



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ ΣΧΟΛΗ
ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΜΕΤΑΛΛΕΙΩΝ – ΜΕΤΑΛΛΟΥΡΓΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΜΕΤΑΛΛΟΥΡΓΙΑΣ & ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΥΛΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΕΤΑΛΛΟΓΝΩΣΙΑΣ

**Ανάπτυξη τρισδιάστατων ικριωμάτων
υδροξυαπατίτη-βελτίωση ιδιοτήτων με χρήση
κατάλληλων βιοπολυμερών και νανοπρόσθετων**

Διπλωματική Εργασία

Καραγεώργος Κωνσταντίνος



Επιβλέπων: Τσετσέκου Αθηνά

Αθήνα, Μάρτιος 2021



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ ΣΧΟΛΗ
ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΜΕΤΑΛΛΕΙΩΝ –ΜΕΤΑΛΛΟΥΡΓΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΜΕΤΑΛΛΟΥΡΓΙΑΣ & ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΥΛΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΕΤΑΛΛΟΓΝΩΣΙΑΣ

**Ανάπτυξη τρισδιάστατων ικριωμάτων
υδροξυαπατίτη-βελτίωση ιδιοτήτων με χρήση
κατάλληλων βιοπολυμερών και νανοπρόσθετων**

Διπλωματική Εργασία

Καραγεώργος Κωνσταντίνος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Α. Τσετσέκου, Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

Δ. Πάνιας, Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Η. Χαλικιά, Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

ΑΘΗΝΑ

Μάρτιος 2021

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ θερμά την Καθηγήτριά μου κα. Α. Τσετσέκου για την εμπιστοσύνη και τη στήριξη που έδειξε στο πρόσωπό μου αλλά και την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω τη Διπλωματική μου Εργασία με τα σύγχρονα μέσα έρευνας.

Ευχαριστώ ακόμη τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής τον Καθηγητή κ. Δ. Πάνια, και την Καθηγήτρια κα. Η. Χαλικιά, της Σχολής Μηχανικών Μεταλλείων Μεταλλουργών Ε.Μ.Π., για την αποδοχή εξέτασης της διπλωματικής μου εργασίας.

Ευχαριστώ τον κ. Κ. Κορδάτο, Καθηγητή της Σχολής Χημικών Μηχανικών Ε.Μ.Π. και της συνεργάτιδάς του κας. Α. Ντζιούνη, Σχολή Χημικών Μηχανικών Ε.Μ.Π., για τη συμβολή τους στην απόκτηση των διαγραμμάτων ακτίνων Χ, όποτε αυτά χρειάστηκαν.

Ευχαριστώ θερμά την κα. Π. Γκομόζα, Υ.Δ. στη Σχολή Μηχανικών Μεταλλείων Μεταλλουργών Ε.Μ.Π., για τις πολύτιμες συμβουλές και την καθοδήγησή της. Η συνεισφορά της ήταν καθοριστική για την ολοκλήρωσή της εργασίας και η συνεργασία μαζί της άκρως επαγγελματική.

Ευχαριστώ την κα. Ι. Κίτσου, Διδάκτορα της Σχολής Μηχανικών Μεταλλείων Μεταλλουργών Ε.Μ.Π., για την πολύτιμη βοήθειά της, καθ' όλη τη διάρκεια της Διπλωματικής μου Εργασίας εντός των χώρων του εργαστηρίου κατά την πραγματοποίηση των πειραμάτων που χρειάστηκαν.

Τελευταίους κατά σειρά αλλά όχι κατά προτεραιότητα, θέλω να ευχαριστήσω τους γονείς μου για την κατανόηση και την υποστήριξή τους στα έτη των σπουδών μου και ειδικά το τελευταίο διάστημα, που εκπόνησα τη Διπλωματική Εργασία μου.

Περίληψη

Στην συγκεκριμένη διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε η παρασκευή και η βελτιστοποίηση τρισδιάστατων ικριωμάτων υδροξυαπατίτη. Για τη βελτιστοποίηση αυτών, εισήχθησαν στα ικρίωματα βιοπολυμερή με την μορφή της χιτοζάνης και νανοπρόσθετα με τη μορφή τιτανίας ή δημητρία. Προέκυψε πως η καλύτερη συνολική απόδοση στο ικρίωμα επιτυγχάνεται με τη δημητρία και καθώς αυτή προστίθεται ως αιώρημα και όχι ως σκόνη. Οι επιθυμητές ιδιότητες προκύπτουν όταν το ποσοστό δημητρία στο αιώρημα είναι 4.3% επί της μάζας του υδροξυαπατίτη, και παύουν να ισχύουν όταν το ποσοστό αυτό ξεπερνά το 10%. Προέκυψε, λοιπόν, λεπτομερέστερη νανοδομή, γεγονός που συντελεί στο συμπέρασμα πως η δημητρία σε χαμηλές περιεκτικότητες είναι ένα κεραμικό που προσδίδει εξαιρετικές ιδιότητες και πορώδες στο ικρίωμα.

Abstract

In the present Diploma Thesis, the preparation and optimization of three-dimensional hydroxyapatite scaffolds were performed. To optimize them, biopolymers in the form of chitosan and nanoparticles in the form of titania or ceria were introduced into the scaffolds. It turned out that the best overall performance on the scaffold is achieved with the ceria and as it is added as a suspension and not as a powder. Desirable properties arise when the ceria content is 4.3% by mass of hydroxyapatite and cease to apply when this percentage exceeds 10%. A more detailed nanostructure has therefore emerged, which contributes to the conclusion that low-content ceria imparts excellent properties and porosity to the scaffolds.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	3
Περίληψη.....	4
Abstract	5
Μέρος Πρώτο.....	9
Κεφάλαιο I - Θεωρητικό υπόβαθρο	9
I.1. Βιοϋλικά	9
I.1.1 Γενικά	9
I.1.2 Τα μέταλλα ως βιοϋλικά.....	10
I.1.3 Βιοκεραμικά.....	13
I.1.4 Τα πολυμερή ως βιοϋλικά.....	14
I.2. Υδροξυαπατίτης	15
I.2.1 Δομή.....	16
I.2.2 Ιδιότητες.....	17
I.2.2.1 Ικανότητες προσρόφησης	17
I.2.2.2 Προσαρμοστικότητα Βάσης-Οξέος	17
I.2.2.3 Ανταλλαγή Ιόντων	19
I.2.2.4 Θερμική Σταθερότητα	20
I.3. Τιτανία.....	22
I.4. Δημητρία	24
I.4.1 Γενικά	24
I.4.2 Ιδιότητες της Δημητρίας (CeO ₂)	25
I.4.2.1 Ηλεκτρονιακή Δομή	25
I.4.2.2 Κρυσταλλική Δομή	25
I.4.2.3 Μικροδομή	26
I.4.3 Ατέλειες / Χημικές ανωμαλίες	26
I.4.4 Οι επιδράσεις της νανοκλίμακας	27
I.4.5 Εφαρμογές	27
I.4.5.1 Κυψέλες καυσίμου στερεών οξειδίων	28
I.4.5.2 Καταλυτικές Εφαρμογές	28
I.4.5.3 Φωτοκατάλυση	29
Κεφάλαιο II: Χρησιμοποιούμενες Τεχνικές Παραγωγής	31
II.1 Freeze Drying	31
II.1.1 Γενικά	31
II.1.2 Η διαδικασία του freeze-drying.....	32
II.1.2.1 Εξάχνωση.....	32

II.1.2.2 Εξοπλισμός.....	33
II.1.2.3 Συσκευασίες προϊόντων και συστήματα περισυλλογής	35
II.1.2.4 Φυσικές ιδιότητες υλικών και σύνθεση	36
II.1.2.5 Ψύξη	36
II.1.2.6 Ευτηκτική / Θερμοκρασία Μετάπτωσης	37
II.1.2.7 Ανόπτηση.....	38
II.1.2.8 Ξήρανση	38
II.1.2.9 Βελτιστοποίηση του κύκλου εργασιών	40
II.2 Πορώδες και άλλες επιθυμητές ιδιότητες	41
Μέρος Δεύτερο	45
Κεφάλαιο III: Πειραματικό	45
III.1. Πειραματικές τεχνικές	45
III.1.1 Μελετώμενο υλικό.....	45
III.1.2 Υπολογισμοί	49
III.1.2.1 Ποσότητες πρόδρομων για τη σύνθεση αιωρημάτων υδροξυαπατίτη	49
III.1.2.2 Ποσότητες πρόσθετων στο αιώρημα υδροξυαπατίτη	51
III.1.2.3 Υπολογισμοί για την παρασκευή νανοσύνθετου TiO ₂ -Chit με τη μέθοδο sol-gel (διεργασία 1)	52
III.1.2.4 Υπολογισμοί για την παρασκευή διαλύματος γλουταραλδεϋδης (GA).....	53
III.1.3. Πειραματική διαδικασία	54
III.1.3.1 Παρασκευή κόνεων-αιωρημάτων πρόσθετων.....	54
III.1.3.1.1 Παρασκευή σύνθετου αιωρήματος TiO ₂ -Chitosan (διεργασία 1)	54
III.1.3.1.2 Παρασκευή σκόνης TiO ₂ (διεργασία 2)	54
III.1.3.1.3 Παρασκευή σκόνης CeO ₂ (διεργασία 3).....	55
III.1.3.1.4 Παρασκευή Αιωρήματος CeO ₂ (διεργασία 4)	56
III.1.3.2 Παρασκευή Ικτριωμάτων	57
III.1.3.2.1 Διαδικασία παρασκευής αιωρήματος HAP-Chit-L-arg ...	57
III.1.3.2.2 Διαδικασία παρασκευής ικτριωμάτων HAP-Chit-L-arg ...	57
III.1.3.3 Παραγόμενα Δοκίμια.....	57
III.2. Μελέτη Διαφόρων Παραγόντων	58
III.2.1.Θερμοκρασία	58
III.2.2. Χρόνος.....	59
III.2.3. Ποσοστό κατ' όγκο χρησιμοποιημένων υλικών	59
III.2.4. Ανθρώπινο Σφάλμα	59
Μέρος Τρίτο	60

Κεφάλαιο IV: Αποτελέσματα	60
IV.1 SEM	60
IV.2. TEM	67
IV.3. XRD	69
Μέρος Τέταρτο	71
Κεφάλαιο V: Συζήτηση επί των αποτελεσμάτων	71
VI.1 Γενικά	71
VI.2 Συμπεράσματα	71
VI.3 Προτάσεις για περαιτέρω έρευνα	72
VII.Βιβλιογραφία	73

Μέρος Πρώτο

Κεφάλαιο I - Θεωρητικό υπόβαθρο

I.1. Βιοϋλικά

I.1.1 Γενικά

Σήμερα, τα βιοϋλικά είναι ένα σημαντικό συστατικό της πρακτικής ρουτίνας στη διάγνωση και τη θεραπεία διαφόρων ανθρώπινων ασθενειών. Με βάση την προέλευση, αναγνωρίζονται ως φυσικά και συνθετικά βιοϋλικά. Στη γενική ταξινόμηση, τα βιοϋλικά μπορούν να χωριστούν σε τέσσερις κατηγορίες, συμπεριλαμβανομένων των μετάλλων, των κεραμικών, των πολυμερών και των σύνθετων υλικών. Όσον αφορά σε αυτήν την ποικιλία, υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός τομέων έρευνας σχετικά με τις μεθόδους παρασκευής, τον φυσικοχημικό χαρακτηρισμό και τις βιολογικές εκτιμήσεις για την ανάπτυξη πιο αποδοτικών υλικών. Όλες οι ιδιότητες τόσο των φυσικών όσο και των συνθετικών βιοϋλικών προέρχονται άμεσα από χημικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή και την τροποποίηση τους. Στην πραγματικότητα, τα χημικά συστατικά αποτελούν δομικά στοιχεία των υλικών, καθορίζοντας διάφορες πτυχές τους όπως την «εν ζωή» συμπεριφορά τους. Για παράδειγμα, το άτομο μετάλλου του τιτανίου ή του δημητρίου, ενσωματώνεται επί του παρόντος σε βιοκεραμικά για να βελτιώσει τις μηχανικές αντοχές τους. Ωστόσο, υψηλές ποσότητες τιτανίου θα μπορούσαν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες στο ανθρώπινο σώμα. Ως εκ τούτου, ο ρόλος της χημείας των βιοϋλικών θα πρέπει να θεωρηθεί ως ένα δίκικοπο μαχαίρι στο πεδίο της βιοϊατρικής.

Πάρα πολλά στοιχεία ανήκουν στην κατηγορία των μετάλλων και ομαδοποιούνται στη μέση και στην αριστερή πλευρά του περιοδικού πίνακα. Αποτελούνται από αλκαλικά μέταλλα, αλκαλικές γαίες, μεταβατικά μέταλλα, λανθανίδες και ακτινίδες.

Group →	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Period ↓	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	1 H																	2 He
2	3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
3	11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
4	19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
5	37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
6	55 Cs	56 Ba		72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
7	87 Fr	88 Ra		104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Uub	113 Uut	114 Fl	115 Uup	116 Lv	117 Uus	118 Uuo
			Lanthanides	57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu
			Actinides	89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr

Σχήμα 1. Ο περιοδικός πίνακας, με επισημασμένη τη κατηγορία των μετάλλων. Πηγή [1]

1.1.2 Τα μέταλλα ως βιοϋλικά

Τα μέταλλα παρουσιάζουν κοινές ιδιότητες όπως είναι η υψηλή θερμοκρασία τήξης, η καλή αγωγιμότητα και η διαμορφωσιμότητα. Από βιοχημικής άποψης, τα μέταλλα έχουν κρίσιμους ρόλους στους ζωντανούς οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της διευκόλυνσης της λειτουργίας των ενζύμων, της μεταφοράς οξυγόνου και της οξειδοαναγωγικής χημείας. Επιπλέον, τα σκευάσματα που περιέχουν μέταλλα αλλά και σύμπλοκα μετάλλων (π.χ., σισπλατίνη) χρησιμοποιούνται επί του παρόντος για τη θεραπεία διαφόρων τύπων καρκίνου. Η επιλογή της σωστής χημικής σύνθεσης και διαμόρφωσης έχει μεγάλη σημασία, καθώς δεν πρέπει να είναι επιβλαβής για τα υγιή κύτταρα και τους ιστούς του σώματος. Οι μέθοδοι πράσινης χημείας αναγνωρίζονται ως αποτελεσματικές προσεγγίσεις σύνθεσης για την ανάπτυξη μεταλλικών νανοσωματιδίων. Η πράσινη χημεία ορίζεται ως "σχεδιασμός χημικών προϊόντων και διεργασιών για τη μείωση ή την εξάλειψη της χρήσης και της παραγωγής επικίνδυνων ουσιών". Με άλλα λόγια, η πράσινη χημεία προσπαθεί να μεγιστοποιήσει την αποτελεσματικότητα και να ελαχιστοποιήσει τους κινδύνους (υγεία και περιβάλλον) σε όλη τη διαδικασία χημικής παραγωγής. Οι αρχές στις οποίες στηρίζεται η πράσινη χημεία είναι:

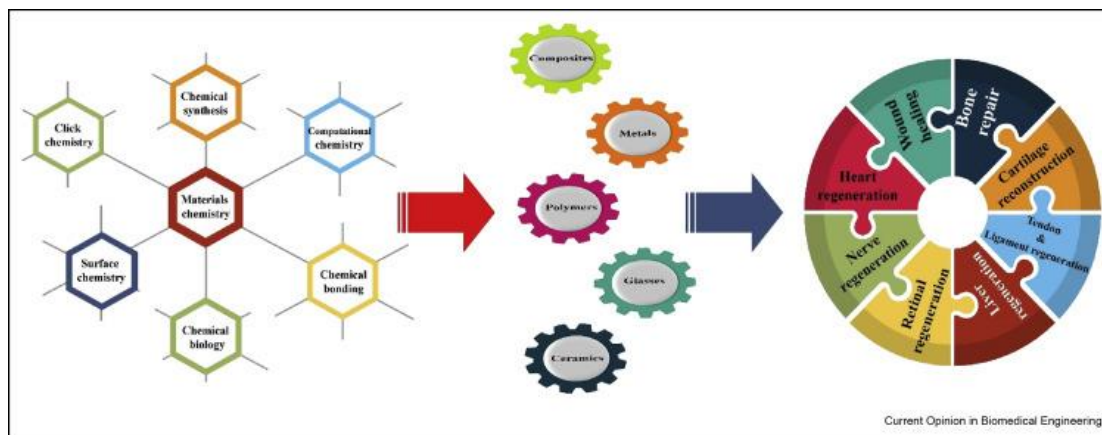
1. Πρόληψη: Είναι προτιμότερο να προλαμβάνουμε τα απόβλητα από το να κατεργαζόμαστε ή να καθαρίζουμε τα απόβλητα αφού σχηματιστούν.
2. Οικονομία Ατόμων: Οι μέθοδοι σύνθεσης πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε όλα τα άτομα των προϊόντων ή όσον το δυνατόν περισσότερα να συμμετέχουν στο τελικό προϊόν
3. Λιγότερο επικίνδυνες χημικές συνθέσεις: Σχεδιασμός συνθετικών μεθόδων ώστε να χρησιμοποιούν και να δημιουργούν ουσίες που έχουν ελάχιστη ή καθόλου τοξικότητα στον άνθρωπο και το περιβάλλον. Σχεδιασμός συνθετικών μεθόδων ώστε να χρησιμοποιούν και να δημιουργούν ουσίες που έχουν ελάχιστη ή καθόλου τοξικότητα στον άνθρωπο και το περιβάλλον.

4. Σχεδιασμός ασφαλέστερων χημικών προϊόντων: Τα χημικά προϊόντα πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να είναι αποτελεσματικά για τον σκοπό που σχεδιάστηκαν με ελαχιστοποίηση της τοξικότητάς των.
5. Ασφαλέστεροι διαλύτες και βοηθητικά μέσα: Η χρήση διαλυτών να αποφεύγεται ή όπου χρησιμοποιούνται να είναι αβλαβείς.
6. Σχεδιασμός για ενεργειακή αποτελεσματικότητα: Μείωση της απαιτούμενης ενέργειας στις διάφορες χημικές διεργασίες και όπου είναι δυνατόν να γίνονται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και ατμοσφαιρική πίεση.
7. Χρήση ανανεώσιμων πρώτων υλών: Οι πρώτες ύλες πρέπει να είναι ανανεώσιμες.
8. Μείωση ενδιάμεσων παραγώγων: Μη απαραίτητα παράγωγά όπως προστατευτικές ομάδες, προσωρινές τροποποιήσεις φυσικών και/ή χημικών διεργασιών πρέπει να ελαχιστοποιηθούν ή να αποφεύγονται διότι τα στάδια αυτά απαιτούν επιπλέον αντιδραστήρια και δημιουργούν απόβλητα.
9. Κατάλυση: Καταλυτικά αντιδραστήρια, κατά το δυνατόν εκλεκτικά, υπερέχουν των αντιδραστηρίων που επιβάλλει η στοιχειομετρία της αντίδρασης.
10. Σχεδιασμός αποικοδομήσιμων προϊόντων: Προϊόντα που αποικοδομούνται στο περιβάλλον προς μη τοξικά προϊόντα και δεν διατηρούνται ανέπαφα για μεγάλο χρονικό διάστημα.
11. Ανάλυση πραγματικού χρόνου για πρόληψη της ρύπανσης: Ανάπτυξη μεθόδων ανάλυσης πραγματικού χρόνου που θα επιτρέπουν τον έλεγχο των διεργασιών όσον αφορά το σχηματισμό επικίνδυνων ουσιών
12. Ασφαλέστερη χημεία για την πρόληψη ατυχημάτων: Οι χρησιμοποιούμενες και παραγόμενες ουσίες σε μία χημική διεργασία πρέπει να επιλέγονται έτσι ώστε να υπάρχει ελάχιστη πιθανότητα χημικών ατυχημάτων συμπεριλαμβανομένων των εκπομπών, εκρήξεων και ανάφλεξης

Όλες οι 12 αρχές μαζί παρέχουν ένα πλαίσιο για βιώσιμο σχεδιασμό. Το πλαίσιο της Πράσινης Χημείας αποτελείται από τρία κύρια χαρακτηριστικά, όπως: 1) Όλα τα στάδια του χημικού κύκλου βασίζονται στην πράσινη χημεία. 2) Μείωση εγγενών κινδύνων με τη χρήση του σχεδιασμού της εγγενούς φύσης των χημικών προϊόντων και διεργασιών και 3) η Πράσινη Χημεία λειτουργεί ως ένα συνεκτικό σύστημα αρχών ή κριτηρίων σχεδιασμού. Η Πράσινη Χημεία είναι μια νέα προσέγγιση που προσφέρει εναλλακτικές προοπτικές και μεθοδολογίες, ώστε τα χημικά προϊόντα και οι διεργασίες στη χημική βιομηχανία να ενέχουν λιγότερους κινδύνους για τον άνθρωπο και το περιβάλλον. Περιλαμβάνει ηπιότερες χημικές συνθετικές μεθόδους, εναλλακτικές πηγές πρώτων υλών, νέες συνθετικές πορείες, πρόληψη της ρύπανσης, σχεδιασμό προϊόντων φιλικά προς το περιβάλλον, προστασία της υγείας των εργαζομένων, και μείωση της κατανάλωσης ενέργειας. Είναι ένα σύνολο αρχών οι οποίες με την εφαρμογή τους μειώνουν τη χρήση ή και την παραγωγή επικίνδυνων χημικών ουσιών, τόσο κατά το σχεδιασμό όσο και κατά τη χρήση των χημικών προϊόντων.

Ο βασικός σκοπός της Πράσινης Χημείας είναι να συμβάλλει όσο το δυνατόν στην βιώσιμη ανάπτυξη του πλανήτη μας, προωθώντας την αλλαγή πρακτικών και μεθοδολογίας που για πολλές δεκαετίες ακολουθούσαν οι χημικοί και οι τεχνολόγοι. Απαιτεί τη χρήση εναλλακτικών χημικών ουσιών με μικρότερη

τοξικότητα και μεθόδους που δεν θα παράγουν μεγάλες ποσότητες αποβλήτων. Η υγεία των εργαζομένων και των καταναλωτών είναι σημαντικό μέλημα της Πράσινης Χημείας. Θέλει να περιορίσει την περιβαλλοντική ρύπανση και την αλόγιστη εκμετάλλευση των πλουτοπαραγωγικών πηγών, ενώ, συγχρόνως επιθυμεί τη μείωση της κατανάλωσης ενέργειας.[2]



Σχήμα 2. Σχηματική απεικόνιση των διαφόρων πτυχών της χημείας που επηρεάζουν το σχεδιασμό και την ανάπτυξη βιοϋλικών και την επακόλουθη διαδικασία επισκευής και αναγέννησης ιστών. Πηγή [3]

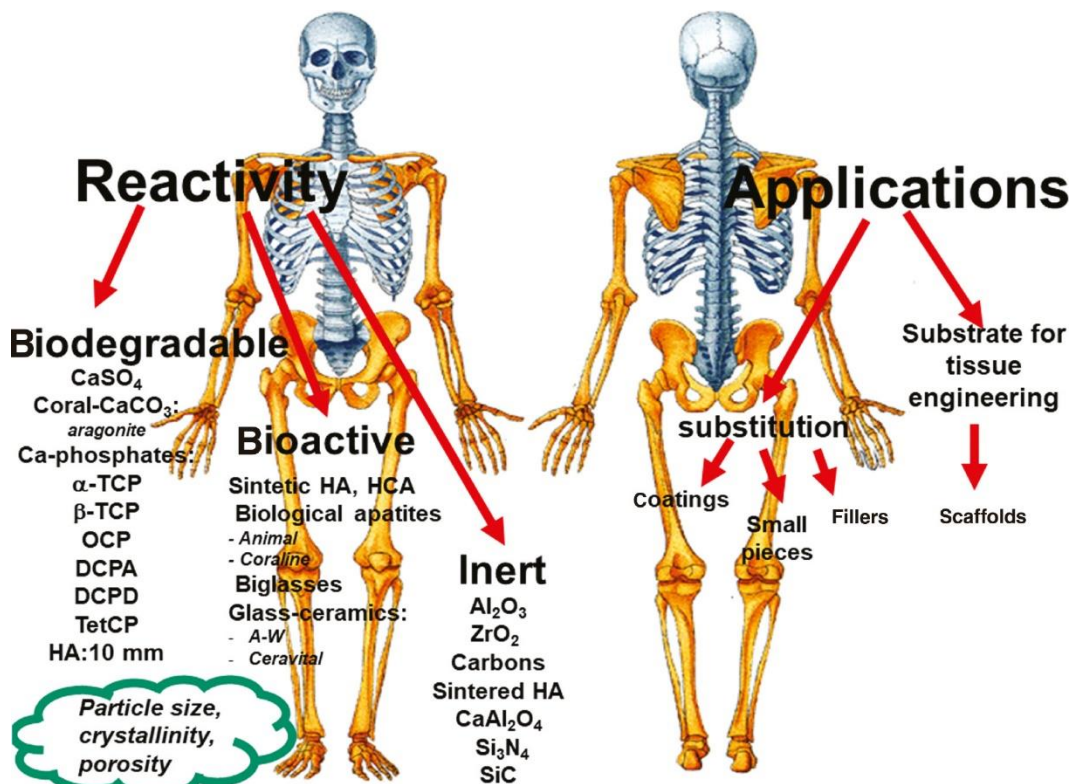
Η εφαρμογή των δώδεκα αρχών έχει επιτύχει μεγάλο ενδιαφέρον για τον σχεδιασμό και τη σύνθεση σωματιδίων νάνο-μεγέθους, χάρη στις νέες δυνατότητές τους να αναπτύξουν ασφαλέστερες, ενεργειακά αποδοτικές και λιγότερο τοξικές προσεγγίσεις σύνθεσης. Ο άργυρος (Ag), ο χαλκός (Cu) και το δημήτριο (Ce) είναι μερικά παραδείγματα νανοσωματιδίων που παράγονται επί του παρόντος με μεθόδους πράσινης σύνθεσης .

