



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

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΜΕΛΕΤΗ ΥΒΡΙΔΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΠΟΛΥ(L-
ΓΑΛΑΚΤΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ
ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΩΝ ΠΟΡΩΔΩΝ ΙΚΡΙΩΜΑΤΩΝ**

ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ

Επίβλεψη: Π.Α. Ταραντίλη
Αναπλ. Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Αθήνα, 2014



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

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΜΕΛΕΤΗ ΥΒΡΙΔΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΠΟΛΥ(L-
ΓΑΛΑΚΤΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ
ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΩΝ ΠΟΡΩΔΩΝ ΙΚΡΙΩΜΑΤΩΝ**

ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Ανδρέας Ανδρεόπουλος, Καθηγητής ΕΜΠ

Πετρούλα Ταραντίλη, Αναπλ. Καθηγήτρια ΕΜΠ (επιβλέπουσα)

Στυλιανός Χαμηλάκης, Αναπλ. Καθηγητής ΕΜΠ

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Τεχνολογίας Πολυμερών της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου κατά το ακαδημαϊκό έτος 2013-2014, με τίτλο «Μελέτη υβριδικών συστημάτων πολύ(L-γαλακτικού οξέος) για την παρασκευή τρισδιάστατων πορωδών ικριωμάτων». Η παρούσα διπλωματική δε θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί δίχως τη συνεισφορά μιας σειράς προσώπων τα οποία συνεισέφεραν καταλυτικά στην εκπόνησή της.

Ως εκ τούτου, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά:

Την κ. Ταραντίλη Πετρούλα, Αναπλ. Καθηγήτρια της Σχολής Χημικών Μηχανικών ΕΜΠ, για την ανάθεση του θέματος, τη διαρκή καθοδήγηση και τις πολύτιμες συμβουλές της στη διεξαγωγή των πειραμάτων και τη συγγραφή του κειμένου της διπλωματικής εργασίας.

Τον κ. Ζηνέλη Σπύρο, Επίκ. Καθηγητή της Οδοντιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, για τη χρήση του μικροσκοπίου, τους υποψήφιους διδάκτορες Νίκο Χαμάκο της Σχολής Χημικών Μηχανικών ΕΜΠ (υπό την επίβλεψη του Επίκ. Καθηγητή Παπαθανασίου Αθανάσιου) για τη συμβολή του στη μελέτη της γωνίας επαφής, Μιχάλη Δελαγραμμάτικα της Σχολής Χημικών Μηχανικών ΕΜΠ (υπό την επίβλεψη της Καθηγήτριας Βασιλείου Παναγιώτας) για τη χρήση οπτικού μικροσκοπίου και τον Παναγιώτη Γεωργιόπουλο (υπό την επίβλεψη της Καθηγήτριας Κοντού Ευαγγελίας) της Σχολής Εφαρμοσμένων Μαθηματικών & Φυσικών Επιστημών ΕΜΠ για τη διεξαγωγή της δοκιμής εφελκυσμού.

Την υποψήφιο διδάκτορα του εργαστηρίου Τεχνολογίας Πολυμερών, Μαριάννα Τριάντου και τον Δρ. Δημήτρη Κορρέ, ΕΔΙΠ, για τη βοήθειά τους σε όλη την πορεία της εργασίας, όπως και όλα τα μέλη του Εργαστηρίου Τεχνολογίας Πολυμερών για τη δημιουργία φιλικού και ευχάριστου κλίματος συνεργασίας.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την κατανόηση, την υπομονή και τη στήριξη που μου παρείχαν όλο αυτό το διάστημα.

Παπαγεωργίου Παναγιώτα,

Αθήνα, 2014.

Περίληψη

Σκοπό της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτελεί η μελέτη υβριδικών συστημάτων του πολυ(L-γαλακτικού οξέος) (PLLA) για την παρασκευή τρισδιάστατων πορώδων ικριωμάτων που θα επιτρέψει την επιτυχή χρήση τους στον τομέα της μηχανικής των ιστών. Συγκεκριμένα μέσω της τεχνικής διαλύματος παρασκευάστηκαν σύνθετα βιοενεργού γυαλιού (BG)/PLLA, αλλά και μίγματα πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG)/PLLA. Κατόπιν πραγματοποιήθηκε η τεχνική της έκπλυσης άλατος με σκοπό τη δημιουργία πορώδους δομής στα παραπάνω υβριδικά συστήματα.

Κατά την προηγούμενη δεκαετία το ενδιαφέρον των ερευνητών επικεντρώθηκε ιδιαίτερα στα βιοαποδομήσιμα και βιοσυμβατά πολυμερή, τόσο λόγω της δυνατότητας χρησιμοποίησης αυτών σε βιοϊατρικές εφαρμογές, όσο και λόγω των περιβαλλοντικών πλεονεκτημάτων τα οποία αυτά παρουσιάζουν. Ένα από τα πολυμερή που ανήκουν στην παραπάνω κατηγορία είναι το πολυ(γαλακτικό οξύ) (PLA), το οποίο έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον κυρίως λόγω της προέλευσής του από ανανεώσιμες πηγές, της βιοαποικοδομησιμότητας και βιοσυμβατότητάς του, των ανώτερων θερμομηχανικών του ιδιοτήτων και της διαφάνειας που παρουσιάζει. Ωστόσο, το πολυμερές αυτό παρουσιάζει και ορισμένα μειονεκτήματα όπως η χαμηλή ανθεκτικότητα, ο χαμηλός ρυθμός αποδόμησης και η υδροφοβικότητα.

Έναν από τους προτεινόμενους τρόπους τροποποίησης των ιδιοτήτων που συναντάται τελευταία στη βιβλιογραφία σε βιοϊατρικές εφαρμογές αποτελεί η ανάμιξη του PLA με ανόργανα μέσα ενίσχυσης, όπως για παράδειγμα με βιοενεργά γυαλιά. Η σύσταση του μέσου αυτού ενεργοποιεί μηχανισμούς που βελτιώνουν περαιτέρω τη βιοσυμβατότητα του πολυμερούς στο οποίο ενσωματώνονται.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία παρασκευάστηκαν σύνθετα BG/PLLA με περιεκτικότητα σε BG 10, 20, 30 και 50% w/w, μίγματα PEG/PLLA με περιεκτικότητα σε PEG 20, 30 και 50% w/w, όπως και μίγμα BG/PEG/PLLA με περιεκτικότητα σε PEG 30% w/w και σε BG 30 phr. Για την παρασκευή των παραπάνω δοκιμίων χρησιμοποιήθηκε η τεχνική διαλύματος, όπου εκτός από μηχανική ανάδευση, πραγματοποιήθηκε και κατεργασία με υπερήχους για περαιτέρω διασπορά του μέσου ενίσχυσης μέσα στην πολυμερική μήτρα. Για τη δημιουργία ικριωμάτων με τρισδιάστατη πορώδη δομή, δοκιμάστηκε η τεχνική της έκπλυσης άλατος σε δοκίμιο NaCl - BG/PLLA με

περιεκτικότητα σε BG 30% w/w και σε NaCl 100 phr, όπως και σε δοκίμιο NaCl - PEG/PLLA με περιεκτικότητα σε PEG 30% w/w και σε NaCl 100 phr. Επιπλέον, εξετάστηκε η απομάκρυνση του υδατοδιαλυτού πολυμερούς PEG από μίγμα PEG/PLLA.

Ο χαρακτηρισμός των παραπάνω δοκιμίων πραγματοποιήθηκε αρχικά εξετάζοντας τη γωνία επαφής (CA) ως ένδειξη του υδρόφοβου ή υδρόφιλου χαρακτήρα, ενώ τα θερμικά τους χαρακτηριστικά μελετήθηκαν με τη χρήση διαφορικής θερμιδομετρίας σάρωσης (DSC) και θερμοβαρυστρικής ανάλυσης (TGA). Ακολούθησε εκτίμηση των μηχανικών ιδιοτήτων με δοκιμή εφελκυσμού (tensile test) και με τη χρήση σκληρομέτρου μετρήθηκε η σκληρότητα κατά Shore D. Σε τελική φάση παρατηρήθηκε το πορώδες με τη χρήση οπτικού μικροσκοπίου.

Τα αποτελέσματα της μελέτης της γωνίας επαφής έδειξαν ότι το PLLA αποτελεί ένα σχετικά υδρόφοβο υλικό και η ενσωμάτωση σε αυτό τόσο του βιοενεργού γυαλιού, όσο και της πολυαιθυλενογλυκόλης μειώνουν τη γωνία επαφής αυξάνοντας τον υδρόφιλο χαρακτήρα της επιφάνειας των δοκιμίων. Η μικρότερη γωνία επαφής καταγράφεται με την εισαγωγή βιοδραστικού γυαλιού στο μίγμα PEG/PLLA, προσδίδοντας καλύτερες υδρόφιλες ιδιότητες στο δοκίμιο.

Η μέθοδος DSC έδειξε ότι το PLLA αποτελεί ένα ημικρυσταλλικό πολυμερές και η εισαγωγή βιοδραστικού γυαλιού δεν επηρεάζει το σημείο τήξης του PLLA, ωστόσο επιφέρει μείωση στο σημείο υαλώδους μετάπτωσης, ενώ σε συνδυασμό με τη θερμική καταπόνηση του πολυμερούς παρεμποδίζει τη διαδικασία ανακρυστάλλωσής του κατά την ψύξη που ακολουθεί μετά την πρώτη θέρμανση. Τα γραφήματα DSC για τα μίγματα PEG/PLLA παρουσίασαν δύο κορυφές, τόσο κατά τη θέρμανση όσο και κατά την ψύξη, μία που αντιστοιχεί στην PEG και η άλλη στο PLLA. Σημαντική είναι η παρατήρηση ότι κατά τη φάση της ψύξης παρατηρείται μείωση στις θερμοκρασίες κρυστάλλωσης και των δύο φάσεων, γεγονός που ερμηνεύεται από το ότι η παρουσία της μίας φάσης λειτουργεί παρεμποδιστικά στο μηχανισμό κρυστάλλωσης του άλλου πολυμερούς. Η ενσωμάτωση του βιοδραστικού γυαλιού στο μίγμα PEG/PLLA λειτούργησε για ακόμα μια φορά ανασταλτικά στην ανάπτυξη κρυσταλλικότητας των εξεταζομένων πολυμερών.

Από τη θερμοβαρυστρική ανάλυση, διαπιστώθηκε ότι η παρουσία βιοδραστικού γυαλιού οδηγεί σε μείωση της θερμοκρασίας έναρξης αποδόμησης και σε αύξηση του υπολείμματος. Το βιοδραστικό γυαλί λειτουργεί καταλυτικά στην τυχαία σχάση των

πολυμερικών αλυσίδων με συνέπεια τη μείωση του μοριακού βάρους του πολυμερούς που το καθιστά λιγότερο σταθερό κατά τη θερμική αποδόμηση. Επίσης η ενσωμάτωση του βιοδραστικού γυαλιού σε μήτρα PEG/PLLA ενώ δε φαίνεται να επηρεάζει τη θερμική αποδόμηση της φάσης της PEG, επιφέρει σημαντική υποβάθμιση και μετατοπίζει τη θερμική αποδόμηση σε χαμηλότερες θερμοκρασίες για τη φάση του PLLA ενεργοποιώντας και εδώ μηχανισμούς μείωσης του μοριακού βάρους του πολυμερούς.

Τα αποτελέσματα της δοκιμής εφελκυσμού έδειξαν ότι το PLLA που παρασκευάστηκε με τη μέθοδο διαλύματος αποτελεί ένα πλαστικό υλικό με μεγάλη παραμόρφωση. Η εισαγωγή βιοδραστικού γυαλιού καθιστά τα δοκίμια ψαθυρά με μικρές παραμορφώσεις, αυξάνει το μέτρο ελαστικότητας των συνθέτων σε σχέση με το καθαρό PLLA, οι τιμές του όμως μειώνονται με την αύξηση της περιεκτικότητας στο μέσο αυτό. Επίσης αύξηση παρουσιάζουν οι τάσεις στο όριο διαρροής και στη θραύση για περιεκτικότητες 10 και 20% w/w σε BG, ενώ για τις μεγαλύτερες περιεκτικότητες επέρχεται μείωση. Η ενσωμάτωση της PEG επιφέρει σημαντική μείωση της τάσης διαρροής, της τάσης θραύσης και του μέτρου ελαστικότητας. Επίσης με την αύξηση της περιεκτικότητας σε PEG μειώνεται και η παραμόρφωση των συνθέτων του PLLA στη θραύση.

Τέλος από την εξέταση της μορφολογίας της επιφάνειας των συνθέτων με οπτικό μικροσκόπιο, παρατηρήθηκε εμφανής διαφορά ως προς τη μορφολογία μεταξύ της πάνω και της κάτω επιφάνειας των δοκιμίων, τα οποία παρασκευάστηκαν με τεχνική διαλύματος. Η πάνω ελεύθερη επιφάνεια παρουσιάζει φλυκταινώδη μορφολογία, λόγω της εξάτμισης του διαλύτη, ενώ η κάτω επιφάνεια είναι αρκετά λεία γεγονός που οφείλεται στην άμεση επαφή του πολυμερούς με τη μήτρα μορφοποίησης των μεμβρανών. Φαινόμενα εναπόθεσης λόγω βαρύτητας τόσο του άλατος για τα δοκίμια NaCl/PLLA, όπως και του βιοδραστικού γυαλιού για τα δείγματα NaCl – BG/PLLA επηρεάζουν τη μορφολογία της επιφάνειας αυτής. Όσον αφορά τη δημιουργία πορώδους, αυτή δεν είναι αισθητά εμφανής για τα δοκίμια, παρά μόνο για την κάτω επιφάνεια. Συγκεκριμένα μετά την εμβάπτιση παρατηρούνται λιγότερα εξογκώματα και δημιουργία επιφανειακών πόρων, ως αποτέλεσμα της έκπλυσης άλατος. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε η επιθυμητή τρισδιάστατη πορώδης δομή στο πολυμερές, η οποία εκτιμάται ότι θα επιτευχθεί με περαιτέρω έρευνα των συνθηκών απομάκρυνσης του πορογενούς μέσου.

Abstract

The key objectives of the present thesis were the fabrication of composite bioactive glass/poly(L-lactic acid) and polyethylene glycol/poly(L-lactic acid) mixtures as well as the construction of 3D porous scaffolds by salt leaching technique for tissue engineering. The samples were prepared by solvent casting technique with ratios of 0/100, 10/90, 20/80, 30/70 and 50/50 BG/PLLA, and 0/100, 20/80, 30/70, 50/50 PEG/PLLA. The above samples were characterized by contact angle measurement, DSC, TGA, tensile test and hardness measurement. The examination of porosity was studied by microscope.

PLLA proved to be a hydrophobic material and the incorporation of bioactive glass and polyethylene glycol provided a hydrophilic character decreasing the contact angle. By DSC analysis it was noticed that bioactive glass decreases the T_g of PLLA and prevents the crystallization of it, while PEG/PLLA graphics give two peaks, one that represents PEG and the other one PLLA respectively. The incorporation of PEG decreases both of crystallization temperatures and the further introduction of BG prevents the crystallization both of polymers.

TG analysis showed that BG decreases T_{onset} and increases the residue. This behavior is attributed to bioglass particles that catalyze polymer random chain scission and subsequently the molecular weight of the polymer continuously decreases with negligible change in polymer mass making PLLA less stable during thermal degradation. This same affect is noticeable to BG – PEG/PLLA samples for PLLA, while there is no effect for PEG.

Tensile test showed that PLLA is a plastic material and the introduction of BG decreased strength at break and Young modulus. The same behavior was noticed for PEG. With the examination of hardness it was noticed that BG improves it.

Finally, microscope fotos didn't showed a 3D interconnected porous structure, but some craters at the bottom side of the scaffolds.

Πίνακας περιεχομένων

	Σελ.
Ευχαριστίες.....	i
Περίληψη.....	ii
Abstract.....	v
Πίνακας περιεχομένων.....	vi
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΠΟΛΥ(ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ).....	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
1.4.2.1. Μηχανισμός πολυσυμπύκνωσης.....	10
1.4.2.2. Μεταπολυμερισμός.....	12
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.....	31
1.7. Εφαρμογές πολυ(γαλακτικού οξέος).....	32
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 1^{ου} ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ.....	35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΚΕΡΑΜΙΚΑ ΚΑΙ ΒΙΟΕΝΕΡΓΑ ΓΥΑΛΙΑ.....	37
2.1. Κεραμικά.....	37

2.1.1. Γενικά.....	37
2.1.2. Κεραμικά του φωσφορικού ασβεστίου.....	38
2.2. Βιοενεργά γυαλιά.....	39
2.2.1. Εισαγωγή.....	39
2.2.2. Δομή γυαλιού.....	41
2.2.3. Σύσταση και βιοενεργότητα.....	42
2.2.4. Μηχανικές ιδιότητες.....	44
2.2.5. Μέθοδοι παρασκευής.....	45
2.3. Υδροξυαπατίτης.....	50
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 2^{ου} ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ.....	52
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΟΛΥΜΕΡΙΚΑ ΝΑΝΟΣΥΝΘΕΤΑ.....	53
3.1. Εισαγωγή.....	53
3.2. Νανοτεχνολογία και νανοσύνθετα.....	54
3.2.1. Γενικά.....	54
3.2.2. Νανοσύνθετα βιοαποδομήσιμων πολυμερών με βιοενεργά μέσα ενίσχυσης.....	55
3.2.2.1. Γενικά χαρακτηριστικά βιοδραστικών νανοσυνθέτων.....	55
3.2.2.2. Πρόσφατη πρόοδος.....	56
3.2.3. Νανοσύνθετα πολύ(γαλακτικού οξέος)/βιοενεργού γυαλιού.....	56
3.3. Βιοϊατρικές εφαρμογές νανοσυνθέτων.....	58
3.3.1. Νανοδομημένα υλικά ως κριώματα στη μηχανική των ιστών.....	58
3.3.1.1. Απορροφήσιμα πολυμερή.....	58
3.3.1.2. Σύνθετα υλικά με βιοενεργά μέσα ενίσχυσης ως κριώματα στη μηχανική ιστών.....	60
3.3.1.3. Στρατηγική ανάπτυξης σύνθετων υλικών.....	61
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 3^{ου} ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ.....	65
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ.....	66
4.1. Εισαγωγή.....	66
4.2. Πρώτες ύλες.....	67
4.2.1. Πολυ-L-γαλακτικό οξύ (Poly-L-lactide, PLLA).....	67
4.2.2. Βιοενεργό γυαλί (Bioactive Glass, BG).....	68
4.2.3. Πολυαιθυλενογλυκόλη (Polyethylene glycol, PEG).....	69
4.2.4. 1,2 – Διγλωρομεθάνιο.....	69
4.3. Παρασκευή υβριδικών συστημάτων PLLA.....	70
4.4. Μέθοδοι χαρακτηρισμού.....	72

4.4.1. Μελέτη γωνίας επαφής (Contact angle, CA).....	72
4.4.1.1. Γενικά.....	72
4.4.1.2. Πειραματική διαδικασία.....	72
4.4.2. Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (Differential Scanning Calorimetry, DSC).....	73
4.4.2.1. Εισαγωγή.....	73
4.4.2.2. Αρχή της μεθόδου.....	74
4.4.2.3. Καμπύλες DSC.....	75
4.4.2.4. Πειραματική διαδικασία.....	76
4.4.3. Θερμοβαρυνμετρική ανάλυση (Thermogravimetric Analysis, TGA).....	77
4.4.3.1. Εισαγωγή.....	77
4.4.3.2. Αρχή της μεθόδου.....	77
4.4.3.3. Οργανολογία.....	78
4.4.3.4. Θερμογραφήματα και επεξεργασία των μετρήσεων στην TG ανάλυση.....	79
4.4.3.5. Πειραματικές παράμετροι θερμοβαρυνμετρικής ανάλυσης.....	80
4.4.3.6. Εφαρμογές.....	84
4.4.3.7. Πειραματική διαδικασία.....	85
4.4.4. Δοκιμή Εφελκυσμού (Tensile Test).....	85
4.4.4.1. Εισαγωγή.....	85
4.4.4.2. Αρχή της μεθόδου.....	86
4.4.4.3. Διάγραμμα τάσης – παραμόρφωσης.....	86
4.4.4.4. Πειραματική διαδικασία.....	88
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 4^{ου} ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ.....	90

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΔΟΚΙΜΙΩΝ PLLA.....91

5.1. Γωνία επαφής (CA).....	91
5.1.1. Σύνθετα BG/PLLA.....	91
5.1.2. Μίγματα PEG/PLLA.....	93
5.2. Διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης (DSC).....	94
5.2.1. Σύνθετα BG/PLLA.....	94
5.2.2. Μίγματα PEG/PLLA.....	97
5.3. Θερμοβαρυνμετρική ανάλυση (TGA).....	103
5.3.1. Σύνθετα BG/PLLA.....	103
5.3.2. Μίγματα PEG/PLLA.....	105
5.4. Δοκιμή εφελκυσμού (Tensile test).....	108
5.4.1. Σύνθετα BG/PLLA.....	108
5.4.2. Μίγματα PEG/PLLA.....	110
5.5. Σκληρότητα κατά Shore.....	112

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 5^{ου} ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ.....113

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΜΕΛΕΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΠΟΡΩΔΟΥΣ ΔΟΜΗΣ.....114

6.1. Εισαγωγή.....114

6.1.1. Σύνθετα ΒG/PLLA.....117

6.1.2. Μίγματα PEG/PLLA.....122

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 6^{ου} ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ.....131

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....132

Παράρτημα.....137

Διαγράμματα εφελκυσμού.....137

Κατάλογος σχημάτων.....144

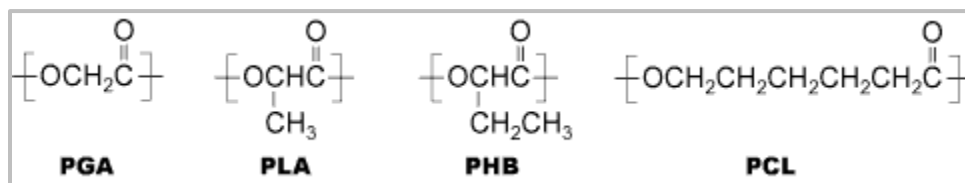
Κατάλογος πινάκων.....147

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΠΟΛΥ(ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ)

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

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 απορριμμάτων 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]



Σχήμα 1.1: Δομικές μονάδες ορισμένων βιοαποικοδομήσιμων πολυμερών^[2]

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

- ✓ **Φιλικότητα ως προς το περιβάλλον.** Εκτός του ότι προέρχεται από ανανεώσιμες πρώτες ύλες (π.χ. καλαμπόκι, στάρι ή ρύζι), το πολυ(γαλακτικό οξύ) είναι βιοαποικοδομήσιμο και ανακυκλώσιμο. Επιπλέον, η παραγωγή του καταναλώνει CO₂. Τα χαρακτηριστικά αυτά καθιστούν το πολυ(γαλακτικό οξύ) ένα ελκυστικό βιοπολυμερές.
- ✓ **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.
- ✓ **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.
- ✓ **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:

- * **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

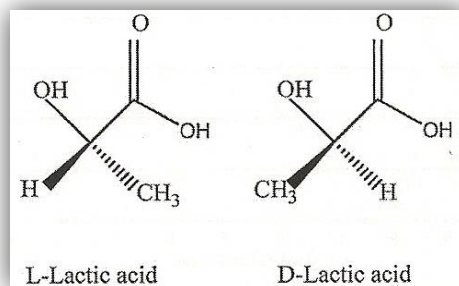
απαιτείται πλαστική παραμόρφωση σε υψηλότερες τάσεις (π.χ. βίδες και πλάκες αφομοίωσης θραύσης).

- * *Χαμηλός ρυθμός αποδόμησης.* Το πολυ(γαλακτικό οξύ) αποδομείται μέσω της υδρόλυσης των εστερικών ομάδων του μοριακού του σκελετού, ενώ ο ρυθμός αποδόμησης 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.
- * *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.
- * *Απουσία δραστικών ομάδων πλευρικών αλύσεων.* Το PLA είναι χημικά αδρανές χωρίς δραστικές ομάδες πλευρικών αλύσεων, γεγονός που καθιστά αναγκαία την επιφανειακή του τροποποίηση. ^[3]

1.2. ΓΑΛΑΚΤΙΚΟ ΟΞΥ

Το γαλακτικό οξύ ή 2-υδροξυ-προπανικό οξύ, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$, αποτελεί 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 CO_2 και απομακρύνεται από τον οργανισμό μέσω του κύκλου του Krebs.

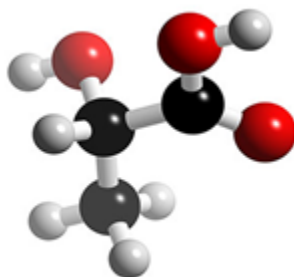
Το γαλακτικό οξύ αποτελεί ένα οπτικά ενεργό μόριο, καθώς περιέχει ένα ασύμμετρο άτομο άνθρακα και κατά συνέπεια, παρουσιάζει δύο οπτικά ισομερή. Τόσο το δεξιόστροφο D-, όσο και το αριστερόστροφο L-γαλακτικό οξύ, με σημείο τήξεως 53°C , βρίσκονται στη φύση ως συστατικά π.χ. του τυριού, του βουτυρογάλακτος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



Σχήμα 1.2: D και L μορφές του γαλακτικού οξέος ^[3]

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 – OH και COOH προσφέρει τη δυνατότητα ενδομοριακής εστεροποίησης του προς λακτουϋλακτικό οξύ ή και με περαιτέρω οξείδωση προς δилаκτίδιο (κυκλικός διεστέρας). ^[4]



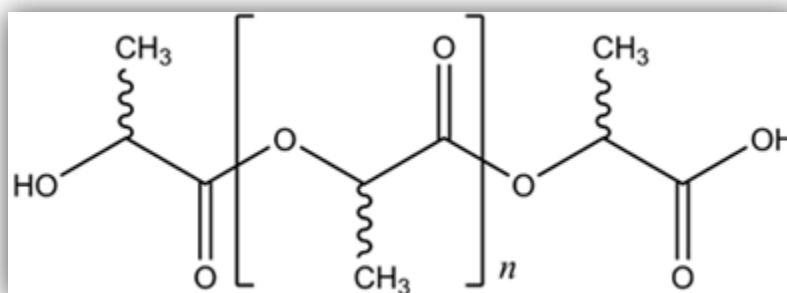
Σχήμα 1.3: Μοριακή δομή γαλακτικού οξέος ^[5]

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 Ag (<1 ppm), Fe (<5 ppm), βαρέα μέταλλα (<5 ppm), χλώριο (<10ppm), θειικά 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. [6] 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. [7]

1.3. ΔΟΜΗ ΠΟΛΥ(ΓΑΛΑΚΤΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ)

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



Σχήμα 1.4: Πολυ(γαλακτικό οξύ) [8]

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).

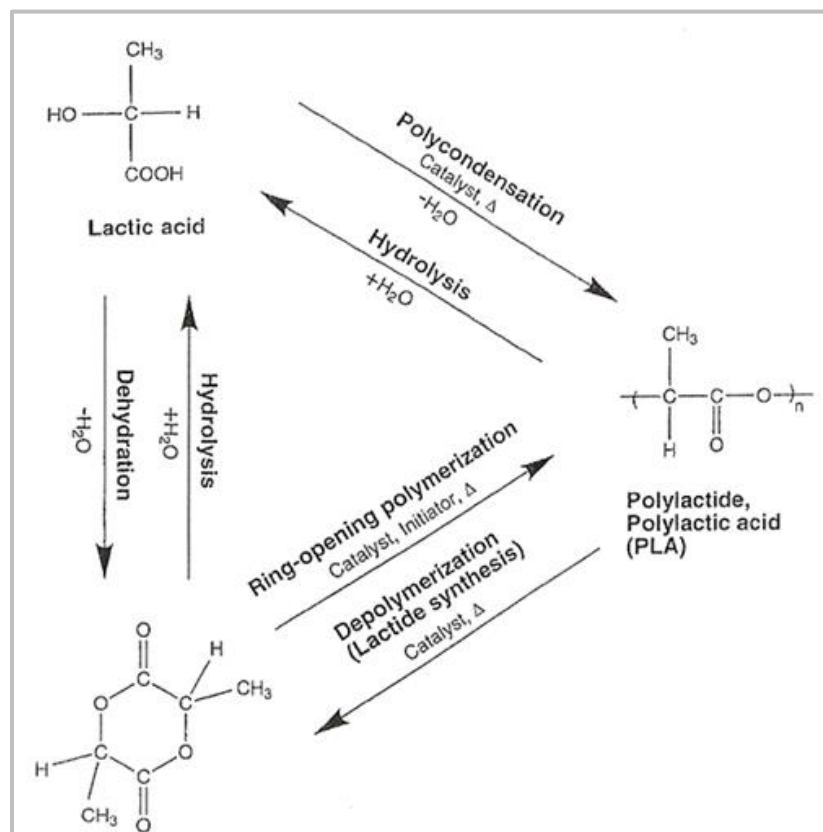
Το 1968, οι de Santis και Kovacs [9] κατέγραψαν την ψευδο-ορθορομβική κρυσταλλική δομή του PLLA. Επιπλέον, οι ερευνητές αυτοί παρατήρησαν τη μερική μετατροπή των κρυστάλλων του πολυμερούς από την α- στην περισσότερο σταθερή β-μορφή, κατά τη δημιουργία ινών PLLA υψηλού μοριακού βάρους. Πρόσφατα, κατέστη

δυνατή η κρυστάλλωση του πολυ(γαλακτικού οξέος) σε γ-μορφή με επιταξική ανάπτυξη σε εξαμεθυλοβενζόλιο. [6]

1.4. ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΠΟΛΥ(ΓΑΛΑΚΤΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ)

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.



Σχήμα 1.5: Μέθοδοι σύνθεσης πολυ(γαλακτικού οξέος) [7]

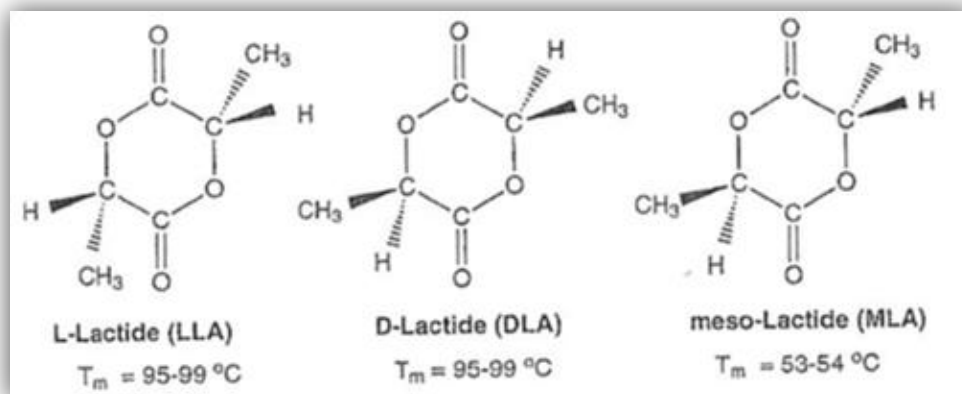
1.4.1. Πολυμερισμός λακτιδίου με διάνοιξη δακτυλίου

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 ($P < 266,6 \text{ Pa}$) 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 1.6: Δομές και σημεία τήξεως των στερεοϊσομερών λακτιδίου ^[7]

Οι κυριότεροι παραγωγοί πολυ(γαλακτικού οξέος) (Cargill Dow, Shimadzu, DuPont) χρησιμοποιούν την τεχνική πολυμερισμού με διάνοιξη δακτυλίου ($T=140-180^\circ\text{C}$, $t=2-5\text{hr}$) με καταλύτη $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, σε συγκέντρωση από 100-1000 ppm, προκειμένου να συνθέσουν PLA μοριακού βάρους μέχρι 10^6 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, το Y, ο Fe, το Al και το Mg. Από τους χρησιμοποιούμενους καταλύτες, οι ενώσεις Sn(II) θεωρούνται οι πιο αποτελεσματικοί. Ο μηχανισμός κατάλυσης του 2-αιθυλοεξανικού Sn(II) περιλαμβάνει ένα προκαταρκτικό στάδιο, στο οποίο μετατρέπεται σε αλκοξειδίο Sn(II) μέσω 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. Παρ'όλα 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 οξείδια Ti (βουτοξειδίο 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, παρ'όλο 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 1.1. ^[6]

1.4.2. Πολυσυμπύκνωση γαλακτικού οξέος

Η πολυσυμπύκνωση του γαλακτικού οξέος παρουσία καταλυτών έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό πολυ(γαλακτικού οξέος) και H₂O 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 10^5 Da, με απόδοση που φτάνει και το 98%.

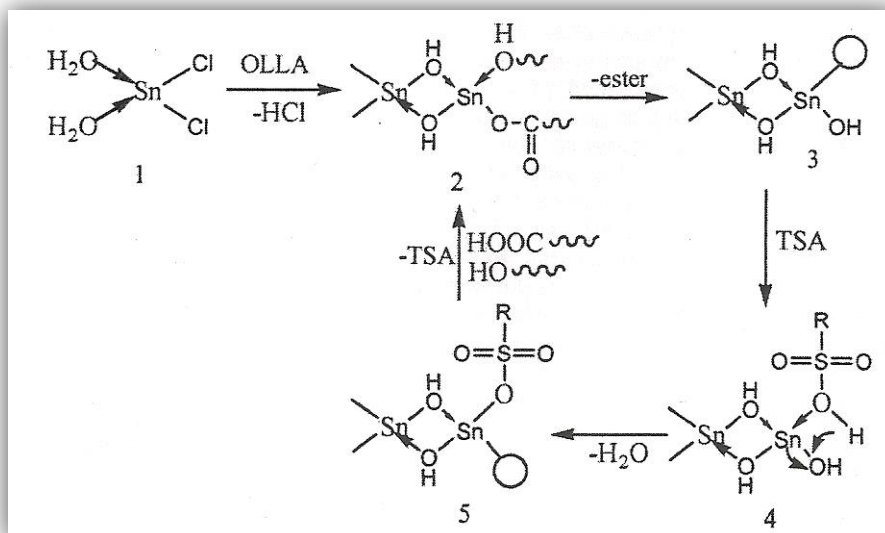
Το PLA που παράγεται μέσω πολυσυμπύκνωσης του γαλακτικού οξέος αποτελείται κυρίως από λακτικές μονάδες. Το πολυμερές αυτού του είδους συντίθεται είτε από τη μία από τις δύο στερεοδομές, είτε από το συνδυασμό τους σε ποικίλες αναλογίες. Ένα από τα κύρια μειονεκτήματα της τεχνικής πολυσυμπύκνωσης αποτελεί 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. διπενταερυθριτόλη), με σκοπό τον έλεγχο της ισορροπίας μεταξύ γαλακτικού οξέος, H_2O και πολυ(γαλακτικού οξέος). Ένα πολυλειτουργικό μέσο διακλαδώσεως οδηγεί στη δημιουργία ενός πολυμερούς σε σχήμα αστεριού. Παρ' όλα 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 μία 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. διόλες 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. [6]

1.4.2.1. Μηχανισμός πολυσυμπύκνωσης

Παρ'όλο 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 SnCl₂•2H₂O. 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 γίνει 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.

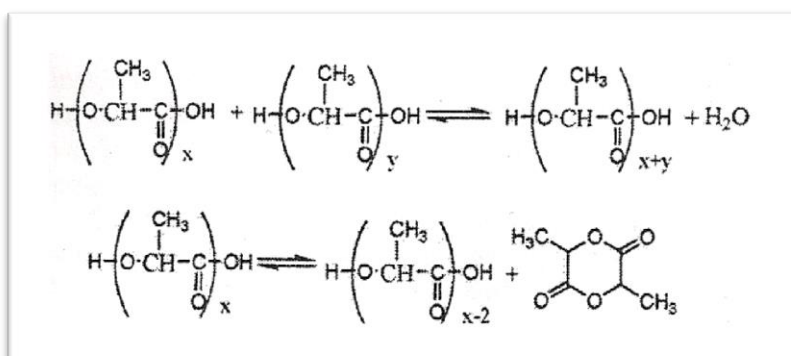


Σχήμα 1.7: Πιθανός μηχανισμός συμπίκνωσης υπό την επίδραση των συστημάτων *Sn(II)* και *Sn(II)*-TSA ^[6]

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. Παρ'όλα 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 10^4 Da, λόγω της μη ευνοϊκής σταθεράς ισορροπίας της αντίδρασης. Επειδή αυτό το χαμηλού μοριακού βάρους πολυμερές είναι εξαιρετικό εύθραυστο 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 ο-διχλωροβενζόλιο και το ο-χλωροτολουόλιο, χρησιμοποιούνται για την απομάκρυνση του H₂O 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 1.8: Αμφίδρομες αντιδράσεις πολυσυμπύκνωσης^[6]

1.4.2.2. 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 μία 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.

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(ε-καπρολακτόνης) 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 στο 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 υπεροξειδίο 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.

Σκλήρυνση λόγω ακτινοβολίας

Το PLLA έχει δεχθεί την επίδραση της ακτινοβολίας δέσμης ηλεκτρονίων, παρουσία πολυλειτουργικών μονομερών, όπως τριαλλυλο-ισοκυανουρικό οξύ (triallyl

isocyanurate), τριμεθαλλυλο-ισοκυανουρικό οξύ (trimethylallyl isocyanurate), τριμεθυλοπροπανο-τριακρυλικό οξύ (trimethylolpropane triacrylate), τριμεθυλοπροπανο-τριμεθακρυλικό 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 ακτινοβόληση 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.

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'ό,τι στο τήγμα ή το διάλυμα. Η πολυσυμπύκνωση στερεάς κατάστασης μειώνει την αλλαγή χρωματισμού και την αποδόμηση, φαινόμενα τα οποία παρατηρούνται στον πολυμερισμό τήγματος.

