σωματιδίων του δείγματος,

- τη μετωπική επιφάνεια και την πυκνότητα πακεταρίσματος του δείγματος στον υποδοχέα,
- το δείκτη διάθλασης του δείγματος,
- τη γωνία πρόσπτωσης της ακτινοβολίας επάνω στο δείγμα και
- τη συλλογή και τη διοχέτευση της ακτινοβολίας αυτής στον ανιχνευτή.

Η λήψη των φασμάτων γίνεται είτε με σκέτο το δείγμα, είτε με ανάμιξή του, σε αναλογία συνήθως 1:100, με KBr ή KCl. [48]

#### 4.4.4.3 Πειραματική διαδικασία

Στην παρούσα διπλωματική εργασία έγινε μια προσπάθεια διερεύνησης πιθανής ανάπτυξης αλληλεπιδράσεων μεταξύ του PDLLA και του BG και δημιουργίας κρυσταλλιτών απατίτη. Για το σκοπό αυτό, η τεχνική φασματομετρίας υπερέθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR) εφαρμόστηκε τόσο στα νανοσύνθετα PDLLA/BG, με περιεκτικότητα σε BG ίση με 10%, 30%, 50%, όπως επίσης και σε δοκίμια καθαρού PDLLA μετά την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF για 3 εβδομάδες και 10 εβδομάδες. Τα κομμάτια από τα δείγματα που χρησιμοποιήθηκαν προσέχτηκε να είναι αντιπροσωπευτικά του δείγματος (κοντά στο κέντρο). Η συσκευή που χρησιμοποιήθηκε για τη διεξαγωγή των μετρήσεων ήταν η Nicolet 6700 FT-IR.



Εικόνα 4-5 Συσκευή Nicolet 6700 FT-IR [45]

#### 4.4.5 Υπεριώδης και Ορατή Φασματομετρία (Ultraviolet & Visible Spectrometry, UV-Vis)

##### 4.4.5.1 Εισαγωγή

Στην UV-Vis φασματομετρία απορροφάται ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία από 190-800 nm από τα μόρια μιας διαλυμένης ουσίας, τα οποία υφίστανται ηλεκτρονιακές

μεταπτώσεις. Γι' αυτό η UV-Vis φασματομετρία ονομάζεται και μοριακή φασματομετρία απορρόφησης.

Τα ορατά και υπεριώδη φάσματα μιας ένωσης δεν χαρακτηρίζουν το μόριο ως σύνολο, όπως τα φάσματα IR, αλλά δίνουν πληροφορίες για ορισμένες μόνο ομάδες ατόμων μέσα στο μόριο. Ενώσεις που έχουν αυτές τις ομάδες ατόμων μετρούνται στη φασματομετρία UV-Vis ποσοτικά με μεγάλη ακρίβεια σύμφωνα με το νόμο του Lambert-Beer:

$$A = \log \frac{I_0}{I} = \log \frac{1}{T} = \varepsilon \cdot b \cdot c$$

Όπου A: απορρόφηση ή οπτική πυκνότητα (Absorbance),  $I_0$ : ένταση της προσπίπτουσας ακτινοβολίας, I: μειωμένη ένταση της εξερχόμενης ακτινοβολίας,  $T=I/I_0$ : διαπερατότητα (Transmittance) [%] (δηλώνει το κλάσμα της προσπίπτουσας ακτινοβολίας που εξέρχεται από το δείγμα), c: συγκέντρωση της απορροφούσας ουσίας (mol/l), b: πάχος της κυψελίδας (cm) και  $\varepsilon$ : μοριακή απορροφητικότητα ή μοριακός συντελεστής απόσβεσης (l/mol cm),  $\varepsilon = f$  ( $\lambda$ , διαλύτη, μορίου), για UV-Vis  $\varepsilon \approx 10^4 \frac{l}{mol \cdot cm}$  και για IR  $\varepsilon \approx 10^2 \frac{l}{mol \cdot cm}$

Οι βασικές προϋποθέσεις για την ισχύ του νόμου Lambert-Beer είναι:

1. Η προσπίπτουσα ακτινοβολία πρέπει να είναι μονοχρωματική για να είναι σταθερή η μοριακή απορροφητικότητα  $\varepsilon$ . Αυτό επιτυγχάνεται όταν οι πηγές που χρησιμοποιούνται είναι απόλυτα μονοχρωματικές, π.χ. λάμπες Hg, Cd ή στις συνήθεις πηγές βολφραμίου ή δευτερίου χρησιμοποιείται μονοχρωμάτορας.
2. Τα χημικά είδη που απορροφούν να δρουν ανεξάρτητα στη διαδικασία απορρόφησης, δηλ. να μην σχηματίζονται σε παράλληλες αντιδράσεις ενώσεις με διαφορετικά  $\varepsilon$ . Γι' αυτό ισχύει ο νόμος του Beer σε αραιά διαλύματα περιοχής συγκεντρώσεων  $10^{-2} \text{ mol/l} > c > 10^{-7} \text{ mol/l}$ . Ένας επιπλέον λόγος που πρέπει να χρησιμοποιούνται αραιά διαλύματα είναι ότι εκεί ο δείκτης διάθλασης είναι ανεξάρτητος της συγκέντρωσης του χημικού είδους που απορροφά, πράγμα που προϋποθέτει και ο νόμος Beer.

3. Η απορρόφηση πρέπει να συμβαίνει σ' έναν όγκο ομοιόμορφης διατομής, το οποίο επιτυγχάνεται με την κατάλληλη κατασκευή της κυψελίδας.
4. Τα ηλεκτρόνια να επανέρχονται γρήγορα στη θεμελιώδη τους κατάσταση και όχι σε ενδιάμεσες ενεργειακές καταστάσεις, διότι διαφορετικά παρατηρείται το φαινόμενο του φθορισμού και μειώνεται η παρατηρούμενη απορρόφηση.

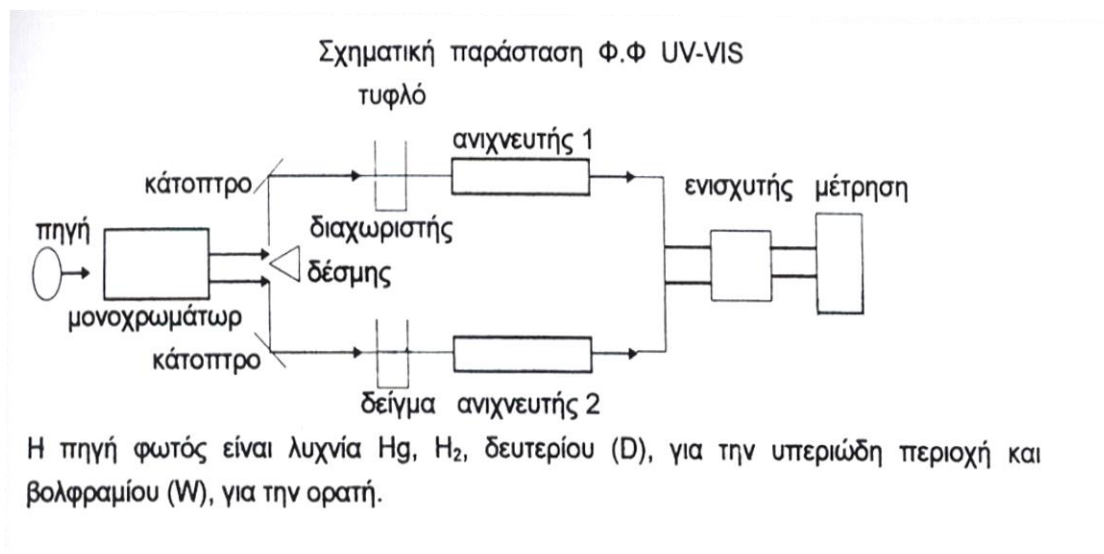
Όταν δεν ισχύουν οι παραπάνω προϋποθέσεις έχουμε αποκλίσεις από το νόμο του Beer και η απορρόφηση  $A$  δεν μεταβάλλεται γραμμικά με τη συγκέντρωση της εξεταζόμενης ουσίας.

Τα σύγχρονα όργανα είναι βαθμονομημένα με απ' ευθείας ένδειξη της απορρόφησης και της διαπερατότητας. [48]

#### 4.4.5.2 Οργανολογία

Στο φασματοόμετρο χρησιμοποιείται μια μικρού εύρους δέσμη κυμάτων (μονοχρωματική ακτινοβολία) που παράγεται από φίλτρα ή μονοχρωμάτορες (πρίσμα ή φράγμα). Τα ουσιώδη εξαρτήματα ενός φασματομέτρου απορρόφησης είναι [48]:

1. σταθερή πηγή ακτινοβολίας
2. σύστημα φακών, καθρεπτών, σχισμών που ρυθμίζουν την ένταση της πηγής, ευθυγραμμίζουν και εστιάζουν τη δέσμη
3. μονοχρωμάτορας για την ανάλυση της ακτινοβολίας σε επιμέρους μήκη κύματος (πρίσμα ή φράγμα) ή σε ζώνες μηκών κύματος (φίλτρο)
4. διαφανής κυψελίδα για το δείγμα
5. ανιχνευτής ακτινοβολίας (φωτοκύτταρο, φωτοπολλαπλασιαστής κ.λπ.)
6. μονάδα επεξεργασίας και ανάγνωσης του σήματος σε αναλογική κλίμακα ή σε οθόνη Η/Υ ή σε ψηφιακό όργανο ή σε καταγραφέα.



Σχήμα 4-7 Απεικόνιση της φασματοφωτομετρικής μεθόδου UV-VIS [48]

Τα φασματόμετρα UV-Vis είναι ως επί το πλείστον διπλής δέσμης, χρησιμοποιούν 2 πηγές ακτινοβολίας, μια για την υπεριώδη περιοχή (λυχνία δευτερίου) και μια για την ορατή περιοχή (λυχνία βολφραμίου). Οι μονοχρωμάτορες τους είναι φράγματα μικρότερης διαχωριστικής ικανότητας απ' ό,τι στα φασματόμετρα ατομικής εκπομπής, όπου απαιτούνται υψηλές διαχωριστότητες, λόγω των πολλών και λεπτών ατομικών γραμμών που εμφανίζονται στα ατομικά φάσματα, σε σύγκριση με τα ταινιωτά μοριακά φάσματα που λαμβάνονται στην UV-Vis φασματομετρία. [48]

#### 4.4.5.3 Φάσματα υπεριώδους – ορατού

Το υπεριώδες ή ορατό φάσμα μιας ουσίας είναι το φάσμα απορρόφησής της με τεταγμένη τη διαπερατότητα (%) ή απορρόφηση του δείγματος και τετμημένη το μήκος κύματος σε nm. Χαρακτηριστικές παράμετροι των φασμάτων αυτών είναι τα μήκη κύματος των μέγιστων απορροφήσεων  $\lambda_{(n\_max)}$  και οι αντίστοιχες μοριακές απορροφητικότητες  $\epsilon_{(n\_max)}$ . Σε περίπτωση που σε μία διεργασία ή κάτω από διάφορες συνθήκες μεταβάλλεται η συγκέντρωση μιας δραστικής ομάδας στο μόριο, μπορεί κανείς με την επαναλαμβανόμενη σάρωση του UV ή Vis φάσματός της να παρακολουθήσει αυτό το φαινόμενο. Έτσι χρησιμοποιείται η UV-Vis φασματομετρία σε κινητικές μελέτες, μελέτες σταθερότητας φαρμάκων ή τροφίμων και στη διαφοροποίηση ισομερών μιας ένωσης. [48]

#### 4.4.5.4 Εφαρμογές

Η UV-Vis φασματομετρία χρησιμοποιείται ως επί το πλείστον για ποσοτικούς προσδιορισμούς ουσιών με τη χρήση του νόμου του Lambert-Beer. Έχοντας δηλ. βρει από το φάσμα απορρόφησης της ένωσης το κατάλληλο μήκος κύματος μετριέται η απορρόφησή της σε συνάρτηση με τη συγκέντρωσή της, οπότε προκύπτει η καμπύλη αναφοράς. Με τη μέτρηση της απορρόφησης του άγνωστου δείγματος προκύπτει κατόπιν από την καμπύλη αναφοράς η συγκέντρωσή του.

Τυπικά παραδείγματα εφαρμογής της UV-Vis φασματομετρίας είναι ο προσδιορισμός ιχνοστοιχείων σε κράματα ή ορυκτά, στην κλινική Χημεία (φάρμακα), στην ανάλυση τροφίμων (π.χ. βιταμίνες, πρωτεΐνες), στην περιβαλλοντική ανάλυση (π.χ. ανιόντα στα νερά, φαινόλες στα απόβλητα), στη βιοχημεία κ.λπ.

Όσον αφορά τις φασματομετρικές αναλύσεις ανόργανων στοιχείων, επειδή ως επί το πλείστον τα ενυδατωμένα ιόντα τους έχουν μικρές απορροφήσεις και απορροφούν σε μήκη κύματος που βρίσκονται στο άπω υπεριώδες (190-100nm), με το σχηματισμό έγχρωμων συμπλόκων των ιόντων αυτών με κατάλληλους υποκαταστάτες, επιτυγχάνονται μετρήσεις στο ορατό φάσμα. Σ' αυτές τις αντιδράσεις συμπλοκοποίησης πρέπει η συγκέντρωση των ελεύθερων ιόντων του μετάλλου να είναι μικρή σε σύγκριση με τη συγκέντρωση του σχηματισθέντος μεταλλοσυμπλόκου, πράγμα που επιτυγχάνεται με το σχηματισμό σταθερών χηλικών συμπλόκων. Οι ισορροπίες κατά το σχηματισμό του συμπλόκου επηρεάζονται από το pH του διαλύματος και από την ύπαρξη και άλλων μετάλλων στο διάλυμα, τα οποία μπορούν να σχηματίσουν και αυτά σύμπλοκα. Σ' αυτήν την περίπτωση οι καμπύλες απορρόφησής τους δεν πρέπει να επικαλύπτονται, διαφορετικά πρέπει να προηγηθεί διαχωρισμός των άλλων μετάλλων. Γενικά η πορεία μιας φασματομετρικής ποσοτικής ανάλυσης ενός στοιχείου περιλαμβάνει:

1. Επιλογή κατάλληλου συμπλοκοποιού μέσου του στοιχείου και λήψη φάσματος απορρόφησης (σχηματισμός σταθερού παραγώγου, συνθήκες ανάλυσης (pH, συγκέντρωση αντιδραστηρίων, διαλύτης, σειρά προσθήκης αντιδραστηρίων, χρόνος, θερμοκρασία)).

2. Επιλογή καταλληλότερου μήκους κύματος.
3. Κατασκευή καμπύλης αναφοράς με τη χρήση του νόμου του Lambert-Beer.
4. Μέτρηση της απορρόφησης του διαλύματος του άγνωστου, απ' όπου προκύπτει ο υπολογισμός της συγκέντρωσής του.

Με τη φασματομετρία UV-Vis μπορεί να γίνει επίσης ο προσδιορισμός ενός τύπου συμπλόκου, δηλ. να προσδιοριστεί ο αριθμός των υποκαταστατών γύρω από ένα μεταλλοκατιόν μεταβάλλοντας συνέχεια το λόγο συγκέντρωσης μεταλλοκατιόντος (Me) προς υποκαταστάτες (Li = Ligand) και μετρώντας κάθε φορά την απορρόφηση μέχρι τη μέγιστη τιμή της. Ο λόγος [Me]/[Li] στο μέγιστο της απορρόφησης αντιστοιχεί στον ζητούμενο αριθμό των υποκαταστατών του μετάλλου στο συγκεκριμένο σύμπλοκο.

Η χρήση της φασματομετρίας ορατού (χρωματομετρίας) έχει μεγάλη εφαρμογή στις κλινικές αναλύσεις, όπου χρησιμοποιούνται διαδικασίες ξηρής χημείας (dry chemistry).

Επειδή στην UV-Vis φασματομετρία οι τιμές της μοριακής απορροφητικότητας είναι κατά το συντελεστή 10<sup>2</sup> περίπου μεγαλύτερες από αυτές της IR, οι τιμές απορρόφησης που προκύπτουν είναι πολύ μεγαλύτερες από αυτές που λαμβάνονται με IR, δηλ. η μέθοδος είναι πολύ ευαίσθητη. Τα όρια ανίχνευσης είναι της τάξης του 0,1 ppm και η ακρίβεια 2-5%. Γι' αυτό η κύρια εφαρμογή της UV-Vis φασματομετρίας είναι οι αναλύσεις ιχνοστοιχείων, οι έλεγχοι καθαρότητας αντιδραστηρίων σε συνδυασμό με κατάλληλες διαχωριστικές μεθόδους και μεθόδους εμπλουτισμού.

Τα φασματόμετρα UV-Vis χρησιμοποιούνται επίσης ευρύτατα ως ανιχνευτές στην υγρή χρωματογραφία υψηλής διαχωριστικότητας (HPLC), όπου το δείγμα τοποθετείται σε κατάλληλες κυψελίδες ροής.

Πρόσφατα κατασκευάζονται μικροσκοπικά φορητά φασματόμετρα, στο μέγεθος μιας παλάμης, στα πλαίσια της επικρατούσας τάσης στις Φυσικές Μεθόδους Ανάλυσης για κατασκευή μικροσκοπικών διατάξεων (miniaturization), όπου με



οπτικές ίνες γίνεται η σύνδεση των διαφόρων εξαρτημάτων του φασματομέτρου μεταξύ τους και τα δεδομένα λαμβάνονται άμεσα σ' έναν φορητό υπολογιστή.

#### 4.4.5.5 Πειραματική διαδικασία

Η φασματοσκοπία υπεριώδους-ορατού φωτός (UV-Vis) εφαρμόστηκε προκειμένου να προσδιοριστεί η παρουσία προϊόντων αποδόμησης του πολυ(γαλακτικού οξέος) όπως μονομερές γαλακτικό οξύ στο SBF, μετά την εμφάνιση των νανοσυνθέτων του PLA. Μετρήσεις έγιναν στο διάλυμα SBF που λήφθηκε μέσα από τα δοχεία που ήταν τοποθετημένα τα δοκίμια νανοσυνθέτων PDLLA/BG με περιεκτικότητες σε BG 10%, 30%, 50% καθώς και καθαρό PDLLA. Οι μετρήσεις λήφθηκαν μετά την παραμονή των δοκιμίων στο διάλυμα SBF για 3, 4 και 7 ημέρες.



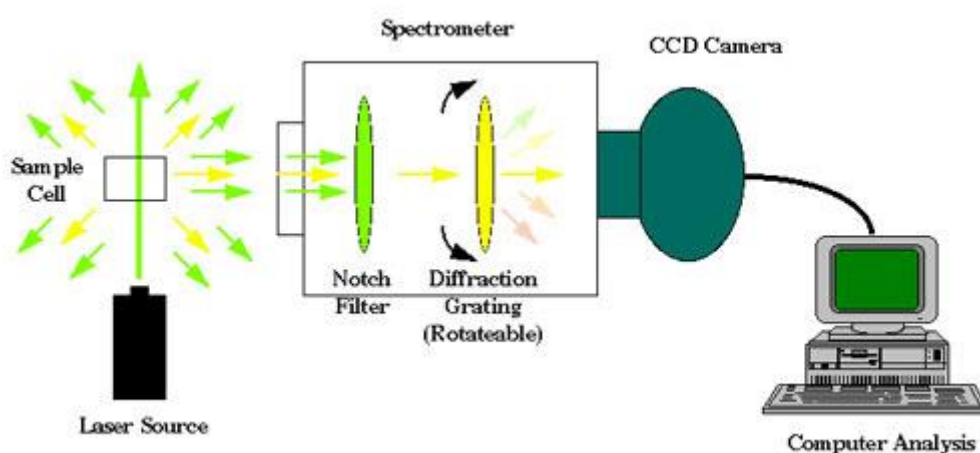
Εικόνα 4-6 Φασματοφωτόμετρο UV-Vis [45]

#### 4.4.6 Φασματοσκοπεία Raman

##### 4.4.6.1 Εισαγωγή

Όταν η ακτινοβολία διέρχεται μέσα από ένα διαφανές μέσο, τα διάφορα συστατικά προκαλούν σκέδαση ενός μέρους της ακτινοβολίας προς όλες τις κατευθύνσεις. Το 1928, ο Ινδός φυσικός C.V. Raman ανακάλυψε ότι το μήκος κύματος ενός μικρού κλάσματος της ορατής ακτινοβολίας, που σκεδάζεται από ορισμένα μόρια, διαφέρει από αυτό της προσπίπτουσας ακτινοβολίας και επιπλέον οι μετατοπίσεις στο μήκος κύματος εξαρτώνται από τη χημική δομή των μορίων που προκαλούν τη σκέδαση. Η θεωρία της σκέδασης Raman, αποδεικνύει ότι το φαινόμενο προκαλείται από το ίδιο είδος κβαντισμένων δονητικών μεταβολών, που συνδέονται και με την απορρόφηση υπερύθρου. Δηλαδή, η διαφορά στο μήκος κύματος μεταξύ της προσπίπτουσας και της σκεδαζόμενης ορατής ακτινοβολίας αντιστοιχεί σε μήκη

κύματος της μέσης υπέρυθρης περιοχής. Στην πραγματικότητα, το φάσμα σκέδασης Raman και το φάσμα απορρόφησης υπέρυθρου για ένα δεδομένο συστατικό μοιάζουν αρκετά μεταξύ τους. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετές διαφορές μεταξύ των ομάδων που είναι ενεργές στο υπέρυθρο και των ομάδων που είναι ενεργές στο Raman. Οι διαφορές αυτές καθιστούν τις τεχνικές συμπληρωματικές και όχι ανταγωνιστικές. Σε ορισμένα αναλυτικά προβλήματα, η φασματοσκοπία υπέρυθρου είναι αποτελεσματικότερο εργαλείο, ενώ σε άλλα η φασματοσκοπία Raman περιέχει πιο χρήσιμα φάσματα. [46]



Σχήμα 4-8 Η βασική διαδικασία της Φασματοσκοπίας Raman [49]

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα των φασμάτων Raman σε σχέση με τα φάσματα υπέρυθρου οφείλεται στο ότι το ύδωρ δεν προκαλεί παρεμπόδιση. Στην πραγματικότητα, τα φάσματα Raman μπορούν να ληφθούν σε υδατικά διαλύματα. Επιπλέον, μπορούν να χρησιμοποιηθούν κυψελίδες από ύαλο ή χαλαζία και επομένως αποφεύγεται η χρήση υλικών ευαίσθητων στην ατμόσφαιρα για την κατασκευή παραθύρων, όπως το χλωριούχο νάτριο. [46]

#### 4.4.6.2 Θεωρία

Τα φάσματα Raman λαμβάνονται με ακτινοβολία του δείγματος με μια ισχυρή πηγή λέιζερ ορατής ή εγγύς υπέρυθρου μονοχρωματικής ακτινοβολίας. Κατά τη διάρκεια της ακτινοβολίας το φάσμα της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας μετρείται υπό κάποια γωνία (συνήθως 90°) με ένα κατάλληλο φασματοφωτόμετρο. Οι εντάσεις των γραμμών Raman αντιστοιχούν περίπου στο 0,001% της έντασης της

πηγής. Κατά συνέπεια η ανίχνευση και η μέτρησή τους είναι κάπως πιο δύσκολες σε σχέση με τα φάσματα υπερύθρου. Εξάιρεση μπορεί να θεωρηθεί η φασματοσκοπία συντονισμού Raman, η οποία είναι σημαντικά πιο ευαίσθητη από τη συνηθισμένη φασματοσκοπία Raman.

Η εκπεμπόμενη ακτινοβολία είναι τριών ειδών: σκέδαση Stokes, σκέδαση anti-Stokes, και σκέδαση Rayleigh. Η τελευταία της οποίας το μήκος κύματος είναι ακριβώς αυτό της πηγής, είναι σημαντικά πιο ισχυρή από τα δύο άλλα είδη.

Στα φάσματα Raman, ο άξονας τετμημένων είναι η μετατόπιση  $\Delta\nu$ , που ορίζεται ως η διαφορά στους κυματαριθμούς ( $\text{cm}^{-1}$ ) μεταξύ της παρατηρούμενης ακτινοβολίας και αυτής της πηγής. Σε γενικές γραμμές οι κορυφές anti-Stokes είναι αρκετά μικρότερης έντασης από τις αντίστοιχες κορυφές Stokes. Για τον λόγο αυτόν, από ένα φάσμα χρησιμοποιείται συνήθως μόνο το τμήμα με τις κορυφές Stokes. Επιπλέον, στον άξονα των τετμημένων μιας γραφικής παράστασης παρουσιάζεται η συχνότητα σε  $\text{cm}^{-1}$  και όχι η μετατόπιση κυματαριθμού  $\Delta\nu$ . Το μέγεθος των κορυφών Raman είναι ανεξάρτητο από το μήκος κύματος διέγερσης.

Η ένταση ή η ισχύς μιας κανονικής κορυφής Raman εξαρτάται κατά πολύπλοκο τρόπο από την πολωσιμότητα του μορίου, την ένταση της πηγής, τη συγκέντρωση της δραστικής ομάδας, καθώς και από άλλους παράγοντες. Απουσία απορρόφησης, η ένταση της εκπομπής Raman είναι ανάλογη της τέταρτης δύναμης της συχνότητας της πηγής. Ωστόσο, σπάνια μπορούμε να εκμεταλλευτούμε αυτήν τη σχέση, λόγω της πιθανότητας φωτοδιάσπασης από την υπεριώδη ακτινοβολία. [46]

#### 4.4.6.3 Οργανολογία

Τα σύγχρονα φασματόμετρα Raman αποτελούνται από τρία τμήματα: μία πηγή λέιζερ, ένα σύστημα για την ακτινοβολία του δείγματος και ένα κατάλληλο φασματόμετρο. Ωστόσο, οι προδιαγραφές απόδοσης των τμημάτων αυτών είναι περισσότερο απαιτητικές σε σχέση με εκείνες για τα φασματόμετρα μοριακής φασματοσκοπίας. Αυτό οφείλεται στην πολύ μικρή ένταση της ακτινοβολίας σκέδασης Raman, σε σχέση με την ακτινοβολία σκέδασης Rayleigh.

Οι πηγές που χρησιμοποιούνται στη σύγχρονη φασματοσκοπία Raman είναι σχεδόν πάντοτε λέιζερ, επειδή απαιτείται μεγάλη ένταση ακτινοβολίας για να παρατηρηθεί σκέδαση Raman με ένταση αρκετή, ώστε να μπορεί να μετρηθεί με ικανοποιητικό λόγο σήματος-προς-θόρυβο.

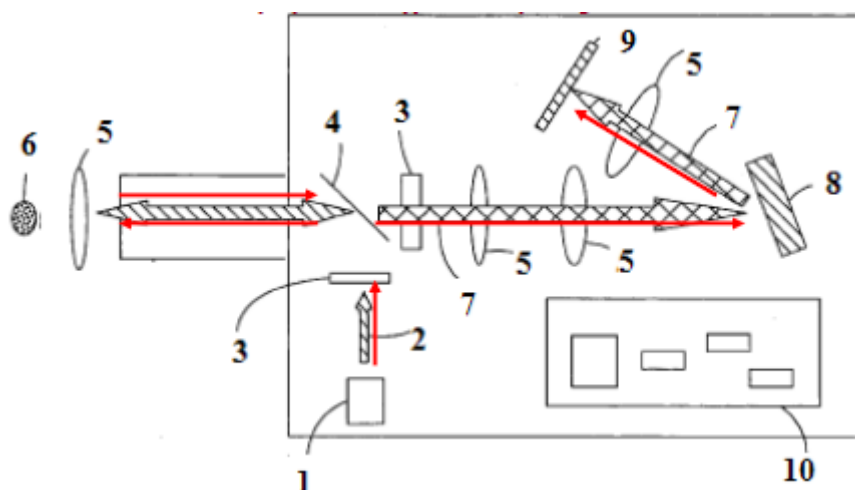
Ο χειρισμός του δείγματος για φασματοσκοπικές μετρήσεις Raman είναι απλούστερος απ' ό,τι στη φασματοσκοπία υπερύθρου, επειδή μπορεί να χρησιμοποιηθεί υάλος για τα παράθυρα, τους φακούς και τα άλλα οπτικά τμήματα, αντί για τα πιο εύθραυστα και ασταθή στην ατμόσφαιρα κρυσταλλικά αλογονίδια. Επιπλέον, η πηγή λέιζερ μπορεί εύκολα να εστιασθεί σε μια μικρή περιοχή του δείγματος και η εκπεμπόμενη ακτινοβολία μπορεί να εστιασθεί αποτελεσματικά σε μια σχισμή. Κατά συνέπεια οι μετρήσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν σε πολύ μικρά δείγματα. Στην πραγματικότητα, ένας συνηθισμένος υποδοχέας δείγματος για υγρά δείγματα, που δεν απορροφούν, είναι ένας κοινός υάλινος τριχοειδής σωληνίσκος μέτρησης σημείου τήξης.

Όσον αφορά υγρά δείγματα, ένα μεγάλο πλεονέκτημα του χειρισμού του δείγματος στη φασματοσκοπία Raman σε σύγκριση με τη φασματοσκοπία υπερύθρου οφείλεται στο ότι το ύδωρ παρουσιάζει ελάχιστη σκέδαση Raman, ενώ απορροφά έντονα την υπέρυθη ακτινοβολία. Επομένως, υδατικά διαλύματα μπορούν να μελετηθούν με φασματοσκοπία Raman, αλλά όχι με φασματοσκοπία υπερύθρου. Αυτό το πλεονέκτημα είναι ιδιαίτερα σημαντικό για βιολογικά και ανόργανα συστήματα και για μελέτες, που σχετίζονται με τα προβλήματα ρύπανσης των υδάτων.