Από την άλλη πλευρά, υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός εμφυτευμάτων με βάση τα μέταλλα στην αγορά, που έχουν σχεδιαστεί και αναπτυχθεί για την αντικατάσταση σκληρών ιστών που έχουν υποστεί βλάβη, ειδικά για εφαρμογές όπου ασκούνται φορτία. Η υψηλή αντοχή, η ελαστικότητα, η αντοχή σε θραύση και η ανθεκτικότητα των μεταλλικών εμφυτευμάτων θεωρούνται ως ο βασικός λόγος για τη χρήση τους στην ορθοπεδική. Τα πορώδη μέταλλα είναι ένα υποσύνολο της μεγάλης οικογένειας των μετάλλων, τα οποία έχουν φέρει επανάσταση στον τομέα της ορθοπεδικής. Αυτός ο τύπος μετάλλων διαθέτει δομή ανοικτών κυττάρων, υψηλό πορώδες (60-80%), χαμηλό μέτρο ελαστικότητας και υψηλά χαρακτηριστικά τριβής, τα οποία τους προσδίδουν ιδιότητες παρόμοιες με το σπογγώδες οστό. Τα μέταλλα έχουν επίσης σημαντική θέση στην τεχνική ιστών και στην αναγεννητική ιατρική, καθώς επηρεάζουν ζωτικές διεργασίες στην επιδιόρθωση και αναγέννηση ιστών, όπως η βελτίωση της αγγειογένεσης και η αναστολή των βακτηριδίων.[4]

1.1.3 Βιοκεραμικά

Τα βιοκεραμικά αναγνωρίζονται ως μια εξαιρετικά ευπροσάρμοστη κατηγορία ειδικά σχεδιασμένων κεραμικών (φυσικών ή συνθετικών) για εφαρμογές στο ανθρώπινο σώμα. Αυτά τα υλικά θα μπορούσαν να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες με βάση την αντίδρασή τους στο βιολογικό περιβάλλον: (1) σχεδόν βιο-αδρανή, (2) βιοδραστικά και (3) απορροφήσιμα κεραμικά. Τα προσθετικά αρθρώσεων, τα οστικά εμφυτεύματα, τα πορώδη ικριώματα, οι επικαλύψεις και οι αντικαρκινικοί παράγοντες είναι μερικά από τα παραδείγματα εφαρμογών βιοκεραμικών στη βιοϊατρική.

Τα βιο-αδρανή κεραμικά θεωρούνται σταθερές ουσίες στο φυσιολογικό περιβάλλον. Η αλουμίνα (Al_2O_3), η ζirkονία (ZrO_2) και η τιτανία (TiO_2) συγκαταλέγονται, μεταξύ άλλων, στα πλέον χρησιμοποιούμενα βιο-αδρανή κεραμικά στην βιοϊατρική. Για την παρασκευή διαφόρων μορφών βιο-αδρανών κεραμικών, χρησιμοποιήθηκαν κυρίως δύο μέθοδοι σύνθεσης, όπως η μέθοδος ηλεκτροχημικής ανόδου και η χημική κατακρήμνιση. Λόγω της ισχυρής ελκτικής δύναμης, τα βιο-αδρανή κεραμικά διαθέτουν υψηλό σημείο τήξης, σκληρότητα, αντοχή στη χημική διάβρωση και μέτρο ελαστικότητας. Έχοντας αυτά τα χαρακτηριστικά, τα βιο-αδρανή κεραμικά χρησιμοποιούνται κυρίως ως φέροντα υλικά στο ανθρώπινο σώμα.[5]



Σχήμα 3. Κατηγοριοποίηση και εφαρμογές των Βιοκεραμικών. Πηγή [5]

Τα κύρια μέλη των βιοαπορροφήσιμων κεραμικών αποτελούνται από άμορφο φωσφορικό ασβέστιο (CaPs), θειικό ασβέστιο, υδροξυαπατίτη (HAp) και φωσφορικά άλατα α- / β-τριασβέστιο (TCPs). Τα περισσότερα από αυτά τα υλικά χρησιμοποιούνται επί του παρόντος για την επιδιόρθωση και την αναγέννηση σκληρών ιστών όπως οστών και δοντιών. Επιπλέον, θα μπορούσαν να βελτιστοποιηθούν για χρήση ως λεπτές επικαλύψεις σε μεταλλικά εμφυτεύματα. Διάφορες προσεγγίσεις έχουν χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση αυτών των υλικών, όπως η υγρή χημική κατακρήμνιση. Πρόσφατα, η πράσινη σύνθεση εφαρμόζεται για την παρασκευή νανοσωματιδίων από βιοαπορροφήσιμα κεραμικά (π.χ. HAp και β-TCP) για τη μείωση ή ακόμα και την αφαίρεση τοξικών συστατικών από το ανθρώπινο σώμα και το περιβάλλον. Έχει αναφερθεί ότι η χημική σύνθεση των CaP έχει διπλή δράση στην τελική τους επίδραση στο σώμα, έτσι ώστε αν και η παρουσία μίας πιο διαλυτής φάσης σε αυτά θα μπορούσε να είναι ευεργετική για την οστεοεπαγωγή, απαιτείται μια σχετικά σταθερή επιφάνεια για να διευκολυνθεί ο εκ νέου σχηματισμός οστών.[6]

Τα βιοδραστικά γυαλιά (BGs) είναι ελπιδοφόρα συνθετικά υλικά με ικανοποιητικά *in vitro* και *in vivo* αποτελέσματα της μηχανικής των ιστών τόσο των σκληρών όσο και των μαλακών. Τα BG βασισμένα σε πυριτικό, βοριοπυριτικό και φωσφορικό άλας συντίθενται διαμέσου δύο ξεχωριστών οδών, μεθόδων *melt-quenching* και *sol-gel*. Τα βιοενεργά γυαλιά κολλοειδούς-γέλης (*sol-gel*) συντίθενται στην πραγματικότητα μέσω μιας προσέγγισης από υγρές πρώτες ύλες, παρέχοντας τον έλεγχο της σύνθεσης και επιτυγχάνοντας καλύτερη βιοδραστικότητα από ό,τι τα παράγωγα που προέρχονται από την απόσβεση της τήξης.

Έχει τεκμηριωθεί επαρκώς ότι η χημική σύνθεση και οι ιδιότητες της υφής των BGs επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τα χαρακτηριστικά τους, όπως η βιοδραστικότητα. Προκειμένου να βελτιωθούν οι βιολογικές επιδράσεις των BG, μερικά ιχνοστοιχεία προστίθενται στις δομές του υάλου. Για παράδειγμα, η ενσωμάτωση συγκεκριμένων μετάλλων (π.χ. Co) στο δίκτυο γυαλιού θα μπορούσε να προάγει την αγγειογόνο ικανότητα τους.

1.1.4 Τα πολυμερή ως βιοϋλικά

Τα πολυμερή έχουν αναπτυχθεί για να εξυπηρετούν ως οι ακρογωνιαίοι λίθοι για θεραπευτικές εφαρμογές, όπως η ελευθέρωση φαρμάκων στον οργανισμό. Όπως και τα κεραμικά, τα βιοαποικοδομήσιμα πολυμερή συνήθως χωρίζονται σε φυσικά και συνθετικά υλικά. Ιστορικά, τα φυσικά πολυμερή (π.χ. κολλαγόνο) χρησιμοποιούνται εδώ και χιλιάδες χρόνια στη βιοϊατρική, ενώ η εφαρμογή των συνθετικών αποικοδομήσιμων πολυμερών (πολυλακτικό οξύ) (PLA) είναι αρκετά νέα, ξεκινώντας από τη δεκαετία του 1960. Με βάση τις δημοσιευθείσες έρευνες, η πιο διαδεδομένη χρήση των πολυμερών περιλαμβάνει: α) αλειφατικούς πολυ-εστέρες, β) πολυ-ανυδρίτες, γ) πολυ-ορθο-εστέρες, δ) πολυ-αμίδια, ε) πολυ-αμινοξέα, στ) πολυ-φωσφαζένια. Αυτοί οι τύποι υλικών υφίστανται σειρά χημικών αντιδράσεων με τις οποίες αποικοδομούνται στο φυσικό περιβάλλον. Η υδατοδιαλυτή και η ενζυματική αποικοδόμηση είναι δύο από τους πολύ γνωστούς μηχανισμούς αποικοδόμησης.

Εκτός από τη βιοαποδομησιμότητα, τα πολυμερή πρέπει να επιδεικνύουν ένα αποδεκτό επίπεδο μηχανικών ιδιοτήτων, διαπερατότητας, επεξεργασιμότητας και παραπροϊόντων που προκύπτουν από την αποικοδόμησή τους (δεν πρέπει να είναι τοξικά για τα ζώοντα συστήματα). Όλες οι αναφερόμενες ιδιότητες θα μπορούσαν να προσαρμοστούν με τη χρήση δύο παραμέτρων, όπως η χημική ύλη του υλικού, το μοριακό βάρος, το επιφανειακό φορτίο. Έχουν προταθεί αρκετές προσεγγίσεις για τη σύνθεση διαφόρων τύπων πολυμερών, όπως για παράδειγμα, ο πολυμερισμός με μετάθεση ανοίγματος δακτυλίου ή συμπύκνωσης ο οποίος χρησιμοποιείται για την κατασκευή πολύ(α-εστέρων).

Τα πολυμερή ικρίωματα χρησιμοποιούνται επί του παρόντος για την αντικατάσταση διαφόρων τραυματισμένων ιστών, τόσο σκληρών όσο και μαλακών ιστών. Έχουν αναπτυχθεί αρκετές χημικές προσεγγίσεις για την κατασκευή πολυμερών ικρίωμάτων, όπως έκπλυση με διαλύτη / έκπλυση με άλας, έκπλυση σωματιδίων πάγου, έκπλυση με αέριο / έκπλυση με άλας, εξάτμιση διαλύτη και θερμικά διεγερόμενος διαχωρισμός φάσεων. Επιπλέον, αυτές οι τρισδιάστατες (3D) δομές θα μπορούσαν να αναπτυχθούν χρησιμοποιώντας μεθόδους 3D εκτύπωσης και ηλεκτροσυσσωμάτωσης. Ένας ειδικός τύπος 3D πολυμερικών ικρίωμάτων είναι οι υδρογέλες, παρασκευασμένες είτε με φυσικά είτε με συνθετικά πολυμερή, τα οποία είναι απορροφήσιμα υλικά που έχουν δομικές ομοιότητες με τη φυσική ECM και μεγάλη δυνατότητα παράδοσης φαρμάκων με μη επεμβατικό τρόπο.[7]

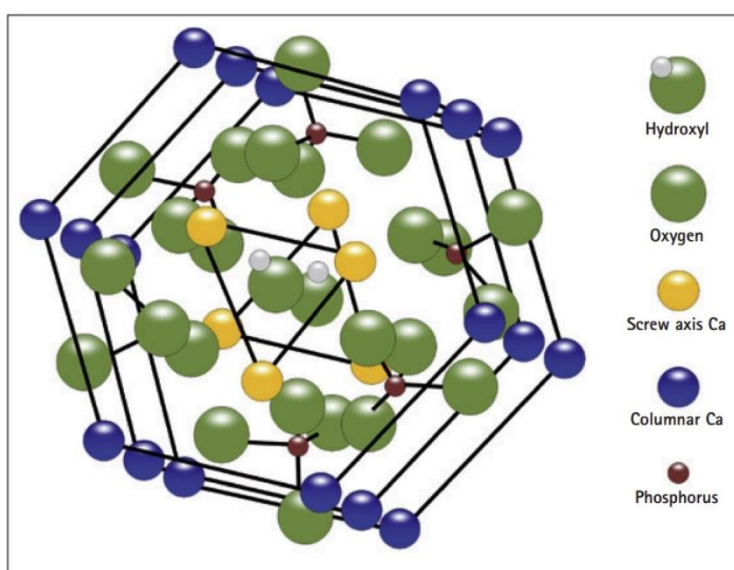
Υπάρχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα για κάθε τεχνική, η οποία κατευθύνει την τελική εφαρμογή των προετοιμασμένων ικρίωμάτων. Για παράδειγμα, οι κακές μηχανικές ιδιότητες θεωρούνται ένα από τα μειονεκτήματα των υδρογελών που χρησιμοποιούνται στις εφαρμογές βιοϊατρικής μηχανικής. Εντούτοις, προτείνεται η δημιουργία σύνθετων πολυμερών και βιοκεραμικών για την αντιμετώπιση αυτού του ζητήματος.

1.2. Υδροξυαπατίτης

Ο υδροξυαπατίτης (Hap), του οποίου ο γενικός τύπος είναι $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, είναι το κύριο ανόργανο συστατικό των οστών και των δοντιών και ο κύριος παράγοντας για τη σκληρότητα και την ανθεκτικότητά τους. Αυτό το βιο-εμπνευσμένο υλικό έχει μεγάλο ενδιαφέρον σε πολλούς τομείς λόγω της αξιοσημείωτης δομής και των εγγενών ιδιοτήτων του. Για να αναφέρουμε μερικούς, ο υδροξυαπατίτης θεωρείται πολύτιμος για ιατρικούς σκοπούς, όπου μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υλικό επιδιόρθωσης των οστών ή ως βιοσυμβατή επικάλυψη για βιομόσχευμα που υποφέρει από υψηλό ρυθμό αποδόμησης. Επιπλέον, ο Hap βρίσκει πολλές εφαρμογές στις φαρμακευτικές βιομηχανίες όπου εφαρμόζεται ως μέσον παράδοσης πρωτεϊνών και παράγοντας απελευθέρωσης φαρμάκου. Ο Hap χρησιμοποιείται επίσης σε χημικές βιομηχανίες όπου η χρωματογραφία σε στήλες υδροξυαπατίτη αποτελεί ισχυρή τεχνική διαχωρισμού πρωτεϊνών και νουκλεϊνικών οξέων.

1.2.1 Δομή

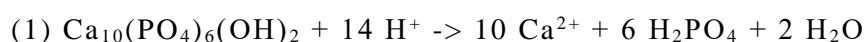
Ο Ηαρ κρυσταλλώνεται στο εξαγωνικό σύστημα και οι κατά προσέγγιση παράμετροι πλέγματος είναι: $a = 9,37 \text{ \AA}$ και $c = 6,88 \text{ \AA}$. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι υπάρχουν δύο κρυσταλλογραφικά διαφορετικά άτομα Ca. Επομένως, ο γενικός τύπος του Ηαρ μπορεί να ξαναγραφεί ως $\text{Ca(I)}_4\text{Ca(II)}_6(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Στην πραγματικότητα, το πλαίσιο υδροξυαπατίτη μπορεί να περιγραφεί ως μία συμπαγής συνένωση τετραδικών PO_4 ομάδων όπου κάθε τετράεδρο PO_4 μοιράζεται από μία κορυφή και οριοθετεί δύο τύπους μη συνδεδεμένων καναλιών. Ο πρώτος διάυλος έχει διάμετρο 2,5 \AA και οριοθετείται από ιόντα $\text{Ca}_2 + (\text{Ca (I)})$. Ο δεύτερος τύπος, ο οποίος παίζει σημαντικό ρόλο στις ιδιότητες οξέος-βάσεως και τις ηλεκτρικές ιδιότητες των στερεών τύπου απατίτη, έχει διάμετρο περίπου 3,5 \AA , συνορεύει με τριγωνικά $\text{Ca}_2 +$ ιόντα (Ca (II)) και φιλοξενεί τις OH ομάδες κατά μήκος του άξονα c για να ισορροπήσει το θετικό φορτίο της μήτρας.[8]



Σχήμα 4. Εικόνα της δομής του Υδροξυαπατίτη. Πηγή [9]

Το προαναφερθέν Ηαρ επιτρέπει μεγάλες διακυμάνσεις στις συνθέσεις και, στην πραγματικότητα, μπορεί να είναι ένα εξαιρετικά μη στοιχειομετρικό στερεό. Το στοιχειομετρικό Ηαρ (Ηαρ-S) έχει τον χημικό τύπο $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ όπου η αναλογία Ca / P είναι 1,67. Το έλλειμμα ασβεστίου Ηαρ (Ηαρ-D) έχει αναλογία Ca / P μικρότερη από 1,67 και ο χημικός τύπος του είναι $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ με $0 < x < 1$. Υδροξυαπατίτης πλούσιος σε ανθρακικό άλας (Ηαρ-E) με χημικό τύπο $\text{Ca}_{10-x}(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{CO}_3)_x(\text{OH})_{2-x}$ ή $\text{Ca}_{10-y}\text{Na}_y[(\text{OH})_{2-2x}(\text{CO}_3)_x]$ σε περίπτωση που υπάρχει νάτριο, έχει αναλογία Ca / P υψηλότερη από 1,67.

Επιπλέον, το Ηαρ είναι ελάχιστα διαλυτό στο νερό και αδιάλυτο σε αλκαλικά διαλύματα. Εντούτοις, είναι διαλυτό σε οξέα διότι αμφότερα τα PO_4^{3-} και HO^- αντιδρούν με H^+ :



Αυτό το απατιτικό βιοϋλικό έχει προσελκύσει μεγάλη προσοχή σε πολλές εφαρμογές, λόγω των ποικίλων χρήσιμων ιδιοτήτων του, οι οποίες περιγράφονται στο επερχόμενο μέρος.[10]

I.2.2 Ιδιότητες

I.2.2.1 Ικανότητες προσρόφησης

Οι ιδιότητες προσρόφησης ενός υλικού είναι σημαντικές κατά την διερεύνηση των τεχνολογιών περιβαλλοντικής αποκατάστασης και της καταλυτικής δράσης ετερογενών επιφανειών. Είναι γνωστό ότι ο υδροξυαπατίτης έχει μεγάλη ικανότητα προσρόφησης, μια ιδιότητα που ευνόησε τη χρήση του σε χρωματογραφικές στήλες για τον διαχωρισμό πρωτεϊνών, νουκλεϊνικών οξέων και ιόν.

Πράγματι, η βιβλιογραφία αναφέρει ότι ο Hap έχει δύο διαφορετικές θέσεις σύνδεσης, θέσεις C και P, που υπάρχουν στην επιφάνειά του. Οι θέσεις C, που συνίστανται από ιόντα ασβεστίου, είναι θετικά φορτισμένες και κατά προτίμηση προσροφούν μόρια οξέος, ενώ οι P θέσεις που συνίστανται από φωσφορικές ομάδες είναι αρνητικά φορτισμένες και κατά προτίμηση προσροφούν βασικά μόρια.

Επιπλέον, μια έρευνα που διεξήχθη από τους [11] σχετικά με την επίδραση της θερμικής επεξεργασίας στις ιδιότητες απορρόφησης πρωτεΐνης του Hap , αποκάλυψε μια ενισχυμένη απόδοση απορρόφησης όξινων και βασικών πρωτεϊνών που έρχεται με την πυροσυσσωμάτωση αυτού του υλικού, όπως φαίνεται καθαρά στο σχήμα 2. Αυτό αποδόθηκε σε μια αύξηση ιόντων ασβεστίου και φωσφορικών, που δημιουργούνται από το σχηματισμό φωσφορικού β-τριασβεστίου, $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Στην πραγματικότητα, θεωρώντας ότι αυτά τα ιόντα θεωρούνται δεσμευτικά σημεία μεταξύ μη ουδέτερων πρωτεϊνών (όπως BSA και LSZ) και των επιφανειών Hap , θα μπορούσε εύκολα να κατανοηθεί πως η αύξηση της ποσότητάς τους θα μπορούσε να οδηγήσει σε ενισχυμένη συμπεριφορά απορρόφησης (αντίθετα με όσα σημειώνονται στην περίπτωση της ουδέτερης μυσφαιρίνης MGB).

Επιπλέον, είναι πραγματικά σημαντικό να συνειδητοποιήσουμε ότι με βάση τις ιδιότητες του προσροφητικού, είναι δυνατόν να βελτιώσουμε τις επιδόσεις απορρόφησης του Hap με απλή προσαρμογή ορισμένων παραμέτρων ώστε να ταιριάζει καλύτερα για την απαιτούμενη εφαρμογή. Για παράδειγμα, μια σημαντική παράμετρος που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη σύνθεση του Hap με σκοπό τη χρησιμοποίηση των ιδιοτήτων προσρόφησης είναι η μοριακή αναλογία Ca / P. Μια παραλλαγή αυτού του λόγου θα μπορούσε είτε να ενισχύσει είτε να επιδεινώσει την απόδοση προσρόφησης του Hap , ανάλογα με την οξεο-βασική φύση του προσροφητικού, δεδομένου ότι η αύξηση της γραμμομοριακής αναλογίας Ca / P θα ήταν επωφελής στην περίπτωση προσρόφησης όξινου μορίου, αν και είναι μειονεκτική στην προσρόφηση μιας βασικής ένωσης [12].

I.2.2.2 Προσαρμοστικότητα Βάσης-Οξέος

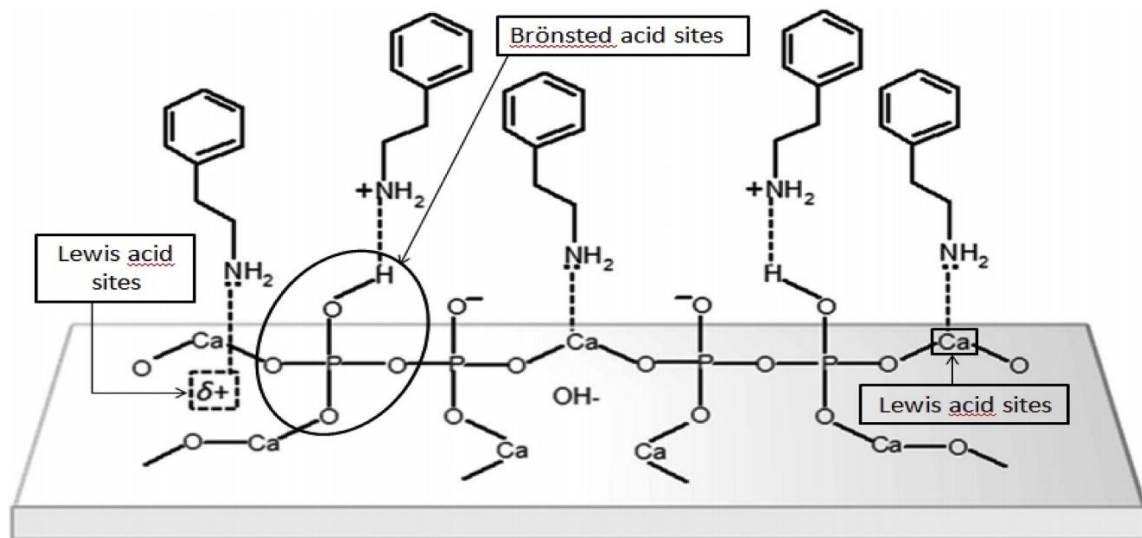
Στο πεδίο της ετερογενούς κατάλυσης, οι ιδιότητες βάσης-οξέος των στερεών καταλυτών είναι γνωστό ότι παίζουν βασικό ρόλο στην καταλυτική τους απόδοση. Ο αριθμός και η ισχύς των θέσεων οξέος / βάσης είναι κρίσιμοι παράγοντες που οδηγούν τη δραστηριότητα και την εκλεκτικότητα πολλών

καταλυτικών αντιδράσεων, όχι μόνο σε σε αντιδράσεις οξέος βάσεως, αλλά και σε αντιδράσεις αναγωγής και οξειδωσης.

Ο Hap έχει τη σπάνια ιδιότητα να περιέχει τόσο όξινα όσο και βασικά σημεία στην εγγενή του δομή. Αυτή η ιδιότητα συσχετίζεται έντονα με την ατομική αναλογία Ca / P στην ένωση φωσφορικού ασβεστίου. Έτσι, μπορεί να τροποποιηθεί αναλόγως για να επιτευχθεί η επιθυμητή όξινη και / ή βασική λειτουργία [13].

Στην πραγματικότητα, όσο υψηλότερη είναι η αναλογία Ca / P , τόσο χαμηλότερη είναι η πυκνότητα του όξινου χώρου και τόσο υψηλότερη είναι η πυκνότητα της βασικής θέσης. Πράγματι, στην αναλογία Ca / P 1,50, το Hap δρα ως όξινος καταλύτης. Ωστόσο, όταν το $\text{Ca} / \text{P} = 1,67$, ο υδροξυαπατίτης επιδεικνύει βασική συμπεριφορά, ενώ, όταν η αναλογία Ca / P είναι μεταξύ 1,50 και 1,67, ο Hap αναπτύσσει τόσο όξινα όσο και βασικά χαρακτηριστικά. Επομένως, οι ελλειπείς σε Ca Haps θεωρούνται όξινα στερεά και όσο πιο κοντά πλησιάζουν στον στοιχειομετρικό απατίτη (κυρίως βασικό), τόσο πιο βασικά είναι τα στερεά. Αυτό επιβεβαιώθηκε από διάφορους ερευνητές μέσω διαφορετικών αντιδράσεων που καταλύθηκαν με Hap . Μελέτες της αντιδραστικότητας της αιθανόλης έναντι του υδροξυαπατίτη αποκάλυψαν μια σχέση μεταξύ της αναλογίας Ca / P των καταλυτών Hap και της εκλεκτικότητας σε ορισμένα προϊόντα [13]. Το αιθυλένιο ήταν το κύριο προϊόν όταν η αναλογία Ca / P των καταλυτών ήταν χαμηλή (αναλογία Ca / P 1,50), ενώ το στερεό οξύ καταλύει κατά κύριο λόγο την αντίδραση αφυδάτωσης, ενώ η καλύτερη εκλεκτικότητα για το 1,3-βουταδιένιο παρατηρήθηκε για Ca / P αναλογία 1,62, όπου η απατιτική δομή παρουσίαζε σχετική ισορροπία όξινων και βασικών θέσεων. Από την άλλη πλευρά, η ακεταλδεΰδη, το προϊόν αφυδρογόνωσης της αιθανόλης, παράχθηκε κυρίως σε καταλύτες Hap με υψηλές αναλογίες Ca / P . Άλλες αντιδράσεις εξετάστηκαν επίσης και παρουσίασαν πολλές ομοιότητες με αυτές που περιεγράφηκαν προηγουμένως.