Παρ'όλο 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. Παρ'όλο που οι κιτρικοί εστέρες, το διμεθυλο-αδιπικό 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 ένας 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 Cargill 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.
[6]

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

Πίνακας 1.1: Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των μεθόδων σύνθεσης PLA [6]

Μέθοδοι	Τεχνικές	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
<u>Πολυμερισμός με διάνοιξη δακτυλίου (ROP)</u>	Πολυμερισμός μάζας, διαλύματος ή αιωρήματος	(i) Η χημεία της αντίδρασης μπορεί να ελεγχθεί με ακρίβεια → παραλαβή πολυμερούς με επιθυμητές ιδιότητες. (ii) Εύρος M_w από 2×10^4 έως $6,8 \times 10^5$ Da.	(i) Υψηλότερο κόστος παραγωγής λόγω πολύπλοκης διαδικασίας εξευγενισμού του λακτιδίου. (ii) Αξεοτροπική απόσταξη χρησιμοποιούμενου διαλύτη. (iii) Το υψηλό κόστος αποτρέπει την εφαρμογή ως πολυμερές ευρείας κατανάλωσης.
<u>Πολυσυμπύκνωση (PC)</u>	Πολυσυμπύκνωση μάζας, διαλύματος ή τήγματος	(i) Δυνατότητα επίτευξης υψηλού M_w . (ii) Χαμηλότερο κόστος παραγωγής.	(i) Δύσκολη η πλήρης απομάκρυνση του διαλύτη από το τελικό προϊόν. (ii) Κατώτερες μηχανικές ιδιότητες. (iii) Ανταγωνιστική αντίδραση σχηματισμού λακτιδίου και ταυτόχρονη αποδόμηση σε υψηλή θερμοκρασία. (iv) Δυσκολία μετατόπισης της ισορροπίας αφυδατώσεως προς την κατεύθυνση εστεροποίησης. (v) Η χρήση των διαλυτών δημιουργεί δυσκολίες στον έλεγχο της διεργασίας, οδηγώντας σε PLLA υψηλού κόστους. (vi) Αδυναμία σύνθεσης

			<p>PLLA με ικανοποιητικά υψηλό μοριακό βάρος.</p> <p>(vii) Απότομη αύξηση ιξώδους τήγματος.</p> <p>(viii) Παραπροϊόντα.</p>
<p><u>Μετα- πολυσυμπύκνωση (post PC)</u></p>	<p>Επεξεργασία σε κατάσταση τήγματος, Πολυσυμπύκνωση στερεάς κατάστασης, Σκλήρυνση με ακτινοβολία</p>	<p>(i) Δυνατότητα επίτευξης υψηλού M_w.</p> <p>(ii) Απλή διεργασία.</p> <p>(iii) Χαμηλό κόστος επένδυσης.</p> <p>(iv) Χαμηλό κόστος λειτουργίας.</p> <p>(v) Εύκολος χειρισμός.</p> <p>(vi) Μη πραγματοποίηση παράπλευρων αντιδράσεων → παραγωγή πολυμερών υψηλής καθαρότητας.</p> <p>(vii) Η δημιουργία διασταυρώσεων αυξάνει τη θερμική αντοχή.</p> <p>(viii) Απαίτηση λιγότερης ενέργειας.</p>	<p>(i) Πιθανότητα απαίτησης εξωτερικού μέσου (π.χ. καταλύτης ανθεκτικός σε νερό, μοριακό κόσκινο).</p> <p>(ii) Εξευγενισμός λακτιδίου.</p> <p>(iii) Χαμηλός ρυθμός αντίδρασης.</p> <p>(iv) Προβλήματα επεξεργασίας στερεών σωματιδίων λόγω πυροσυσσωμάτωσης.</p>

1.5. ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΠΟΛΥ(ΓΑΛΑΚΤΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ)

Οι θερμικές και μηχανικές ιδιότητες του πολυ(γαλακτικού οξέος), καθώς και η βιοαποδόμησή 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, δεν διαφέρουν σημαντικά από εκείνες των πολυμερών που λαμβάνονται μέσω πολυμερισμού του λακτιδίου. ^[6]

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 αντανακλούν 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 και D,L-PLA ^[6]

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. ^[6]

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°C και T_m=180°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 (ΔH_m) για το καθαρά εναντιομερές, ολοκρυσταλλικό PLA αντιστοιχεί στην τιμή των 93 J/g, παρ'όλο 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 προΐστορία 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 κρυσταλλώσεως απαιτείται οπτική καθαρότητα τουλάχιστον 72-75%, που αντιστοιχεί σε 30 περίπου ισοτακτικές λακτικές μονάδες. Παρ'όλα αυτά, οι Sarasua et al. ^[11] κατέστησαν δυνατή την κρυστάλλωση ενός πολυ(λακτιδίου) οπτικής καθαρότητας 43% με τη χρησιμοποίηση αλατούχου Al-OCH₃ ως καταλύτη έναρξης πολυμερισμού. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στο σχηματισμό ισοτακτικών αλληλουχιών μεγάλου μήκους. Επιπλέον, κατέγραψαν την εμφάνιση σημείου τήξεως στους 99°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 των T_g , T_m και ΔH_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 τριμεθυλο-ανθρακικό οξύ, καθώς και με την προσθήκη μέσω διασταυρώσεως και πλαστικοποιητών. ^[6]

Πίνακας 1.3: Θερμικές ιδιότητες PLLA ανάλογα με το μοριακό του βάρος ^[6]

M_v	T_m (°C)	ΔH_m (J/g)	T_g (°C)	ΔC_p (J g ⁻¹ K ⁻¹)
5.300	156	61	55	0,60
20.000	174	68	59	0,54
691.000	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, εφαπτομένη 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 PLLA 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 ^[6]

Υλικό	c-PLLA	a-PLLA	XLPE
Ειδική αντίσταση όγκου (Ω·cm)	55 x 10 ¹⁶	49 x 10 ¹⁶	46 x 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 στο PLLA, αυτό παρουσιάζει μικρότερη διηλεκτρική σταθερά, με τιμή περίπου ίση με 3,0. ^[6]

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 διάνοιξη 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 50×10^3 σε 10^5 Da. Μια περαιτέρω αύξηση του μοριακού βάρους στην τιμή των 3×10^5 Da δεν επηρεάζει τις ιδιότητες του τελικού προϊόντος. Τα μελετώμενα βιοϋλικά, όμως, παρουσιάζουν διαφορετικό ποσοστό κρυσταλλικότητας, γεγονός το οποίο επιδρά στις ιδιότητές τους. Οι Grijpma 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 kJ/m^2 , όταν το συμπολυμερές παρουσίασε ενθαλπία τήξεως ίση με 60 J/g , που αντιστοιχούσε σε ποσοστό κρυσταλλικότητας 65%. Επιπλέον, παρατηρήθηκε χαμηλός βαθμός εμπλοκών των αλύσεων στο υψηλά κρυσταλλικό πολυμερές. Με μείωση της κρυσταλλικότητας του PLA η πυκνότητα των εμπλοκών αυτών αυξήθηκε, παρ'όλο 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, παρ'όλο 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) (PDLA), 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%. [6]

Πίνακας 1.5: Μηχανικές ιδιότητες PLA (όπου μ.δ. μη διαθέσιμα στοιχεία) [6]

Πολυμερές	T _g (°C)	T _m (°C)	Αντοχή σε εφελκυσμό (MPa)	Μέτρο ελαστικότητας σε εφελκυσμό (MPa)	Μέτρο ελαστικότητας σε κάμψη (MPa)	Επιμήκυνση	
						Από- δοση (%)	Θραύση (%)
L-PLA (MB:50.000)	54	170	28	1.200	1.400	3,7	6,0
L-PLA (MB:100.000)	58	159	50	2.700	3.000	2,6	3,3
L-PLA (MB:300.000)	59	178	48	3.000	3.250	1,8	2,0
D,L-PLA (MB:20.000)	50	-	μ.δ.	μ.δ.	μ.δ.	μ.δ	μ.δ.
D,L-PLA (MB:107.000)	51	-	29	1.900	1.950	4,0	6,0
D,L-PLA (MB:550.000)	53	-	35	2.400	2.350	3,5	5,0

1.6. ΑΠΟΔΟΜΗΣΗ ΠΟΛΥ(ΓΑΛΑΚΤΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ)

1.6.1. Θερμική αποδόμηση

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

$$\frac{1}{DP} = \frac{1}{DP_0} + k_D t \quad (1.1)$$

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 $k_D t \ll 1$.

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:

$$\frac{1}{(n_{o,t})^a} = \frac{1}{(n_o)^a} + k_D t \quad (1.2)$$

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. Παρ'όλα 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 τη χρήση οξέος του διαλυμένου PLLA.

Η προσθήκη, επίσης, τρι-βουτυλοϋπεροξειδίου του βενζολίου στο πολυμερές μειώνει δραστικά το ιξώδες τήγματος. Παρ'όλα 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 του πολυμερούς.^[6]

1.6.2. Αποδόμηση λόγω ακτινοβολίας

Το μοριακό βάρος του πολυ(γαλακτικού οξέος) μειώνεται ταχύτατα με αύξηση του ποσοστού της λαμβανόμενης ακτινοβολίας. Παρ'όλα 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 Gupta et al. ^[14], μελετώντας την επίδραση των ακτίνων γ σε πολυ(γαλακτικό οξύ), το οποίο είχε παραχθεί μέσω πολυμερισμού διαλύματος του γαλακτικού οξέος, διαπίστωσαν τη μείωση τόσο του αριθμού των σχάσεων των αλυσίδων, 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 γ. ^[6]

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 ολιγομερών. Έτσι, ο αριθμός των σχηματιζόμενων ολιγομερών 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 CO₂ και H₂O 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

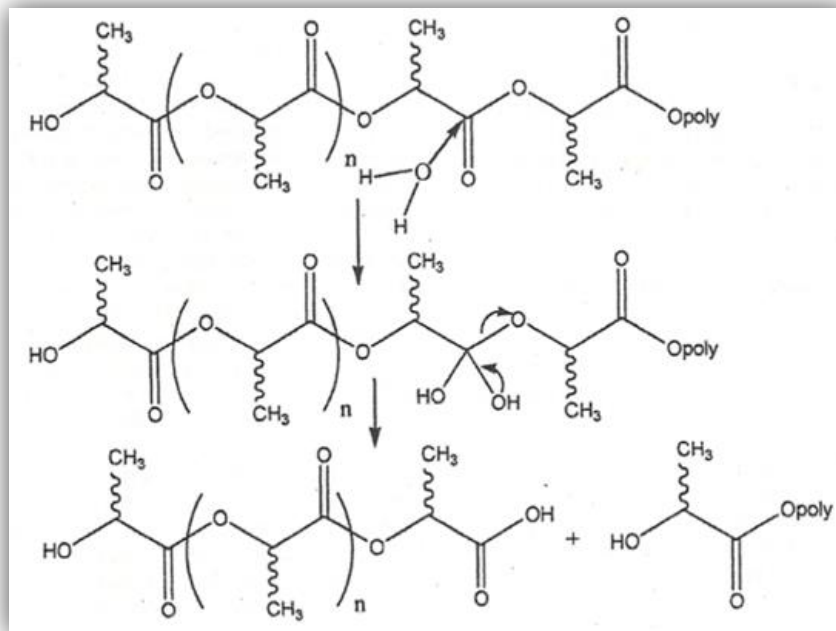
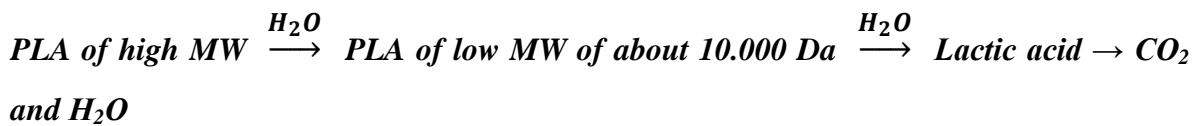
μεγέθους, ο ρυθμός υδρολυτικής αποδόμησης εμφανίζεται μεγαλύτερος στην κύρια μάζα απ'ότι στην επιφάνεια του υλικού, εξαιτίας της αυτοκαταλυτικής επίδρασης των παγιδευμένων στο εσωτερικό της συσκευής καρβοξυλικών ομάδων. Ο παραπάνω ρυθμός εξαρτάται κυρίως από τη θερμοκρασία και την υγρασία του περιβάλλοντος 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 έχει μετατραπεί σε μονομερές. Η υδρόλυση των διαλυτών oligομερών 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. Παρ'όλα 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.λπ. 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 ολιγομερών (βαθμός πολυμερισμού < 10) έχει μελετηθεί μέσω ηλεκτροφόρησης τριχοειδούς, αποδεικνύοντας τον ευνοϊκότερο σχηματισμό του λακτουϋλακτικού 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 ολιγομερών 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 H₂O και CO₂ ως τελικά προϊόντα. Έτσι, μετρώντας κανείς την ποσότητα του CO₂, 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 CO₂ και H₂O:



Σχήμα 1.9: Σταδιακή αποδόμηση PLA^[6]

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.^[6]

1.7. ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΠΟΛΥ(ΓΑΛΑΚΤΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ)

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) ποικίλλουν 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.

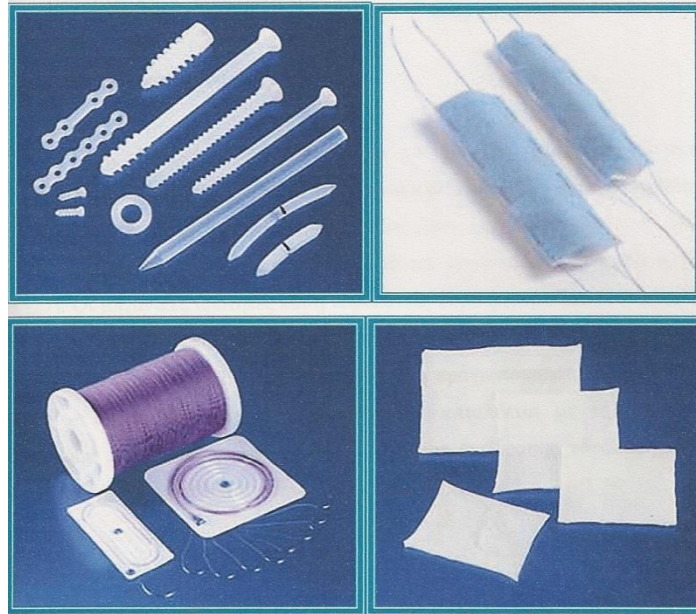
Το πολυ(γαλακτικό οξύ) υψηλού μοριακού βάρους μπορεί να μορφοποιηθεί σε φιλμ ή ίνα. Η δυνατότητα αυτή, καθώς και η ικανότητα του πολυμερούς να υδρολύεται σε γαλακτικό οξύ, το καθιστούν κατάλληλο για χρήση σε χειρουργικά ράμματα και καρδιοαγγειακά εμφυτεύματα.^[18] Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει, επίσης, 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. ^[19] 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. ^[20]

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. ^[20, 21]

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 10^4 , 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. [22, 23]



Σχήμα 1.10: Βιοϊατρικές εφαρμογές PLA

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 1^{ου} ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

1. V.Krikorian, D.J. Pochan, “Poly (L-Lactic Acid)/Layered Silicate Nanocomposite: Fabrication, Characterization and Properties”, *Chemistry of Materials*, vol. 15 (22), pp. 4317-4324, 2003.
2. www.britannica.com/EBchecked/topic/1426103/industrialpolymers/76480/Degrada-ble-polyesters
3. R.M. Rasal, A.V. Janorkar, D.E. Hirt, “Poly (lactic acid) modifications”, *Progress in Polymer Science*, vol. 35, pp. 338-356, 2009.
4. Πρωϊκάκης Κωνσταντίνος, «Χρήση πολυμερών και σύνθετων υλικών για το σχεδιασμό βιοϊατρικών συστημάτων», Διδακτορική Διατριβή, σελ. 11-12, Αθήνα 2003.
5. www.3dchem.com/molecules.asp?.ID=415#
6. T. Maharana, B. Mohanty, Y.S. Negi, “Melt-solid polycondensation of lactic acid and its biodegradability”, *Progress in Polymer Science*, vol. 34, pp. 99-124, 2009.
7. A. Steinbuchel, R.H. Marchessault, “Biopolymers for Medical and Pharmaceutical Applications”, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, vol. 1 (Humic Substances, Polyisoprenoids, Polyesters, and Polysaccharides), chapter 7, pp. 187-216.
8. [www.medicinescomplete.com/mc/excipients/2009/images/ExcPoly-DL-\(Lactic Acid\)C001.png](http://www.medicinescomplete.com/mc/excipients/2009/images/ExcPoly-DL-(Lactic Acid)C001.png)
9. P. De Santis, A.J. Kovacs, “Molecular conformation of poly(s-lactic acid”, *Biopolymers*, vol. 6, pp. 299-306, 1968.
10. S.I. Moon, C.W. Lee, M. Miyamoto, 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 acid)”, *J Polym Sci (Part A: Polym Chem)*, vol. 38, pp. 1673-1679, 2000.
11. J.R. Sarasua, R.E. Prud’homme, M. Wisniewski, A. Le Borgne, N. Spassky, “Crystallization and melting behaviour of polylactides”, *Macromolecules*, vol. 31, pp. 3895-3905, 1998.
12. D.W. Grijpma, A.J. Pennings, “Copolymers of L-lactide: Mechanical properties”, *Macromol Chem Phys*, vol. 195, pp. 1649-1663, 1994.
13. S. Jacobsen, H.G. Fritz, P. Degee, P. Dubois, 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*, vol. 41, pp. 3395-3403, 2000.

14. M.C. Gupta, V.G. Deshmukh, “Radiation effects on poly(lactic acid)”, *Polymer*, vol. 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*, vol. 34, pp. 9-15, 1995.
16. C. Shih, “A graphical method for the determination of the mode of hydrolysis of biodegradable polymers”, *Pharm Res*, vol. 12, pp. 2036-2060, 1995.
17. D. Gilding, A. Reed, “Biodegradable polymers for use in surgery – Poly(glycolic) / poly(lactic acid) homo- and copolymers 1”, *Polymer*, vol. 20, pp. 1459-1464, 1979.
18. R. Kulkarni, K. Pani, C. Neuman, F. Leonard, “Polylactic acid for surgical implants”, *Arch Surg*, vol. 93, pp. 839-843, 1966.
19. K.A. Athanasiou, G.G. Niederauer & C.M. Agrawal, “Sterilization, toxicity, biocompatibility and clinical applications of polylactic acid/polyglycolic acid copolymers”, *Biomaterials*, vol. 17, pp. 93-102, 1996.
20. X. Zhang, P. Wyss, D. Pichora, M. Goosen, “Biodegradable Controlled Antibiotic Release Devices for Osteomyelitis: Optimization of Release Properties”, *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 46, pp. 718-724, 1994.
21. V. Hacyrcy, K. Lewandrowski, J.D. Gresser, D.L. Wise, D.J. Trantolo, “Versatility of biodegradable biopolymers: degradability and an in vivo application”, *Journal of Biotechnology*, vol. 86, pp. 135-150, 2000.
22. M. Boisdron-Celle, P. Menei, J.P. Benoit, “Preparation and characterization of 5-fluorouracil loaded microparticles as biodegradable anticancer drug carriers”, *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 47, pp. 108-114, 1995.
23. E. Alleman, J. Rousseau, N. Brasseur, S.V. Kudrevich, K. Lewis, J.E. van Lier, “Photodynamic therapy of tumours with hexadecafluoro zinc phthalocyanine formulated in PEG coated poly(lactic acid) nanoparticles”, *Int. J. Cancer*, vol. 66, pp. 821-824, 1996.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΚΕΡΑΜΙΚΑ ΚΑΙ ΒΙΟΕΝΕΡΓΑ

ΓΥΑΛΙΑ

2.1. ΚΕΡΑΜΙΚΑ

2.1.1. Γενικά

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 ζιρκόνιας και των κεραμικών του φωσφορικού ασβεστίου στην ορθοπεδική. Τα βασικά πλεονεκτήματα των κεραμικών έναντι των μετάλλων εστιάζονται στην αυξημένη αντίσταση στη διάβρωση, τη 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 βιοϋλικά. 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 ζιρκόνιας 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 κεραμικά αυτά διασπώνται μετά από κάποιο χρονικό διάστημα

παραμονής στο ανθρώπινο σώμα. Σχεδόν όλα τα βιοδιασπώμενα κεραμικά είναι κεραμικά του φωσφορικού ασβεστίου. ^[1]

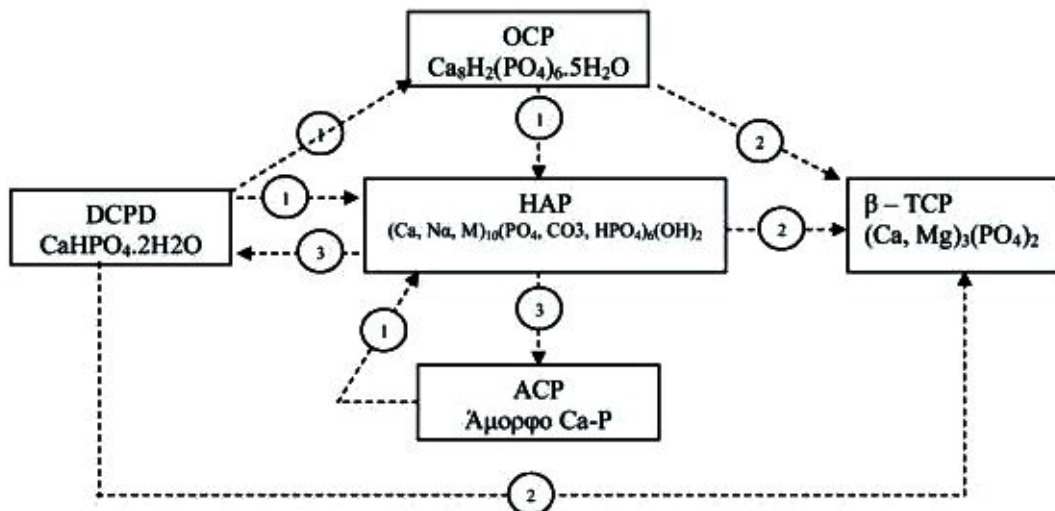
2.1.2. Κεραμικά του φωσφορικού ασβεστίου

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 2.1: Στοιχεία αλάτων του φωσφορικού ασβεστίου που παρουσιάζουν ενδιαφέρον στα βιοϋλικά ^[1]

Ca/P molar ratio	Compound	Formula	Solubility at 25°C, -log(K_s)	Solubility at 37°C, -log(K_s)	pH stability range in aqueous solutions at 25°C
0.5	Monocalcium phosphate monohydrate (MCPM)	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	1.14	Data not found	0.0–2.0
0.5	Monocalcium phosphate anhydrous (MCPA)	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	1.14	Data not found	^c
1.0	Dicalcium phosphate dihydrate (DCPD), mineral brushite	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	6.59	6.63	2.0–6.0
1.0	Dicalcium phosphate anhydrous (DCPA), mineral monetite	CaHPO_4	6.90	7.02	^c
1.33	Octacalcium phosphate (OCP)	$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	96.6	95.9	5.5–7.0
1.5	α -Tricalcium phosphate (α -TCP)	$\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	25.5	25.5	^a
1.5	β -Tricalcium phosphate (β -TCP)	$\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	28.9	29.5	^a
1.2–2.2	Amorphous calcium phosphate (ACP)	$\text{Ca}_n\text{H}_y(\text{PO}_4)_z \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $n = 3\text{--}4.5$; 15–20% H_2O	^[b]	^b	$-5\text{--}12^{\text{d}}$
1.5–1.67	Calcium-deficient hydroxyapatite (CDHA)	$\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}$ $(\text{OH})_{2-x}$ ($0 < x < 1$)	~85.1	~85.1	6.5–9.5
1.67	Hydroxyapatite (HA or OHAp)	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	116.8	117.2	9.5–12
1.67	Fluorapatite (FA or FAp)	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$	120.0	119.2	7–12
2.0	Tetracalcium phosphate (TTCP or TetCP), mineral hilgenstockite	$\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$	38–44	37–42	^a

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. ^[1]



Σχήμα 2.1: 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) ^[1]

2.2. ΒΙΟΕΝΕΡΓΑ ΓΥΑΛΙΑ

2.2.1. Εισαγωγή

Το βιοενεργό γυαλί ανακαλύφθηκε από τον καθηγητή Hench και τους συνεργάτες του στο Πανεπιστήμιο της Φλόριντα το 1969, στην προσπάθειά του να βρει ένα υλικό που θα μπορούσε να συνδεθεί με τα οστά και να επιβιώσει στις συνθήκες του ανθρώπινου σώματος. Η κύρια ανακάλυψη ήταν ένα γυαλί σύστασης 46,1 mol.% SiO_2 , 24,4 mol.% Na_2O , 26,9 mol.% CaO και 2,6 mol.% P_2O_5 , το οποίο αργότερα ονομάστηκε Bioglass 45S5. ^[2]

Το Bioglass 45S5 έχει την ικανότητα να συνδέεται άμεσα με το οστό, σχηματίζοντας ένα ανθρακούχο στρώμα υδροξυαπατίτη (HCA – Carbonated Hydroxyapatite Layer) με έλλειψη ασβεστίου πάνω στην επιφάνεια όπου εμφυτεύεται ή κατά την επαφή του με βιολογικά υγρά. Η ικανότητα του βιοδραστικού γυαλιού να αλληλεπιδρά με τους ζωντανούς ιστούς σχηματίζοντας ισχυρό δεσμό με τα οστά ονομάζεται **βιοδραστικότητα** ή **βιοενεργότητα**.

Είναι κοινώς αποδεκτό, ότι για να σχηματιστεί δεσμός με το οστό, πρέπει να δημιουργηθεί ένα βιολογικά ενεργό στρώμα υδροξυαπατίτη στη διεπιφάνεια υλικού/οστού. Αυτό το συμπέρασμα βασίζεται στο γεγονός ότι ο υδροξυαπατίτης αποτελεί το μόνο κοινό χαρακτηριστικό όλων των ευρέως διαδεδομένων ανόργανων υλικών που χρησιμοποιούνται για ορθοπεδικά εμφυτεύματα, για ανάπλαση οστών και για ικρίωματα στη μηχανική των οστών.

Οι πρώτες εφαρμογές βιοενεργού γυαλιού περιελάμβαναν την αντικατάσταση μικρών οστών, όπως στην εγχείρηση του μέσω ωτού. Αργότερα προτάθηκαν και άλλες κλινικές εφαρμογές, όπως στην περιοδοντολογία, στην ενδοδοντολογία ή ως επένδυση σε μεταλλικά ορθοπεδικά εμφυτεύματα. Πλέον το πεδίο εφαρμογής του βιοδραστικού γυαλιού εκτείνεται στη μηχανική των ιστών και στην αναγεννητική ιατρική.

Η μηχανική των ιστών στα οστά αποτελεί μια από τις πιο ελπιδοφόρες κλινικές εφαρμογές του μέλλοντος του βιοδραστικού γυαλιού, π.χ. στην κατασκευή ικρίωμάτων με οστεογενετικές και αγγειογενετικές δυνατότητες. Το συγκεκριμένο πεδίο εφαρμογής περιλαμβάνει τη χρήση σύνθετων υλικών με το συνδυασμό βιοδιασπώμενων πολυμερών και μικροσωματιδίων και νανοσωματιδίων βιοδραστικού γυαλιού. Επιπλέον, η τροποποίηση της επιφάνειας τέτοιων βιοδιασπώμενων συνθέτων με έξυπνα πολυμερή, επιτρέπει την παραγωγή υποστρωμάτων, στα οποία η βιοαποδόμηση θα μπορούσε να εκκινήσει με την επίδραση εξωτερικής διέγερσης, όπως η θερμοκρασία και το pH.

Τα βιοενεργά πυριτικά γυαλιά παρουσιάζουν πλεονεκτήματα έναντι των βιοενεργών κεραμικών, όπως ο πορώδης υδροξυαπατίτης. Παραδείγματος χάρη, έχει αποδειχθεί ότι τα προϊόντα διαλύτωσης βιοενεργού γυαλιού ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων που ελέγχουν την οστεογένεση, πράγμα το οποίο εξηγεί τον υψηλό ρυθμό σχηματισμού των οστών σε σχέση με άλλα ανόργανα κεραμικά, όπως ο υδροξυαπατίτης. Κατά τη διεξαγωγή μελετών στις οποίες έγινε χρήση σωματιδίων Bioglass 45S5 υπήρξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα σχετικά με ουσιώδεις αγγειογενετικές επιδράσεις του Bioglass, όπως αυξημένες εκκρίσεις του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) *in vitro* και ενίσχυση της αγγείωσης *in vivo*. Επιπροσθέτως, η ενσωμάτωση ιόντων στο πυριτικό δίκτυο, όπως άργυρος και ψευδάργυρος, έχουν μελετηθεί με σκοπό την ανάπτυξη αντιβακτηριακών υλικών. Το βιοενεργό γυαλί μπορεί ακόμα να θεωρηθεί ως αιμοστατικός παράγοντας. Για παράδειγμα το Bioglass έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει το χρόνο πήξης του αίματος κατά 25% σε εργαστηριακές δοκιμές (Lee-White Coagulation),

με την απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου (Clotting factor IV). Ακόμα σιδηρομαγνητικό βιοδραστικό γυαλί και γυαλί – κεραμικό που περιέχει μαγνητίτη αναπτύσσονται για την θεραπεία του καρκίνου. ^[3]

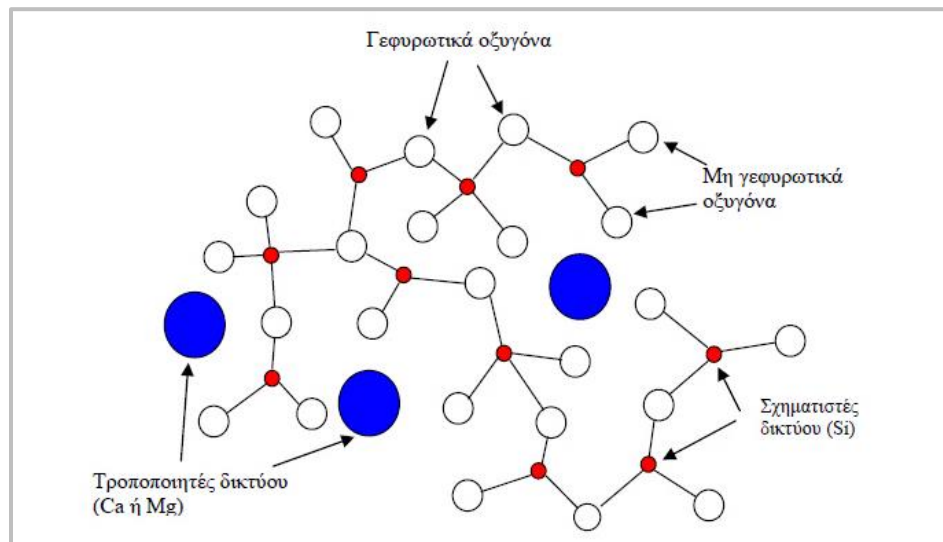
2.2.2. Δομή γυαλιού

Με το γενικό όρο γυαλί ορίζεται ένα στερεό σώμα το οποίο έχει τυχαία δομή και υψηλό σημείο τήξης. Η διαμόρφωση της δομής του γυαλιού εξαρτάται από τη χημική του σύσταση και επιτυγχάνεται μέσω ιοντικών και ομοιοπολικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των στοιχείων που συνθέτουν το σύστημα. Σημαντικό ρόλο στην τελική μορφή της δομής του γυαλιού διαδραματίζουν οι **σχηματιστές πλέγματος** και οι **μορφοποιητές πλέγματος**. Κύριο σκοπό των υαλοσχηματιστών αποτελεί ο σχηματισμός δεσμών της μορφής Si – O – Si, ενώ οι μορφοποιητές έχουν ως στόχο το σπάσιμο ενός ποσοστού αυτών.

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 και με τον τρόπο αυτό τα γεφυρωτικά οξυγόνα γίνονται τερματικά αυξάνοντας την αταξία στην δομή του γυαλιού. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της θερμοκρασίας τήξης όπως και των τιμών ιξώδους του γυαλιού διευκολύνοντας την παρασκευή του. ^[1]



Σχήμα 2.2: Δομή γυαλιού στην οποία απεικονίζονται οι μορφοποιητές δικτύου, οι σχηματιστές δικτύου και τα είδη των ατόμων οξυγόνου που περιέχονται ^[1]

2.2.3. Σύσταση και βιοενεργότητα

Τα βιοενεργά γυαλιά αποτελούνται κυρίως από οξείδιο του νατρίου (Na_2O), οξείδιο του ασβεστίου (CaO), πεντοξείδιο του φωσφόρου (P_2O_5) και τέλος από διοξείδιο του πυριτίου (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 $\text{K}_2\text{O-SiO}_2\text{-TiO}_2$. Η τυπική σύσταση του κοινού βιοδραστικού γυαλιού 45S5 Bioglass[®] παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα. ^[3]

Πίνακας 2.2: Τυπική σύσταση 45S5 Bioglass[®] (w/w)

SiO_2	45%
Na_2O	24,5%
CaO	24,5%
P_2O_5	6%

Ο σχηματισμός υδροξυαπατίτη στην επιφάνεια ενός εμφυτεύματος κατά την εμβάπτισή του σε υγρά του σώματος ή υγρά που προσομοιάζουν αυτά του σώματος (Simulated Body Fluid, SBF) αποτελεί αντιπροσωπευτικό μέτρο της βιοενεργότητας του

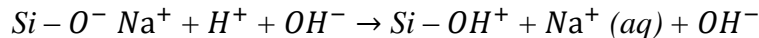
υλικού. Βιοενεργά γυαλιά (π.χ. 45S5 Bioglass®) με συστάσεις στο σύστημα SiO₂-Na₂O-CaO-P₂O₅, που περιέχουν λιγότερο από 55% SiO₂, εμφανίζουν υψηλούς δείκτες βιοενεργότητας (κατηγορία Α) και δημιουργούν δεσμούς τόσο με μαλακούς όσο και με σκληρούς συνδετικούς ιστούς.

Η κατηγορία της βιοενεργότητας εξαρτάται από το ρυθμό και τον τύπο της απόκρισης του ιστού. Τα βιοενεργά υλικά που ανήκουν στην κατηγορία Α είναι οστεοπαραγωγικά (αναπτύσσεται οστό πάνω στις επιφάνειες των υλικών χάρη στη βελτιωμένη πρόσφυση κατά μήκος μιας επιφάνειας). Τα βιοενεργά υλικά που ανήκουν στην κατηγορία Β, όπως ο ΗΑ, παρουσιάζουν μόνο οστεοαγωγιμότητα. [4]

Παρακάτω παρατίθενται πέντε προτεινόμενα στάδια για το σχηματισμό ΗCΑ στην επιφάνεια βιοενεργών γυαλιών σε σωματικά υγρά in vivo και σε υγρά που προσομοιάζουν αυτά του σώματος in vitro.

Στάδιο 1

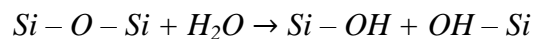
Ταχεία ανταλλαγή ιόντων Na⁺ ή/και Ca²⁺ με H⁺ από το διάλυμα, με επακόλουθο τη δημιουργία δεσμών Si – OH στην επιφάνεια του γυαλιού:



Το pH του διαλύματος αυξάνεται και συγχρόνως σχηματίζεται μια πλούσια σε πυρίτιο περιοχή κοντά στην επιφάνεια του γυαλιού.

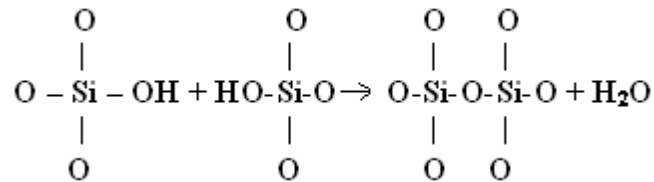
Στάδιο 2

Η υψηλή τοπική συγκέντρωση pH οδηγεί σε προσβολή του δικτύου που δημιουργούν οι δεσμοί Si – O – Si από ιόντα OH⁻ με αποτέλεσμα τη δημιουργία μονάδων Si(OH)₄, που ονομάζονται σιλανόλες, στη διεπιφάνεια γυαλιού – διαλύματος:



Στάδιο 3

Συμπύκνωση και πολυμερισμός των σιλανολών οδηγεί στη δημιουργία νέου στρώματος πλούσιου σε SiO₂⁻:

**Στάδιο 4**

Μετανάστευση των ιόντων Ca^{2+} και PO_4^{3-} προς την επιφάνεια μέσω του πλούσιου σε SiO_2 στρώματος, έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός άμορφου στρώματος πλούσιο σε $\text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5$ στην επιφάνεια του γυαλιού.

Στάδιο 5

Εισαγωγή ιόντων OH^- , CO_3^{2-} ή F^- στο στρώμα $\text{CaO} - \text{P}_2\text{O}_5$, με αποτέλεσμα αυτό να περνάει από την άμορφη στην κρυσταλλική φάση, οδηγεί στο σχηματισμό στρώματος υδροξυαπατίτη.

Τα στάδια που ακολουθούν μετά το σχηματισμό του υδροξυαπατίτη δεν έχουν ακόμα διασαφηνιστεί. Αυτό που είναι ξεκάθαρο είναι ότι πρωτεΐνες προσροφόνται στο στρώμα του υδροξυαπατίτη και τα κατάλληλα κύτταρα προσκολλώνται, διαφοροποιούνται και σχηματίζουν τη μήτρα του οστού. Σημαντική ιδιότητα του βιοδραστικού γυαλιού αποτελεί ο σχηματισμός οστού και σε απόσταση από τη διεπιφάνεια εμφυτεύματος – οστού, μια ιδιότητα που ορίζεται ως “οστεοπαραγωγικότητα”. [2]

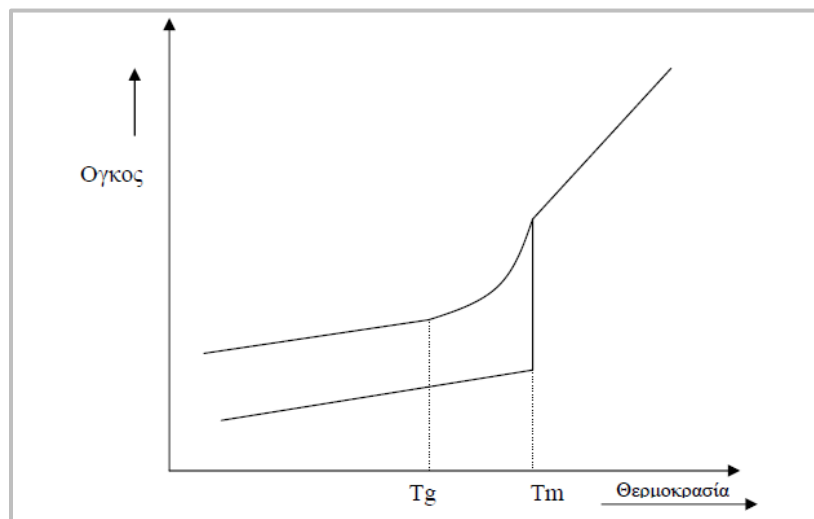
2.2.4. Μηχανικές ιδιότητες

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-βολλαστονίτη (A/W) οφείλεται στην επανακαταβύθιση του βολλαστονίτη καθώς και των φάσεων του απατίτη και αποδίδεται στην υψηλή αντοχή σε θραύση της μικροδομής επανακαταβύθισης. [4]

2.2.5. Μέθοδοι παρασκευής

Η πρώτη, συμβατική μέθοδος βασίζεται στην τήξη των υλικών μέσα σε χωνευτήρια προκειμένου να παρασκευαστούν διάφορες συστάσεις βιοενεργού γυαλιού. 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.



Σχήμα 2.3: Εξάρτηση του όγκου από τη θερμοκρασία σε ένα πείραμα ψύξης

Η δεύτερη μέθοδος που χρησιμοποιείται για την παρασκευή των μιγμάτων είναι η θερμική κατεργασία γέλης ή μέθοδος λύματος – πηκτής, 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. Στη συνέχεια περιγράφεται πιο αναλυτικά η μέθοδος sol – gel.

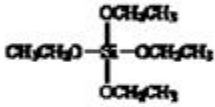
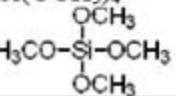
Μέθοδος λύματος – πήκτης (sol – gel)

Η μέθοδος sol gel βασίζεται στην υδρόλυση και τη 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 τη 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:

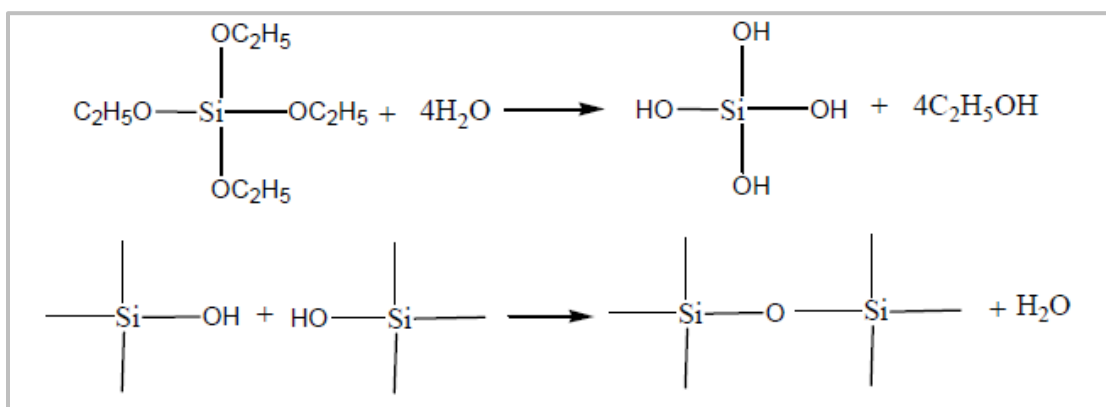
1. Αντιδραστήρια – Δημιουργία αρχικού διαλύματος

Στο αρχικό στάδιο γίνεται χρήση ενός αλκοξειδίου 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 2.3: Κυριότερα αντιδραστήρια παρασκευής πυριτικών γυαλιών

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 2.4: Αντίδραση υδρόλυσης (επάνω) και πολυμερισμού (κάτω) κατά τη μέθοδο *sol-gel*

2. Μετατροπή του διαλύματος σε πήκτωμα

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

Καθώς οι αντιδράσεις υδρόλυσης, πολυμερισμού και συμπίκνωσης 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 κυρίως τρόπους:

- a) Με εμβαπτισμό του υποστρώματος στο διάλυμα σε αρχικό στάδιο της πήξης και ανάσχυση (dip coating).
- b) 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

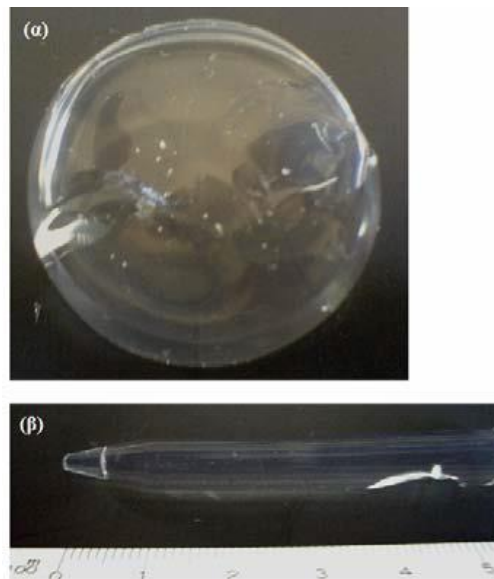
Αυτό είναι το τελικό στάδιο της μεθόδου, όπου με θερμική επεξεργασία το ξηρό πήκτωμα μετατρέπεται σε ύαλο. Καθώς η θερμοκρασία αυξάνεται, αρκετές διαδικασίες πραγματοποιούνται, όπως απομάκρυνση του εναπομείναντος νερού και των οργανικών συστατικών, τελική μορφοποίηση του σκελετού του πηκτώματος και τελικά 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

προκύπτουν 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 συμπίκνωσης.