Όσον αφορά στερεά δείγματα, τα φάσματα Raman λαμβάνονται συνήθως σε μικρές κοιλότητες γεμάτες με πολύ καλά λειοτριβημένο δείγμα. Τα πολυμερή μπορούν συνήθως να εξετασθούν απευθείας χωρίς προκατεργασία. Για ενώσεις που παρουσιάζουν εξαιρετικά μικρή σκέδαση, όπως δείγματα αραιών αερίων, συχνά η κυψελίδα τοποθετείται μεταξύ των κατόπτρων της πηγής λέιζερ, με αποτέλεσμα την αύξηση της έντασης της ακτινοβολίας διέγερσης. Ένας άλλος τρόπος λήψης φασμάτων Raman από αέρια δείγματα είναι η κυψελίδα πολλαπλών διαδρομών. Το αέριο δείγμα τοποθετείται σε ένα υάλινο κυλινδρικό σωλήνα με κάτοπτρα στα δύο

άκρα. Η ακτίνα διέγερσης από το λέιζερ προσπίπτει μέσω ενός μικρού παραθύρου σε ένα από τα κάτοπτρα και στη συνέχεια λόγω των ανακλάσεων διέρχεται από το αέριο δείγμα αρκετές φορές. Η ακτινοβολία σκέδασης Raman, κάθετη ως προς τον σωλήνα του δείγματος και η δέσμη διέγερσης από το λέιζερ εστιάζονται στη σχισμή εισόδου του φασματομέτρου με τη βοήθεια ενός μεγάλου φακού.

Τα περισσότερα σύγχρονα φασματοόμετρα Raman είναι είτε όργανα μετασχηματισμού Fourier εξοπλισμένα με ψυχόμενους ανιχνευτές γερμανίου, είτε πολυδιαυλικά όργανα, που βασίζονται σε ανιχνευτές σύζευξης φορτίου (CCD). Οι ανιχνευτές αυτοί, σε αντίθεση με τους φωτοπολλαπλασιαστές, είναι ευαίσθητοι σε ακτινοβολία μήκους κύματος 782 nm, που παράγεται από λέιζερ διόδου, η οποία προκαλεί διέγερση Raman σε πολλές ενώσεις, χωρίς να παράγεται σημαντικός φθορισμός. [46]



Σχήμα 4-9 Διάταξη Raman: (1) πηγή ακτινοβολίας Laser, (2) ορατή ακτινοβολία 785nm, (3) φίλτρο, (4) διαχωριστής δέσμης, (5) φακός, (6) δείγμα, (7) ακτινοβολία Raman, (8) διάφραγμα περίθλασης, (9) ανιχνευτής και (10) έλεγχος ηλεκτρονικών [48]

#### 4.4.6.4 Εφαρμογές της φασματοσκοπίας Raman

Η φασματοσκοπία Raman έχει βρει εφαρμογή στην ποιοτική και ποσοτική ανάλυση ανόργανων, οργανικών και βιολογικών συστημάτων.

##### 4.4.6.4.1 Φάσματα Raman ανόργανων ουσιών

Η τεχνική Raman είναι συχνά ανώτερη από τη φασματοσκοπία υπερέθρου ως προς τη μελέτη ανόργανων συστημάτων, επειδή οι μετρήσεις μπορούν να

πραγματοποιηθούν σε υδατικά διαλύματα. Επιπλέον, οι ενέργειες δονήσεων των δεσμών μετάλλου – υποκαταστάτη συνήθως βρίσκονται στην περιοχή μεταξύ 100 και 700  $\text{cm}^{-1}$ , μια περιοχή του υπερύθρου που είναι δύσκολο να μελετηθεί πειραματικά. Οι δονήσεις αυτές είναι συνήθως ενεργές κατά Raman και καταγράφονται εύκολα κορυφές με τιμές  $\Delta\nu$  στην περιοχή αυτή. Η εξέταση των φασμάτων Raman παρέχει πληροφορίες σχετικές με τη σύσταση, τη δομή και τη σταθερότητα των συμπλόκων ενώσεων.

#### 4.4.6.4.2 Φάσματα Raman οργανικών ουσιών

Τα φάσματα Raman είναι παρόμοια με τα φάσματα υπερύθρου ως προς το ότι περιλαμβάνουν περιοχές χρήσιμες για την ανίχνευση δραστικών ομάδων και περιοχές αποτυπωμάτων, που επιτρέπουν την αναγνώριση συγκεκριμένων ενώσεων. Παρέχουν περισσότερες πληροφορίες για συγκεκριμένα είδη οργανικών ενώσεων σε σχέση με τα αντίστοιχα φάσματα υπερύθρου. Για παράδειγμα, η δόνηση έκτασης του διπλού δεσμού στις ολεφίνες παρουσιάζει πολύ ασθενή και μερικές φορές μη ανιχνεύσιμη απορρόφηση στο υπέρυθρο. Αντίθετα, η ταινία Raman έχει μεγάλη ένταση και η θέση της εξαρτάται από τη φύση και τη γεωμετρία των υποκαταστατών. Επομένως, οι μελέτες των φασμάτων Raman παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες ως προς τη δραστική ομάδα των ολεφινών σε αντίθεση με τα φάσματα υπερύθρου. Το ίδιο ισχύει και για τα παράγωγα κυκλοπαραφινών. [46] Για την αναγνώριση και απόδοση των κορυφών ενός φάσματος υπάρχει η δυνατότητα αναφοράς σε πίνακες που περιέχουν τις διάφορες χαρακτηριστικές ομάδες με τους αντίστοιχους κυματαριθμούς. [48]

Πίνακας 4-11 : Πίνακας ταυτοποίησης με Φασματοσκοπία Raman - Ερμηνεία φασμάτων [48]

Κυματριθμοί (cm <sup>-1</sup> )	Είδος δόνησης	Ομάδα οργανικών ενώσεων ή/και οργανικών μορίων
3380 - 3340	δεσμική OH δόνηση τάσης	αλειφατικές αλκοόλες
3335 - 3300	≡ CH δόνηση τάσης	αλκυλο ακετυλένια
3310 - 3290	δεσμική NH δόνηση τάσης	δευτεροταγή αμιδία
3175 - 3154	δεσμική NH δόνηση τάσης	πυραζόλες
3103	αντισυμμετρική =CH <sub>2</sub> δόνηση τάσης	αιθυλένιο (αέριο)
3100 - 3000	αρωματική CH δόνηση τάσης	παράγωγα βενζολίου
2990 - 2980	συμμετρική =CH <sub>2</sub> δόνηση τάσης	C=CH <sub>2</sub> παράγωγα
2884 - 2883	συμμετρική CH <sub>3</sub>	κανονικά αλκάνια
2251 - 2232	C≡N δόνηση τάσης	αλειφατικά νιτρίλια
1974	C≡C δόνηση τάσης	ακετυλένιο (αέριο)
1870 - 1840	συμμετρική C=O δόνηση τάσης	5-μελείς κυκλικοί ανυδρίτες
1740 - 1720	C=O δόνηση τάσης	αλειφατικές αλδεύδες
1689 - 1644	C=C δόνηση τάσης	μονοφθοροαλκένια
1665 - 1650	C=N δόνηση τάσης	σεμικαρβαζόνες (στερεά)
1654 - 1649	συμμετρική C—O δόνηση τάσης (κυκλικό διμερές)	καρβοξυλικά οξέα
1614	C=C δόνηση τάσης	κυκλοπεντένιο
1560 - 1550	αντισυμμετρική NO <sub>2</sub> δόνηση τάσης	πρωτοταγή νιτρο αλκάνια
1415 - 1385	δόνηση τάσης δακτυλίου	ανθρακένια
1385 - 1368	CH <sub>3</sub> συμμετρική δόνηση στρέβλωσης	κανονικά αλκάνια
1310 - 1175	CH <sub>2</sub> δόνηση στρέβλωσης και κλυδωνισμού	κανονικά αλκάνια
1230 - 1200	δόνηση δακτυλίου	p-οποκατεστημένα παράγωγα βενζολίου
1060 - 1020	δόνηση δακτυλίου	o-διόποκατεστημένα παράγωγα βενζολίου
1030 - 1015	εντός επιπέδου CH παραμόρφωση	μονούποκατεστημένα βενζόλια
933	δόνηση δακτυλίου	αλκυλο κυκλοβουτάνια
930 - 830	συμμετρική C—O—C δόνηση τάσης	αλειφατικοί αιθέρες
905 - 837	C—C δόνηση τάσης ανθρακικού σκελετού	κ-αλκάνια
877	O—O δόνηση τάσης	υπεροξειδίο του υδρογόνου

830 - 720	δόνηση δακτυλίου	πάρα - υποκατεστημένα βενζόλια
760 - 730	C <sub>4</sub> O δόνηση τάσης σκελετού	τριτοταγείς αλκοόλες
709	C-Cl δόνηση τάσης	CH <sub>3</sub> Cl
655 - 640	C-Br δόνηση τάσης	πρωτοταγή βρωμο αλκάνια
630 - 615	παραμόρφωση δακτυλίου	μονοϋποκατεστημένα βενζόλια
525 - 510	SS δόνηση τάσης	διαλκυλο τρισουλφίδια
495 - 485	C-I δόνηση τάσης	τριτοταγή ιωδο αλκάνια
355 - 335	παραμόρφωση σκελετού	μονο αλκυλο ακετολένια
267	συμμετρική CBr <sub>4</sub> δόνηση τάσης	CBr <sub>4</sub> (σε διάλυμα)
200 - 160	παραμόρφωση σκελετού	αλειφατικά νιτρίλια

#### 4.4.6.4.3 Βιολογικές εφαρμογές

Η φασματοσκοπία Raman χρησιμοποιείται ευρύτατα στη μελέτη των βιολογικών συστημάτων. Στα πλεονεκτήματα της τεχνικής περιλαμβάνονται η μικρή ποσότητα απαιτούμενου δείγματος, η ελάχιστη παρεμπόδιση από το ύδωρ, οι φασματικές λεπτομέρειες και η ευαισθησία στη διαμόρφωση του μορίου και στην επίδραση του περιβάλλοντός του. [46]

#### 4.4.6.4.4 Ποσοτικές εφαρμογές

Επειδή οι δέσμες των λέιζερ μπορούν να εστιασθούν με ακρίβεια είναι δυνατό να γίνουν ποσοτικές μετρήσεις σε πολύ μικρά δείγματα. Για τον λόγο αυτόν αναπτύχθηκαν και χρησιμοποιούνται οι λεγόμενοι μικροκαθετήρες λέιζερ (laser microprobes). Οι μικροκαθετήρες λέιζερ έχουν χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό ουσιών σε ένα και μόνο βακτηριακό κύτταρο, των συστατικών σε ξεχωριστά σωματίδια καπνού και ιπτάμενης τέφρας και της σύστασης μικροσκοπικών εγκλεισμάτων σε ορυκτά. [46]

#### 4.4.6.5 Πειραματική διαδικασία

Η φασματοσκοπία Raman εφαρμόστηκε πάνω σε δείγματα νανοσυνθέτων PDLLA/BG με περιεκτικότητα σε BG ίση με 10%, 30%, 50%, όπως επίσης και σε δοκίμια καθαρού PDLLA μετά την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF για 7 ημέρες, 3 εβδομάδες για τον έλεγχο δημιουργίας υδροξυαπατίτη. Για τη λήψη των φασμάτων χρησιμοποιήθηκε συσκευή φασματοσκοπίας Raman στην περιοχή του εγγύς IR (near IR), το μοντέλο DeltaNu Advantage 785 (Laramie, WY) εξοπλισμένο με πηγή



ακτινοβολίας laser στα 785 nm με μέγιστη απόδοση στα 71.6 mW. Η ανάλυση των φασμάτων του οργάνου είναι 8 cm<sup>-1</sup> και η κλίμακα των φασμάτων κυμαίνεται στα 2000-200 cm<sup>-1</sup>. Τα φάσματα συλλέγονται με το πρόγραμμα NuSpec και επεξεργάζονται με το πρόγραμμα OMNIC (ver. 7.3).



Εικόνα 4-7 Συσκευή φασματοσκοπίας Raman - μοντέλο DeltaNu Advantage 785 (Laramie, WY) [48]

#### 4.4.7 Μέτρηση pH

##### 4.4.7.1 Θεωρία

Το pH είναι ένας εύχρηστος τρόπος έκφρασης της συγκέντρωσης των ιόντων υδρογόνου πιο σωστά των κατιόντων υδροξωνίου (H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>) σε ένα υδατικό διάλυμα. Πιο συγκεκριμένα, με "pH" συμβολίζεται ο αρνητικός δεκαδικός λογάριθμος της συγκέντρωσης των ιόντων υδροξωνίου στο διάλυμα. Δηλαδή:

$$\text{pH} = -\log[\text{H}^+]$$

Ακριβέστερος είναι ο ορισμός που δίνεται με χρήση της ενεργότητας,  $a_{\text{H}^+}$ , των ιόντων H<sup>+</sup> :

$$\text{pH} = -\log[a_{\text{H}^+}]$$

Η ενεργότητα είναι πάντα μικρότερη από τη συγκέντρωση και ορίζεται ως η συγκέντρωση (σε mol/L) ενός ιόντος πολλαπλασιασμένη με το συντελεστή ενεργότητας. Το pH αποτελεί μέτρο οξύτητας ή αλκαλικότητας μιας χημικής ουσίας, εξ ου και αναφέρεται ως ενεργός οξύτητα. Στους 25 °C, η κλίμακα pH κυμαίνεται από 0 έως 14 και χρησιμοποιείται ευρέως για τον προσδιορισμό της οξύτητας ενός

διαλύματος. Διαλύματα για τα οποία η τιμή του pH είναι μικρότερη από 7 χαρακτηρίζονται ως όξινα, ενώ διαλύματα με pH μεγαλύτερο από 7 χαρακτηρίζονται αλκαλικά. Τέλος, τα διαλύματα με  $\text{pH}=7$  ονομάζονται ουδέτερα. [42]

#### 4.4.7.2 Πειραματική διαδικασία

Στην παρούσα διπλωματική η μέτρηση του pH έγινε στο διάλυμα του SBF στο οποίο ήταν τοποθετημένα τα δείγματα με ηλεκτρονικό πεχάμετρο. Σκοπός των μετρήσεων ήταν η παρακολούθηση και ο έλεγχος της πιθανής αποδόμησης του πολυμερούς PDLLA. Οι μετρήσεις πραγματοποιούνταν σε σχεδόν ημερήσια βάση.



Εικόνα 4-8 Ηλεκτρονικό πεχάμετρο [50]

## 5 Έλεγχος σχηματισμού υδροξυαπατίτη

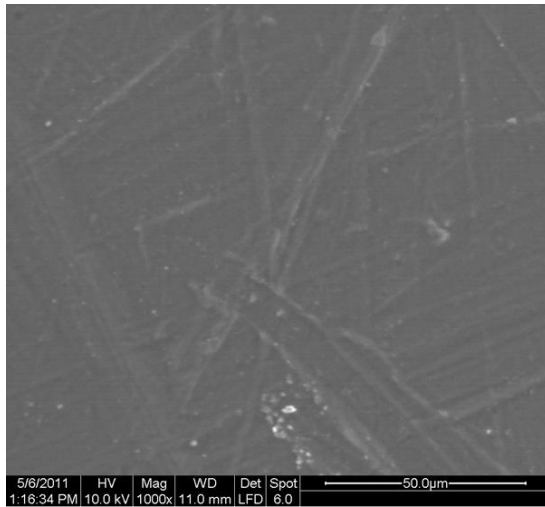
### 5.1 Εισαγωγή

Στην παρούσα διπλωματική μετά την παραγωγή των συνθέτων D,L-PLA και βιοενεργού γυαλιού (BG), έγινε μελέτη του σχηματισμού υδροξυαπατίτη στην επιφάνειά τους, μετά από εμβάπτιση δοκιμίων D,L-PLA με περιεκτικότητες 10, 30, 50% καθώς και καθαρού D,L-PLA για 7, 21 και 70 ημέρες σε διάλυμα SBF. Ταυτόχρονα πραγματοποιήθηκε χαρακτηρισμός των εμβαπτισμένων δοκιμίων καθώς και του υγρού εμβάπτισης. Ως δείγματα αναφοράς χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια νανοσύνθετα πριν την εμβάπτισή τους. Παρακάτω παρατίθενται τα αποτελέσματα που πάρθηκαν με τις εξής μεθόδους χαρακτηρισμού, που λόγω των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών που έχει η κάθε μία από αυτές προσφέρουν αντίστοιχα πλεονεκτήματα στον έλεγχο που επιδιώκουμε να πραγματοποιηθεί: SEM, XRD, FT-IR, Raman.

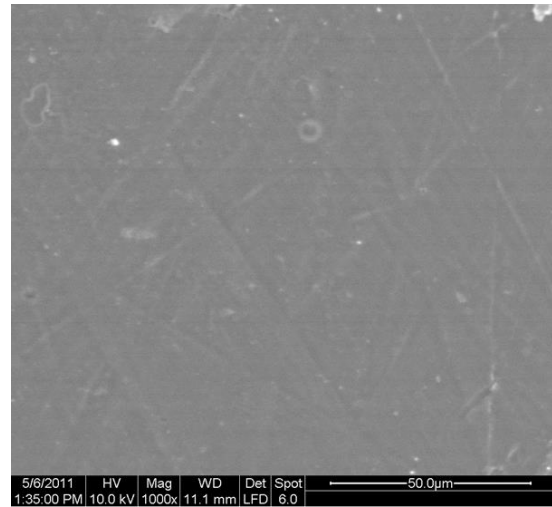
### 5.2 Μικροσκόπιο σάρωσης ηλεκτρονίων (SEM)

Όπως περιγράφηκε το μικροσκόπιο σάρωσης ηλεκτρονίων (SEM) αποτελεί έναν τύπο μικροσκοπίας, ικανής να παράγει υψηλής ποιότητας εικόνες της επιφάνειας ενός δείγματος σε μεγάλες μεγενθύσεις, όπως επίσης και να δώσει τη χημική σύσταση μιας επιφάνειας σε συνδυασμό με την τεχνική EDAX. Η μέθοδος εφαρμόστηκε στα νανοσύνθετα PDLLA/BG με περιεκτικότητες σε BG 10%, 30%, 50% αλλά και σε σκέτο PDLLA. Παρακάτω παρατίθενται αντιπροσωπευτικές μικροφωτογραφίες που ελήφθησαν με την τεχνική αυτή:

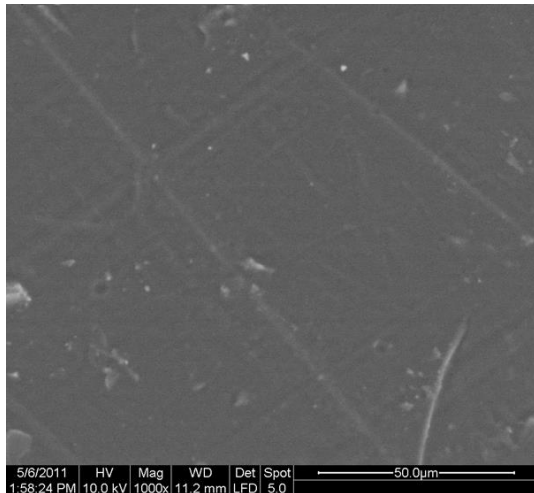
Πίνακας 5-1 SEM: Δείγματα πριν την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF (αναφοράς)



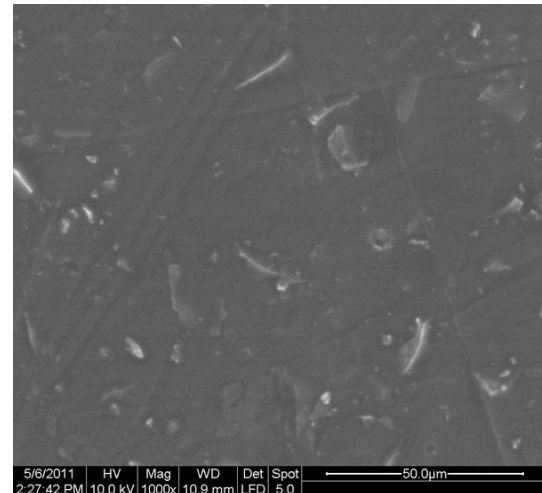
Σκέτο PDLLA



10/90 BG/PDLLA

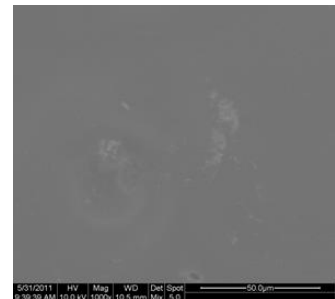
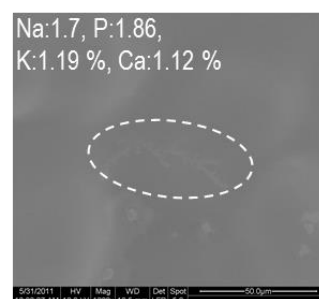
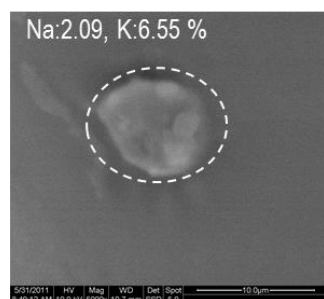
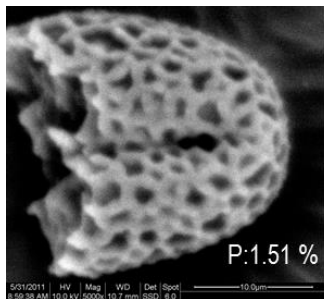
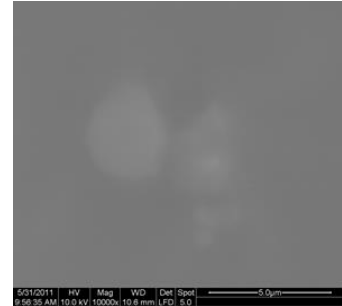
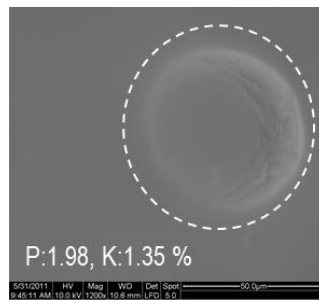
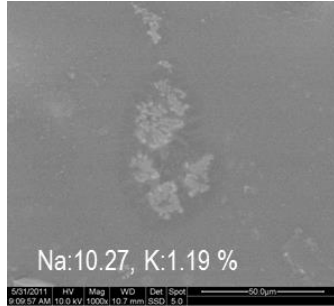
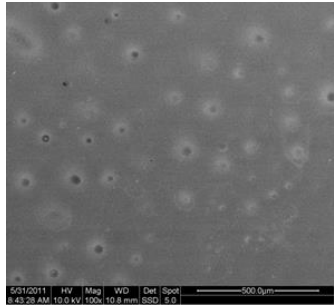
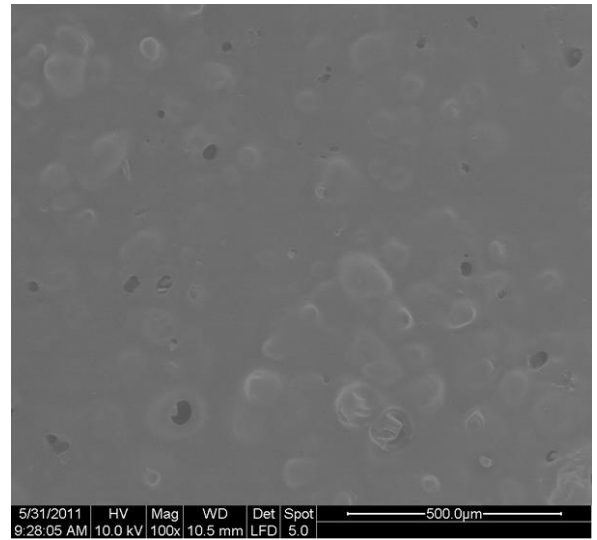
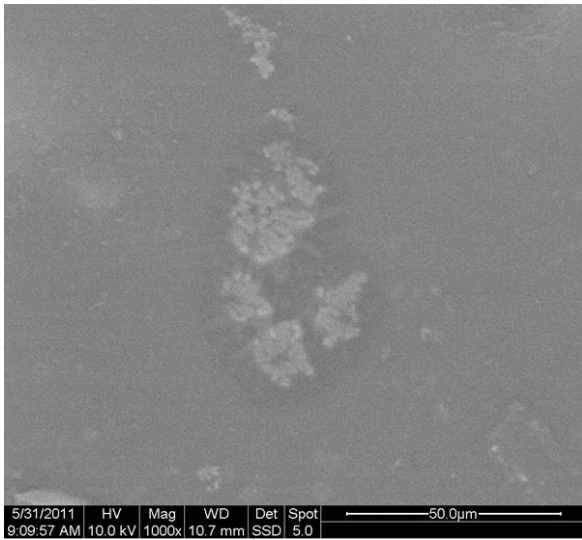


30/70 BG/PDLLA



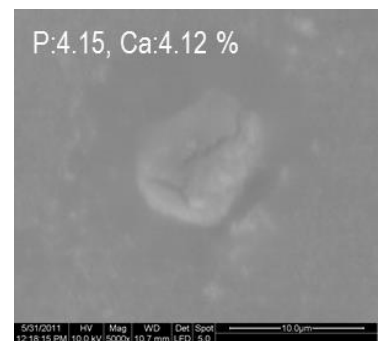
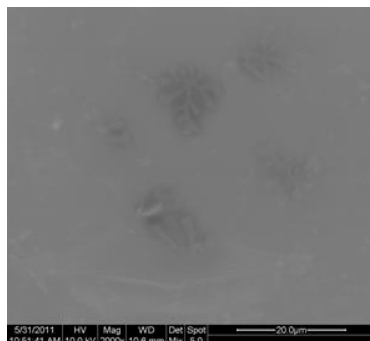
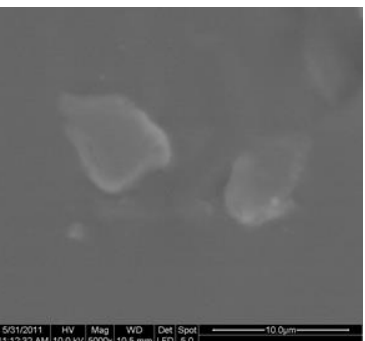
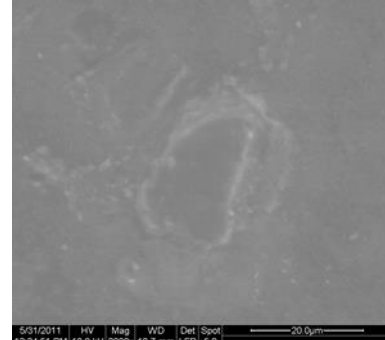
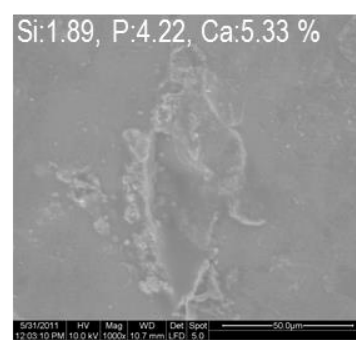
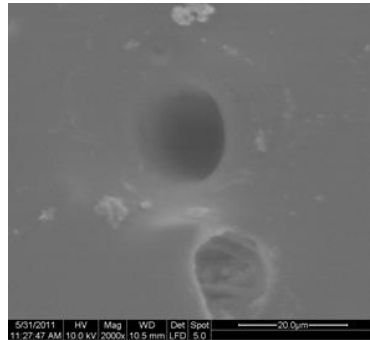
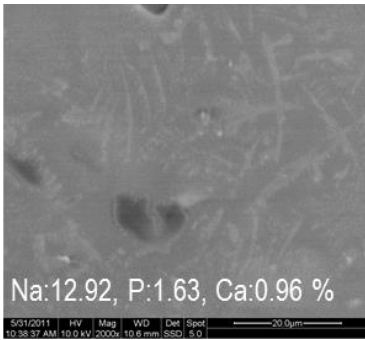
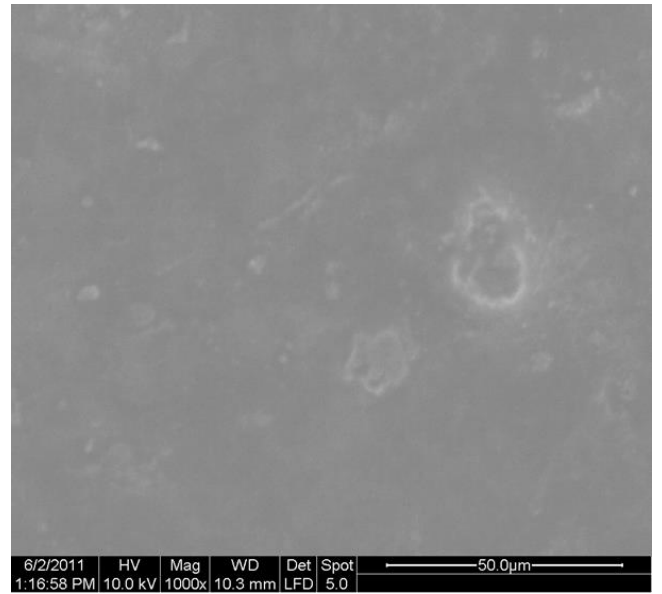
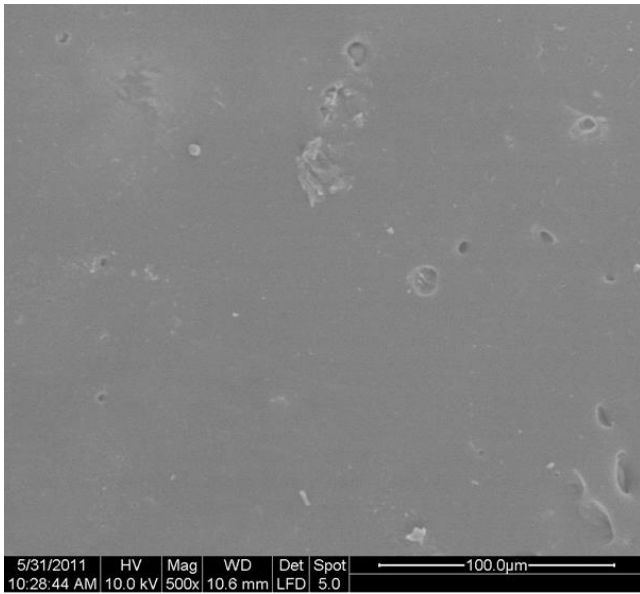
50/50 BG/PDLLA