Προκειμένου να κατανοηθεί καλύτερα ο συσχετισμός μεταξύ του λόγου Ca / P και των ιδιοτήτων οξέος βάσης, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η οξύτητα του Hap προέρχεται από δύο τύπους όξινων θέσεων: θέσεις Brønsted και θέσεις οξέος Lewis, που απεικονίζεται από τους Silvester et al. (2014) στο Σχήμα 5. Οι ομάδες HPO_4^{2-} δρουν ως Brønsted ενώ οι κενές θέσεις Ca^{2+} ή HO^- ως Lewis. Αυτό εξηγεί γιατί η έλλειψη ασβεστίου του απατίτη (HapD) έχει μεγαλύτερο αριθμό θέσεων οξέος. Αυτό οφείλεται στη συμβολή των ομάδων HPO_4^{2-} , που είναι άφθονες σε αυτόν τον τύπο απατίτη ή στις κενές θέσεις του HO^- . Ως εκ τούτου, ο HapD είναι πιο όξινος και περιέχει περισσότερες θέσεις Brønsted οξέος, σε σύγκριση με τον στοιχειομετρικό και πλούσιο σε ασβέστιο υδροξυαπατίτη [13, 14, 15].



Σχήμα 5. Μοντέλο προσρόφησης 2-φαιθυλαιθυλαμίνης (που χρησιμοποιείται ως μόριο ανιχνευτή) σε θέσεις οξέων Lewis και Brønsted στην επιφάνεια των αρατιτών [(δ^+) = HO-κενές θέσεις]. Προσαρμοσμένη από την αναφορά (Silvester και άλλοι. (2014)) - Δημοσιεύθηκε από The Royal Society of Chemistry.

Επιπλέον, όσον αφορά στις διεργασίες καθαρισμού ύδατος που περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, την παγίδευση μετάλλου σε κατάλληλο προσροφητικό υλικό, επιφανειακές ιδιότητες όπως η επιφανειακή οξύτητα-βασικότητα της μήτρας Hap μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στον προσδιορισμό της κυριαρχίας ενός συγκεκριμένου μηχανισμού ακινητοποίησης μετάλλων. Ως εκ τούτου, ήταν χρήσιμο όχι μόνο να μετρηθούν οι ιδιότητες οξέος βάσης του υδροξυαπατίτη στον αέρα [13], αλλά και στο νερό [16], διότι θα χρησίμευε για την αξιολόγηση των χαρακτηριστικών της επιφάνειας Hap υπό πραγματικές συνθήκες εργασίας (απορρόπηση των μολυσμένων με μέταλλα υδάτων). Η επιφανειακή οξύτητα και οι βασικές θέσεις του στερεού υδροξυαπατίτη μπορούν να μετρηθούν σε αέρια φάση με Θερμο-Προγραμματισμένη Απορρόφηση NH_3 (TPD- NH_3) και CO_2 (TPD- CO_2) αντίστοιχα, ενώ στην υγρή φάση μπορούν να αξιολογηθούν με τιτλοδότηση με διαλύματα της 2-φαιθυλαιθυλαμίνης (PEA) και του βενζοϊκού οξέος (BA), αντίστοιχα. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι ακόμα και αν το στοιχειομετρικό Hap είναι ένα βασικό και όχι όξινο υλικό, στο νερό παρουσιάζει μόνο όξινη ιδιότητα επειδή τα βασικά σημεία του Hap είναι πολύ αδύναμα για να παράσχουν βασικότητα.

Ένα άλλο αξιοσημείωτο σημείο που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι η δυνατότητα ρύθμισης της οξεοβασικής συμπεριφοράς της επιφάνειας με κατιονικές και ανιοντικές υποκαταστάσεις. Παραδείγματος χάριν, η προσθήκη ιόντων νατρίου προκαλεί ελαφρά αύξηση της βασικότητας των υλικών υδροξυαπατίτη, ενώ η οξύτητα ενισχύεται σε μεγάλο βαθμό με την αντικατάσταση του HO^- από τα CO_3^{2-} ανιόντα.

1.2.2.3 Ανταλλαγή Ιόντων

Η ανταλλαγή ιόντων είναι μία από τις πιο κοινές και αποτελεσματικές μεθόδους επεξεργασίας που χρησιμοποιούνται στον έλεγχο της ρύπανσης. Μέσω της απομάκρυνσης επικίνδυνων ιοντικών ακαθαρσιών και της

ανάκτησης τοξικών και πολύτιμων μετάλλων από εχθρικό περιβάλλον (πυρηνικά απόβλητα), τα υλικά ανταλλαγής ιόντων διαδραματίζουν έναν αυξανόμενο ρόλο στην ελαχιστοποίηση και τη διαχείριση των αποβλήτων.

Γι' αυτό είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι το πλέγμα απατίτη είναι πολύ ευέλικτο. Είναι πολύ ανεκτικό στις αντικαταστάσεις και επιτρέπει την παρουσία ελαττωμάτων και κενών θέσεων. Η υποκατάσταση μπορεί να συμβεί είτε σε κατιονικές είτε σε ανιονικές θέσεις. Όταν πρόκειται για το πρώτο, τα ιόντα ασβεστίου μπορούν να αντικατασταθούν από διαφορετικά μεταλλικά ιόντα όπως μεταβατικά μέταλλα (Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+}) και πολλά άλλα κατιόντα (Pb^{2+} , Al^{3+} , La^{3+}) [11, 17].

Ωστόσο, ο προσδιορισμός της θέσης αντικατάστασης παραμένει λεπτός. Πράγματι, όπως εξηγείται παραπάνω, υπάρχουν δύο τύποι μη ισοδύναμων θέσεων για ιόντα ασβεστίου που υποδηλώνονται Ca (I) και Ca (II). Η διάκριση της προτιμησιακής θέσης ενός ιόντος απαιτεί καλύτερη κατανόηση των παραμέτρων που διέπουν τη συγγένεια ενός κατιόντος με ένα συγκεκριμένο σημείο. Σύμφωνα με τους Zhu et al. (2006), η προτιμησιακή πρόσδεση μεταλλικών ιόντων μπορεί να εξηγηθεί κυρίως από την ιονική ακτίνα και την ηλεκτροαρνητικότητα των μεταλλικών ιόντων. Οι θέσεις Ca (II) κατά προτίμηση κατέχονται από κατιόντα με μεγαλύτερη ιονική ακτίνα ή ηλεκτροαρνητικότητα από το Ca^{2+} . Έτσι, αυτοί οι συγγραφείς ήταν σε θέση να απεικονίσουν τον λόγο που όλα τα Cd^{2+} (παρόμοια ιονική ακτίνα αλλά μεγαλύτερη ηλεκτροαρνητικότητα), Sr^{2+} (παρόμοια ηλεκτροαρνητικότητα αλλά μεγαλύτερη ιονική ακτίνα) και Pb^{2+} ιόντα (μεγαλύτερη ιονική ακτίνα και ηλεκτροαρνητικότητα) προτιμούν συγκεκριμένες τοποθεσίες στη δομή του απατίτη. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν και από άλλους ερευνητές [18, 19], οι οποίοι επιβεβαίωσαν την ισχυρότερη προτίμηση των ιόντων σε σχέση με το Ca (II) και επιβεβαιώθηκε η επίδραση της ηλεκτροαρνητικότητας στη κατανομή των κατιόντων μεταξύ των δύο θέσεων.

Με λίγα λόγια, η ικανότητα ανταλλαγής ιόντων του HaP έχει διερευνηθεί ευρέως σε πολλές έρευνες, προκειμένου να ενσωματωθούν ορισμένες οντότητες στη δομή του απατίτη. Αυτές οι προστιθέμενες ουσίες μπορούν να μεταβάλλουν τις φυσικοχημικές ιδιότητες του υλικού και την αποτελεσματικότητά του, προκαλώντας έτσι την ενίσχυση της καταλυτικής δραστηριότητας και των επιδόσεων του HaP , διατηρώντας παράλληλα τη συνολική του δομή.

1.2.2.4 Θερμική Σταθερότητα

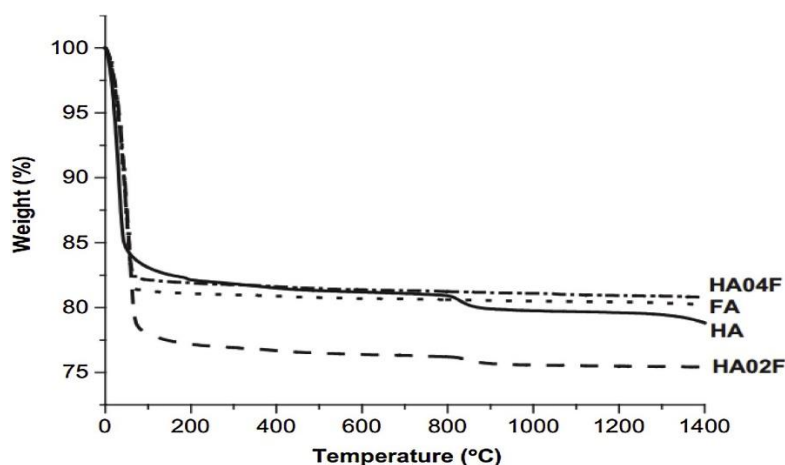
Η θερμική σταθερότητα είναι ένας από τους καθοριστικούς παράγοντες της διάρκειας ζωής του καταλύτη, καθώς η πυροσυσσώματωση είναι κύρια αιτία της μη αναστρέψιμης απενεργοποίησης του καταλύτη. Επομένως, όταν επιλέγεται ένα υλικό που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε διαδικασίες περιβαλλοντικής αποκατάστασης, η θερμική του σταθερότητα θεωρείται σημαντική.

Ως εκ τούτου, επισημαίνεται πως πρωταρχικό χαρακτηριστικό του υδροξυαπατίτη είναι η καλή θερμική και χημική του σταθερότητα. Στην πραγματικότητα, είναι ένας από τους κύριους λόγους που τον καθιστούν μια ελκυστική επιλογή υλικού και εξαιρετικό υποψήφιο για βιοϊατρικές εφαρμογές [20]. Ο HaP διατηρεί τη σταθερότητά του σε ευρύ φάσμα pH και

θερμοκρασίας. Εντούτοις, είναι γνωστό ότι αρχίζει να διασπάται σε άλλες φάσεις όπως φωσφορικό τριασβέστιο (TCP, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) σε θερμοκρασίες υψηλότερες των 800°C [21].

Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες που επηρεάζουν τη σταθερότητα του Hap . Μεταξύ αυτών των παραγόντων είναι η στοιχειομετρία του απατίτη καθώς και οι συνθήκες σύνθεσης. Έχει αναφερθεί ότι η στοιχειομετρία παίζει βασικό ρόλο στη σταθερότητα του απατίτη, οι μη-στοιχειομετρικοί υδροξυαπατίτες (λόγοι Ca / P διαφορετικοί από 1,67) είναι λιγότερο θερμικώς σταθεροί από τους στοιχειομετρικούς. Στην πραγματικότητα, η έρευνα έχει δείξει ότι το Hap με $\text{Ca} / \text{P} = 1,68$ μπορεί να φθάσει σε θερμοκρασίες μέχρι 1450°C χωρίς να αποσυντεθεί σε διάστημα μεγαλύτερο των 3 ωρών, καθιστώντας έτσι τη στοιχειομετρία ένα σημαντικό κριτήριο λόγω της σταθερότητας που παρέχει σε υψηλές θερμοκρασίες [22]. Περαιτέρω, οι Fang κ.ά. [23] βρήκαν βέλτιστη θερμική σταθερότητα (μέχρι τους 1370°C) για τα δείγματα Hap που παρασκευάστηκαν με υδροθερμική μέθοδο, ενώ ο Hap που συντέθηκε με υδρόλυση του βρυχίτη άρχισε να αποσυντίθεται στους 700°C περίπου. Σε διαφορετική μελέτη, φωσφορικά ασβέστια τα οποία συντέθηκαν με τροποποιημένη μέθοδο υγρής χημικής καθίζησης, όπου το υδροξείδιο του ασβεστίου ομογενοποιήθηκε με πλανητικό μύλο, είχε ως αποτέλεσμα έναν εξαιρετικά θερμικώς σταθερό (μέχρι τους 1300°C) υδροξυαπατίτη, υποδεικνύοντας έτσι την επίδραση των παραμέτρων σύνθεσης στην σταθερότητα του απατίτη [24].

Επιπλέον, η ενσωμάτωση ιόντων στη δομή υδροξυαπατίτη μπορεί επίσης να επηρεάσει τις ιδιότητες κρυσταλλικού πλέγματος, ενισχύοντας ή μειώνοντας έτσι τη θερμική και χημική σταθερότητα του Hap . Για παράδειγμα, η εισαγωγή ιόντων φθορίου στο πλέγμα απατίτη ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_{2-2x}\text{F}_{2x}$) με μεταβαλλόμενες ποσότητες ($x = 0, 0,2, 0,4$ και $1,0$ σε HA , HA02F , HA04F και FA , αντιστοίχως) βελτιώνει τη θερμική και χημική σταθερότητα όταν $x > 0,4$ παρεμποδίζοντας τη διαδικασία αποσύνθεσης, όπως φαίνεται στο Σχήμα 6, και βελτιώνοντας την ανθεκτικότητα στη διάβρωση του Hap . Άλλες υποκαταστάσεις μπορούν, αντίθετα, να μειώσουν τη σταθερότητα του υλικού αυξάνοντας τη διαλυτότητά του όπως οι υποκαταστάσεις στροντίου, μαγνησίου, μαγγανίου και ανθρακικού άλατος [25, 26].



Σχήμα 6. Δεδομένα TGA (θερμοβαρυνμετρική ανάλυση) HA (υδροξυαπατίτης), FA (υποκατάστατο υδροξυαπατίτη φθορίου: HA04F και HA02F) και σκόνες FA (φθοροαπατίτη) θερμαίνονται στους 1400°C σε ξηρό αέρα. [27].

1.3. Τιτανία

Η τιτανία είναι γνωστό ότι υπάρχει κυρίως σε τρεις κρυσταλλικές τροποποιήσεις: τετραγωνικό ρουτίλιο, τετραγωνικό ανατάση και ορθορομβικό βρουκίτη. Η δομή του πλέγματος της τιτανίας καθορίζεται από τον τρόπο με τον οποίο τα TiO_6 οχτάεδρα συνδέονται. Αυτές οι πολυμορφικές μορφές TiO_2 χαρακτηρίζουν διαφορετική δομική σταθερότητα, διαφορετική φωτοδραστικότητα και βιοδραστικότητα, καθώς και διαφορετικές ηλεκτρικές και οπτικές ιδιότητες. Αυτό το γεγονός δείχνει ότι ο προσδιορισμός της δομής υλικών που βασίζονται στο TiO_2 είναι ιδιαίτερα σημαντικός για τις περαιτέρω, για παράδειγμα, βιοϊατρικές, εφαρμογές τους. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι πολύ συχνά η κατασκευή υλικών με βάση το TiO_2 σε νανοκλίμακα προκαλεί τον σχηματισμό άμορφων συστημάτων ή άμορφων συστημάτων που περιέχουν μικρή ποσότητα κρυσταλλικών φάσεων.

Προκειμένου να προσδιοριστεί η δομή της τιτανίας, συχνά διεξάγονται μελέτες περίθλασης ακτίνων X. Η παρουσία του χαρακτηριστικού συνόλου κορυφών στις γωνίες 2θ [$^\circ$]: 25,33 (101), 37,80 (004), 48,08 (200), 55,12 (211) δηλώνει την παρουσία μορφής ανατάση, ενώ οι κορυφές στις γωνίες: 27.50 (110), 36.17 (111), 54,46 (211) υποδεικνύουν τη μορφή ρουτιλίου στο υπό μελέτη δείγμα.

Οι ιδιότητες του διοξειδίου του τιτανίου έχουν επίσης δύο πλευρές: τις φυσικές και τις χημικές ιδιότητες. Οι φυσικές ιδιότητες του διοξειδίου του τιτανίου περιλαμβάνουν τη διαλυτότητα του διοξειδίου του τιτανίου, το χρώμα του διοξειδίου του τιτανίου και ούτω καθεξής.

Διαλυτότητα: Είναι αδιάλυτο σε αραιό αλκαλικό οξύ, αραιό οξύ, αλλά διαλυτό σε θερμό πυκνό θειικό οξύ, υδροχλωρικό οξύ, νιτρικό οξύ. Η διαλυτότητα του διοξειδίου του τιτανίου σχετίζεται με διαλυμένες ουσίες.

Η σχετική πυκνότητα: Στην κοινώς χρησιμοποιούμενη λευκή χρωστική, η σχετική πυκνότητα του διοξειδίου του τιτανίου είναι ελάχιστη. Από την ίδια ποιότητα λευκής χρωστικής, η επιφάνεια του διοξειδίου του τιτανίου είναι η μεγαλύτερη και ο όγκος χρωστικής είναι ο υψηλότερος.

Ορατότητα: Λόγω της υψηλής διηλεκτρικής σταθεράς το διοξείδιο του τιτανίου, έχει εξαιρετικές ηλεκτρικές ιδιότητες.

Αγωγιμότητα: Η αγωγιμότητα του διοξειδίου του τιτανίου αυξάνεται ταχέως με την αύξηση της θερμοκρασίας και είναι επίσης πολύ ευαίσθητο στην έλλειψη οξυγόνου.

Σημεία τήξης και βρασμού: Το σημείο τήξης της τιτανίας είναι $1843\text{ }^\circ\text{C}$, ενώ το σημείο βρασμού του $2972\text{ }^\circ\text{C}$. Το σημείο τήξης του διοξειδίου του τιτανίου σχετίζεται με την καθαρότητα του.

Υγροσκοπικότητα: Το διοξείδιο του τιτανίου έχει υγροσκοπικότητα, αλλά όχι πολύ ισχυρή. Η υδροφιλία σχετίζεται με την επιφάνεια. Όταν η επιφάνεια είναι μεγαλύτερη, η απορρόφηση υγρασίας είναι υψηλότερη. Η απορρόφηση υγρασίας του διοξειδίου του τιτανίου σχετίζεται με την επιφανειακή επεξεργασία και τη φύση του.

Θερμοκρασία: Το διοξείδιο του τιτανίου έχει καλή θερμική σταθερότητα.

Είναι μη τοξικό και οι χημικές του ιδιότητες είναι σταθερές. Δεν έχει σχεδόν καμία αντίδραση με άλλα υλικά που παράγονται κάτω από κανονική

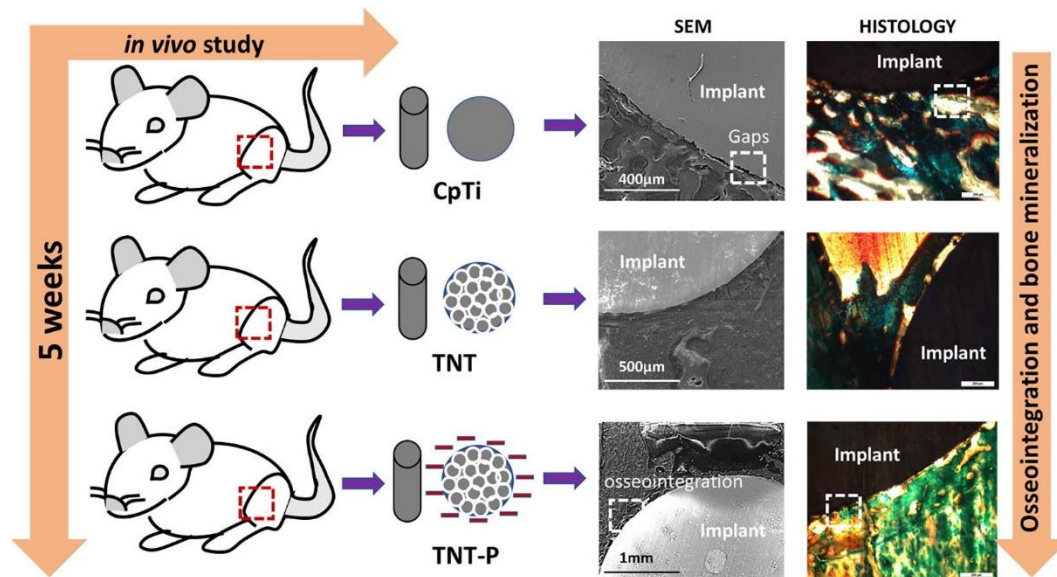
θερμοκρασία. Δεν έχει καμία αντίδραση με οξυγόνο, υδροθείο, διοξείδιο του θείου, διοξείδιο του άνθρακα και αμμωνία και δεν είναι διαλυτό στο νερό, σε λιπαρά οξέα ή σε άλλο οργανικό οξύ και ασθενές ανόργανο οξύ, εκτός από τα αλκάλια και το θερμό νιτρικό οξύ.

Το διοξείδιο του τιτανίου (TiO_2) είναι η σημαντικότερη λευκή χρωστική ουσία που χρησιμοποιείται από τις βιομηχανίες επιστρώσεων. Χρησιμοποιείται ευρέως επειδή διασκορπίζεται αποτελεσματικά στο ορατό φως, προσδίδοντας έτσι λευκότητα, φωτεινότητα και αδιαφάνεια όταν ενσωματώνεται σε μια επίστρωση. Το διοξείδιο του τιτανίου είναι εμπορικά διαθέσιμο σε δύο κρυσταλλικές δομές - ανατάση και ρουτίλιο. Προτιμώνται οι χρωστικές ουσίες από TiO_2 ρουτιλίου επειδή είναι πιο ανθεκτικές, πιο σταθερές και διασκορπίζουν καλύτερα το φως σε σύγκριση με αυτές του ανατάση. Οι χρωστικές διοξειδίου του τιτανίου είναι αδιάλυτες στα υλικά στα οποία διασκορπίζονται. Κατά συνέπεια, οι ιδιότητες απόδοσης, π.χ. χημικά, φωτοχημικά και φυσικά χαρακτηριστικά, καθορίζονται κυρίως από το μέγεθος των σωματιδίων της χρωστικής ουσίας και τη χημική σύνθεση της επιφάνειάς της. Οι περισσότερες εμπορικές ποιότητες διοξειδίου του τιτανίου έχουν ανόργανες και σε ορισμένες περιπτώσεις οργανικές επιφανειακές επεξεργασίες. Οι ανόργανοι τροποποιητές επιφάνειας είναι επικαλύψεις αλουμίνιας και πυριτίας, οι οποίες ελέγχονται σχολαστικά για τον τύπο, την ποσότητα και τη μέθοδο εναπόθεσης.

Αυτές οι ανόργανες επιφανειακές επεξεργασίες παρέχουν βελτιώσεις σε μία ή περισσότερες σημαντικές ιδιότητες απόδοσης όπως είναι η ικανότητα διασποράς σε νερό και σε μια σειρά οργανικών υγρών, η απόκρουση της απόδοσης ισχύος και η αντίσταση στον αποχρωματισμό με θερμότητα και / ή φωτοαναγωγή. Οι οργανικές επιφανειακές επεξεργασίες μπορούν να ενισχύσουν τη δυνατότητα διασποράς της χρωστικής σε επιλεγμένα συστήματα επιστρώσεων. Κατασκευάζονται πολυάριθμες ποιότητες με ποικίλους συνδυασμούς επιφανειακής επεξεργασίας για μεγιστοποίηση της χρησιμότητας σε μια ποικιλία επιστρώσεων.

Το TiO_2 είναι μοναδικό στο ότι συνδυάζει υψηλό δείκτη διάθλασης με υψηλό βαθμό διαφάνειας στην ορατή περιοχή του φάσματος βρίσκοντας εφαρμογές στην ανάπτυξη εξαιρετικά αδιαφανών και λευκών υμενίων, με ελάχιστο πάχος. Για να καταλάβουμε γιατί το TiO_2 και ιδιαίτερα το ρουτιλικό TiO_2 προσφέρει τόσο μεγάλα πλεονεκτήματα για χρήση του σε καλυπτικές εφαρμογές, πρέπει να συγκρίνουμε τους δείκτες διάθλασης του ρουτιλίου και του ανατάση με εκείνους άλλων εμπορικών λευκών χρωστικών και βαφών. Όσο μεγαλύτερη είναι η διαφορά μεταξύ των δεικτών διάθλασης του χρωστικού και του μέσου στο οποίο είναι διασκορπισμένο, τόσο μεγαλύτερη είναι η σκέδαση του διαθλαστικού φωτός.[28]

Τα βιολογικά υλικά συμπεριφέρονται με πολύπλοκο τρόπο μέσα στο άμεσο φυσικό τους περιβάλλον. Ένας τρόπος κατανόησης αυτής της συμπεριφοράς είναι η εξέταση των αλληλεπιδράσεων της επιφάνειας του υλικού με το βιολογικό περιβάλλον. Μια κατηγορία βιοϋλικών που ονομάζονται «βιοηλεκτρικά» είναι χωρητικής φύσης που τα καθιστά ικανά να αποθηκεύουν ηλεκτρικό φορτίο στην επιφάνειά τους. Τα κλινικά αποτελέσματα έχουν δείξει ότι η ηλεκτρική διέγερση μπορεί να ενισχύσει τη διαδικασία επούλωσης των οστών μέσω τέτοιων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των βιοηλεκτρικών και των φυσικώς φορτισμένων βιομορίων.



Σχήμα 7. Σχηματική απεικόνιση της οστεοενσωμάτωσης σε TNT-P σε σύγκριση με CpTi και TNT, που αξιολογήθηκε μέσω μελέτης *in vivo* διάρκειας 5 εβδομάδων σε μοντέλο απομακρυσμένου μηριαίου οστού αρουραίου. Πηγή [29]

I.4. Δημητρία

I.4.1 Γενικά

Στη νανοτεχνολογία, τα νανοϋλικά διαδραματίζουν ζωτικό ρόλο σε διάφορους τομείς της επιστήμης, όπως η φυσική, η χημεία και οι επιστήμες των υλικών. Ως βασικό συστατικό των νανοϋλικών, τα νανοσωματίδια είναι αυτά των οποίων η διάμετρος κυμαίνεται από ένα έως λίγα δεκάδες νανόμετρα. Τα τελευταία χρόνια, καταβλήθηκαν σημαντικές προσπάθειες για την ανάπτυξη πολλών νανοσωματιδίων / νανοκρυστάλλων για την ανάπτυξη νέων εφαρμογών αιχμής στις επικοινωνίες, την αποθήκευση ενέργειας, την ανίχνευση, την αποθήκευση δεδομένων, την οπτική, τη μετάδοση σημάτων, την προστασία του περιβάλλοντος, τα καλλυντικά, τη βιολογία και την ιατρική. Λόγω του περιορισμένου μεγέθους τους και της υψηλής πυκνότητας γωνιακών ή ακραίων επιφανειών, οι νανοκρυστάλλοι μπορούν να παρουσιάσουν μοναδικές φυσικές και χημικές ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένων των οπτικών, ηλεκτρικών και μαγνητικών ιδιοτήτων.