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:

- ✓ 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.
- ✓ 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.λπ.).
- ✓ 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. 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. ^[1]



Σχήμα 2.5: Μονόλιθοι SiO_2 που παρασκευάστηκαν με τη μέθοδο *sol – gel*^[1]

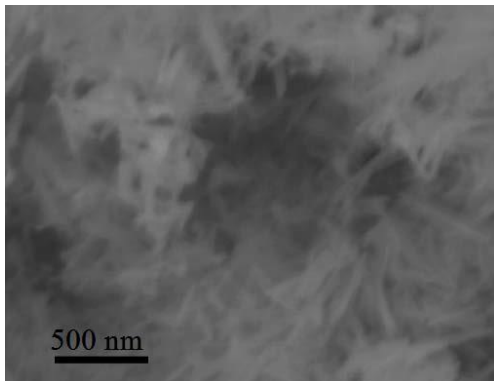


Σχήμα 2.6: Φωτογραφίες γυαλιών $\text{SiO}_2\text{-CaO}$ που παρασκευάστηκαν με τη μέθοδο *sol – gel*^[1]

2.3. ΥΔΡΟΞΥΑΠΑΤΙΤΗΣ (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/Pwt 2,151, Ca/Pmolar 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 Ca^{2+} , PO_4^{3-} και 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. ^[1]



Σχήμα 2.7: Φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης κρυστάλλων απατίτη (αριστερά) και πορώδη κεραμικά απατίτη (δεξιά) σε διάφορες μορφές ^[1]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 2^{ου} ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

1. Ν. Μπουρόπουλος, “Σημειώσεις Βιοϋλικά”, Πανεπιστήμιο Πατρών, Σχολή Θετικών Επιστημών, Τμήμα Επιστήμης των Υλικών, Πάτρα, 2008.
2. Julian R. Jones, «Review of bioactive glass: From Hench to hybrids», *Acta Biomaterialia*, vol. 9, pp. 4457-4486, 2013.
3. 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*, vol. 70, pp. 1764-1776, 2010.
4. A.R. Boccaccini & J.J. Blaker, “Bioactive composite materials for tissue engineering scaffolds”, *Expert Rev. Med. Devices*, vol. 2, pp. 303-317, 2005.
5. 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*, vol. 27, pp. 3413-3431, 2006.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΠΟΛΥΜΕΡΙΚΑ

ΝΑΝΟΣΥΝΘΕΤΑ

3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

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 νανο-διαστάσεις, π.χ. νανοσωλήνες άνθρακα και γ) φυλλώδεις δομές με μία μόνο διάσταση στο επίπεδο των νανομέτρων, π.χ. φυλλοπυριτικά ορυκτά (άργιλος, μαρμαρυγία).^[1]

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. Η μεγάλη διεπιφάνεια σε συνδυασμό με το μικρό μέγεθος των νανοσωματιδίων, 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. [2]

Οι ιδιότητες στις οποίες τα πολυμερικά νανοσύνθετα εμφανίζουν σημαντική βελτίωση είναι οι ακόλουθες:

- ✓ 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]

3.2. NANOTEΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΝΑΝΟΣΥΝΘΕΤΑ

3.2.1. Γενικά

Η μηχανική των ιστών με τη χρήση των κατάλληλων βιοϋλικών και τεχνολογιών, στοχεύει στην επανόρθωση κατεστραμμένων ιστών και στην αποκατάσταση της λειτουργικότητας των οργάνων. Οι κύριες απαιτήσεις των βιοϋλικών που χρησιμοποιούνται στις εφαρμογές της μηχανικής των ιστών είναι η βιοσυμβατότητα και οι επιθυμητές μηχανικές ιδιότητες. Αυτές οι απαιτήσεις μπορούν να ικανοποιηθούν με το σχεδιασμό πολυσύνθετων πολυμερικών συστημάτων, εισάγοντας νανοσωματίδια σε βιοαποικοδομήσιμες πολυμερικές μήτρες.

Οι βασικές δομικές μονάδες των κυττάρων και των ιστών, όπως το DNA, συναντώνται στην νανοκλίμακα, οπότε η κατανόηση της νανοτεχνολογίας είναι απαραίτητη για τη μηχανική των ιστών. Όπως αναφέρθηκε, η νανοτεχνολογία περιλαμβάνει υλικά, τα οποία έχουν τουλάχιστον μία διάσταση στην κλίμακα των νανομέτρων με σκοπό την κατασκευή δομών, συσκευών και συστημάτων με επιθυμητές ιδιότητες.

Τα πολυμερικά νανοσύνθετα είναι το αποτέλεσμα συνδυασμού πολυμερών και ανόργανων/οργανικών υλικών στην κλίμακα των νανομέτρων. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των νανοδομών και της πολυμερικής μήτρας αποτελεί τη βάση για την απόκτηση των επιθυμητών μηχανικών και λειτουργικών ιδιοτήτων των νανοσυνθέτων. Τα νανοσύνθετα συχνά επιδεικνύουν εξαιρετική αντοχή και σκληρότητα σε σύγκριση με τα μεμονωμένα συστατικά. Στην πραγματικότητα, η μήτρα του φυσικού οστού αποτελεί ένα οργανικό/ανόργανο σύνθετο υλικό κολλαγόνου/απατίτη. Γι' αυτό το λόγο, τα σύνθετα υλικά αποτελούν εξαιρετική επιλογή για ικρίωματα στη μηχανική των ιστών. ^[4]

3.2.2. Νανοσύνθετα βιοαποδομήσιμων πολυμερών με βιοενεργά μέσα ενίσχυσης

3.2.2.1. Γενικά χαρακτηριστικά βιοδραστικών νανοσυνθέτων

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 τα τριών διαστάσεων βιοσυμβατά ικρίωματα. Ο στόχος αυτών των συνθέτων υλικών είναι να μεταδίδουν δύναμη και βιοενεργότητα από ένα ανόργανο βιοενεργό πληρωτικό ενώ ταυτόχρονα 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 συμβάλλουν 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 με ενίσχυση με διαστάσεις μικροκλίμακας.

Η χρήση αποδομήσιμων πληρωτικών όπως βιοενεργό γυαλί ή νανοσωματίδια φωσφορικού ασβεστίου θα πρέπει να οδηγήσει ως εκ τούτου σε βελτιωμένα ορθοπεδικά εμφυτεύματα και ικρίωματα μηχανικής οστών. Επιπροσθέτως, στην περίπτωση των

νανοσωματιδίων βιοδραστικού πυριτικού γυαλιού, αυτά μπορούν να παράγουν μια υψηλότερη αλκαλικότητα σε σύγκριση με τα σύνθετα μικροκλίμακας, εξουδετερώνοντας την οξειδωτική αποδόμηση πολυμερών, όπως το πολύ(γαλακτικό οξύ).^[5]

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 βιοαποδομήσιμα βιοβασιζόμενα νανοσύνθετα είναι η επόμενη γενιά υλικών του μέλλοντος.

Βιοαποδομήσιμα 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) αποτελούν μερικά από τα πιθανά βιοπολυμερή, τα οποία σε συνδυασμό με ενίσχυση από νανοσωματίδια ορυκτής αργίλου μπορούν να παράγουν νανοσύνθετα για ποικίλες εφαρμογές. Τα νανοσύνθετα αυτής της κατηγορίας αναμένεται να έχουν βελτιωμένη αντοχή και ακαμψία με μικρή υποβάθμιση στη σκληρότητα, μειωμένη διαπερατότητα υδρατμών αερίου/νερού, χαμηλότερο συντελεστή θερμικής διαστολής και αυξημένη θερμοκρασία θερμικής εκτροπής (heat deflection temperature), ανοίγοντας δυνατότητα για τη χρήση νέων, με υψηλών αποδόσεων, ελαφρά πράσινων νανοσύνθετων υλικών που θα αντικαταστήσουν τα συμβατικά συνθετικά που βασίζονται στο πετρέλαιο.^[1]

3.2.3. Νανοσύνθετα πολυ(γαλακτικού οξέος)/βιοενεργού γυαλιού

Οι Hong et al.^[6] έχουν ερευνήσει μια καινούρια οικογένεια συνθέτων που συνδυάζουν το PLLA ως βιοαποδομήσιμο πολυμερές και νανοσωματίδια βιοενεργού γυαλιού-κεραμικού (BGC) παρασκευασμένα 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. ^[6] 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. ^[7] παρασκεύασαν σύνθετα που περιέχουν νανοσωματίδια βιοενεργού 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 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. ^[8,9] με σκοπό τη βελτίωση των μηχανικών ιδιοτήτων των συνθέτων από νανοσωματίδια βιοενεργού γυαλιού και PLLA. Φάνηκε ότι η τροποποίηση της επιφάνειας από νανοσωματίδια βιοενεργού γυαλιού από τον εμβολιασμό οργανικών μορίων ή πολυμερών είναι μια μέθοδος για τη βελτίωση των μηχανικών ιδιοτήτων των συνθέτων. Η τροποποίηση αυτή διαμορφώνει ένα ρυθμιστικό στρώμα ανάμεσα στα νανοσωματίδια βιοενεργού γυαλιού και της πολυμερικής μήτρας, το οποίο βελτιώνει τη διασπορά των νανοσωματιδίων μέσα στη μήτρα χωρίς καμία συσσώματωση. Αυτό οδηγεί σε μια σημαντική βελτίωση των τελικών μηχανικών ιδιοτήτων των σύνθετων υλικών.

Οι Liu et al. ^[8] ανέπτυξαν σύνθετα από νανοσωματίδια βιοενεργού γυαλιού με τροποποιημένη επιφάνεια και από PLLA, χρησιμοποιώντας την τεχνική εξάτμισης διαλυτών. Μικρού μοριακού βάρους PLLA εμβολιάστηκε πάνω στην επιφάνεια των

νανοσωματιδίων βιοενεργού γυαλιού παρασκευασμένου με τη μέθοδο sol-gel, με τη χρήση δισοκυανικών ενώσεων και πολυμερισμού 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 βιοενεργού γυαλιού με τροποποιημένη επιφάνεια/PLLA παρουσίασαν καλύτερη ικανότητα πολλαπλασιασμού των κυττάρων από τα σύνθετα μη τροποποιημένου βιοενεργού γυαλιού/PLLA και από το σκέτο PLLA. ^[5]

3.3. ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΝΑΝΟΣΥΝΘΕΤΩΝ

3.3.1. Νανοδομημένα υλικά ως ικρίωματα στη μηχανική των ιστών

3.3.1.1. Απορροφήσιμα πολυμερή

Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα βιοαποικοδομήσιμα πολυμερή στη μηχανική των ιστών είναι οι αλειφατικοί πολυεστέρες, όπως το PLA, το PGA, η πολυκαπρολακτόνη (PCL), το οξείδιο του πολυαιθυλενίου (PEO), το poly(3-hydroxybutyrate) (PHB) και μείγματά τους. Οι πολύ(α-υδροξυεστέρες) PLA, PGA και PCL έχουν δείξει κλινική επιτυχία ως χειρουργικά ράμματα, πλέγματα και ως συστήματα μεταφοράς φαρμάκων.

Αποδόμηση των παραπάνω πολυμερών συμβαίνει με χημική υδρόλυση και είναι αδρανής σε ενζυματικές διαδικασίες. Αυτά τα πολυμερή μπορούν να κατασκευαστούν με τη μορφή φύλλων που μοιάζουν με σπόγγι, με τη μορφή γέλης ή 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 αποδόμησης, όπως η χημική σύσταση και η διαμορφωμένη δομή, η μοριακή μάζα (M_w), ο δείκτης διασποράς I (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 πρόσθετα, η παρουσία των αρχικών μονομερών και ολιγομερών, και πάνω απ' όλα η υδροφιλικότητα. Αυξημένου πάχους δείγματα αυτών των πολυμερών μπορούν να οδηγήσουν σε ετερογενή αποικοδόμηση. Η ετερογενής αποδόμηση μπορεί να οφείλεται σε δύο φαινόμενα:

- Ευκολότερη διάχυση των διαλυτών ολιγομερών από την επιφάνεια μέσα στο εξωτερικό μέσο απ' ότι από μέσα.
- Εξουδετέρωση των ακραίων καρβοξυλικών ομάδων που βρίσκονται στην επιφάνεια από το εξωτερικό ρυθμιστικό διάλυμα (in vitro ή in vivo).

Αυτά συνεισφέρουν στη μείωση της οξύτητας στην επιφάνεια και ο ρυθμός της αποδόμησης επιταχύνεται από την αυτοκατάλυση εξαιτίας των ακραίων καρβοξυλικών ομάδων. Η υδρόλυση των άμορφων πολυμερών, για παράδειγμα του PDLA, είναι γρηγορότερη εξαιτίας της έλλειψης κρυσταλλικών περιοχών και έτσι της αυξημένης πρόσληψης νερού. Γενικά, η ποσότητα του απορροφημένου 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 αλειφατικοί 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)

επιηρεάζει τις τελικές ιδιότητες. Καλύτερη ευθυγράμμιση των γειτονικών μονάδων οδηγεί σε υψηλότερη κρυσταλλικότητα. Η αποδόμηση διαρκεί περισσότερο με τα στερεοϊσομερή του πολυμερούς όπως για παράδειγμα το PLA που αποτελείται από επαναλαμβανόμενες L-lactic μονάδες καθώς μπορεί η ολική απορρόφηση να ολοκληρωθεί σε 5 χρόνια, ενώ χρειάζεται σχεδόν 1 χρόνος για το άμορφο PLA (ή PDLLA). Το PLGA έχει ένα μεγάλο εύρος ρυθμών και κινητικών αποδόμησης που διέπονται από την ισορροπία υδροφοβικής/υδροφιλικής συμπεριφοράς και την 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 επιηρεάζει 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 αποδόμηση 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. Αρκετά πολυμερή εμπεριέχουν ενσωματωμένες βασικές ενώσεις για να σταθεροποιείται το pH του περιβάλλοντα μέσου τους και για να ελέγχεται η αποδόμησή τους. Τα βιοενεργά γυαλιά έχουν χρησιμοποιηθεί γι' αυτό τον σκοπό. 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 ένας λόγος που οδήγησε στην ανάπτυξη των συνθέτων πολυμερές/βιοενεργό γυαλί. ^[10]

3.3.1.2. *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 οργάνων και ιστών 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 καταστροφή 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 των ικριωμάτων είναι συναφείς με τον υπό εξέταση ιστό και τα φορτία που θα αντιμετωπίσουν *in vivo*.

Τα σύνθετα υλικά βιοαποδομήσιμων πολυμερών, όπως το PLA θεωρούνται τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα υλικά για την ανάπτυξη ικριωμάτων στη μηχανική των ιστών. Επιπλέον, σύνθετα που βασίζονται σε βιοαποδομήσιμες 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 ιστών εξαιτίας των βελτιωμένων φυσικών, βιολογικών και μηχανικών ιδιοτήτων τους, και συγκεκριμένα την ικανότητα που προσφέρουν να προσαρμόζεται ο ρυθμός αποδόμησής τους στις ιδιαίτερες ανάγκες του μοσχεύματος.^[10]

3.3.1.3. Στρατηγική ανάπτυξης σύνθετων υλικών

Η ευθραστότητα των κεραμικών τα κάνει μη ιδανικά ως υλικά για ικριώματα. Τα πολυμερή εύκολα μορφοποιούνται έτσι ώστε να παίρνουν 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. Υπάρχουν έτσι αρκετοί λόγοι που οδηγούν στο συνδυασμό

βιοαποδομήσιμων 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 από το γυαλί ή το 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 και το είδος του πολυμερούς, το κλάσμα όγκου και τη φάση ενίσχυσης. Πρόσφατα, η ενσωμάτωση βιοενεργών γυαλιών έχει φανεί να τροποποιεί την επιφάνεια και τις ιδιότητες των σύνθετων ικριωμάτων 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 στην περιοχή της διεπιφάνειας. 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 (εγκλείσματα) 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 επιφάνειας προς όγκο των εγκλεισμάτων ευνοείται υψηλότερη βιοενεργότητα, ως εκ τούτου σε μερικές εφαρμογές η ενσωμάτωση ινών 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 ινών.

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 ικριώματα 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 τη 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 μ 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 mm³, 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 ικριώμα 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 ικριώματα 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 ανισοτροπικές ιδιότητες και ως εκ τούτου απαιτούνται, αρχιτεκτονικά ικριώματα με προσανατολισμένο πορώδες, που σχηματίζεται από κατάλληλες κατασκευαστικές τεχνικές.^[10]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 3^{ου} ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

1. J.K. Pandey, A.P. Kumar, M. Misra, A.K. Mohanty, L.T. Drzal, R.P. Singh, “Recent Advances in Biodegradable Nanocomposites”, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, vol. 5, pp. 497-526, 2005.
2. P.M. Ajayan, L.S. Schadler, P.V. Braun, “Nanocomposite Science and Technology”, WILEY-VCH Verlag GmbH Co. KGaA, 2003.
3. Σημειώσεις μαθήματος: Επιστήμη και τεχνολογία πολυμερών II, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, pp. 133-136.
4. I. Armentano, M. Dottori, E. Fortunati, S. Mattioli, J.M. Kenny, “Biodegradable polymer matrix nanocomposites for tissue engineering: A review”, *Polymer Degradation and Stability*, vol. 95, pp. 2126-2146, 2010.
5. 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*, vol. 70, pp. 1764-1776, 2010.
6. 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*, vol. 88, pp. 304-313, 2009.
7. 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*, vol. 30, pp. 120-131, 2010.
8. 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*, vol. 4, pp. 1005-1015, 2008.
9. A. Liu, J. Wei, X. Chen, X. Jing, Y. Cui και Y. Lui, “Novel composites of poly(L-Lactide) and surface modified bioactive SiO₂-CaO-P₂O₅ gel nanoparticles: mechanical and biological properties”, *Chinese J Polym Sci*, vol. 27, pp. 415-426, 2009.
10. A. R. Boccaccini και J. J. Blaker, “Bioactive composite materials for tissue engineering scaffolds review”, *Expert Rev. Med. Devices*, vol. 2, pp. 303-317, 2005.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

4.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην παρούσα διπλωματική εργασία μελετήθηκε η επίδραση της ενσωμάτωσης βιοδραστικού γυαλιού και πολυαιθυλενογλυκόλης στις ιδιότητες του πολυ(L-γαλακτικού οξέος) (PLLA). Για το σκοπό αυτό, παρασκευάστηκαν με τεχνική διαλύματος σύνθετα PLLA με βιοδραστικό γυαλί 45S5 Bioglass[®] με περιεκτικότητες 10%, 20%, 30% και 50% w/w, όπως και μίγματα PLLA με πολυαιθυλενογλυκόλη με περιεκτικότητες 20%, 30% και 50% w/w. Στη συγκεκριμένη τεχνική χρησιμοποιήθηκε ως διαλύτης το 1,2-διχλωρομεθάνιο.

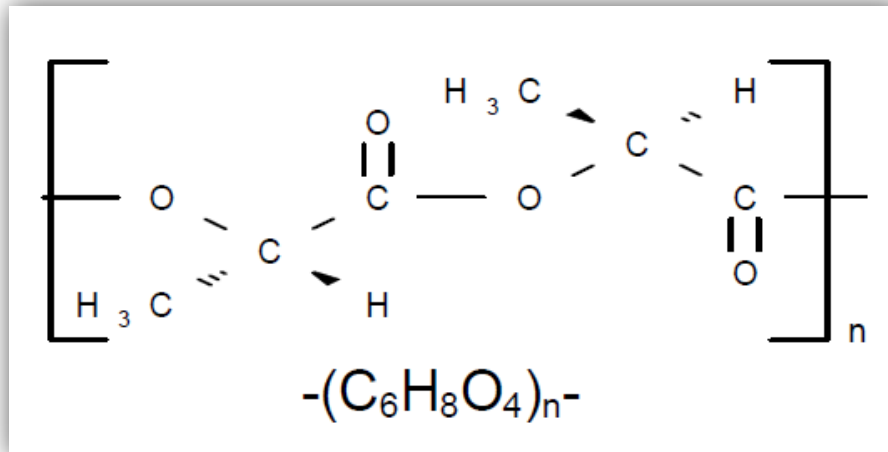
Ο υδρόφιλος ή υδρόφοβος χαρακτήρας των παρασκευασθέντων δοκιμίων εξετάστηκε με μελέτη της γωνίας επαφής (CA), ενώ τα θερμικά τους χαρακτηριστικά μελετήθηκαν με τη χρήση διαφορικής θερμιδομετρίας σάρωσης (DSC) και θερμοβαρυσμετρικής ανάλυσης (TGA). Εκτίμηση των μηχανικών ιδιοτήτων πραγματοποιήθηκε με δοκιμή εφελκυσμού (tensile test) και με τη χρήση σκληρομέτρου μετρήθηκε η σκληρότητα κατά Shore.

Επιπλέον, παρασκευάστηκαν δοκίμια με πορώδη δομή με τη μέθοδο της έκπλυσης άλατος (salt leaching). Συγκεκριμένα αφού παρασκευάστηκαν δοκίμια PLLA με βιοδραστικό γυαλί και χλωριούχο νάτριο με περιεκτικότητα 30% w/w και 100 phr αντίστοιχα, εμβαπτίστηκαν σε απιονισμένο νερό για 6 ημέρες. Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε και για δοκίμια PLLA με πολυαιθυλενογλυκόλη με περιεκτικότητα 20%, 30% και 50% w/w, όπως και για δοκίμιο PLLA με πολυαιθυλενογλυκόλη και χλωριούχο νάτριο με περιεκτικότητα 30% και 100 phr. Στη συνέχεια το πορώδες παρατηρήθηκε με οπτικό μικροσκόπιο.

4.2. ΠΡΩΤΕΣ ΥΛΕΣ

4.2.1. Πολυ-L-γαλακτικό οξύ (Poly-L-lactide, PLLA)

Το πολυ(γαλακτικό οξύ) που χρησιμοποιήθηκε ήταν της εταιρείας Boehringer Ingelheim (τύπος Resomer[®] L 210 Poly-L-lactide). Η χημική δομή και οι ιδιότητές του παρουσιάζονται παρακάτω.



Σχήμα 4.1: Χημική δομή πολυ(γαλακτικού οξέος).^[1]

Πίνακας 4.1: Ιδιότητες χρησιμοποιούμενου πολυ(L-γαλακτικού οξέος).^[1]

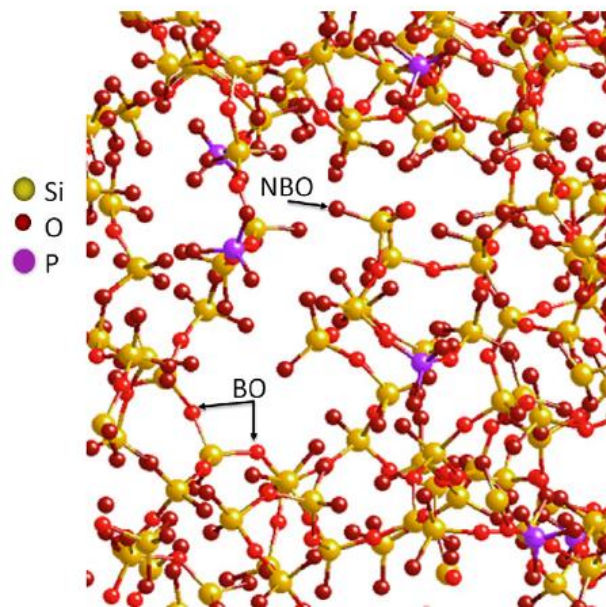
Περιγραφή	λευκοί κόκκοι
Οσμή	σχεδόν άοσμο
Εσωτερικό ιξώδες	3,3-4,3 dl/g (0,1% σε χλωροφόρμιο, 25°C)
Υπολείμματα μονομερούς	μέχρι 0,1%
Υπολείμματα διαλύτη	μέχρι 890 ppm τολουολίου
Νερό	μέχρι 0,5%
Κασσίτερος	μέχρι 60 ppm
Βαρέα μέταλλα	μέχρι 10 ppm
Θειϊκή τέφρα	μέχρι 0,1%

4.2.2. Βιοενεργό γυαλί (Bioactive Glass, BG)

Το βιοενεργό γυαλί (BG) που χρησιμοποιήθηκε ήταν της εταιρείας BonAlive Biomaterials Ltd (τύπος S53P4) σε μορφή σκόνης μεγέθους κόκκων μικρότερων των 45 μm. Η σύσταση και η χημική δομή του BG παρουσιάζονται παρακάτω.

Πίνακας 4.2: Σύσταση του BG (w/w) ^[2]

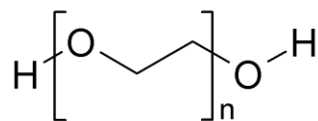
SiO ₂	53%
Na ₂ O	23%
CaO	20%
P ₂ O ₅	4%



Σχήμα 4.2: Μοντέλο της χημικής δομής του βιοενεργού γυαλιού, με τα ιόντα Na⁺ και Ca²⁺ να έχουν αφαιρεθεί για λόγους ευκρίνειας. NBO = non – bridging oxygen, BO = bridging oxygen ^[2]

4.2.3. Πολυαιθυλενογλυκόλη (Polyethylene glycol, PEG)

Η πολυαιθυλενογλυκόλη (polyethylene glycol, PEG) (Merck, Germany) με μοριακό βάρος $M_w=3000$ g/mol, χρησιμοποιείται στην παρούσα διπλωματική ως υδρόφιλο πρόσθετο στις μήτρες PLLA. Η πολυαιθυλενογλυκόλη ανήκει στην κατηγορία των πολυμερών αιθέρων και είναι λευκή, στερεή ουσία υπό μορφή νιφάδων. Οι πολυαιθυλενογλυκόλες αποτελούν υδρόφιλα γραμμικά πολυμερή με χημικό τύπο $H-(OCH_2CH_2)_n-OH$ και μοριακό τύπο που φαίνεται στο παρακάτω σχήμα. Η διαλυτότητα της PEG3000 στο νερό είναι 550 g/l (20°C) και η πυκνότητά της είναι 1,21 g/cm³ (20 °C). Το σημείο τήξης της PEG-3000 κυμαίνεται από 55 – 58 °C. ^[3]



Σχήμα 4.3: Μοριακός τύπος πολυαιθυλενογλυκόλης

4.2.4. 1,2 - Διχλωρομεθάνιο

Για την παρασκευή των νανοσυνθέτων PLLA/BG χρησιμοποιήθηκε ως διαλύτης 1,2-διχλωρομεθάνιο της εταιρείας SDS. Οι ιδιότητές του παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 4.3: Ιδιότητες 1,2-διχλωρομεθανίου ^[4]

Μοριακός τύπος	CH ₂ Cl ₂
Μοριακό βάρος	84,93 g/mol
Εμφάνιση	Άχρωμο υγρό
Πυκνότητα	1,3255 g/cm ³ , υγρό
Σημείο τήξης	-96,7 °C (175,7 K)
Σημείο βρασμού	39 °C (312,8 K)
Διαλυτότητα στο H ₂ O	13 g/l σε 20 °C
Πίεση ατμών	47 kPa σε 20 °C

4.3. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΥΒΡΙΔΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ PLLA

Για την παρασκευή των δοκιμίων χρησιμοποιήθηκε η τεχνική διαλύματος. Κατά την τεχνική αυτή για την παραγωγή δοκιμίου καθαρού πολυμερούς αναμείχθηκαν 1gr PLLA σε 15ml 1,2-διχλωρομεθάνιο σε δοχείο ζέσεως. Στη συνέχεια το διάλυμα τοποθετήθηκε σε αναδευτήρα όπου υπέστη μαγνητική ανάδευση μέχρι πλήρους διάλυσης των στερεών κόκκων για 30 min. Κατόπιν το διάλυμα υποβλήθηκε σε υπερήχους συχνότητας 0,8 Hz για 15 min. Έπειτα ακολούθησε απόχυση του διαλύματος σε φόρμες αλουμινίου, ξήρανση στο περιβάλλον για 1-2 ημέρες και τοποθέτηση σε φούρνο κενού στα 600 mbar και σε θερμοκρασία 30°C για 2 ημέρες. Η μάζα του δοκιμίου κατόπιν ξήρανσης μετρήθηκε με ζυγό και ήταν 0,9287gr, ενώ το πάχος του ήταν 0,259 mm.

Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε και για την παρασκευή συνθέτων BG/PLLA με περιεκτικότητα σε βιοδραστικό γυαλί 10, 20, 30 και 50% w/w. Συγκεκριμένα κατόπιν διάλυσης 1gr PLLA σε 15ml 1,2-διχλωρομεθάνιο υπό μαγνητική ανάδευση, πραγματοποιήθηκε προσθήκη 0,111gr, 0,250gr, 0,428gr και 1gr, αντίστοιχα. Στη συνέχεια τα διαλύματα υποβλήθηκαν σε υπερήχους 0,8 Hz για 15 min και ακολούθησε απόχυση, ξήρανση και τοποθέτηση σε φούρνο κενού με τις προαναφερθείσες συνθήκες.

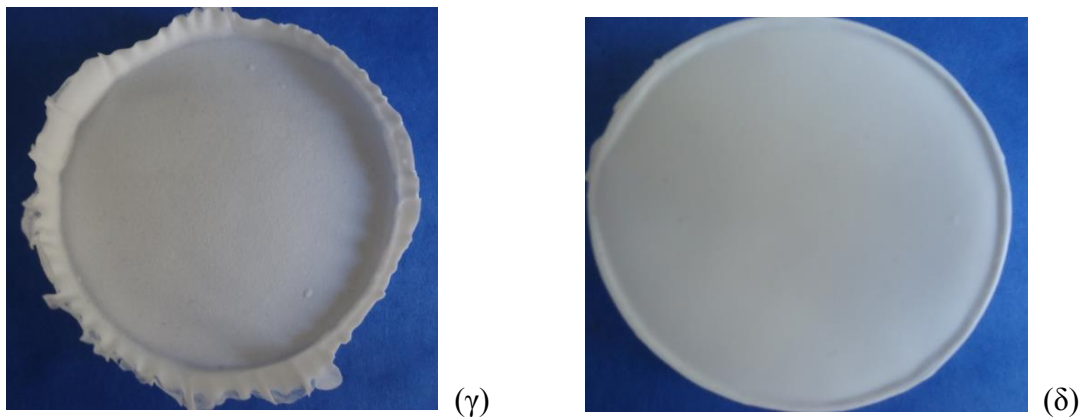
Αντιπροσωπευτικές εικόνες των δοκιμίων με σύσταση σε βιοδραστικό γυαλί 20 και 50% w/w παρουσιάζονται παρακάτω, όπου παρατηρείται ότι η πάνω επιφάνεια έχει μεγαλύτερη τραχύτητα από την κάτω, λόγω του ότι από την πάνω επιφάνεια εξατμίζεται ελεύθερα ο διαλύτης.



(α)



(β)



Σχήμα 4.4: Παρασκευασθέντα δοκίμια (α) 20/80 BG/PLLA (πάνω πλευρά), (β) 20/80 BG/PLLA (κάτω πλευρά), (γ) 50/50 BG/PLLA (πάνω πλευρά), (δ) 50/50 BG/PLLA (κάτω πλευρά)

Κατά την πειραματική διαδικασία, παρασκευάστηκαν ακόμα μίγματα PLLA με πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG) με περιεκτικότητα σε PEG 20, 30, 50 % w/w, όπως και μίγμα BG/PEG/PLLA με περιεκτικότητα σε PEG 30% w/w και σε BG 30 phr. Όπως και παραπάνω, κατόπιν διάλυσης 1gr PLLA, προστέθηκαν ποσότητες των 0,250gr, 0,428gr και 1gr PEG και αφού διαλύθηκαν, αποχύθηκαν σε φόρμες αλουμινίου. Στη συνέχεια ακολούθησε ξήρανση στο περιβάλλον. Για το μίγμα BG/PEG/PLLA, μετά τη διάλυση 1gr PLLA υπό ανάδευση, προστέθηκαν 0,428gr PEG και αφού διαλύθηκαν προστέθηκαν 0,428gr BG. Ακολούθησε τοποθέτηση σε υπερήχους συχνότητας 0,8 Hz για 15 min, απόχυση και ξήρανση στο περιβάλλον.

Για τη δημιουργία ικριωμάτων με τρισδιάστατη πορώδη δομή, δοκιμάστηκε η τεχνική της έκπλυσης άλατος (salt leaching) και συγκεκριμένα NaCl. Επίσης εξετάστηκε η απομάκρυνση του υδατοδιαλυτού πολυμερούς PEG από μίγμα PEG/PLLA καθώς και συνδυασμός των δύο τεχνικών με σύστημα NaCl/PEG/PLLA. Συγκεκριμένα μελετήθηκαν σύνθετο BG/PLLA με περιεκτικότητα σε BG 30% w/w, μίγμα PLLA/PEG με περιεκτικότητα σε PEG 30% w/w και καθαρό PLLA ως αναφορά. Η περιεκτικότητα του NaCl και στα τρία δείγματα ήταν 100 phr. Η γενική πορεία που ακολουθείται σε αυτή τη μέθοδο είναι η εισαγωγή στερεών σωματιδίων σε διάλυμα πολυμερούς και στη συνέχεια ακολουθεί εξάτμιση του διαλύτη με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός στερεού πολυμερούς με διεσπαρμένα σωματίδια. Έπειτα το υλικό αυτό εμβαπτίζεται σε ένα διαλύτη (συνήθως νερό) που διαλύει τα σωματίδια αλλά όχι το πολυμερές, με συνέπεια να σχηματίζονται

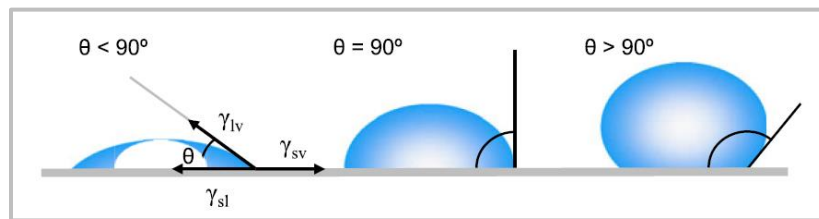
πόροι στις θέσεις όπου πριν υπήρχαν τα σωματίδια. Τα συγκεκριμένα δοκίμια που παρασκευάστηκαν εμβαπτίστηκαν για 6 ημέρες σε απιονισμένο νερό.

4.4. ΜΕΘΟΔΟΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΥ

4.4.1. Μελέτη γωνίας επαφής (Contact angle, CA)

4.4.1.1. Γενικά

Η στατική γωνία επαφής αποτελεί ένα μέγεθος που περιγράφει τον υδρόφοβο ή υδρόφιλο χαρακτήρα μιας στερεής επιφάνειας. Η εισαγωγή και μαθηματική περιγραφή της γωνίας επαφής έγινε από τον Thomas Young το 1805. Συγκεκριμένα μικρή γωνία επαφής ($\ll 90^\circ$) αντιστοιχεί σε υψηλή υδροφιλικότητα, ενώ μεγάλη γωνία επαφής ($\gg 90^\circ$) καθιστά την επιφάνεια αρκετά υδρόφοβη.



Σχήμα 4.5: Περιπτώσεις γωνίας επαφής στη διεπιφάνεια υγρού – στερεού ^[5]

4.4.1.2. Πειραματική διαδικασία

Η μελέτη της γωνίας επαφής των δοκιμίων πραγματοποιήθηκε με την πειραματική διάταξη που απεικονίζεται στο παρακάτω σχήμα.



Σχήμα 4.6: Πειραματική διάταξη μετρήσεων γωνίας επαφής ^[6]

Για τη μελέτη της γωνίας επαφής, τα δείγματα τοποθετούνται σε σταθερό υπόβαθρο σχεδιασμένο και κατασκευασμένο για τις ανάγκες των μετρήσεων. Στη συνέχεια εναποτίθεται μια σταγόνα απιονισμένου νερού σε κάθε δείγμα. Το σχήμα της σταγόνας παρατηρείται με εργαστηριακή ψηφιακή κάμερα CCD (CCD digital video camera), η οποία είναι συνδεδεμένη με υπολογιστή και εφοδιασμένη με τηλεφακό για τη λήψη της πλάγιας όψης της καθισμένης σταγόνας. Με τη διάταξη λαμβάνονται μεμονωμένες φωτογραφίες ανάλυσης 1280 x 960 στοιχείων (pixels) σε ελάχιστο οπτικό πεδίο 5 mm x 3 mm και από απόσταση 10 cm.

Η επεξεργασία των φωτογραφιών με κατάλληλο λογισμικό επεξεργασίας εικόνας (NI-IMAQ Vision σε συνδυασμό με LabVIEW, και Matlab) δίνει τόσο το σχήμα της ελεύθερης επιφάνειας των υγρών όσο και τη γωνία επαφής. Ειδικότερα, το σχήμα της ελεύθερης επιφάνειας “αναγνωρίζεται” από τον υπολογιστή με τεχνικές ανίχνευσης ακμών (edge detection). Στη συνέχεια στο σύνολο των εντοπισθέντων σημείων της ελεύθερης επιφάνειας κοντά στη γραμμή επαφής προσαρμόζεται ικανοποιητικά πολυώνυμο συνήθως 3ου βαθμού και από την κλίση του πολυωνύμου στη γραμμή επαφής λαμβάνεται η γωνία επαφής. Η παρούσα διάταξη είναι έτσι σχεδιασμένη ώστε να είναι δυνατή η λήψη και επεξεργασία εικόνας σε πραγματικό χρόνο, με ταυτόχρονη δυνατότητα για έλεγχο παραμέτρων του συστήματος, όπως η εφαρμοζόμενη τάση, από τον υπολογιστή.^[6]

4.4.2. Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (*Differential Scanning Calorimetry, DSC*)

4.4.2.1. Εισαγωγή

Η Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (Differential Scanning Calorimetry, DSC) αποτελεί μια θερμική τεχνική ανάλυσης, κατά την οποία πραγματοποιείται μέτρηση των διαφορών ροής θερμότητας μεταξύ ενός δείγματος και μιας ουσίας αναφοράς, ως συνάρτηση της θερμοκρασίας του δείγματος, όταν οι δύο ουσίες υποβάλλονται σε ελεγχόμενο θερμοκρασιακό πρόγραμμα. Η DSC ανακαλύφθηκε από το Boersma το 1955 και αποτελεί την ευρύτερα χρησιμοποιούμενη θερμική τεχνική.

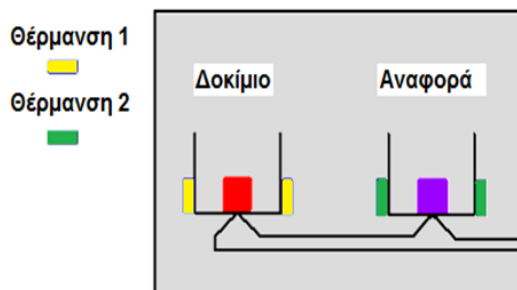
Οι κυριότερες εφαρμογές των θερμοαναλυτικών τεχνικών καλύπτουν τους τομείς της ανάλυσης και χαρακτηρισμού υλικών, όπως επίσης και τον ποιοτικό έλεγχο και τον έλεγχο διεργασιών. Τα υπό εξέταση υλικά είναι κυρίως πολυμερή, κεραμικά, τρόφιμα,

κράματα και φαρμακευτικά υλικά. Επίσης οι τεχνικές αυτές έχουν τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν για μελέτη πρόδρομων ουσιών, καθώς και για τον καθορισμό αρίστων συνθηκών σε διεργασίες σύνθεσης νέων υλικών.

4.4.2.2. Αρχή της μεθόδου

Κατά την ανάλυση με Διαφορική Θερμιδομετρία Σάρωσης (Differential Scanning Calorimetry, DSC), το υπό εξέταση δείγμα και το δείγμα αναφοράς θερμαίνονται σε ελεγχόμενες συνθήκες και καταγράφεται συνεχώς η θερμοκρασία, ο χρόνος της ανάλυσης και το θερμικό περιεχόμενο που απαιτείται για να κρατηθούν το δείγμα και η αναφορά στην ίδια θερμοκρασία.

Η διάταξη DSC «σαρώνει» μια θερμοκρασιακή περιοχή και μελετά το πώς αποκρίνεται το δείγμα του πολυμερούς καθώς θερμαίνεται. Σε δύο θερμαινόμενους υποδοχείς τοποθετούνται δύο σφραγισμένα καψίδια αλουμινίου: το ένα περιέχει το δείγμα και το άλλο, το καψίδιο αναφοράς, είναι κενό. Στο περιβάλλον των υποδοχέων δημιουργείται αδρανής ατμόσφαιρα με τη ροή αζώτου (ή άλλου αδρανούς αερίου) και ο θερμικός ελεγκτής αρχίζει να θερμαίνει τους υποδοχείς με προκαθορισμένο σταθερό ρυθμό θέρμανσης. Η θερμοκρασία στους δύο υποδοχείς μετράται με μεγάλη ακρίβεια με τη βοήθεια υπερευαίσθητων θερμοζυγών. Η κρίσιμη λειτουργία του θερμικού ελεγκτή είναι η εξασφάλιση του ίδιου ρυθμού θέρμανσης των δύο χωριστών καψιδίων με τους δύο χωριστούς θερμαινόμενους υποδοχείς. Τα δύο καψίδια είναι διαφορετικά λόγω του διαφορετικού περιεχομένου τους και επομένως, το καψίδιο με το δείγμα απαιτεί περισσότερη θερμότητα για να κρατήσει το ρυθμό αύξησης της θερμοκρασίας του ακριβώς ίσο με τον αντίστοιχο ρυθμό στο καψίδιο αναφοράς.

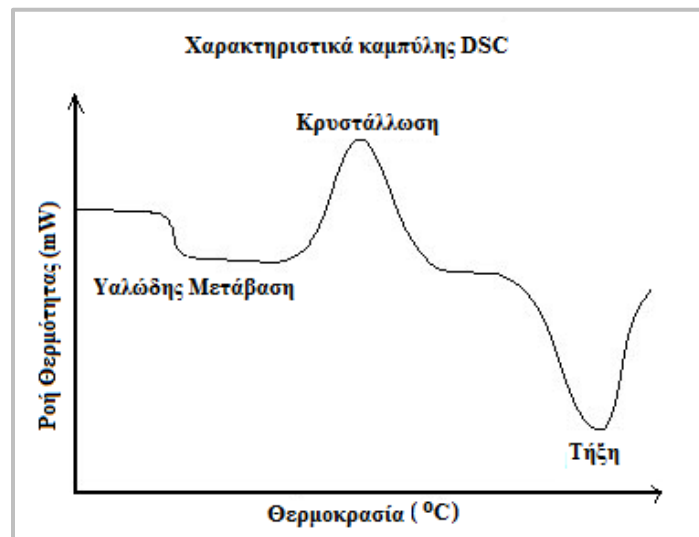


Σχήμα 4.7: Το δείγμα αναφοράς και το υπό εξέταση δοκίμιο κατά τη θέρμανσή τους σε δύο διαφορετικά θερμαντικά στοιχεία

Σε ένα πείραμα DSC μετράται ακριβώς το πόσο επιπλέον θερμότητα q/t απαιτεί ο αριστερός υποδοχέας με το πολυμερές σε σχέση με τον υποδοχέα αναφοράς. Αυτό που παίρνουμε από τη διάταξη DSC είναι ένα διάγραμμα της ροής θερμότητας q/t ως προς την θερμοκρασία. Στη συνέχεια, υπολογίζεται αυτόματα το ποσό θερμότητας, που απορροφάται από το δείγμα, αφού πρώτα οριστεί η εξεταζόμενη περιοχή. Η περιοχή αυτή βρίσκεται μεταξύ των θερμοκρασιών στις οποίες η καμπύλη παρουσιάζει απότομη μεταβολή της ροής θερμότητας. [7]

4.4.2.3. Καμπύλες DSC

Το αποτέλεσμα ενός πειράματος Διαφορικής Θερμιδομετρίας Σάρωσης (DSC) είναι μια **καμπύλη θέρμανσης ή ψύξης**. Με τη συγκεκριμένη θερμική ανάλυση είναι δυνατόν να παρατηρήσει κανείς γεγονότα **τήξης** (melting) και **κρυστάλλωσης** (crystallization) καθώς επίσης και **θερμοκρασίες υαλώδους μετάπτωσης** (glass transition). Ακόμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη μελέτη της οξείδωσης, καθώς επίσης και άλλων χημικών αντιδράσεων.