Πίνακας 5-2 SEM: Δείγματα μετά την εμφάνισή τους σε SBF για 7 ημέρες



Σκέτο PDLLA

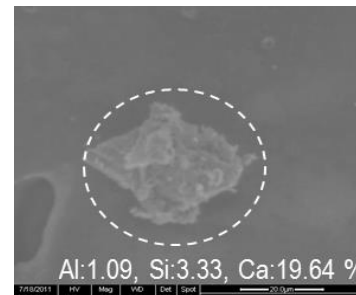
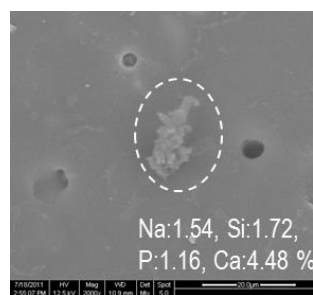
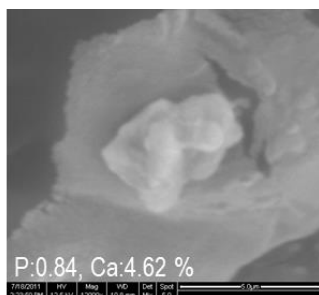
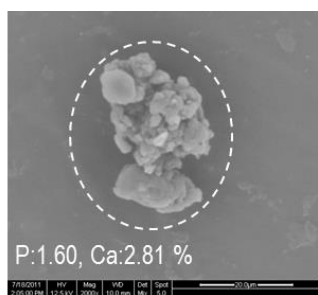
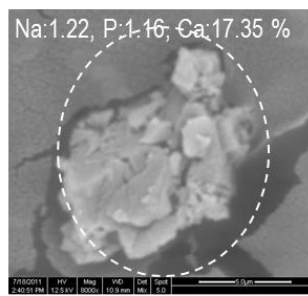
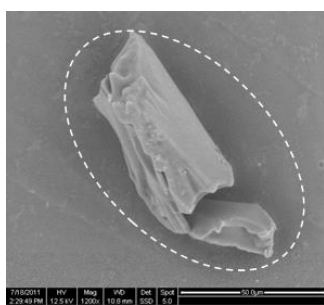
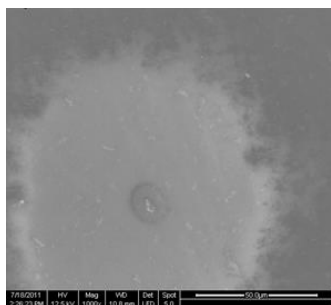
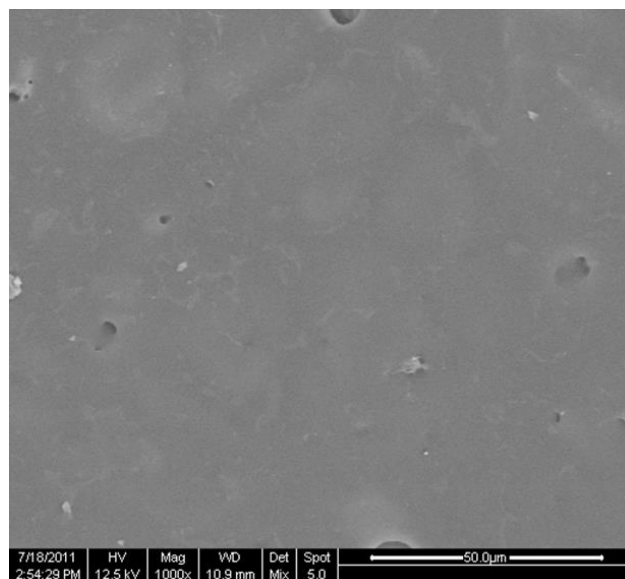
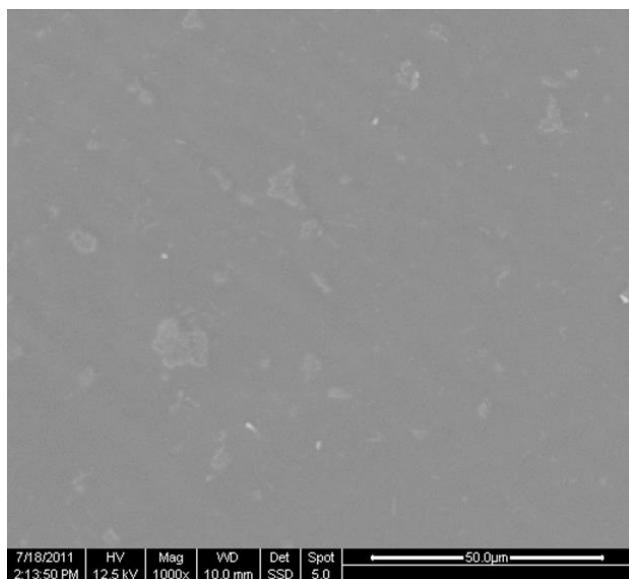
10/90 BG/PDLLA



30/70 BG/PDLLA

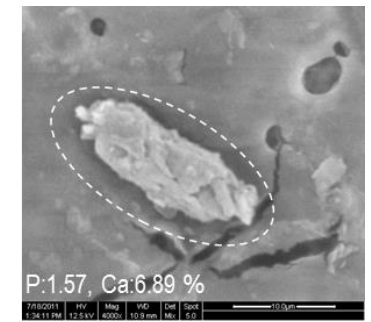
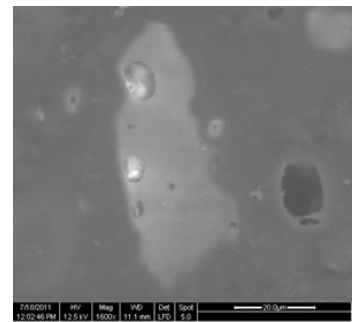
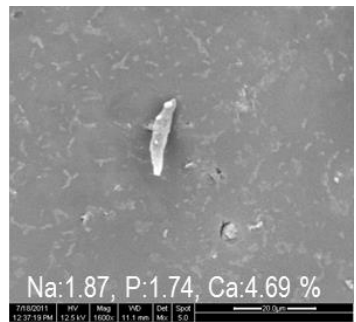
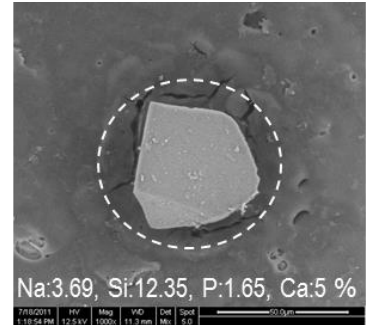
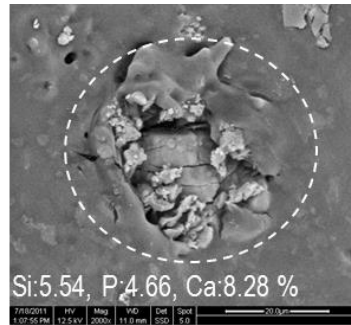
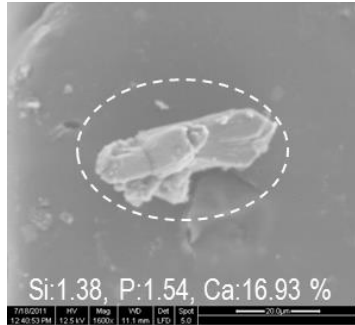
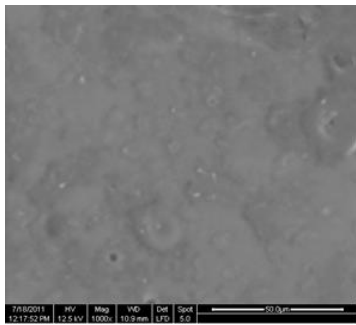
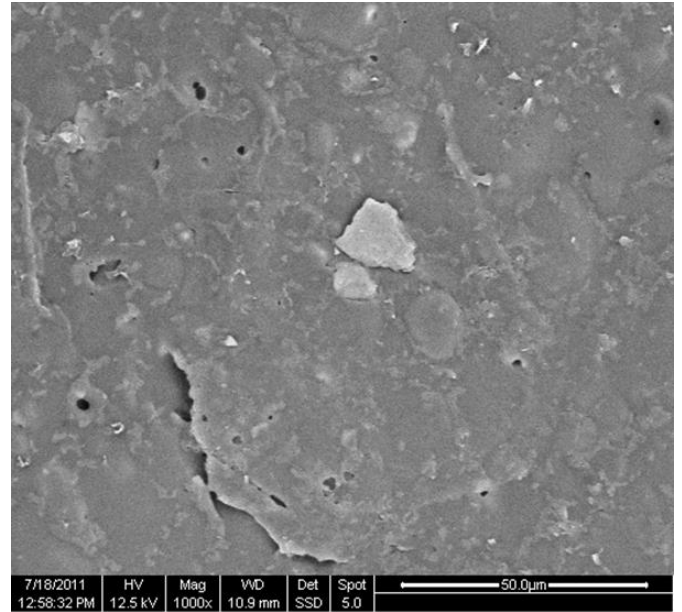
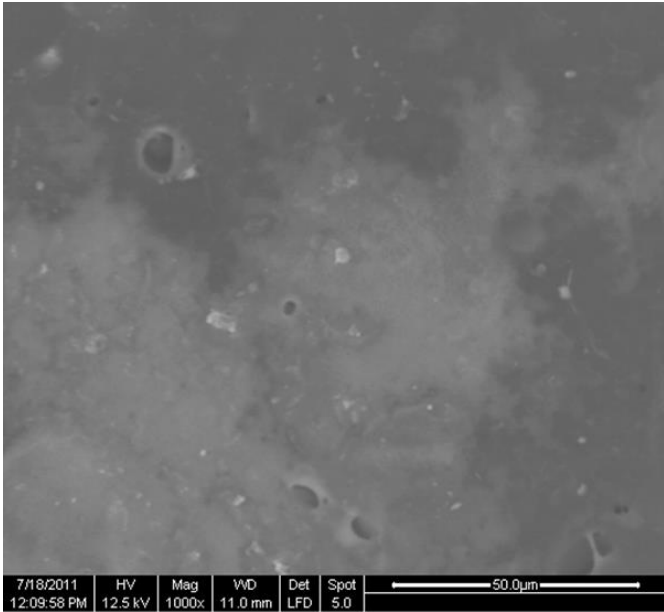
50/50 BG/PDLLA

Πίνακας 5-3 SEM: Δείγματα μετά την εμφάνισή τους σε SBF για 21 ημέρες (3 εβδομάδες)



Σκέτο PDLLA

10/90 BG/PDLLA

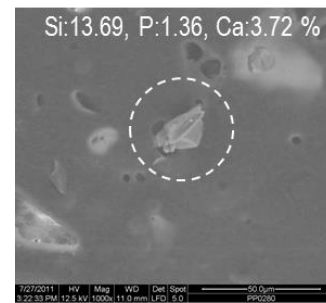
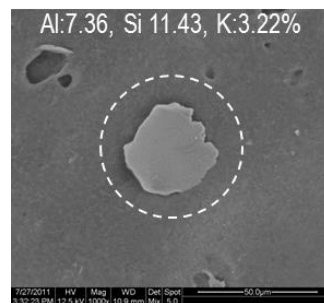
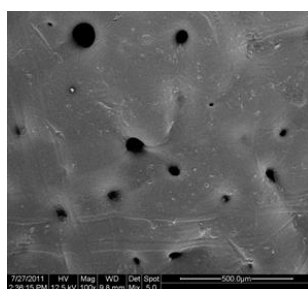
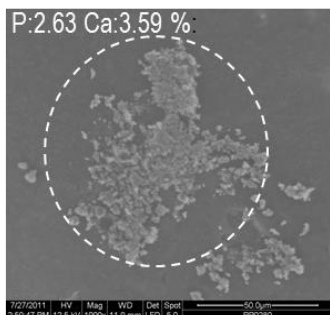
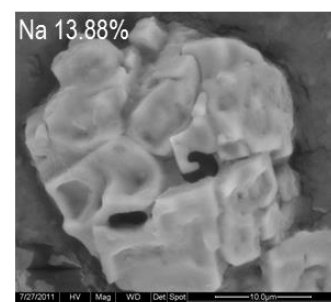
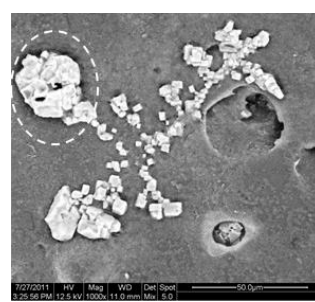
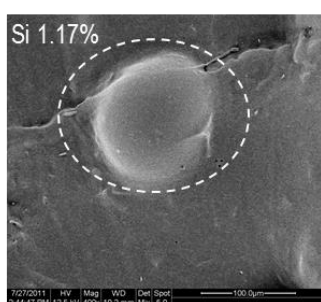
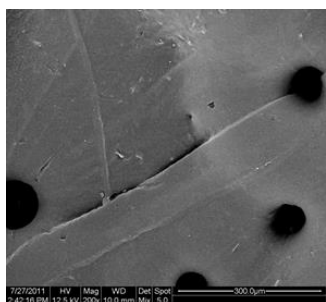
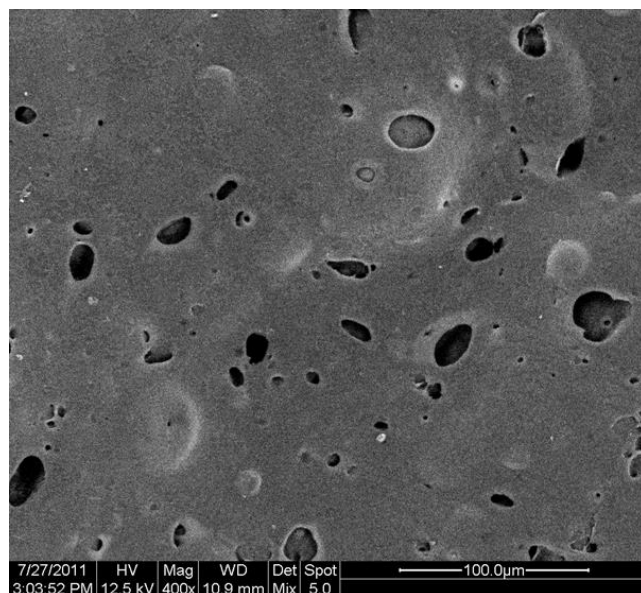
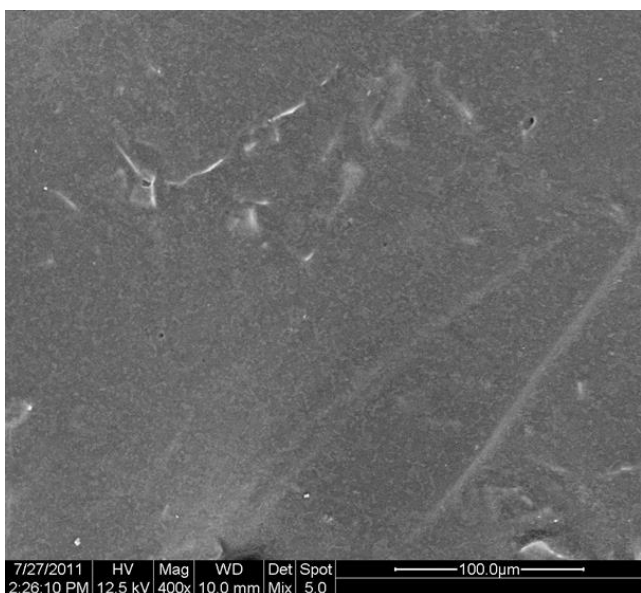


30/70 BG/PDLLA

50/50 BG/PDLLA

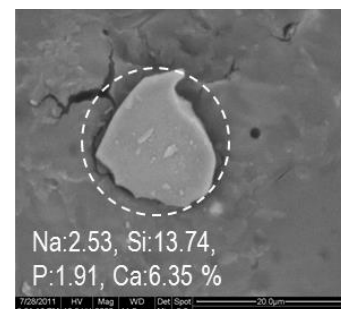
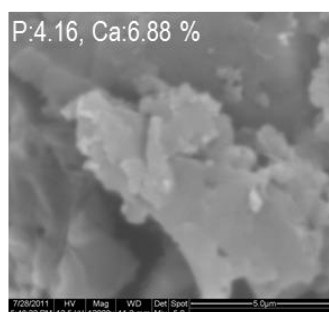
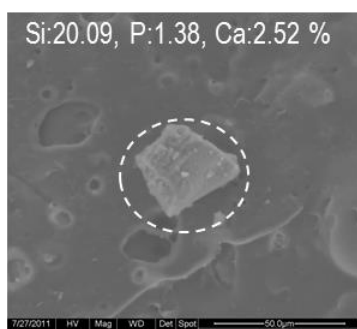
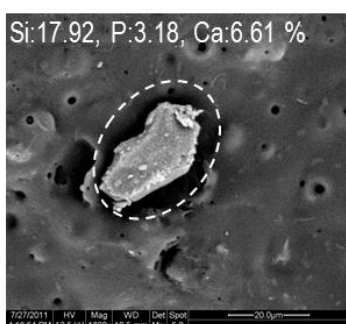
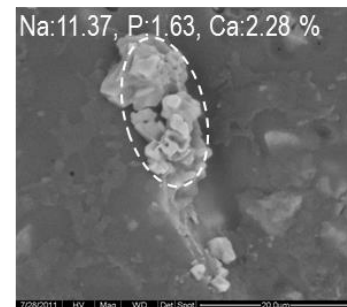
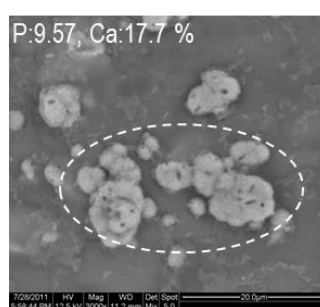
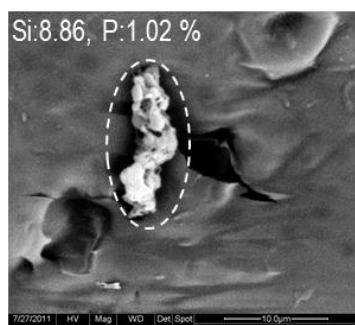
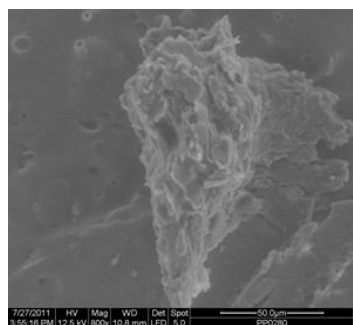
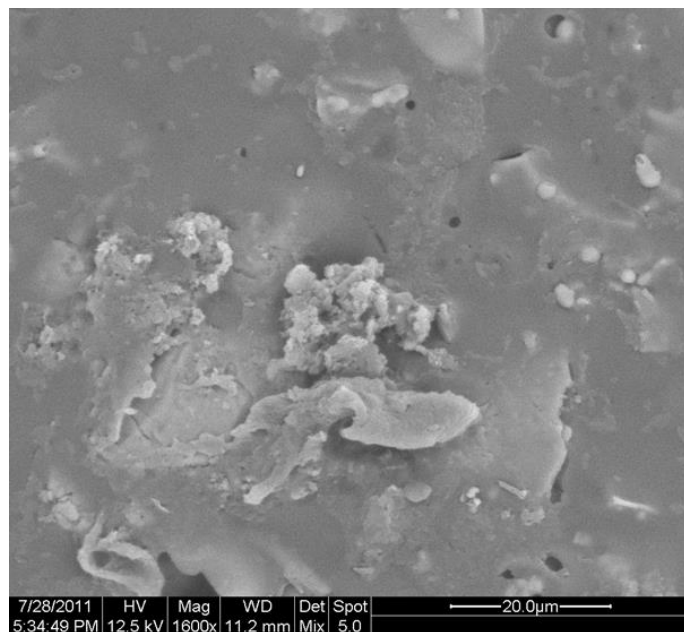
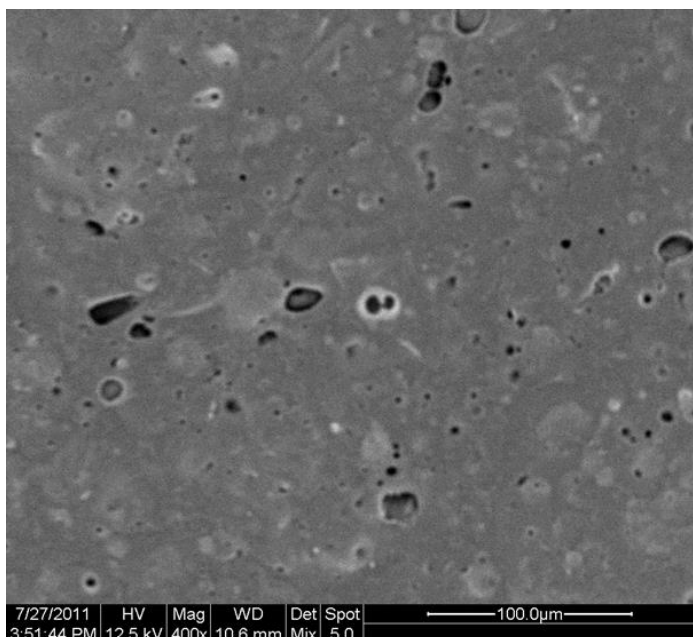


Πίνακας 5-4 SEM: Δείγματα μετά την εμβάπτισή τους σε SBF για 70 ημέρες (10 εβδομάδες)



Σκέτο PDLLA

10/90 BG/PDLLA



30/70 BG/PDLLA

50/50 BG/PDLLA

Ακολουθούν σε πίνακες τα αποτελέσματα στοιχειακής ανάλυσης καθαρού PDLLA και των νανοσυνθέτων του πριν και μετά την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF. Στα δοκίμια που εμφάνιστηκαν η στοιχειακή ανάλυση έχει πραγματοποιηθεί με

εστίαση σε σωματίδια που έχουν επικαλύψει την επιφάνεια των δοκιμών των εξεταζόμενων νανοσυνθέτων.

Πίνακας 5-5 Στοιχειακή ανάλυση της επιφάνειας καθαρού PDLLA πριν και μετά την εμβάπτισή τους σε διάλυμα SBF

Ημέρες	C	O	P	Ca	Ca/P
	PDLLA (% κ.β.)				
0	56,4	43,6	-	-	-
7	56,9	40,29	1,03	0,33	0,32
21	56,81	41,24	0,70	0,15	0,21
70	54,20	45,10	0,55	0,16	0,29

Πίνακας 5-6 Στοιχειακή ανάλυση 10/90 PDLLA πριν και μετά την εμβάπτιση τους σε διάλυμα SBF

Ημέρες	C	O	P	Ca	Ca/P
	10/90 PDLLA (% κ.β.)				
0	55,75	44,25	-	-	-
7	55,6	39,41	1,86	0,69	0,37
21	55,36	42,37	0,35	1,23	3,51
70	47,73	42,99	0,64	0,55	0,85

Πίνακας 5-7 Στοιχειακή ανάλυση 30/70 PDLLA πριν και μετά την εμβάπτιση τους σε διάλυμα SBF

Ημέρες	C	O	P	Ca	Ca/P
	30/70 PDLLA (% κ.β.)				

<b>0</b>	54,35	44,17	-	-	-
<b>7</b>	54,68	36,81	-	1,12	-
<b>21</b>	55,59	41,31	0,98	0,97	0,99
<b>70</b>	51,95	44,20	1,62	2,23	1,3

Πίνακας 5-8 Στοιχειακή ανάλυση 50/50 PDLLA πριν και μετά την εμφάνιση τους σε διάλυμα SBF

Ημέρες	C	O	P	Ca	Ca/P
	50/50 PDLLA (% κ.β.)				
<b>0</b>	52,07	41,34	-	1,53	-
<b>7</b>	53,64	38,46	2,10	3,2	1,52
<b>21</b>	54,25	43,71	-	1,22	-
<b>70</b>	47,47	38,98	4,14	7,66	1,85

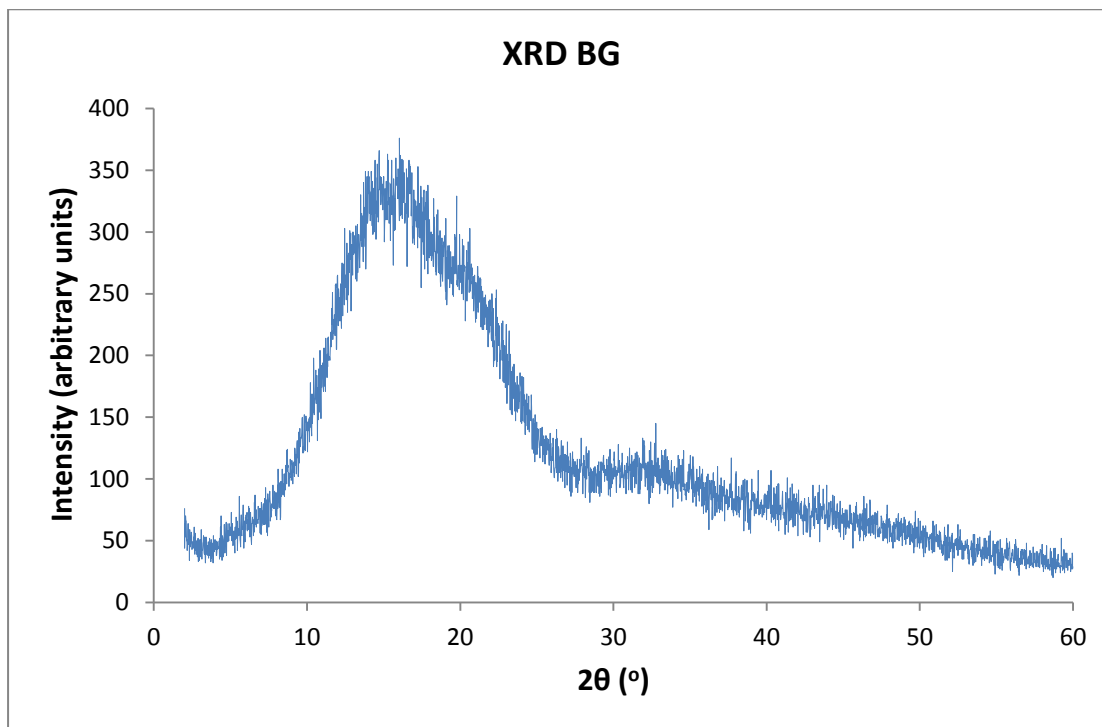
Εξετάζοντας τα σχήματα και τους πίνακες παρατηρούμε ενώσεις που περιέχουν Ca και P αρχίζουν να εμφανίζονται μετά την εμφάνιση των δειγμάτων σε SBF για 7 ημέρες. Συγκεκριμένα από τους πίνακες παρατηρούμε στα δείγματα 10/90 BG/PDLLA από τις 7 ημέρες εμφάνισης και μετά μια αύξηση των Ca, Ca/P σε σχέση με το αντίστοιχο δείγμα σκέτου PDLLA. Η αύξηση αυτή βέβαια δεν είναι ανάλογη των ημερών καθώς στις 70 ημέρες φαίνεται να μειώνεται σε σχέση με τις 7 και 21 ημέρες. Όσον αφορά τα δείγματα 30/70 BG/PDLLA από τις 7 ημέρες και μετά παρουσιάζεται μια αύξηση των P, Ca, Ca/P σε σχέση με το αντίστοιχο δείγμα σκέτου PDLLA. Η αύξηση του Ca δεν είναι και ανάλογη των ημερών καθώς στις 21 ημέρες παρατηρείται μια πτώση του Ca, η οποία όμως αυξάνει και πάλι στις 70 ημέρες. Τέλος, στα δείγματα 50/50 BG/PDLLA παρατηρείται επίσης αύξηση των P, Ca, Ca/P σε σχέση με το αντίστοιχο δείγμα σκέτου PDLLA, η οποία είναι συγκριτικά αρκετά μεγαλύτερη σε σχέση με τα υπόλοιπα δείγματα, αλλά και πάλι δεν είναι ανάλογη

της αύξησης των ημερών, διότι όπως φαίνεται στις 21 ημέρες παρουσιάζεται μια πτώση του Ca, η οποία αυξάνει και πάλι στις 70 ημέρες. Οι διακυμάνσεις που παρατηρούνται στη σύσταση των παραπάνω δοκιμών με το χρόνο ενδεχομένως συνδέεται και με τον τρόπο έκπλυσης μετά την εμφάνιση για την απομάκρυνση των αλάτων του διαλύματος SBF. Σημαντικό σε αυτά τα δείγματα όμως είναι ότι η αναλογία Ca/P στις 70 ημέρες εμφάνισης είναι κοντά στο 1,667, αναλογία που αντιστοιχεί στον υδροξυαπατίτη. Επομένως, από όλες τις εξεταζόμενες αναλογίες, η σύσταση 50/50 BG/PDLLA δίνει συστάσεις Ca/P κοντά σε αυτές του υδροξυαπατίτη γεγονός που συνδέεται με την αυξημένη παρουσία των στοιχείων αυτών στη σύσταση του συνθέτου υλικού. Επομένως αυξάνει η πιθανότητα να προωθηθεί ο κατάλληλος μηχανισμός διαλύτωσης που θα οδηγήσει σε δομές υδροξυαπατίτη ανάλογες με αυτές που συναντάμε στη σύσταση των οστών και να κάνει τα υλικά αυτά φιλικά σε ανάλογο περιβάλλον.