Λόγω μειωμένων μεγεθών, τα νανοσωματίδια έχουν μεγάλες αναλογίες επιφάνειας προς όγκο, γεγονός που τα καθιστά πολύ δραστικά με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Τα τελευταία χρόνια, οι ερευνητές και οι επιστήμονες κατέβαλαν τεράστιες προσπάθειες για την ανάπτυξη νανοσωματιδίων με ελεγχόμενες μορφολογίες, σχήματα και μέγεθος. Υπάρχουν διάφορες πιθανές οδοί σύνθεσης, από υγρά, στερεά και αέρια μέσα για την ανάπτυξη νανοκρυστάλλων. Ωστόσο, οι χημικές οδοί θεωρούνται ως οι πιο δημοφιλείς μέθοδοι για τη σύνθεση νανοσωματιδίων, οι οποίες μπορούν να προσφέρουν τα πλεονεκτήματα του χαμηλού κόστους, της φιλικότητας προς το περιβάλλον και της αξιοπιστίας έναντι άλλων μεθόδων. Επιπλέον, αυτή η μέθοδος μπορεί επίσης να προσφέρει αυστηρό έλεγχο της σύνθεσης των νανοσωματιδίων ως προς το σχήμα και το μέγεθος.

Μέχρι τώρα έχουν αναπτυχθεί νανοσωματίδια πολλών υλικών, συμπεριλαμβανομένων των οξειδίων μετάλλων, των φερριτών, των οξειδίων των σπανίων γαιών κ.ο.κ. Το δημήτριο (Ce) ανήκει στην οικογένεια των σπάνιων γαιών και η αφθονία του είναι πολύ υψηλότερη από τον χαλκό και τον κασσίτερο (66,5 και 60 ppm, αντίστοιχα). Η υψηλή αφθονία του έκανε αυτό το υλικό τεχνολογικά σημαντικό με ευρείες εφαρμογές σε διάφορους τομείς, σε καταλύτες, αισθητήρες οξυγόνου, κυψέλες καυσίμου, γυαλιστικά υλικά, λεπτά υμένια, καθώς και στη βιοτεχνολογία, περιβαλλοντική χημεία και ιατρική.

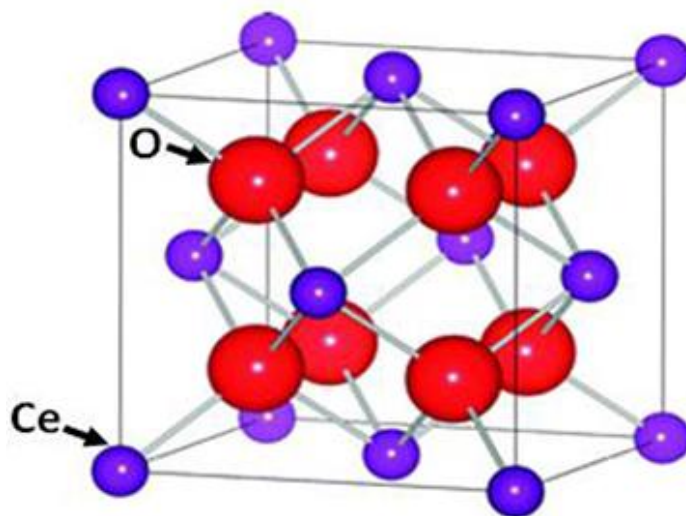
1.4.2 Ιδιότητες της Δημητρίας (CeO₂)

1.4.2.1 Ηλεκτρονιακή Δομή

Το διοξείδιο του δημητρίου (δημητρία) θεωρείται το πιο σταθερό οξείδιο του δημητρίου. Το δημήτριο είναι το δεύτερο μέλος και το πιο δραστικό στοιχείο στη σειρά των λανθανιδών. έχοντας τη δυνατότητα διπλής οξείδωσης σε Ce³⁺ και Ce⁴⁺. Η κατάσταση οξείδωσης Ce⁴⁺ θεωρείται συνήθως σταθερότερη από ³⁺ λόγω της ηλεκτρονιακής δομής της Ce(4+), [Xe]4f⁰, που είναι πιο σταθερή από τη [Xe]4f¹ του Ce³⁺. Το δημήτριο έχει συνήθως δύο τύπους οξειδίων που ονομάζονται διοξείδιο του δημητρίου (CeO₂) και το τριοξείδιο δημητρίου (Ce₂O₃), αλλά σε ένα ευρύτερο πλαίσιο, το CeO₂ είναι αυτό που κυρίως χρησιμοποιείται λόγω της υψηλότερης σταθερότητας.[30]

1.4.2.2 Κρυσταλλική Δομή

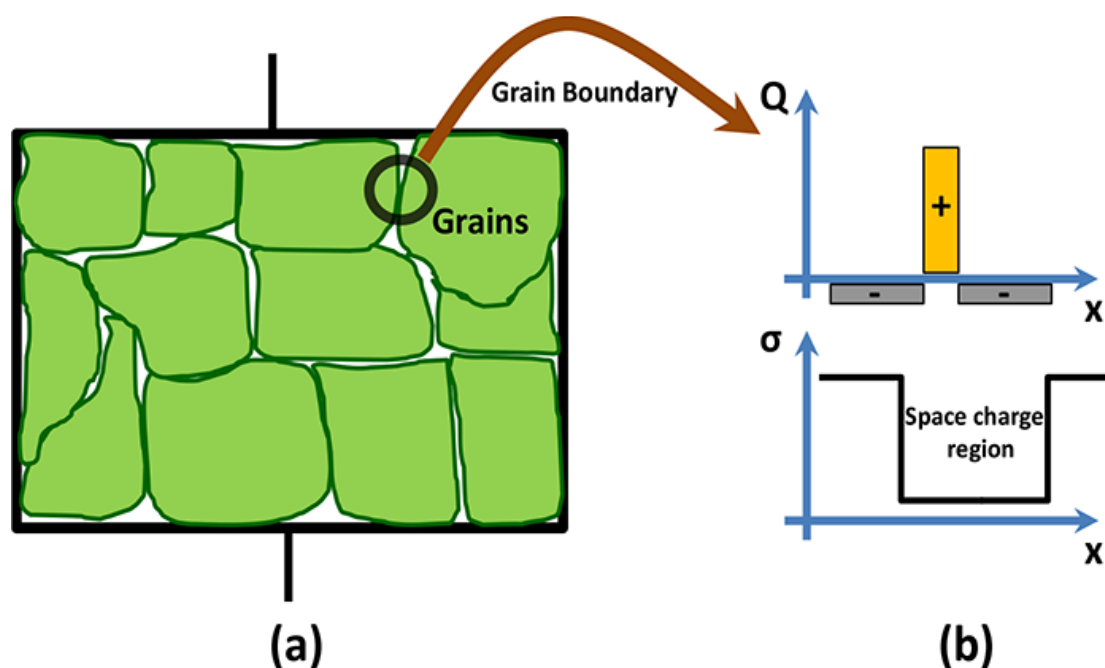
Το διοξείδιο του δημητρίου (CeO₂) έχει δομή φθορίτη (FCC) και αποτελείται από ένα απλό υποπλέγμα κυβικού οξυγόνου με τα ιόντα του δημητρίου να καταλαμβάνουν εναλλάξ τα κέντρα των κύβων όπως φαίνεται στο σχήμα 8. Το σχήμα 8 απεικονίζει τη δομή του στοιχειομετρικού CeO₂ με τα τέσσερα οξυγόνα (που παριστάνονται από τις κόκκινες μεγάλες μπάλες) και τα οκτώ δημήτρια (που αντιπροσωπεύονται από τις μπλε μικρές μπάλες). Το δημήτριο βρίσκεται στο κέντρο του τετράεδρου των οποίων οι γωνίες καταλαμβάνονται από άτομα οξυγόνου.



Σχήμα 8. Δομή FCC για CeO₂. Πηγή [31]

1.4.2.3 Μικροδομή

Η μικροδομή των λεπτών φιλμ δημητριάς μπορεί να είναι διαφόρων σχημάτων ανάλογα με το υλικό του υποστρώματος, τη μέθοδο απόθεσης, τις παραμέτρους εναπόθεσης και τα πρόδρομα αντιδραστήρια της σύνθεσης. Επομένως, η ανάπτυξη της μεμβράνης μπορεί να οδηγήσει σε επιταξιακές μεμβράνες αφενός ή σε πολυκρυσταλλικές μεμβράνες με ποικίλα μεγέθη κόκκων από μερικά νανόμετρα μέχρι μερικές εκατοντάδες μικρόμετρα από την άλλη πλευρά. Τα πολυκρυσταλλικά φιλμ αποτελούνται από έναν συγκεκριμένο αριθμό κόκκων, που διαδραματίζουν βασικό ρόλο στη διαδικασία ηλεκτρικής αγωγιμότητας σε λεπτά φιλμ, δημιουργώντας στρώματα με χαμηλή αγωγιμότητα.



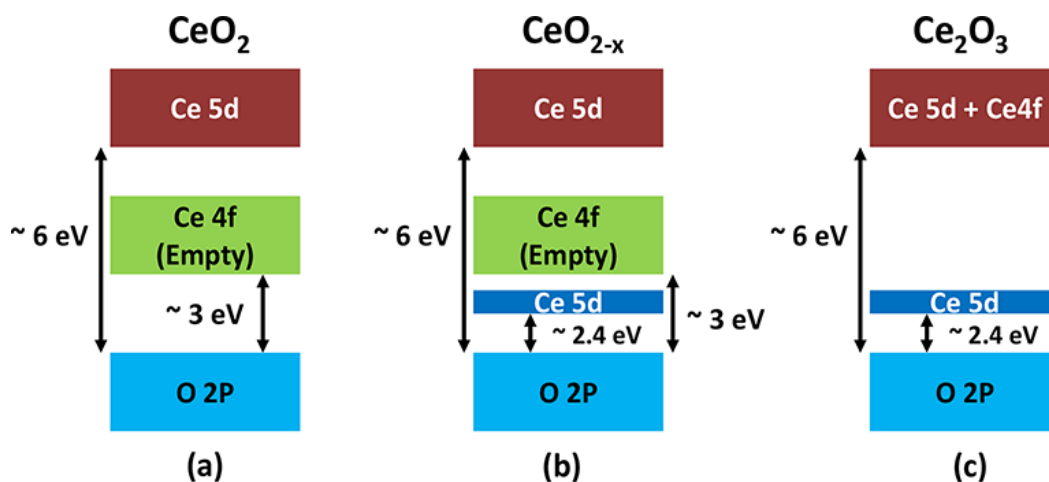
Σχήμα 8.(α) Διατομή ενός πυκνωτή πολυκρυσταλλικού λεπτού υμενίου που δείχνει κόκκους. Ο προσανατολισμός του κρυστάλλου και το μέγεθος των κόκκων εξαρτάται από τις παραμέτρους παρασκευής. (β) Περιοχή χωρητικότητας και επακόλουθη αλλαγή της αγωγιμότητας στα όρια των κόκκων. Πηγή [31]

Το Σχήμα 9(α) αντιπροσωπεύει μια σχηματική απεικόνιση ενός πυκνωτή κεραμικού φιλμ, με κόκκους οι οποίοι κατανομούνται τυχαία μεταξύ των πλακών του πυκνωτή. Η περιοχή μεταξύ των κόκκων στο Σχήμα 9(β) δείχνει την περιοχή φόρτισης και τη μειωμένη αγωγιμότητα λόγω των ακίνητων θετικών φορτίων. Για λεπτές μεμβράνες με μικρότερα μεγέθη κόκκων, η περιοχή φόρτισης μπορεί να υπερβαίνει το μέγεθος του κόκκου, οδηγώντας σε φιλμ με τοπικά κατανεμημένες αγωγιμότητες πολύ μικρότερες από την ολική αγωγιμότητα του υλικού.[32]

1.4.3 Ατέλειες / Χημικές ανωμαλίες

Για ένα ιδανικό κρυσταλλικό στερεό, τα άτομα τοποθετούνται περιοδικά με κανονικό και συμμετρικό τρόπο. Ο σχηματισμός μιας κρυσταλλικής δομής βασίζεται στον συνδυασμό μιας βάσης και ενός άπειρου χώρου πλέγματος. Αυτός ο χώρος στο πλέγμα μπορεί να χωριστεί περαιτέρω σε μοναδιαίες μονάδες και ο συνδυασμός πανομοιότυπων κυττάρων σχηματίζει ολόκληρη την κρυσταλλική δομή. Οι ατέλειες στις κρυσταλλικές δομές συμβαίνουν μετατοπίζοντας τα άτομα από τις θέσεις του πλέγματός τους που οδηγούν στη

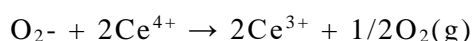
θραύση της συμμετρίας του τέλειου περιοδικού κρυσταλλικού πλέγματος. Στη δημητρία, τα εγγενή και εξωγενή ελαττώματα μπορούν να υπάρξουν. Η παρουσία εγγενών ελαττωμάτων μπορεί να οφείλεται σε θερμική διαταραχή στον κρύσταλλο, η οποία μπορεί να σχηματιστεί με αντιδράσεις οξειδοαναγωγής μεταξύ της στερεής και της περιβάλλουσας ατμόσφαιρας. Τα ελαττώματα Frenkel και Schottky θεωρούνται τα πιο πιθανά κρυσταλλικά



Σχήμα 9. Σχηματική ηλεκτρονική δομή του (a) στοιχειομετρικού CeO_2 , (b) μερικώς ανηγμένου CeO_{2-x} και (c) Ce_2O_3 . Τα μπλε μπλοκ αντιπροσωπεύουν γεμάτες ζώνες, ενώ τα πράσινα και τα κόκκινα μπλοκ έχουν σχεδιαστεί ως κενά κουτιά. Πηγή [31]

εσωτερικά ελαττώματα. Τα εξωγενή ελαττώματα στον κρύσταλλο μπορούν να σχηματιστούν με την εισαγωγή προσμείξεων ή λόγω ακαθαρσιών.

Τα πιο κυρίαρχα και σταθερά γνωστά ελαττώματα στην δημητρία συνδέονται με την παρουσία κενών οξυγόνου υπό ένα ευρύ φάσμα συνθηκών. Η αντιστρεπτή μετάβαση δύο ιόντων δημητρίου μεταξύ των καταστάσεων οξείδωσης Ce^{3+} έως Ce^{4+} μπορεί να δημιουργήσει ουδέτερες κενές θέσεις οξυγόνου. Η διαδικασία μπορεί να εμφανιστεί ως:



[28]

1.4.4 Οι επιδράσεις της νανοκλίμακας

Με τη μείωση του μεγέθους των σωματιδίων, τα νανοσωματίδια της δημητρίας καταδεικνύουν το σχηματισμό περισσότερων κενών οξυγόνου. Ο μεγάλος λόγος επιφάνειας προς όγκο που υπάρχει σε ένα νανοσωματίδιο επιτρέπει στην CeO_2 να αντιδράει διαφορετικά με αποτέλεσμα μοναδικές ιδιότητες. Επομένως, είναι εφικτό να ρυθμιστεί η ειδική δραστηριότητα των νανοσωματιδίων της δημητρίας ελέγχοντας το μέγεθός τους. Επιπλέον, η νάνο-δημητρία μπορεί να έχει ενισχυμένη ηλεκτρονική αγωγιμότητα, και πολλές άλλες επιδράσεις σε σύγκριση με την απλή δημητρία.

1.4.5 Εφαρμογές

Όντας τεχνολογικά σημαντικό λειτουργικό υλικό, η δημητρία έχει αξιόλογες εφαρμογές σε πολλούς διαφορετικούς τομείς. Σε αυτή την ενότητα παρουσιάζεται μια σύντομη συζήτηση για μερικές από τις πιο γνωστές εμπορικές και βιομηχανικές εφαρμογές της δημητρίας και της νανοδημητρίας.

1.4.5.1 Κυψέλες καυσίμου στερεών οξειδίων

Οι κυψέλες καυσίμου στερεών οξειδίων (SOFC) θεωρούνται ότι έχουν μεγάλες δυνατότητες για την παροχή καθαρής και αξιόπιστης ηλεκτρικής ενέργειας. Ως εκ τούτου, η έρευνα στον τομέα αυτό προσελκύει μεγάλη προσοχή τα τελευταία χρόνια. Πολλές αναφορές υποδεικνύουν ότι οι αγωγοί ιόντων που βασίζονται σε ορυκτά έχουν τεράστια αντοχή στην εναπόθεση άνθρακα και έχουν τη δυνατότητα να επιτρέπουν την άτακτη εναπόθεση ξηρών υδρογονανθράκων στην άνοδο.

Οι Gorte και Vohs κατέδειξαν για πρώτη φορά μια άμεση ηλεκτροχημική οξείδωση υδρογονανθράκων όπως το μεθάνιο και το τολουόλιο χρησιμοποιώντας SOFC στα 973 και 1073 K με σύνθετα υλικά από χαλκό και δημητρία. Η άνοδος σχεδιάστηκε ως Cu/CeO₂/YSZ, ενώ ο Cu χρησιμοποιείται κυρίως ως συλλέκτης ρεύματος και η λειτουργία του CeO₂ ήταν να προσδίδει καταλυτική δράση για τις απαιτούμενες αντιδράσεις οξείδωσης. Αυτές οι άνοδοι βρέθηκαν να έχουν εγγενώς υψηλή οξειδοαναγωγική σταθερότητα, μεγάλη αντοχή στο θείο και λειτουργούσαν με περιεκτικότητα σε θείο έως και 400 ppm χωρίς να χάνουν την απόδοσή τους.

Τα κεραμικά με βάση την δημητρία είναι γνωστό ότι εμφανίζουν μικτή ιοντική και ηλεκτρονιακή αγωγιμότητα σε μια αναγωγική ατμόσφαιρα εξαιτίας της αντιστρεπτής οξειδοαναγωγής μεταξύ Ce³⁺ και Ce⁴⁺. Επιπλέον, οι εξαιρετικές καταλυτικές δραστηριότητες τους αντιστοιχούν επίσης στην ευκολία σχηματισμού κενών οξυγόνου.

Οι μεμβράνες ηλεκτρολύτη με βάση το Ce²⁺ με Ru και Νί ως ενσωματωμένα μέταλλα κατασκευάστηκαν για να εκτιμηθεί ο ρόλος των καταλυτών μετάλλου στις αντιδράσεις ανόδου.

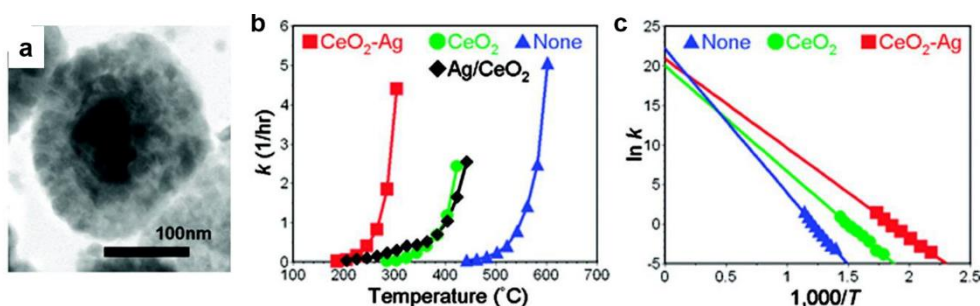
1.4.5.2 Καταλυτικές Εφαρμογές

Η τάση πρόσληψης και απελευθέρωσης οξυγόνου από τη δημητρία λόγω της αντιστρεπτής μετάβασης μεταξύ Ce³⁺ και Ce⁴⁺ καθιστά αυτό το υλικό ένα βασικό συστατικό για καταλυτικές εφαρμογές και αντιδράσεις. Έχουν κατασκευαστεί διάφορες δομές νανο-μικρο-δημητρίας και οι καταλυτικές εφαρμογές τους έχουν αναφερθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια.

Η οξείδωση μονοξειδίου του άνθρακα (CO) είναι η πλέον μελετημένη αντίδραση στην κατηγορία αυτή. Γενικά, τα νανοϋλικά υψηλής επιφάνειας θεωρούνται ιδανικά για αυτήν την εφαρμογή. Η μεγάλη επιφάνεια επιδεικνύει μεγαλύτερη τάση των ενεργών στοιχείων να έρχονται σε επαφή με αντιδραστήρια και συνεπώς μπορεί να αναμένεται αυξημένη καταλυτική απόδοση. Υπάρχουν διαφορετικές αναφορές που συζητούν διάφορες μορφολογίες για να αξιολογήσουν την απόδοση οξείδωσης CO. Για παράδειγμα, οι νανοσωλήνες εμφανίζουν εσωτερικές και εξωτερικές επιφάνειες που προσφέρουν περιστασιακά δραστικές θέσεις για την προσρόφηση των αντιδραστηρίων και που οδηγούν σε καλύτερη καταλυτική απόδοση στην οξείδωση του CO. Αντιθέτως, κάποια σωματίδια νανο-μεγέθους, ενώ εμφανίζουν επίσης μεγάλη επιφάνεια, παρουσιάζουν κακή καταλυτική απόδοση, ενώ άλλα νανοσωματίδια με συγκεκριμένες μορφολογίες, με ενδεχομένως έχουν χαμηλή επιφάνεια και μεγαλύτερη διάμετρο, βρέθηκαν πιο ενεργά στην οξείδωση του CO. Αυτή η ασυνήθιστη συμπεριφορά διαφόρων μορφολογιών αποδίδεται κυρίως στα εκτεθειμένα

επίπεδα. Για παράδειγμα, τα νανοσωματίδια έχουν κυρίαρχα (111) εκτεθειμένα επίπεδα, ενώ τα άκρα των νανογραμμών τερματίζονται από τα επίπεδα (110) και (100). Τα επίπεδα (110) και (100) θεωρούνται περισσότερο δραστικά από το επίπεδο (111) και επομένως βρέθηκε ότι εκφράζουν σημαντικά βελτιωμένες οξειδοαναγωγικές ιδιότητες που απαιτούνται για εξαιρετικές καταλυτικές δραστηριότητες σε οξείδωση CO.

Σε μια μελέτη, οι Kayama κ.ά. εισήγαγαν μια νέα ιδέα κατασκευής συσσωματωμάτων δημητριάς γύρω από το κεντρικό μεταλλικό άργυρο (ρυμοειδής δομή), η οποία είναι αρκετά διαφορετική από τη συμβατική διαμόρφωση τύπου πυρήνα-κελύφους. Οι καταλυτικές δραστηριότητες της κατασκευασμένης δομής αξιολογήθηκαν και βρέθηκε ότι κάτω από τους 300 °C, το CeO₂-Ag οξειδώνει την αιθάλη πολύ πιο αποτελεσματικά από την καθαρή CeO₂ και Ag-CeO₂ που οξειδώνουν την αιθάλη πάνω από τους 300 °C όπως φαίνεται στο Σχήμα 11.

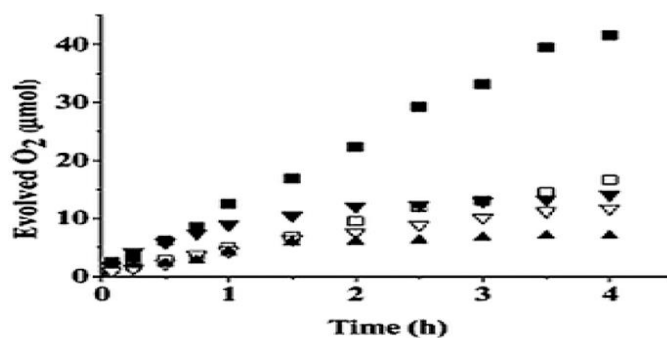


Σχήμα 10. (α) Εικόνα ηλεκτρονικής μικροσκοπίας μετάδοσης μπάλας νανοδομημένου CeO₂-Ag. (β και γ) αξιολόγηση ιδιοτήτων παρουσία και απουσία καταλύτη, (β) αξιολογήσεις της οξείδωσης της ανθρακούχου αιθάλης · (γ) Ενδεχόμενα Arrhenius. Πηγή [31]

Εν απουσία νανοδομής στο σωματίδιο, η οξείδωση από τον καταλύτη ήταν αναποτελεσματική σε χαμηλές θερμοκρασίες κάτω από τους 300 °C.

1.4.5.3 Φωτοκατάλυση

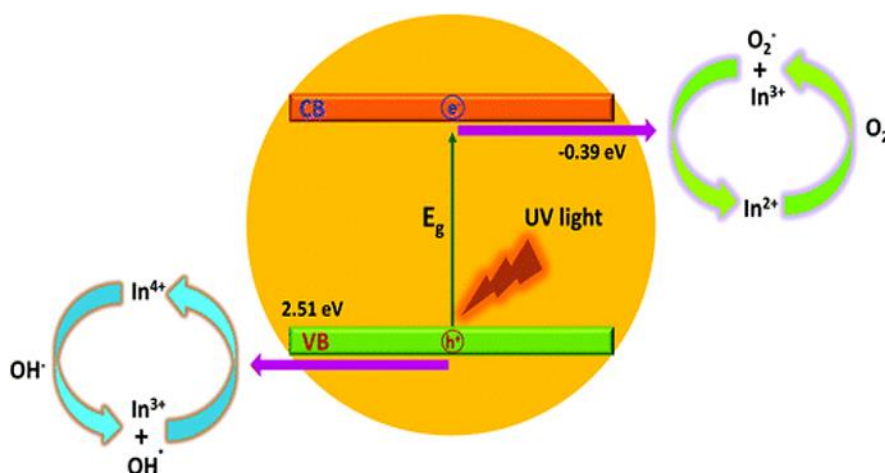
Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο αποδοτικός φωτοκαταλυτικός διαχωρισμός του νερού με ορατό φως είναι ένας ενεργός τομέας έρευνας για τις ανανεώσιμες πηγές ενέργειας καθώς και τον καθαρισμό του νερού και του αέρα. Έχουν κατασκευαστεί νέοι και αποδοτικοί φωτοκαταλύτες που βασίζονται σε νανοσωματίδια CeO₂. Εξαιρετική φωτοκαταλυτική δράση των νανοσωματιδίων της δημητριάς παρατηρήθηκε για την παραγωγή οξυγόνου από το νερό όπως φαίνεται στο σχήμα 12.