Σχήμα 4.8: Σχηματική καμπύλη DSC

Οι **υαλώδεις μεταπτώσεις** συμβαίνουν καθώς η θερμοκρασία ενός άμορφου στερεού αυξάνεται και χαρακτηρίζονται από μείωση του ιξώδους. Αυτές οι μεταπτώσεις εμφανίζονται σαν ένα βήμα στη βασική γραμμή του καταγραμμένου σήματος DSC. Αυτό οφείλεται στην αλλαγή της θερμοχωρητικότητας, την οποία υφίσταται το δείγμα, χωρίς όμως να εμφανίζεται κάποια αλλαγή φάσης.

Καθώς η θερμοκρασία αυξάνεται, ένα άμορφο στερεό γίνεται λιγότερο ιξώδες. Σε κάποια θερμοκρασία, τα μόρια θα αποκτήσουν αρκετή ελευθερία κίνησης, ώστε να τακτοποιηθούν αυθόρμητα σε κρυσταλλικές θέσεις. Αυτή η θερμοκρασία είναι γνωστή σαν **θερμοκρασία κρυστάλλωσης (T_c)**. Η μετάβαση αυτή, από το άμορφο στερεό στο κρυσταλλικό, είναι μια εξώθερμη διαδικασία, και οδηγεί σε μια κορυφή στο σήμα DSC. Καθώς η θερμοκρασία συνεχίζει να αυξάνεται το δείγμα φθάνει τελικά στη **θερμοκρασία τήξης του (T_m)**, η οποία οδηγεί σε μια ενδόθερμη κορυφή στην καμπύλη DSC. ^[8]

4.4.2.4. Πειραματική διαδικασία

Κατά την πειραματική διαδικασία πραγματοποιήθηκε ανάλυση των παρασκευασθέντων δειγμάτων με απλή διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης (DSC), προκειμένου να προσδιοριστούν οι θερμοκρασίες υαλώδους μετάπτωσης (T_g), τήξης (T_m) και κρυστάλλωσης (T_c). Συγκεκριμένα εξετάστηκαν τα σύνθετα BG/PLLA με περιεκτικότητα σε BG 10%, 20%, 30% και 50% w/w. Το θερμοκρασιακό πρόγραμμα που ακολουθήθηκε περιελάμβανε θέρμανση από τους 0 στους 250 °C με ρυθμό 10 °C/min, ψύξη από τους 250 στους 0 °C με ρυθμό 20 °C/min και επακόλουθη θέρμανση από τους 0 στους 250 °C με ρυθμό 10 °C/min, με ταυτόχρονη διαβίβαση αζώτου. Μετρήσεις DSC πραγματοποιήθηκαν και σε δείγματα PEG/PLLA με περιεκτικότητα σε PEG 20%, 30% και 50% w/w, όπως και σε μίγμα BG/PEG/PLLA με περιεκτικότητα σε PEG 30% w/w και σε BG 30 phr. Η συσκευή που χρησιμοποιήθηκε για τη διεξαγωγή των μετρήσεων ήταν της εταιρείας Mettler – Toledo (μοντέλο DSC 1).



Σχήμα 4.9: Η συσκευή ανάλυσης DSC

4.4.3. Θερμοβαρυμετρική ανάλυση (Thermogravimetric Analysis, TGA)

4.4.3.1. Εισαγωγή

Η θερμοβαρυμετρία (TG) ή θερμοβαρυμετρική ανάλυση (TGA) αποτελεί μια τεχνική, η οποία μετρά τη μάζα του προς εξέταση δείγματος κατά τη θέρμανσή του 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 θερμοβαρυμετρία (TG) ή θερμοβαρυμετρική ανάλυση (TGA) είναι μια από τις βασικές θερμικές μεθόδους. Ο θερμοζυγός αναπτύχθηκε το 1915 από τον K. Honda. Από τότε το όργανο αυτό έχει βελτιωθεί θεαματικά όσον αφορά την ευαισθησία, τον έλεγχο των λειτουργικών παραμέτρων (ρυθμός θέρμανσης, ατμόσφαιρα, κλπ.) καθώς και στην αυτόματη καταγραφή της καμπύλης διαφοράς βάρους Δm , σε σχέση με τη θερμοκρασία T. Η TG ανάλυση χρησιμοποιείται κυρίως για τη μελέτη της θερμικής διάσπασης και της θερμικής σταθερότητας των 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.

4.4.3.2. Αρχή της μεθόδου

Κατά την TG ανάλυση το υπό εξέταση δείγμα θερμαίνεται σε ελεγχόμενες συνθήκες (περιβάλλον αερίου, ρυθμός αύξησης θερμοκρασίας, τελική θερμοκρασία κ.λπ.) και καταγράφεται συνεχώς το βάρος, η θερμοκρασία και ο χρόνος ανάλυσής του. Από τα αποτελέσματα της TG ανάλυσης είναι δυνατό να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τη θερμοκρασία στην οποία πραγματοποιήθηκε μια αντίδραση (για δυναμική καταπόνηση), το χρόνο ολοκλήρωσής της (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 αποτελούν 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.^[7]

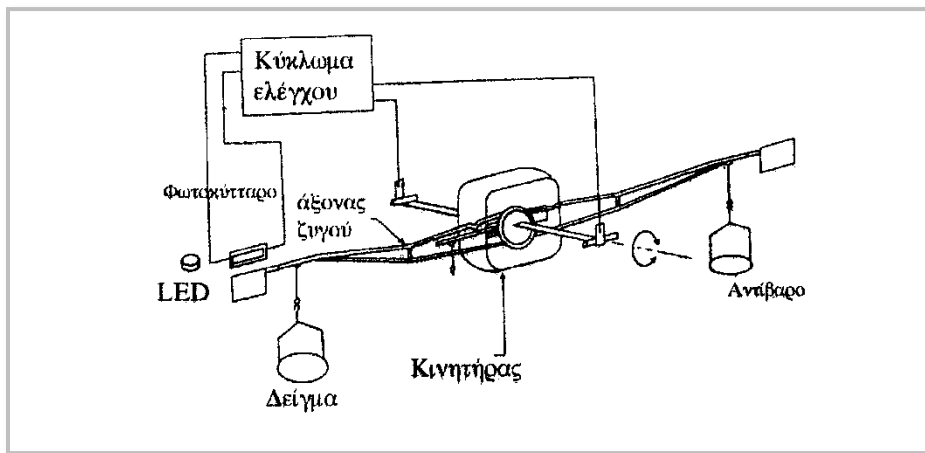
4.4.3.3. Οργανολογία

Τα σύγχρονα εμπορικά όργανα για θερμοσταθμικές αναλύσεις αποτελούνται από:

- Έναν ευαίσθητο αναλυτικό ζυγό.
- Έναν φούρνο.
- Ένα σύστημα καθαρισμού με διαβίβαση αερίου που εξασφαλίζει αδρανή (ή μερικές φορές δραστική) ατμόσφαιρα.
- Έναν μικροϋπολογιστή/μικροεπεξεργαστή για έλεγχο του οργάνου και για συλλογή και παρουσίαση των δεδομένων.^[9]

Ο ζυγός

Ένας αξιόπιστος και ευαίσθητος αναλυτικός ζυγός είναι το κύριο μέρος ενός θερμοζυγού και για το λόγο αυτό πολλοί κατασκευαστές αναλυτικών ζυγών έχουν επεκταθεί και στο χώρο του TG. Η ευαισθησία συνήθως είναι της τάξης του μg , ενώ η μέγιστη ποσότητα δείγματος φτάνει το 1 gr. Συνήθως το βάρος των δειγμάτων κυμαίνεται από 10 ως 50 mg. Ποικίλοι μηχανισμοί ζύγισης χρησιμοποιούνται με επικρατέστερο το μηχανισμό ζύγισης μηδενικού σημείου, που έχει το πλεονέκτημα ότι το δείγμα παραμένει στην ίδια θερμαινόμενη ζώνη του φούρνου. Όταν ένα δείγμα προστεθεί σε ένα τέτοιο ζυγό, ο άξονας του ζυγού εκτρέπεται από την αρχική του θέση. Την εκτροπή συλλαμβάνει το φωτοκύτταρο, που ενεργοποιεί έναν ηλεκτρικό κινητήρα για την επαναφορά του άξονα του ζυγού στην ισορροπία. Το ρεύμα που καταναλώνεται από τον κινητήρα για την επαναφορά είναι ευθέως ανάλογο της αλλαγής του βάρους.



Σχήμα 4.10: Αρχή λειτουργίας φούρνου με μηχανισμό ζύγισης μηδενικού σημείου

Ο φούρνος

Η θερμοκρασιακή περιοχή λειτουργίας του φούρνου εξαρτάται από τα υλικά κατασκευής του. Για φούρνους που φτάνουν μέχρι 1000 °C χρησιμοποιείται κυρίως χαλαζίας, ενώ σε υψηλότερες θερμοκρασίες, όπως 1600 °C (που είναι και το υψηλότερο όριο), χρησιμοποιούνται πυρίμαχα υλικά, όπως αλούμινα. Υπάρχουν διάφοροι τρόποι τοποθέτησης του ζυγού σε σχέση με το φούρνο, με πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα.

Σε όλες τις περιπτώσεις είναι πολύ βασικό το δείγμα να βρίσκεται σε θερμοκρασιακή ζώνη με ενιαία θερμοκρασία και ο μηχανισμός ζύγισης του φούρνου να προστατεύεται από την ακτινοβολία της θερμότητας και από διαβρωτικά αέρια (π.χ. Cl₂), που εκλύονται κατά τη διάρκεια αποσύνθεσης του δείγματος ή συνιστούν την ατμόσφαιρα του φούρνου. Για το λόγο αυτό, αδρανές αέριο διοχετεύεται στο χώρο που βρίσκεται ο μηχανισμός ζύγισης (protective gas). Το αέριο που διοχετεύεται στο χώρο του φούρνου, όπου βρίσκεται το δείγμα και απάγει τα εκλυόμενα αέρια (purge gas), είναι είτε αδρανές (N₂, Ar) είτε οξειδωτικό (O₂ ή αέρας), ενώ το όργανο μπορεί επίσης να λειτουργήσει σε στατική ατμόσφαιρα ή σε κενό. Εξωτερικά ο φούρνος ψύχεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος με κλειστό σύστημα ψύξης.

Σύστημα ελέγχου των λειτουργικών παραμέτρων και επεξεργασίας δεδομένων

Οι Η/Υ έχουν ενσωματωθεί στα σύγχρονα όργανα για τον έλεγχο όλων των παραμέτρων του οργάνου, καθώς και για την αποθήκευση και την επεξεργασία δεδομένων. Εκτός από την καμπύλη TG, υπολογίζουν την πρώτη παράγωγο της καμπύλης Δm σε σχέση με T, που καλείται διαφορική θερμοβαρυμετρική καμπύλη (DTG). Επιπλέον, δίνουν τα ποσοστά μεταβολής βάρους σε κάθε θερμοκρασιακή περιοχή αλλαγής.

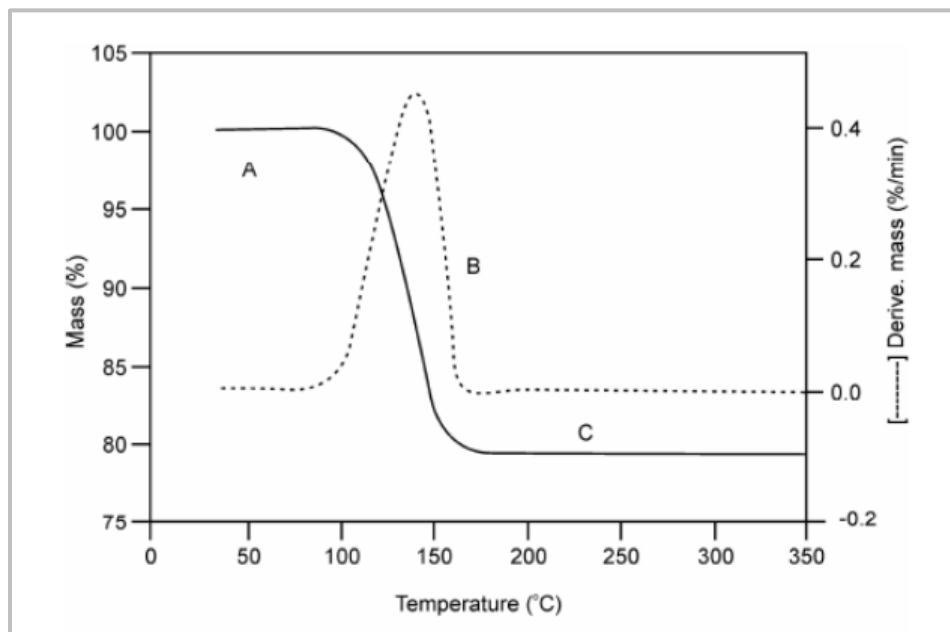
4.4.3.4. Θερμογραφήματα και επεξεργασία των μετρήσεων στην TG ανάλυση

Τα συμπεράσματα από τις TG αναλύσεις βασίζονται στη μελέτη των TG θερμογραφημάτων. Στα γραφήματα αυτά απεικονίζεται η μεταβολή βάρους του δείγματος σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία ή το χρόνο ανάλυσής του. Ένα σημαντικό εργαλείο για την ερμηνεία των TG γραφημάτων είναι η πρώτη παράγωγος της καμπύλης βάρους του θερμοζυγού, DTG. Η φυσική σημασία της πρώτης παραγωγού είναι ο ρυθμός μεταβολής βάρους ενός δείγματος κατά τη θέρμανσή του. Η καμπύλη DTG βοηθά σημαντικά την

ερμηνεία των καμπυλών TG, λύνοντας προβλήματα υπερκαλυπτόμενων θερμικών αντιδράσεων.

Από τη μελέτη των TG και DTG γραφημάτων προκύπτουν βασικές πληροφορίες σχετικά με τη θερμική συμπεριφορά ενός υλικού. Τέτοιες πληροφορίες είναι:

- a) Η θερμοκρασία έναρξης, λήξης και μεγίστου ρυθμού μεταβολής βάρους.
- b) Η απώλεια βάρους που συνοδεύει ένα στάδιο μεταβολής βάρους.



Σχήμα 4.11: Τυπικές καμπύλες TG και DTG

4.4.3.5. Πειραματικές παράμετροι θερμοβαρομετρικής ανάλυσης

Η εκλογή των κατάλληλων πειραματικών παραμέτρων είναι το σημαντικότερο στοιχείο στην TG ανάλυση. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι το τελικό αποτέλεσμα της TG ανάλυσης αποτελεί την άθροιση των φυσικοχημικών δεδομένων που εμφανίζονται κατά τη θερμική καταπόνηση του δείγματος, αλλά και των φαινομένων μεταφοράς μάζας και θερμότητας από και προς το δείγμα. Όσο ελαχιστοποιείται η επίδραση των φαινομένων μεταφοράς, τόσο τα αποτελέσματα θα είναι πιο αντιπροσωπευτικά των φυσικοχημικών δράσεων στο υπό μελέτη δείγμα. Η αλλαγή των πειραματικών παραμέτρων μπορεί να διαφοροποιήσει, τόσο την μεταβολή του βάρους, όσο και τις χαρακτηριστικές

θερμοκρασίες, οδηγώντας σε καλύτερο ή χειρότερο διαχωρισμό των διαδοχικών μεταβολών βάρους.

Οι κύριες πειραματικές παράμετροι που επηρεάζουν την TG ανάλυση παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 4.4: Πειραματικές παράμετροι ανάλυσης με θερμοζυγό

α/α	Παράμετροι
1	Δείγμα: ποσότητα, κοκκομετρία, πυκνότητα πλήρωσης (packing)
2	Χωνευτήριο
3	Αέριο φούρνου
4	Ρυθμός θέρμανσης
5	Βαθμονόμηση θερμοκρασίας και βάρους

1. Δείγμα

Το δείγμα είναι καθοριστική παράμετρος για τον τρόπο μεταφοράς θερμότητας και μάζας από και προς το χωνευτήριο. Για την επιλογή της βέλτιστης ποσότητας του δείγματος πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν τα παρακάτω:

- Ισχυρά ενδόθερμες ή εξώθερμες αντιδράσεις προκαλούν αποκλίσεις μεταξύ της πραγματικής θερμοκρασίας του δείγματος και της προγραμματιζόμενης στο φούρνο θερμοκρασίας. Οι αποκλίσεις αυξάνονται με την αύξηση της ποσότητας του δείγματος και φτάνουν ως και 50 K.
- Σε περιπτώσεις υλικών με χαμηλή θερμοχωρητικότητα, όπως στα πολυμερή, μεγάλη ποσότητα δείγματος θα οδηγήσει στην εμφάνιση βαθμίδων θερμοκρασίας μέσα στο δείγμα, με αποτέλεσμα την ανομοιόμορφη κατανομή της θερμοκρασίας στο υλικό και απροσδιόριστες συνέπειες στο μηχανισμό της θερμικής του διάσπασης.

Για τους παραπάνω λόγους συνήθως συνίσταται η χρησιμοποίηση της μικρότερης δυνατής ποσότητας δείγματος, που είναι μέσα στα όρια της ευαισθησίας του θερμοζυγού. Για να είναι βέβαια αυτό εφικτό, θα πρέπει το υλικό να παρουσιάζει υψηλή ομοιογένεια, κάτι το οποίο ειδικά σε περιπτώσεις πολυμερών δεν ισχύει.

Ένα άλλο πολύ σημαντικό στοιχείο που σχετίζεται με τις συνθήκες μεταφοράς θερμότητας και μάζας στο δείγμα είναι η κοκκομετρία του. Όσο πιο μικρή είναι η κοκκομετρία του δείγματος, τόσο πιο μεγάλος είναι ο λόγος επιφάνειας προς όγκο και τόσο εντονότερη είναι και η θερμική αποικοδόμηση του δείγματος. Ακόμη, ένας καθοριστικός παράγοντας είναι η πυκνότητα του δείγματος στο χωνευτήριο. Αραιή τοποθέτηση δείγματος επιφέρει μείωση της θερμικής αγωγιμότητας, λόγω ύπαρξης θυλάκων αέρα μεταξύ των στρωμάτων του υλικού. Πυκνή τοποθέτηση του υλικού στο χωνευτήριο εμποδίζει την έξοδο των εκλυόμενων αερίων, προκαλώντας θερμοκρασιακή μετατόπιση της TG καμπύλης.

2. Χωνευτήριο

Το χωνευτήριο, όπου τοποθετείται το δείγμα, έχει μεγάλη επίδραση στις καμπύλες TG και γενικότερα σε όλα τα θερμογραφήματα. Για όλες τις θερμοκούς μεθόδους ισχύουν οι εξής κανόνες:

- a) Χωνευτήρια με επίπεδο πυθμένα από υλικά με καλή θερμική αγωγιμότητα εξασφαλίζουν την καλύτερη θερμική ισορροπία μεταξύ δειγματοφορέα και δείγματος.
- b) Τα υλικά πρέπει να είναι αδρανή και να μην αντιδρούν με το υλικό στην εξεταζόμενη θερμοκρασιακή περιοχή. Έτσι, για δείγματα τσιμέντου χρησιμοποιούνται χωνευτήρια από λευκόχρυσο, ώστε να μην δημιουργηθούν ευτηκτικά μίγματα με την αλούμινα (οξειδίο του αργιλίου).

Μια μεγάλη ποικιλία υλικών χρησιμοποιείται για την κατασκευή χωνευτηρίων, ενώ τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα χωνευτήρια είναι από αλούμινα ή λευκόχρυσο (πλατίνα).

3. Είδος και ροή αερίου

Η τρίτη παράμετρος αφορά το είδος και τη ροή του αερίου, που χρησιμοποιείται για τη μεταφορά των εκλυόμενων αερίων στην έξοδο του φούρνου. Η TG ανάλυση μπορεί να πραγματοποιηθεί κάτω από υψηλή πίεση, υπό κενό, αλλά και σε ατμοσφαιρική πίεση. Οι δύο πρώτες περιπτώσεις απαιτούν ειδικές διαμορφώσεις για τους θερμοζυγούς, ενώ η τρίτη παρουσιάζει το μεγαλύτερο ενδιαφέρον, καθώς είναι η πιο συνηθισμένη περίπτωση και

οικονομική. Τα αέρια που χρησιμοποιούνται μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες: στα αδρανή (He, Ar, N₂) και στα δραστικά αέρια (O₂, αέρας, CO₂, νερό). Αέρια που προκαλούν εκρηκτικά μίγματα, όπως το H₂, αποφεύγονται ή χρησιμοποιούνται σε αραιωμένη μορφή.

Πρέπει ακόμη να σημειωθεί ότι η επιλογή του κατάλληλου αερίου περιβάλλοντος σχετίζεται και με τη θερμική αγωγιμότητά του. Μεγάλη θερμική αγωγιμότητα σημαίνει ταχεία μεταφορά θερμότητας από τις θερμαντικές αντιστάσεις του φούρνου προς το αναλύόμενο υλικό, επιφέροντας έτσι μικρότερες αποκλίσεις μεταξύ της πραγματικής θερμοκρασίας του δείγματος και της προγραμματιζόμενης θερμοκρασίας στο φούρνο.

4. Ρυθμός θέρμανσης

Η τέταρτη παράμετρος αφορά στη μέθοδο θερμοπρογραμματισμού που πρέπει να επιλεγεί. Αυτή έχει ισχυρή επίδραση πάνω στη μορφή της TG καμπύλης. Για να αρχίσει να διασπάται ένα δείγμα πρέπει η τάση ατμών των εκλυόμενων αερίων να γίνει μεγαλύτερη ή ίση από την πίεση στο εσωτερικό του φούρνου. Όταν η θερμοκρασία του δείγματος φτάσει στην τιμή πραγματοποίησης της παραπάνω συνθήκης, τότε θα αρχίσει η διάσπαση του υλικού. Μικρού μεγέθους δείγματα και χαμηλοί ρυθμοί θέρμανσης παρουσιάζουν θερμοκρασία αντίδρασης έως και 100 βαθμούς χαμηλότερα, σε σχέση με μεγάλα μεγέθη δείγματος και μεγάλους ρυθμούς θέρμανσης (μη θερμική ισορροπία του δείγματος με το φούρνο).

Υπάρχουν πολλοί συνδυασμοί μεθόδων θερμοπρογραμματισμού. Ανάλογα με το είδος του προβλήματος και τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά του προς εξέταση υλικού, επιλέγεται κάποια από αυτές ή δημιουργείται μια καταλληλότερη μέθοδος με το συνδυασμό τους.

5. Βαθμονόμηση θερμοκρασίας και βάρους

Η πέμπτη παράμετρος για την ορθή λειτουργία του θερμοζυγού είναι η βαθμονόμηση βάρους και θερμοκρασίας. Η βαθμονόμηση αυτή πρέπει να λαμβάνει χώρα στις συγκεκριμένες συνθήκες (μέθοδος θερμοπρογραμματισμού) που θα χρησιμοποιηθεί, ενώ θα πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε φορά που γίνεται αλλαγή του αερίου ή της

μεθόδου θέρμανσης. Η βαθμονόμηση του βάρους γίνεται με χρήση προτύπων βαρών που συνοδεύουν το θερμοζυγό. Στα σύγχρονα όργανα η βαθμονόμηση βάρους γίνεται αυτόματα από το όργανο με το άνοιγμα του θερμοζυγού.

Η βαθμονόμηση της θερμοκρασίας γίνεται με χρήση χαρακτηριστικής θερμοκρασίας (Curie Point) προτύπων δειγμάτων σύμφωνα με πρότυπη μέθοδο κατά ASTM. Τα πρότυπα αυτά δείγματα είναι σιδηρομαγνητικά υλικά, όπως Chromel, Nickel, Perkalloy, Iron, Hisat κ.ά., τα οποία σε μια συγκεκριμένη και χαρακτηριστική για το καθένα θερμοκρασία, γίνονται παραμαγνητικά χάνοντας τις μαγνητικές του ιδιότητες. Μικρή ποσότητα από το κάθε υλικό θερμαίνεται στο θερμοζυγό, ενώ κάτω από το φούρνο τοποθετείται ισχυρός μαγνήτης. Η ένδειξη βάρους που λαμβάνεται αρχικά είναι το άθροισμα του πραγματικού βάρους του προτύπου, αλλά και της έλξης που ασκεί ο μαγνήτης. Όταν το πρότυπο φτάσει στη θερμοκρασία μετατροπής του σε παραμαγνητικό, τότε εξαφανίζεται η έλξη από το μαγνήτη και καταγράφεται μια μεγάλη απώλεια βάρους. Η θερμοκρασία που μετρήθηκε συγκρίνεται με την πραγματική θερμοκρασία που αναγράφεται στο ASTM και έτσι, υπολογίζεται η θερμοκρασιακή διόρθωση που απαιτείται.

4.4.3.6. Εφαρμογές

Η θερμοβαρυμετρική μέθοδος ανάλυσης χρησιμοποιείται για την ανάλυση στερεών δειγμάτων, τα οποία κατά τη θέρμανσή τους παρουσιάζουν μεταβολές βάρους, λόγω φυσικών ή χημικών φαινομένων που λαμβάνουν χώρα (π.χ. εξάτμιση, θερμική διάσπαση, οξειδωση). Γενικότερα, η TGA μπορεί να εφαρμοστεί για την ποιοτική και ποσοτική ανάλυση ανόργανων και οργανικών ουσιών, καθώς και για τη μελέτη της κινητικής πολλών αντιδράσεων. Ενδεικτικά αναφέρονται:

- ✓ η ταυτοποίηση των προϊόντων πύρωσης ιζημάτων
- ✓ ο προσδιορισμός της σύστασης κραμάτων
- ✓ η αξιολόγηση γαιανθράκων ή άλλων στερεών καυσίμων
- ✓ η μελέτη της θερμικής συμπεριφοράς πολυμερών, καθώς και
- ✓ η ανάλυση φαρμακευτικών προϊόντων

ως παραδείγματα εφαρμογών της εξεταζόμενης θερμικής μεθόδου. [7]

4.4.3.7. Πειραματική διαδικασία

Κατά την πειραματική διαδικασία πραγματοποιήθηκε θερμοβαρυμετρική ανάλυση (TGA) σε σύνθετα BG/PLLA με περιεκτικότητα σε BG 10%, 20%, 30% και 50% w/w, σε δείγματα PEG/PLLA με περιεκτικότητα σε PEG 20%, 30% και 50% w/w, όπως και σε μίγμα BG/PEG/PLLA με περιεκτικότητα σε PEG 30% w/w και σε BG 30 phr. Το θερμοκρασιακό πρόγραμμα που ακολουθήθηκε περιλάμβανε τη θέρμανση των δειγμάτων από τους 25 στους 800°C με ρυθμό 10°C/min, με ταυτόχρονη διαβίβαση αζώτου. Η συσκευή που χρησιμοποιήθηκε για τη διεξαγωγή των μετρήσεων ήταν της εταιρείας Mettler – Toledo (μοντέλο TGA – DTA).



Σχήμα 4.12: Η συσκευή ανάλυσης TG

4.4.4. Δοκιμή Εφελκυσμού (Tensile Test)

4.4.4.1. Εισαγωγή

Η αντοχή ενός υλικού εξαρτάται από την ικανότητά του να παραλαμβάνει ένα φορτίο χωρίς ανεπιθύμητη παραμόρφωση ή αστοχία. Η ιδιότητα αυτή καθορίζεται πειραματικά και μια από τις πιο σημαντικές δοκιμές αποτελεί η δοκιμή εφελκυσμού. Με τη δοκιμή αυτή προσδιορίζονται σημαντικές μηχανικές ιδιότητες ενός υλικού και κυρίως καθορίζεται η σχέση μεταξύ τάσης – παραμόρφωσης σε πολλά τεχνικά υλικά όπως μέταλλα, κεραμομέταλλα, πολυμερή και σύνθετα υλικά.

4.4.4.2. Αρχή της μεθόδου

Για την πραγματοποίηση μιας δοκιμής εφελκυσμού κατασκευάζεται ένα “προτύπων” διαστάσεων και μεγέθους δοκίμιο από το προς εξέταση υλικό, στο οποίο τοποθετούνται δύο μικρά σημάδια. Τα σημάδια αυτά είναι μακριά από τα άκρα του δοκιμίου επειδή η τασική κατανομή στα άκρα είναι σύνθετη εξαιτίας της αρπάγης στις συνδέσεις όπου ασκείται το φορτίο. Στη συνέχεια χρησιμοποιείται μια μηχανή για τον εφελκυσμό του δοκιμίου υπό πολύ μικρό, σταθερό ρυθμό μέχρι το δοκίμιο να σπάσει. Κατά τη διάρκεια της δοκιμής καταγράφεται η ασκούμενη τάση και η παραμόρφωση του υλικού και τα αποτελέσματα λαμβάνονται είτε διαβάζοντας το δείκτη της μηχανής, είτε με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή.

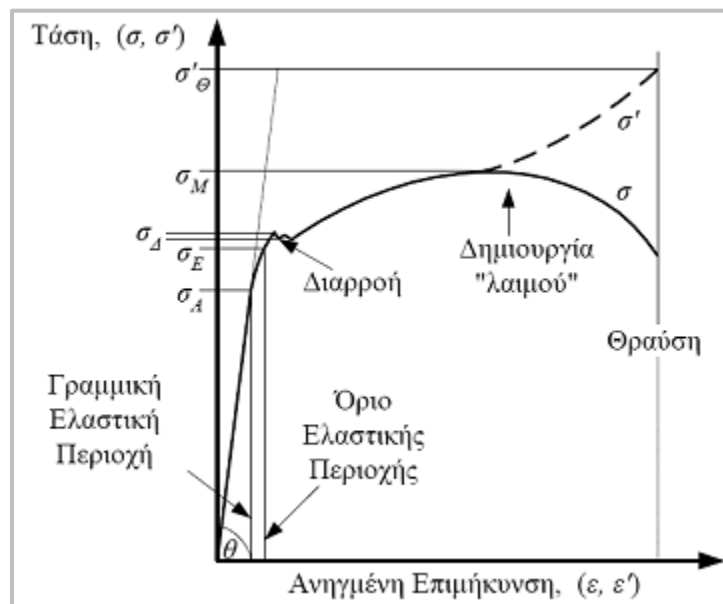
4.4.4.3. Διάγραμμα τάσης – παραμόρφωσης

Από τα δεδομένα μιας δοκιμής εφελκυσμού είναι δυνατόν να υπολογιστούν διάφορες τιμές των τάσεων και των αντίστοιχων παραμορφώσεων του δοκιμίου και να σχεδιαστεί το αντίστοιχο διάγραμμα τάσης – παραμόρφωσης. Τα διαγράμματα τάσης – παραμόρφωσης διαφόρων υλικών ποικίλουν και διαφορετικά πειράματα εφελκυσμού που διεξάγονται στο ίδιο υλικό μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορετικά αποτελέσματα, ανάλογα με τη θερμοκρασία του δοκιμίου και την ταχύτητα φόρτισης.

Στο παρακάτω σχήμα παρουσιάζεται ένα τυπικό διάγραμμα τάσης – παραμόρφωσης για ένα όλκιμο υλικό (χάλυβας), στο οποίο εντοπίζονται τέσσερις διαφορετικοί τρόποι συμπεριφοράς.

- **Ελαστική Συμπεριφορά:** Η καμπύλη σχεδόν σε όλη την ελαστική περιοχή είναι ευθεία γραμμή, οπότε η τάση είναι ανάλογη της παραμόρφωσης και το υλικό ονομάζεται γραμμικά ελαστικό. Από την κλίση της γραμμής αυτής προσδιορίζεται το **μέτρο ελαστικότητας (Young Modulus) E** του υλικού. Το άνω όριο της τάσης σε αυτή τη γραμμική σχέση ονομάζεται **όριο αναλογίας σ_A** και αν η τάση το υπερβεί ελαφρά το υλικό θα αποκριθεί και πάλι ελαστικά, αλλά η καμπύλη τείνει να καμφθεί και να γίνει επίπεδη. Αυτή η κατάσταση συνεχίζεται μέχρις ότου η τάση φτάσει το **όριο ελαστικότητας σ_E** . Τότε, αν το φορτίο αφαιρεθεί το δοκίμιο θα επανέλθει στην αρχική του μορφή.

- **Διαρροή:** Μικρή αύξηση της τάσης πάνω από το όριο ελαστικότητας προκαλεί μόνιμη παραμόρφωση του υλικού. Η συμπεριφορά αυτή ονομάζεται διαρροή και η τάση που την προκαλεί τάση ή **σημείο διαρροής σ_D** , ενώ η παραμόρφωση καλείται πλαστική παραμόρφωση.
- **Κράτνση:** Όταν τελειώσει η διαρροή, είναι δυνατό να επιβληθεί στο δοκίμιο κι άλλο φορτίο, οπότε προκύπτει καμπύλη η οποία ανυψώνεται συνεχώς αλλά γίνεται πιο επίπεδη μέχρι τη **μέγιστη τάση σ_M** . Η ανύψωση της καμπύλης κατά τον τρόπο αυτό ονομάζεται κράτνση και σε όλη τη δοκιμή παρατηρείται μείωση της διατομής του δοκιμίου κατά την επιμήκυνσή του.
- **Λαιμός:** Στη μέγιστη τάση, το εμβαδό της διατομής αρχίζει να μειώνεται σε μια τοπική περιοχή του δοκιμίου και όχι σε όλο το μήκος του. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την προοδευτική δημιουργία ενός “λαιμού” στην περιοχή αυτή του δοκιμίου καθώς αυτό επιμηκώνεται. Επειδή το εμβαδό της διατομής σε αυτήν την περιοχή συνεχώς ελαττώνεται, η συνεχώς μειούμενη επιφάνεια φέρει όλο και μικρότερο φορτίο. Έτσι το διάγραμμα τάσης – παραμόρφωσης τείνει να καμπυλωθεί προς τα κάτω μέχρις ότου το δοκίμιο σπάσει στην τάση θραύσης. [11]



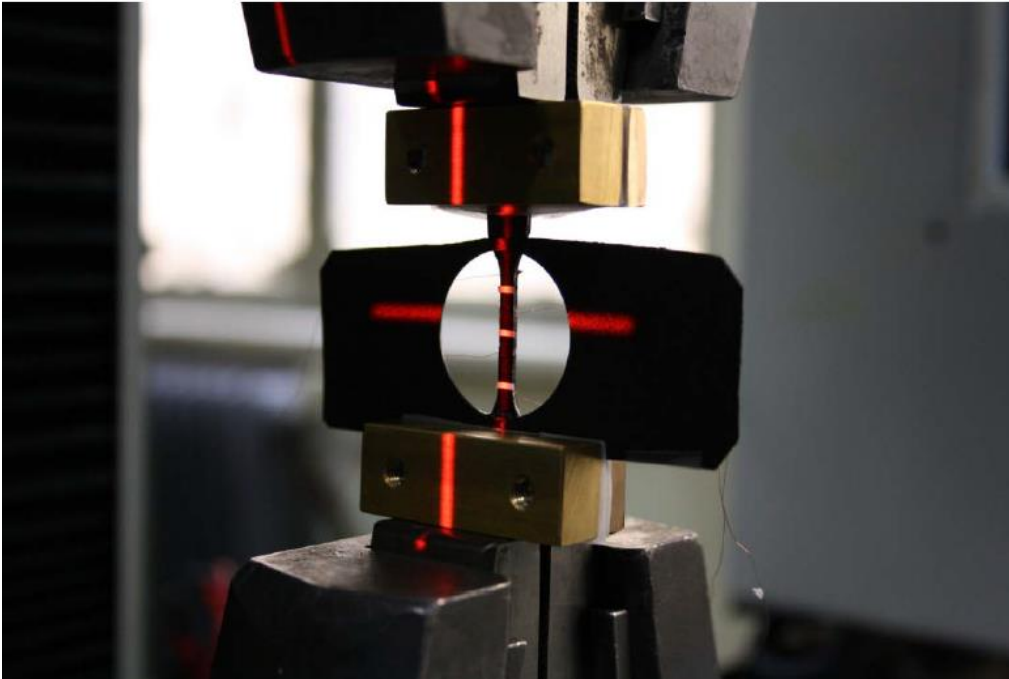
Σχήμα 4.13: Τοπικό διάγραμμα τάσης – παραμόρφωσης για ένα όγκιμο υλικό (χάλυβας)

4.4.4.4. Πειραματική διαδικασία

Στην παρούσα πειραματική διαδικασία πραγματοποιήθηκε δοκιμή εφελκυσμού, η οποία αποτελεί μια από τις ευρύτερα χρησιμοποιούμενες δοκιμές για την εξέταση της μηχανικής συμπεριφοράς των πολυμερών. Οι μετρήσεις τάσης – παραμόρφωσης σε εφελκυσμό διεξήχθησαν με τη συσκευή Instron 1121 με ταχύτητα 0,5 mm/min (ρυθμός παραμόρφωσης) σε θερμοκρασία δωματίου, σε συνδυασμό με οπτοηλεκτρονική συσκευή (FOE Laser Extensometer) η οποία με τη βοήθεια λογισμικού καταγράφει τις παραμορφώσεις σε όσες ζώνες επιλέξει ο χρήστης για το δοκίμιο, επικολλώντας «λωρίδες» πάνω του. Συγκεκριμένα πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις εφελκυσμού στα σύνθετα PLLA/BG με περιεκτικότητα σε BG 10%, 20%, 30% και 50% w/w, όπως και στα δοκίμια PLLA/PEG με περιεκτικότητα σε PEG 20%, 30% και 50% w/w. Τέλος εξετάστηκε και δείγμα BG/PEG/PLLA με περιεκτικότητα σε PEG 30% w/w και σε BG 30 phr.



Σχήμα 4.14: Μηχάνη Εφελκυσμού τύπου Instron 1121 ^[11]



Σχήμα 4.15: Διάταξη σε λειτουργία με το laser για καταγραφή παραμορφώσεων^[11]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 4^{ου} ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

1. Technical Information
2. J. R. Jones, “Review of bioactive glass: From Hench to hybrids”, *Acta Biomaterialia*, vol. 9, pp. 4457-4486, 2013
3. http://www.merckmillipore.com/INTL/en/product/Polyethylene-glycol-3000,MDA_CHEM-817019
4. www.worldlingo.com/ma/enwiki/el/Dichloromethane
5. Yuehua Yuan, T. Randall Lee, “Contact Angle and Wetting Properties”, *Springer Series in Surface Sciences*, vol. 51, pp. 3-34, 2013
6. Antonis I. Drygiannakis, Athanasios G. Papathanasiou, and Andreas G. Boudouvis, *Langmuir* 25 (1), 147 (2009)
7. Α. Παππά, “Φυσικές Μέθοδοι Ανάλυσης: Χρωματογραφικές, Θερμικές, Ηλεκτρομετρικές, Φασματομετρία Μάζας”, Εκδόσεις ΕΜΠ, Αθήνα, 2004
8. Γ. Αντωνιάδης, “Θερμική Ανάλυση Νανοσύνθετων Υλικών”, Διδακτορική Διατριβή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης – Τμήμα Φυσικής, Θεσσαλονίκη, 2012
9. S. H. Nieman και Κωσταράκης, “Αρχές της ενόργανης ανάλυσης”, ΔΙΕΘΝΕΣ ΒΙΒΛΙΟΠΩΛΕΙΟ
10. R. C. Hibbeler, “Μηχανική των Υλικών”, Εκδόσεις Fountas, Αθήνα, 2011, σελ. 105 – 109
11. Π. Γεωργιόπουλος, “Μελέτη υποβάθμισης των θερμομηχανικών ιδιοτήτων βιοδιασπώμενου πολυμερούς”, Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Αθήνα, 2010

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ

ΔΟΚΙΜΙΩΝ PLLA

5.1. ΓΩΝΙΑ ΕΠΑΦΗΣ (CA)

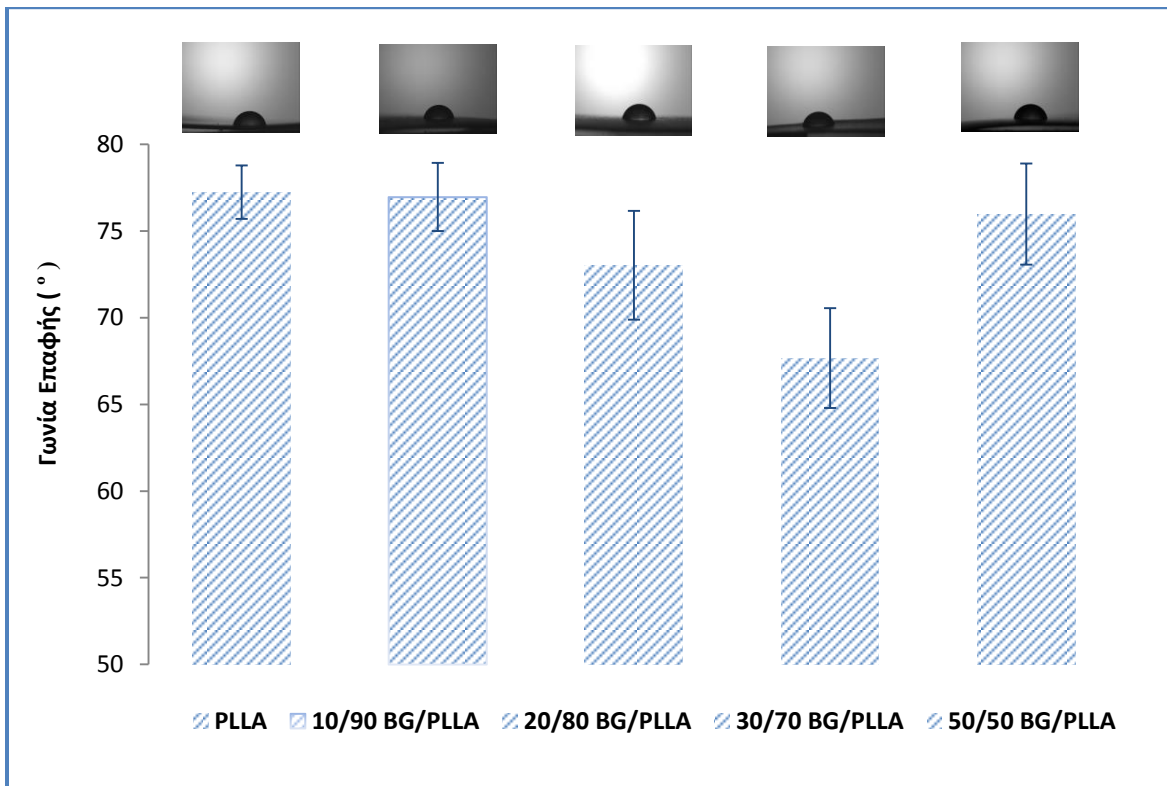
5.1.1. Σύνθετα BG/PLLA

Ο υπολογισμός της γωνίας επαφής πραγματοποιήθηκε με την εναπόθεση μίας σταγόνας απιονισμένου νερού 3,5 μl σε κάθε δοκίμιο συγκεκριμένης σύστασης. Στην παρούσα διπλωματική εργασία μελετήθηκαν σύνθετα BG/PLLA με περιεκτικότητα σε BG 10%, 20%, 30% και 50% w/w. Συγκεκριμένα για κάθε δοκίμιο πραγματοποιήθηκαν έξι μετρήσεις από την πάνω και την κάτω επιφάνεια, απ'όπου προέκυψε η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση. Τα αποτελέσματα της γωνίας επαφής συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα.