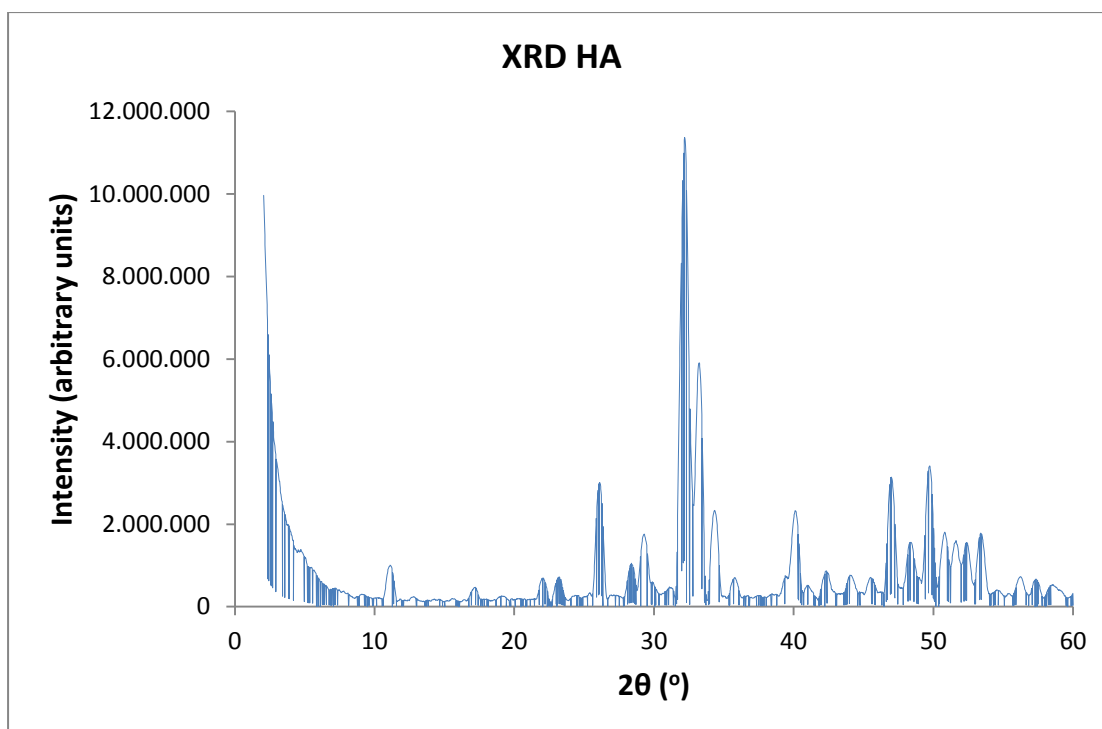
Αξίζει να σημειωθεί ότι όπως φαίνεται και από τις εικόνες στα δοκίμια παρατηρούνται σωματίδια Na, K, Si, και Al. Το Si προέρχεται από το BG.

### 5.3 Ανάλυση με περίθλαση ακτίνων X (XRD)

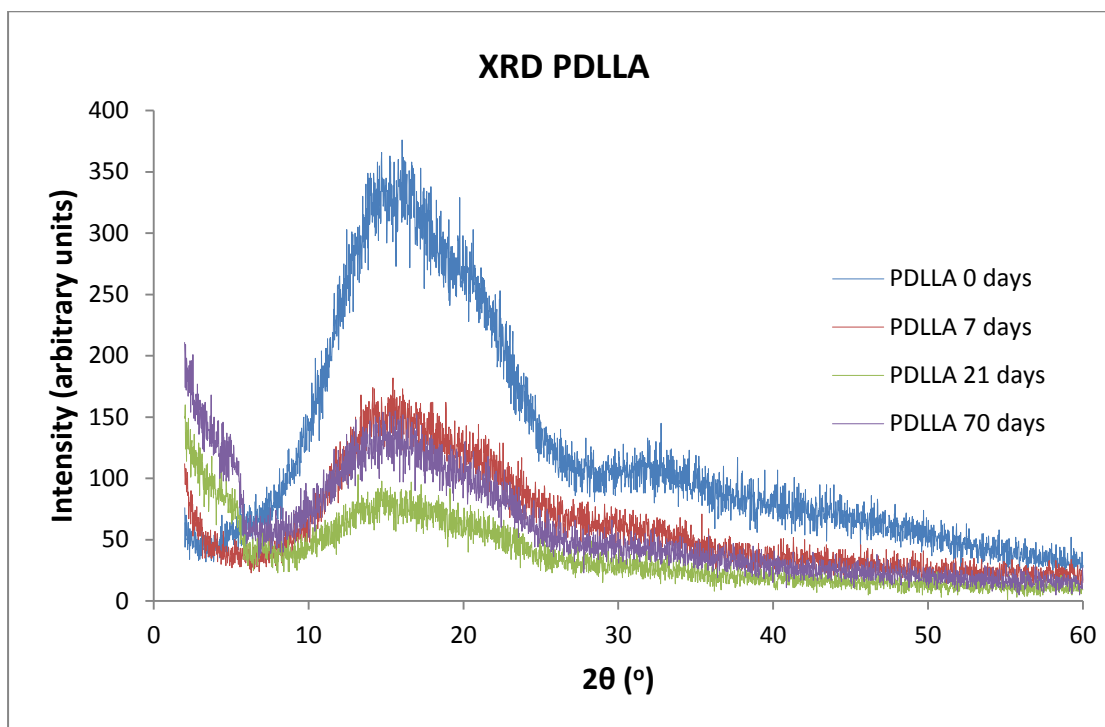
Όπως έχει αναφερθεί με την ανάλυση με περίθλαση ακτίνων X (XRD) προκύπτει η κρυσταλλική δομή των υλικών, η οποία συμπληρώνει τη στοιχειακή ανάλυση στην ταυτοποίηση μιας ουσίας. Η μέθοδος εφαρμόστηκε στα νανοσύνθετα PDLLA/BG με περιεκτικότητες σε BG 10%, 30%, 50%, σε σκέτο PDLLA, σε σκόνη BG και σε σκόνη Υδροξυαπατίτη. Τα φάσματα που ελήφθησαν παρατίθενται παρακάτω:



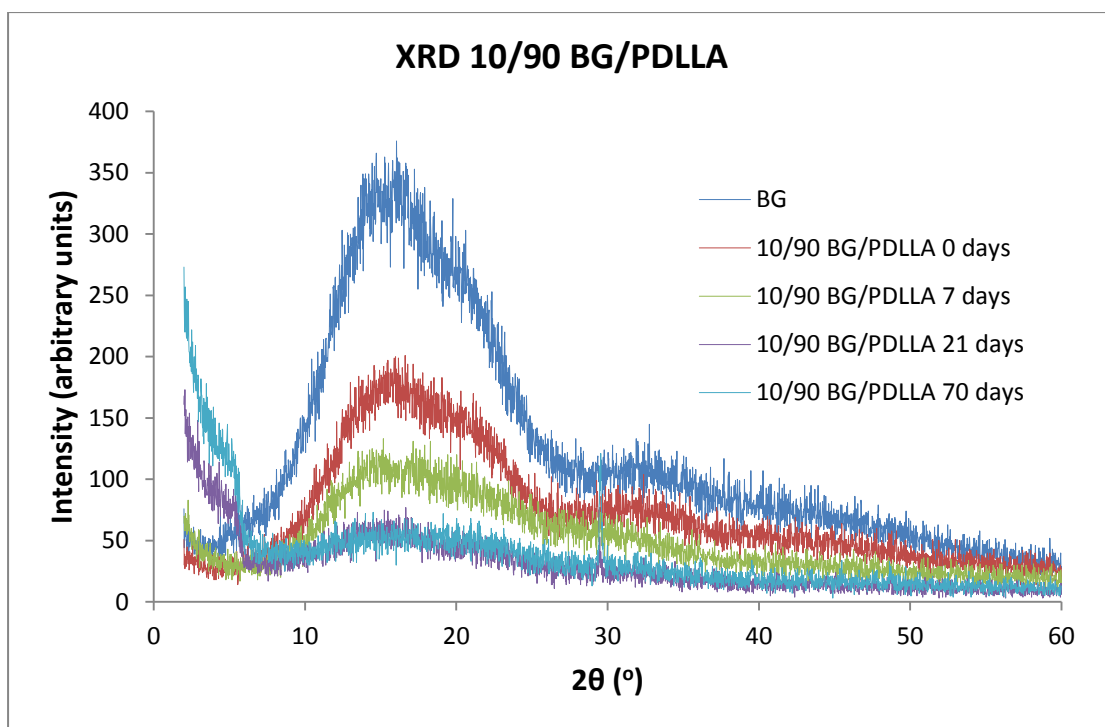
Διάγραμμα 5-1 XRD BG



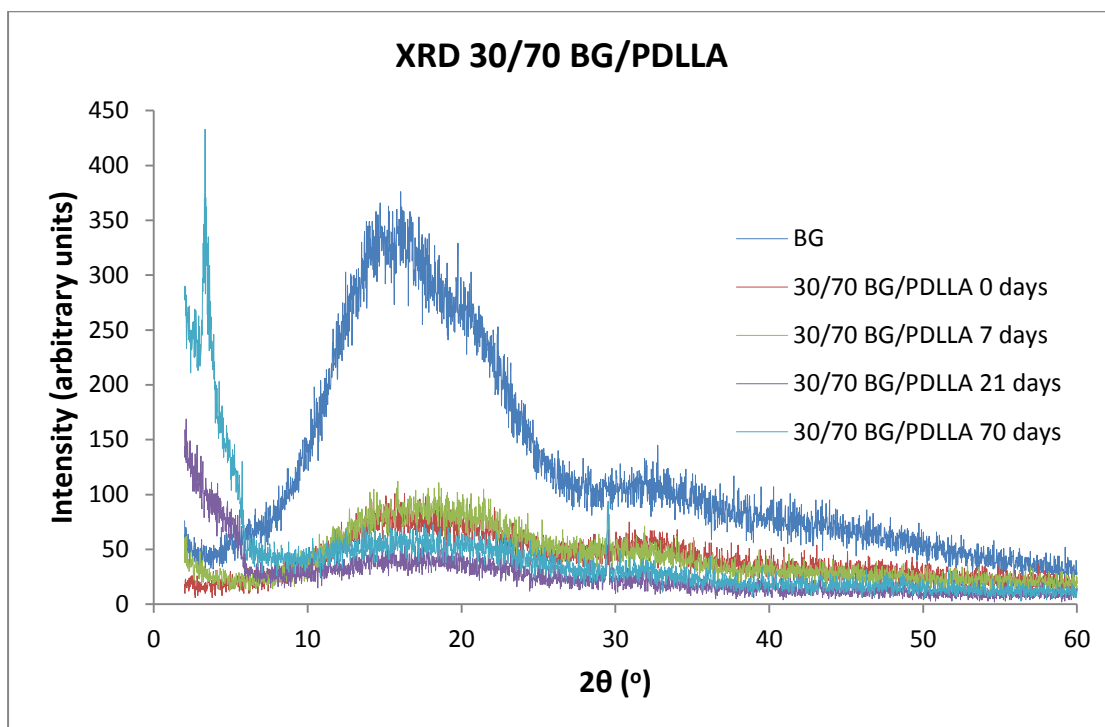
Διάγραμμα 5-2 XRD HA



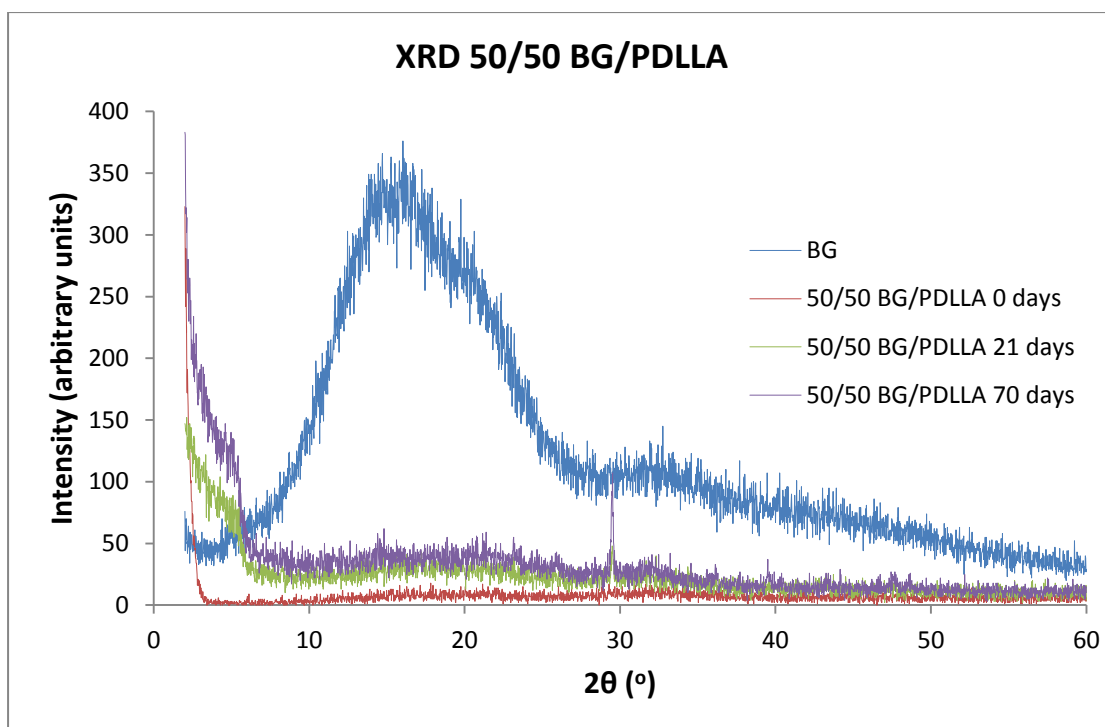
Διάγραμμα 5-3 XRD PDLLA



Διάγραμμα 5-4 XRD 10/90 BG/PDLLA



Διάγραμμα 5-5 XRD 30/70 BG/PDLLA



Διάγραμμα 5-6 XRD 50/50 BG/PDLLA



Πίνακας 5-9 XRD: Δείγματα πριν την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF

Δείγματα BG/PDLLA (%)	Angle 2θ (°)	d (10 <sup>-10m</sup> )	Intensity (Counts)
<b>0/100</b>	15,73	5,62927	179
<b>10/90</b>	15,033	5,88872	146
<b>30/70</b>	17,917	4,94675	75,7
<b>50/50</b>	19,078	4,64829	45

Πίνακας 5-10 XRD: Δείγματα μετά την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF για 7 ημέρες

Δείγματα BG/PDLLA (%)	Angle 2θ (°)	d (10 <sup>-10m</sup> )	Intensity (Counts)
<b>0/100</b>	15,408	5,74616	158
<b>10/90</b>	14,867	5,95412	110
<b>30/70 (1η κορυφή)</b>	29,509	3,02458	60,6
<b>30/70 (2η κορυφή)</b>	17,92	4,94591	85,8
<b>50/50 (1η κορυφή)</b>	5,266	16,76966	115
<b>50/50 (2η κορυφή)</b>	16,933	5,23178	44,3
<b>50/50 (3η κορυφή)</b>	29,499	3,02562	36,3

Πίνακας 5-11 XRD: Δείγματα μετά την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF για 21 ημέρες (3 εβδομάδες)

Δείγματα BG/PDLLA (%)	Angle 2θ (°)	d (10 <sup>-10m</sup> )	Intensity (Counts)
<b>0/100</b>	15,281	5,79357	78,5
<b>10/90</b>	15,14	5,84719	57,4
<b>30/70</b>	17,381	5,09796	38,5
<b>50/50</b>	18,54	4,78121	33,7

Πίνακας 5-12 XRD: Δείγματα μετά την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF για 70 ημέρες (10 εβδομάδες)

Δείγματα BG/PDLLA (%)	Angle 2θ (°)	d (10 <sup>-10m</sup> )	Intensity (Counts)
0/100 (1η κορυφή)	4,42	19,97551	125
0/100 (2η κορυφή)	15,241	5,808553	131
10/90 (1η κορυφή)	16,387	5,40502	77
10/90 (2η κορυφή)	29,544	3,02108	94,4
30/70 (1η κορυφή)	3,349	26,3597	347
30/70 (2η κορυφή)	15,968	5,54577	60,5
30/70 (3η κορυφή)	29,484	3,02707	76,5
50/50 (1η κορυφή)	4,605	19,17312	137
50/50 (2η κορυφή)	29,544	3,02108	84,6
50/50 (3η κορυφή)	17,523	5,057	47

Πίνακας 5-13 XRD: BG

Δείγματα BG/PDLLA (%)	Angle 2θ (°)	d (10 <sup>-10m</sup> )	Intensity (Counts)
BG 1ο (1η κορυφή)	3,949	22,35611	133
BG 1ο (2η κορυφή)	31,055	2,8775	41,6
BG 2ο (1η κορυφή)	4,188	21,07914	130
BG 2ο (2η κορυφή)	32,371	2,76343	34,7

Πίνακας 5-14 XRD: Σκόνη Υδροξυαπατίτη

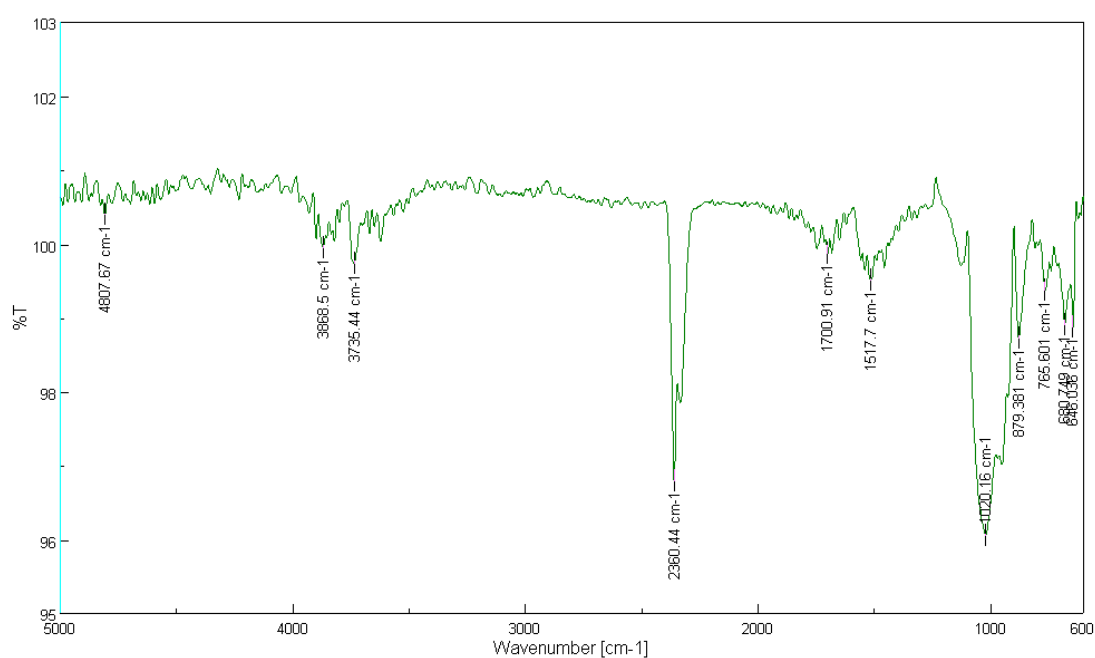
Δείγματα BG/PDLLA (%)	Angle 2θ (ο)	d (10 <sup>-10m</sup> )	Intensity (Counts)
HA (1η κορυφή)	25,89	3,43859	43,9
HA (2η κορυφή)	29,061	3,07018	28,1
HA (3η κορυφή)	31,862	2,8064	105
HA (4η κορυφή)	32,227	2,77544	69,8
HA (5η κορυφή)	33,018	2,71073	69,7
HA (6η κορυφή)	34,118	2,62585	30,3
HA (7η κορυφή)	39,93	2,25597	23,6
HA (8η κορυφή)	46,791	1,93993	30,6
HA (9η κορυφή)	49,532	1,8388	27,5
HA (10η κορυφή)	50,588	1,80285	19,1
HA (11η κορυφή)	51,43	1,77533	15,8
HA (12η κορυφή)	52,2	1,75092	16,6

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω διαγράμματα στα νανοσύνθετα BG/PDLLA από τις 21 ημέρες και μετά εμφανίζεται κορυφή για  $2\theta = 30^\circ$  η οποία γίνεται πιο έντονη για 70 ημέρες εμβάπτισης. Η κορυφή αυτή δεν εμφανίζεται στο μη ενισχυμένο PDLLA. Με βάση τη βιβλιογραφία [51] [52] [53] η κορυφή αυτή αποδίδεται στη δημιουργία στρώματος απατίτη που κρυσταλλώνεται στην επιφάνεια των νανοσυνθέτων. Από τα παραπάνω διαγράμματα παρατηρείται επίσης ότι το εμβαδόν της κορυφής αυτής και επομένως η συγκέντρωση του υδροξυαπατίτη που αντιστοιχεί αυξάνει όσο αυξάνει η παρουσία του βιοενεργού γυαλιού στη μήτρα PDLLA. Η συμπεριφορά αυτή είχε διαπιστωθεί στα αποτελέσματα της στοιχειακής ανάλυσης με EDAX. Η

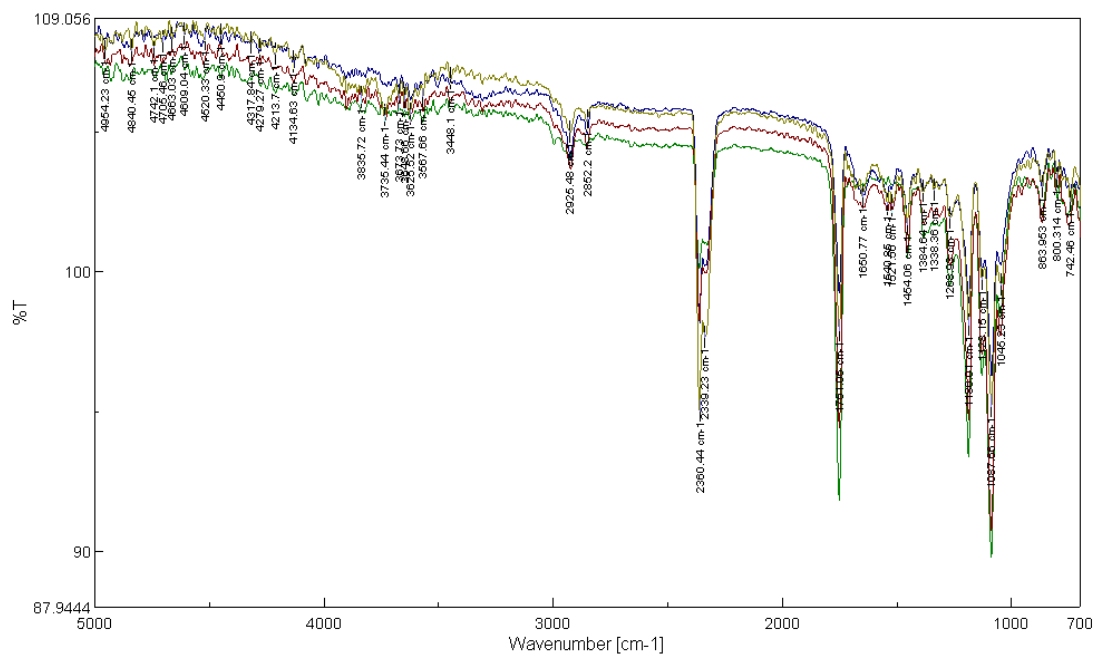
επιβεβαίωση και με την τεχνική XRD είναι σημαντική γιατί στην περίπτωση αυτή η μετρούμενη επιφάνεια είναι μεγαλύτερη και αντιπροσωπευτικότερη του δείγματος.

#### 5.4 Φασματοσκοπία υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR)

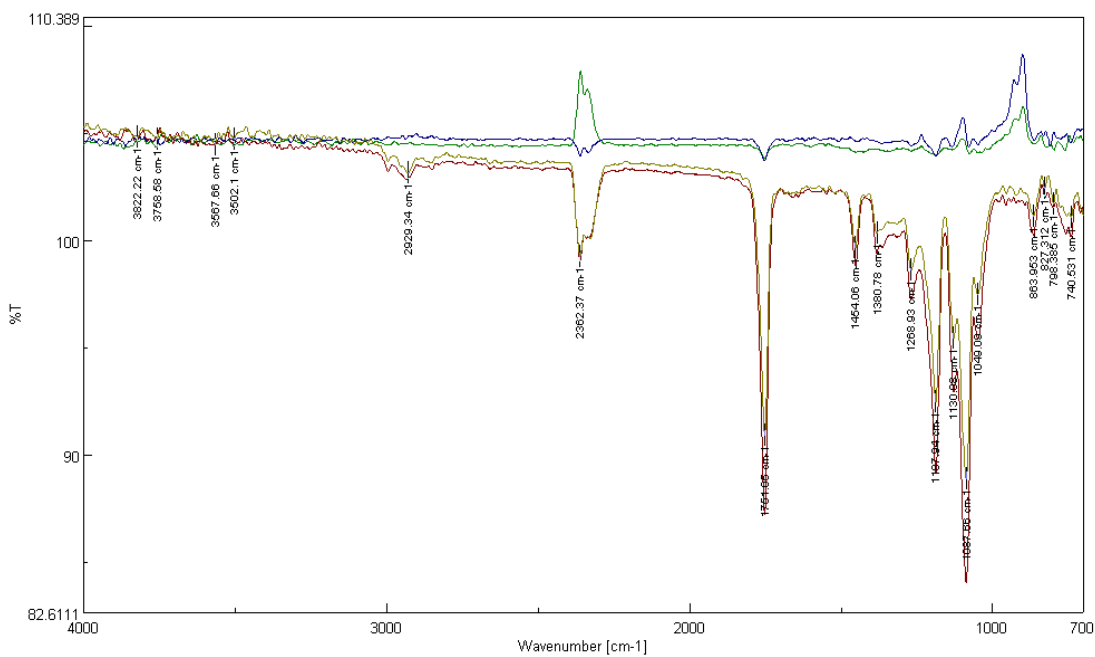
Η φασματοσκοπία υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR) χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα διπλωματική για να ελεγχθεί ο σχηματισμός ή μη υδροξυαπατίτη στην επιφάνεια των δοκιμίων μετά την εμβάπτισή τους σε διάλυμα SBF και ειδικά η παρακολούθηση ανάπτυξης στρώματος Ca-P πάνω στα δοκίμια ανιχνεύοντας χαρακτηριστικούς τρόπους ταλάντωσης των δεσμών ανάμεσα στα P-O και P=O.