Σχήμα 12. (α) Το οξυγόνο ανήλθε με φωτισμό ορατού φωτός ($\lambda > 400 \text{ nm}$) ενός υδατικού αιωρήματος AgNO₃ που περιέχει τους φωτοκαταλύτες. Au (1,0% κατά βάρος)/CeO₂ (A). □ Au (1,0% κατά βάρος)/CeO₂ (B) ▼ Au (3,0% κατά βάρος)/CeO₂ (A). ▽ Au (3,0% κατά βάρος). Πηγή [31]

Το σχήμα 12 δείχνει το οξυγόνο με την πάροδο του χρόνου για φωτισμό ορατού φωτός σε διάφορες περιεκτικότητες Au σε καταλύτες CeO₂. Το δείγμα, με φορτίο 1,0% κατά βάρος σε Au, αποτελεί έναν περισσότερο βαθύ φωτοκαταλύτη από αυτό με 3,0% κ.β. Au. Υπό φωτισμό υπεριώδους φωτός, το δείγμα δημητριάς (A) που παρασκευάστηκε με μια νέα διαδικασία βιοπροπυλενικού προτύπου με μικρότερο μέγεθος σωματιδίων βρέθηκε να είναι πιο αποτελεσματικό από το δείγμα εμπορικού CeO₂ (B) με μεγάλο μέγεθος σωματιδίων. Οι παρατηρήσεις των ερευνητών ήταν αρκετά διαφορετικές από άλλες αναφορές για TiO₂ και WO₃, στις οποίες υπό υπεριώδη ακτινοβολία, η φωτοκαταλυτική δράση ήταν φτωχή και μειωμένη, ενώ η CeO₂ που υποστηρίζεται από τον Au παρέχει φωτοκαταλυτική ανταπόκριση υπό ορατό φως.[33]

Σε διάφορες συγκεντρώσεις doping ινδίου, κυμαινόμενες από 0,5 έως 15% κατασκευάστηκαν και αξιολογήθηκαν οι φωτοκαταλυτικές αποκρίσεις της δημητριάς. Αυξάνοντας τη συγκέντρωση του doping ινδίου, διαπιστώθηκε ότι οι φωτοκαταλυτικές δράσεις αυξήθηκαν σε κάποιο βαθμό (10% στο ντόπινγκ). Μετά από αυτή τη συγκέντρωση ντόπινγκ, οι φωτοκαταλυτικές δράσεις καταστέλλονται. Ο πιθανός λόγος μπορεί να οφείλεται στην παρουσία In³⁺, το οποίο μπορεί να χρησιμεύσει ταυτόχρονα ως δέκτης ηλεκτρονίων και δότης ηλεκτρονίων (από In³⁺ έως In²⁺ και / ή από In³⁺ έως In⁴⁺) για να εντοπίσει τους φορείς φορτίου. Αυτός ο εντοπισμός μπορεί περαιτέρω να διευρύνει τον διαχωρισμό των ζευγών ηλεκτρονίων-οπών παγιδεύοντας τα στα ενεργειακά επίπεδα σε στενή προσέγγιση με τις ζώνες σθένους και αγωγιμότητας. Αυτό το φαινόμενο περιγράφεται σχηματικά στο Σχήμα 13.

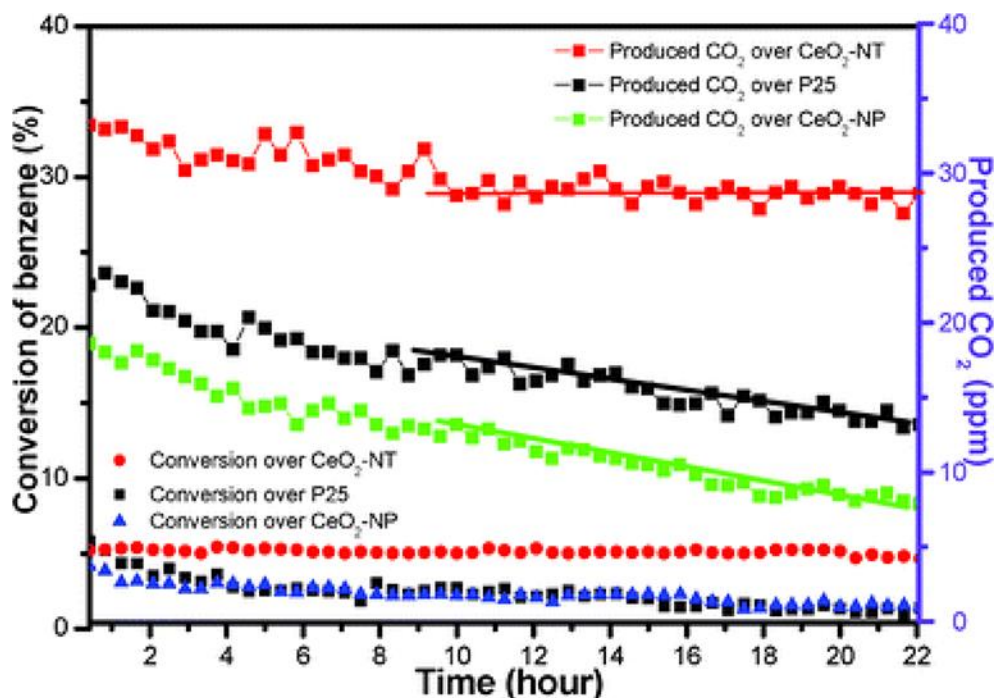


Σχήμα 11. Σχηματικό διάγραμμα των μηχανισμών αποικοδόμησης της χρωστικής MO με ντοπαρισμένους νανοκρυστάλλους δημητριάς (με Ινδίο) υπό ακτινοβολία με υπεριώδη ορατή ακτινοβολία. Πηγή [31]

Τα νανοϋλικά δημητριάς έχουν επίσης πιθανή εφαρμογή για περιβαλλοντική αποκατάσταση. Οι φωτοκαταλυτικές δράσεις των νανοσωματιδίων CeO₂ ερευνήθηκαν και συγκρίθηκαν με το εμπορικό TiO₂ (P25) όπως φαίνεται στο σχήμα 14. Ένας πολύ γνωστός τοξικός ρύπος που ονομάζεται «αρωματικό βενζόλιο» που απαντάται συνήθως στον αστικό ατμοσφαιρικό αέρα και είναι ανησυχητικός σχετικά με την περιβαλλοντική υγεία χρησιμοποιήθηκε στις φωτοκαταλυτικές μετρήσεις.

Τα αποτελέσματα στο Σχήμα 14 καταδεικνύουν ότι σε βάθος χρόνου 22 ωρών, το CeO₂-NT εξέφρασε εξαιρετική φωτοκαταλυτική απόδοση προς την

αποικοδόμηση αερίου φάσης βενζολίου. Η ποσότητα του CO₂ στο CeO₂-NT διατηρήθηκε στα 29 ppm ακόμη και μετά από 10 ώρες χρόνου αντίδρασης. Αντίθετα, τα νανοσωματίδια της δημητριάς και τα νανοσωματίδια P25 παρουσιάζουν αρκετά άνηση φωτοκαταλυτική συμπεριφορά αποικοδόμησης βενζολίου.



Σχήμα 12. Δεδομένα χρονικού διαστήματος για φωτοκαταλυτική αποικοδόμηση βενζολίου σε αέρια φάση πάνω στα δείγματα εμπορικών νανοσωματιδίων P25, CeO₂ (NPs) και των παρασκευασμένων νανοσωληνών CeO₂ (NTs). Πηγή [31]

Κεφάλαιο II: Χρησιμοποιούμενες Τεχνικές Παραγωγής

Παρακάτω, περιγράφονται αναλυτικά οι τεχνικές (μηχανήματα) που χρησιμοποιήθηκαν για την εκπόνηση της διπλωματικής άσκησης.

II.1 Freeze Drying

II.1.1 Γενικά

Η αύξηση του πληθυσμού των ανθρώπινων κοινωνιών έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ζήτησης για απαιτήσεις όπως τρόφιμα, ρούχα, στέγαση κλπ. Η αντιμετώπισή τους απαιτεί νέες βιομηχανικές μεθόδους αντί για παραδοσιακές. Η παραγωγή τροφίμων περιλαμβάνεται στην αρχή αυτή. Σήμερα, διεξάγονται διαφορετικές διαδικασίες σχετικά με τα ορυκτά, τα λαχανικά και τα ζωικά προϊόντα. Μερικά από αυτά είναι η παστερίωση, η αποστείρωση, η συντήρηση κλπ. Κάθε ένα από αυτά χρησιμοποιείται για έναν συγκεκριμένο σκοπό. Κατά τη διάρκεια αυτών των διαδικασιών, εμφανίζονται φυσικές, χημικές και βιολογικές μεταβολές. Επηρεάζουν την ποιότητα των τροφίμων (χρώμα, γεύση, όγκος).

Η ξήρανση είναι ο πιο συνηθισμένος τρόπος να αυξηθεί η διάρκεια ζωής των προϊόντων διατροφής για να διευκολυνθεί η συντήρηση. Εν τω μεταξύ, η τεχνολογία μικροκυμάτων πέτυχε σημαντική θέση μεταξύ άλλων μεθόδων στη βιομηχανία τροφίμων. Όχι μόνο αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται στη

βιομηχανία τροφίμων, αλλά και στη φαρμακευτική βιομηχανία και τις ιατρικές επιστήμες, για την απομάκρυνση νερού από υδατικά διαλύματα και τη διατήρηση του αίματος, των οστών και του δέρματος.

Στη συμβατική μέθοδο για την ξήρανση των τροφίμων, αυτά θερμαίνονται, συνήθως με τη ροή θερμού αέρα, για να εξατμιστεί η υγρασία τους. Επίσης, η θέρμανση μπορεί να γίνει με άλλες μεθόδους, από την άμεση ηλιακή ακτινοβολία έως τη χρήση ενέργειας μικροκυμάτων. Στη μέθοδο λυοφιλοποίησης, η αφαίρεση της περιεκτικότητας σε υγρασία του υλικού γίνεται με εξάχνωση μορίων νερού με εσωτερική θέρμανση μετά από κατάψυξη του υλικού και δημιουργώντας κενό. Σε σύγκριση με τις συμβατικές μεθόδους, προκαλεί μικρές μη αναστρέψιμες αλλαγές στα τρόφιμα και έτσι διατηρεί την ποιότητα του προϊόντος σε εξαιρετικό επίπεδο. Η χαμηλή θερμοκρασία σε αυτή τη μέθοδο βοηθά να σταματήσουν οι περισσότερες βιολογικές αντιδράσεις και ως εκ τούτου είναι κατάλληλη για την αφυδάτωση ευαίσθητου στη θερμότητα υλικού όπως τα βιολογικά προϊόντα. Ωστόσο, αυτή η μέθοδος είναι ακριβή. Συνεπώς, οι ερευνητές προσπαθούν να βρουν τη βέλτιστη μέθοδο με έναν συνδυασμό διαφορετικών μεθόδων.

Η ξήρανση (ή αφυδάτωση) απομακρύνει την περιεκτικότητα σε υγρασία από ένα υλικό. Αυτό το φαινόμενο, που απαιτεί αλλαγή στο νερό του υλικού, απαιτεί πολλή ενέργεια. Στην παραδοσιακή μέθοδο, η απαιτούμενη ενέργεια πρέπει να μεταφερθεί από το αποξηραμένο στρώμα, το οποίο έχει τη χαμηλή θερμική αγωγιμότητα. Αυτό σημαίνει ότι χρειάζεται πολύς χρόνος. [34]

II.1.2 Η διαδικασία του freeze-drying

Η λυοφιλοποίηση είναι η αφαίρεση πάγου ή άλλων κατεψυγμένων διαλυτών από ένα υλικό μέσω της διαδικασίας εξάχνωσης και της απομάκρυνσης δεσμευμένων μορίων ύδατος μέσω της διαδικασίας εκρόφησης.

Η λυοφιλοποίηση και η ξήρανση με ψύξη είναι όροι που χρησιμοποιούνται εναλλακτικά ανάλογα με τη βιομηχανία και τη θέση όπου λαμβάνει χώρα η ξήρανση. Η ελεγχόμενη ξήρανση με ψύξη διατηρεί τη θερμοκρασία του προϊόντος αρκετά χαμηλή κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, ώστε να αποφευχθούν αλλαγές στην εμφάνιση και στα χαρακτηριστικά του ξηρού προϊόντος. Είναι μια εξαιρετική μέθοδος για τη διατήρηση μιας ευρείας ποικιλίας θερμικά ευαίσθητων υλικών όπως οι πρωτεΐνες, τα μικρόβια, τα φαρμακευτικά προϊόντα, οι ιστοί και το πλάσμα.

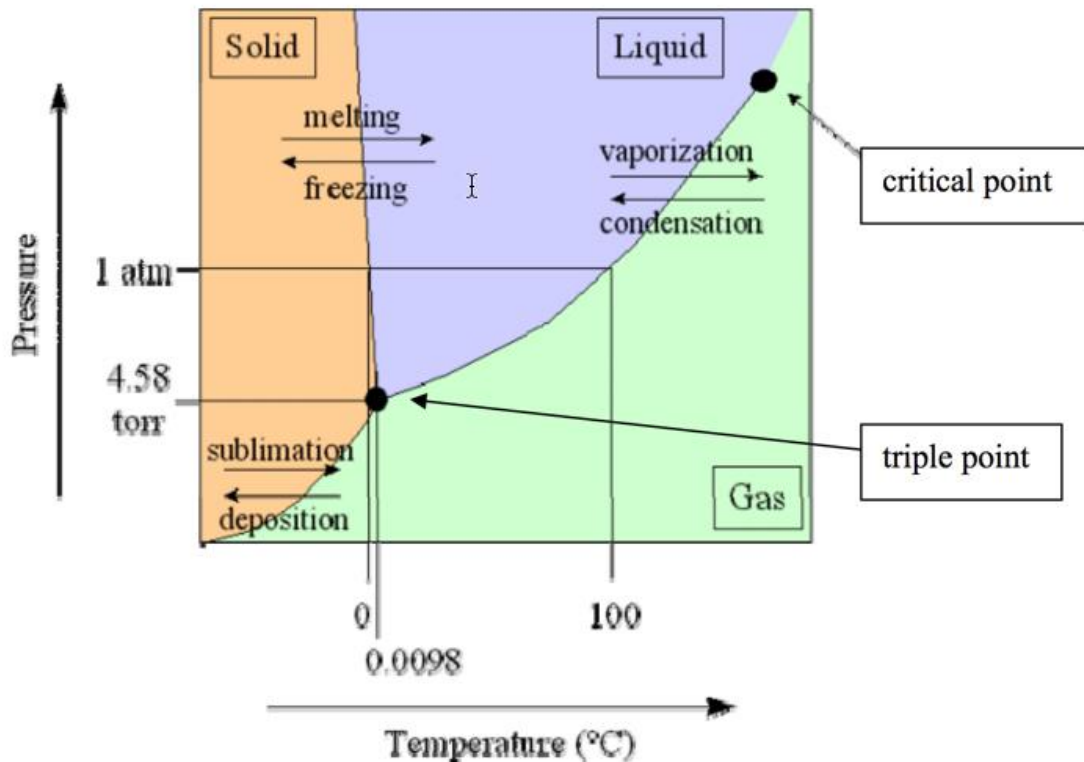
II.1.2.1 Εξάχνωση

Η εξάχνωση γίνεται όταν ένα στερεό (πάγος) αλλάζει απευθείας σε ατμό χωρίς πρώτα να περάσει από μια υγρή φάση (νερό). Η σωστή κατανόηση της έννοιας της εξάχνωσης είναι ένα βασικό δομικό στοιχείο για την απόκτηση γνώσης της ψύξης. Όπως φαίνεται παρακάτω στο διάγραμμα φάσης για το νερό, απαιτούνται χαμηλές πιέσεις για την εξάχνωση. Η εξάχνωση είναι μια αλλαγή φάσης και η θερμική ενέργεια πρέπει να προστεθεί στο κατεψυγμένο προϊόν για να συμβεί.

Η εξάχνωση στη διαδικασία ξήρανσης με ψύξη μπορεί να περιγραφεί απλά ως εξής:

- FREEZE (ψύξη) - Το προϊόν είναι εντελώς κατεψυγμένο, συνήθως σε φιαλίδιο, φιάλη ή δίσκο.

- VACUUM (κενό) - Το προϊόν τοποθετείται έπειτα σε βαθύ κενό, πολύ κάτω από το τριπλό σημείο του νερού.
- DRY (ξήρανση) - Στη συνέχεια προστίθεται ενέργεια θερμότητας στο προϊόν που οδηγεί τον πάγο στην εξάχνωση.



Σχήμα 13. Διάγραμμα φάσεων του νερού. Πηγή [35]

Τα βήματα που απαιτούνται για την λυοφιλοποίηση ενός προϊόντος σε μία ασυνεχή διαδικασία μπορούν να συνοψισθούν ως εξής:

- Προεπεξεργασία / Σύνθεση
- Φόρτωση / εμπορευματοκιβώτιο (χύμα, δοχεία, φιαλίδια)
- Κατάψυξη (θερμική επεξεργασία) σε ατμοσφαιρική πίεση
- Πρωτογενής ξήρανση (Εξάχνωση) υπό κενό
- Δευτερογενής ξήρανση (εκρόφηση) υπό κενό
- Συμπλήρωση και απόφραξη (για προϊόν σε φιαλίδια) κάτω από μερικό κενό
- Απομάκρυνση αποξηραμένου προϊόντος από το μηχάνημα

Εκτός από την παροχή εκτεταμένης διάρκειας αποθήκευσης, η επιτυχής ξήρανση με κατάψυξη θα πρέπει να αποφέρει ένα προϊόν που έχει σύντομο χρόνο ανασύστασης με αποδεκτά επίπεδα ισχύος. Η διαδικασία πρέπει να είναι επαναληπτική με καλά καθορισμένες παραμέτρους θερμοκρασίας, πίεσης και χρόνου για κάθε βήμα. Τα οπτικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά του ξηρού προϊόντος είναι επίσης σημαντικά για πολλές εφαρμογές.

II.1.2.2 Εξοπλισμός

Τα κύρια συστατικά του εξοπλισμού είναι:

- Ψυκτικό σύστημα

- Σύστημα κενού
- Σύστημα ελέγχου
- Θάλαμος προϊόντων
- Συμπυκνωτής

Το σύστημα ψύξης ψύχει τον συμπυκνωτή (πάγου) που βρίσκεται μέσα στο μηχανήμα. Το σύστημα ψύξης μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την ψύξη στο θάλαμο προϊόντων.

Το σύστημα κενού αποτελείται από μια ξεχωριστή αντλία κενού συνδεδεμένη σε ένα αεροστεγές συμπυκνωτή και συνδεδεμένο θάλαμο προϊόντος.

Τα συστήματα ελέγχου ποικίλλουν ως προς την πολυπλοκότητα και συνήθως περιλαμβάνουν ικανότητα ανίχνευσης θερμοκρασίας και πίεσης. Οι προηγμένοι ελεγκτές θα επιτρέψουν τον προγραμματισμό μιας πλήρους «συνταγής» για την ξήρανση με κατάψυξη και θα περιλαμβάνουν επιλογές για την παρακολούθηση της εξέλιξης της διαδικασίας ξήρανσης με κατάψυξη. Η επιλογή ενός συστήματος ελέγχου εξαρτάται από την εφαρμογή και τη χρήση (δηλαδή εργαστήριο έναντι παραγωγής).

Οι θάλαμοι προϊόντων τυπικά είναι είτε ένας συλλέκτης με προσαρτημένες φιάλες είτε ένας μεγαλύτερος θάλαμος με ένα σύστημα ραφιών πάνω στο οποίο τοποθετείται το προϊόν.

Ο σκοπός του συμπυκνωτή είναι να προσελκύσει τους ατμούς που εξωθούνται από το προϊόν. Επειδή ο συμπυκνωτής διατηρείται σε χαμηλότερη ενεργειακή στάθμη σε σχέση με τον πάγο του προϊόντος, οι ατμοί συμπυκνώνονται και μετατρέπονται σε στερεή μορφή (πάγος) στον συμπυκνωτή. Ο εξαγνισμένος πάγος συσσωρεύεται στον συμπυκνωτή και αφαιρείται με το χέρι στο τέλος του κύκλου ξήρανσης με κατάψυξη (βήμα απόψυξης). Η απαιτούμενη θερμοκρασία συμπυκνωτή υπαγορεύεται από το σημείο πήξης και τη θερμοκρασία κατάρρευσης του προϊόντος. Το σύστημα ψύξης πρέπει να μπορεί να διατηρεί τη θερμοκρασία του συμπυκνωτή αισθητά κάτω από τη θερμοκρασία του προϊόντος.

Ο συμπυκνωτής μπορεί να τοποθετηθεί μέσα στο θάλαμο προϊόντος (εσωτερικός συμπυκνωτής) ή σε ξεχωριστό θάλαμο (εξωτερικός συμπυκνωτής) συνδεδεμένος στο θάλαμο του προϊόντος με θύρα ατμού.

Τα μηχανήματα freeze-drying πολλαπλών εξαρτημάτων βασίζονται σε συνθήκες περιβάλλοντος για να παρέχουν τη θερμότητα εξάχνωσης στο προϊόν. Αυτή η εισροή θερμότητας δεν τήκει το προϊόν επειδή αποβάλλεται ισοδύναμη ποσότητα θερμότητας με εξάτμιση του διαλύτη. Οι προηγμένοι freeze-dryers μπορούν να παράσχουν μια πηγή θερμότητας για τον έλεγχο / επιτάχυνση της διαδικασίας ξήρανσης και μπορούν επίσης να χρησιμοποιήσουν το σύστημα ψύξης για να επιτρέψουν την κατάψυξη του προϊόντος μέσα στη μονάδα. Μπορούν επίσης να ταξινομηθούν ανεπίσημα από τον τύπο του θαλάμου προϊόντος: (1) ξηραντές πολλαπλών αποβλήτων όπου το προϊόν είναι συνήθως προ-κατεψυγμένο & σε φιάλες (2) ξηραντές όπου το προϊόν τοποθετείται σε δίσκο ή απευθείας σε ράφι (3) Μονάδες συνδυασμού με δύο επιλογές ξήρανσης.



Σχήμα 14. Τύποι λυοφιλοποιητών. Πηγή [35]

Μπορούν επίσης να ομαδοποιηθούν ανάλογα με το μέγεθος και τη χρήση τους: (1) εργαστηριακές μονάδες για την έρευνα και την ανάπτυξη (2) για την ανάπτυξη και την κλιμάκωση της διαδικασίας και (3) μεγαλύτερες μονάδες μεγέθους παραγωγής. Πρέπει να σημειωθεί ότι εκτός από τις εργασίες κλιμάκωσης της διαδικασίας, οι freeze-dryers πιλοτικού μεγέθους χρησιμοποιούνται συχνά για την Ε&Α των προϊόντων καθώς και για εφαρμογές παραγωγής μικρού όγκου.



Σχήμα 15. Άλλοι τύποι λυοφιλοποιητών. Πηγή [35]

Η επιλογή ενός λυοφιλοποιητή εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του προϊόντος καθώς και από πολλές άλλες μεταβλητές που βασίζονται στην εφαρμογή, συμπεριλαμβανομένου του δοχείου που θα στεγνώνει το προϊόν, της περιοχής του στο ράφι ή του αριθμού των θυρίδων που απαιτούνται για την ποσότητα που πρόκειται να αποξηρανθεί σε κάθε παρτίδα, τον όγκο του πάγου που πρέπει να συμπυκνωθεί και αν υπάρχουν κάποιοι οργανικοί διαλύτες. Ο τύπος και το σχήμα του προϊόντος που αποξηραίνεται και η τελική του χρήση πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψη.

II.1.2.3 Συσκευασίες προϊόντων και συστήματα περισυλλογής

Πρέπει να επιλέγεται ένα κατάλληλο σύστημα δοχείων για το προϊόν. Οι πιο συνηθισμένοι περιέκτες προϊόντων είναι φιάλες, φιαλίδια και δίσκοι. Εάν

είναι δυνατόν, συνιστάται η επιλογή ενός δοχείου που διατηρεί το μέγιστο πάχος του προϊόντος σε λιγότερο από 3/4"(2 cm). Ειδικά δοχεία από Gore-Tex® & Tyvek® είναι επίσης διαθέσιμα για συγκεκριμένες εφαρμογές όπου η μόλυνση του προϊόντος είναι ανησυχητική.

Οι δίσκοι προϊόντων με αφαιρούμενο πυθμένα είναι διαθέσιμοι για διεργασίες με φιαλίδια. Ο δίσκος φορτώνεται με φιαλίδια, τοποθετείται σε ένα ράφι στον λυοφιλοποιητή και μετά το κάτω μέρος του δίσκου ολισθαίνει. Αυτό επιτρέπει στα φιαλίδια να κáθονται απευθείας στο ράφι και αυξάνει τη μεταφορά θερμότητας στο προϊόν.

II.1.2.4 Φυσικές ιδιότητες υλικών και σύνθεση

Η κατανόηση των φυσικών ιδιοτήτων των υλικών που έχουν υποστεί λυοφιλοποίηση είναι βασικό στοιχείο στην ανάπτυξη μιας επιτυχημένης διαδικασίας λυοφιλοποίησης. Αν και μερικά προϊόντα είναι απλά κρυσταλλικά υλικά, η μεγάλη πλειοψηφία των προϊόντων που λυοφιλοποιούνται είναι άμορφα και σχηματίζουν υαλώδεις καταστάσεις όταν είναι κατεψυγμένα.

Η επεξεργασία και η ανάπτυξη του σκευάσματος είναι σημαντικά βήματα που συχνά λαμβάνονται για να γίνει ένα προϊόν έτοιμο για λυοφιλοποίηση και χρησιμοποιήσιμο για την ειδική εφαρμογή του. Η επιλογή των εκδόχων που προστίθενται σε ένα σκεύασμα μπορεί να επηρεάσει σοβαρά τα θερμικά χαρακτηριστικά του προϊόντος και την ικανότητά του να ξηραθεί με ψύξη σε εύλογο χρονικό διάστημα.