Πίνακας 5.1: Αποτελέσματα γωνίας επαφής για σύνθετα BG/PLLA

Δείγμα	Γωνία Επαφής [°]
PLLA	77,3 ±1,5
10/90 BG/PLLA	77,0 ±2,0
20/80 BG/PLLA	73,0 ±3,1
30/70 BG/PLLA	67,7 ±2,9
50/50 BG/PLLA	76,0 ±2,9

Στο ιστόγραμμα που ακολουθεί, καταγράφεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση της γωνίας επαφής των συνθέτων BG/PLLA με αντιπροσωπευτικές εικόνες της σταγόνας απιονισμένου νερού στην επιφάνεια των δειγμάτων.



Σχήμα 5.1: Ιστόγραμμα της γωνίας επαφής των συνθέτων BG/PLLA

Με την εισαγωγή βιοδραστικού γυαλιού παρατηρείται μείωση της γωνίας επαφής από 4-10° για συγκεντρώσεις έως 30% w/w, ενώ στη συνέχεια η γωνία επανέρχεται στα αρχικά επίπεδα. Η σχετικά μικρή υδροφιλικότητα του PLLA αποτελεί μειονέκτημα για πολλές εφαρμογές όπως οι βιοϊατρικές, όπου η αυξημένη υδροφιλικότητα μιας επιφάνειας ευνοεί τη βιοσυμβατότητα κατά την επαφή με ζωντανούς ιστούς. Στην περίπτωση των εξεταζομένων δοκιμίων, η ενσωμάτωση του υδρόφιλου βιοδραστικού γυαλιού φαίνεται ότι αυξάνει τον υδρόφιλο χαρακτήρα της επιφάνειας των συνθέτων του με PLLA. Η συμπεριφορά αυτή παρατηρείται για συγκέντρωση μέχρι 30% w/w. Για συγκέντρωση 50% σε BG και άλλες φυσικοχημικές παράμετροι ενεργοποιούνται και συμμετέχουν στη διαμόρφωση των ιδιοτήτων της επιφάνειας που οδηγούν σε αύξηση των τιμών της γωνίας επαφής, οι οποίες επανέρχονται στα επίπεδα του μη ενισχυμένου PLLA. Κατά τη μελέτη της γωνίας επαφής πρέπει να ληφθεί υπόψιν και η επίδραση της τραχύτητας της πάνω ελεύθερης επιφάνειας των δοκιμίων, που παρασκευάστηκαν με τεχνική διαλύματος, ως αποτέλεσμα της εξάτμισης του διαλύτη.

Οι Caridade et al. ^[1], μελέτησαν τη γωνία επαφής σε δοκίμια PDLLA και BG/PDLLA και παρατήρησαν ότι το βιοδραστικό γυαλί μειώνει τη γωνία επαφής,

ιδιαίτερα στην κάτω επιφάνεια όπου είχε εναποτεθεί. Ο μέσος όρος της γωνίας επαφής για το PDLLA ήταν 76° και για την πάνω επιφάνεια 80° και την κάτω επιφάνεια 60° σε δοκίμιο 20/80 BG/PDLLA. Η υδροφιλικότητα έχει σημαντική επίδραση σε βιολογικούς παράγοντες στον ανθρώπινο οργανισμό σε κυτταρικό επίπεδο, όπως η απορρόφηση πρωτεϊνών, η προσκόλληση των κυττάρων και η εξάπλωσή τους.

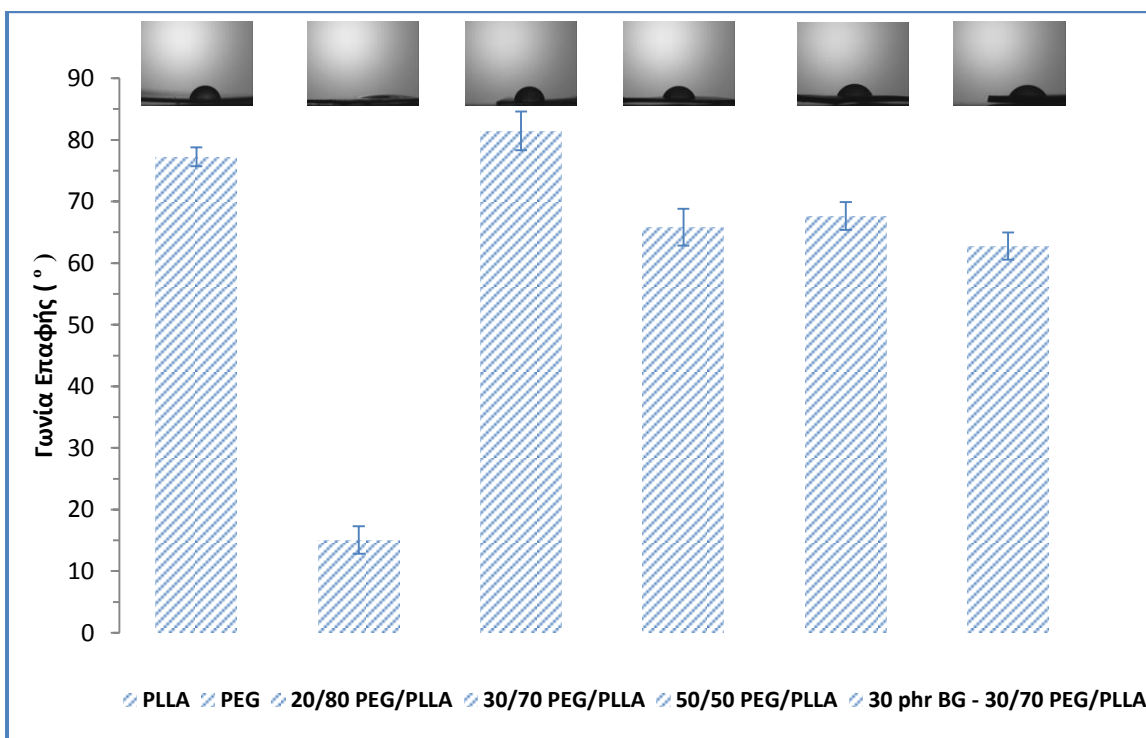
5.1.2. Μίγματα PEG/PLLA

Μελέτη της γωνίας επαφής πραγματοποιήθηκε και σε μίγματα PEG/PLLA με περιεκτικότητα σε PEG 20%, 30% και 50% w/w, με σκοπό να μελετηθεί η επίδραση της PEG στην υδροφιλικότητα του μίγματος. Και σε αυτή την περίπτωση διεξήχθησαν έξι μετρήσεις για κάθε δοκίμιο, με τα αποτελέσματα μέσης τιμής και τυπικής απόκλισης να καταγράφονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Πίνακας 5.2: Αποτελέσματα γωνίας επαφής για μίγματα PEG/PLLA

Όνομασία	Γωνία Επαφής [°]
PLLA	$77,3 \pm 1,5$
PEG	$15,1 \pm 2,2$
20/80 PEG/PLLA	$81,5 \pm 3,1$
30/70 PEG/PLLA	$65,8 \pm 3,0$
50/50 PEG/PLLA	$67,6 \pm 2,3$
30 phr BG - 30/70 PEG/PLLA	$62,8 \pm 2,2$

Από τον παραπάνω πίνακα παρατηρείται ότι η PEG, όπως είναι γνωστό, είναι ένα υδρόφιλο πολυμερές και η εισαγωγή του σε αναλογίες μεγαλύτερες από 30% w/w, επιφέρει μείωση στη γωνία επαφής. Η αυξημένη γωνία επαφής του δοκιμίου 20/80 PEG/PLLA μπορεί να οφείλεται στην υπερίσχυση άλλων παραμέτρων που επηρεάζουν τη γωνία επαφής, όπως η ακανόνιστη τραχύτητα της επιφάνειας. Η μικρότερη γωνία επαφής καταγράφεται με την εισαγωγή βιοδραστικού γυαλιού στο μίγμα PEG/PLLA, προσδίδοντας καλύτερες υδρόφιλες ιδιότητες στο δοκίμιο. Η παραπάνω συμπεριφορά αποτυπώνεται στο ιστόγραμμα που ακολουθεί, όπου καταγράφεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση της γωνίας επαφής των μιγμάτων PEG/PLLA με αντιπροσωπευτικές εικόνες της σταγόνας απιονισμένου νερού στην επιφάνεια των δειγμάτων.

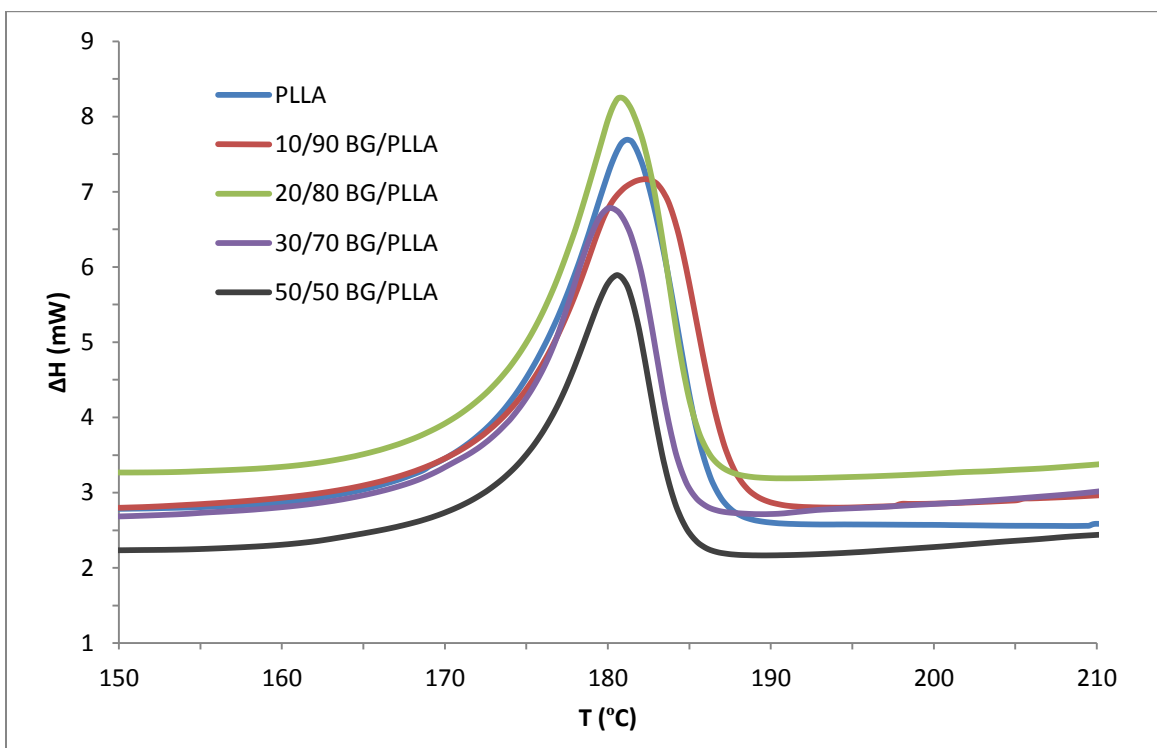


Σχήμα 5.2: Ιστόγραμμα γωνίας επαφής μιγμάτων PEG/PLLA

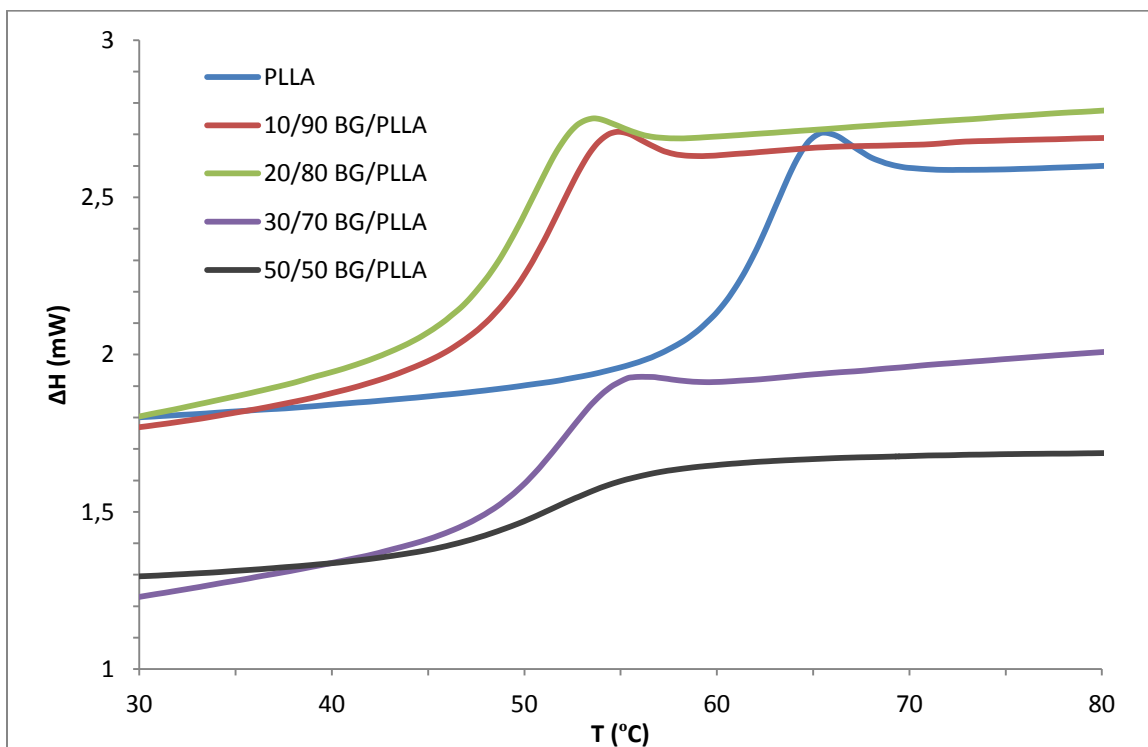
5.2. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΘΕΡΜΙΔΟΜΕΤΡΙΑ ΣΑΡΩΣΗΣ (DSC)

5.2.1. Σύνθετα BG/PLLA

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης (DSC) είναι μία τεχνική που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό των θερμικών μεταπτώσεων των πολυμερών. Στην παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε ανάλυση σε σύνθετα BG/PLLA με περιεκτικότητα σε BG 10%, 20%, 30% και 50% w/w. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων παρουσιάζονται στα σχήματα που ακολουθούν. Συγκεκριμένα η τήξη των δοκιμίων αναπαριστάται από την πρώτη θέρμανση και το σημείο υαλώδους μετάπτωσης καταγράφεται κατά τη δεύτερη θέρμανση.



Σχήμα 5.3: Καμπύλες DSC κατά την πρώτη θέρμανση των συνθέτων BG/PLLA



Σχήμα 5.4: Καμπύλες DSC κατά τη δεύτερη θέρμανση των συνθέτων BG/PLLA

Πίνακας 5.3: Αποτελέσματα DSC σε σύνθετα BG/PLLA

Δείγματα	1 ^η Θέρμανση			2 ^η Θέρμανση			
	T _m (°C)	ΔH _m (J/g)	ΔH _m PLLA (J/g)	T _g (°C)	T _{cc} (°C)	ΔH _{cc} (J/g)	T _m (°C)
κόκκοι PLLA	192,1 ±0,30	76,9 ±0,91	76,9	60,8 ±0,27	113,1 ±0,75	-38,3 ±1,17	180,0 ±0,05
PLLA (διαλ.)	181,2 ±0,06	33,3 ±0,39	33,3	61,9 ±0,09	110,6 ±0,16	-31,7 ±0,16	179,8 ±0,30
10/90 BG/PLLA	181,7 ±0,60	29,7 ±1,91	33,0	50,7 ±0,80	—	—	144,2 ±0,81
20/80 BG/PLLA	180,6 ±0,16	26,8 ±0,07	33,5	49,2 ±0,07	—	—	—
30/70 BG/PLLA	180,6 ±0,41	27,1 ±1,06	38,7	50,7 ±0,18	—	—	—
50/50 BG/PLLA	181,1 ±0,50	18,7 ±0,46	37,4	51,2 ±0,34	—	—	—

Από τα παραπάνω αποτελέσματα ανάλυσης με DSC, παρατηρείται ότι το σημείο τήξης του PLLA που έχει υποστεί τη διαδικασία διαλύματος είναι 181 °C και η εισαγωγή βιοδραστικού γυαλιού δεν επηρεάζει την τιμή αυτή. Το σημείο υαλώδους μετάπτωσης του PLLA καταγράφεται γύρω στους 62 °C, ενώ σε αυτή την περίπτωση η εισαγωγή βιοδραστικού γυαλιού μειώνει την τιμή του T_g κατά 10 °C ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση του προσθέτου. Επίσης η ενσωμάτωση του βιοδραστικού γυαλιού σε συνδυασμό με τη θερμική καταπόνηση που υφίσταται το δείγμα με τη θέρμανση μέχρι τους 250 °C κατά τη μέτρηση DSC φαίνεται να παρεμποδίζει τη διαδικασία κρυστάλλωσης του.

Οι Larranaga/Sarasua ^[2], παρατήρησαν ότι κατά την προσθήκη σωματιδίων βιοδραστικού γυαλιού σε αναλογία 15 vol.%, το σημείο υαλώδους μετάπτωσης και η θερμοκρασία τήξης μειώθηκαν κατά 20 και 40 °C αντίστοιχα. Η προσθήκη σωματιδίων βιοδραστικού γυαλιού στους πολυεστέρες προκαλεί μείωση του μοριακού βάρους του πολυμερούς κατά την επεξεργασία σε υψηλές θερμοκρασίες με σημαντική επίδραση στις θερμικές μεταπτώσεις και επομένως στις τελικές ιδιότητες των πολυεστέρων. Λόγω της διαδικασίας αποδόμησης που λαμβάνει χώρα σε υψηλές θερμοκρασίες, οι πολυμερικές αλυσίδες γίνονται πιο κοντές με μεγαλύτερη ευκινησία, προκαλώντας μείωση στις θερμοκρασίες T_g και T_m.

Υπολογισμός ποσοστού κρυσταλλικότητας

Ο υπολογισμός του ποσοστού κρυσταλλικότητας των υπό εξέταση δοκιμίων υπολογίζεται από την παρακάτω εξίσωση:

$$X_c = \frac{\Delta H_m}{\Delta H_{100\%} \cdot W_{PLLA}} \quad (1)$$

όπου

X_c = ποσοστό κρυσταλλικότητας (%)

ΔH_m = ενθαλπία τήξης

$\Delta H_{100\%}$ = ενθαλπία τήξης του ολοκρυσταλλικού PLLA, η οποία βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων προκύπτει 93,7 J/g [3]

W_{PLLA} = κλάσμα βάρους του PLLA στο δείγμα

Αντικαθιστώντας τις τιμές των δεδομένων από τον πίνακα 5.3 και τη βιβλιογραφία προκύπτει:

κόκκοι PLLA: $X_c = 82,1\%$

PLLA (διαλ.): $X_c = 35,5\%$

10/90 BG/PLLA: $X_c = 35,2\%$

20/80 BG/PLLA: $X_c = 35,8\%$

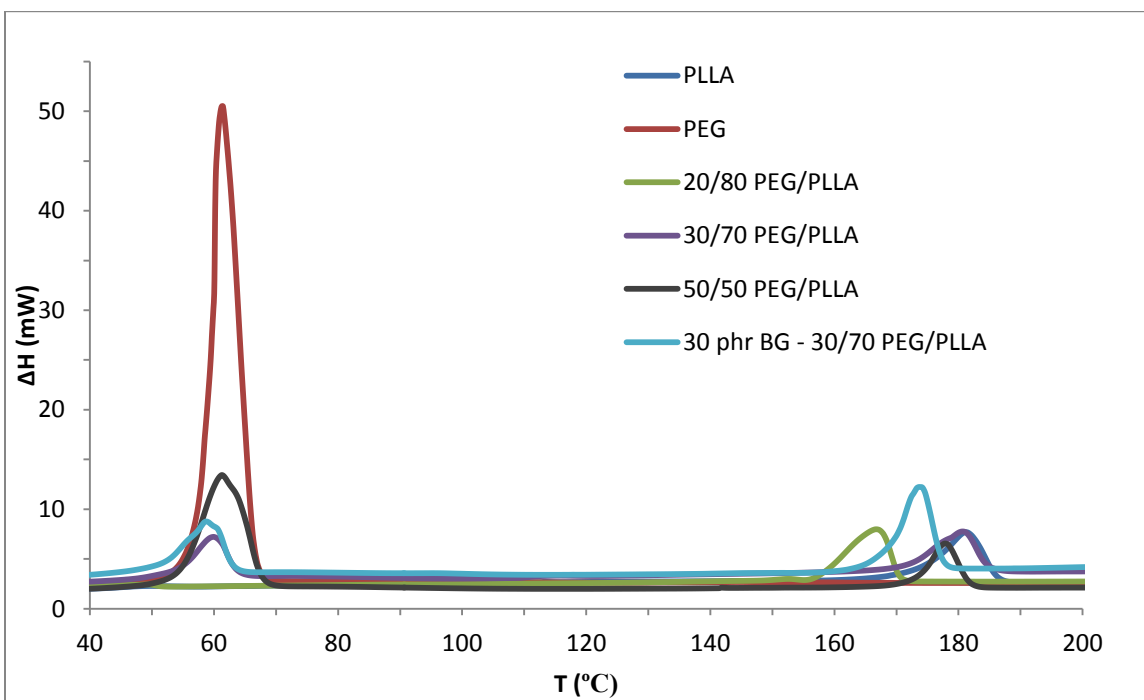
30/70 BG/PLLA: $X_c = 41,3\%$

50/50 BG/PLLA: $X_c = 40,0\%$

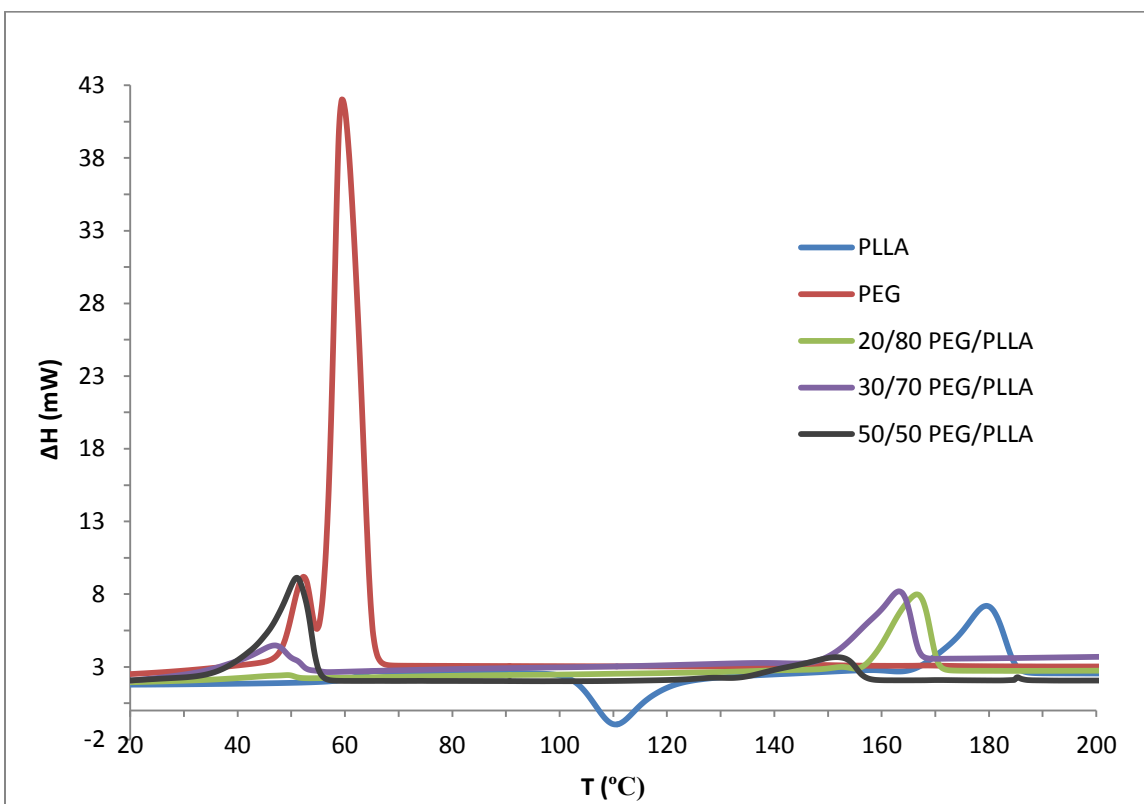
Από τα παραπάνω αποτελέσματα, προκύπτει ότι με την τεχνική διαλύματος μειώνεται αισθητά το ποσοστό κρυσταλλικότητας του PLLA. Όσον αφορά τα σύνθετα BG/PLLA, παρατηρείται αύξηση της τάξης του 5-6% στις αναλογίες 30 και 50% w/w σε BG, ενώ στις μικρότερες (10, 20 % w/w) δεν υπάρχει φανερή επίδραση.

5.2.2. Μίγματα PEG/PLLA

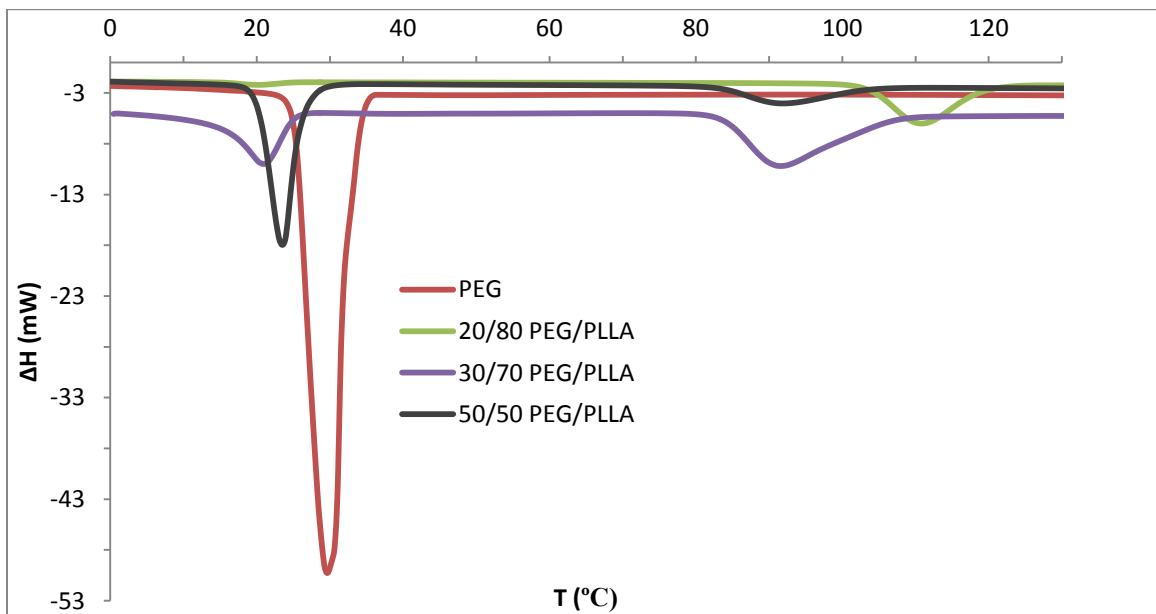
Μετρήσεις DSC πραγματοποιήθηκαν και σε δείγματα PEG/PLLA με περιεκτικότητα σε PEG 20%, 30% και 50% w/w, όπως και σε δείγμα BG/PEG/PLLA με περιεκτικότητα σε PEG 30% w/w και 30 phr σε BG. Ακολουθούν τα αποτελέσματα.



Σχήμα 5.5: Καμπύλες DSC σε δοκίμια PEG/PLLA κατά την 1^η Θέρμανση



Σχήμα 5.6: Καμπύλες DSC σε δοκίμια PEG/PLLA κατά τη 2^η Θέρμανση



Σχήμα 5.7: Καμπύλες DSC σε δοκίμια PEG/PLLA κατά την Ψύξη

Πίνακας 5.4: Αποτελέσματα ανάλυσης DSC σε δοκίμια PEG/PLLA

Δείγματα	1 ^η Θέρμανση					
	T _{m1} (°C)	ΔH _{m1} (J/g)	ΔH _{mPEG} (J/g)	T _{m2} (°C)	ΔH _{m2} (J/g)	ΔH _{mPLLA} (J/g)
κόκκοι PLLA	—	—	—	192,1 ±0,30	76,9 ±0,91	76,9
PLLA (διαλ.)	—	—	—	181,2 ±0,06	33,3 ±0,39	33,3
κόκκοι PEG	61,1 ±0,19	191,8 ±1,71	191,8	—	—	—
PEG (διαλ.)	61,0 ±0,27	182,8 ±0,02	182,8	—	—	—
20/80 PEG/PLLA	43,1 ±0,85	23,5 ±5,92	117,5	178,5 ±0,16	33,8 ±1,04	42,3
30/70 PEG/PLLA	59,0 ±0,92	32,9 ±1,29	109,7	179,6 ±1,08	29,6 ±1,86	42,3
50/50 PEG/PLLA	61,2 ±0,29	79,9 ±2,14	159,8	178,0 ±0,11	20,0 ±1,17	40,0
30 phr BG – 30/70 PEG/PLLA	58,2 ±0,57	24,6 ±0,54	107,0	173,9 ±0,09	32,3 ±0,08	59,8

Δείγματα	Ψύξη			
	T_{c1} (°C)	ΔH_{c1} (J/g)	T_{c2} (°C)	ΔH_{c2} (J/g)
κόκκοι PLLA	–	–	113,1 ±0,75 (2 ^η Θέρμ.)	
PLLA (διαλ.)	–	–	110,6 ±0,16 (2 ^η Θέρμ.)	
κόκκοι PEG	29,9 ±1,21	-167,5 ±0,05	–	–
PEG (διαλ.)	26,6 ±3,04	-167,8 ±1,15	–	–
20/80 PEG/PLLA	15,9 ±0,98	-1,6 ±0,04	108,4 ±1,13	-35,1 ±1,83
30/70 PEG/PLLA	20,9	-16,2	89,8 ±1,87	-28,7 ±0,04
50/50 PEG/PLLA	24,3 ±0,87	-55,7 ±0,47	94,1 ±2,33	-18,3 ±0,22
30 phr BG – 30/70 PEG/PLLA	–	–	–	–
Δείγματα	2 ^η Θέρμανση			
	T_{m1} (°C)	T_{m2} (°C)	T_g (°C)	
κόκκοι PLLA	–	180,0 ±0,05	60,8 ±0,27	
PLLA (διαλ.)	–	179,8 ±0,30	61,9 ±0,09	
κόκκοι PEG	59,4 ±0,15	–	–	
PEG (διαλ.)	59,4 ±0,03	–	–	
20/80 PEG/PLLA	47,6 ±1,03	166,3 ±0,49	–	
30/70 PEG/PLLA	47,3 ±0,42	163,9 ±0,75	–	
50/50 PEG/PLLA	50,5 ±0,41	151,8 ±0,82	–	
30 phr BG – 30/70 PEG/PLLA	–	–	–	

Τα παραπάνω αποτελέσματα ανάλυσης DSC δείχνουν ότι τα σημεία τήξης των πολυμερών PLLA και PEG, μετά τη διαδικασία μορφοποίησης με τεχνική διαλύματος, είναι 181 °C και 62 °C αντίστοιχα. Η διαδικασία παρασκευής των δοκιμίων με την τεχνική διαλύματος φαίνεται ότι δεν επηρέασε την T_m της PEG. Τα μίγματα PEG/PLLA εμφανίζουν δύο κορυφές, τόσο κατά τη θέρμανση όσο και κατά την ψύξη. Κατά τη θέρμανση, η πρώτη κορυφή αντιστοιχεί στη φάση της PEG, όπου παρατηρείται μια τάση μείωσης των τιμών της T_m σε σχέση με το καθαρό πολυμερές. Η δεύτερη κορυφή αντιστοιχεί στη φάση του PLLA, όπου η θερμοκρασία τήξης μειώνεται κατά 2-3 °C με την παρουσία της PEG στο μίγμα. Κατά τη φάση της ψύξης παρατηρείται μείωση στις θερμοκρασίες κρυστάλλωσης και των δύο φάσεων, γεγονός που ερμηνεύεται από το ότι η παρουσία της μίας φάσης λειτουργεί παρεμποδιστικά στο μηχανισμό κρυστάλλωσης του άλλου πολυμερούς. Κατά τη δεύτερη θέρμανση των μιγμάτων PEG/PLLA, οι τιμές της T_m για τη φάση της PEG παρουσιάζουν τάση μείωσης, ενώ αισθητή είναι η μείωση που παρατηρείται για το PLLA (από 12 μέχρι 27 °C). Η συμπεριφορά αυτή αποδίδεται, όπως έχει ήδη αναφερθεί, στη θερμική καταπόνηση που έχει υποστεί το PLLA και ενδεχόμενη μείωση στο μοριακό του βάρος επιφέρει αντίστοιχη μείωση στην T_m . Με το θερμοκρασιακό πρόγραμμα που ακολουθήθηκε για τη μέτρηση DSC των μιγμάτων δεν ήταν δυνατή η καταγραφή της θερμοκρασίας υαλώδους μετάπτωσης του PLLA (~60 °C), γιατί συμπίπτει με τη θερμοκρασιακή περιοχή τήξης της φάσης της PEG.

Η ενσωμάτωση του βιοδραστικού γυαλιού στο μίγμα PEG/PLLA, κατά το πρώτο στάδιο θέρμανσης, δεν επηρεάζει τα θερμικά χαρακτηριστικά της φάσης της PEG, ενώ επιφέρει μείωση στην T_m της φάσης PLLA. Κατά την ψύξη του συνθέτου δεν παρατηρούνται οι εξώθερμες κορυφές κρυστάλλωσης που δίνουν η PEG και το PLLA, και όπως είναι αναμενόμενο κατά τη δεύτερη θέρμανση που ακολουθεί δεν λαμβάνονται οι ενδόθερμες κορυφές τήξης των δύο φάσεων που λαμβάνονται από το αντίστοιχο μη ενισχυμένο μίγμα. Ανάλογη επίδραση διαπιστώθηκε και για το δείγμα του συνθέτου με PLLA, επομένως επιβεβαιώνεται η ανασταλτική δράση του βιοδραστικού γυαλιού στην ανάπτυξη κρυσταλλικότητας των εξεταζομένων πολυμερών, υπό τις συνθήκες που γίνεται η μελέτη.

Υπολογισμός ποσοστού κρυσταλλικότητας

Το ποσοστό κρυσταλλικότητας υπολογίζεται από την παραπάνω εξίσωση (1), με ενθαλπία τήξης του ολοκρυσταλλικού PEG 197,0 J/g [4].

κόκκοι PLLA: $X_{cPLL A} = 82,1\%$

PLLA (διαλ.): $X_{cPLL A} = 35,5\%$

κόκκοι PEG: $X_{cPEG} = 97,4\%$

PEG (διαλ.): $X_{cPEG} = 92,8\%$

20/80 PEG/PLLA: $X_{cPEG} = 59,7\%$ $X_{cPLL A} = 45,1\%$

30/70 PEG/PLLA: $X_{cPEG} = 55,7\%$ $X_{cPLL A} = 45,1\%$

50/50 PEG/PLLA: $X_{cPEG} = 81,1\%$ $X_{cPLL A} = 42,7\%$

30 phr BG – 30/70 PEG/PLLA: $X_{cPEG} = 54,3\%$ $X_{cPLL A} = 63,8\%$

Από τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης παρατηρείται ότι το ποσοστό κρυσταλλικότητας που αντιστοιχεί στη φάση της PEG μειώνεται όσο αυξάνεται η παρουσία του PLLA στο μίγμα. Όσον αφορά το PLLA, η παρουσία της PEG φαίνεται να ευνοεί την κρυστάλλωση του πολυμερούς.

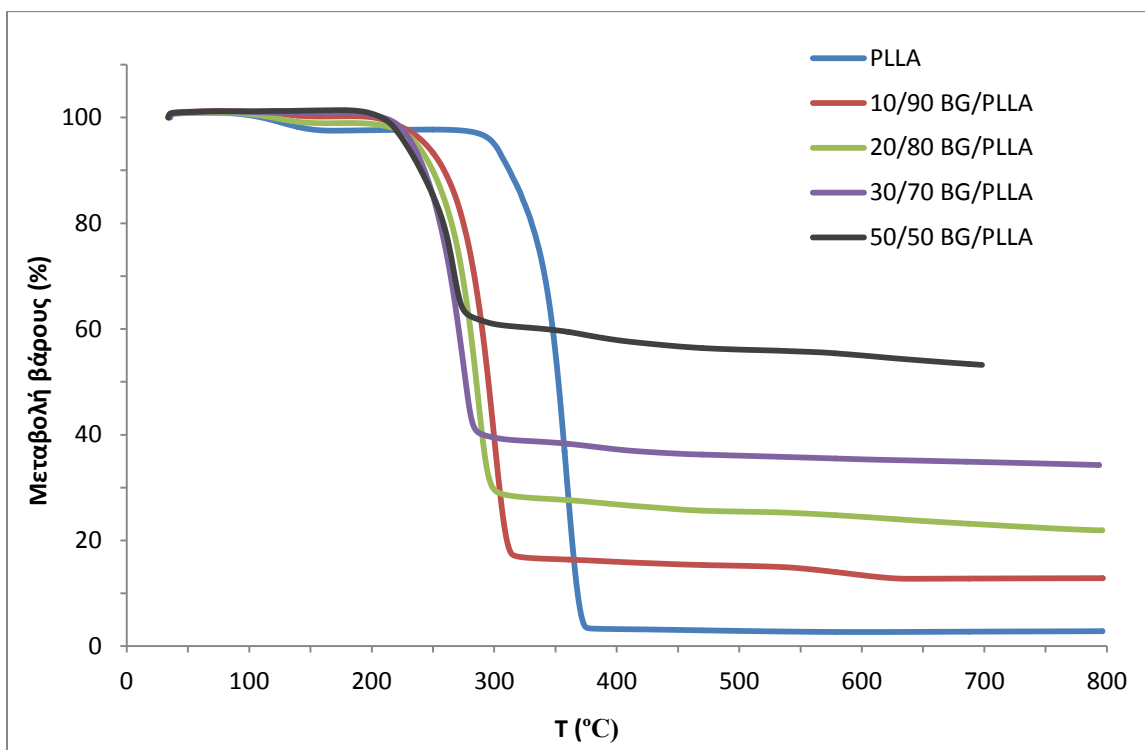
Για το εξεταζόμενο σύνθετο με βιοδραστικό γυαλί του μίγματος PEG/PLLA (το οποίο με βάση τα πολυμερή αντιστοιχεί στο μίγμα 30/70 w/w PEG/PLLA), παρατηρείται ότι η ενσωμάτωση του ανόργανου μέσου ενώ δεν επηρεάζει το ποσοστό κρυσταλλικότητας της φάσης της PEG, φαίνεται ότι λειτουργεί ευνοϊκά και αυξάνει το ποσοστό κρυσταλλικότητας της φάσης του PLLA, σε σύγκριση με το αντίστοιχο μη ενισχυμένο μίγμα.