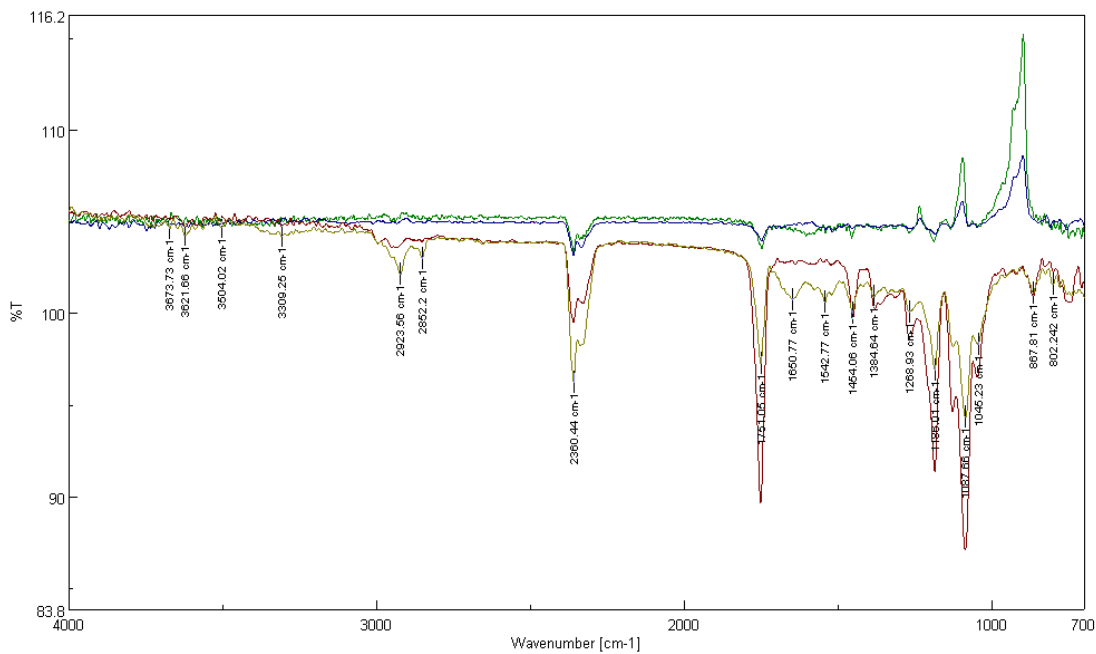
Διάγραμμα 5-7 FTIR: BG



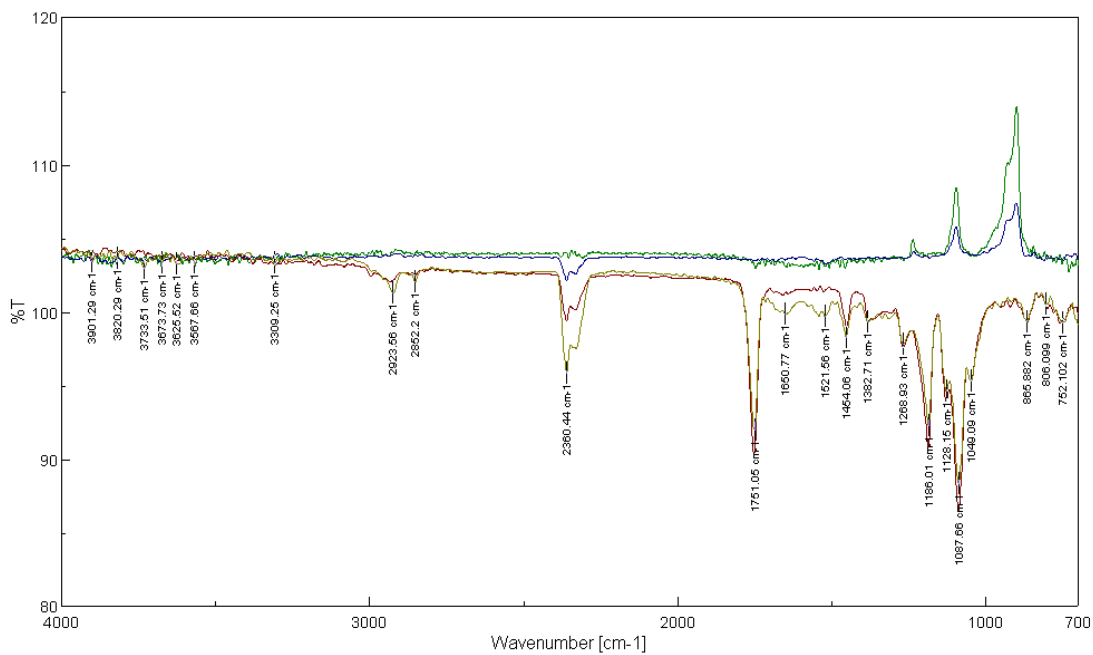
Διάγραμμα 5-8 FTIR: PDLLA (πράσινο), BG/PDLLA 10/90 (μπλέ), BG/PDLLA 30/70 (καφέ), BG/PDLLA 50/50 (λαδί) (10W)



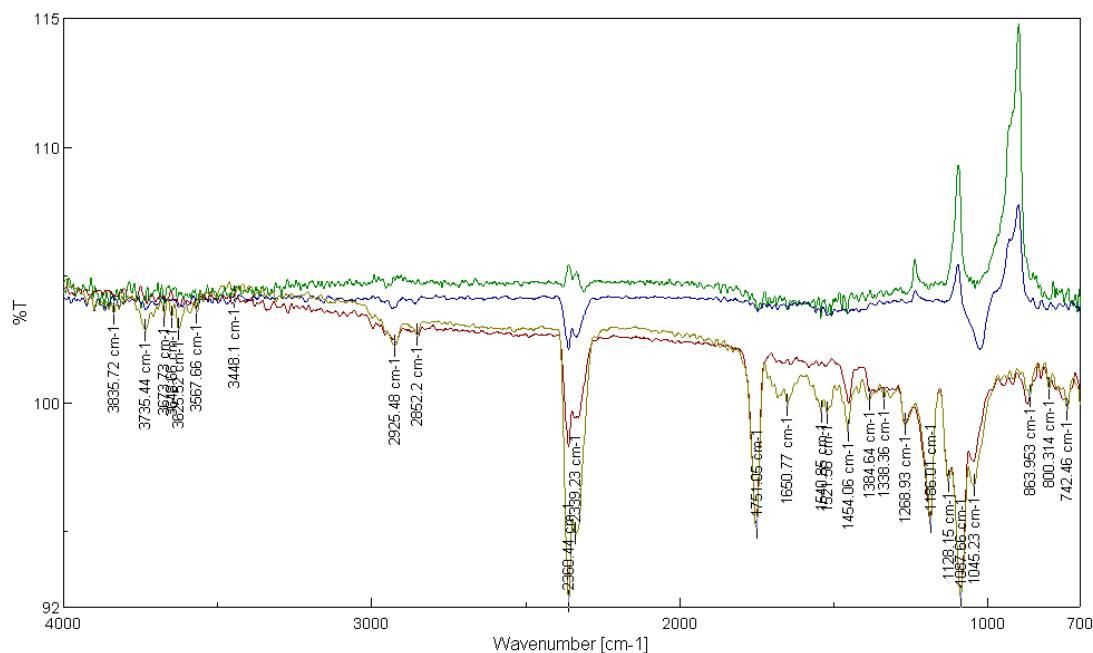
Διάγραμμα 5-9 FTIR: PDLLA: 0 ημέρες, 7 ημέρες, 21 ημέρες, 70 ημέρες



Διάγραμμα 5-10 FTIR: BG/PDLLA 10/90: 0 ημέρες, 7 ημέρες, 21 ημέρες, 70 ημέρες



Διάγραμμα 5-11 FTIR: BG/PDLLA 30/70: 0 ημέρες, 7 ημέρες, 21 ημέρες, 70 ημέρες



Διάγραμμα 5-12 FTIR: BG/PDLLA 50/50: 0 ημέρες, 7 ημέρες, 21 ημέρες, 70 ημέρες

Πίνακας 5-15 Ερμηνεία των παρατηρούμενων κορυφών στα φάσματα FT-IR [54]

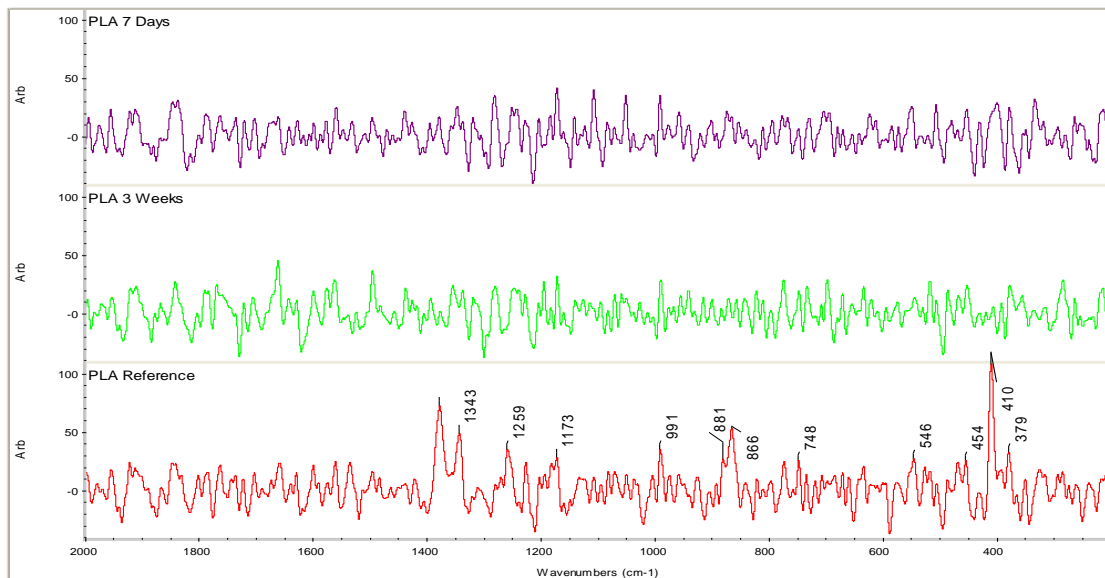
Συχνότητες απορρόφησης (cm <sup>-1</sup> )	Ερμηνεία
3291	δονήσεις τάσης –OH πολυ(γαλακτικού οξέος), αλλά και H <sub>2</sub> O (υγρασία)
3072	δόνηση τάσης (ασύμμετρη) –CH <sub>3</sub>
2920	δόνηση τάσης (συμμετρική) –CH <sub>3</sub>
2851	δόνηση τάσης –CH
2362	CO <sub>2</sub> της ατμόσφαιρας
1744	δόνηση τάσης –C=O ακραίων –COOH
1650	δόνηση κάμψης (συμμετρική) C-H
1538	δόνηση κάμψης (ασύμμετρη) C-H
1459	δόνηση κάμψης (ασύμμετρη) –CH <sub>3</sub> / δόνηση τάσης C-H
1398	δόνηση κάμψης (συμμετρική) –CH <sub>3</sub>
1228	δόνηση τάσης –C–O–
1180	δόνηση τάσης (ασύμμετρη) –COC
1129	δόνηση τάσης (συμμετρική) –COC
1078	δόνηση τάσης C-CH <sub>3</sub>
1004	δόνηση τάσης C-C
846	δόνηση τάσης C-COO
747	δόνηση κάμψης –C=O

Από τα διαγράμματα χρησιμοποιώντας σαν βοήθεια-αναφορά το διάγραμμα του BG, φαίνεται να παρουσιάζονται κορυφές στα  $740\text{ cm}^{-1}$ ,  $1037\text{ cm}^{-1}$ ,  $1087\text{ cm}^{-1}$ ,  $1288\text{ cm}^{-1}$ ,  $1384\text{ cm}^{-1}$ ,  $1454\text{ cm}^{-1}$ ,  $2925\text{ cm}^{-1}$ . Η κορυφή στα  $1087\text{ cm}^{-1}$  αντιστοιχεί σε δόνηση τάσης του δεσμού C-CH<sub>3</sub> του PDLLA, ενώ η κορυφή γύρω στα  $740\text{ cm}^{-1}$  οφείλεται στη δόνηση κάμψης του Si-O-Si που υπάρχει στο βιοενεργό γυαλί. [55] Η κορυφή στα  $2925\text{ cm}^{-1}$  αποδίδεται στη συμμετρική δόνηση τάσης του -CH<sub>3</sub> που υπάρχει στο PDLLA. Η κορυφή στα  $1454\text{ cm}^{-1}$  είναι πιθανό να οφείλεται στην ασύμμετρη δόνηση κάμψης -CH<sub>3</sub> και στη δόνηση τάσης του C-H του PDLLA στηριζόμενοι και στη βιβλιογραφία. [55] Η κορυφή κοντά στα  $1384\text{ cm}^{-1}$  πιθανά να οφείλεται στη συμμετρική δόνηση κάμψης του -CH<sub>3</sub> που υπάρχει στο PDLLA. [55] Τέλος, συγκριτικά με το διάγραμμα για το BG παρατηρείται κορυφή κοντά στα  $865\text{ cm}^{-1}$  σε όλα τα διαγράμματα των νανοσυνθέτων η οποία επιβεβαιώνει τη διασπορά του BG στα νανοσύνθετα.

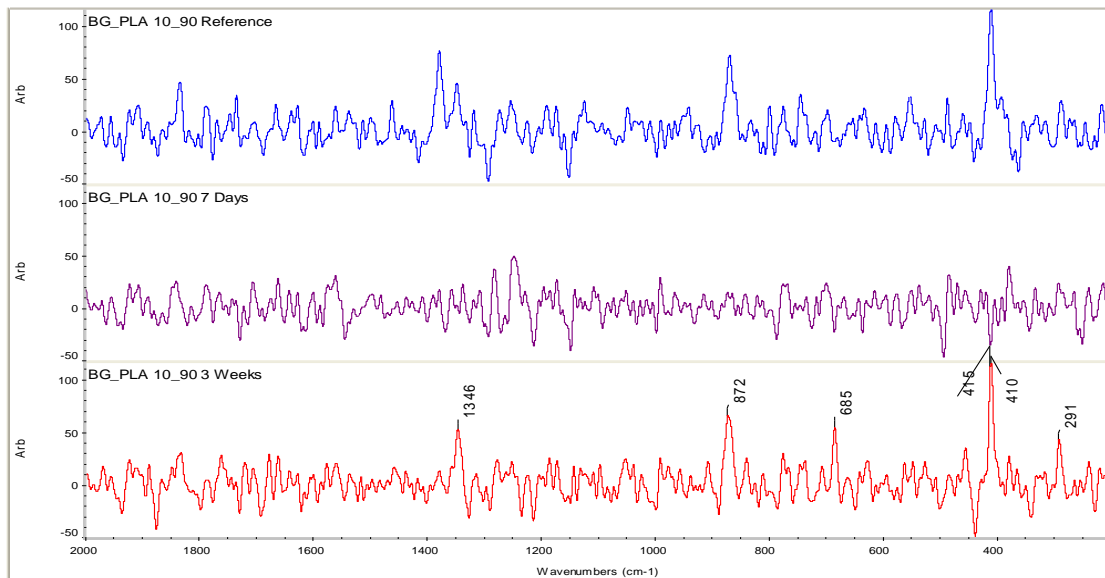
### 5.5 Φασματοσκοπία Raman

Η φασματοσκοπία Raman χρησιμοποιήθηκε ως συμπληρωματική της φασματοσκοπίας υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR) για να ελεγχθεί ο σχηματισμός υδροξυαπατίτη στην επιφάνεια των δοκιμίων. Η μέθοδος εφαρμόστηκε στα νανοσύνθετα PDLLA/BG με περιεκτικότητες σε BG 10%, 30%, 50% και σε σκέτο PDLLA πριν αλλά και μετά την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF για 7 και 21 ημέρες (3 εβδομάδες). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται παρακάτω:

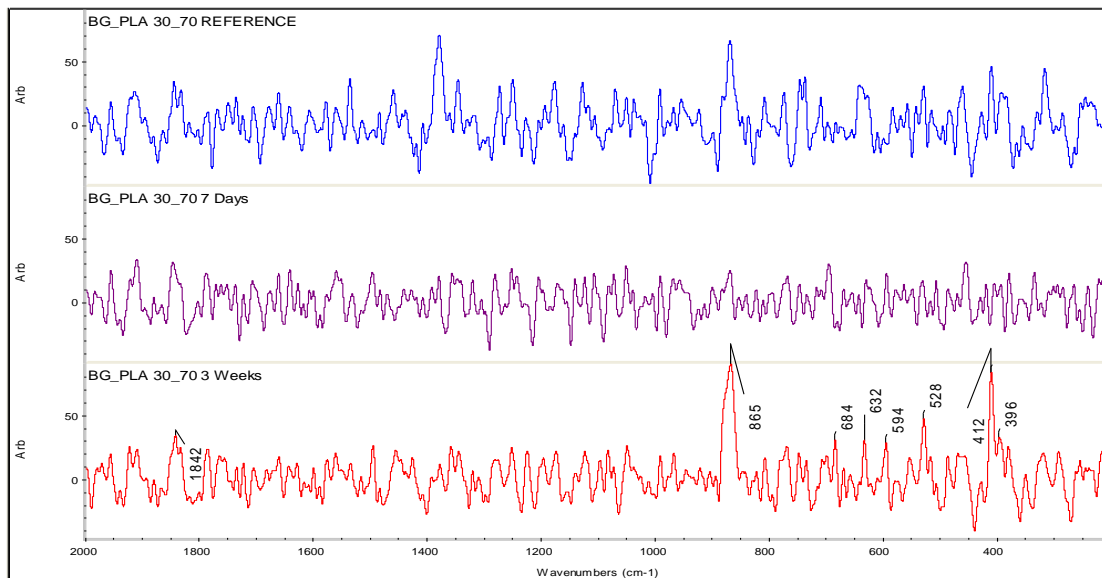




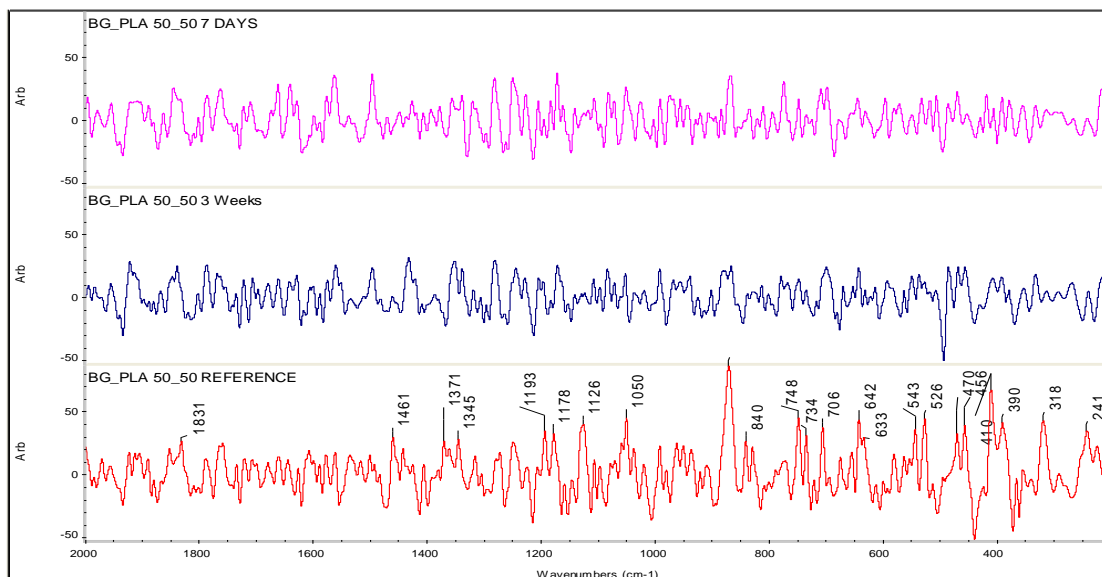
Διάγραμμα 5-13 Raman: Καθαρό PDLLA



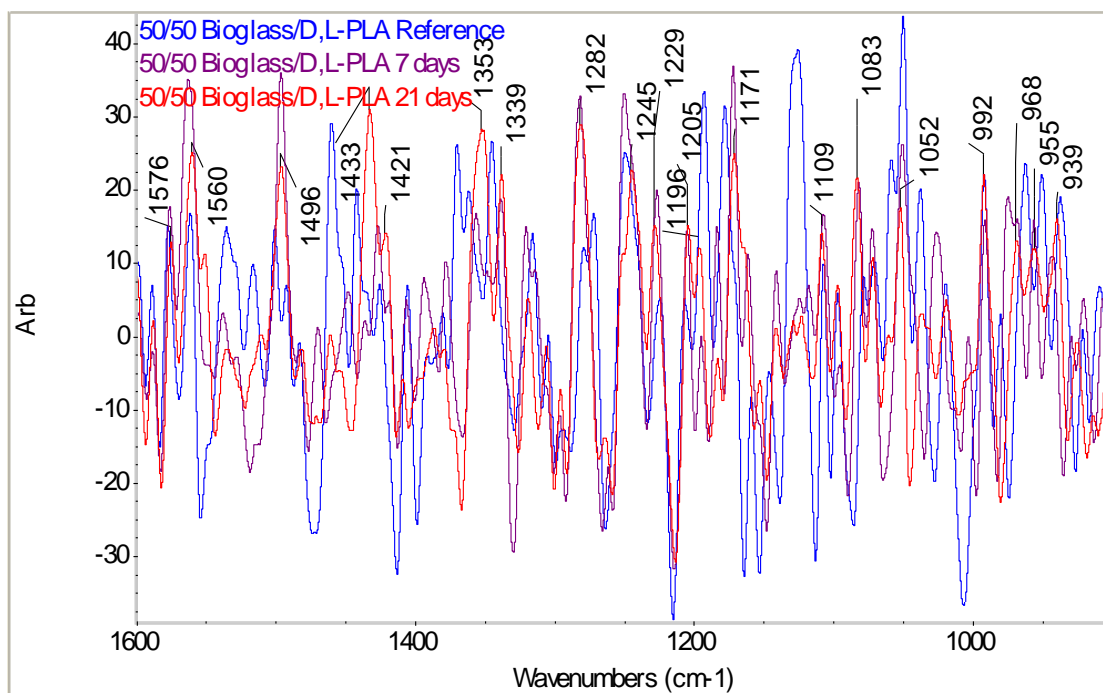
Διάγραμμα 5-14 Raman: BG/PDLLA 10/90



Διάγραμμα 5-15 Raman: BG/PDLLA 30/70



Διάγραμμα 5-16 Raman: BG/PDLLA 50/50



Διάγραμμα 5-17 Raman: BG/PDLLA 50/50 Reference, 7 days, 21 days

Με βάση τα αποτελέσματα παρατηρούμε ότι υπάρχει κορυφή περί τα  $968\text{ cm}^{-1}$ , το οποίο είναι ένδειξη σχηματισμού υδροξυαπατίτη μετά τις 21 ημέρες εμφάνισης σύμφωνα και με τη βιβλιογραφία [53]. Η κορυφή αυτή αντιστοιχεί στη συμμετρική δόνηση τάσης του P-O στο τετράεδρο  $\text{PO}_4^{3-}$  που ανήκει στον υδροξυαπατίτη. Επίσης η κορυφή στα  $1083\text{ cm}^{-1}$  μπορεί να αποδοθεί στο  $\text{PO}_4^{3-}$  και στην ασύμμετρη δόνηση τάσης του P-O.

## 6 Έλεγχος αποδόμησης PDLLA

### 6.1 Εισαγωγή

Ένας από τους στόχους αυτής της διπλωματικής εργασίας ήταν και ο έλεγχος της αποδόμησης του πολυμερούς PDLLA σαν μέρος των νανοσυνθέτων του με βιοδραστικό γυαλί BG σε σύγκριση με το καθαρό PDLLA, μετά την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF. Τα δείγματα των νανοσυνθέτων BG/PDLLA περιείχαν BG σε ποσοστά 10%, 30%, 50%. Η αποδόμηση των βιοαποικοδομήσιμων πολυεστέρων συμβαίνει λόγω της απορρόφησης νερού η οποία ακολουθείται από την υδρόλυση των εστερικών δεσμών. Διάφοροι παράγοντες μπορούν να επηρεάζουν την κινητική της αποδόμησης, όπως: η χημική σύσταση και η στερεοχημική δομή, το ιστορικό της επεξεργασίας, η μοριακή μάζα ( $M_w$ ), οι περιβαλλοντικές συνθήκες, η κρυσταλλικότητα, η μορφολογία (πχ. πορώδες) και ο προσανατολισμός των αλυσίδων, η διασπορά των χημικά ενεργών συστατικών μέσα στην μήτρα, κ.ά.

### 6.2 Οπτικός έλεγχος

Αρχικά, οι αλλαγές κατά την αποδόμηση των εξεταζόμενων δειγμάτων μελετήθηκαν οπτικά. Παρακάτω παρουσιάζονται φωτογραφίες των δειγμάτων που ελήφθησαν μετά την εμφάνισή τους σε SBF αλλά και πριν την εμφάνισή τους για λόγους σύγκρισης.

Πίνακας 6-1 Οπτικός έλεγχος: 0 ημέρες



PDLLA



10/90 BG/PDLLA



30/70 BG/PDLLA



50/50 BG/PDLLA

Πίνακας 6-2 Οπτικός έλεγχος: 21 ημέρες



PDLLA



10/90 BG/PDLLA



30/70 BG/PDLLA



50/50 BG/PDLLA

Πίνακας 6-3 Οπτικός έλεγχος: 70 ημέρες



PDLLA



10/90 BG/PDLLA



30/70 BG/PDLLA



50/50 BG/PDLLA

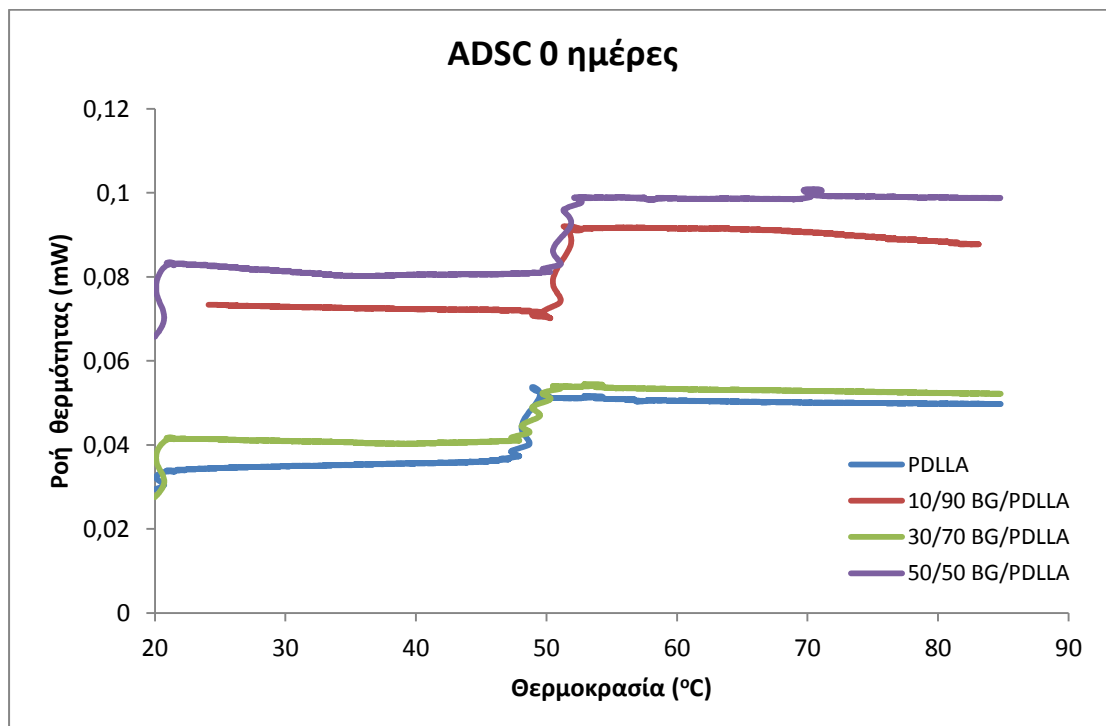
Από τις προηγούμενες εικόνες παρατηρούμε ότι μετά τις 7 ημέρες εμβάπτισης των δειγμάτων σε SBF τα δοκίμια απέκτησαν πιο έντονο λευκό χρώμα, έγιναν λιγότερο διαφανή. Η μεταβολή στην αδιαφάνεια των δειγμάτων υπήρξε εντονότερη με την αύξηση του χρόνου εμβάπτισης. Επιπλέον, όλα τα εξεταζόμενα υμένα άρχισαν να διογκώνονται ελαφρώς, λόγω της εισχώρησης σε αυτά μορίων νερού όπως επίσης και να αποκτούν πτυχώσεις.

Η τροποποίηση της αδιαφάνειας των δειγμάτων μπορεί να εξηγηθεί από διάφορα φαινόμενα τα οποία συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της διεργασίας αποδόμησης. Ειδικότερα, οι αλλαγές στη μορφολογία των δειγμάτων συνδέονται άμεσα με τη διάχυση του φωτός διαμέσου των υλικών. Η διάχυση αυτή μπορεί να μεταβληθεί από το σχηματισμό οπών στην κύρια μάζα του δείγματος κατά τη διάρκεια αποδόμησης του. [56]

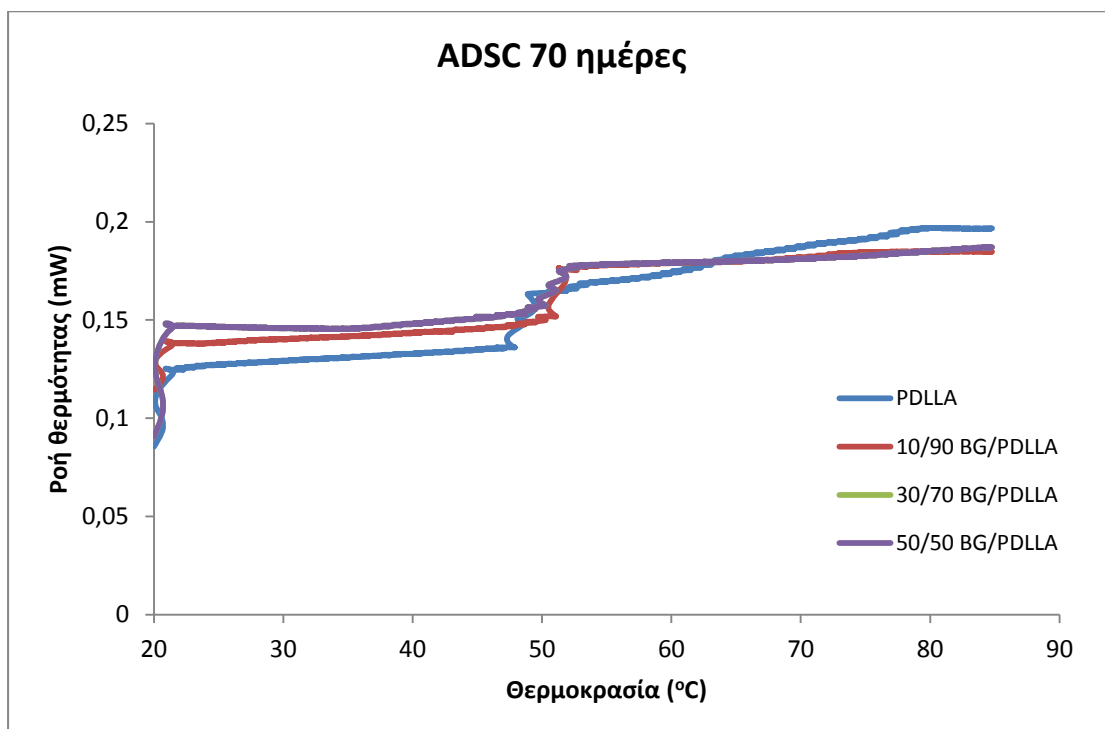
### 6.3 Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (ADSC)

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης (ADSC) είναι μία τεχνική που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό των θερμικών μεταπτώσεων και του ποσοστού κρυσταλλικότητας των πολυμερών. Στην παρούσα διπλωματική