Η λυοφιλοποίηση σε ράφια απαιτεί το σχεδιασμό μιας διαδικασίας εργασίας ή ενός κύκλου που μερικές φορές αναφέρεται ως "συνταγή". Τυπικά, υπάρχουν πολλαπλά στάδια για την ψύξη και την ξήρανση του προϊόντος. Οι μεμονωμένες ρυθμίσεις θερμοκρασίας, πίεσης και ώρας πρέπει να καθοριστούν για κάθε βήμα.

Κάθε συγκεκριμένο προϊόν ή σύνθεση που λυοφιλοποιείται απαιτεί την ανάπτυξη μίας διαδικασίας ξήρανσης με ψύξη που βασίζεται στα μοναδικά χαρακτηριστικά του προϊόντος, στην ποσότητα του προϊόντος και στον περιέκτη που χρησιμοποιείται. Δεν υπάρχει καθολική "ασφαλής" συνταγή που θα λειτουργεί με κάθε προϊόν.

II.1.2.5 Ψύξη

Είναι εξαιρετικά σημαντικό το δείγμα να είναι πλήρως κατεψυγμένο πριν ο θάλαμος δημιουργήσει κενό και ξεκινήσει η διαδικασία της ξήρανσης. Το μη-παγωμένο προϊόν μπορεί να εκταθεί εκτός του δοχείου όταν τοποθετηθεί κάτω από κενό.

Με τους απλούς λυοφιλοποιητές πολλαπλής ψύξης, το προϊόν τοποθετείται σε φιαλίδιο ή φιάλη ανάλογα με την ποσότητα και κατόπιν καταψύχεται σε ξεχωριστό κομμάτι εξοπλισμού. Οι επιλογές περιλαμβάνουν τυποποιημένους εργαστηριακούς καταψύκτες, λουτρά κελύφους και άμεση εμβάπτιση σε υγρό άζωτο.

Η ψύξη του κελύφους περιλαμβάνει την περιστροφή μιας φιάλης που περιέχει το δείγμα σε λουτρό ψύξης, έτσι ώστε το δείγμα να παγώσει στα τοιχώματα της φιάλης. Αυτή η μέθοδος κατάψυξης μεγιστοποιεί την επιφάνεια του προϊόντος και ελαχιστοποιεί το πάχος του. Είναι καλύτερο να μην παγώσει

ένα μεγάλο μπλοκ δείγματος στον πυθμένα μιας φιάλης επειδή το δείγμα θα είναι πάρα πολύ παχύ για αποτελεσματική απομάκρυνση νερού. Επίσης, η φιάλη μπορεί να σπάσει λόγω της άνισης καταπόνησης.

Οι πιο προηγμένοι λυοφιλιωποιητές με ράφια έχουν ενσωματωμένη ικανότητα ψύξης στο ράφι του προϊόντος. Το προϊόν είτε φορτώνεται εκ των προτέρων σε καλούπια τα οποία στη συνέχεια μεταφέρονται στο ράφι είτε φορτώνεται σε χύδην μορφή απευθείας σε δίσκο προϊόντος. Επιτρέπουν, επίσης, τον ακριβή έλεγχο των ρυθμών ψύξης που επηρεάζουν τα ποσοστά ψύξης του προϊόντος και το μέγεθος των κρυστάλλων. Μεγάλοι κρύσταλλοι πάγου βελτιώνουν την ταχύτητα της διαδικασίας λόγω των μεγαλύτερων οδών ατμού που απομένουν πίσω στο ξηρό τμήμα του προϊόντος, καθώς οι κρύσταλλοι εξαλείφονται.

Οι βραδύτεροι ρυθμοί ψύξης στο ράφι δεν δίνουν απαραίτητα μεγαλύτερους κρυστάλλους πάγου λόγω των επιπτώσεων της υπέρψυξης. Όταν το υπερψυγμένο υγρό τελικά καταψύχεται, συμβαίνει εξαιρετικά γρήγορα με αποτέλεσμα να σχηματίζονται μικρότεροι κρύσταλλοι πάγου. Σε ένα περιβάλλον καθαρού δωματίου με πολύ λίγα σωματίδια για πυρήνωση πάγου, υπάρχει μια σημαντικά μεγαλύτερη ποσότητα υπέρψυξης.

Ορισμένα βιολογικά προϊόντα δεν μπορούν να ανεχθούν μεγάλους κρυστάλλους πάγου και πρέπει να λυοφιλιωποιηθούν με μικρότερα μεγέθη κρυστάλλων πάγου.

II.1.2.6 Ευτηκτική / Θερμοκρασία Μετάπτωσης

Ο προσδιορισμός της κρίσιμης θερμοκρασίας κατάρρευσης ενός προϊόντος είναι ένα σημαντικό βήμα στην καθιέρωση και βελτιστοποίηση μιας διαδικασίας λυοφιλοποίησης. Αυτή η κρίσιμη θερμοκρασία καθορίζει τη μέγιστη θερμοκρασία που μπορεί να αντέξει το προϊόν κατά την αρχική ξήρανση χωρίς να λιώσει ή να καταρρεύσει. Θερμική ανάλυση (Διαφορική θερμιδομετρία σάρωσης και μικροσκοπία ξηρής ψύξης) και ανάλυση διηλεκτρικής αντοχής, είναι κοινές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό αυτής της κρίσιμης θερμοκρασίας του προϊόντος.

Τα κατεψυγμένα προϊόντα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως κρυσταλλικά ή άμορφα γυαλιά σε δομή. Τα κρυσταλλικά προϊόντα έχουν ένα καλά καθορισμένο "ευτηκτικό" σημείο κατάψυξης / τήξης που είναι η θερμοκρασία κατάρρευσης. Τα άμορφα προϊόντα έχουν μια αντίστοιχη θερμοκρασία "υαλώδους μετάπτωσης" και είναι πολύ δυσκολότερο να παγώσουν ξηρά. Η θερμοκρασία μεταπτώσεως των άμορφων προϊόντων είναι τυπικά μερικών βαθμών θερμότερη από τη θερμοκρασία μετάπτωσης υάλου. Αν και τα περισσότερα υλικά που λυοφιλοποιούνται είναι στην πραγματικότητα άμορφα, ο όρος "ευτηκτικό" χρησιμοποιείται συχνά (λανθασμένα) για να περιγράψει το σημείο κατάψυξης / τήξης κάθε προϊόντος.

Ο οδηγός FDA των ΗΠΑ για επιθεωρήσεις λυοφιλοποίησης των παρεντερικών φαρμάκων δηλώνει ότι ο κατασκευαστής πρέπει να γνωρίζει το ευτηκτικό σημείο (κρίσιμη θερμοκρασία μετάπτωσης) του προϊόντος. Είναι καλή πρακτική να χαρακτηρίζεται η θερμοκρασία μετάπτωσης για όλα τα νέα ενέσιμα ή καταπινόμενα σκευάσματα φαρμάκου που πρόκειται να λυοφιλοποιηθούν.

Χωρίς να γνωρίζουμε την κρίσιμη θερμοκρασία του προϊόντος, απαιτείται μια προσέγγιση δοκιμής και σφάλματος για τον προσδιορισμό των κατάλληλων πρωτογενών θερμοκρασιών ξήρανσης. Ένας αργός συντηρητικός κύκλος με χαμηλές θερμοκρασίες και πιέσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί αρχικά. Στη συνέχεια, η θερμοκρασία και η πίεση μπορούν να αυξηθούν σε επόμενους κύκλους, μέχρι να εμφανιστούν στοιχεία κατάρρευσης ή τήξης - γεγονός που υποδεικνύει ότι το προϊόν ήταν πολύ ζεστό.



Σχήμα 16. Κατάρρευση σε προϊόν. Υπερέβηκε η κρίσιμη θερμοκρασία. Πηγή [35]

II.1.2.7 Ανόπτηση

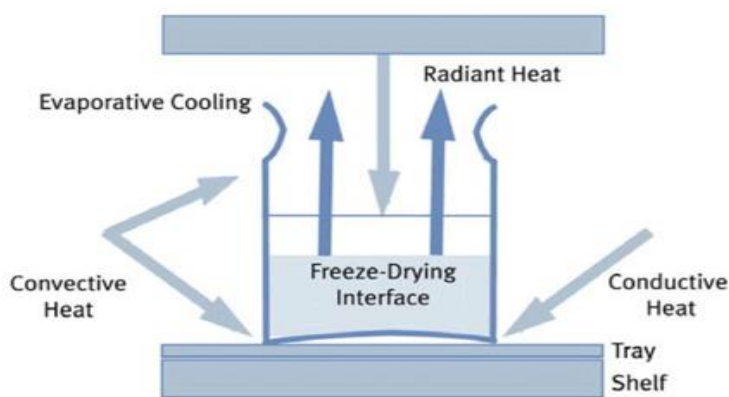
Ορισμένα άμορφα προϊόντα (όπως η μαννιτόλη ή η γλυκίνη) σχηματίζουν μετασταθές γυαλί με ατελή κρυστάλλωση όταν πρώτα καταψύχονται. Τα προϊόντα αυτά μπορούν να επωφεληθούν από μια διαδικασία θερμικής επεξεργασίας, η οποία καλείται επίσης ανόπτηση. Κατά τη διάρκεια της ανόπτησης, η θερμοκρασία του προϊόντος κυκλώνεται (για παράδειγμα: από -40°C έως -20°C για λίγες ώρες και στη συνέχεια πίσω στους -40°C) για να επιτευχθεί πληρέστερη κρυστάλλωση. Η ανόπτηση έχει το πρόσθετο πλεονέκτημα της μεγαλύτερης ανάπτυξης κρυστάλλου και των αντίστοιχων μικρότερων χρόνων ξήρανσης.

II.1.2.8 Ξήρανση

Η ξήρανση με ψύξη είναι στην πραγματικότητα διαδικασία δύο μερών που αποτελείται από πρωτογενή ξήρανση και δευτερογενή ξήρανση. Ο όγκος του νερού που αφαιρείται από το προϊόν κατά την ξήρανση με ψύξη είναι μέσω εξάχνωσης όλων των ελεύθερων κρυστάλλων πάγου κατά τη διάρκεια του κύριου βήματος ξήρανσης. Οι οργανικοί διαλύτες απομακρύνονται επίσης κατά την αρχική ξήρανση. Η πρωτογενής ξήρανση (εξάχνωση) είναι μια αργή διαδικασία που διεξάγεται σε ψυχρότερες θερμοκρασίες, με ασφάλεια κάτω από την κρίσιμη θερμοκρασία κατάρρευσης του προϊόντος. Η εξάχνωση απαιτεί ενέργεια θερμότητας για να οδηγήσει τη διαδικασία αλλαγής φάσης από στερεό σε αέριο. Και οι τρεις μέθοδοι μεταφοράς θερμότητας - αγωγή, μεταφορά και ακτινοβολία, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ξήρανση με ψύξη ενός προϊόντος. Σε έναν απλό ξηραντήρα πολλαπλών χρήσεων, η

θερμότητα μεταφέρεται στη φιάλη / προϊόν κυρίως μέσω μεταφοράς ακτινοβολίας από το περιβάλλον. Με ελάχιστο έλεγχο της ροής θερμότητας στο προϊόν, είναι πιο δύσκολο να ελεγχθεί η διαδικασία. Όταν κανείς εργάζεται με προϊόντα σε χαμηλές θερμοκρασίες μεταπτώσεως, μπορεί να χρειαστεί να τυλίξει ή να μονώσει τη φιάλη για να επιβραδύνει τη μεταφορά θερμότητας και να αποφύγει την κατάρρευση.

Σε ένα ψυκτικό ξηραντήριο, το μεγαλύτερο μέρος της θερμότητας μεταφέρεται στο προϊόν μέσω αγωγιμότητας και είναι σημαντικό να μεγιστοποιηθεί η επιφάνεια επαφής του προϊόντος / δοχείου / δίσκου με το ράφι. Ωστόσο, οι επιπτώσεις της ακτινοβολίας και της μεταφοράς πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη για την ομοιομορφία του προϊόντος και τους σκοπούς ελέγχου της διαδικασίας. Η ακτινοβολούμενη θερμότητα από τα εσωτερικά τοιχώματα του θαλάμου προϊόντος θα προκαλέσει την ξηρότητα του προϊόντος / φιαλιδίων στην περίμετρο του ραφιού πιο γρήγορα από το προϊόν στο κέντρο του (που είναι γνωστό στην ξήρανση με ψύξη ως το "αποτέλεσμα άκρου"). Για τον λόγο αυτό, οι ξηραντές ψύξης που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή είναι σχεδιασμένοι με μεταλλικές πόρτες και μικρές θυρίδες θέασης.



Σχήμα 17. Μεταφορά θερμότητας στους λυοφιλοποιητές με ράφια. Πηγή [35]

Η πρωτογενής ξήρανση είναι μια διαδικασία από την κορυφή προς τα κάτω με ένα καλά καθορισμένο μέτωπο εξάχνωσης που κινείται μέσω του προϊόντος καθώς στεγνώνει. Πάνω από την επιφάνεια διεπαφής πάγου το προϊόν είναι ξηρό ενώ κάτω από τη διεπαφή είναι προϊόν με κρυστάλλους πάγου που παραμένουν ακόμα για να εξωθούνται. Στο τέλος της πρωτογενούς ξήρανσης όταν όλοι οι ελεύθεροι κρυστάλλοι πάγου έχουν υποστεί εξαγωγή, το προϊόν φαίνεται να έχει ξηραθεί. Ωστόσο, η περιεκτικότητα σε υγρασία μπορεί να βρίσκεται ακόμη στο εύρος 5-10% λόγω της παρουσίας "απορροφημένων" μορίων νερού συνδεδεμένων με το προϊόν.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, κάθε κατεψυγμένο προϊόν έχει μοναδική κρίσιμη θερμοκρασία. Είναι απαραίτητο να διατηρείται η θερμοκρασία του προϊόντος με ασφάλεια κάτω από αυτή την κρίσιμη θερμοκρασία κατά την αρχική ξήρανση, για να αποφεύγεται η κατάρρευση. Η θερμοκρασία του προϊόντος εξαρτάται από την τάση ατμών στη διεπαφή πάγου και με τη σειρά του, αυτή η τάση ατμών εξαρτάται τόσο από την ταχύτητα μεταφοράς θερμότητας στο προϊόν (που ελέγχεται με τη ρύθμιση της θερμοκρασίας του στο ράφι) όσο και από το σημείο ρύθμισης της στάθμης κενού του συστήματος.

Μόλις αναγνωριστεί μια στοχευμένη θερμοκρασία του προϊόντος (τυπικά μερικών βαθμών ψυχρότερη από την κρίσιμη θερμοκρασία), οι μόνες δύο μεταβλητές που αφήνονται να καθοριστούν / ελεγχθούν είναι η θερμοκρασία του ραφιού και το επίπεδο κενού συστήματος. Κατά την αρχική ξήρανση, η πίεση του συστήματος και η θερμοκρασία του ραφιού ρυθμίζονται και ελέγχονται σε συνδυασμό για να αποδώσουν την κατάλληλη θερμοκρασία προϊόντος.

Μια συνιστώμενη προσέγγιση είναι να ρυθμιστεί πρώτα η πίεση του συστήματος χρησιμοποιώντας την τάση ατμών. Η θερμοκρασία του προϊόντος παρακολουθείται χρησιμοποιώντας θερμοστοιχεία και στη συνέχεια το σημείο ρύθμισης της θερμοκρασίας στο ράφι αυξάνεται βραδέως μέχρις ότου το προϊόν φθάσει στην επιθυμητή θερμοκρασία. Όταν επιτυγχάνεται η θερμοκρασία του προϊόντος-στόχου, η θερμοκρασία του ραφιού διατηρείται σταθερή για την ισορροπία της πρωτογενούς ξήρανσης. Ορισμένα προϊόντα με υψηλή αντίσταση στη ροή ατμού στο ξηρό τμήμα του, μπορεί να απαιτούν τη μείωση της θερμοκρασίας στο ράφι προς το τέλος της πρωτογενούς ξήρανσης για να διατηρηθεί η θερμοκρασία του προϊόντος στο στόχο του και να αποφευχθεί η κατάρρευση.

Η χρήση της τάσης ατμών του πάγου είναι ένας επιστημονικός τρόπος για τον προσδιορισμό μιας κατάλληλης πίεσης για την ξήρανση με ψύξη. Μια γενική κατευθυντήρια γραμμή είναι η επιλογή μιας πίεσης συστήματος που είναι 20% έως 30% της πίεσης ατμών πάγου στη θερμοκρασία του στοχευμένου προϊόντος. Όταν το σημείο ρύθμισης της στάθμης κενού είναι βαθύτερο από την πίεση ατμών του πάγου στην τρέχουσα θερμοκρασία του προϊόντος, μπορεί να γίνει εξάχνωση. Τυπικά, τα επίπεδα κενού για λυοφιλοποίηση είναι μεταξύ 50mTorr και 300mTorr, με 100mTorr έως 200mTorr να είναι το πιο κοινό εύρος. Με τις παραμέτρους θερμοκρασίας και πίεσης που τίθενται, η αρχική ξήρανση συνεχίζεται για αρκετό χρονικό διάστημα που επαρκεί για να εξωθούνται όλοι οι πάγοι κρυστάλλοι.[43]

II.1.2.9 Βελτιστοποίηση του κύκλου εργασιών

Εκτός από το σχεδιασμό μιας συνταγής που ξηραίνει με επιτυχία ένα προϊόν, είναι επίσης εξαιρετικά πολύτιμο να βελτιστοποιηθεί (συντομεύσει) το μήκος του κύκλου, ειδικά εάν υπάρχει πιθανότητα για επανάληψη της διαδικασίας ή κλιμάκωση για παραγωγή. Η λυοφιλοποίηση μπορεί να είναι μια διαδικασία πολλών ημερών. Ο χρόνος κύκλου μπορεί συχνά να μειωθεί ουσιαστικά με την διερεύνηση διαφόρων παραγόντων:

- Ψύξη και ανόπτηση: Μεγιστοποίηση του μεγέθους κρυστάλλων και κρυστάλλωση για την αύξηση των ποσοστών ξήρανσης.
- Πάχος του προϊόντος: Τα μόρια των υδρατμών εμφανίζουν αντίσταση καθώς εξέρχονται από το ξηρό τμήμα του προϊόντος. Τα λεπτότερα δείγματα αποδίδουν λιγότερη αντίσταση στη ροή ατμών και οδηγούν σε ταχύτερη ξήρανση.
- Κρίσιμη θερμοκρασία μετάπτωσης: Αυτή είναι η πιο σημαντική πληροφορία για τη βελτιστοποίηση του κύκλου. Η ικανότητα εκτέλεσης πρωτογενούς ξήρανσης σε υψηλότερες θερμοκρασίες προϊόντος μειώνει σημαντικά τον χρόνο ξήρανσης δημιουργώντας μια μεγαλύτερη διαφορά πίεσης μεταξύ της πίεσης ατμών πάνω από τον πάγο στο προϊόν και της πίεσης στον συμπυκνωτή. Κάθε αύξηση της θερμοκρασίας του

προϊόντος κατά 1°C μπορεί να μειώσει τον κύριο χρόνο ξήρανσης κατά 13%.

Η βελτιστοποίηση του κύκλου με πληροφορίες της θερμοκρασίας μεταπτώσεως απαιτεί μια επαναληπτική προσέγγιση για τη λήψη μετρήσεων, σε πραγματικό χρόνο, της θερμοκρασίας του προϊόντος κατά τη διάρκεια της πρωτογενούς ξήρανσης και, στη συνέχεια, πραγματοποίηση αντίστοιχων προσαρμογών στις ρυθμίσεις θερμοκρασίας του ραφίου.

II.2 Πορώδες και άλλες επιθυμητές ιδιότητες

Η στρατηγική της μηχανικής των οστών περιλαμβάνει τη χρήση πορωδών τρισδιάστατων (3D) ικριωμάτων που λειτουργούν ως προσωρινά υποστηρίγματα και παρέχουν ένα κατάλληλο περιβάλλον και αρχιτεκτονική για αναγέννηση και ανάπτυξη των οστών. Τα ικριώματα για μηχανική οστικών ιστών θα πρέπει να έχουν διασυνδεδεμένη πορώδη δομή και να είναι ιδιαίτερα πορώδη με κατάλληλο μέγεθος για να επιτρέπουν την προσκόλληση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και επίσης να εξασφαλίζουν τη διάχυση οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στα κύτταρα και την απομάκρυνση των αποβλήτων. Επιπλέον, ο ρυθμός αποικοδόμησης πρέπει να είναι παρόμοιος με τον σχηματισμό νέου ιστού και οι μηχανικές ιδιότητες πρέπει να ταιριάζουν με εκείνες του οστού. Με τις συμβατικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τη λήψη πορωδών ικριωμάτων, είναι δύσκολο να έχουμε ικανοποιητικό έλεγχο επί του μεγέθους των πόρων, της γεωμετρίας, της χωρικής κατανομής και της διασυνδεσιμότητας.

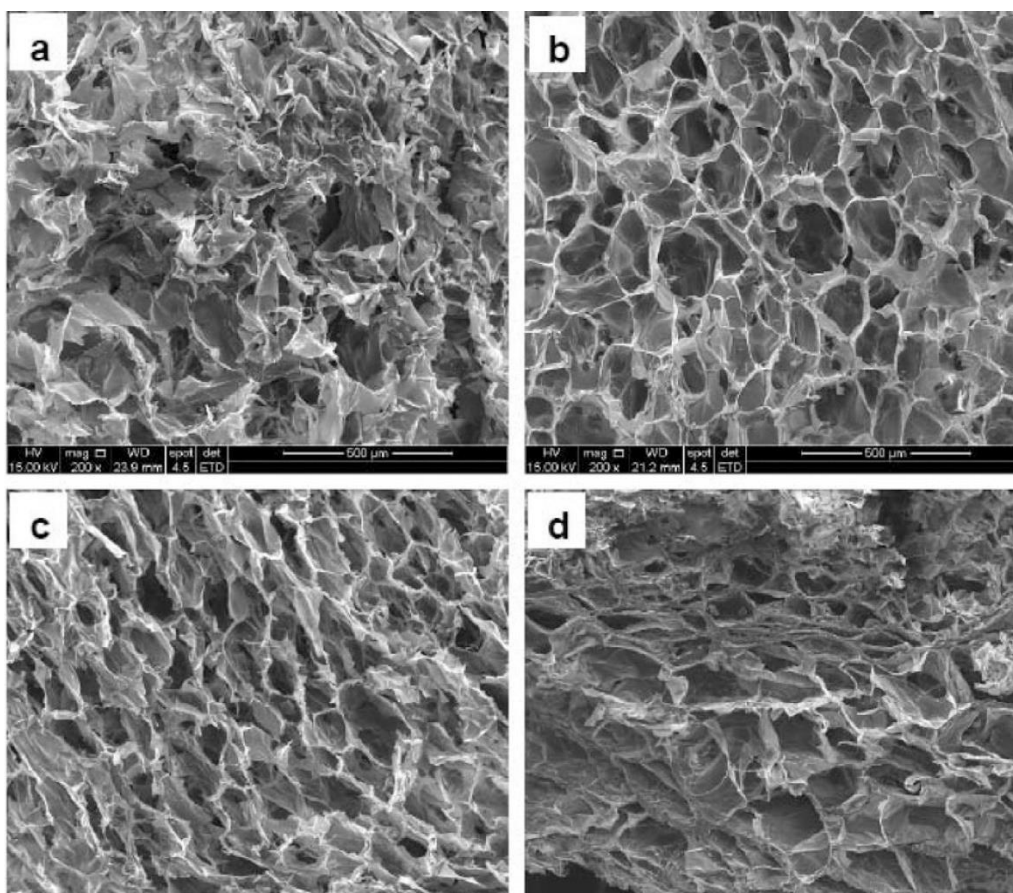
Ο ιστός των οστών αποτελείται από δύο βασικά μέρη: ένα συμπαγές κέλυφος που ονομάζεται φλοιώδες οστό και έναν πορώδη πυρήνα γνωστό ως σπογγώδες οστό. Το φλοιώδες οστό αποτελεί το εξωτερικό τοίχωμα όλων των οστών και, στον ανθρώπινο σκελετό του ενήλικα, αντιπροσωπεύει το 80% της σκελετικής μάζας. Αποτελείται από επαναλαμβανόμενες μονάδες οστεονίων και η πλειοψηφία τους ασβεστοποιείται (80 έως 90% του όγκου). Συνδέεται με μηχανικές ιδιότητες και, ως εκ τούτου, είναι υπεύθυνο για την υποστηρικτική και προστατευτική λειτουργία του σκελετού. Το υπόλοιπο 20% του οστού είναι σπογγώδες οστό, κατασκευασμένο από ένα διασυνδεδεμένο πλαίσιο δοκίδων όπου μόνο 15 έως 25% του όγκου ασβεστοποιείται και οι κενές θέσεις που συνήθως γεμίζονται με μυελό των οστών είναι η πηγή των αδιαφοροποίητων κυττάρων. Ο βαθμός πορώδους του σπογγώδους οστού έρχεται σε αντίθεση με την πυκνότερη δομή του φλοιώδους οστού που αρδεύεται από μια σειρά λεπτών διαύλων γεμισμένων με αιμοφόρα αγγεία. Οι εξωτερικές και εσωτερικές οστικές επιφάνειες καλύπτονται από τις περιόπτους και τις μεμβράνες ενδοστοιχίας, οι οποίες παίζουν σημαντικούς ρόλους στη διατροφή του οστικού ιστού και στην παροχή οστεοπαραγοντικών κυττάρων, τα οποία διαιρούνται με μίτωση και διαφοροποιούνται σε κύτταρα σχηματισμού οστών, οστεοβλάστες και οστεοκλάστες για σχηματισμό και επισκευή οστού. [36]

Η μηχανική των οστικών ιστών είναι ένα διεπιστημονικό πεδίο που εφαρμόζει τη γνώση της βιοϊατρικής, της βιολογίας, της μεταμόσχευσης κυττάρων και της επιστήμης των υλικών για τη δημιουργία νέων βιοϋλικών που θα αλληλεπιδρούν με βιολογικά συστήματα για να θεραπεύσουν, να ενισχύσουν και έτσι να αναγεννήσουν ιστούς βλάβης και να αποκαταστήσουν τη λειτουργία τους. την αντικατάστασή τους. Συνήθως, περιλαμβάνει τη χρήση

πορώδων ικριωμάτων 3D, τα οποία, μαζί με τα κύτταρα και τους βιοδραστικούς παράγοντες, παρέχουν δομική υποστήριξη για την εξάπλωση, τη μετανάστευση, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κυττάρων και τη δημιουργία νέων ιστών. Με αυτόν τον τρόπο, τα ικριώματα προκαλούν τις φυσικές διαδικασίες αναγέννησης και ανάπτυξης ιστών.