5.3. ΘΕΡΜΟΒΑΡΥΜΕΤΡΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ (TGA)

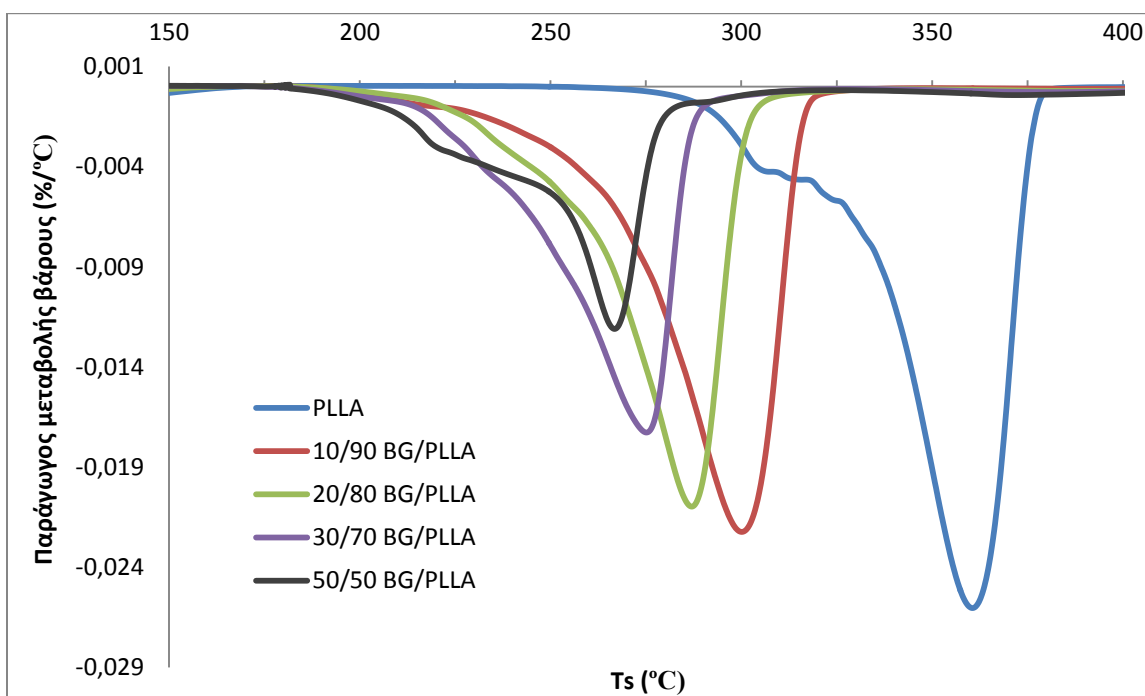
Η θερμοβαρυμετρική ανάλυση (TGA) χρησιμοποιείται προκειμένου να συσχετιστούν οι μεταβολές στο βάρος των υλικών με την αύξηση της θερμοκρασίας και να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τη θερμική σταθερότητά τους. Τα θερμογραφήματα, επίσης, παρέχουν πληροφορίες για τους μηχανισμούς αποσύνθεσης των διαφόρων πολυμερικών υλικών. Με την παρούσα τεχνική προσδιορίζονται οι θερμοκρασίες έναρξης (T_{onset}) και μεγίστου ρυθμού αποδόμησης (T_{peak}), καθώς και τα επίπεδα του υπολείμματος καύσης του εξεταζόμενου δείγματος. Επίσης εξετάστηκε η μεταβολή του επιφέρει στα παραπάνω μεγέθη η εισαγωγή και η συγκέντρωση του βιοδραστικού γυαλιού (BG) και της πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG) σε μήτρα PLLA.

5.3.1. Σύνθετα BG/PLLA

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης TGA που πραγματοποιήθηκε σε σύνθετα BG/PLLA με περιεκτικότητα σε BG 10%, 20%, 30% και 50% w/w. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στα παρακάτω σχήματα.



Σχήμα 5.8: Καμπύλες TGA για τα σύνθετα BG/PLLA



Σχήμα 5.9: Καμπύλες I^{Ts} παραγώγου μεταβολής βάρους σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία για τα σύνθετα BG/PLLA

Πίνακας 5.5: Αποτελέσματα TGA για τα νανοσύνθετα BG/PLLA

Δείγματα	Θερμοκρασία έναρξης αποδόμησης T_{onset} (°C)	Θερμοκρασία μέγιστου ρυθμού αποδόμησης T_{peak} (°C)	% Υπόλειμμα
PLLA (διαλ.)	336,6 ±0,22	360,3 ±0,28	2,3 ±0,54
10/90 BG/PLLA	275,9 ±2,47	301,0 ±0,95	12,7 ±0,18
20/80 BG/PLLA	263,8 ±0,20	286,8 ±0,25	22,5 ±0,51
30/70 BG/PLLA	249,8 ±1,56	276,0 ±0,88	34,0 ±0,28
50/50 BG/PLLA	243,2 ±0,21	266,5 ±0,26	53,5 ±0,11

Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα ανάλυσης TGA, η παρουσία βιοδραστικού γυαλιού οδηγεί σε μείωση της θερμοκρασίας έναρξης αποδόμησης και σε αύξηση του υπολείμματος. Η αύξηση του υπολείμματος οφείλεται στο γεγονός ότι το βιοδραστικό γυαλί δεν αποδομείται στο συγκεκριμένο θερμοκρασιακό εύρος, καθώς αποτελεί ένα βιοκεραμικό με υψηλό σημείο τήξης, οπότε το ποσοστό του παραμένει σταθερό μέχρι τους 800°C.

Η μείωση της θερμοκρασίας έναρξης αποδόμησης σύμφωνα με τους Larranaga/Sarasua [2], οφείλεται στην παρακάτω αντίδραση που λαμβάνει χώρα στη διεπιφάνεια του βιοδραστικού γυαλιού και του πολυμερούς:

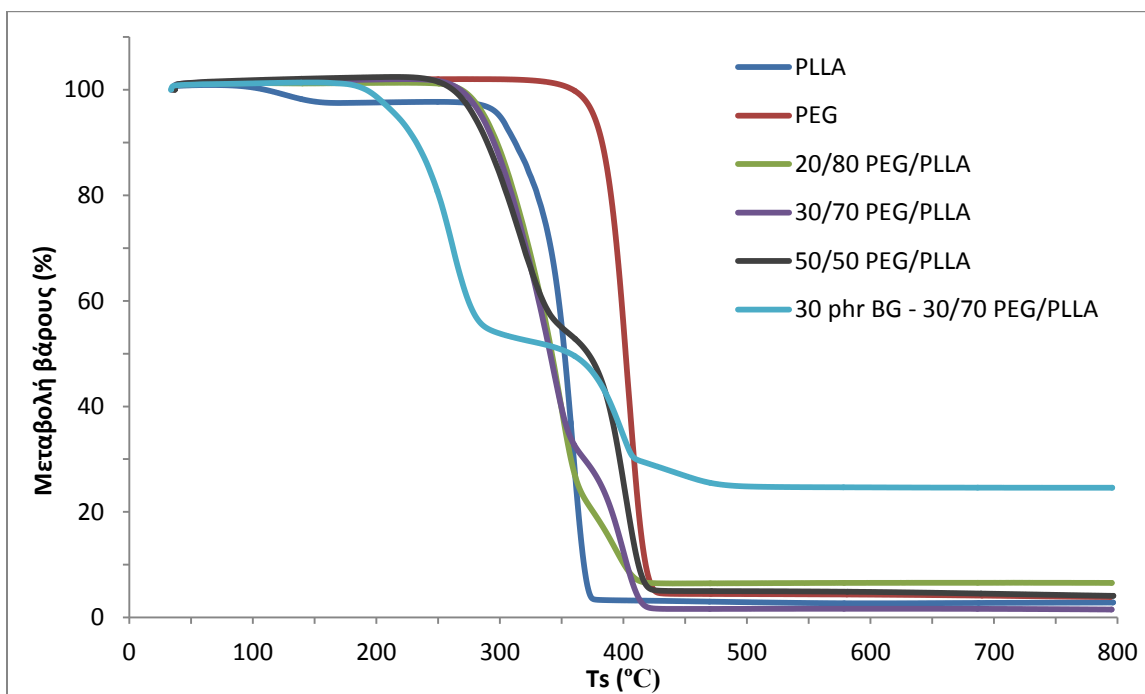


Ο μηχανισμός της θερμικής αποδόμησης του PLLA πραγματοποιείται σε δύο στάδια. Το πρώτο στάδιο συμβαίνει σε χαμηλές θερμοκρασίες και κυριαρχεί η τυχαία σχάση των αλυσίδων του πολυμερούς, ενώ στο δεύτερο στάδιο πραγματοποιείται σχάση στις ακραίες θέσεις των αλυσίδων. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην τυχαία σχάση, το μοριακό βάρος του πολυμερούς μειώνεται συνεχώς με αμελητέα αλλαγή στη μάζα του, ενώ κατά το δεύτερο στάδιο η μάζα του πολυμερούς μειώνεται συνεχώς και το μοριακό βάρος παραμένει πρακτικά σταθερό. Τα στάδια αυτά γίνονται αντιληπτά στην καμπύλη της πρώτης παραγωγού για το PLLA και το νανοσύνθετο BG/PLLA με αναλογία σε BG 50% w/w.

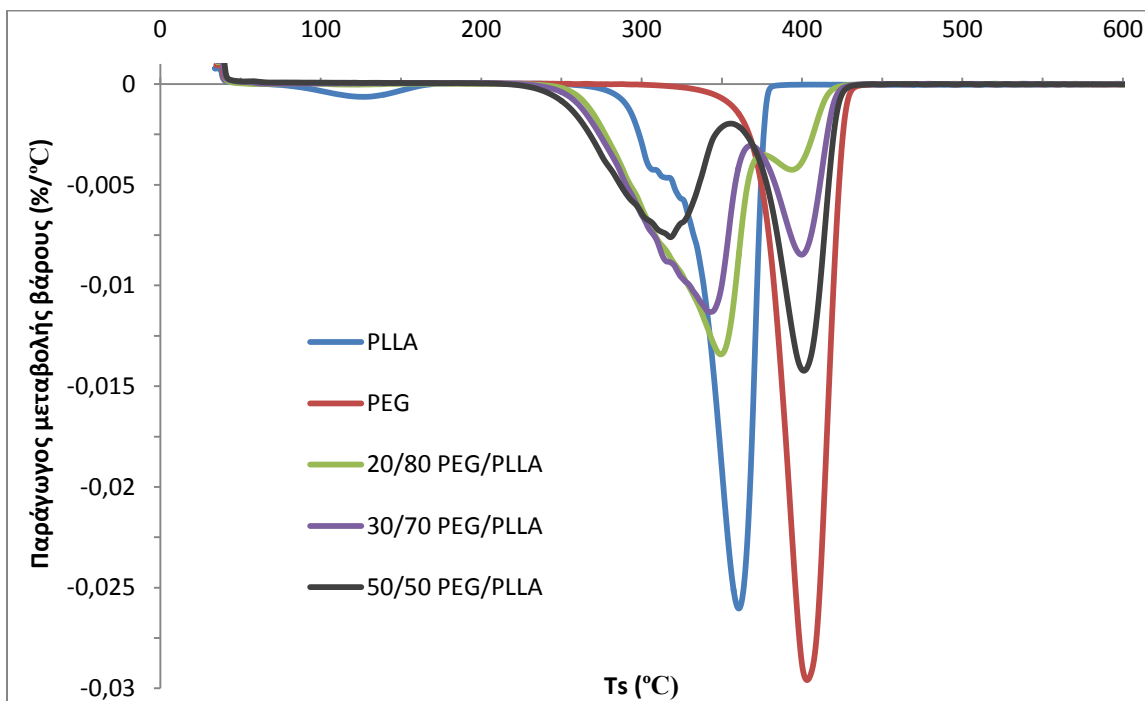
Τα πυριτικής βάσης γυαλιά, όπως το βιοδραστικό γυαλί, αποτελούνται από δεσμούς Si – O – Si που στα άκρα τους περιλαμβάνουν υδροξυλικές ομάδες. Με την παρουσία υγρασίας δημιουργούνται ιόντα SiO^- , τα οποία συνδέονται με ιόντα Na^+ ή Ca^{2+} που μπορεί να λειτουργήσουν ως καταλύτες στην τυχαία σχάση των πολυμερικών αλυσίδων και κατά συνέπεια το μοριακό βάρος του πολυμερούς να μειώνεται συνεχώς με αμελητέα αλλαγή στη μάζα του. Η μείωση του μοριακού βάρους καθιστά το πολυμερές λιγότερο σταθερό κατά τη θερμική αποδόμηση, γεγονός που αποτυπώνεται στη μείωση της θερμοκρασίας έναρξης αποδόμησης κατά την προσθήκη βιοδραστικού γυαλιού. Σε μεγαλύτερες αναλογίες βιοδραστικού γυαλιού, επέρχεται ανάλογη μείωση της παραπάνω θερμοκρασίας.

5.3.2. Μίγματα PEG/PLLA

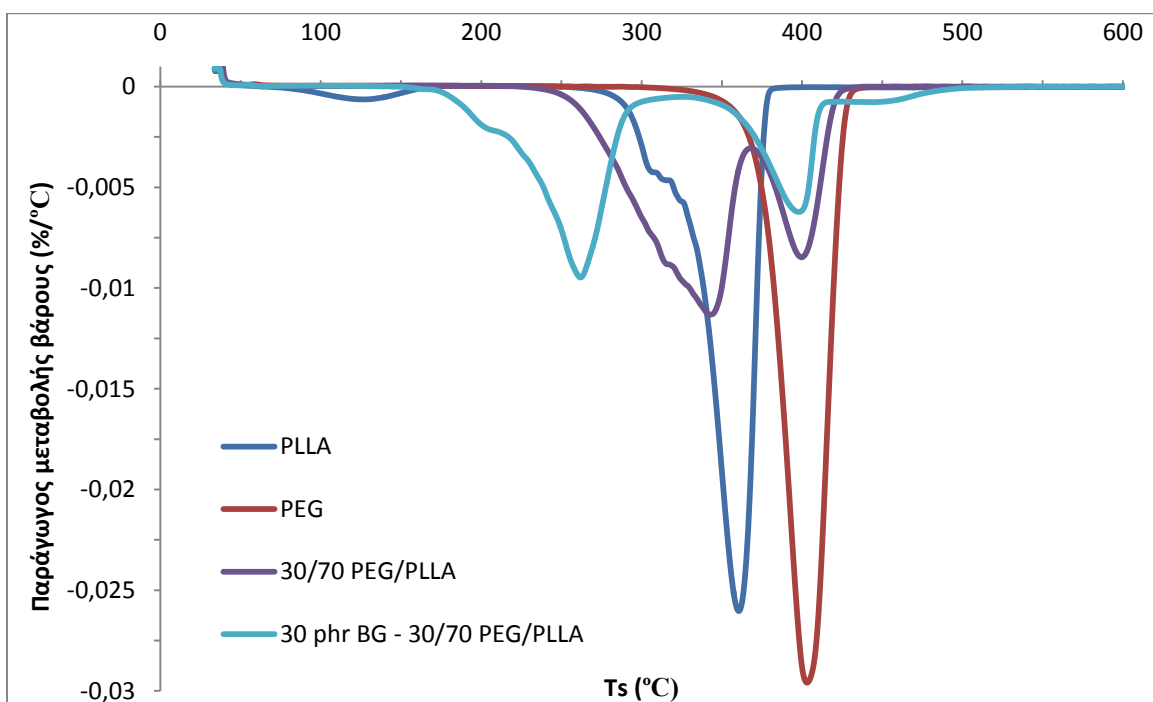
Δοκιμή TGA διεξήχθη και για τα μίγματα PEG/PLLA με περιεκτικότητα σε PEG 20%, 30% και 50% w/w, όπως και σε δείγμα BG/PEG/PLLA με περιεκτικότητα σε PEG 30% w/w και 30 phr σε BG. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στα παρακάτω σχήματα.



Σχήμα 5.10: Καμπύλες TGA για μίγματα PEG/PLLA



Σχήμα 5.11: Καμπύλες 1^{ης} παραγώγου μεταβολής βάρους σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία για μίγματα PEG/PLLA



Σχήμα 5.12: Καμπύλες 1^{ης} παραγώγου μεταβολής βάρους σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία για δείγματα PLLA, PEG, 30/70 PEG/PLLA και 30 phr BG – 30/70 PEG/PLLA

Από το Σχήμα 5.11 παρατηρείται ότι τα εξεταζόμενα μίγματα PEG/PLLA δίνουν δύο κορυφές κατά τη θερμική τους αποδόμηση. Η πρώτη προέρχεται κυρίως από την αποδόμηση του PLLA, ενώ η δεύτερη κορυφή στην περιοχή των υψηλότερων θερμοκρασιών αποδίδεται στη φάση της PEG. Η καμπύλη του PLLA είναι πιο ευρεία και μετατοπισμένη σε χαμηλότερες θερμοκρασίες σε σχέση με το καθαρό πολυμερές. Η καμπύλη αποδόμησης της φάσης PEG ολοκληρώνεται σε χαμηλότερες θερμοκρασίες αλλά παρουσιάζει μορφή ίδια με αυτή του καθαρού συμπολυμερούς.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η ενσωμάτωση του βιοδραστικού γυαλιού ενώ δε φαίνεται να επηρεάζει τη θερμική αποδόμηση της φάσης της PEG, επιφέρει σημαντική υποβάθμιση και μετατοπίζει τη θερμική αποδόμηση σε χαμηλότερες θερμοκρασίες για τη φάση του PLLA (Σχήμα 5.12), ενεργοποιώντας μηχανισμούς μείωσης του μοριακού βάρους του πολυμερούς όπως αναφέρθηκαν στην παράγραφο 5.3.1.

Από την επεξεργασία των σχημάτων 5.10, 5.11 και 5.12 προκύπτουν τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον πίνακα 5.6

Πίνακας 5.6: Αποτελέσματα TGA για μίγματα PEG/PLLA

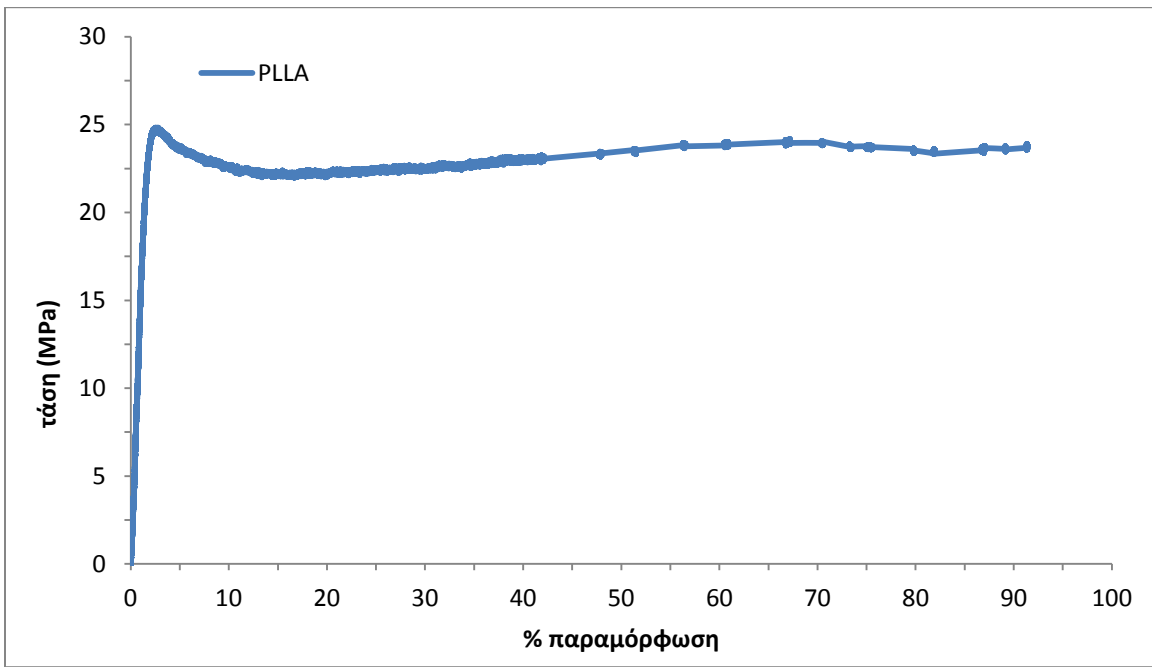
Δείγματα	Θερμοκρασία έναρξης αποδόμησης T_{onset} (°C)	Θερμοκρασία μέγιστου ρυθμού αποδόμησης T_{peak} (°C)		% Υπόλειμμα
		PLLA	PEG	
PLLA (διαλ.)	336,6 ±0,22	360,3 ±0,28	—	2,3 ±0,54
κόκκοι PEG	379,0 ±0,12	—	399,7 ±0,02	2,7 ±0,06
PEG (διαλ.)	384,0 ±0,82	—	402,9 ±0,28	3,3 ±0,63
20/80 PEG/PLLA	304,1 ±0,90	347,8 ±1,54	392,2 ±1,44	5,1 ±1,45
30/70 PEG/PLLA	298,4 ±1,50	338,3 ±4,63	397,1 ±2,45	1,9 ±0,43
50/50 PEG/PLLA	279,6 ±1,38	317,1 ±0,81	401,1 ±0,70	3,0 ±0,77
30 phr BG – 30/70 PEG/PLLA	230,6 ±0,19	262,6 ±0,64	399,0 ±1,07	25,5 ±0,87

Από τα αποτελέσματα του παραπάνω πίνακα παρατηρείται ότι η T_{onset} των μιγμάτων PEG/PLLA, που προέρχεται όπως αναφέρθηκε κυρίως από τη φάση του PLLA, μειώνεται σημαντικά με την παρουσία της PEG. Μείωση, αλλά σε μικρότερη έκταση, επέρχεται και στην T_{peak} της φάσης του PLLA η οποία είναι ανάλογη με την αύξηση της περιεκτικότητας σε PEG του εξεταζόμενου δείγματος. Εντονότερη είναι η μείωση που καταγράφεται στα παραπάνω μεγέθη όταν ενσωματώνεται το βιοδραστικό γυαλί στο μίγμα. Όπως ήταν εμφανές και από τα αντίστοιχα σχήματα της πρώτης παραγωγού σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία, η T_{peak} της φάσης της PEG δεν επηρεάζεται από την παρουσία του PLLA και του βιοδραστικού γυαλιού.

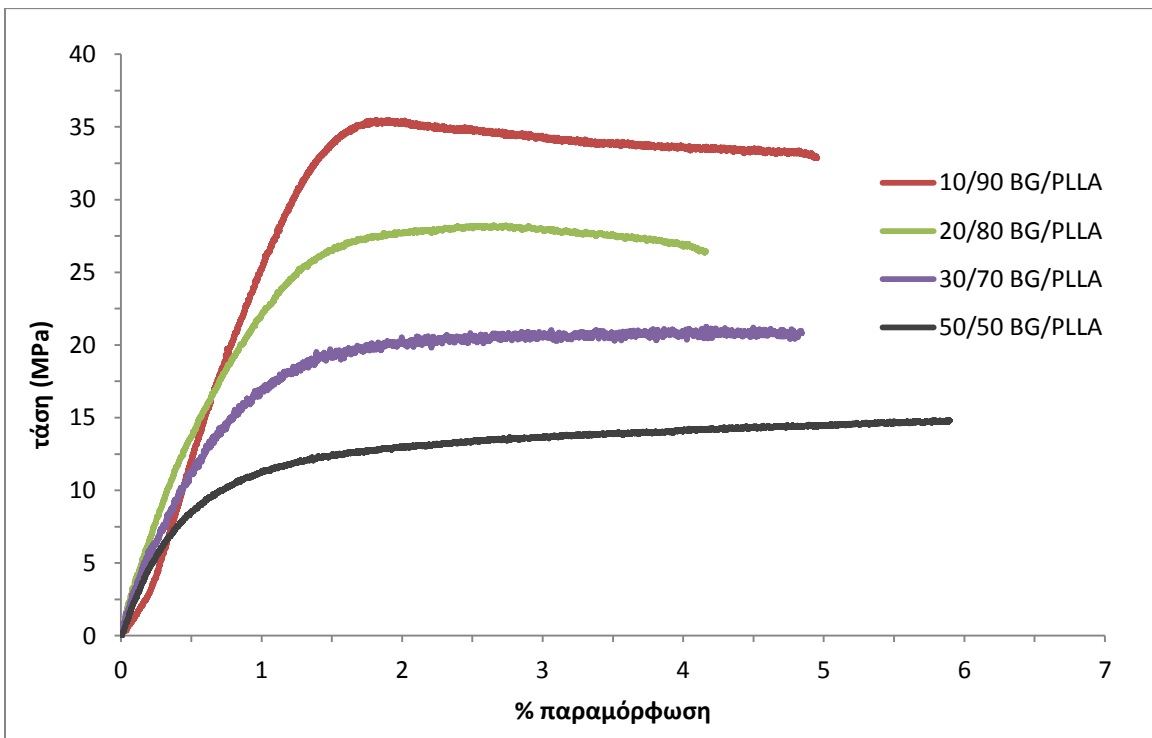
5.4. ΔΟΚΙΜΗ ΕΦΕΛΚΥΣΜΟΥ (TENSILE TEST)

5.4.1. Σύνθετα BG/PLLA

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η δοκιμή εφελκυσμού (tensile test) αποτελεί μια από τις ευρύτερα χρησιμοποιούμενες δοκιμές για την εξέταση της μηχανικής συμπεριφοράς των πολυμερών. Δοκιμή εφελκυσμού πραγματοποιήθηκε σε σύνθετα BG/PLLA με περιεκτικότητα σε BG 10%, 20%, 30% και 50% w/w και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στα σχήματα που ακολουθούν.



Σχήμα 5.13: Καμπύλη τάσης – παραμόρφωσης για δοκίμιο PLLA



Σχήμα 5.14: Καμπύλη τάσης – παραμόρφωσης για σύνθετα BG/PLLA

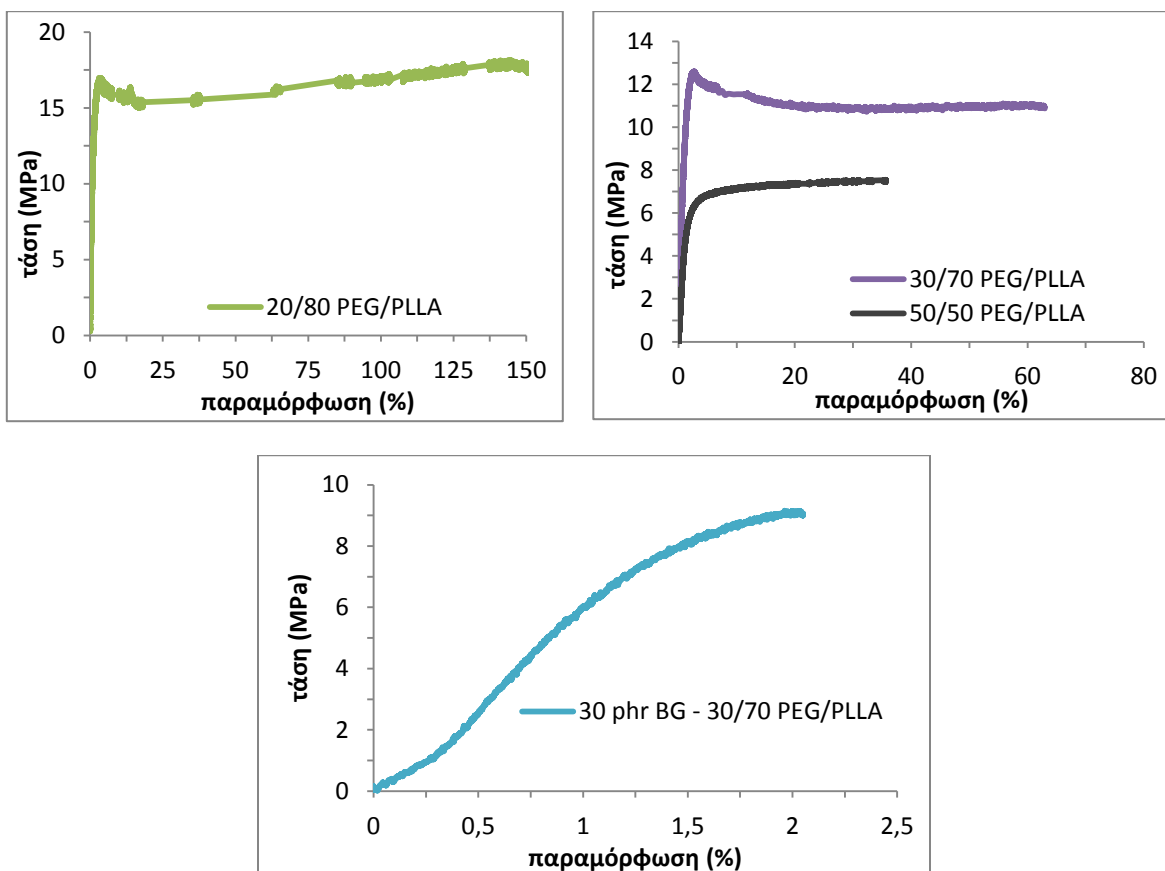
Πίνακας 5.7: Αποτελέσματα δοκιμής εφελκυσμού για τα σύνθετα BG/PLLA

Δείγματα	μέτρο ελαστικότητας E (MPa)	τάση διαρροής σ_{Δ} (MPa)	τάση θραύσης σ_{θ} (MPa)	παραμόρφωση ϵ_{θ} (%)
PLLA	1645 \pm 242	23,56 \pm 1,47	21,85 \pm 1,85	91
10/90 BG/PLLA	3140 \pm 216	35,88 \pm 0,38	33,45 \pm 0,55	5,0
20/80 BG/PLLA	3575 \pm 425	27,75 \pm 0,25	25,47 \pm 1,54	4,2
30/70 BG/PLLA	2767 \pm 170	20,20 \pm 0,35	20,60 \pm 0,20	5,0
50/50 BG/PLLA	2177 \pm 303	12,50 \pm 0,50	14,40 \pm 0,40	6,0

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα εφελκυσμού, το δοκίμιο PLLA που παρασκευάστηκε με τη μέθοδο διαλύματος αποτελεί ένα πλαστικό υλικό με μεγάλη παραμόρφωση. Κατά τη δοκιμή αυτή, ήταν εμφανής ο σχηματισμός “λαιμού” κατά την επιμήκυνση του δοκιμίου. Το γεγονός αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα βιβλιογραφικά δεδομένα ^[5] που καθιστούν το PLLA ένα ψαθυρό υλικό με μικρή παραμόρφωση της τάξης του 5-10% και με μέτρο ελαστικότητας 2,4-4,2 GPa. Η παραπάνω συμπεριφορά ενδεχομένως να οφείλεται στην τεχνική διαλύματος που χρησιμοποιήθηκε για την παρασκευή των δοκιμίων και την επίδραση του διαλύτη σε αυτά. Η εισαγωγή βιοδραστικού γυαλιού καθιστά τα δοκίμια ψαθυρά με μικρές παραμορφώσεις, ενώ όσο αυξάνεται η συγκέντρωση σε βιοδραστικό γυαλί μειώνονται η τάση διαρροής, η τάση θραύσης και το μέτρο ελαστικότητας.

5.4.2. Μίγματα PEG/PLLA

Δοκιμές εφελκυσμού πραγματοποιήθηκαν και σε δείγματα PEG/PLLA με περιεκτικότητα σε PEG 20%, 30% και 50% w/w όπως και σε δοκίμιο BG/PEG/ PLLA με περιεκτικότητα σε PEG 30% w/w και 30 phr σε BG. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.



Σχήμα 5.15: Καμπύλες τάσης – παραμόρφωσης για μίγματα PEG/PLLA

Πίνακας 5.8: Αποτελέσματα δοκιμής εφελκυσμού για τα δοκίμια PEG/PLLA

Δείγματα	μέτρο ελαστικότητας E (MPa)	τάση διαρροής σ_{Δ} (MPa)	τάση θραύσης σ_{θ} (MPa)	παραμόρφωση ϵ_{θ} (%)
PLLA	1645 ±242	23,56 ±1,47	21,85 ±1,85	91
20/80 PEG/PLLA	1558 ±128	17,13 ±0,13	16,20 ±1,20	150
30/70 PEG/PLLA	1075 ±75	13,15 ±0,55	12,25 ±0,25	63
50/50 PEG/PLLA	492 ±63	7,05 ±0,45	7,30 ±0,99	36
30 phr BG – 30/70 PEG/PLLA	737,5 ±37,5	6,90 ±1,07	7,05 ±1,11	2

Από τα παραπάνω αποτελέσματα δε μπορούμε να εξάγουμε εύλογα συμπεράσματα για τη λειτουργία του PEG ως πλαστικοποιητή. Με την εισαγωγή της παρατηρείται μείωση της τάσης διαρροής και της τάσης θραύσης. Το μέτρο ελαστικότητας μειώνεται, ωστόσο με αύξηση της περιεκτικότητας σε PEG μειώνεται και η παραμόρφωση των δοκιμίων στη θραύση. Αυτές οι διακυμάνσεις στις τιμές μπορεί να οφείλονται στο ότι η PEG δεν έχει ενσωματωθεί ομοιογενώς στη φάση του PLLA ώστε να λειτουργήσει ως πλαστικοποιητής. Περαιτέρω μελέτη της μορφολογίας των μιγμάτων PEG/PLLA και της συμβατότητας θα δώσει περισσότερα στοιχεία για την ερμηνεία της συμπεριφοράς των δοκιμίων.

5.5. ΣΚΛΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΤΑ SHORE

Η επιφανειακή σκληρότητα αποτελεί για πολλές εφαρμογές κρίσιμη ιδιότητα των υλικών και ειδικά στην περίπτωση των βιοϋλικών επηρεάζει τη λειτουργικότητα συσκευών μέσω της τριβής που αναπτύσσεται με γειτονικούς ιστούς. Με τη χρήση σκληρομέτρου πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις της σκληρότητας κατά Shore D των συνθέτων BG/PLLA με περιεκτικότητα σε BG 10%, 20%, 30% και 50% w/w. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα.

Πίνακας 5.9: Αποτελέσματα σκληρότητας σε δοκίμια BG/PLLA

Δείγματα	Σκληρότητα κατά Shore D
PLLA	39,7 ±5,73
10/90 BG/PLLA	44,1 ±2,10
20/80 BG/PLLA	53,9 ±2,62
30/70 BG/PLLA	53,0 ±3,28
50/50 BG/PLLA	56,5 ±6,16

Από τα παραπάνω αποτελέσματα προκύπτει ότι η σκληρότητα των δοκιμίων αυξάνει με την προσθήκη βιοενεργού γυαλιού και γίνεται μέγιστη για την αναλογία 50% w/w.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 5^{ου} ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

1. S. G. Caridale, E. G. Merino, G. V. Martins, G. M. Luz, N. M. Alves, J. F. Mano, “Membranes of poly(DL-lactic acid)/Bioglass[®] with asymmetric bioactivity for biomedical applications”, *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, vol. 27, pp. 429-440, 2012
2. A. Larranaga, J.-R. Sarasua, “Effect of bioactive glass particles on the thermal degradation behavior of medical polyesters”, *Polymer Degradation and Stability*, vol. 98, pp. 751-758, 2013
3. H. Tsuji, Y. Ikada, “Macromolecular Chemistry and Physics”, Hüthig & Wepf Verlag, vol. 197, pp. 3483, 1996
4. Campell, C.; Viras, K.; Richardson, M. J.; Masters, A. J.; Booth, C. *Makromol Chem* 1993, 194, 799
5. A.R. Boccaccini & J.J. Blaker, “Bioactive composite materials for tissue engineering scaffolds”, *Expert Rev. Med. Devices*, vol. 2, pp. 303-317, 2005

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΜΕΛΕΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ

ΠΟΡΩΔΟΥΣ ΔΟΜΗΣ

6.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η δομή, όσο και οι ιδιότητες, των τρισδιάστατων πολυμερικών ικριωμάτων έχουν μεγάλη σημασία για την εφαρμογή τους στη μηχανική των ιστών. Είναι κοινά αποδεκτό, ότι τα ικριώματα πρέπει να είναι βιοσυμβατά, βιοαποδομήσιμα και να έχουν τις απαραίτητες μηχανικές ιδιότητες ώστε να εξυπηρετούν τις ανάγκες των ιστών. Επίσης θα πρέπει τα παραπάνω ικριώματα να μπορούν να μορφοποιηθούν κατάλληλα ώστε να λάβουν το επιθυμητό σχήμα και μέγεθος.

Μια κρίσιμη ιδιότητα των ικριωμάτων αποτελεί το υψηλό πορώδες και η διασύνδεση των πόρων, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η ποσότητα του πολυμερούς που πρόκειται να εμφυτευθεί και να αυξηθεί η ειδική επιφάνεια για την προσκόλληση των κυττάρων και την ανάπτυξη των ιστών, διευκολύνοντας την ομοιόμορφη κατανομή των κυττάρων και την επαρκή μεταφορά θρεπτικών συστατικών και κυτταρικών προϊόντων. Επιπροσθέτως, αναλόγως τα κύτταρα απαιτείται και συγκεκριμένο μέγεθος πόρων για τη βέλτιστη προσκόλλησή τους και ανάπτυξη, γι' αυτό το λόγο πραγματοποιείται εκτενής έρευνα για τη δημιουργία ικριωμάτων με υψηλό πορώδες και ταυτόχρονο έλεγχο του μεγέθους των πόρων και της μορφολογίας.

Διάφορες μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί για την προετοιμασία πορωδών πολυμερικών δομών για βιοϊατρικές εφαρμογές και στη μηχανική των ιστών. Τεχνικές όπως ο διαχωρισμός φάσεων υγρού – υγρού και φάσεων υγρού – στερεού, έχουν μελετηθεί ευρέως. Η απομάκρυνση διαλύτη μέσω ξηρής ψύξης χρησιμοποιείται συχνά για την κατασκευή πορωδών πολυμερικών δομών. Οι μορφολογίες και ιδιότητες των ικριωμάτων

που προκύπτουν με τις παραπάνω τεχνικές εξαρτώνται από το μηχανισμό του διαχωρισμού φάσεων. Ο διαχωρισμός φάσεων υγρού – υγρού έχει ως αποτέλεσμα ισοτροπικούς πόρους διαμέτρου 1-30 μm , οι οποίοι εξαρτώνται από τις παραμέτρους της διαδικασίας και τη θερμοδυναμική του συστήματος πολυμερούς/διαλύτη. Ο διαχωρισμός φάσεων στερεού – υγρού (με κρυστάλλωση του διαλύτη) οδηγεί σε κλιμακωτές ανισοτροπικές μορφολογίες. Γενικά η ψύξη σε σχετικά υψηλή θερμοκρασία οδηγεί σε χαμηλό ρυθμό πυρήνωσης και χαμηλό ρυθμό ανάπτυξης κρυστάλλων, που έχει ως αποτέλεσμα μικρή ποσότητα και μεγάλου μεγέθους κρυστάλλους του διαλύτη. Κατά συνέπεια, ο μέσος όρος μεγέθους των σωματιδίων της ξηρής ψύξης αυξάνεται με την αύξηση της θερμοκρασίας ψύξης.

Μια από τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για τη δημιουργία πόρων είναι η έκπλυση διαλυτών σωματιδίων, όπως σωματιδίων άλατος, κατά την οποία είναι δυνατόν να ελέγχεται το πορώδες αναλόγως με την ποσότητα των προς διάλυση σωματιδίων. Συγκεκριμένη πορώδη δομή επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας κατάλληλου μεγέθους σωματίδια. Για τη βελτίωση της δομής και την αύξηση της διασύνδεσης των πόρων στα ικρίωματα, η έκπλυση χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αφρισμό αερίου, τεχνική διαλύματος, ξηρή ψύξη και χύτευση υπό πίεση.

Από την κατασκευαστική οπτική, η προετοιμασία πορωδών δομών από πολυμερικά τήγματα επιτρέπει τη γρήγορη παραγωγή εμφυτευμάτων και ικριωμάτων σε διάφορα σχήματα και μεγέθη με οικονομικό τρόπο. Μια πιο απλή μέθοδος για την παραγωγή πορωδών υλικών αποτελεί η σύντηξη συμπαγών κόνεων. Τα σωματίδια των κόνεων κατά τη σύντηξη συνδέονται σε αυξημένες πιέσεις σε θερμοκρασίες κάτω από το σημείο τήξης των κόνεων. Αυτή η τεχνική μπορεί να βρει εφαρμογή και στα πολυμερή για τη δημιουργία πορώδους, εκτός από τα μέταλλα και τα κεραμικά. ^[1]

Στις μέρες μας, χρησιμοποιείται ευρύτατα και η τεχνική της τρισδιάστατης εκτύπωσης (3D printing) για την κατασκευή ικριωμάτων. Η κατανόηση της επίδρασης των υλικών στην παρασκευή τρισδιάστατων δομών και η επιλογή των κατάλληλων συνθηκών είναι μεγάλης σημασίας για τη συγκεκριμένη τεχνική. Οι τεχνικές γρήγορης εκτύπωσης και ιδιαίτερα τα χαμηλού θερμοκρασίας συστήματα διανομής συσκευών που καταλήγουν σε ακροφύσιο, αποτελούν μια ενδιαφέρουσα επιλογή που επιτρέπει την παραγωγή ικριωμάτων κάτω από ήπιες συνθήκες. Τα συστήματα αυτά προωθούν την κατασκευή ικριωμάτων με καλώς ορισμένες και αναπαραγωγίσιμες δομές που μπορούν να προσαρμοστούν στις ανάγκες του εκάστοτε ασθενή. Αυτά τα άμεσα συστήματα εκτύπωσης

παράγουν τρισδιάστατες δομές ακολουθώντας μια προσέγγιση στρώση σε στρώση, κατανέμοντας το διάλυμα σύμφωνα με μια προσχεδιασμένη γεωμετρία και αρχιτεκτονική.

Παρόλο που η παραπάνω τεχνική είναι ευρύτερα διαδεδομένη για την κατασκευή τρισδιάστατων πορωδών πολυμερικών δομών, η εκτύπωση του PLA, ενός γνωστού και συνηθισμένου βιοαποδομήσιμου πολυμερούς στην κατασκευή τρισδιάστατων ικριωμάτων, έχει αναφερθεί ελάχιστα. Στην περίπτωση του PLA, είναι μεγάλης σημασίας η διατήρηση του ιξώδους σε χαμηλή θερμοκρασία κατά τη διαδικασία της εκτύπωσης, η οποία και αποτελεί μία πρόκληση. Για τη διατήρηση των επιθυμητών τιμών ιξώδους, εφαρμόζονται δύο μέθοδοι: α) αύξηση της θερμοκρασίας της διαδικασίας ή β) χρήση πλαστικοποιητή. Η επιλογή του κατάλληλου πλαστικοποιητή αποτελεί πλεονέκτημα καθώς βοηθάει στην επεξεργασία σε χαμηλές θερμοκρασίες χωρίς να προκαλεί θερμική αποδόμηση του πολυμερούς.

Κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί διαφορετικά αποδομήσιμοι, όπως και μη – αποδομήσιμοι πλαστικοποιητές με σκοπό να μειώσουν τη θερμοκρασία υαλώδους μετάπτωσης, βελτιώνοντας την ευχέρεια κατεργασίας. Ανάμεσα σε αυτούς, η πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG), ιδιαίτερα η χαμηλού μοριακού βάρους, αναφέρεται ως ένας αποτελεσματικός πλαστικοποιητής του PLA. Επιπλέον η PEG αποτελεί ένα υδρόφιλο, βιοσυμβατό πολυμερές που χρησιμοποιείται για πολλές εφαρμογές από τη βιομηχανία έως τη βιοτεχνολογία. Τόσο το PLA, όσο και η PEG διαλύονται στο χλωροφόρμιο και άρα είναι δυνατή η παραγωγή ομογενών μιγμάτων για την κατασκευή τρισδιάστατων πορωδών ικριωμάτων, ιδιαίτερα σε χαμηλής θερμοκρασίας με συσκευή που καταλήγει σε ακροφύσιο τρισδιάστατη εκτύπωση.^[2]

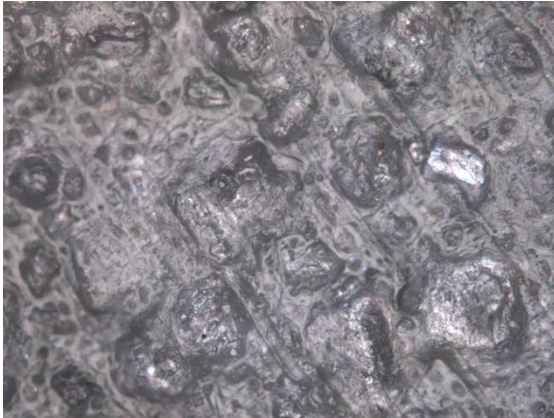
6.1.1. Σύνθετα BG/PLLA

Με οπτικό μικροσκόπιο (τύπος LEICA DM 4000B) παρατηρήθηκε η μορφολογία και ο σχηματισμός πορώδους με τη μέθοδο έκπλυσης άλατος σε δοκίμια NaCl/PLLA με σύσταση σε NaCl 100 phr και σε σύνθετο NaCl - BG/PLLA με περιεκτικότητα σε BG 30% w/w και σε NaCl 100 phr. Όπως προαναφέρθηκε, η δημιουργία πορώδους πραγματοποιήθηκε με την εμβάπτιση του δοκιμίου σε απιονισμένο νερό για 6 ημέρες.

Από τις φωτογραφίες που παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες παρατηρείται εμφανής διαφορά ως προς τη μορφολογία μεταξύ της πάνω και της κάτω επιφάνειας των δοκιμίων, τα οποία παρασκευάστηκαν με τεχνική διαλύματος. Συγκεκριμένα η πάνω ελεύθερη επιφάνεια παρουσιάζει φλυκταινώδη μορφολογία, λόγω της εξάτμισης του διαλύτη, ενώ η κάτω επιφάνεια είναι αρκετά λεία γεγονός που οφείλεται στην άμεση επαφή των προς μορφοποίηση δειγμάτων (NaCl/PLLA, NaCl-BG/PLLA) με τα τοιχώματα του καλουπιού. Φαινόμενα εναπόθεσης λόγω βαρύτητας τόσο του άλατος για τα δοκίμια NaCl/PLLA, όπως και του βιοδραστικού γυαλιού για τα δείγματα NaCl - BG/PLLA επηρεάζουν τη μορφολογία της επιφάνειας αυτής.

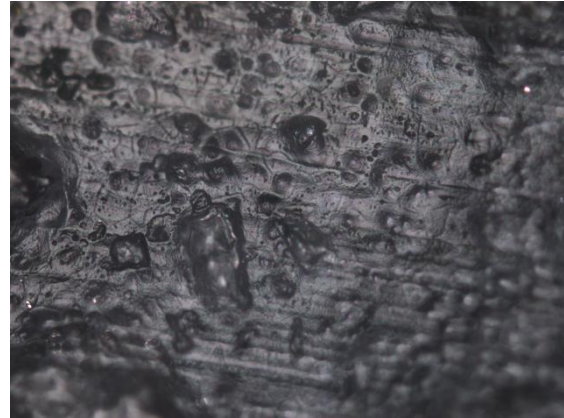
Όσον αφορά τη δημιουργία πορώδους, αυτή δεν είναι αισθητά εμφανής για τα δοκίμια, παρά μόνο για την κάτω επιφάνεια όπου και έχει εναποτεθεί το άλας. Συγκεκριμένα παρατηρούνται λιγότερα εξογκώματα κατόπιν εμβάπτισης, ως αποτέλεσμα της έκπλυσης άλατος. Ωστόσο δε μπορεί να γίνει εκτίμηση για το μέγεθος των πόρων. Σε κάποια δοκίμια διαπιστώθηκε η δημιουργία επιφανειακών πόρων αλλά όχι η επιθυμητή τρισδιάστατη πορώδης δομή. Ακολουθούν οι πίνακες με τις φωτογραφίες των παραπάνω δοκιμίων πριν και μετά την εμβάπτιση.

Πίνακας 6.1: Δείγματα NaCl/PLLA πριν (αριστερά) και μετά (δεξιά) την εμφάνισή τους σε απιονισμένο νερό



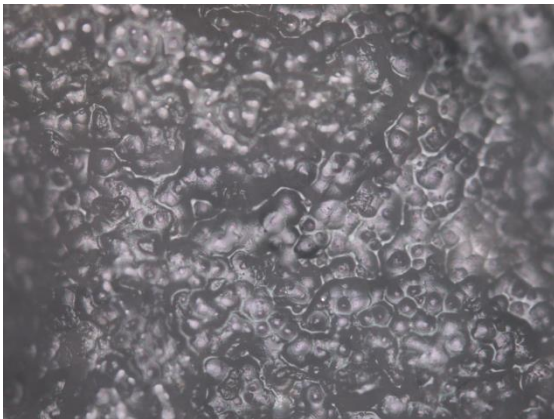
**NaCl/PLLA
(κάτω πλευρά)**

----100μm



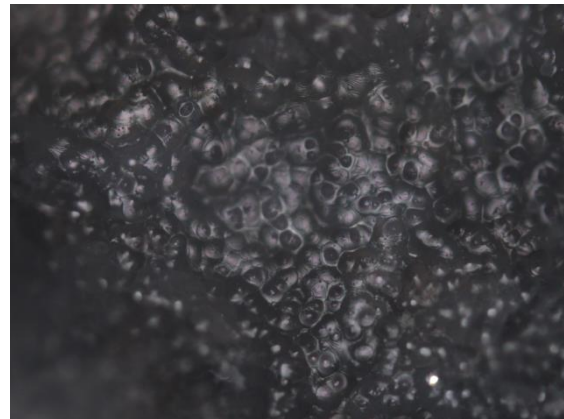
**NaCl/PLLA
(κάτω πλευρά)**

----100μm



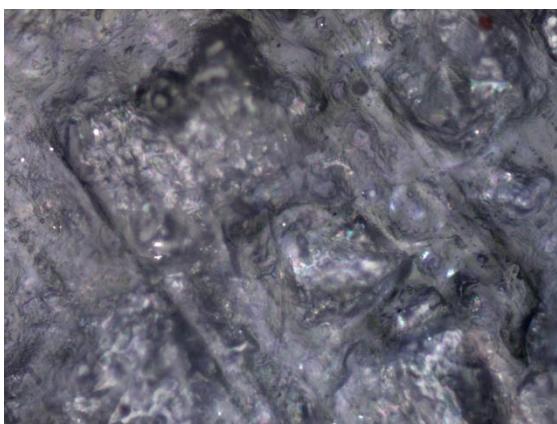
**NaCl/PLLA
(πάνω πλευρά)**

----100μm



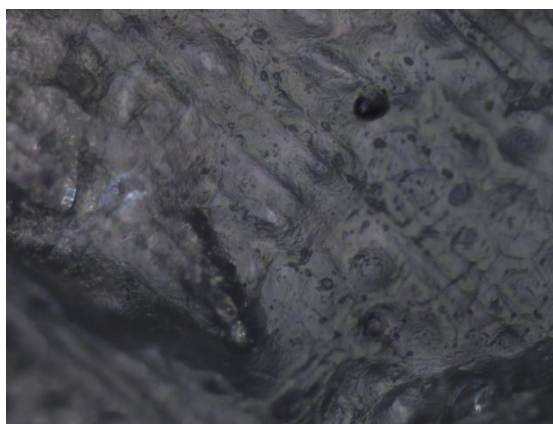
**NaCl/PLLA
(πάνω πλευρά)**

----100μm



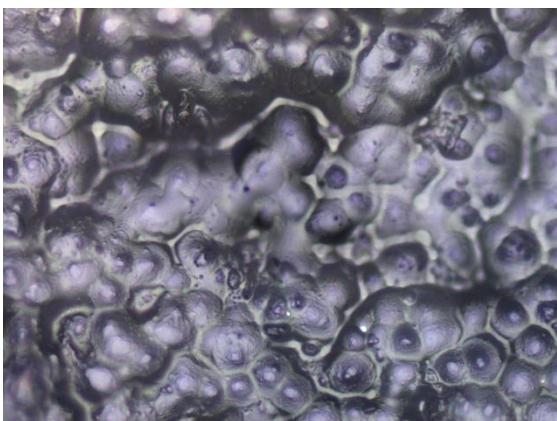
NaCl/PLLA
(κάτω πλευρά)

----50μm



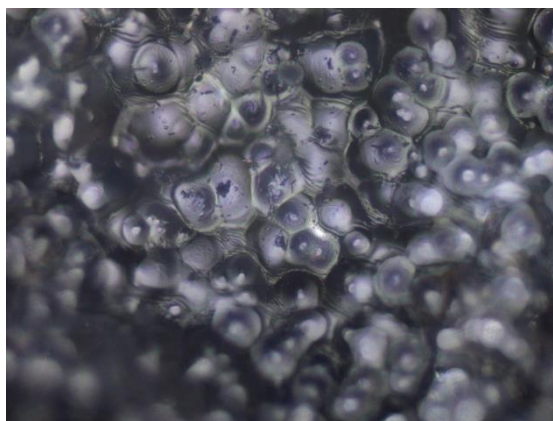
NaCl/PLLA
(κάτω πλευρά)

----50μm



NaCl/PLLA
(πάνω πλευρά)

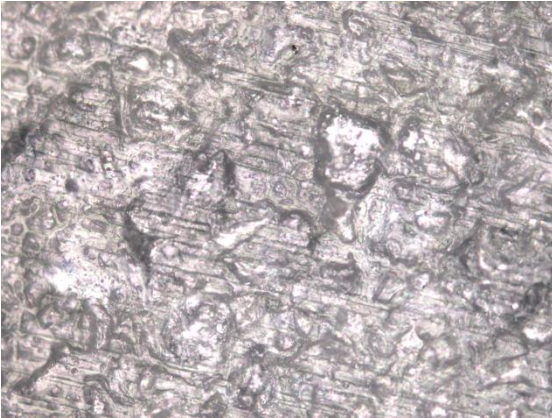
----50μm



NaCl/PLLA
(πάνω πλευρά)

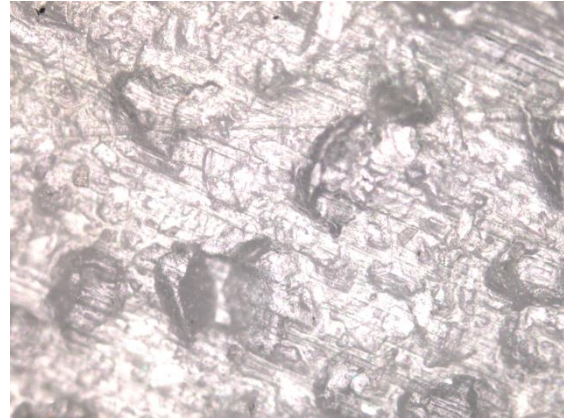
----50μm

Πίνακας 6.2: Δείγματα NaCl - BG/PLLA πριν (αριστερά) και μετά (δεξιά) την εμβάπτισή τους σε απιονισμένο νερό



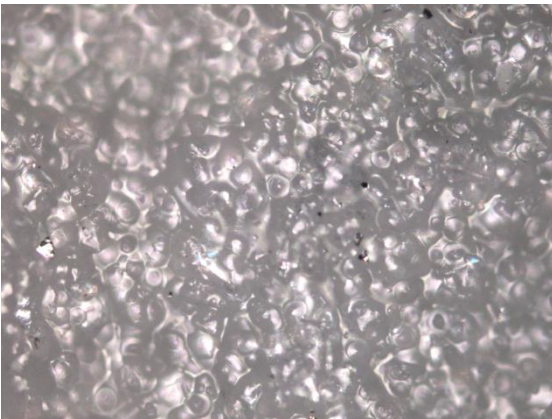
**NaCl - BG/PLLA
(κάτω πλευρά)**

----100μm



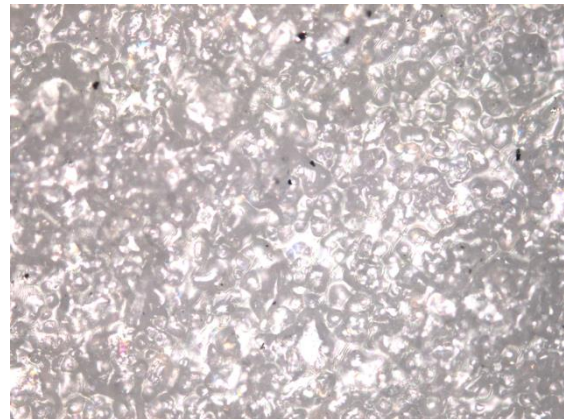
**NaCl - BG/PLLA
(κάτω πλευρά)**

----100μm



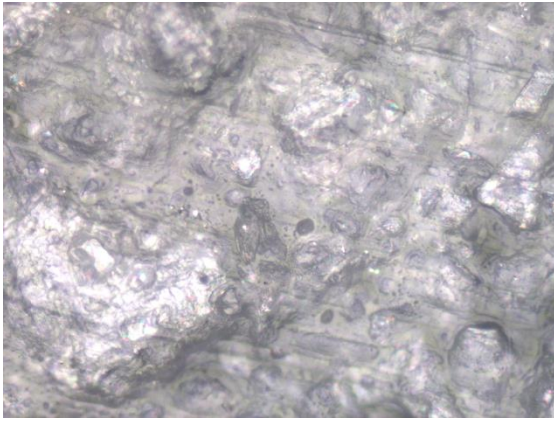
**NaCl - BG/PLLA
(πάνω πλευρά)**

----100μm

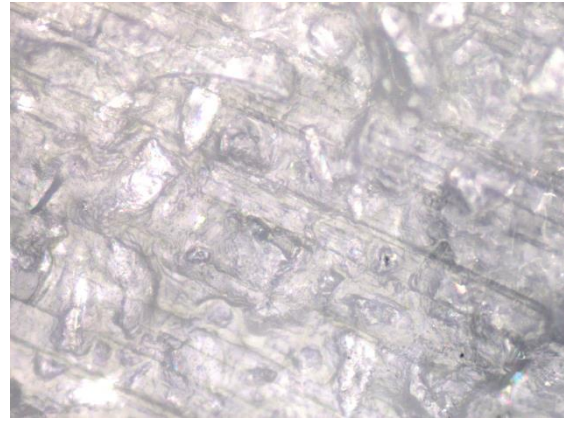


**NaCl - BG/PLLA
(πάνω πλευρά)**

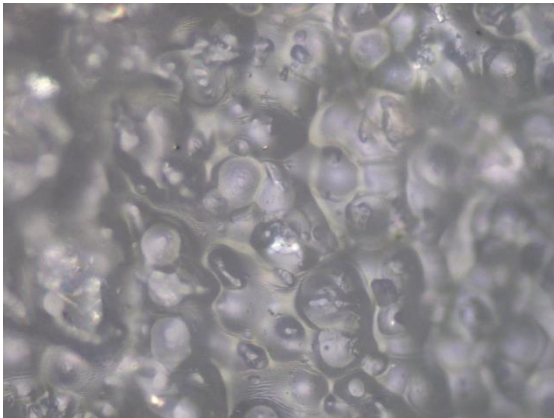
----100μm



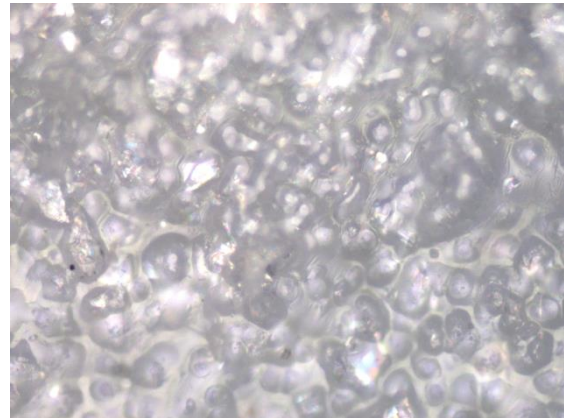
NaCl - BG/PLLA
(κάτω πλευρά)
----50μm



NaCl - BG/PLLA
(κάτω πλευρά)
----50μm



NaCl - BG/PLLA
(πάνω πλευρά)
----50μm



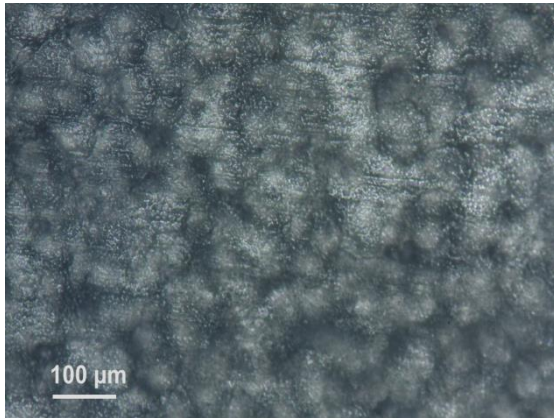
NaCl - BG/PLLA
(πάνω πλευρά)
----50μm

6.1.2. Μίγματα PEG/PLLA

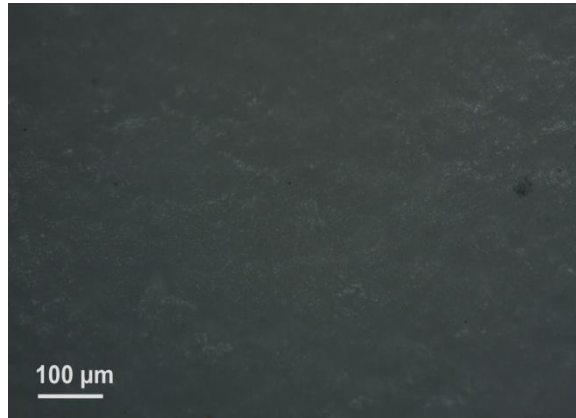
Με οπτικό μικροσκόπιο (τύπος Leitz ARISTOMET) παρατηρήθηκε και η μορφολογία δειγμάτων PEG/PLLA. Συγκεκριμένα εξετάστηκαν δοκίμια PEG/PLLA με περιεκτικότητα σε PEG 20, 30 και 50% w/w, αλλά και μίγμα NaCl – PEG/PLLA (τύπος μικροσκοπίου LEICA DM 4000B) με περιεκτικότητα σε PEG 30% w/w και σε NaCl 100 phr.

Και σε αυτή την περίπτωση παρατηρούνται διαφορές μεταξύ της πάνω και της κάτω επιφάνειας ως αποτέλεσμα της εξάτμισης του διαλύτη από την ελεύθερη πάνω επιφάνεια των δοκιμίων. Συγκεκριμένα η πάνω επιφάνεια έχει φλυκταινώδη μορφή, ενώ η κάτω είναι λεία. Η PEG ενσωματώνεται στη μήτρα PLLA με σκοπό να βελτιώσει την υδροφιλικότητά του καθώς είναι διαλυτή στο νερό. Από τους πίνακες 6.3 και 6.4 δεν παρατηρείται αισθητή διαφορά στη μορφολογία κατόπιν εμφάνισης των δοκιμίων και δε φαίνεται ο σχηματισμός της επιθυμητής πορώδους δομής.

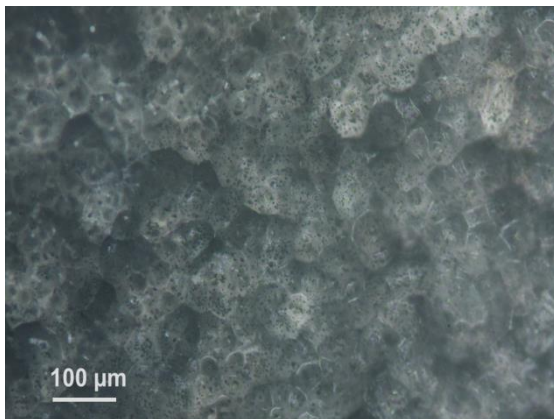
Πίνακας 6.3: Δείγματα PEG/PLLA πριν (αριστερά) και μετά (δεξιά) την εμφάνισή τους σε απιονισμένο νερό



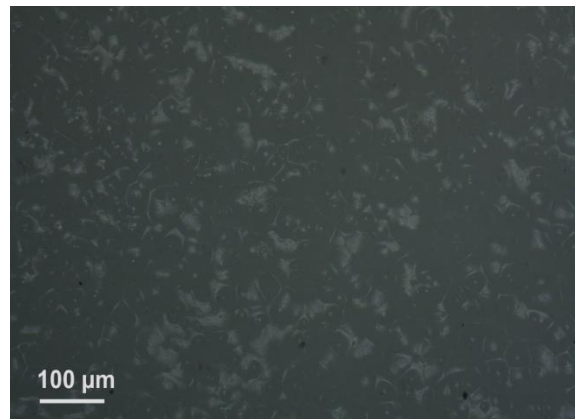
20/80 PEG/PLLA
(κάτω πλευρά)



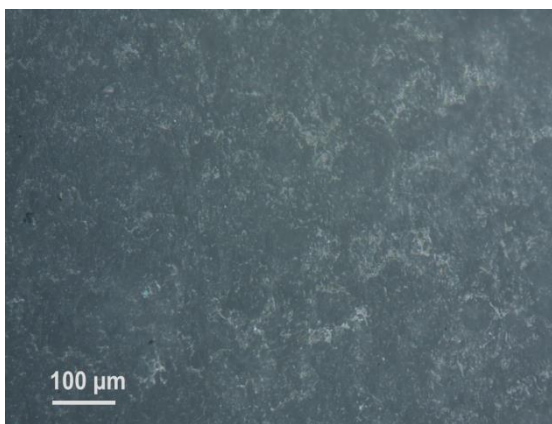
20/80 PEG/PLLA
(κάτω πλευρά)



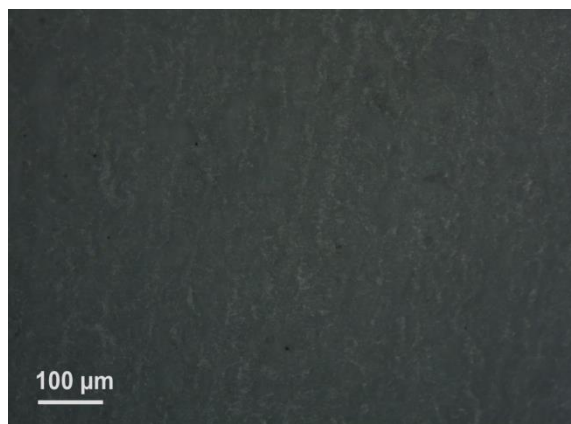
20/80 PEG/PLLA
(πάνω πλευρά)



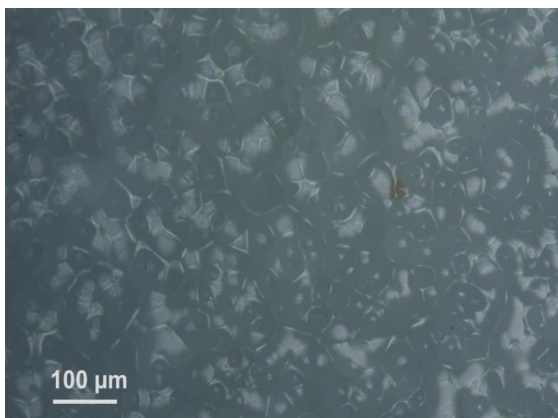
20/80 PEG/PLLA
(πάνω πλευρά)



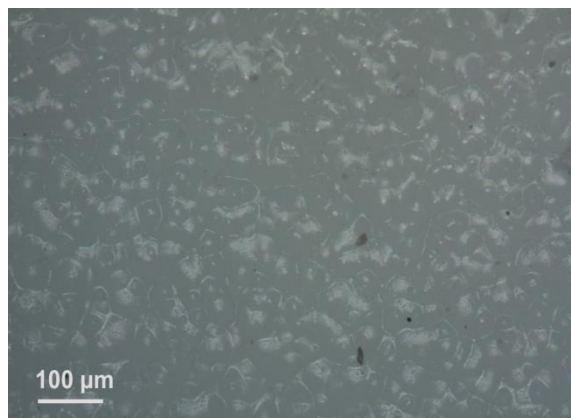
30/70 PEG/PLLA
(κάτω πλευρά)



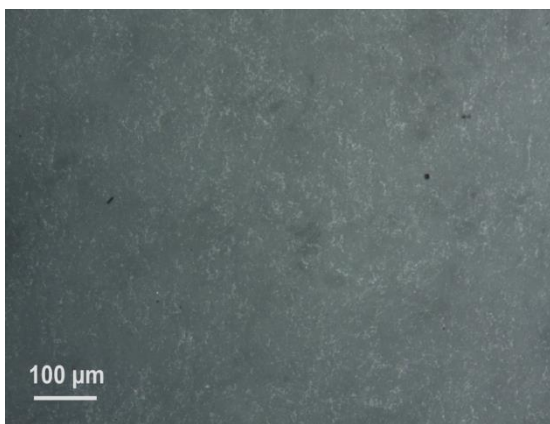
30/70 PEG/PLLA
(κάτω πλευρά)



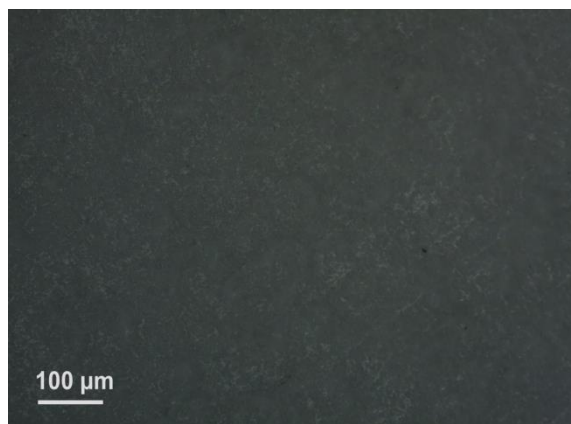
30/70 PEG/PLLA
(πάνω πλευρά)



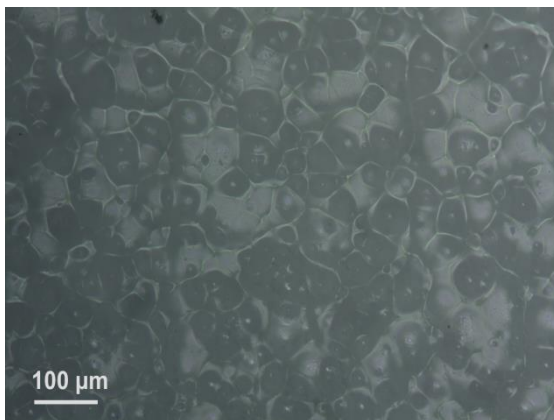
30/70 PEG/PLLA
(πάνω πλευρά)



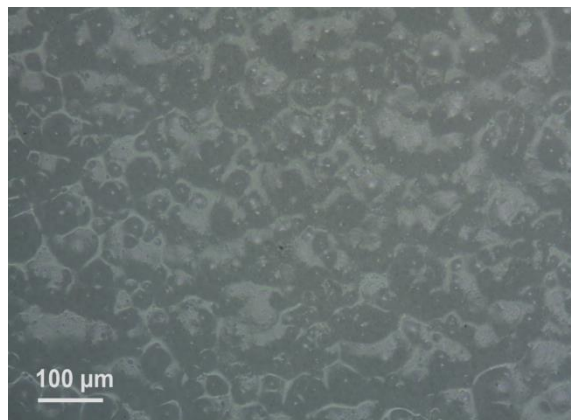
50/50 PEG/PLLA
(κάτω πλευρά)



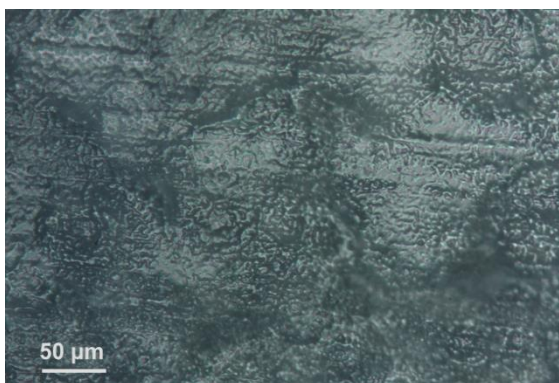
50/50 PEG/PLLA
(κάτω πλευρά)



50/50 PEG/PLLA
(πάνω πλευρά)



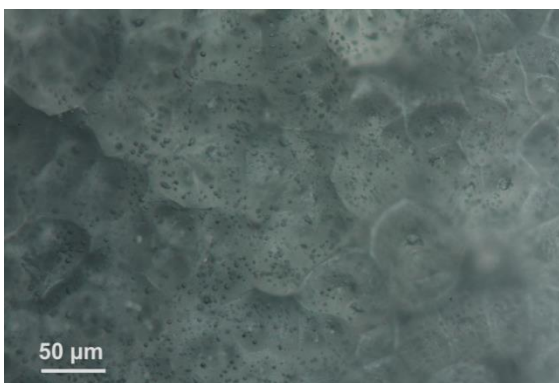
50/50 PEG/PLLA
(πάνω πλευρά)



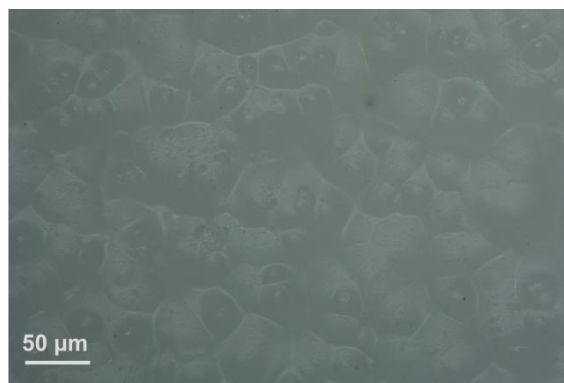
20/80 PEG/PLLA
(κάτω πλευρά)



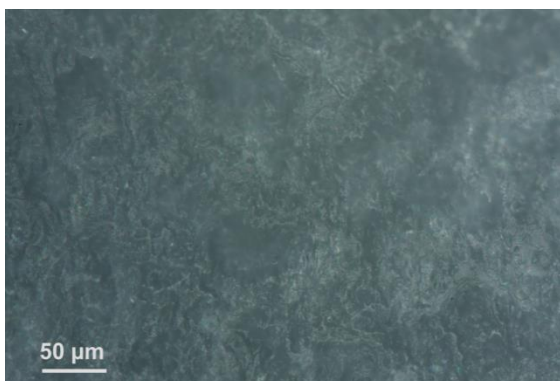
20/80 PEG/PLLA
(κάτω πλευρά)



20/80 PEG/PLLA
(πάνω πλευρά)



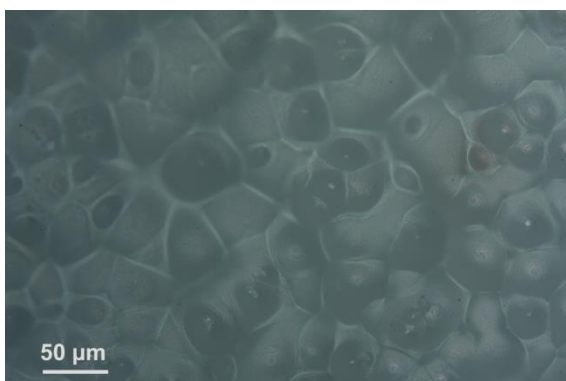
20/80 PEG/PLLA
(πάνω πλευρά)



30/70 PEG/PLLA
(κάτω πλευρά)



30/70 PEG/PLLA
(κάτω πλευρά)



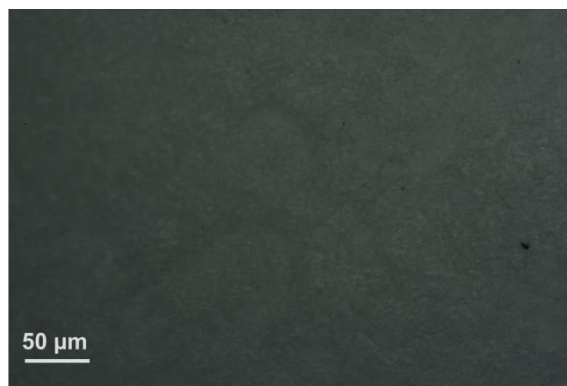
30/70 PEG/PLLA
(πάνω πλευρά)



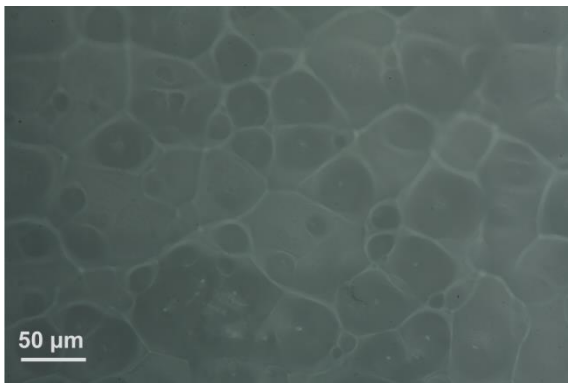
30/70 PEG/PLLA
(πάνω πλευρά)



50/50 PEG/PLLA
(κάτω πλευρά)



50/50 PEG/PLLA
(κάτω πλευρά)

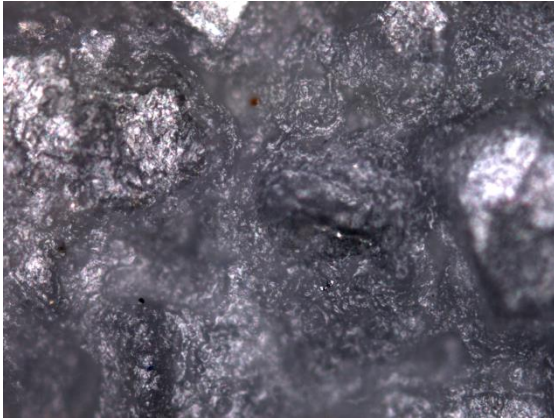


50/50 PEG/PLLA
(πάνω πλευρά)



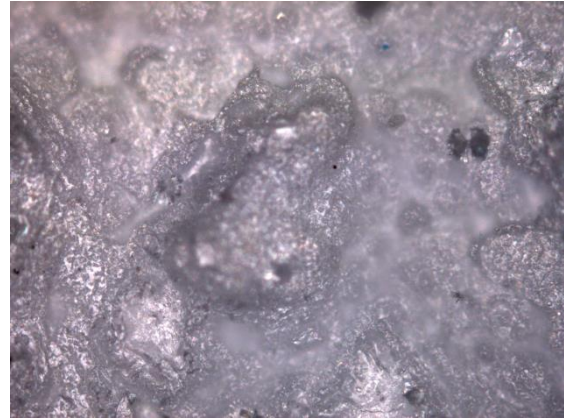
50/50 PEG/PLLA
(πάνω πλευρά)

Πίνακας 6.4: Δείγμα NaCl – PEG/PLLA πριν (αριστερά) και μετά (δεξιά) την εμφάνισή του σε απιονισμένο νερό



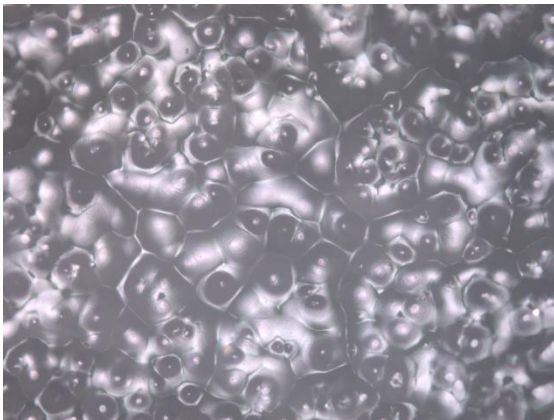
**NaCl - PEG/PLLA
(κάτω πλευρά)**

----100μm



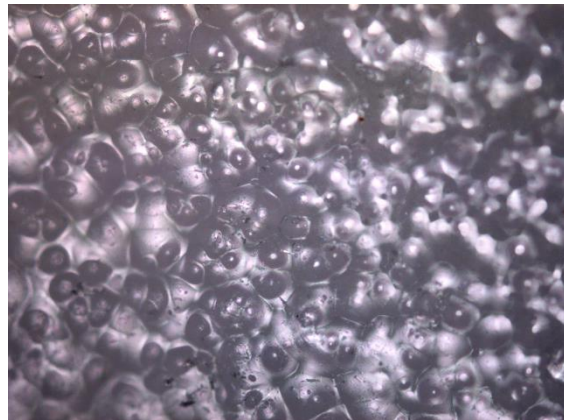
**NaCl - PEG/PLLA
(κάτω πλευρά)**

----100μm



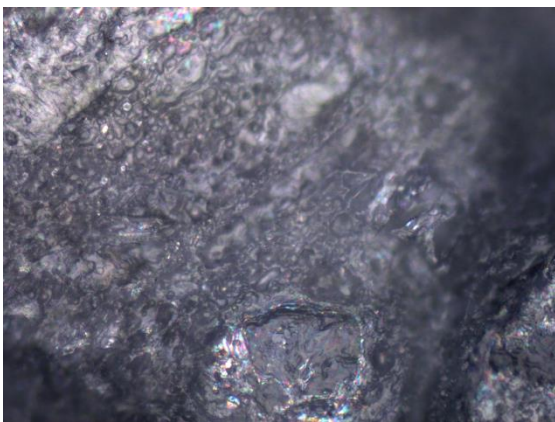
**NaCl - PEG/PLLA
(πάνω πλευρά)**

----100μm

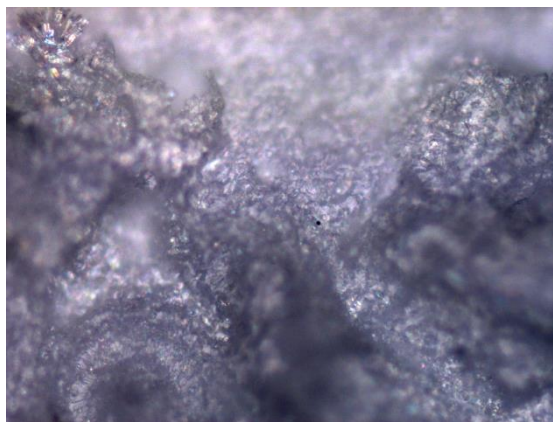


**NaCl - PEG/PLLA
(πάνω πλευρά)**

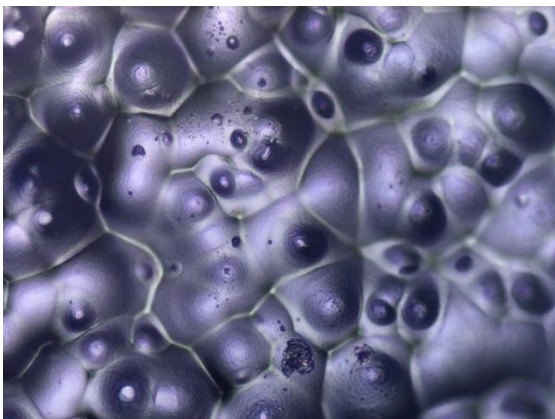
----100μm



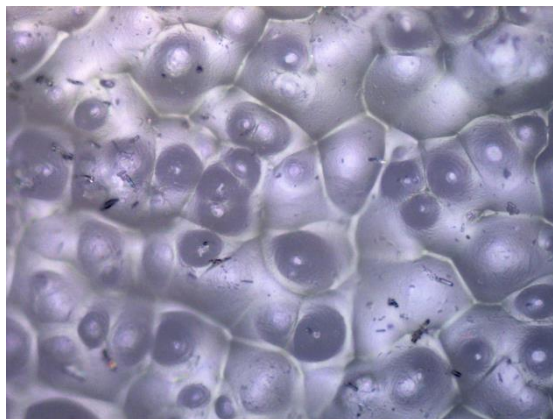
NaCl - PEG/PLLA
(κάτω πλευρά)
----50μm



NaCl - PEG/PLLA
(κάτω πλευρά)
----50μm



NaCl - PEG/PLLA
(πάνω πλευρά)
----50μm



NaCl - PEG/PLLA
(πάνω πλευρά)
----50μm

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 6^{ου} ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ

1. Q. Hou, D. W. Grijpma, J. Feijen, “Porous polymeric structures for tissue engineering prepared by a coagulation compression moulding and salt leaching technique”, *Biomaterials*, vol. 24, pp. 1937-1947, 2003
2. T. Serra, M. Ortiz-Hernandez, E. Engel, J. A. Planell, M. Navarro, “Relevance of PEG in PLA – based blends for tissue engineering 3D – printed scaffolds”, *Materials Science and Engineering C*, vol. 38, pp. 55-62, 2014

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα διπλωματική εργασία μελετήθηκαν τροποποιήσεις του πολυ(L-γαλακτικού οξέος) (PLLA) για την παρασκευή βιοϋλικών κατάλληλων στην παρασκευή ικριωμάτων (scaffolds) για χρήση στη μηχανική ανάπτυξης των ιστών. Αρχικά εξετάστηκε η επίδραση της ενσωμάτωσης βιοδραστικού γυαλιού (BG) σε πολυμερική μήτρα PLLA, με στόχο τη βελτίωση της βιοσυμβατότητάς του ιδιαίτερα σε εφαρμογές αναγέννησης και ανάπτυξης των οστών. Επίσης διερευνήθηκε η επίδραση της ενσωμάτωσης πολυαιθυλενογλυκόλης (PEG) σε μήτρα PLLA, αλλά και η συμπεριφορά της μήτρας μίγματος PEG/PLLA με την εισαγωγή BG. Τέλος, εξετάστηκε η δημιουργία πορώδους δομής στα παραπάνω υβριδικά συστήματα του PLLA.