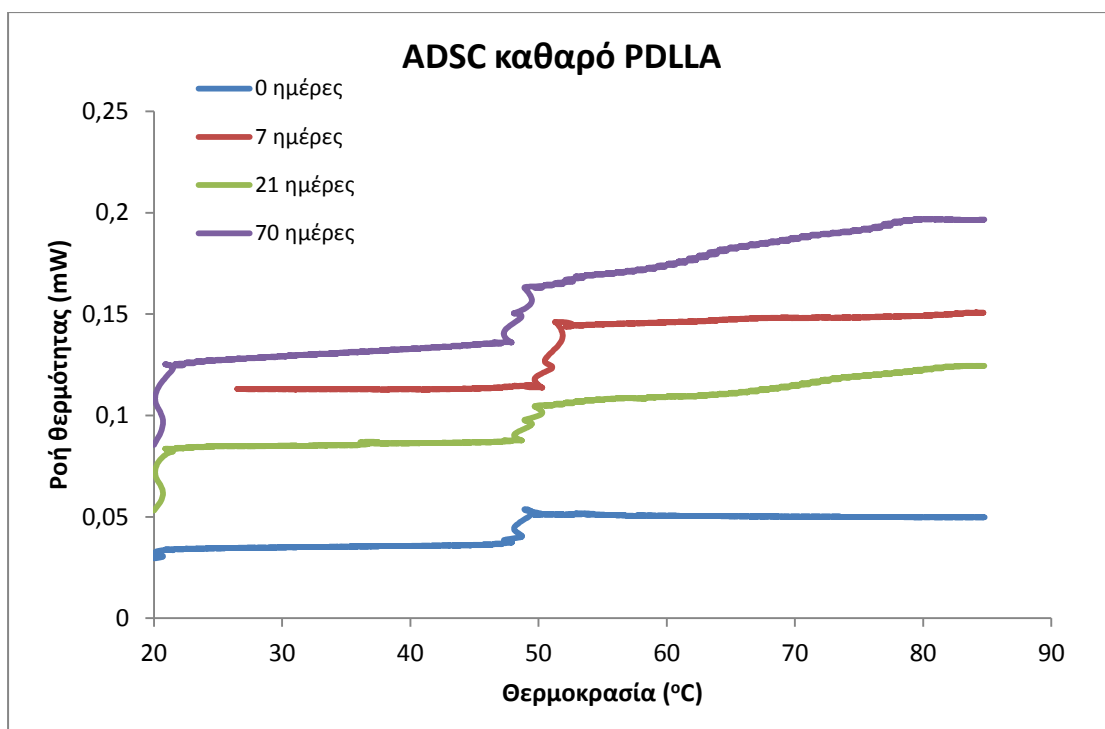
εργασία πραγματοποιήθηκε ανάλυση σε νανοσύνθετα PDLLA/BG με περιεκτικότητες σε BG 10%, 30%, 50% και σε σκέτο PDLLA πριν την εμφάνισή τους σε SBF αλλά και μετά για 7 και 21 ημέρες. Παρατίθενται παρακάτω αντιπροσωπευτικά συγκριτικά διαγράμματα των αποτελεσμάτων ADSC:



Διάγραμμα 6-1 Θερμογράφημα ADSC των νανοσυνθέτων για 0 ημέρες εμφάνισης

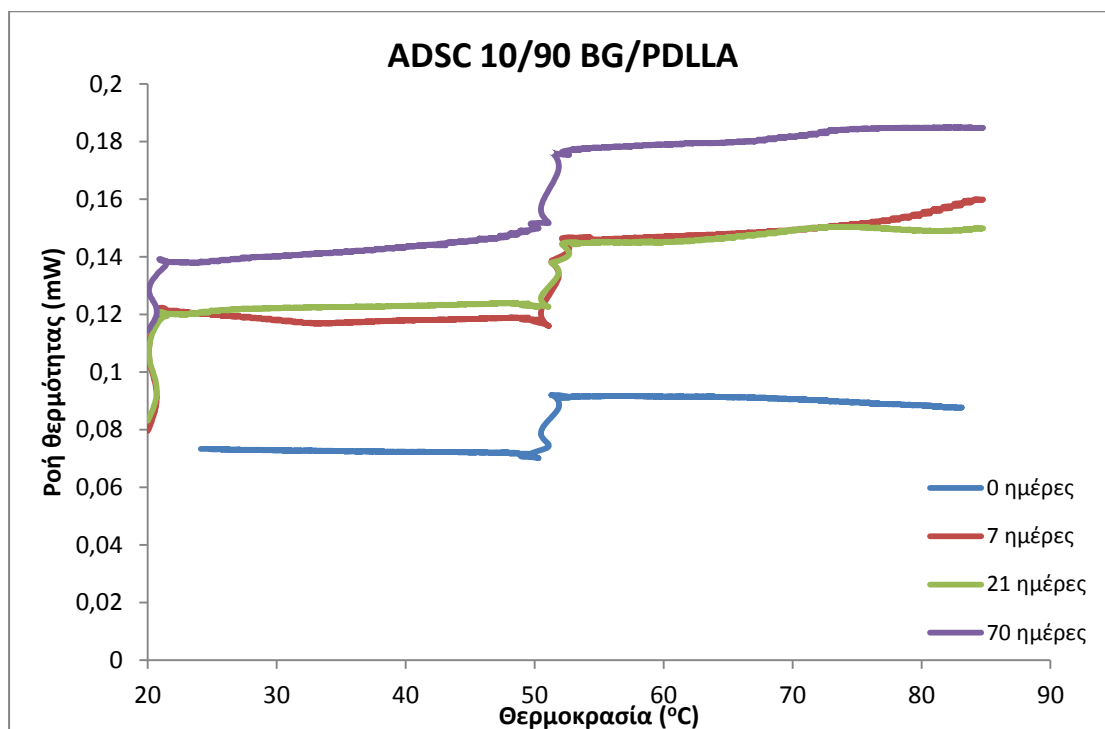


Διάγραμμα 6-2 Θερμογράφημα ADSC των νανοσυνθέτων για 70 ημέρες εμβάπτισης

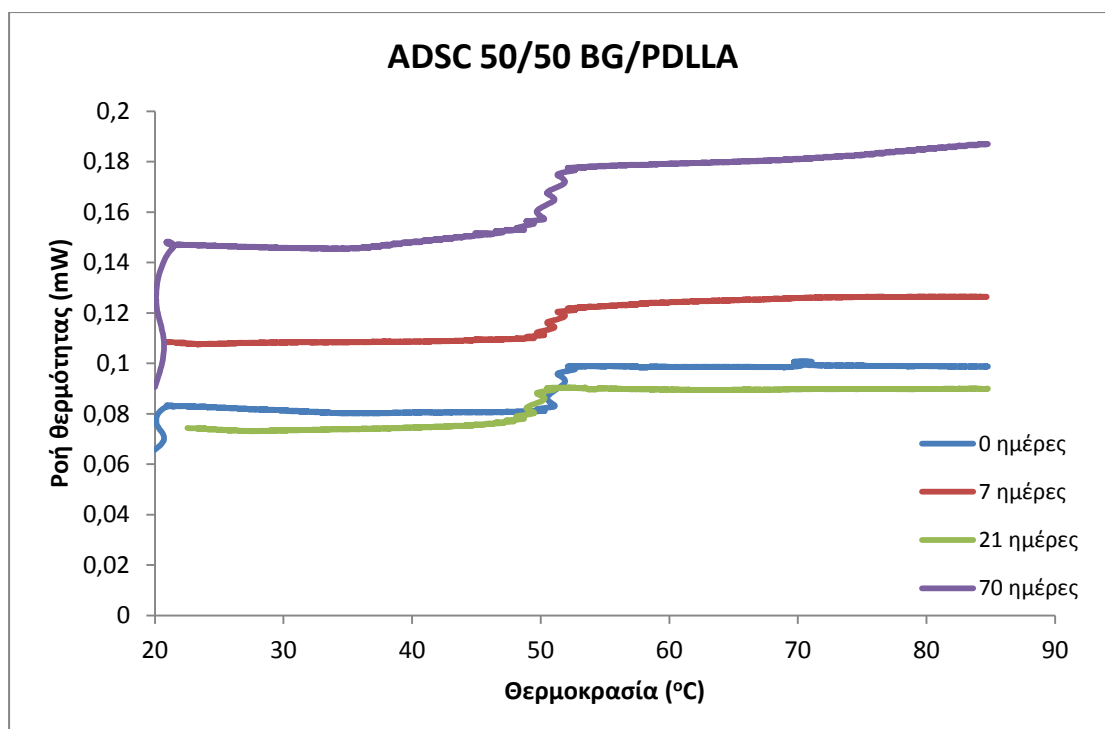


Διάγραμμα 6-3 Θερμογράφημα ADSC καθαρού PDLLA για 0, 7, 21 και 70 ημέρες





Διάγραμμα 6-4 Θερμογράφημα ADSC των νανοσυνδέτων 10/90 BG/PDLLA για 0, 7, 21 και 70 ημέρες εμφύττισης



Διάγραμμα 6-5 Θερμογράφημα ADSC των νανοσυνδέτων 50/50 BG/PDLLA για 0, 7, 21, 70 ημέρες εμφύττισης

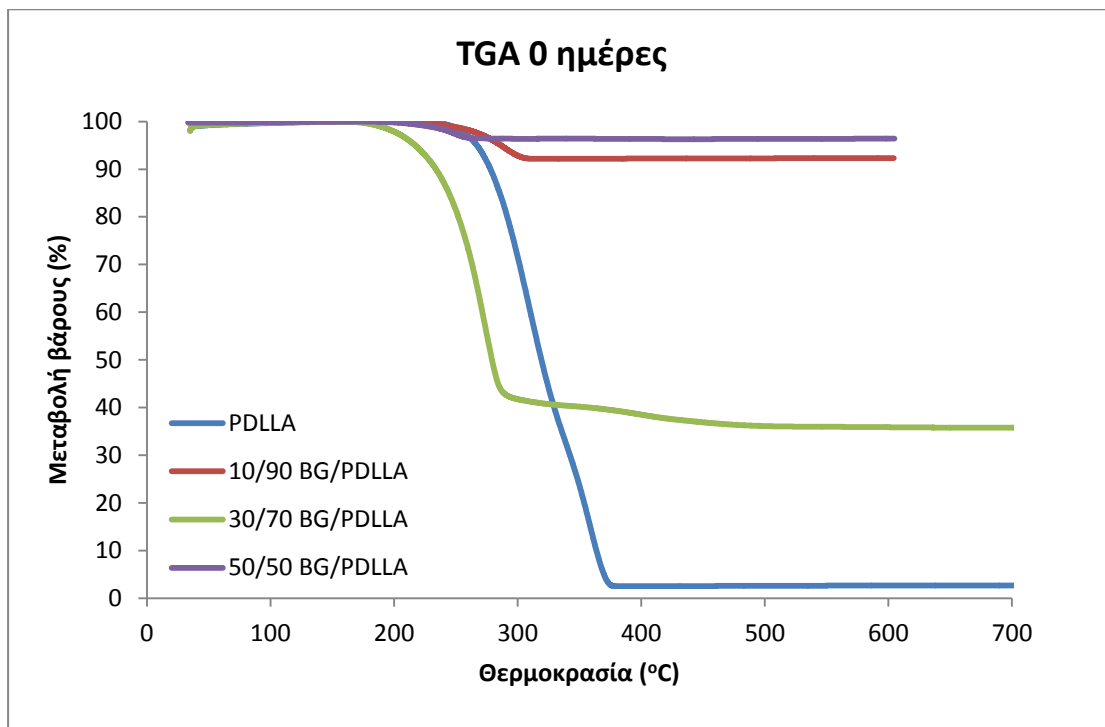
Πίνακας 6-4 ADSC

day	PDLLA	10/90 BG/PDLLA	30/70 BG/PDLLA	50/50 BG/PDLLA
0	49,0	50,9	49,5	51,5
7	50,7	51,8	51,5	50,5
21	49,5	51,8	49,8	48,9
70	48,7	51,2	50,5	50,9

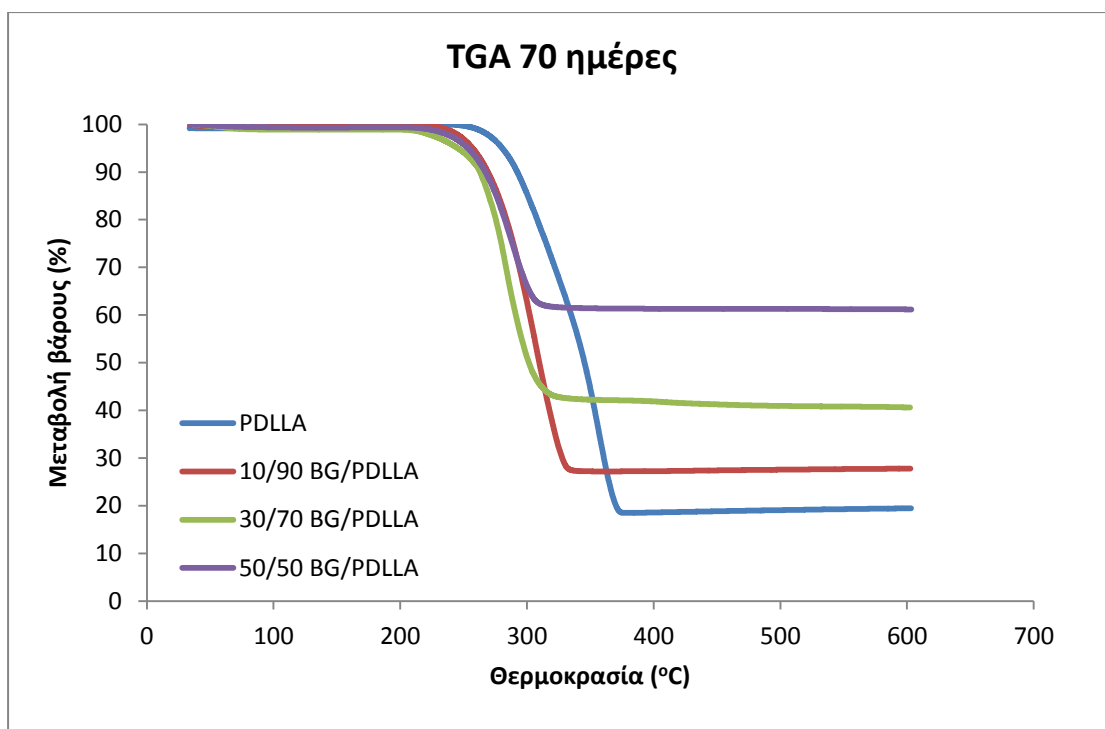
Παρατηρείται από τα παραπάνω αποτελέσματα ότι η ενσωμάτωση του βιοδραστικού γυαλιού στην πολυμερική μήτρα δεν παρουσιάζει κάποια σημαντική επίδραση στα θερμικές μεταπτώσεις του πολυμερούς.

#### 6.4 Θερμοβαρυμετρική Ανάλυση (TGA)

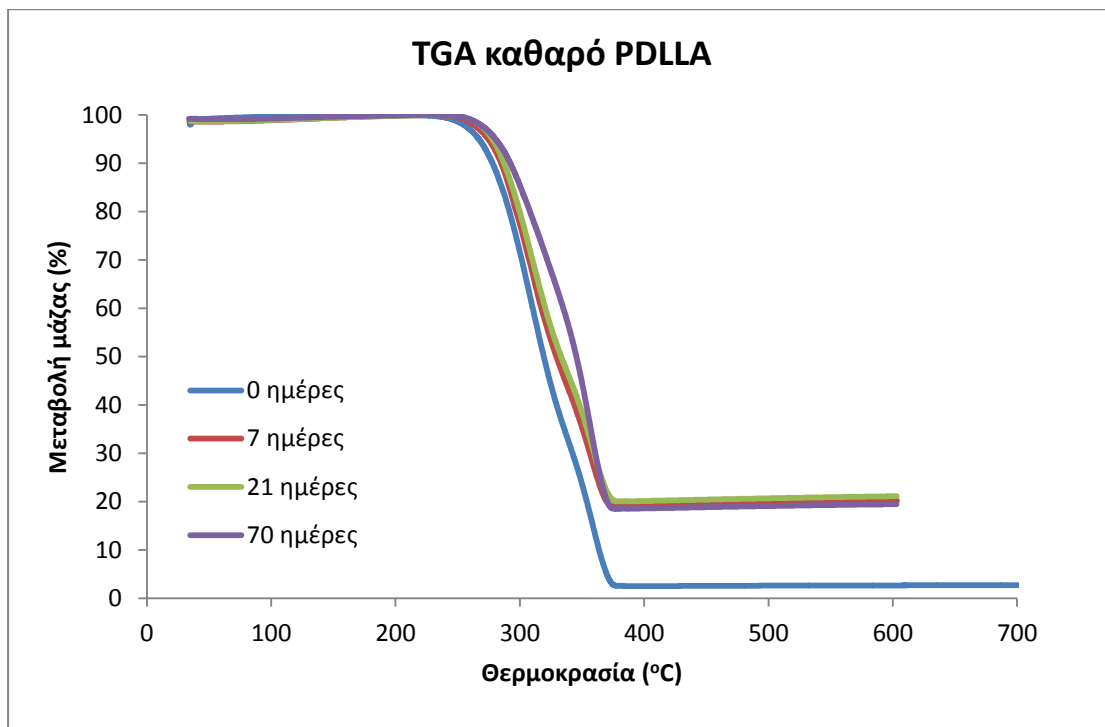
Όπως έχει ήδη αναφερθεί η θερμοβαρυμετρική ανάλυση (TGA) χρησιμοποιείται προκειμένου να συσχετιστούν οι μεταβολές στο βάρος των υλικών με την αύξηση της θερμοκρασίας και να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τη θερμική σταθερότητά τους. Τα θερμογραφήματα, επίσης, παρέχουν πληροφορίες για τους μηχανισμούς αποσύνθεσης των διαφόρων πολυμερικών υλικών. Παρακάτω παρατίθενται αντιπροσωπευτικά φάσματα καθώς και αποτελέσματα των μετρήσεων που ελήφθησαν από την επεξεργασία τους:



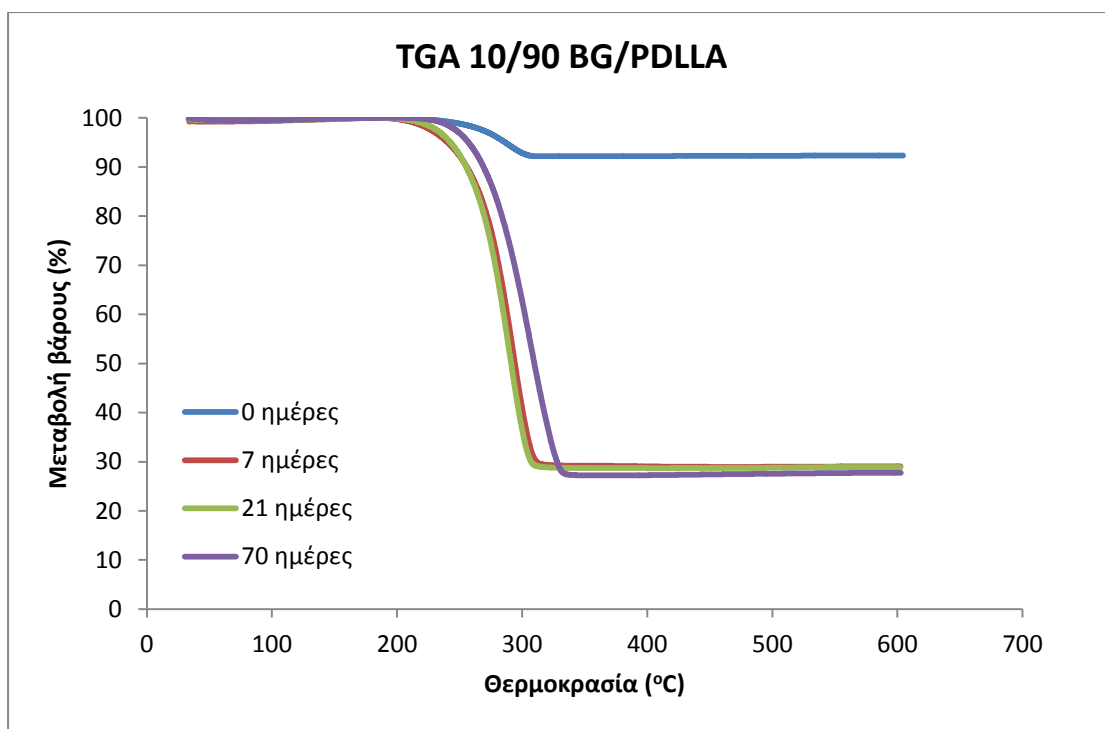
Διάγραμμα 6-6 Γράφημα TGA των νανοσυνθέτων για 0 ημέρες εμβάπτισης



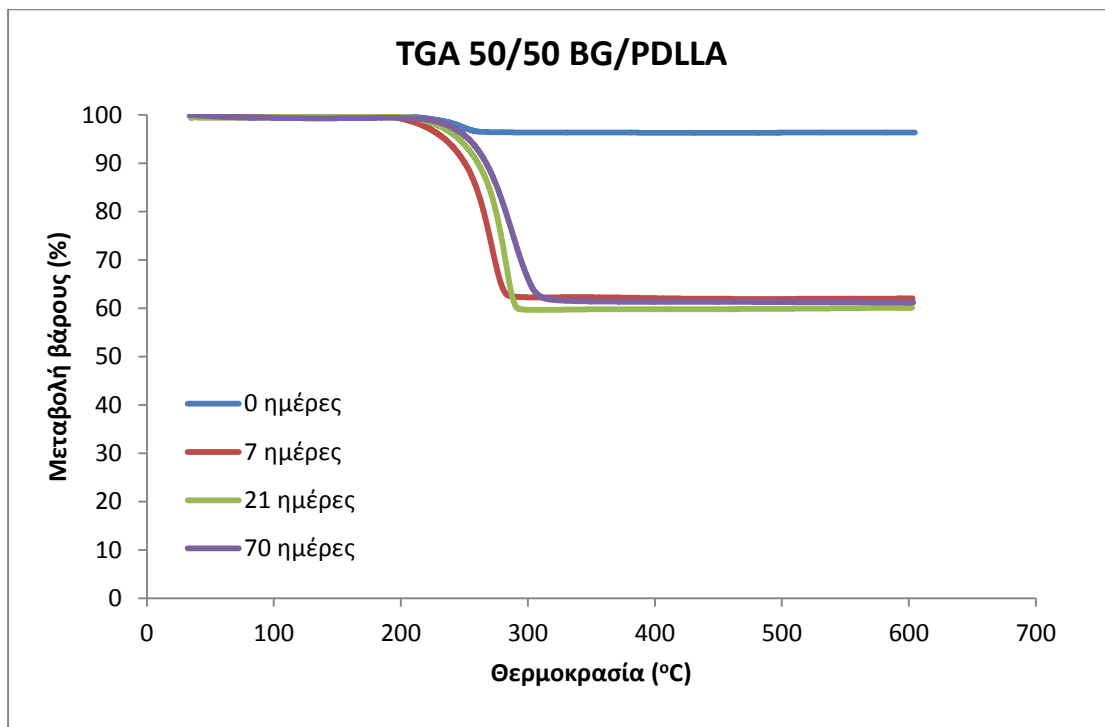
Διάγραμμα 6-7 Γράφημα TGA των νανοσυνθέτων για 70 ημέρες εμβάπτισης



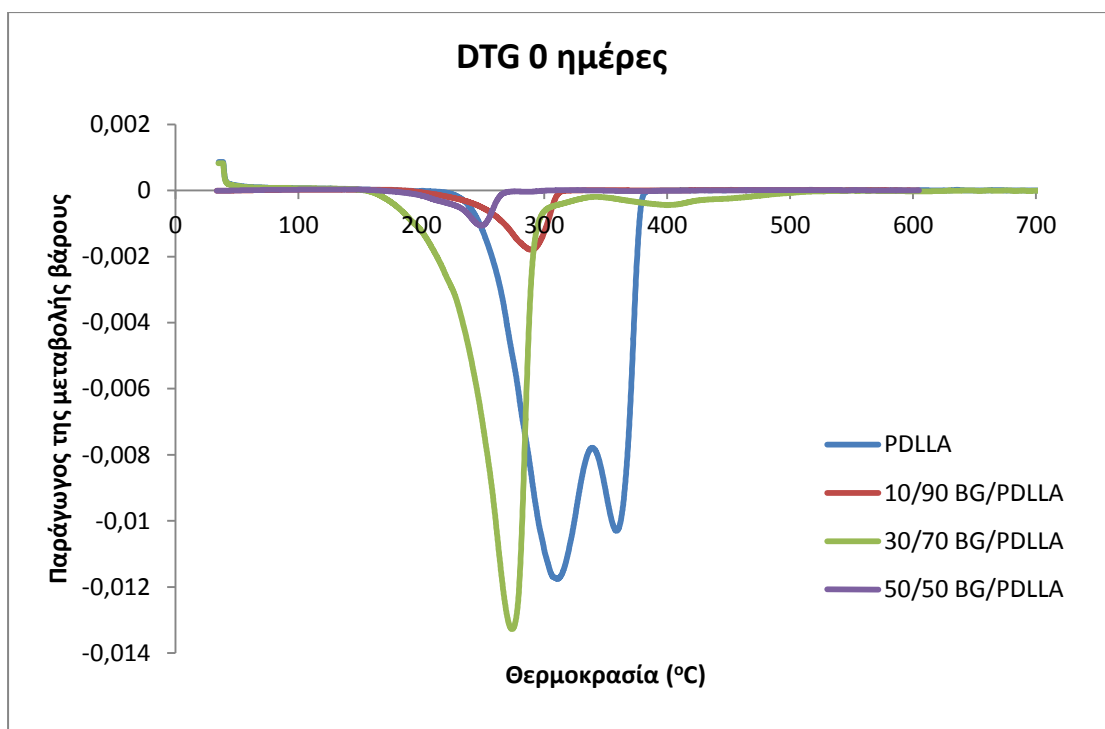
Διάγραμμα 6-8 Γράφημα TGA καθαρού PDLLA για 0, 7, 21 και 70 ημέρες εμβάπτισης



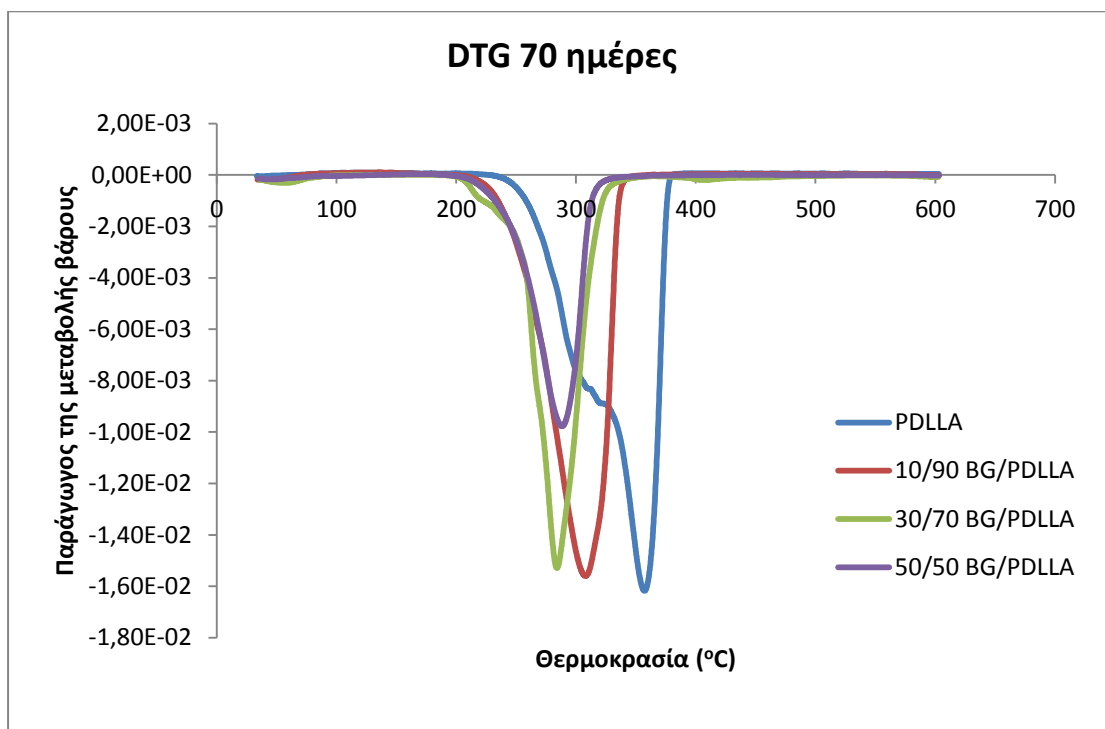
Διάγραμμα 6-9 Γράφημα TGA των νανοσυνθέτων 10/90 BG/PDLLA για 0, 7, 21 και 70 ημέρες εμβάπτισης



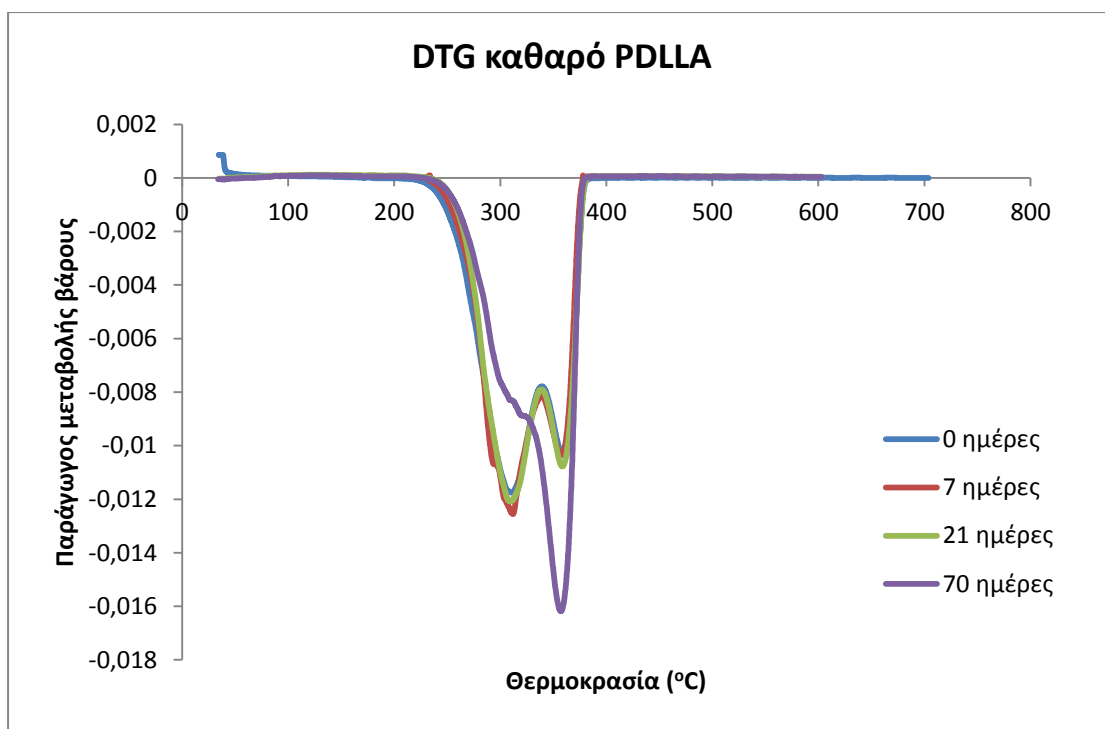
Διάγραμμα 6-10 Γράφημα TGA των νανοσυνθέτων 50/50 BG/PDLLA για 0, 7, 21 και 70 ημέρες εμβάπτισης