Τα συνθετικά πολυμερή μπορούν να ληφθούν υπό ελεγχόμενες συνθήκες και έτσι να έχουν μια προβλέψιμη ομοιομορφία από παρτίδα σε παρτίδα με αναπαραγωγίμες και ρυθμιζόμενες φυσικοχημικές ιδιότητες (π.χ. μηχανική συμπεριφορά και ρυθμό αποικοδόμησης). Τα συνθετικά πολυμερή επιτρέπουν την προσαρμογή του σχήματος, του πορώδους και του μεγέθους των πόρων και την ενσωμάτωση χημικών λειτουργικών ομάδων που βελτιώνουν την ανάπτυξη των ιστών [37]. Κανονικά, η αποικοδόμηση των συνθετικών πολυμερών πραγματοποιείται μέσω μιας διαδικασίας υδρόλυσης και, κατ'αυτόν τον τρόπο, δεν ποικίλλει μεταξύ των ξενιστών. Σε μερικές περιπτώσεις, τα συνθετικά πολυμερή συνδυάζονται με φυσικά πολυμερή για να βελτιώσουν την κυτταρική προσκόλληση λόγω της παρουσίας προσδεμάτων που μπορούν να δεσμευτούν σε υποδοχείς κυττάρων σε φυσικά πολυμερή.

Έχει διερευνηθεί μια ευρεία ποικιλία βιοϋλικών και τεχνικών κατασκευής για την παραγωγή ενός ικριώματος ικανού να αναγεννήσει το οστό. Κατά το σχεδιασμό ενός ιδανικού ικριώματος για τη μηχανική των οστικών ιστών, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη ορισμένα σημαντικά χαρακτηριστικά: (i) πρώτον, το ικριώμα πρέπει να είναι βιοσυμβατό. Θα πρέπει να έχει την ικανότητα να υποστηρίζει την προσκόλληση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων στην επιφάνεια και μέσω του ικριώματος, χωρίς καμία αρνητική επίδραση στον ιστό



Σχήμα 18. Πορώδες νανοσύνθετων ικριωμάτων χιτοζάνης/βιοπολυμερών. [38]

του ξενιστή, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη επούλωση ή να προκαλέσει απόρριψη από το σώμα. (ii) η υποκείμενη προϋπόθεση της μηχανικής οστικής των ιστών είναι να επιτρέπει την αντικατάσταση του εμφυτευμένου ικριώματος από την ECM (εξωκυτταρική μήτρα) με την πάροδο του χρόνου. Από αυτή την άποψη, τα ικριώματα πρέπει να είναι βιοαποικοδομήσιμα και κατά προτίμηση ικανά να αποικοδομούνται με παρόμοιο ρυθμό με αυτόν του σχηματισμού οστού. Τα υποπροϊόντα που προέρχονται από τη διαδικασία αποικοδόμησης πρέπει να είναι μη τοξικά και να απομακρύνονται από το σώμα χωρίς παρεμβολή σε άλλα όργανα. (iii) τα ικριώματα πρέπει να έχουν υψηλά διασυνδεδεμένο πορώδες για επιτυχή ανάπτυξη των οστών και αγγείωση. Σήμερα, αναγνωρίζεται ότι ένα ιεραρχικό πορώδες από μικρό έως νανοπορικό είναι επωφελές για την ανάπτυξη νέου οστικού ιστού. Ικριώματα με μέγεθος πόρων μεταξύ 200 και 350 μm αποκαλύφθηκαν ότι είναι βέλτιστα για την ανάπτυξη των οστών. [38]

Η ελάχιστη απαίτηση για μέγεθος πόρων θεωρείται ότι είναι $\sim 100 \mu\text{m}$ λόγω του μεγέθους των κυττάρων, των απαιτήσεων μετανάστευσης και της μεταφοράς. Ωστόσο, συνιστώνται μεγέθη πόρων $> 300 \mu\text{m}$, λόγω του αυξημένου σχηματισμού νέου οστού και του σχηματισμού τριχοειδών αγγείων. Λόγω της αγγείωσης, το μέγεθος πόρων έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την πρόοδο της οστεογένεσης. Οι μικροί πόροι ευνοούν τις υποξικές καταστάσεις και προκαλούν οστεοχονδρικό σχηματισμό πριν από την οστεογένεση, ενώ μεγάλοι πόροι, οι οποίοι είναι καλά αγγειοποιημένοι, οδηγούν σε άμεση οστεογένεση (χωρίς προηγούμενο σχηματισμό χόνδρου).

Αυτό επιτρέπει τη διήθηση κυττάρων και, στη συνέχεια, τον σχηματισμό ECM, καθώς και τη διάχυση θρεπτικών ουσιών και οξυγόνου και την απομάκρυνση των αποβλήτων. Η παρουσία μικρο και νάνο πορώδους διαδραματίζει θεμελιώδη ρόλο στην προσκόλληση των κυττάρων, στην βιομελλοποίηση και στην οστεοενσωμάτωση *in vivo*. (iv) ένα ιδανικό ικρίωμα οστού θα πρέπει να έχει μηχανικές ιδιότητες που να ταιριάζουν με τις ιδιότητες του οστού του ξενιστή και θα πρέπει να είναι αρκετά ισχυρές ώστε να επιτρέπουν τον χειρουργικό χειρισμό κατά τη διάρκεια της εμφύτευσης. Είναι σημαντικό ότι οι σκελετοί των οστών πρέπει να διατηρούν την ακεραιότητά τους από το χρόνο της εμφύτευσης μέχρι το τέλος της διαδικασίας αναδιαμόρφωσης. Ο ρυθμός επούλωσης αλλάζει σημαντικά με την ηλικία, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τον σχεδιασμό των ικριωμάτων. Τα κατάγματα από νεαρά άτομα συνήθως επουλώνονται σε περίπου έξι εβδομάδες και η μηχανική ακεραιότητα επιστρέφει ένα έτος μετά το κάταγμα. Ωστόσο, σε ηλικιωμένους, αυτή η αναγέννηση των οστών επιβραδύνεται. Περαιτέρω, είναι γνωστό ότι η ενίσχυση των μηχανικών ιδιοτήτων συμβαίνει συχνά σε βάρος των ιδιαίτερα διασυνδεδεμένων πορώδων ικριωμάτων. Ένα εμφυτευμένο ικρίωμα με καλό *in vitro* δυναμικό είναι πιθανό να αποτύχει εάν η ικανότητα αγγείωσης είναι ανεπαρκής. Έχοντας αυτό υπόψη, είναι σημαντικό να διατηρήσουμε μια ισορροπία μεταξύ των μηχανικών ιδιοτήτων και της πορώδους δομής κατά το σχεδιασμό ενός επιτυχημένου ικριώματος. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, πρέπει να ληφθούν υπόψη διάφορες πτυχές κατά το σχεδιασμό ενός ικριώματος για τη μηχανική των οστικών ιστών, δηλαδή του πορώδους σε διαφορετικές διαστάσεις ώστε να επιτραπεί η προσκόλληση και ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων, αλλά και η αγγείωση για επακόλουθη

ανάπτυξη οστού. Οι μηχανικές ιδιότητες είναι επίσης θεμελιώδεις για την παροχή επαρκούς μηχανικής υποστήριξης για την αποκατάσταση και αναγέννηση των οστών. [38]

Οι ανεπάρκειες των βιολογικά προερχόμενων οστικών μοσχευμάτων και η αυξανόμενη ζήτηση υλικών επιδιόρθωσης των οστών αποτελούν τις κύριες κινητήριες δυνάμεις για τη συνεχή αναζήτηση συνθετικών υποκατάστατων μοσχεύματος οστού. Εξατομικευμένες πορώδεις δομές μπορούν να κατασκευαστούν χρησιμοποιώντας τεχνικές κατασκευής προσθέτων. Το doping των υλικών φωσφορικού ασβεστίου με επιλεγμένες δόσεις άλλων στοιχείων ενισχύει τη βιολογική απόδοση των ανόργανων υλικών. Από την άλλη πλευρά, ο συνδυασμός των ανόργανων συστατικών με κατάλληλα βιοπολυμερή είναι μια πολύ ελπιδοφόρα στρατηγική για την απόκτηση πολυλειτουργικών υλικών οστικού μοσχεύματος.

Μέρος Δεύτερο

Κεφάλαιο III: Πειραματικό

III.1. Πειραματικές τεχνικές

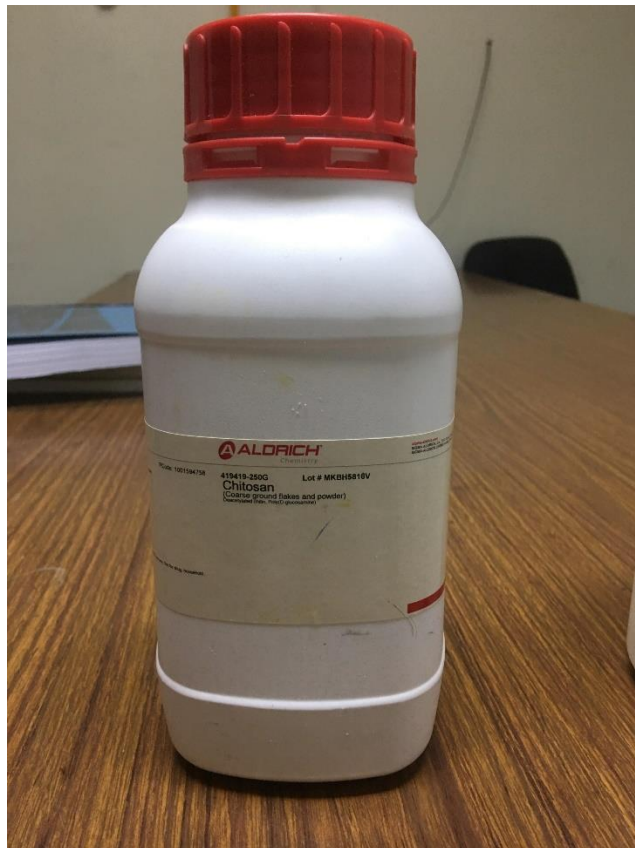
III.1.1 Μελετώμενο υλικό

Για την περάτωση των πειραματικών διαδικασιών, χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω αντιδραστήρια:

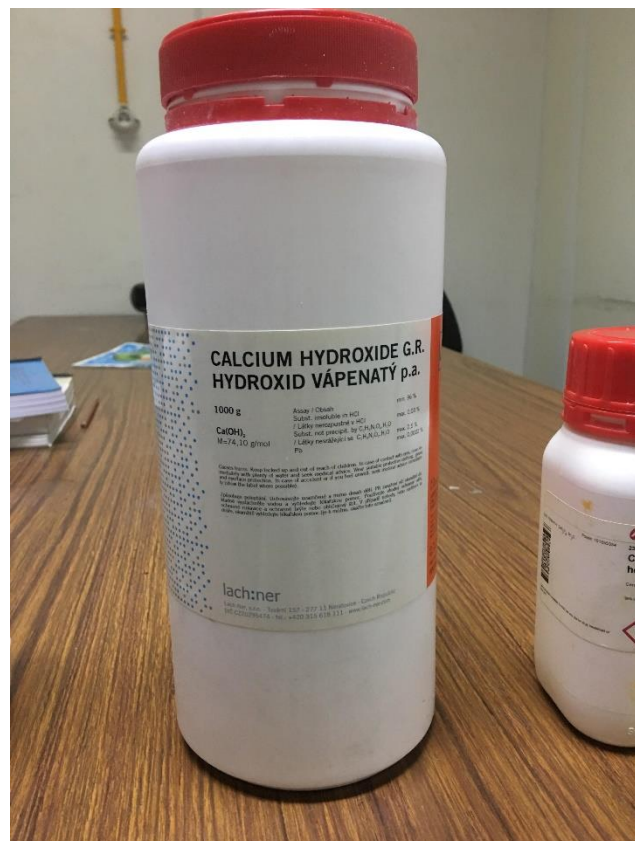
- Ορθοφωσφορικό Οξύ



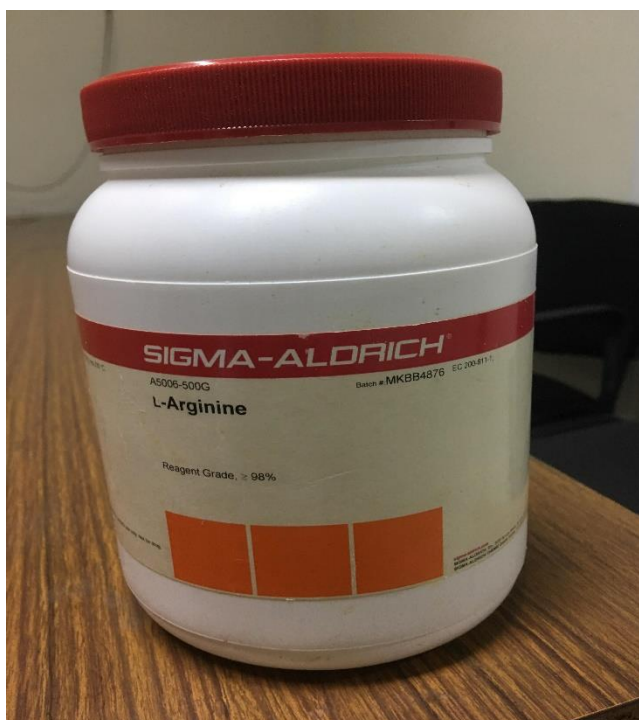
- Chitosan



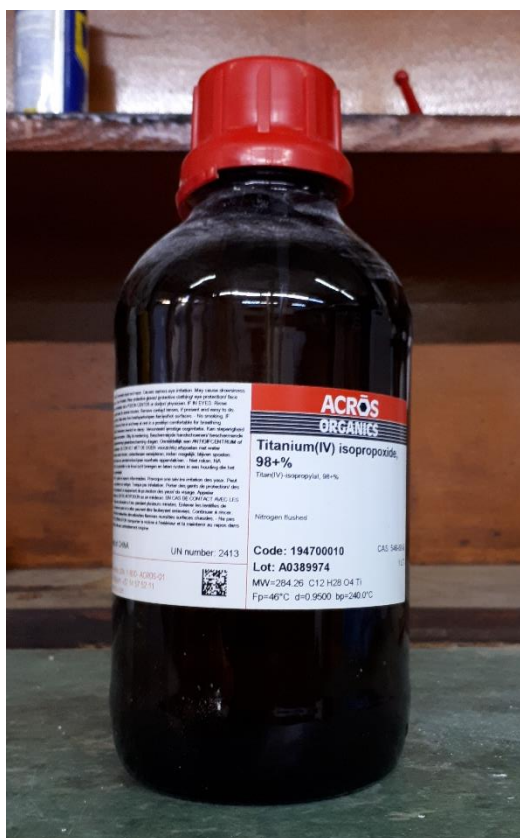
- Υδροξείδιο του Ασβεστίου



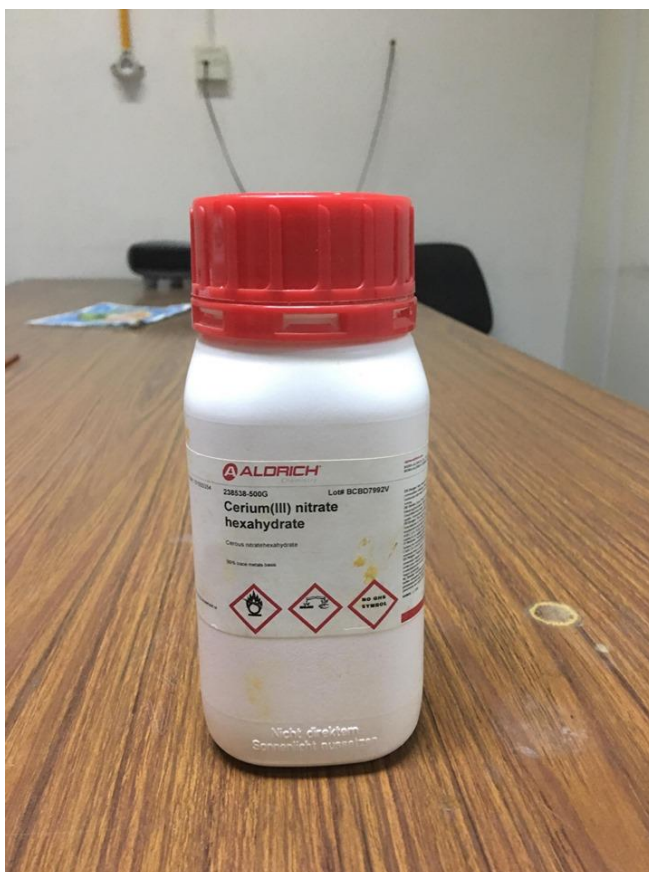
- L-Αργινίνη



- Ισοπροποξείδιο του Τιτανίου



- Ένυδρο Νιτρικό Δημήτριο



- Γλουταραλδεΐδη



Τα παραπάνω υλικά χρησιμοποιήθηκαν για τις παραγωγικές διαδικασίες που θα αναφερθούν στην συνέχεια, ώστε να δημιουργηθούν τα κατάλληλα ικρίωματα υδροξυαπατίτη.

Σκοπός της εργασίας, είναι η δημιουργία, η ανάπτυξη και η παρατήρηση ικρίωμάτων υδροξυαπατίτη με βιοπολυμερή και νανοκρυσταλλικά υλικά. Στη συνέχεια θα εκτιμηθεί και θα συζητηθούν οι διάφοροι παράγοντες οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στις τελικές ιδιότητες του υλικού.

III.1.2 Υπολογισμοί

III.1.2.1 Ποσότητες πρόδρομων για τη σύνθεση αιωρημάτων υδροξυαπατίτη

Πριν την παρασκευή των ικρίωμάτων υδροξυαπατίτη, γίνεται η παρασκευή των αντίστοιχων αιωρημάτων τους. Οι αναλογίες σύνθεσης των αιωρημάτων βασίζονται σε προηγούμενες έρευνες που πραγματοποιήθηκαν στο εργαστήριο Μεταλλογνωσίας της Σχολής Μηχανικών Μεταλλείων Μεταλλουργών, όπου η μοριακή αναλογία $Ca/P=10:6$, η αναλογία μάζας $Hap/Chit=70:30$, η στοιχειομετρική αναλογία $Ca^{2+}/L-αργινίνη=1:1$ και η συγκέντρωση διαλύματος ορθοφωσφορικού οξέος $H_3PO_4 = 0,06 M$.

Δηλαδή, στο τελικό συνολικό αιώρημα ισχύουν:

Ca^{2+} ($C1_{\tau}= 0.1 M$)

H_3PO_4 ($C2_{\tau}= 0.06 M$)

L-Arg ($C3_{\tau}= 0.1 M$)

Οι τρεις συνθήκες οι οποίες θα πρέπει πάντοτε να ικανοποιούνται, όταν τα βιοπολυμερή που επιλέγονται ως πρόσθετα είναι η χιτοζάνη και η L-Αργινίνη είναι:

Σ1: αναλογία μαζών $HAP/Chit = 70/30$

Σ2: $Ca/P = 10/6$

Σ3: $Ca^{2+} : L-arg = 1:1$

Με βάση τις παραπάνω απαιτούμενες συνθήκες και τα δεδομένα που έχουμε για τις συγκεντρώσεις των πρόδρομων στο τελικό αιώρημα, έχουμε:

Έστω 70 ml ο τελικός όγκος (V_{τ}), δηλ. $V_1 + V_2 + V_3 = 70 ml$.

Precursors:

$Ca(OH)_2$ ($n1, m1, V1, C1$), $M_{r1} = 74.1 g/mol$

H_3PO_4 (n_2 , m_2 , V_2 , C_2), $M_{r2} = 98 \text{ g/mol}$, $\rho_2 = 1.689 \text{ g/ml}$

L-Arginine (n_3 , m_3 , V_3 , C_3), $M_{r3} = 174.2 \text{ g/mol}$

$$n_1 = n_{\tau} = C_1 \tau \cdot V_{\tau} = 0.1 \text{ M} \cdot 0.07 \text{ L} = 0.007 \text{ mol}$$

$$m_1 = n_1 \cdot M_{r1} = 0.007 \text{ mol} \cdot 74.1 \text{ g/mol} = 0.5187 \text{ g}$$

$$\Sigma 2: n_1/n_2 = 10/6$$

$$n_2 = (6 \cdot n_1)/10 = (6 \cdot 0.007 \text{ mol})/10 = 0.0042 \text{ mol}$$

$$m_2 = n_2 \cdot M_{r2} = 0.0042 \text{ mol} \cdot 98 \text{ g/mol} = 0.4116 \text{ g}$$

$$V_{\text{καθαρόH}_3\text{PO}_4} = m_2/\rho_2 = (0.4116 \text{ g}) / (1.689 \text{ g/ml}) = 0.244 \text{ ml καθαρό H}_3\text{PO}_4$$

Άρα για το $V_{85\% \text{H}_3\text{PO}_4}$:

$$100 \rightarrow 85$$

$$V_{85\%} \rightarrow 0.244 \text{ ml}$$

$$V_{85\% \text{H}_3\text{PO}_4} = 0.287 \text{ ml}$$

$$\Sigma 3: n_3 = n_1 = 0.007 \text{ mol}$$

$$m_3 = n_3 \cdot M_{r3} = 0.007 \text{ mol} \cdot 174.2 \text{ g/mol} = 1.2194 \text{ g}$$

Επιλέχθηκε $V_2 = V_1$ και $V_3 = \frac{1}{2} \cdot V_1$ (αυθαίρετα)

$$\text{Άρα } V_1 + V_2 + V_3 = \left(\frac{5}{2}\right) \cdot V_1 = 70 \text{ ml.}$$

$$\text{Άρα } V_1 = 28 \text{ ml}, V_2 = 28 \text{ ml και } V_3 = 14 \text{ ml}$$

Επομένως για τα precursors, ισχύει (ώστε να διατηρηθούν τα $n_{1\tau}$, $n_{2\tau}$ και $n_{3\tau}$):

$$C_1 = n_1/V_1 = 0.007 \text{ mol} / 0.028 \text{ L} = 0.25 \text{ M}$$

$$C_2 = n_2/V_2 = 0.0042 \text{ mol} / 0.028 \text{ L} = 0.15 \text{ M}$$

$$C_3 = n_3/V_3 = 0.007 \text{ mol} / 0.014 \text{ L} = 0.5 \text{ M}$$

$\text{Ca}(\text{OH})_2$ (0.25 M) (0.5187 g σε 28 ml H_2O), $M_{r1} = 74.1 \text{ g/mol}$

H_3PO_4 (0.15 M) (0.287 ml H_3PO_4 σε 27.713 ml H_2O), $M_{r2} = 98 \text{ g/mol}$, $\rho_2 = 1.689 \text{ g/ml}$

L-Arginine (0.5 M) (1.2194 g σε 14 ml H_2O), $M_{r3} = 174.2 \text{ g/mol}$

Η ποσότητα της χιτοζάνης που διαλύεται στο 2ο precursor υπολογίζεται ως εξής:

$$\Sigma 1: m_{\text{HAP}}/m_{\text{Chit}} = 70/30$$

$$m_{\text{Chit}} = (30 \cdot m_{\text{HAP}})/70$$

$$\text{HAP: Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH}) \rightarrow n_{\text{HAP}} = n_{\text{Ca}}/5 = n_1/5 = 0.007 \text{ mol}/5 = 0.0014 \text{ mol}$$

$$M_{\text{rHAP}} = 502.31 \text{ g/mol}$$

$$m_{\text{HAP}} = n_{\text{HAP}} \cdot M_{\text{rHAP}} = 0.0014 \text{ mol} \cdot 502.31 \text{ g/mol} = 0.73234 \text{ g}$$

$$m_{\text{Chit}} = 0.3014 \text{ g}$$

III.1.2.2 Ποσότητες πρόσθετων στο αιώρημα υδροξυαπατίτη

Οι ποσότητες πρόσθετων στο αιώρημα υδροξυαπατίτη εισάγονται είτε στη μορφή σκόνης (διεργασίες 1, 2 και 3), είτε στη μορφή αιωρήματος (διεργασία 4).