Η παρασκευή δοκιμίων του καθαρού πολυμερούς PLLA ως αναφορά, όσο και των συνθέτων BG/PLLA με περιεκτικότητα σε BG 10, 20, 30 και 50% w/w, πραγματοποιήθηκε με τεχνική διαλύματος (χρήση 1,2-διχλωρομεθάνιο ως διαλύτη του PLLA), όπου εκτός από μηχανική ανάδευση, έγινε και κατεργασία με υπερήχους για την αποτελεσματικότερη διασπορά των σωματιδίων BG μέσα στην πολυμερική μήτρα. Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε και για την παρασκευή μιγμάτων PEG/PLLA με περιεκτικότητα σε PEG 20, 30 και 50% w/w, όπως και για μίγμα BG/PEG/PLLA με περιεκτικότητα σε PEG 30% w/w και 30 phr σε BG. Για τη δημιουργία ικριωμάτων με τρισδιάστατη πορώδη δομή, δοκιμάστηκε η τεχνική της έκπλυσης άλατος (salt leaching) και συγκεκριμένα NaCl, συγκεκριμένης κοκκομετρίας. Επιλέχθηκε κοκκομετρία στην περιοχή των 200 μm, καθώς σε αυτό το μέγεθος κυμαίνονται οι διαστάσεις των κυττάρων. Επομένως είναι το επιθυμητό μέγεθος για τους πόρους του πολυμερικού ικρίωματος που θα προκύψει μετά την απομάκρυνσή τους και θα επιτρέψει κατά τη χρήση τους ως ικρίωματα με την κατάλληλη καλλιέργεια την ανάπτυξη κυττάρων. Επίσης για τον ίδιο στόχο, εξετάστηκε η απομάκρυνση του υδατοδιαλυτού πολυμερούς PEG από μίγμα PEG/PLLA καθώς και

συνδυασμός των δύο τεχνικών με την παρασκευή του υβριδικού συστήματος NaCl/PEG/PLLA.

Ο χαρακτηρισμός των παραπάνω δοκιμίων πραγματοποιήθηκε αρχικά μετρώντας τη γωνία επαφής (CA) ως ένδειξη του υδρόφοβου ή υδρόφιλου χαρακτήρα τους, ενώ τα θερμικά τους χαρακτηριστικά μελετήθηκαν με τη χρήση διαφορικής θερμιδομετρίας σάρωσης (DSC) και η θερμική σταθερότητα με θερμοβαρυμετρική ανάλυση (TGA). Ακολούθησε εκτίμηση των μηχανικών ιδιοτήτων με δοκιμή εφελκυσμού (tensile test) και μέτρηση της επιφανειακής σκληρότητας κατά Shore D. Ο έλεγχος της δημιουργίας πορώδους δομής έγινε με τη χρήση οπτικού μικροσκοπίου.

Από τα αποτελέσματα της γωνίας επαφής εκτιμάται ότι το PLLA αποτελεί ένα σχετικά υδρόφοβο υλικό και η ενσωμάτωση του υδρόφιλου βιοδραστικού γυαλιού προκαλεί μείωση στις τιμές της, αυξάνοντας τον υδρόφιλο χαρακτήρα της επιφάνειας των συνθέτων του. Η μείωση γίνεται εμφανής για περιεκτικότητα μεγαλύτερη από 20% σε BG, ενώ τη μέγιστη μείωση την έδωσε στην αναλογία 30%. Μείωση της αρχικής γωνίας επαφής του PLLA επέφερε και η δημιουργία μίγματος με την υδρόφιλη PEG, εκτός από την αναλογία 20/80 PEG/PLLA όπου η αυξημένη γωνία επαφής μπορεί να οφείλεται στην υπέρσχυση άλλων παραμέτρων, όπως η ακανόνιστη τραχύτητα της επιφάνειας ή η ανομοιογένεια του μίγματος. Η μικρότερη γωνία επαφής καταγράφεται με την εισαγωγή βιοδραστικού γυαλιού στο μίγμα PEG/PLLA, προσδίδοντας καλύτερες υδρόφιλες ιδιότητες στο δοκίμιο.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης DSC έδειξαν ότι η ενσωμάτωση του βιοδραστικού γυαλιού δεν επηρεάζει το σημείο τήξης του PLLA, ωστόσο επιφέρει μείωση στο σημείο υαλώδους μετάπτωσης. Επίσης στα σύνθετα του BG κατά το δεύτερο στάδιο της ψύξης δεν παρατηρήθηκε ανακρυστάλλωση, γεγονός που συνδέεται με τη θερμική καταπόνηση του πολυμερούς κατά το πρώτο στάδιο της θέρμανσης μέχρι τους 250°C. Όσον αφορά το ποσοστό κρυσταλλικότητας, η διαδικασία της παρασκευής μεμβρανών με την τεχνική διαλύματος εφαρμόζοντας και υπέρηχους επιφέρει μείωση στο καθαρό PLLA σε σύγκριση με το αρχικό πολυμερές. Η εισαγωγή σε αυτό βιοδραστικού γυαλιού επιφέρει αύξηση στις αναλογίες 30 και 50% w/w, ενώ στις μικρότερες (10, 20 % w/w) δεν υπάρχει εμφανής επίδραση. Τα γραφήματα DSC για τα μίγματα PEG/PLLA παρουσίασαν δύο κορυφές, τόσο κατά τη θέρμανση όσο και κατά την ψύξη, μία που αντιστοιχεί στη φάση της PEG και η άλλη στο PLLA. Κατά τη θέρμανση, η πρώτη κορυφή αντιστοιχεί στη φάση της PEG,

όπου παρατηρείται μια τάση μείωσης των τιμών της T_m σε σχέση με το καθαρό πολυμερές. Η δεύτερη κορυφή αντιστοιχεί στη φάση του PLLA και η θερμοκρασία τήξης μειώνεται με την παρουσία της PEG στο μίγμα. Από την επεξεργασία των κορυφών τήξης διαπιστώθηκε ότι το ποσοστό κρυσταλλικότητας που αντιστοιχεί στη φάση της PEG μειώνεται όσο αυξάνεται η παρουσία του PLLA στο μίγμα, ενώ όσον αφορά το PLLA, η παρουσία της PEG φαίνεται να ευνοεί την κρυστάλλωσή του. Κατά τη φάση της ψύξης παρατηρείται μείωση στις θερμοκρασίες κρυστάλλωσης και των δύο φάσεων, γεγονός που αποδίδεται στο ότι η παρουσία της μίας φάσης λειτουργεί παρεμποδιστικά στο μηχανισμό κρυστάλλωσης του άλλου πολυμερούς. Η καταγραφή της επίδρασης της PEG στο σημείο υαλώδους μετάπτωσης του PLLA δεν ήταν δυνατή, γιατί συμπίπτει με τη θερμοκρασιακή περιοχή τήξης της φάσης της PEG.

Η ενσωμάτωση του βιοδραστικού γυαλιού στο μίγμα PEG/PLLA, κατά το πρώτο στάδιο θέρμανσης, δεν επηρεάζει τα θερμικά χαρακτηριστικά της φάσης της PEG, ενώ επιφέρει μείωση στην T_m της φάσης του PLLA. Επίσης, για το εξεταζόμενο σύνθετο με βιοδραστικό γυαλί του μίγματος PEG/PLLA, παρατηρείται ότι η ενσωμάτωση του ανόργανου μέσου, ενώ δεν επηρεάζει το ποσοστό κρυσταλλικότητας της φάσης της PEG, φαίνεται ότι λειτουργεί ευνοϊκά και αυξάνει το ποσοστό κρυσταλλικότητας της φάσης του PLLA, σε σύγκριση με το αντίστοιχο μη ενισχυμένο μίγμα. Η ανασταλτική δράση του βιοδραστικού γυαλιού στην ανακρυστάλλωση των εξεταζομένων πολυμερών κατά την ψύξη που ακολουθεί μετά την πρώτη θέρμανση του δείγματος, διαπιστώνεται και σε αυτή την περίπτωση καθώς δεν παρατηρούνται οι αντίστοιχες εξώθερμες κορυφές κρυστάλλωσης.

Η θερμοβαρμετρική ανάλυση έδειξε ότι η παρουσία του βιοδραστικού γυαλιού οδηγεί σε μείωση της θερμοκρασίας έναρξης θερμικής αποδόμησης και σε αύξηση του υπολείμματος καύσης του δείγματος. Το βιοδραστικό γυαλί λειτουργεί καταλυτικά στην τυχαία σχάση των πολυμερικών αλυσίδων με συνέπεια τη μείωση του μοριακού βάρους του πολυμερούς, γεγονός που το καθιστά λιγότερο σταθερό κατά τη θερμική αποδόμηση. Όσον αφορά τα μίγματα PEG/PLLA κατά τη θερμική τους αποδόμηση παρατηρούνται δύο κορυφές, με την πρώτη να προέρχεται κυρίως από την αποδόμηση του PLLA ενώ η δεύτερη κορυφή στην περιοχή των υψηλότερων θερμοκρασιών αποδίδεται στη φάση της PEG. Η καμπύλη του PLLA είναι πιο ευρεία και μετατοπισμένη σε χαμηλότερες θερμοκρασίες σε σχέση με το καθαρό πολυμερές. Η καμπύλη αποδόμησης της φάσης της PEG ολοκληρώνεται σε χαμηλότερες θερμοκρασίες αλλά παρουσιάζει μορφή παρόμοια με

αυτή του καθαρού συμπολυμερούς. Η συμπεριφορά αυτή αποτυπώνεται και στις τιμές της θερμοκρασίας του μέγιστου ρυθμού θερμικής αποδόμησης (T_{peak}), όπου για τη φάση του PLLA παρουσιάζουν σημαντική μείωση ενώ παραμένουν σχεδόν σταθερές για τη φάση της PEG, σε σύγκριση με τα αντίστοιχα καθαρά πολυμερή.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η ενσωμάτωση του βιοδραστικού γυαλιού ενώ δε φαίνεται να επηρεάζει τη θερμική αποδόμηση της φάσης της PEG, επιφέρει σημαντική υποβάθμιση για τη φάση του PLLA καθώς, όπως αναφέρεται και παραπάνω, ενεργοποιεί μηχανισμούς μείωσης του μοριακού βάρους του πολυμερούς.

Οι μηχανικές ιδιότητες των παραπάνω δοκιμίων μελετήθηκαν μέσω δοκιμής εφελκυσμού. Τα δοκίμια του μη τροποποιημένου PLLA που παρασκευάστηκαν με την τεχνική διαλύματος, έδωσαν μεγάλες παραμορφώσεις στη θραύση. Η εισαγωγή βιοδραστικού γυαλιού καθιστά τα δοκίμια ψαθυρά με μικρές παραμορφώσεις και αυξάνει το μέτρο ελαστικότητας των συνθέτων με μέγιστο για την αναλογία 20/80 BG/PLLA. Η τάση διαρροής και η τάση θραύσης παρουσιάζουν αύξηση των τιμών τους, σε σχέση με το καθαρό PLLA, για τις αναλογίες 10/90 και 20/80 BG/PLLA, ενώ στη συνέχεια μειώνονται. Για τα σύνθετα επίσης παρατηρείται ότι όσο αυξάνεται η συγκέντρωση σε βιοδραστικό γυαλί μειώνονται η τάση διαρροής, η τάση θραύσης και το μέτρο ελαστικότητας. Με την εισαγωγή της PEG παρατηρείται μείωση της τάσης διαρροής και της τάσης θραύσης. Το μέτρο ελαστικότητας μειώνεται, και ταυτόχρονα με την αύξηση της περιεκτικότητας σε PEG μειώνεται και η παραμόρφωση των δοκιμίων στη θραύση.

Διαπιστώθηκε επίσης ότι στα σύνθετα BG/PLLA, η επιφανειακή σκληρότητα των δοκιμίων αυξάνει με την προσθήκη βιοενεργού γυαλιού και γίνεται μέγιστη για την αναλογία 50% w/w σε BG.

Τέλος έγινε έλεγχος της μορφολογίας και της πορώδους δομής των δοκιμίων με οπτικό μικροσκόπιο. Παρατηρήθηκε εμφανής διαφορά ως προς τη μορφολογία μεταξύ της πάνω και της κάτω επιφάνειας των δοκιμίων, τα οποία παρασκευάστηκαν με τεχνική διαλύματος. Η πάνω ελεύθερη επιφάνεια παρουσιάζει φλукταινώδη μορφολογία, λόγω της εξάτμισης του διαλύτη, ενώ η κάτω επιφάνεια είναι αρκετά λεία γεγονός που οφείλεται στην άμεση επαφή των προς μορφοποίηση δειγμάτων (NaCl/PLLA, NaCl-BG/PLLA) με τα τοιχώματα του καλουπιού.

Όσον αφορά τη δημιουργία πορώδους, αυτή δεν έγινε εμφανής για τα δοκίμια παρά μόνο για την κάτω επιφάνεια όπου και έχει κυρίως εναποτεθεί το άλας. Συγκεκριμένα

παρατηρούνται λιγότερα εξογκώματα κατόπιν της εμβάπτισης, ως αποτέλεσμα της έκπλυσης του άλατος. Σε κάποια δοκίμια διαπιστώθηκε η δημιουργία επιφανειακών πόρων αλλά όχι η επιθυμητή τρισδιάστατη πορώδης δομή.

Επίσης, στα δείγματα PEG/PLLA και NaCl δεν παρατηρείται αισθητή διαφορά στη μορφολογία κατόπιν εμβάπτισης των δοκιμίων και δεν επιβεβαιώθηκε ο σχηματισμός της επιθυμητής πορώδους δομής.

Από την παραπάνω μελέτη έγινε συσχέτιση των χημικών μέσων και των συνθηκών τροποποίησης του PLLA, με τις μεταβολές που επέρχονται στα θερμοκά χαρακτηριστικά, την κρυσταλλικότητα, τη θερμική σταθερότητα και τις ιδιότητες κατά τη δοκιμή σε εφελκυσμό. Επομένως διαμορφώνεται η τεχνογνωσία για το σχεδιασμό υβριδικών βιοϋλικών που θα επιτρέψουν την επιτυχή χρήση τους σε βιοϊατρικές εφαρμογές, όπως ως ικρίώματα στη μηχανικών ιστών.

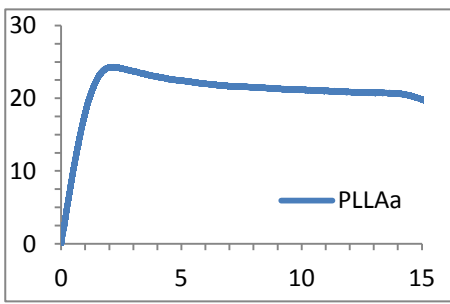
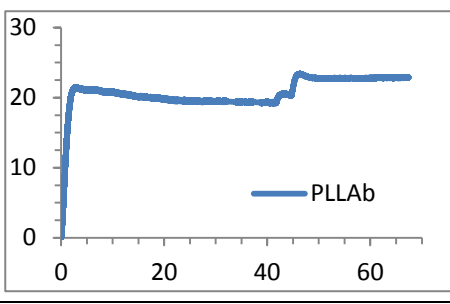
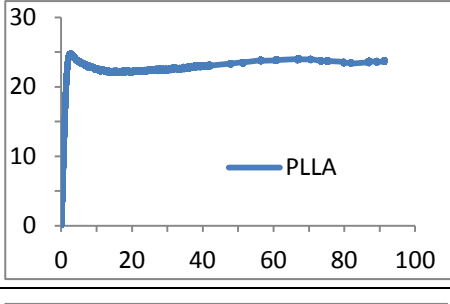
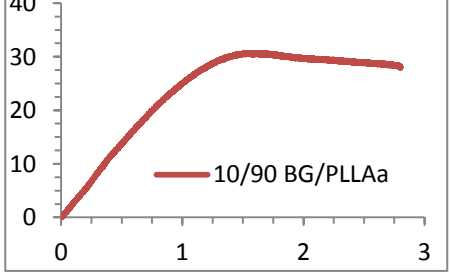
Προτάσεις για μελλοντική εργασία

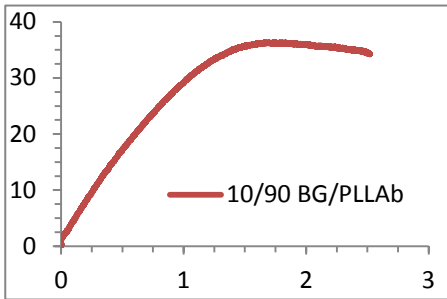
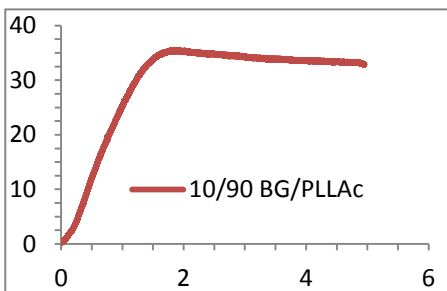
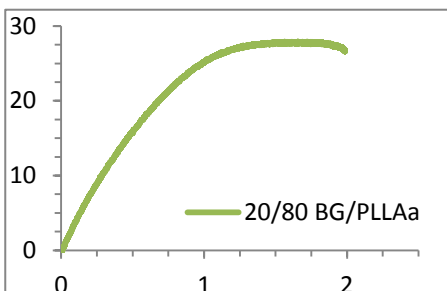
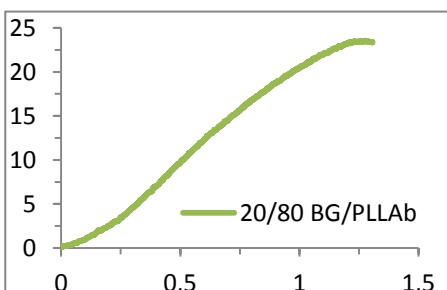
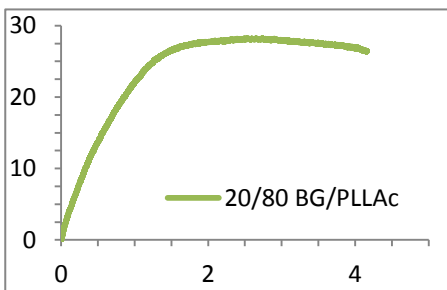
- ❖ Προσδιορισμός, με κατάλληλη τεχνική, της θερμοκρασίας υαλώδους μετάπτωσης του PLLA στα μίγματα PEG/PLLA γεγονός που θα δώσει τη δυνατότητα να εκτιμηθεί η δράση της PEG ως πλαστικοποιητή.
- ❖ Περαιτέρω διερεύνηση της μηχανικής συμπεριφοράς των δοκιμίων PEG/PLLA, ώστε και σε αυτή την περίπτωση να διαπιστωθεί η επίδραση της PEG στη μήτρα του PLLA.
- ❖ Αριστοποίηση των συνθηκών έκπλυσης του άλατος ή απομάκρυνσης της φάσης του υδατοδιαλυτού πολυμερούς από τη μήτρα του PLLA (π.χ. αυξημένος χρόνος εμβάπτισης σε νερό των δοκιμίων NaCl – BG/PLLA, NaCl – PEG/PLLA, PEG/PLLA) με σκοπό τη δημιουργία της επιθυμητής τρισδιάστατης πορώδους δομής στο πολυμερές.
- ❖ Μελέτη της συμβατότητας και της μορφολογίας των μιγμάτων PEG/PLLA.
- ❖ Έλεγχος της αποδόμησης των παραπάνω υβριδικών συστημάτων του PLLA.
- ❖ Μελέτη επιπλέον κρίσιμων λειτουργικών παραμέτρων για τη χρήση των υβριδικών συστημάτων του PLLA ως ικρίώματα στη μηχανική ιστών (in-vitro μελέτη της βιοσυμβατότητας με κατάλληλες καλλιέργειες κυττάρων).

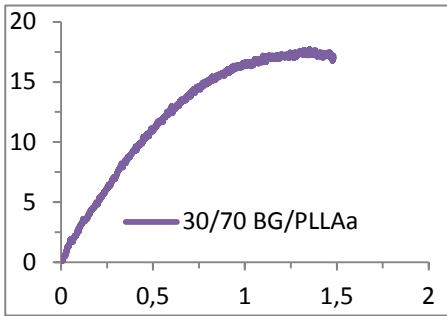
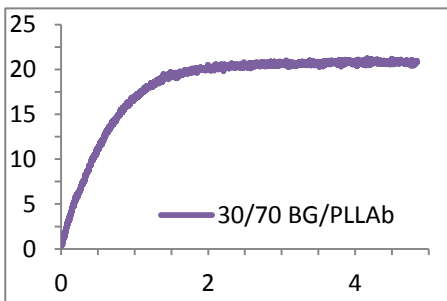
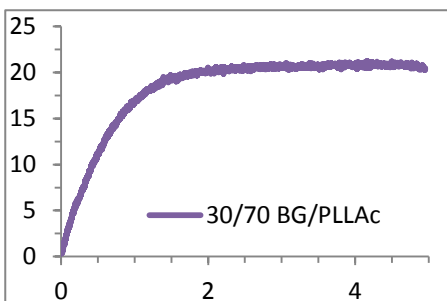
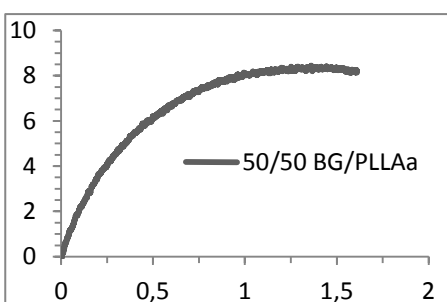
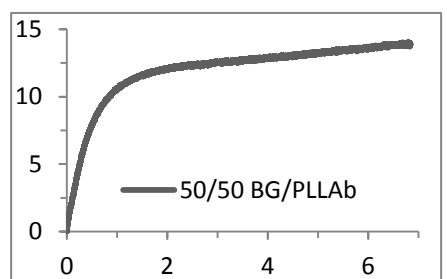
Παράρτημα

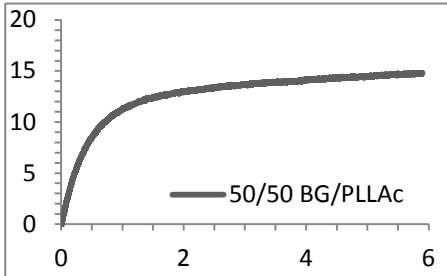
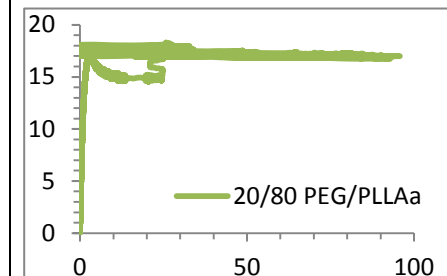
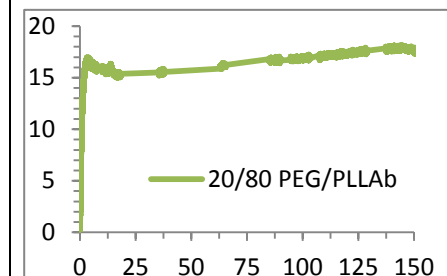
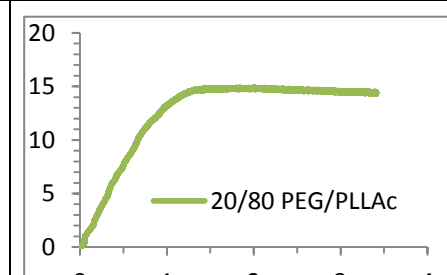
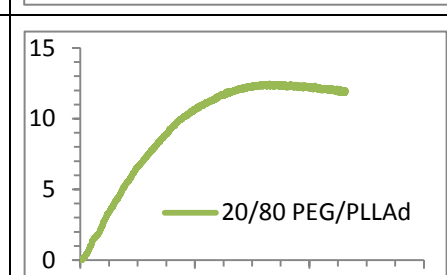
Διαγράμματα εφελκυσμού

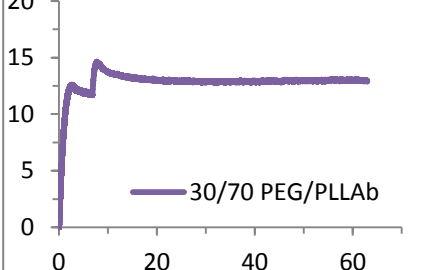
Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται αναλυτικά οι μετρήσεις της δοκιμής εφελκυσμού μαζί με τα αντίστοιχα διαγράμματα.

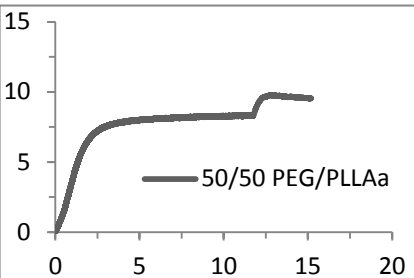
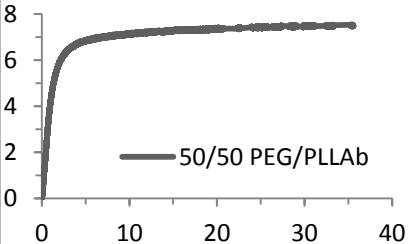
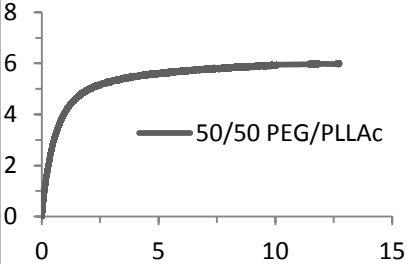
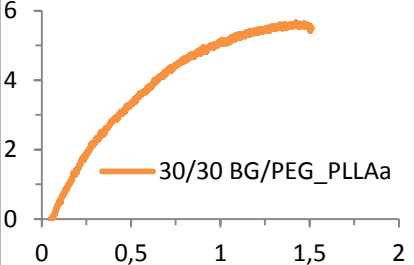
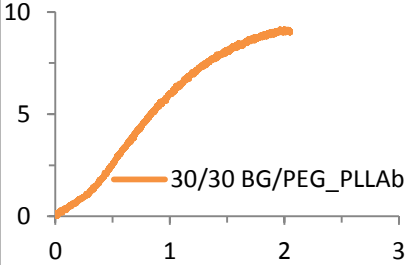
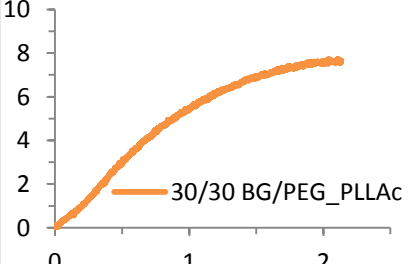
Δείγμα (πάχος x πλάτος) (mm)	Διάγραμμα τάση (MPa) – παραμόρφωση (%)	σ_A (MPa)	σ_θ (MPa)	ε_θ (%)	E (MPa)
PLLAa (0,27x10,3)		24,4	20	15	1986
PLLAb (0,31x5,5)		21,5	19,3	67	1450
PLLAc (0,26x4,85)		24,8	23,7	91	1500
10/90 BG/PLLAa (0,24x5,3)		30,65	28,1	2,8	2870

<p>10/90 BG/PLLAB (0,22x5,8)</p>		36,25	34,0	2,5	3400
<p>10/90 BG/PLLAc (0,22x5,3)</p>		35,5	32,9	5,0	3150
<p>20/80 BG/PLLAa (0,25x4,75)</p>		27,5	26,7	2,0	4000
<p>20/80 BG/PLLAB (0,25x6,0)</p>		23,5	23,3	1,3	2600
<p>20/80 BG/PLLAc (0,26x5,3)</p>		28,0	26,4	4,2	3150

<p>30/70 BG/PLLAa (0,10x7,5)</p>		17,5	17,2	1,5	2600
<p>30/70 BG/PLLab (0,11x5,42)</p>		19,9	20,8	4,9	2700
<p>30/70 BG/PLLAc (0,12x6,5)</p>		20,5	20,4	5,0	3000
<p>50/50 BG/PLLAa (0,31x5,6)</p>		8,3	8,1	1,6	2100
<p>50/50 BG/PLLab (0,30x5,5)</p>		12	14	6,8	1850

<p>50/50 BG/PLLAc (0,30x6,5)</p>		13	14,8	6,0	2580
Μίγματα PEG/PLLA					
<p>20/80 PEG/PLLAa (0,13x6) Stripe error</p>		17,25	15	91	1500
<p>20/80 PEG/PLLab (0,12x5,1)</p>		17	17,4	150	1750
<p>*20/80 PEG/PLLAc (0,37x5,9)</p>		14,6	14,4	3,4	1580
<p>*20/80 PEG/PLLAd (0,37x6)</p>		12,4	11,9	2,3	1400

<p>30/70 PEG/PLLAa (0,35x4,9)</p>		6,6	6,3	45	1000
<p>30/70 PEG/PLLAB (0,35x4,45)</p>		12,6	12	63	1150
<p>**30/70 PEG/PLLAc (0,42x5,57)</p>		13,7	12,5	25	1700
<p>**30/70 PEG/PLLAd (0,42x5,8)</p>		15,9	14,4	17	1605
<p>**30/70 PEG/PLLAe (0,42x6,35)</p>		15,5	15,3	11,5	1642

<p>50/50 PEG/PLLAa (0,76x5,8)</p>		7,5	8,4	15,2	440
<p>50/50 PEG/PLLAB (0,76x5,6)</p>		6,6	7,5	36	455
<p>50/50 PEG/PLLAc (0,76x6,8)</p>		4,7	6	12,7	580
<p>30/30 BG – PEG/PLLAa (0,45x5,9)</p>		5,4	5,5	1,5	1170
<p>30/30 BG – PEG/PLLAB (0,43x4,8)</p>		7,8	8	2	775
<p>30/30 BG – PEG/PLLAc (0,42x5,7)</p>		7,5	7,65	2,13	700

*Τα δοκίμια αποτελούν μέρος 2^{ης} παρτίδας που εξετάσθηκε στις 8/9 και έχουν σχεδόν διπλάσιο πάχος από τα προηγούμενα. Γι' αυτό και διαφέρουν αρκετά.

**Τα δοκίμια αποτελούν μέρος 2^{ης} παρτίδας που εξετάσθηκε στις 8/9 και έχουν μεγαλύτερο πάχος από τα προηγούμενα. Γι' αυτό και διαφέρουν αρκετά.

Κατάλογος σχημάτων

	Σελ.
<i>Σχήμα 1.1: Δομικές μονάδες ορισμένων βιοαποικοδομήσιμων πολυμερών.....</i>	<i>1</i>
<i>Σχήμα 1.2: D και L μορφές του γαλακτικού οξέος.....</i>	<i>4</i>
<i>Σχήμα 1.3: Μοριακή δομή γαλακτικού οξέος.....</i>	<i>4</i>
<i>Σχήμα 1.4: Πολυ(γαλακτικό οξύ).....</i>	<i>5</i>
<i>Σχήμα 1.5: Μέθοδοι σύνθεσης πολυ(γαλακτικού οξέος).....</i>	<i>6</i>
<i>Σχήμα 1.6: Δομές και σημεία τήξεως των στερεοϊσομερών λακτιδίου.....</i>	<i>7</i>
<i>Σχήμα 1.7: Πιθανός μηχανισμός συμπύκνωσης υπό την επίδραση των συστημάτων Sn(II) και Sn(II)-TSA.....</i>	<i>11</i>
<i>Σχήμα 1.8: Αμφίδρομες αντιδράσεις πολυσυμπύκνωσης.....</i>	<i>12</i>
<i>Σχήμα 1.9: Σταδιακή αποδόμηση PLA.....</i>	<i>30</i>
<i>Σχήμα 1.10: Βιοϊατρικές εφαρμογές PLA.....</i>	<i>34</i>
<i>Σχήμα 2.1: Μετασχηματισμοί φωσφορικών αλάτων σε βιολογικούς οργανισμούς και σε συνθετικά συστήματα. Ο μετασχηματισμός μέσω υδρόλυσης (1), υδρόλυση παρουσία Mg²⁺ (2) και μέσω διάλυσης και ανακρυστάλλωσης (3).....</i>	<i>39</i>
<i>Σχήμα 2.2: Δομή γυαλιού στην οποία απεικονίζονται οι μορφοποιητές δικτύου, οι σχηματιστές δικτύου και τα είδη των ατόμων οξυγόνου που περιέχονται.....</i>	<i>42</i>
<i>Σχήμα 2.3: Εξάρτηση του όγκου από τη θερμοκρασία σε ένα πείραμα ψύξης.....</i>	<i>45</i>
<i>Σχήμα 2.4: Αντίδραση υδρόλυσης (επάνω) και πολυμερισμού (κάτω) κατά τη μέθοδο sol – gel</i>	<i>47</i>
<i>Σχήμα 2.5: Μονόλιθοι SiO₂ που παρασκευάστηκαν με τη μέθοδο sol – gel.....</i>	<i>50</i>
<i>Σχήμα 2.6: Φωτογραφίες γυαλιών SiO₂-CaO που παρασκευάστηκαν με τη μέθοδο sol – gel.....</i>	<i>50</i>

Σχήμα 2.7: Φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης κρυστάλλων απατίτη (αριστερά) και πορώδη κεραμικά απατίτη (δεξιά) σε διάφορες μορφές.....	51
Σχήμα 4.1: Χημική δομή πολυ(γαλακτικού οξέος).....	67
Σχήμα 4.2: Μοντέλο της χημικής δομής του βιοενεργού γυαλιού, με τα ιόντα Na^+ και Ca^{2+} να έχουν αφαιρεθεί για λόγους ευκρίνειας. NBO = non – bridging oxygen, BO = bridging oxygen.....	68
Σχήμα 4.3: Μοριακός τύπος πολυαιθυλενογλυκόλης.....	69
Σχήμα 4.4: Παρασκευασθέντα δοκίμια (α) 20/80 BG/PLLA (πάνω πλευρά), (β) 20/80 BG/PLLA (κάτω πλευρά), (γ) 50/50 BG/PLLA (πάνω πλευρά), (δ) 50/50 BG/PLLA (κάτω πλευρά).....	71
Σχήμα 4.5: Περιπτώσεις γωνίας επαφής στη διεπιφάνεια υγρού – στερεού.....	72
Σχήμα 4.6: Πειραματική διάταξη μετρήσεων γωνίας επαφής.....	72
Σχήμα 4.7: Το δείγμα αναφοράς και το υπό εξέταση δοκίμιο κατά τη θέρμανσή τους σε δύο διαφορετικά θερμοκρασιακά στοιχεία.....	74
Σχήμα 4.8: Σχηματική καμπύλη DSC.....	75
Σχήμα 4.9: Η συσκευή ανάλυσης DSC.....	76
Σχήμα 4.10: Αρχή λειτουργίας φούρνου με μηχανισμό ζύγισης μηδενικού σημείου.....	78
Σχήμα 4.11: Τυπικές καμπύλες TG και DTG.....	80
Σχήμα 4.12: Η συσκευή ανάλυσης TG.....	85
Σχήμα 4.13: Τυπικό διάγραμμα τάσης – παραμόρφωσης για ένα όγκιμο υλικό (χάλυβας).....	87
Σχήμα 4.14: Μηχανή Εφελκυσμού τύπου Instron 1121.....	88
Σχήμα 4.15: Διάταξη σε λειτουργία με το laser για καταγραφή παραμορφώσεων.....	89
Σχήμα 5.1: Ιστόγραμμα της γωνίας επαφής των συνθέτων BG/PLLA.....	92
Σχήμα 5.2: Ιστόγραμμα γωνίας επαφής μιγμάτων PEG/PLLA.....	94
Σχήμα 5.3: Καμπύλες DSC κατά την πρώτη θέρμανση των συνθέτων BG/PLLA.....	95
Σχήμα 5.4: Καμπύλες DSC κατά τη δεύτερη θέρμανση των συνθέτων BG/PLL.....	95

<i>Σχήμα 5.5: Καμπύλες DSC σε δοκίμια PEG/PLLA κατά την 1^η Θέρμανση.....</i>	<i>98</i>
<i>Σχήμα 5.6: Καμπύλες DSC σε δοκίμια PEG/PLLA κατά τη 2^η Θέρμανση.....</i>	<i>98</i>
<i>Σχήμα 5.7: Καμπύλες DSC σε δοκίμια PEG/PLLA κατά την Ψύξη.....</i>	<i>99</i>
<i>Σχήμα 5.8: Καμπύλες TGA για τα σύνθετα BG/PLLA.....</i>	<i>103</i>
<i>Σχήμα 5.9: Καμπύλες 1^{ης} παραγώγου μεταβολής βάρους σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία για τα σύνθετα BG/PLLA.....</i>	<i>104</i>
<i>Σχήμα 5.10: Καμπύλες TGA για μίγματα PEG/PLLA.....</i>	<i>106</i>
<i>Σχήμα 5.11: Καμπύλες 1^{ης} παραγώγου μεταβολής βάρους σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία για μίγματα PEG/PLLA.....</i>	<i>106</i>
<i>Σχήμα 5.12: Καμπύλες 1^{ης} παραγώγου μεταβολής βάρους σε συνάρτηση με τη θερμοκρασία για δείγματα PLLA, PEG, 30/70 PEG/PLLA και 30 phr BG – 30/70 PEG/PLLA.....</i>	<i>107</i>
<i>Σχήμα 5.13: Καμπύλη τάσης – παραμόρφωσης για δοκίμιο PLLA.....</i>	<i>109</i>
<i>Σχήμα 5.14: Καμπύλη τάσης – παραμόρφωσης για σύνθετα BG/PLLA.....</i>	<i>109</i>
<i>Σχήμα 5.15: Καμπύλες τάσης – παραμόρφωσης για μίγματα PEG/PLLA.....</i>	<i>111</i>

Κατάλογος πινάκων

	Σελ.
<i>Πίνακας 1.1: Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των μεθόδων σύνθεσης PLA.....</i>	17
<i>Πίνακας 1.2: Φυσικές ιδιότητες L-PLA και D,L-PLA.....</i>	20
<i>Πίνακας 1.3: Θερμικές ιδιότητες PLLA ανάλογα με το μοριακό του βάρος.....</i>	21
<i>Πίνακας 1.4: Ηλεκτρικές ιδιότητες PLLA 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.....</i>	22
<i>Πίνακας 1.5: Μηχανικές ιδιότητες PLA (όπου μ.δ. μη διαθέσιμα στοιχεία).....</i>	24
<i>Πίνακας 2.1: Στοιχεία αλάτων του φωσφορικού ασβεστίου που παρουσιάζουν ενδιαφέρον στα βιοϋλικά.....</i>	38
<i>Πίνακας 2.2: Τυπική σύσταση 45S5 Bioglass® (w/w).....</i>	42
<i>Πίνακας 2.3: Κυριότερα αντιδραστήρια παρασκευής πυριτικών γυαλιών.....</i>	46
<i>Πίνακας 4.1: Ιδιότητες χρησιμοποιούμενου πολυ(L-γαλακτικού οξέος).....</i>	67
<i>Πίνακας 4.2: Σύσταση του BG (w/w).....</i>	68
<i>Πίνακας 4.3: Ιδιότητες 1,2-διχλωρομεθανίου.....</i>	69
<i>Πίνακας 4.4: Πειραματικές παράμετροι ανάλυσης με θερμοζυγό.....</i>	81
<i>Πίνακας 5.1: Αποτελέσματα γωνίας επαφής για σύνθετα BG/PLLA.....</i>	91
<i>Πίνακας 5.2: Αποτελέσματα γωνίας επαφής για μίγματα PEG/PLLA.....</i>	93
<i>Πίνακας 5.3: Αποτελέσματα DSC σε σύνθετα BG/PLLA.....</i>	96
<i>Πίνακας 5.4: Αποτελέσματα ανάλυσης DSC σε δοκίμια PEG/PLLA.....</i>	99
<i>Πίνακας 5.5: Αποτελέσματα TGA για τα νανοσύνθετα BG/PLLA.....</i>	104
<i>Πίνακας 5.6: Αποτελέσματα TGA για μίγματα PEG/PLLA.....</i>	108
<i>Πίνακας 5.7: Αποτελέσματα δοκιμής εφελκυσμού για τα σύνθετα BG/PLLA.....</i>	110
<i>Πίνακας 5.8: Αποτελέσματα δοκιμής εφελκυσμού για τα δοκίμια PEG/PLLA.....</i>	111
<i>Πίνακας 5.9: Αποτελέσματα σκληρότητας σε δοκίμια BG/PLLA.....</i>	112

Πίνακας 6.1: Δείγματα NaCl/PLLA πριν (αριστερά) και μετά (δεξιά) την εμφάνισή τους σε απιονισμένο νερό.....118

Πίνακας 6.2: Δείγματα NaCl – BG/PLLA πριν (αριστερά) και μετά (δεξιά) την εμφάνισή τους σε απιονισμένο νερό.....120

Πίνακας 6.3: Δείγματα PEG/PLLA πριν (αριστερά) και μετά (δεξιά) την εμφάνισή τους σε απιονισμένο νερό.....123

Πίνακας 6.4: Δείγμα NaCl – PEG/PLLA πριν (αριστερά) και μετά (δεξιά) την εμφάνισή του σε απιονισμένο νερό.....129