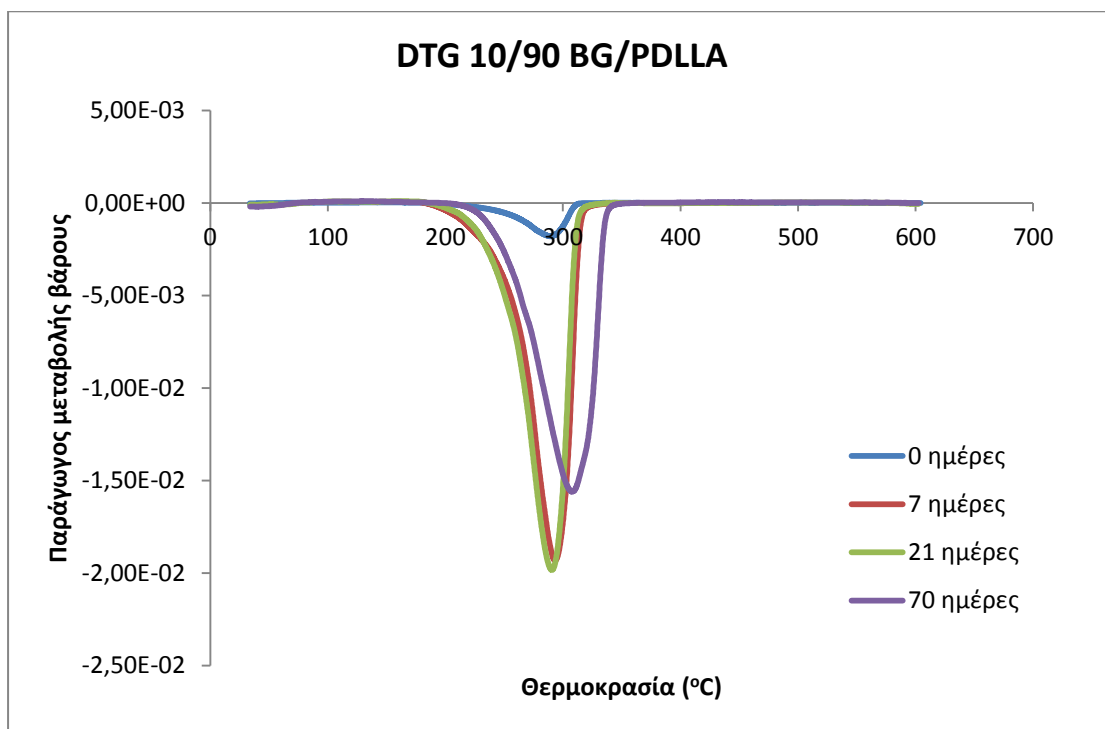
Διάγραμμα 6-11 Γράφημα DTG των νανοσυνθέτων για 0 ημέρες εμβάπτισης



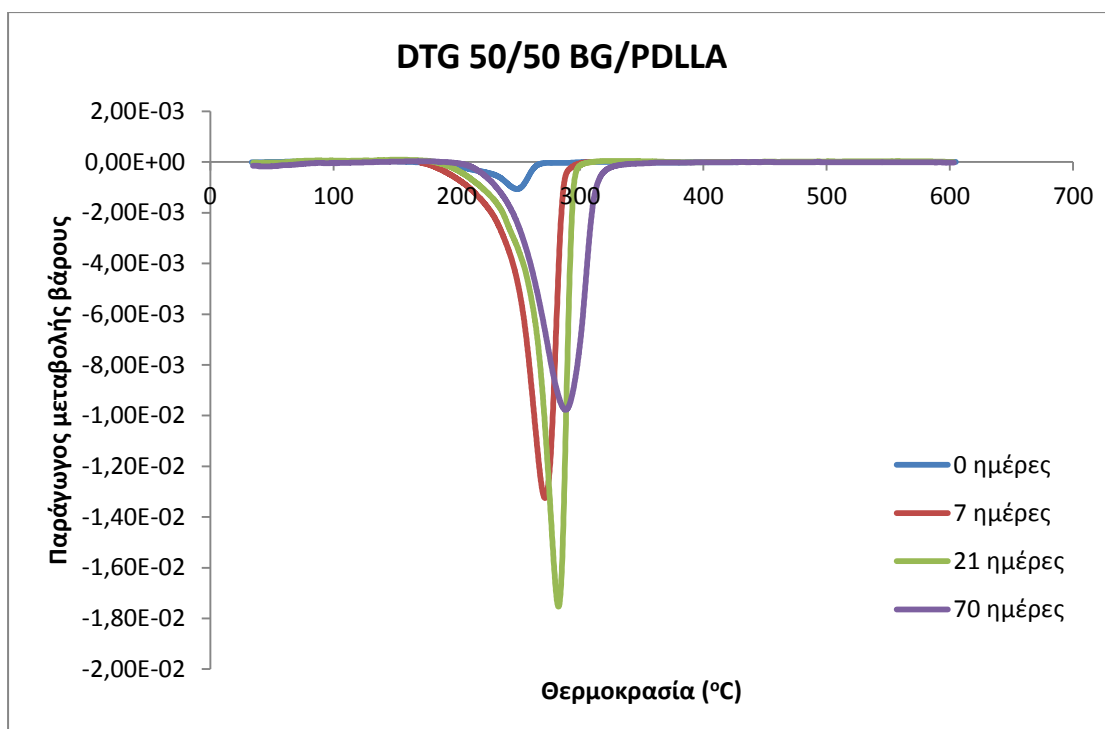
Διάγραμμα 6-12 Γράφημα DTG των νανοσυνθέτων για 70 ημέρες εμβάπτισης



Διάγραμμα 6-13 Γράφημα DTG καθαρού PDLLA για 0, 7, 21 και 70 ημέρες εμβάπτισης



Διάγραμμα 6-14 Γράφημα DTG των ναοσυνθέτων 10/90 BG/PDLLA για 0, 7, 21 και 70 ημέρες εμβάπτισης



Διάγραμμα 6-15 Γράφημα DTG των ναοσυνθέτων 50/50 BG/PDLLA για 0, 7, 21 και 70 ημέρες εμβάπτισης

Πίνακας 6-5 TGA

day	PDLLA		10/90 BG/PDLLA		30/70 BG/PDLLA		50/50 BG/PDLLA	
	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>peak</sub> (°C)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>peak</sub> (°C)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>peak</sub> (°C)	T <sub>onset</sub> (°C)	T <sub>peak</sub> (°C)
0	277,0	310,8	258,2	289,5	241,1	273,8	224,9	248,8
7	281,2	311,7	265,36	293,5	269,4	294,6	249,1	271,6
21	280,2	309,0	262,1	290,7	266,9	293,4	262,9	282,5
70	310,4	357,1	273,1	307,8	263,4	284,1	260,6	288,3

Η κορυφή κάθε καμπύλης αντιστοιχεί στη θερμοκρασία μέγιστου ρυθμού αποδόμησης (T<sub>peak</sub>).

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω δεδομένα παρατηρούμε ότι η ενσωμάτωση του βιοδραστικού γυαλιού οδηγεί στη μείωση της θερμοκρασίας έναρξης (T<sub>onset</sub>) και του μέγιστου ρυθμού (T<sub>peak</sub>) της θερμικής αποδόμησης του PDLLA. Η μείωση αυτή είναι ανάλογη με τη συγκέντρωση του βιοενεργού γυαλιού που ενσωματώνεται στο PLA. Η εισαγωγή του υλικού αυτού πιθανά μειώνει τη συνοχή του καθαρού πολυμερούς ειδικά στην περίπτωση μειωμένης διεπιφανειακής συνάφειάς του με το PLA και επομένως κάνει πιο εύκολη τη θερμική του αποδόμηση. Επιπλέον, τα σωματίδια του βιοενεργού γυαλιού λειτουργούν ως πυρήνες ή καταλυτικά στη θερμική διάσπαση του PLA.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η εμφάνιση στο SBF προκαλεί αύξηση στις θερμοκρασίες θερμικής αποδόμησης του PLA, ιδιαίτερα στα δείγματα που εμφυσιάστηκαν για 70 ημέρες στο SBF. Η συμπεριφορά αυτή συνδέεται με μηχανισμούς αναδιοργάνωσης των μοριακών αλυσίδων στο διογκωμένο πολυμερές, το οποίο μετά την απομάκρυνση από το διάλυμα SBF και την ξήρανσή του αποκτά μεγαλύτερη αντίσταση στη θερμική αποδόμηση με θέρμανση σε αδρανές περιβάλλον αζώτου. Ανάλογη συμπεριφορά είχε διαπιστωθεί σε



νανοσύνθετα με τον ίδιο τύπο PLA και μέσο ενίσχυσης οργανικά τροποποιημένο μοντμοριλλονίτη. [45]

Επίσης παρατηρείται ότι όσο αυξάνουν οι ημέρες εμφάνισης υπάρχει μια γενική αύξηση της θερμοκρασίας έναρξης ( $T_{\text{onset}}$ ) της θερμικής αποδόμησης του PDLLA, παρατηρείται ωστόσο μια μικρή πτώση στις 21 ημέρες εμφάνισης για τις περιεκτικότητες 0-30%.

Από το Διάγραμμα 6-13 παρατηρείται ότι η θερμική αποδόμηση του PDLLA για εμφάνιση στο SBF από 0 μέχρι 21 ημέρες λαμβάνει χώρα σε δύο στάδια: αρχικά αποδομείται το πιο ευπαθές και ακολουθεί το σταθερότερο υλικό. Διαφοροποίηση παρατηρείται στο δείγμα PDLLA μετά την εμφάνιση 70 ημερών, όπου η κορυφή που αντιστοιχεί στο πιο ευπαθές υλικό περιορίζεται πιθανά λόγω της υδρολυτικής αποδόμησης που υφίσταται στο διάλυμα SBF.

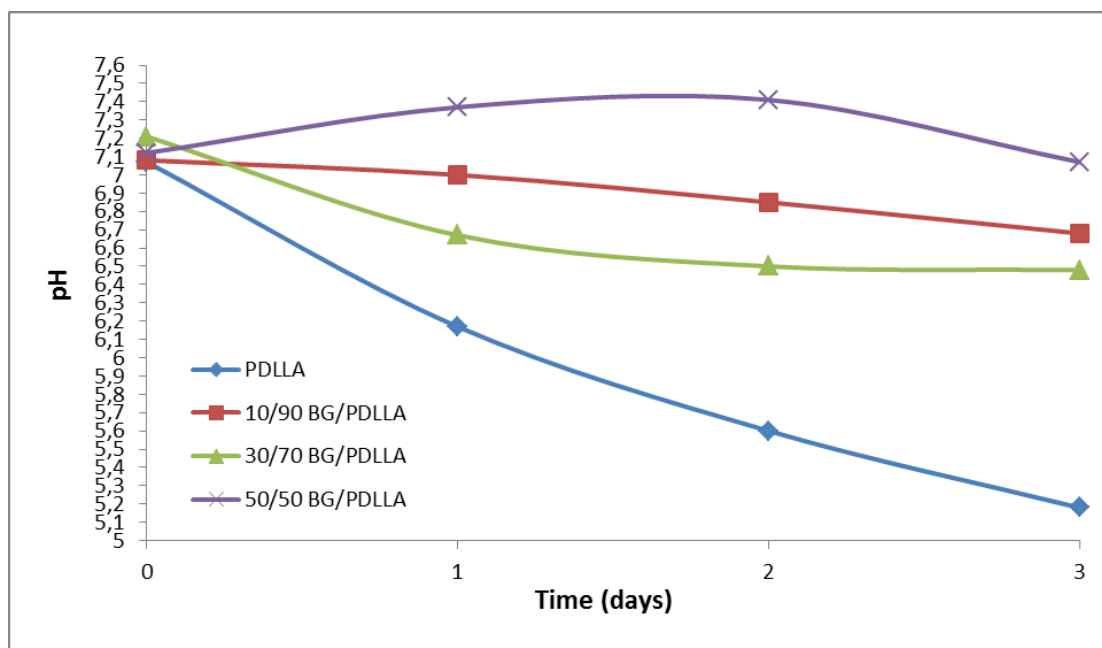
Από τις καμπύλες της παραγώγου της μεταβολής βάρους σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία των νανοσυνθέτων παρατηρείται ότι η θερμική τους αποδόμηση λαμβάνει χώρα σε ένα στάδιο με πιο ομαλό τρόπο συγκριτικά με το καθαρό PDLLA, σε όλους τους χρόνους εμφάνισης.

## 6.5 Μελέτη υγρού εμφάνισης (SBF) νανοσυνθέτων

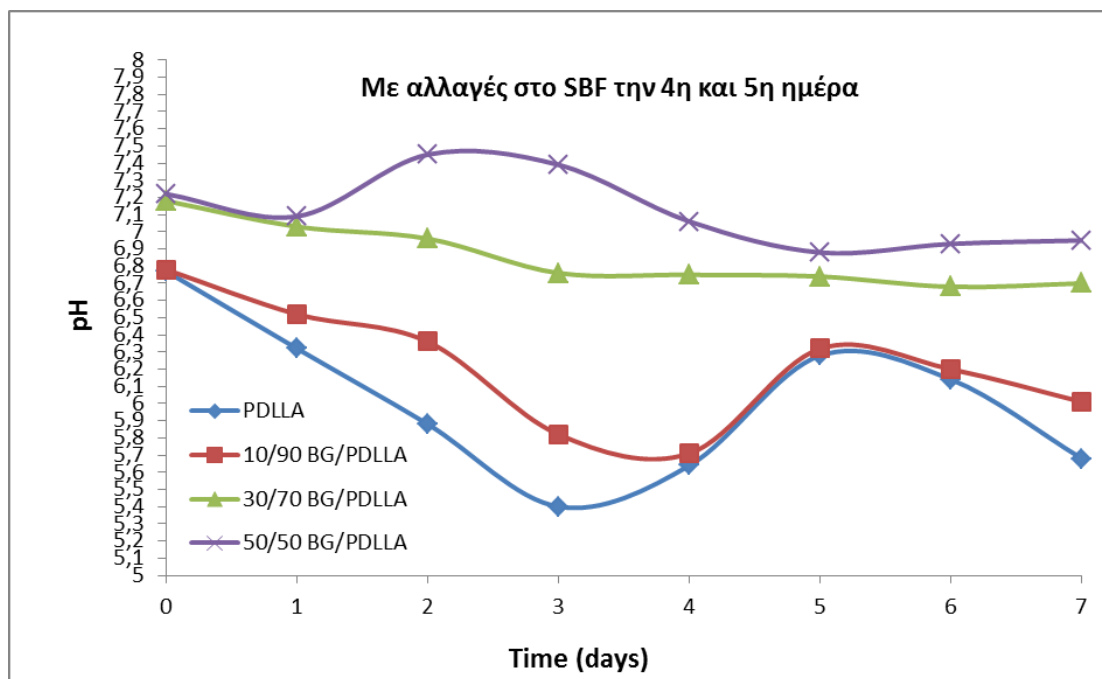
### 6.5.1 pH

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, στην παρούσα διπλωματική η μέτρηση του pH έγινε στο διάλυμα του SBF στο οποίο ήταν τοποθετημένα τα δείγματα με ηλεκτρονικό πεχάμετρο. Σκοπός των μετρήσεων ήταν η παρακολούθηση και ο έλεγχος της αποδόμησης της μήτρας PDLLA μέσω της μεταβολής του pH από την απελευθέρωση προϊόντων αποδόμησης. Οι μετρήσεις πραγματοποιούνταν σε ημερήσια βάση.

Ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα των αποτελεσμάτων παρατίθεται παρακάτω:



Διάγραμμα 6-16 pH: Αντιπροσωπευτικό δείγμα αποτελεσμάτων



Διάγραμμα 6-17 pH: Αποτελέσματα με αλλαγές SBF την 4η και 5η ημέρα

Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα στο σκέτο PDLLA παρατηρείται απότομη πτώση του pH που φτάνει μέχρι και  $\text{pH}=5,4$ . Πτώση παρατηρείται και για τα νανοσύνθετα με περιεκτικότητα σε BG έως 30%. Αυτό οφείλεται στην απελευθέρωση γαλακτικού οξέος ( $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ ) από την υδρολυτική αποδόμηση του βιοαποικοδομήσιμου πολυμερούς PDLLA. Για τα νανοσύνθετα με

περιεκτικότητα 50% σε BG παρουσιάζεται αρχικά μια μικρή πτώση και στη συνέχεια μια ελαφρά αύξηση του pH. Αυτό πιθανά να συσχετίζεται με τη διάλυση των αλκαλικών ιόντων που προέρχονται από τα σωματίδια βιοδραστικού γυαλιού που τοπικά αντισταθμίζουν την οξίνιση του μέσου που οφείλεται στα όξινα προϊόντα της αποδόμησης του πολυμερούς.

#### 6.5.2 Φασματοσκοπία υπεριώδους-ορατού φωτός (UV-Vis)

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η φασματοσκοπία υπεριώδους-ορατού φωτός (UV-Vis) εφαρμόστηκε στην παρούσα διπλωματική προκειμένου να προσδιοριστεί η παρουσία προϊόντων αποδόμησης του πολυ(γαλακτικού οξέος) όπως μονομερές γαλακτικό οξύ στο SBF, μετά την εμφάνιση των νανοσυνθέτων του PDLLA. Μετρήσεις έγιναν στο διάλυμα SBF που λήφθηκε μέσα από τα δοχεία που ήταν τοποθετημένα τα δοκίμια νανοσυνθέτων PDLLA/BG με περιεκτικότητες σε BG 10%, 30%, 50% καθώς και καθαρό PDLLA. Οι μετρήσεις ελήφθησαν μετά την παραμονή των δοκιμών στο διάλυμα SBF για 3, 4 και 7 ημέρες. Το τεσσάρων ημερών διάλυμα πάρθηκε από δύο διαφορετικά δοχεία. Τα αποτελέσματα παρατίθενται παρακάτω:

Πίνακας 6-6 UV-Vis: 3,4 και 7 ημερών SBF

Δοκίμια	3ημερών		4ημερών				7ημερών	
			1 <sup>ο</sup> δοχείο		2 <sup>ο</sup> δοχείο			
	Μήκος κύματος	Ένταση	Μήκος κύματος	Ένταση	Μήκος κύματος	Ένταση	Μήκος κύματος	Ένταση
0% BG	379	0,155	530	0,207	700	0,274	255	1,058
	200	1,461	256	1,077	256	1,107	213	2,366
	530	0,202	214	2,624	-	-	-	-
	253	1,021	-	-	-	-	-	-
	215	1,861	-	-	-	-	-	-

<b>10% BG</b>	531	0,219	700	0,384	530,5	0,218	530	0,195
	484,5	0,211	649	0,256	255	1,08	255	1,035
	216	1,847	485	0,231	214	2,414	215	2,178
	-	-	255	1,064	-	-	-	-
	-	-	215	2,279	-	-	-	-
<b>30% BG</b>	413	0,179	700	0,341	531	0,23	588,5	0,241
	216	1,815	533	0,233	485	0,219	484,5	0,222
	-	-	485,5	0,219	254,5	1,039	254,5	1,048
	-	-	255	1,044	215,5	1,959	214,5	2,117
	-	-	215	2,079	-	-	-	-
<b>50% BG</b>	416	0,181	588,5	0,233	530,5	0,204	587,5	0,229
	216	1,784	485,5	0,218	253,5	1,036	485	0,212
	411	0,163	354	1,031	215,5	1,928	254,5	1,033
	216,5	1,789	215,5	1,958	-	-	215,5	2,051

## 7 Συμπεράσματα

Στην παρούσα διπλωματική εργασία διερευνήθηκε η παρασκευή συνθέτων υλικών βιοδραστικού γυαλιού (Bioactive Glass, BG) με μήτρα πολυ(D,L-γαλακτικό οξύ). Τα υλικά αυτά σε κατάλληλα διογκωμένη δομή, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ικριώματα (scaffolds) για την αναγέννηση και δημιουργία οστών. Το βιοδραστικό γυαλί έχει σύνθεση που πλησιάζει αυτή του υδροξυαπατίτη των οστών και επομένως μπορεί, κάτω από κατάλληλες συνθήκες, να ευνοήσει μηχανισμούς ανάπτυξής του. Δοκιμάσθηκαν δύο τεχνικές για την προετοιμασία μεμβρανών των νανοσυνθέτων: διαλύματος και στη συνέχεια χύτευση σε επίπεδη επιφάνεια καθώς και τήγματος με τοποθέτηση σκόνης που προήλθε από ξηρή ανάμειξη σε επίπεδες μεταλλικές πλάκες και μορφοποίηση σε θερμόπρεσσα. Επιλέχθηκε τελικά η τελευταία τεχνική που έδωσε δοκίμια με πιο ομοιόμορφη διασπορά του βιοδραστικού γυαλιού στην πολυμερική μήτρα.

Η μελέτη της ικανότητας ανάπτυξης υδροξυαπατίτη έγινε in-vitro με εμβάπτιση μεμβρανών νανοσυνθέτων βιοδραστικού γυαλιού/PDLLA, σε διάλυμα προσομοίωσης των υγρών του ανθρώπινου σώματος (SBF). Μελετήθηκαν δοκίμια με περιεκτικότητα βιοδραστικού γυαλιού σε PDLLA 10, 30 και 50 % κ.ο. καθώς και δείγμα αναφοράς από καθαρό PDLLA. Τα δοκίμια παρέμειναν στο διάλυμα για διάστημα 7, 21 και 70 ημερών και στο τέλος ελέγχθηκε η επιφάνειά τους για το σχηματισμό στρώματος υδροξυαπατίτη, το οποίο σημαίνει την απαρχή δημιουργίας οστού, με τις τεχνικές SEM-EDAX, XRD, FTIR-ATR και RAMAN.

Επιπλέον, μελετήθηκε η έκταση της αποδόμησης σε νανოსύνθετα του βιοαποικοδομήσιμου πολυμερούς PDLLA κατά την εμβάπτισή τους στο SBF, με τις τεχνικές της διαφορικής θερμιδομετρίας σάρωσης με εφαρμογή ημιτονοειδούς ρυθμού θέρμανσης (ADSC) καθώς και θερμοβαρυμετρική ανάλυση σε αδρανές περιβάλλον αζώτου (TGA).

### 7.1 Σχηματισμός υδροξυαπατίτη

Τα αποτελέσματα από τη μελέτη της επιφάνειας των δοκιμίων με την τεχνική SEM/EDAX έδειξαν ότι υπάρχουν ενδείξεις δημιουργίας ενώσεων ασβεστίου και

φωσφόρου στην επιφάνεια των εμβαπτισμένων νανοσυνθέτων βιοδραστικού γυαλιού/PDLLA, σε σύγκριση με τα δοκίμια αναφοράς (καθαρό PDLLA) καθώς και αύξηση με το χρόνο εμβάπτισης της αναλογίας Ca/P. Η αύξηση της παρουσίας των ενώσεων αυτών φάνηκε να συμβαίνει πιο έντονα στα νανοσύνθετα του PDLLA με περιεκτικότητα 50% σε BG. Αυτό που αξίζει όμως προσοχής για την περιεκτικότητα των 50% είναι ότι η αναλογία Ca/P πλησιάζει το 1,67, δηλαδή την αναλογία που αντιστοιχεί στον υδροξυαπατίτη.

Η μέθοδος της ανάλυσης με περίθλαση ακτίνων X (XRD) έδειξε ότι υπάρχει κορυφή για  $2\theta=30^\circ$ , για όλα τα εξεταζόμενα νανοσύνθετα για χρόνους εμβάπτισης σε SBF 21 και 70 ημέρες. Η κορυφή στην περιοχή αυτή αντιστοιχεί στην παρουσία υδροξυαπατίτη στην επιφάνεια των δειγμάτων, και δεν εντοπίστηκε στα δείγματα του καθαρού PDLLA, γεγονός που συνδέεται με τη δράση του βιοδραστικού γυαλιού στο σύνθετο υλικό.

Η παρουσία πολλαπλών και αλληλεπικαλυπτόμενων κορυφών στα φάσματα που ελήφθησαν με φασματοσκοπία υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR) δεν έδωσαν σημαντικές πληροφορίες για τη δημιουργία υδροξυαπατίτη.

Μέσω της φασματοσκοπίας Raman, που χρησιμοποιήθηκε ως συμπληρωματική της φασματοσκοπίας υπερύθρου με μετασχηματισμό Fourier (FT-IR), παρατηρήθηκε ότι υπάρχει κορυφή περί τα  $968\text{ cm}^{-1}$  στα δείγματα των νανοσυνθέτων 50/50 βιοδραστικό γυαλί/PDLLA μετά τις 21 ημέρες εμβάπτισης, γεγονός το οποίο αποτελεί ένδειξη σχηματισμού υδροξυαπατίτη.

## 7.2 Αποδόμηση του PDLLA

Αρχικά, οι αλλαγές κατά την αποδόμηση των εξεταζόμενων δειγμάτων μελετήθηκαν οπτικά. Μετά τις 7 ημέρες εμβάπτισης των δειγμάτων σε SBF τα δοκίμια απέκτησαν πιο έντονο λευκό χρώμα, έγιναν λιγότερο διαφανή. Η μεταβολή στην αδιαφάνεια των δειγμάτων υπήρξε εντονότερη με την αύξηση του χρόνου εμβάπτισης. Επίσης παρατηρήθηκε διόγκωση των δειγμάτων. Τα παραπάνω υποδηλώνουν την έναρξη της διαδικασίας αποδόμησης του πολυμερούς από τις 7 ημέρες εμβάπτισης κι έπειτα.

Από τη μέθοδο της διαφορικής θερμιδομετρίας σάρωσης με ημιτονοειδή ρυθμό θέρμανσης (ADSC) παρατηρήθηκε ότι η ενσωμάτωση του βιοδραστικού γυαλιού στην πολυμερική μήτρα δεν παρουσίασε κάποια σημαντική επίδραση στα θερμικά χαρακτηριστικά του πολυμερούς και συγκεκριμένα στις τιμές της θερμοκρασίας υαλώδους μετάπτωσης. Το γεγονός αυτό συμφωνεί με τη διεθνή βιβλιογραφία όπου αναφέρεται ότι το βιοδραστικό γυαλί παρεμποδίζει για κάποιο χρονικό διάστημα την αποδόμηση βιοαποικοδόμησης πολυμερικής μήτρας.

Μέσω της μεθόδου της θερμοβαρυμετρικής ανάλυσης (TGA) σε αδρανές περιβάλλον αζώτου, διαπιστώθηκε ότι η ενσωμάτωση του βιοδραστικού γυαλιού οδηγεί στη μείωση της θερμοκρασίας έναρξης ( $T_{onset}$ ) και του μέγιστου ρυθμού ( $T_{peak}$ ) της θερμικής αποδόμησης του. Η μείωση αυτή είναι ανάλογη με τη συγκέντρωση του βιοενεργού γυαλιού που ενσωματώνεται στο PDLLA. Η εισαγωγή του υλικού αυτού πιθανά μειώνει τη συνοχή του καθαρού πολυμερούς, ειδικά στην περίπτωση μειωμένης διεπιφανειακής συνάφειάς του με το PDLLA, και επομένως κάνει πιο εύκολη τη θερμική του αποδόμηση. Επιπλέον, είναι πιθανό τα σωματίδια του βιοενεργού γυαλιού να έχουν καταλυτική δράση στη θερμική διάσπαση του PDLLA.

Σε όλα τα εξεταζόμενα δείγματα η εμφάνιση στο SBF προκαλεί αύξηση στις θερμοκρασίες θερμικής αποδόμησης του PDLLA, ιδιαίτερα στα δείγματα που εμφυτεύθηκαν για 70 ημέρες. Η συμπεριφορά αυτή συνδέεται με μηχανισμούς αναδιοργάνωσης των μοριακών αλυσίδων στο διογκωμένο πολυμερές, το οποίο μετά την απομάκρυνση από το διάλυμα SBF και την ξήρανσή του αποκτά μεγαλύτερη αντίσταση στη θερμική αποδόμηση. Επίσης παρατηρήθηκε ότι η θερμική αποδόμηση δοκιμών καθαρού PDLLA λαμβάνει χώρα σε δύο στάδια και ότι όσο αυξάνεται ο χρόνος εμφύτευσης μειώνεται η παρουσία του υλικού που είναι πιο ευπαθές και αποδομείται στην περιοχή των χαμηλών θερμοκρασιών. Το γεγονός αυτός συνδέεται με την υδρολυτική αποδόμηση του πολυμερούς που αντιστοιχεί στην περιοχή αυτή.

Από τις καμπύλες του ρυθμού της θερμικής αποδόμησης σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία διαπιστώνεται ότι η θερμική αποδόμηση του PDLLA των

νανοσυνθέτων του βιοδραστικού γυαλιού είναι πιο ομαλή, σε σύγκριση με το μη ενισχυμένο πολυμερές.

Μετρώντας το pH του διαλύματος SBF στο οποίο ήταν τοποθετημένα τα δοκίμια, σε ημερήσια βάση, παρατηρήθηκε πτώση του pH για τα δείγματα μέχρι 30% BG. Το όξινο περιβάλλον που δημιουργήθηκε υποδηλώνει την απελευθέρωση γαλακτικού οξέος ( $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ ) από την υδρολυτική αποδόμηση του βιοαποικοδομήσιμου πολυμερούς PDLLA. Στα νανοσύνθετα με περιεκτικότητα 50% σε BG παρουσιάστηκε αρχικά μια μικρή πτώση και στη συνέχεια μια ελαφρά αύξηση του pH. Αυτό πιθανά να συσχετίζεται με τη διάλυση των αλκαλικών ιόντων που προέρχονται από τα σωματίδια βιοδραστικού γυαλιού που τοπικά αντισταθμίζουν την οξίνιση του μέσου που οφείλεται στα όξινα προϊόντα της αποδόμησης του πολυμερούς. Συνεπώς, για όλες τις περιεκτικότητες σε BG υπήρξε αποδόμηση του πολυμερούς PDLLA.

Τα νανοσύνθετα βιοαποικοδομήσιμων πολυμερών, όπως το PDLLA, με βιοδραστικά μέσα ενίσχυσης αποτελούν μια νέα κατηγορία υλικών για τα οποία υπάρχουν θετικές ενδείξεις σε εφαρμογές μηχανικής ιστών όπως για παράδειγμα στην ανάπτυξη οστών. Ο συνδυασμός των επιθυμητών μηχανικών ιδιοτήτων με την καλή βιοσυμβατότητα λόγω της σύνθεσής τους, συμβάλλει στην επιτυχή χρήση των υλικών αυτών μετά από κατάλληλο, για κάθε περίπτωση εφαρμογής, σχεδιασμό.

### 7.3 Προτάσεις για μελλοντική εργασία

- Μελέτη της διεργασίας αποδόμησης της πολυμερικής μήτρας για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και λαμβάνοντας υπ' όψιν και άλλες παραμέτρους όπως το μοριακό βάρος, η απορροφησιμότητα νερού καθώς και μελέτη υπό από την αλλαγή των περιβαλλοντικών συνθηκών (pH, θερμοκρασία, συνθήκες αποστείρωσης).
- Μελέτη της βιοενεργότητας των νανοσυνθέτων για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και με επιπλέον μεθόδους όπως η φασματοσκοπία ατομικής απορρόφησης.
- Μελέτη της μηχανικής αντοχής των νανοσυνθέτων.
- Μελέτη του πορώδους των νανοσυνθέτων.



- Δημιουργία νανοσυνθέτων με μεγαλύτερο πορώδες για τη δημιουργία ικρωμάτων.

## Βιβλιογραφία

- [1] V. Krikorian και D. J. Pochan, «Poly (L-Lactic Acid)/Layered Silicate Nanocomposite: Fabrication, Characterization and Properties,» *Chemistry of Materials*, τόμ. 15, αρ. 22, pp. 4317-4324, 2003.
- [2] R. M. Rasal, A. V. Janorkar και D. E. Hirt, «Poly (lactic acid) modifications,» *Progress in Polymer Science*, τόμ. 35, pp. 338-356, 2009.
- [3] Κ. Πρωϊκάκης, Διδακτορική διατριβή: Χρήση πολυμερών και σύνθετων υλικών για το σχεδιασμό βιοϊατρικών συστημάτων, Αθήνα, 2003.
- [4] «3dchem.com».
- [5] R. Kulkarni, K. Pani, C. Neuman και F. Leonard, «Polylactic acid for surgical implants,» *Arch Surg*, τόμ. 93, pp. 839-843, 1966.
- [6] A. Steinbuchel και R. H. Marchessault, Bopolymers for Medical and Pharmaceutical Applications, τόμ. 1, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, pp. 187-216.
- [7] «mediscinescomplete.com».
- [8] P. D. Santis και A. J. Kovacs, «Molecular Conformation of poly(s-lactic acid),» *Biopolymers*, τόμ. 6, pp. 299-306, 1968.
- [9] T. Maharana, B. Mohanty και Y. S. Negi, «Melt-solid polycondensation of lactic acid and its biodegradability,» *Progress in Polymer Science*, τόμ. 34, pp. 99-124, 2009.
- [10] S. I. Moon, C. W. Lee, M. Miyamoto και Y. Kimura, «Melt polycondensation of L-lactic acid with Sn(II) catalysts activated by various proton acids: a direct manufacturing route to high molecular weight poly(L-lactic acids),» *J Polym Sci*

(*Part A: Polym Chem*), τόμ. 38, pp. 1673-1679, 2000.

- [11] J. R. Saracusa, R. E. Prud'homme, M. Wisniewski, A. L. Borgne και N. Spassky, «Crystallization and melting behaviour of polylactides,» *Macromolecules*, τόμ. 31, pp. 3895-3905, 1998.
- [12] D. W. Grijpma και A. J. Pennings, «Copolymers of L-lactide: Mechanical properties,» *Macromol Chem Phys*, τόμ. 195, pp. 1649-1663, 1994.
- [13] S. Jacobsen, H. G. Fritz, P. Degee, P. Dubois και R. Jerome, «Single-step reactive extrusion of PLLA in a corotating twin-screw extruder promoted by 2-ethylhexanoic acid tin(II) salt and triphenylphosphine,» *Polymer*, τόμ. 41, pp. 3395-3403, 2000.
- [14] M. C. Gupta και V. G. Deshmukh, «Radiation effects on poly(lactic acid),» *Polymer*, τόμ. 24, pp. 827-830, 1983.
- [15] C. Shih, «Chain-end scission in acid-catalyzed hydrolysis of poly(D,L-lactide) in solution,» *J Control Rel*, τόμ. 34, pp. 9-15, 1995.
- [16] C. Shih, «A graphical method for the determination of the mode of hydrolysis of biodegradable polymers,» *Pharm Res*, αρ. 12, pp. 2036-2060, 1995.
- [17] D. Gilding και A. Reed, «Biodegradable polymers for use in surgery - Poly(glycolic) / poly(lactic acid) homo- and copolymers 1,» *Polymer*, τόμ. 20, pp. 1459-1464, 1979.
- [18] K. A. Athanasiou, G. G. Niederauer και C. M. Agrawal, «Sterilization, toxicity, biocompatibility and clinical applications of polylactic acid/polyglycolic acid copolymers,» *Biomaterials*, τόμ. 17, pp. 93-102, 1996.
- [19] X. Zhang, P. Wyss, D. Pichora και M. Goosen, «Biodegradable Controlled Antibiotic Release Devices for Osteomyelitis: Optimization of Release Properties,»

- J. Pharm. Pharmacol.*, τόμ. 46, pp. 718-724, 1994.
- [20] V. Hacycry, K. Lewandrowski, J. D. Gresser, D. L. Wise και D. J. Trantolo, «Versatility of biodegradable biopolymers: degradability and an in vivo applications,» *Journal of Biotechnology*, τόμ. 86, pp. 135-150, 2000.
- [21] M. Boisdron-Celle, P. Menei και J. P. Benoit, «Preparation and characterization of 5-fluorouracil loaded microparticles as biodegradable anticancer drug carriers,» *J. Pharm. Pharmacol.*, τόμ. 47, pp. 108-114, 1995.
- [22] E. Alleman, J. Rousseau, N. Brasseur, S. V. Kudrevich, K. Lewis και J. E. v. Lier, «Photodynamic therapy of tumours with hexadecafluoro zinc phthalocyanine formulated in PEG coated poly(lactic acid) nanoparticles,» *Int. J. Cancer*, τόμ. 66, pp. 821-824, 1996.
- [23] «phys.org,» [Ηλεκτρονικό].
- [24] L. L. Hench, R. J. Splinter και W. C. Allen, «Bonding mechanisms at the interface of ceramics prosthetic materials,» *J Biomed Mater Res Symp*, τόμ. 2, pp. 117-41, 1971.
- [25] K. Rezwan, Q. Z. Chen, J. J. Blaker και A. R. Boccaccini, «Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering,» *Biomaterials*, τόμ. 27, pp. 3413-3431, 2006.
- [26] Ν. Μπουρόπουλος, Σημειώσεις Βιοϋλικά, Πάτρα: Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Θετικών Επιστημών, Τμήμα Επιστήμης των Υλικών, 2008.
- [27] A. R. Boccaccini και J. J. Blaker, «Bioactive composite materials for tissue engineering scaffolds review,» *Expert Rev. Med. Devices*, τόμ. 2, αρ. 3, pp. 303-317, 2005.
- [28] «Recent Advances in Biodegradable Nanocomposites,» *Journal of Nanoscience*

*and Nanotechnology*, τόμ. 5, pp. 497-526, 2005.

- [29] P. M. Ajayan, L. S. Schadler και P. V. Braun, *Nanocomposite Science and Technology*, WILEY-VCH Verlag GmbH Co. KGaA, 2003.
- [30] Σημειώσεις μαθήματος: Επιστήμη και τεχνολογία πολυμερών II, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, pp. 133-136.
- [31] L. Zhang και T. J. Webster, «Promises for improved tissue regeneration,» *Nanotechnology and nanomaterials*, τόμ. 4, αρ. 1, pp. 66-80, February 2009.
- [32] S. Loher, V. Reboul, T. J. Brunner, M. Simonet, C. Dora και P. Neuenschwander, «Improved degradation and bioactivity of amorphous aerosol derived tricalcium phosphate nanoparticles in poly(lactide-co-glycolide),» *Nanotechnology*, τόμ. 17, αρ. 8, pp. 2054-2061, 2006.
- [33] A. R. Boccaccini, M. Erol, W. J. Stark, D. Mohn, Z. Hong και J. F. Mano, «Polymer/bioactive glass nanocomposites for biomedical applications: A review,» *Composites Science and Technology*, τόμ. xxx, pp. xxx-xxx, 2010.
- [34] J. K. Pandey, A. P. Kumar, M. Misra, A. K. Mohanty, T. Lawrence και R. Palsingh, «Recent Advances in Biodegradable Nanocomposites,» *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, τόμ. 5, αρ. 4, pp. 497-526(30), April 2005.
- [35] C. Chan, I. Thompson, P. Robinson, J. Wilson και L. L. Hench, «Evaluation of Bioglass/dextran composite as a bone graft substitute,» *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*, τόμ. 31, αρ. 1, pp. 73-77, 2002.
- [36] Z. Hong, R. L. Reis και J. F. Mano, «Preparation and in vitro characterization of novel bioactive glass ceramic nanoparticles,» *J Biomed Mater Res A*, τόμ. 88, pp. 304-313, 2009.
- [37] A. M. El-Kady, A. F. Ali και M. M. Farag, «Development, characterization, and in vitro bioactivity studies of sol-gel bioactive glass/poly(L-lactide) nanocomposite

- scaffolds,» *Mater Sci Eng C*, τόμ. 30, αρ. 1, pp. 120-31, 2010.
- [38] A. Liu, Z. Hong, X. Zhuang, X. Chen, Y. Cui και Y. Liu, «Surface modification of bioactive glass nanoparticles and the mechanical and biological properties of poly(L-lactide) composites,» *Acta Biomater*, τόμ. 4, αρ. 4, pp. 1005-1015, 2008.
- [39] A. Liu, J. Wei, X. Chen, X. Jing, Y. Cui και Y. Lui, «Novel composites of poly(L-Lactide) and surface modified bioactive SiO<sub>2</sub>-CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> gel nanoparticles: mechanical and biological properties,» *Chinese J Polym Sci*, τόμ. 27, αρ. 3, pp. 415-426, 2009.
- [40] T. Kokubo, *J. of Biomed. Mater. Research*, τόμ. 24, αρ. 6, pp. 721-734, 1990.
- [41] K. Zhang, Y. Wang, M. A. Hiimyer και L. F. Francis, «Processing and properties of porous poly(L-lactide)/bioactive glass composites,» *Biomaterials*, τόμ. 25, pp. 2489-2500, 2004.
- [42] «el.wikipedia.org».
- [43] J. R. Jones, «Review of bioactive glass: From Hench to hybrids,» *Acta Biomaterialia*, τόμ. xxx, pp. xxx-xxx, 2012.
- [44] Α. Παππά, Φυσικές μέθοδοι ανάλυσης - Χρωματογραφικές θερμικές ηλεκτρομετρικές φασματοσκοπίες μάζας, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο - Σχολή Χημικών Μηχανικών - Εργαστήριο Ανόργανης και Αναλυτικής Χημείας.
- [45] Χ. Σταθοκωστοπούλου, Διπλωματική εργασία: Παρασκευή και χαρακτηρισμός νανοσυνθέτων με μήτρα από βιοαποικοδομήσιμους πολυεστέρες για βιοϊατρικές εφαρμογές, Αθήνα: Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, 2010.
- [46] S. H. Nieman και Κωσταράκης, Αρχές της ενόργανης ανάλυσης, ΔΙΕΘΝΕΣ ΒΙΒΛΙΟΠΩΛΕΙΟ.

- [47] Ό.-Μ. Πετροπούλου, Φυσικές μέθοδοι ανάλυσης - Φασματομετρικές μεθοδοι, Β επιμ., Αθήνα: Εκδόσεις ΣΥΜΜΕΤΡΙΑ, 2008.
- [48] Π. Α. Ταραντίλης, Σύγχρονες Μέθοδοι Ενόργανης Χημικής Ανάλυσης, Αθήνα: Πανεπιστημιακές Σημειώσεις, 2006.
- [49] «astrobio.net».
- [50] «teiep.gr».
- [51] S. L. d. Guevara-Fernandez, C. V. Ragel και M. Vallet-Regi, «Bioactive glass-polymer materials for controlled release of ibuprofen,» *Biomaterials*, τόμ. 24, pp. 4037-4043, 2003.
- [52] J. A. Roether, J. E. Gouch, A. R. Boccaccini, L. L. Hench, V. Maquet και R. Jerome, «Novel bioresorbable and bioactive composites based on bioactive glass and polylactide foams for bone tissue engineering,» *Journal of Material Science: Materials in medicine*, τόμ. 13, pp. 1207-1214, 2002.
- [53] A. R. Boccaccini, I. Notingher, V. Maquet και R. Jerome, «Bioresorbable and bioactive composite materials based on polylactide foams filled with and coated by Bioglass® particles for tissue engineering applications,» *Journal of Material Science: Materials in medicine*, τόμ. 14, pp. 443-450, 2003.
- [54] J. Rak, J. L. Ford, C. Rostron και V. Walters, «The Preparation and Characterization of Poly(D,L-Lactic acid) for Use as a Biodegradable Drug Carrier,» *Pharm. Acta Helv.*, τόμ. 60, αρ. 5-6, pp. 162-169, 1985.
- [55] A. M. El-Kady, E. A. Saad, B. M. A. El-Hady και M. M. Farag, «Synthesis of silicate glass/poly(L-lactide) composite scaffolds by freeze-extraction technique: Characterization and in vitro bioactivity evaluation,» *Ceramics International*, τόμ. 36, pp. 995-1009, 2010.

- [56] M. A. Paul, C. Delcourt, M. Alexandre, P. Degee, F. Monteverde και P. Dubois, «Polylactide/montmorillonite nanocomposites: study of the hydrolytic degradation,» *Polymer Degradation and Stability*, τόμ. 87, pp. 535-542, 2002.
- [57] «wikipedia.org».
- [58] Z. Zhou, Q. Yi, X. Liu, L. Liu και Q. Liu, «In vitro degradation behaviors of Poly-L-lactide/bioactive glass composite materials in phosphate-buffered solution,» *Polym. Bull.*, τόμ. 63, pp. 575-586, 2009.
- [59] H. Lu, A. Tang, S. C. Oh, J. P. Spalazzi και K. Dionisio, «Compositional effects on the formation of a calcium phosphate layer and the response of osteoblast-like cells on polymer-bioactive glass composites,» *Biomaterials*, τόμ. 26, pp. 6323-6334, 2005.



## Παράρτημα

### Πίνακας σχημάτων

Σχήμα 1-1 D και L μορφές του γαλακτικού οξέος [2] .....	4
Σχήμα 1-2 Μοριακή μορφή γαλακτικού οξέος [4] .....	4
Σχήμα 1-3 3Δ μοριακή δομή γαλακτικού οξέος [4] .....	5
Σχήμα 1-4 Πολυ(γαλακτικό οξύ) [7] .....	6
Σχήμα 1-5 Δομές και σημεία τήξεως των στερεοϊσομερών λακτιδίων [6] .....	7
Σχήμα 1-6 Πιθανός μηχανισμός συμπύκνωσης υπό την επίδραση των συστημάτων Sn(II) και Sn(II)-TSA [9] .....	10
Σχήμα 1-7 Αμφίδρομες αντιδράσεις πολυσυμπύκνωσης [9] .....	11
Σχήμα 1-8 Σταδιακή αποδόμηση PLA [9] .....	31
Σχήμα 2-1: Δομή γυαλιού στην οποία φαίνονται οι τροποποιητές δικτύου, οι σχηματιστές δικτύου και τα είδη των ατόμων οξυγόνου που περιέχονται [26] .....	38
Σχήμα 2-2 Αντίδραση συμπύκνωσης (επάνω) και πολυλερισμού (κάτω) κατά τη μέθοδο sol-gel [26] .....	43
Σχήμα 2-3 Μετασχηματισμοί φωσφορικών αλάτων σε βιολογικούς οργανισμούς και σε συνθετικά συστήματα. Ο μετασχηματισμός μέσω υδρόλυσης (1), υδρόλυση παρουσία $Mg^{2+}$ (2) και μέσω διάλυσης και ανακρυστάλλωσης (3) [26] .....	49
Σχήμα 4-1 Χημική δομή πολυ(γαλακτικού οξέος) [42] .....	76
Σχήμα 4-2 Μοντέλο της χημικής δομής του Βιοενεργού γυαλιού, με τα ιόντα Na και Ca να έχουν αφαιρεθεί για λόγους ευκρίνειας. NBO = non-bridging oxygen, BO = bridging oxygen [43] .....	77
Σχήμα 4-3 Χημική δομή διχλωρομεθανίου [42] .....	77
Σχήμα 4-4 Το δείγμα αναφοράς και το υπό εξέταση δοκίμιο θερμαίνονται σε δύο διαφορετικά θερμαντικά στοιχεία [45] .....	84
Σχήμα 4-5 Αρχή λειτουργίας φούρνου με μηχανισμό ζύγισης μηδενικού σημείου [45] .....	89
Σχήμα 4-6 Όργανο TGA [45] .....	91
Σχήμα 4-7 Απεικόνιση της φασματοφωτομετρικής μεθόδου UV-VIS [48] .....	99
Σχήμα 4-8 Η βασική διαδικασία της Φασματοσκοπίας Raman [49] .....	103
Σχήμα 4-9 Διάταξη Raman: (1) πηγή ακτινοβολίας laser, (2) ορατή ακτινοβολία 785nm, (3) φίλτρο, (4) διαχωριστής δέσμης, (5) φακός, (6) δείγμα, (7) ακτινοβολία Raman, (8) διάφραγμα περίθλασης, (9) ανιχνευτής και (10) έλεγχος ηλεκτρονικών [48] .....	106

## Πίνακας πινάκων

Πίνακας 1-1 Μειονεκτήματα και πλεονεκτήματα των μεθόδων σύνθεσης PLA [9] .....	17
Πίνακας 1-2 Φυσικές ιδιότητες L-PLA D, L-PLA [9].....	20
Πίνακας 1-3 Θερμικές ιδιότητες PLLA ανάλογα με το μοριακό του βάρος [9] .....	21
Πίνακας 1-4 Ηλεκτρικές ιδιότητες PLAA και XLPE, όπου ως c-PLLA αναφέρεται το PLLA με ποσοστό κρυσταλλικότητας >50%, ως a-PLLA το PLLA με ποσοστό κρυσταλλικότητας <10% και ως XLPE το διασταυρούμενο πολυαιθυλένιο [9].....	22
Πίνακας 1-5 Μηχανικές ιδιότητες PLA (όπου μ.δ. μη διαθέσιμα στοιχεία) [9] .....	24
Πίνακας 2-1 : Κυριότερα αντιδραστήρια παρασκευής πυριτικών γυαλιών [26] .....	43
Πίνακας 2-2 : Ονομασία, συντακτικός τύπος, λόγος Ca/P, συντακτικός τύπος, λογάριθμος του γινομένου διαλυτότητας και περιοχή pH στην οποία είναι σταθερά αλάτων του φωσφορικού ασβεστίου που παρουσιάζουν ενδιαφέρον στα βιοϋλικά [26] .....	49
Πίνακας 4-1 Πάχη υμενίου καθαρού PDLLA με τη μέθοδο μίξης υγρών διαλυμάτων .....	68
Πίνακας 4-2 Επιλέχθηκε η θερμοκρασία των 90 οC για 7min στην πρέσα και 5min ψύξη. ....	70
Πίνακας 4-3 Πάχη, βάρη και διάμετροι για τα δοκίμια 7days πριν την εμφάνιση .....	71
Πίνακας 4-4 Πάχη, βάρη και διάμετροι για τα δοκίμια 21days πριν την εμφάνιση .....	71
Πίνακας 4-5 Πάχη, βάρη και διάμετροι για τα δοκίμια 70days πριν την εμφάνιση .....	71
Πίνακας 4-6 Η περιεκτικότητα των ιόντων στο SBF και στο πλάσμα του ανθρώπινου αίματος [40] ....	73
Πίνακας 4-7 Ποσοότητες συστατικών για την παρασκευή του διαλύματος SBF.....	73
Πίνακας 4-8 Ιδιότητες χρησιμοποιούμενου πολυ(γαλακτικού οξέος).....	76
Πίνακας 4-9 Σύσταση του BG .....	77
Πίνακας 4-10 Ιδιότητες διχλωρομεθανίου [42] .....	78
Πίνακας 4-11 : Πίνακας ταυτοποίησης με Φασματοσκοπία Raman - Ερμηνεία φασμάτων [48].....	108
Πίνακας 5-1 SEM: Δείγματα πριν την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF (αναφοράς) .....	113
Πίνακας 5-2 SEM: Δείγματα μετά την εμφάνισή τους σε SBF για 7 ημέρες.....	114
Πίνακας 5-3 SEM: Δείγματα μετά την εμφάνισή τους σε SBF για 21 ημέρες (3 εβδομάδες) .....	116
Πίνακας 5-4 SEM: Δείγματα μετά την εμφάνισή τους σε SBF για 70 ημέρες (10 εβδομάδες) .....	118
Πίνακας 5-5 Στοιχειακή ανάλυση της επιφάνειας καθαρού PDLLA πριν και μετά την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF .....	120
Πίνακας 5-6 Στοιχειακή ανάλυση 10/90 PDLLA πριν και μετά την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF .	120
Πίνακας 5-7 Στοιχειακή ανάλυση 30/70 PDLLA πριν και μετά την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF .	120
Πίνακας 5-8 Στοιχειακή ανάλυση 50/50 PDLLA πριν και μετά την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF .	121
Πίνακας 5-9 XRD: Δείγματα πριν την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF.....	126
Πίνακας 5-10 XRD: Δείγματα μετά την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF για 7 ημέρες .....	126
Πίνακας 5-11 XRD: Δείγματα μετά την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF για 21 ημέρες (3 εβδομάδες) .....	126

Πίνακας 5-12 XRD: Δείγματα μετά την εμφάνισή τους σε διάλυμα SBF για 70 ημέρες (10 εβδομάδες)	127
Πίνακας 5-13 XRD: BG	127
Πίνακας 5-14 XRD: Σκόνη Υδροξυαπατίτη	128
Πίνακας 5-15 Ερμηνεία των παρατηρούμενων κορυφών στα φάσματα FT-IR [54]	132
Πίνακας 6-1 Οπτικός έλεγχος: 0 ημέρες	138
Πίνακας 6-2 Οπτικός έλεγχος: 21 ημέρες	138
Πίνακας 6-3 Οπτικός έλεγχος: 70 ημέρες	139
Πίνακας 6-4 ADSC	143
Πίνακας 6-5 TGA	149
Πίνακας 6-6 UV-Vis: 3,4 και 7 ημερών SBF	152

## Πίνακας εικόνων

Εικόνα 1-1 Βίδες που χρησιμοποιούν οι χειρουργοί για να συσφίξουν τους χιαστούς συνδέσμους στο γόνατο. Από αριστερά: φτιαγμένοι από πολυ(γαλακτικό οξύ), υδροξυαπατίτη και ιατρικό ανοξειδωτο ασάλι [23] .....	34
Εικόνα 1-2 Εμφυτεύματα .....	35
Εικόνα 2-1 Φωτογραφίες μονόλιθων SiO <sub>2</sub> που παρασκευάστηκαν με τη μέθοδο sol-gel [26] .....	46
Εικόνα 2-2 Φωτογραφίες γυαλιών SiO <sub>2</sub> -CaO που παρασκευάστηκαν με τη μέθοδο sol-gel [26].....	46
Εικόνα 2-3 Χρήση βιοενεργών γυαλιών για την πλήρωση ελλειμάτων της γνάθου [26] .....	47
Εικόνα 2-4 Φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης κρυστάλλων απατίτη (αριστερά) και πορώδη κεραμικά απατίτη (δεξιά) σε διάφορες μορφές [26].....	50
Εικόνα 4-1 Υμένιο 70%PDLLA/30%BG με τη μέθοδο μίξης διαλυμάτων (σε διαφορετικά φόντα) .....	69
Εικόνα 4-2 Υμένιο 90%PDLLA/10%BG με τη μέθοδο μίξης διαλυμάτων (σε διαφορετικά φόντα) .....	69
Εικόνα 4-3 Περιθλασίμετρο Siemens [45].....	83
Εικόνα 4-4 Η συσκευή ανάλυσης DSC [45] .....	87
Εικόνα 4-5 Συσκευή Nicolet 6700 FT-IR [45] .....	96
Εικόνα 4-6 Φασματοφωτόμετρο UV-Vis [45].....	102
Εικόνα 4-7 Συσκευή φασματοσκοπίας Raman - μοντέλο DeltaNu Advantage 785 (Laramie, WY) [48] .....	110
Εικόνα 4-8 Ηλεκτρονικό πεχάμετρο [50].....	111

## Πίνακας διαγραμμάτων

Διάγραμμα 2-1: Εξάρτηση του όγκου με τη θερμοκρασία σε ένα πείραμα ψύξης [26].....	42
Διάγραμμα 5-1 XRD BG .....	123
Διάγραμμα 5-2 XRD HA .....	123
Διάγραμμα 5-3 XRD PDLLA .....	124
Διάγραμμα 5-4 XRD 10/90 BG/PDLLA .....	124
Διάγραμμα 5-5 XRD 30/70 BG/PDLLA .....	125
Διάγραμμα 5-6 XRD 50/50 BG/PDLLA .....	125
Διάγραμμα 5-7 FTIR: BG .....	129
Διάγραμμα 5-8 FTIR: PDLLA (πράσινο), BG/PDLLA 10/90 (μπλέ), BG/PDLLA 30/70 (καφέ), BG/PDLLA 50/50 (λαδί) (10W).....	130
Διάγραμμα 5-9 FTIR: PDLLA: 0 ημέρες, 7 ημέρες, 21 ημέρες, 70 ημέρες .....	130
Διάγραμμα 5-10 FTIR: BG/PDLLA 10/90: 0 ημέρες, 7 ημέρες, 21 ημέρες, 70 ημέρες .....	131
Διάγραμμα 5-11 FTIR: BG/PDLLA 30/70: 0 ημέρες, 7 ημέρες, 21 ημέρες, 70 ημέρες .....	131
Διάγραμμα 5-12 FTIR: BG/PDLLA 50/50: 0 ημέρες, 7 ημέρες, 21 ημέρες, 70 ημέρες .....	132
Διάγραμμα 5-13 Raman: Καθαρό PDLLA.....	134
Διάγραμμα 5-14 Raman: BG/PDLLA 10/90.....	134
Διάγραμμα 5-15 Raman: BG/PDLLA 30/70.....	135
Διάγραμμα 5-16 Raman: BG/PDLLA 50/50.....	135
Διάγραμμα 5-17 Raman: BG/PDLLA 50/50 Reference, 7 days, 21 days .....	136
Διάγραμμα 6-1Θερμογράφημα ADSC των ναοσυνθέτων για 0 ημέρες εμβάπτισης.....	140
Διάγραμμα 6-2 Θερμογράφημα ADSC των ναοσυνθέτων για 70 ημέρες εμβάπτισης .....	141
Διάγραμμα 6-3 Θερμογράφημα ADSC καθαρού PDLLA για 0, 7, 21 και 70 ημέρες .....	141
Διάγραμμα 6-4 Θερμογράφημα ADSC των ναοσυνθέτων 10/90 BG/PDLLA για 0, 7, 21 και 70 ημέρες εμβάπτισης.....	142
Διάγραμμα 6-5 Θερμογράφημα ADSC των ναοσυνθέτων 50/50 BG/PDLLA για 0, 7, 21, 70 ημέρες εμβάπτισης.....	142
Διάγραμμα 6-6 Γράφημα TGA των ναοσυνθέτων για 0 ημέρες εμβάπτισης.....	144
Διάγραμμα 6-7 Γράφημα TGA των ναοσυνθέτων για 70 ημέρες εμβάπτισης.....	144
Διάγραμμα 6-8 Γράφημα TGA καθαρού PDLLAγια 0, 7, 21 και 70 ημέρες εμβάπτισης .....	145
Διάγραμμα 6-9 Γράφημα TGA των ναοσυνθέτων 10/90 BG/PDLLA για 0, 7, 21 και 70 ημέρες εμβάπτισης.....	145
Διάγραμμα 6-10 Γράφημα TGA των ναοσυνθέτων 50/50 BG/PDLLA για 0, 7, 21 και 70 ημέρες εμβάπτισης.....	146
Διάγραμμα 6-11 Γράφημα DTG των ναοσυνθέτων για 0 ημέρες εμβάπτισης.....	146
Διάγραμμα 6-12 Γράφημα DTG των ναοσυνθέτων για 70 ημέρες εμβάπτισης.....	147
Διάγραμμα 6-13 Γράφημα DTG καθαρού PDLLA για 0, 7, 21 και 70 ημέρες εμβάπτισης.....	147

Διάγραμμα 6-14 Γράφημα DTG των νανοσυνθέτων 10/90 BG/PDLLA για 0, 7, 21 και 70 ημέρες εμβάπτισης.....	148
Διάγραμμα 6-15 Γράφημα DTG των νανοσυνθέτων 50/50 BG/PDLLA για 0, 7, 21 και 70 ημέρες εμβάπτισης.....	148
Διάγραμμα 6-16 pH: Αντιπροσωπευτικό δείγμα αποτελεσμάτων .....	151
Διάγραμμα 6-17 pH: Αποτελέσματα με αλλαγές SBF την 4η και 5η ημέρα .....	151