- Στην περίπτωση που έχουμε προσθήκη των ουσιών TiO_2 ή CeO_2 σε μορφή σκόνης και οι ουσίες εισάγονται σε αναλογία μάζας (g) της προστιθέμενης ουσίας προς την ποσότητα της χιτοζάνης ίση με 2:1, τότε οι ποσότητες υπολογίζονται ως:

$$m_{\text{Chit}} = 0.3014 \text{ g}$$

$$m_{\text{TiO}_2} = m_{\text{CeO}_2} = 2 \cdot m_{\text{Chit}} = (2 \cdot 0.3014) \text{ g} = 0.6028 \text{ g}$$

- Στην περίπτωση που έχουμε προσθήκη της ουσίας CeO_2 σε μορφή σκόνης και η οποία εισάγεται σε ποσότητες (g) 1 %, 4.3 % και 10 % επί της μάζας του HAP στο τελικό αιώρημα (0.73234 g), οι ποσότητες υπολογίζονται ως:

Με βάση το $m_{\text{HAP}} = 0.73234 \text{ g} \approx 0.7 \text{ g}$, υπολογίζονται τα:

$$1 \% \cdot m_{\text{HAP}} = 0.007 \text{ g CeO}_2$$

$$4.3 \% \cdot m_{\text{HAP}} = 0.0301 \text{ g CeO}_2$$

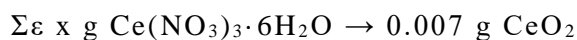
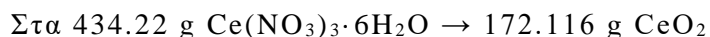
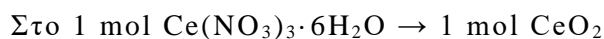
$$\text{και } 10 \% \cdot m_{\text{HAP}} = 0.07 \text{ g CeO}_2$$

- Στην περίπτωση που έχουμε προσθήκη της ουσίας CeO_2 σε μορφή αιωρήματος (διεργασία 4) και η οποία εισάγεται σε ποσότητες (g) 1 %, 4.3 % και 10 % επί της μάζας του HAP στο τελικό αιώρημα (0.73234 g), οι ποσότητες υπολογίζονται ως:

Για περιεκτικότητα δημητρίας 1 % επί της μάζας του HAP στο τελικό αιώρημα, έχουμε:

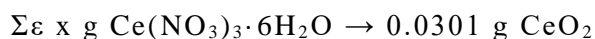
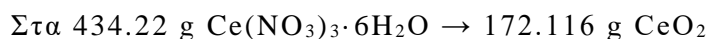
$$M_{\text{rCe(NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}} = 434.22 \text{ g/mol}$$

$$M_{r_{\text{CeO}_2}} = 172.116 \text{ g/mol}$$

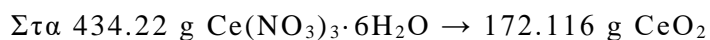


$$x = 0.0177 \text{ g Ce(NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$$

Αντίστοιχα, πραγματοποιούνται και οι υπολογισμοί για τις περιεκτικότητες CeO_2 4.3 % και 10 % επί της μάζας του HAP στο τελικό αιώρημα.



$$x = 0.0759 \text{ g Ce(NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$$



$$x = 0.1765 \text{ g Ce(NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$$

III.1.2.3 Υπολογισμοί για την παρασκευή νανοσύνθετου TiO_2 -Chit με τη μέθοδο sol-gel (διεργασία 1)

Σύμφωνα με έρευνα, κατά την οποία έγινε προσπάθεια επί-τόπου σύνθεσης νανοσύνθετου TiO_2 -Chit με τη μέθοδο sol-gel, τα καλύτερα αποτελέσματα παρουσίασε η αναλογία TiO_2 :Chit= 2:1 (v/v) και με Chit 1 g/L σε διάλυμα 2 wt % οξικού οξέος (acetic acid).[39]

Στο εργαστήριο έγινε απόπειρα να ακολουθηθεί αυτή η μέθοδος σύνθεσης με την ίδια αναλογία σύνθεσης των πρόδρομων στο αιώρημα. Ωστόσο, έναντι της ακετυλακετόνης, χρησιμοποιήθηκε μια άλλη κετόνη, συγκεκριμένα η ακετόνη, ενώ η χρήση της ισοπροπυλικής αλκοόλης (ή αλλιώς 2-προπανόλης) διατηρήθηκε.

Έχουμε τα πρόδρομα:

Titanium Isopropoxide (TTIP): $M_r = 284.23 \text{ g/mol}$, $\rho = 0.95 \text{ g/cm}^3$

2-propanol: $M_r = 60.1 \text{ g/mol}$, $\rho = 785 \text{ kg/m}^3$

Acetone: $M_r = 58.08 \text{ g/mol}$, $\rho = 790 \text{ kg/m}^3$

Αναμειγνύοντας τα παραπάνω πρόδρομα σύμφωνα με τη μοριακή αναλογία 1:4:0.7 και για $n_{\text{TTIP}} = 0.1 \text{ mol}$, προκύπτει ότι $n_{2\text{-prop}} = 0.4 \text{ mol}$ και $n_{\text{acetone}} = 0.07 \text{ mol}$.

Στη συνέχεια, κάνουμε τους υπολογισμούς:

$$V_{\text{TTIP}} = m_{\text{TTIP}} / \rho_{\text{TTIP}} = (n_{\text{TTIP}} \cdot M_{\text{rTTIP}}) / \rho_{\text{TTIP}} = 29.92 \text{ ml}$$

$$V_{2\text{-prop}} = m_{2\text{-prop}} / \rho_{2\text{-prop}} = (n_{2\text{-prop}} \cdot M_{\text{r}2\text{-prop}}) / \rho_{2\text{-prop}} = 30.62 \text{ ml}$$

$$V_{\text{acetone}} = m_{\text{acetone}} / \rho_{\text{acetone}} = (n_{\text{acetone}} \cdot M_{\text{racetone}}) / \rho_{\text{acetone}} = 5.15 \text{ ml}$$

$$V_{\text{συνολικού διαλύματος}} = V_{\text{TTIP}} + V_{2\text{-prop}} + V_{\text{acetone}} = 65.69 \text{ ml}$$

Στη συνέχεια, για τη σύνθεση του αιωρήματος χιτοζάνης, εφόσον ισχύει η αναλογία όγκων $\text{TiO}_2:\text{Chit} = 2:1$ (v/v), εάν υποθέσουμε μετατροπή 100% του TTIP σε TiO_2 , συμπεραίνουμε ότι ο όγκος του αιωρήματος της χιτοζάνης θα είναι $V_{\text{Chit}} = (65.69 \text{ ml}) / 2 = 32.85 \text{ ml}$. Επομένως, για τη σύνθεση 32.85 ml αιωρήματος χιτοζάνης, διαλύουμε ποσότητα 0.0329 g Chit σε 32.85 ml όγκο διαλύματος οξικού οξέος 2 wt %.

III.1.2.4 Υπολογισμοί για την παρασκευή διαλύματος γλουταραλδεϋδης (GA)

Η γλουταραλδεϋδη (glutaraldehyde-GA) προστέθηκε στα τελικά αιωρήματα ως οργανικός συνδέτης με κύριο στόχο την αύξηση του πορώδους στα τελικά ικρίωματα. Παρακάτω διατυπώνονται οι υπολογισμοί για την εύρεση της τελικής ποσότητας που θα παρθεί και διαλυθεί στα αιωρήματα.

$$C_{\text{GA}} = 5,6 \text{ M}$$

$$M_{\text{rGA}} = 100.12 \text{ g/mol}, \rho = 1.06 \text{ g/mol}$$

Η γλουταραλδεϋδη προστίθεται στα αιωρήματα σε ποσοστό 1.7 % του συνολικού περιεχομένου σε βιομόρια στο τελικό αιώρημα HAP.

Το συνολικό βάρος σε βιομόρια είναι:

$$0,3014 \text{ g Chitosan} + 1,2194 \text{ g L-Arg} = 1,5208 \text{ g}$$

$$m_{\text{GA}} = 1.7 \% \cdot m_{\text{βιομορίων}} = [(1,7 \cdot 1,5208) / 100] \text{ g} = 0,02585 \text{ g}$$

Αυτό είναι και το τελικό βάρος της γλουταραλδεϋδης που χρειάζεται. Όμως το διάλυμα που χρησιμοποιείται είναι αραιωμένο 50 % με σκοπό να φτάσει στο 1 % v/v.

Στα 1000 ml διαλύματος 50 % \rightarrow 5.6 M GA

$$m = n \cdot M_{\text{r}} = 5.6 \text{ mol} \cdot 100.12 \text{ g/mol} = 560.672 \text{ g GA στα } 1000 \text{ ml } 50\%$$

Στο 1 ml διαλύματος \rightarrow 0.560672g GA

Στο 1 ml διαλύματος προστίθενται 49 ml H_2O ώστε να φτάσει στο 1 % v/v.

Στα (1+49) ml \rightarrow 0.560672 g GA

Στο 1 ml \rightarrow 0.01121344g GA

Για να φτάσει το παραγόμενο αιώρημα την επιθυμητή ποσότητα GA ($m_{\text{GA}} = 0.02585 \text{ g}$):

Στο 1 ml διαλύματος → 0.01121344 g GA

Στα x ml διαλύματος → 0.02585 g GA

Άρα η τελική ποσότητα που θα ληφθεί για το μέγιστο αποτέλεσμα στα αιωρήματα είναι $x = 2.3$ ml.

III.1.3. Πειραματική διαδικασία

III.1.3.1 Παρασκευή κόνεων-αιωρημάτων πρόσθετων

III.1.3.1.1 Παρασκευή σύνθετου αιωρήματος TiO₂-Chitosan (διεργασία 1)

Για το διάλυμα 2 wt % οξικού οξέος σε νερό: βάζουμε σε ποτήρι ζέσεως 49 ml H₂O και 1 ml CH₃COOH. Στη συνέχεια, διαλύονται 0.0329g Chitosan σε 32.85 ml acetic acid solution 2 wt %. Ακολουθεί μηχανική ανάδευση (1 h, 6500 rpm) και έπειτα μαγνητική ανάδευση (1 h, 40 °C, 600 rpm). Για τη δημιουργία του διαλύματος ισοπροποξειδίου του τιτανίου (TTIP) θα παρασκευαστούν 65.69 ml διαλύματος TTIP: 2-propanol: acetone με μοριακή αναλογία 1:4:0.7. Για να επιτευχθεί, αναμιγνύονται 29.92 ml TTIP με 30.62 ml 2-propanol και 5,15 ml acetone με μαγνητική ανάδευση για 1 ώρα στις 600 rpm. Έπειτα, το αιώρημα Chitosan εισέρχεται στάγδην στο διάλυμα TTIP και πραγματοποιείται μαγνητική ανάδευση στα 900 rpm για 24 ώρες. Στη συνέχεια, καθώς επιδιώκουμε την αποβολή των τοξικών περιεχομένων του υλικού, το αιώρημα φυγοκεντρείται, πραγματοποιώντας 3 εκπλήσεις των 20 λεπτών έκαστη, με διαλύτη την αιθανόλη. Τέλος, ακολουθεί η ξήρανση του ιζήματος (2-3 h, 80 °C), η λυοφιλοποίηση; freeze (-55 °C, 3 h)- drying (-50 °C, 0.35 mbar, 24 h) και η λειοτρίβηση της σύνθετης σκόνης στο γουδί. Από αυτή τη σκόνη, ζυγίζουμε την κατάλληλη ποσότητα, όπως περιγράφεται στους υπολογισμούς (ενότητα III.1.2.2 και εισάγεται στο τελικό αιώρημα υδροξυαπατίτη).

III.1.3.1.2 Παρασκευή σκόνης TiO₂ (διεργασία 2)

Η παρασκευή της τιτανίας που χρησιμοποιήθηκε στις πειραματικές διαδικασίες, έγινε με τη μέθοδο της καταβύθισης σε διάλυμα υπερδιακλαδισμένης πολυαιθυλενιμίνης (Hyperbranched poly(ethylene) imine) – PEI, με μέσο μοριακό βάρος $M_r = 25,000$) 10 %. Συγκεκριμένα, για την δημιουργία του διαλύματος PEI 10 %, διαλύονται 10 g PEI μέσα σε 100 ml H₂O και στην συνέχεια πραγματοποιείται μηχανική ανάδευση του διαλύματος στη θερμοκρασία των 40 °C, με 600 rpm για μία ώρα. Για την καταβύθιση, σε 500 ml αιθανόλης διαλύονται 10 ml TTIP και προστίθεται σε αυτό στάγδην το προαναφερθέν διάλυμα PEI έως ότου το τελικό pH του αιωρήματος να φτάσει το 10 (η διαδικασία πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια μαγνητικής ανάδευσης χαμηλών στροφών). Το διάλυμα συνεχίζει να αναδεύεται στις 600 rpm για 24 ώρες. Στη συνέχεια, καθώς επιδιώκουμε την αποβολή των τοξικών περιεχομένων του υλικού, το αιώρημα φυγοκεντρείται, πραγματοποιώντας 3 εκπλήσεις των 20 λεπτών έκαστη, με διαλύτη την αιθανόλη. Έπειτα, ξηραίνεται στο πυριαντήριο για 24 ώρες, στη σταθερή θερμοκρασία των 60 °C και στη συνέχεια λυοφιλοποιείται: freeze (-55 °C, 3 h) drying (-50 °C, 0.35 mbar, 24 h) και η τελική σκόνη λειοτριβείται στο

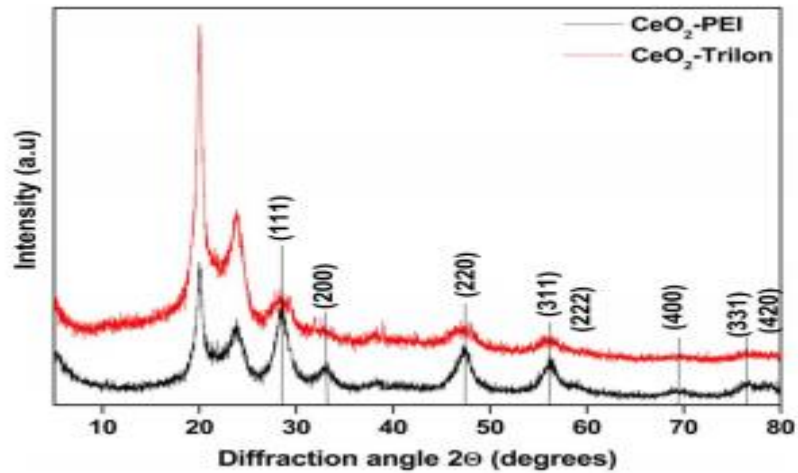
γουδί. Από αυτή τη σκόνη, ζυγίζουμε την κατάλληλη ποσότητα, όπως περιγράφεται στους υπολογισμούς (ενότητα III.1.2.2 και εισάγεται στο τελικό αιώρημα υδροξυαπατίτη).

Σαν παραλλαγή της διεργασίας 2, επαναλαμβάνεται η ίδια διεργασία, με τη διαφορά ότι μετά το τέλος της ξήρανσης του ιζήματος, η σκόνη ψήνεται για 4 ώρες, στη θερμοκρασία των 600 °C με ρυθμό ανόδου θερμοκρασίας 5 °C/min, με ροή αέρα. Με την παραλλαγή της διεργασίας 2, παρασκευάστηκε η σκόνη τιτανίας που εισήχθη στα αιωρήματα HAP των τελικών ικριωμάτων της συνταγής 3 (βλ. ενότητα III.1.3.3).

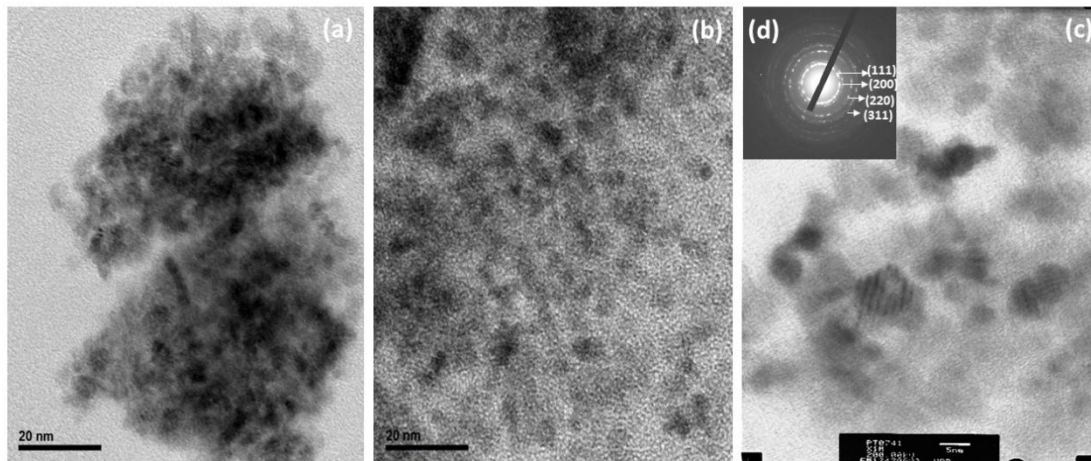
III.1.3.1.3 Παρασκευή σκόνης CeO₂ (διεργασία 3)

Αρχικά, παρασκευάζεται PEI 10 %, όπως περιγράφεται στην ενότητα III.1.3.1.2 για το αιώρημα τιτανίας. Σε 500ml H₂O διαλύονται 10 g Ce(NO₃)₃·6H₂O και προστίθεται στάγδην το διάλυμα PEI 10 % έως ότου το τελικό pH του αιωρήματος να ισούται με 9.9 (η διαδικασία πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια μαγνητικής ανάδευσης, χαμηλών στροφών). Μόλις το διάλυμα φτάσει την επιθυμητή τιμή pH, συνεχίζει να αναδεύεται για 24 ώρες στις 600 rpm. Στη συνέχεια, καθώς επιδιώκουμε την αποβολή των τοξικών περιεχομένων του υλικού, το αιώρημα φυγοκεντρείται, πραγματοποιώντας 3 εκπλήσεις των 20 λεπτών έκαστη, με διαλύτη το νερό. Έπειτα, το ίζημα στο freeze-drying; freeze (-55 °C, 3 h)- drying (-50 °C, 0.35 mbar, 24 h). Τέλος, η σκόνη ψήνεται για 2 ώρες στους 600 °C με ρυθμό ανόδου της θερμοκρασίας 2 °C/min, χωρίς ροή αέρα.

Η συγκεκριμένη συνταγή βασίστηκε σε παλαιότερη εργασία που είχε πραγματοποιηθεί στο εργαστήριο Μεταλλουργίας και ως αποτέλεσμα είχε την κρυστάλλωση της δημητρίας σε θερμοκρασία δωματίου, με πολύ καλή διασπορά.[40] Παρακάτω (σχήμα 21) παρουσιάζεται το σχετικό διάγραμμα XRD (κόκκινο) της σκόνης δημητρίας που παράχθηκε παρουσία πολυαιθυλενιμίνης, όπου παρατηρείται η έντονη κρυστάλλωση της δημητρίας. Οι έντονες κορυφές που εμφανίζονται κοντά στις $2\theta = 20^\circ$ οφείλονται στο πολυμερές PEI. Στη συνέχεια, παρουσιάζονται τρεις φωτογραφίες TEM (σχήμα 22), στις οποίες παρατηρούνται νανοκρύσταλλοι δημητρίας, όπως εξακριβώνεται μέσω της ανάλυσης SAED, με μέσο μέγεθος τα 5 nm. Τα σωματίδια αυτά της δημητρίας σχηματίζουν συσσωματώματα μέσου μεγέθους 20 nm.



Σχήμα 21. Διάγραμμα XRD σκόνης CeO_2 -PEI και CeO_2 -Trilon.[40]



Σχήμα 22. Εικόνες TEM νανοσωματιδίων CeO_2 -PEI.[40]

III.1.3.1.4 Παρασκευή Αιωρήματος CeO_2 (διεργασία 4)

Αρχικά, παρασκευάζεται διάλυμα Χιτοζάνης. Συγκεκριμένα, διαλύονται 2g Chitosan σε 500ml οξικό οξύ 1 %. Από αυτό το διάλυμα, λοιπόν, θα παρθούν 30 ml (περιεκτικότητας σε Χιτοζάνη 0.05 g) για την παρασκευή αιωρήματος δημητριάς, όπου η περιεκτικότητα σε CeO_2 θα είναι 4.3 % επί της μάζας του HAP. Λαμβάνουμε ποσότητα 0,0759g $Ce(NO_3)_3$ (τα τελικά γραμμάρια που προστίθενται μεταβάλλονται βάση των υπολογισμών που πραγματοποιήθηκαν στο παραπάνω κεφάλαιο III.1.2.2) η οποία αναδεύεται μέσα στην Χιτοζάνη. Στη συνέχεια προσθέτουμε υδατικό αιώρημα L-αργινίνης στάγδην έως να φτάσει το επιθυμητό pH (10). Βάσει των πειραματικών δοκιμών, παρατηρήθηκε ότι 2.5 g L-αργινίνης διαλυμένα σε 20 ml H_2O ήταν αρκετά ώστε να πραγματοποιηθεί πλήρως η αντίδραση σε 20 ml Χιτοζάνης. Τέλος, αφού το αιώρημα φτάσει στο επιθυμητό pH, συνεχίζει να αναδεύεται για 24 ώρες.

III.1.3.2 Παρασκευή Ικριωμάτων

III.1.3.2.1 Διαδικασία παρασκευής αιωρήματος HAP-Chit-L-arg

Για αιώρημα υδροξυαπατίτη τελικού όγκου 70 ml: Αρχικά, παρασκευάζουμε διάλυμα φωσφορικού οξέος – χιτοζάνης. Σε 27.71 ml νερού διαλύονται 0.29 ml H_3PO_4 και 0.3014 g Chitosan. Αναδεύεται μηχανικά για 30 λεπτά στις 8200 rpm και στη συνέχεια αναδεύεται μαγνητικά σε χαμηλές στροφές έως το πέρας της όλης πειραματικής διαδικασίας. Έπειτα, σε διαφορετικό ογκομετρικό δοχείο αναμειγνύονται 0.5182 g $Ca(OH)_2$ σε 28 ml νερό και αναδεύονται μαγνητικά σε μέγιστες στροφές. Στη συνέχεια, 1,2193 g L-arg (L-αργινίνης) διαλύονται σε 14 ml H_2O μέχρι η θερμοκρασία του διαλύματος να φτάσει τους 40 °C. Μόλις το αιώρημα φτάσει στην επιθυμητή θερμοκρασία, ρίχνονται, στάγδην και ταυτοχρόνως, τα προηγούμενα αιωρήματα Chitosan- H_3PO_4 και $Ca(OH)_2$, ενώ η μαγνητική ανάδευση συνεχίζεται και το pH του τελικού αιωρήματος ελέγχεται, ώστε να είναι περίπου ίσο με 10. Στη συνέχεια, προστίθενται οι κατάλληλες ποσότητες τιτανίας ή δημητρίας, σε μορφή σκόνης ή αιωρήματος αντίστοιχα. Τέλος, προστίθεται, αν χρειάζεται, η κατάλληλη ποσότητα γλουταραλδεϋδης (βλ. ενότητα III.1.2.4) και το αιώρημα αναδεύεται μαγνητικά 3 ώρες στις 700 rpm, ώστε να ομογενοποιηθεί.

III.1.3.2.2 Διαδικασία παρασκευής ικριωμάτων HAP-Chit-L-arg

Το παραπάνω τελικό αιώρημα θα φυγοκεντρηθεί ώστε να αποβληθούν τυχόν τοξικές ουσίες και μεγάλη περίσσεια υγρών. Πραγματοποιούνται εκπλήσεις των 15 λεπτών έκαστη στις 11.000 rpm, με διαλύτη το νερό (2 εκπλήσεις αν δεν έχει γίνει προσθήκη γλουταραλδεϋδης και 3 αν έχει γίνει, αντίστοιχα).

Το ίζημα διαχωρίζεται και μπαίνει σε ειδικά διαμορφωμένα καλούπια, από τα οποία αφαιρείται επιπλέον υγρασία με τη βοήθεια απορροφητικού διηθητικού χαρτιού. Τα καλούπια στη συνέχεια εισέρχονται στον λυοφιλοποιητή, όπου η κεραμική πάστα υφίσταται ψύξη για 3 ώρες στους -55 °C και εξάχνωση στους -50 °C και $P=0.35\text{mbar}$ για 24 ώρες, οπότε και λαμβάνουμε το τελικό ικρίωμα.

III.1.3.3 Παραγόμενα Δοκίμια

Ο σημαντικότερος παράγοντας σύγκρισης των αποτελεσμάτων είναι η TiO_2 (τιτανία) και η CeO_2 (δημητρία), καθώς και ο τρόπος προσθήκης και τα ποσοστά αυτών. Οι διαδικασίες που πραγματοποιήθηκαν για την παραγωγή αυτών των υλικών είναι, ως επί των πλείστων, ίδιες. Παρακάτω παρατίθενται τα χαρακτηριστικά των τελικών ικριωμάτων και οι διαφοροποιήσεις τους.

1. Ικρίωμα HAP με προσθήκη άψητης σκόνης νανοσπρόσθετου TiO_2 -Chitosan (διεργασία 1), η οποία προστέθηκε σε αναλογία μάζας της σύνθετης σκόνης προς τη μάζα της χιτοζάνης που περιέχεται στο τελικό αιώρημα HAP, ίση με 2:1.
2. Ικρίωμα HAP με προσθήκη άψητης σκόνης TiO_2 (διεργασία 2), η οποία προστέθηκε σε αναλογία μάζας της σκόνης τιτανίας προς τη μάζα της χιτοζάνης που περιέχεται στο τελικό αιώρημα HAP, ίση με 2:1.
3. Ικρίωμα HAP με προσθήκη ψημένης σκόνης TiO_2 (παραλλαγή διεργασίας 2), η οποία προστέθηκε σε αναλογία μάζας της σκόνης τιτανίας προς τη μάζα της χιτοζάνης που περιέχεται στο τελικό αιώρημα HAP, ίση με 2:1.

4. Ικρίωμα HAP με προσθήκη ψημένης σκόνης CeO₂ (διεργασία 3), η οποία προστέθηκε σε αναλογία μάζας της σκόνης δημητρίας προς τη μάζα της χιτοζάνης που περιέχεται στο τελικό αιώρημα HAP, ίση με 2:1.
5. Ικρίωμα HAP με προσθήκη ψημένης σκόνης CeO₂ (διεργασία 3), η οποία προστέθηκε σε ποσότητα 10 % επί της μάζας (g) του HAP στο τελικό αιώρημα.
6. Ικρίωμα HAP με προσθήκη αιωρήματος CeO₂ (διεργασία 4) περιεκτικότητας σε CeO₂ 1 % επί της μάζας (g) του HAP στο τελικό αιώρημα.
7. Ικρίωμα HAP με προσθήκη αιωρήματος CeO₂ (διεργασία 4) περιεκτικότητας σε CeO₂ 4.3 % επί της μάζας (g) του HAP στο τελικό αιώρημα.
8. Ικρίωμα HAP με προσθήκη ψημένης σκόνης CeO₂ (διεργασία 3), η οποία προστέθηκε σε ποσότητα 1 % επί της μάζας (g) του HAP στο τελικό αιώρημα. Επιπλέον προσθήκη γλουταραλδεϋδης.
9. Ικρίωμα HAP με προσθήκη αιωρήματος CeO₂ (διεργασία 4) περιεκτικότητας σε CeO₂ 1 % επί της μάζας (g) του HAP στο τελικό αιώρημα. Επιπλέον προσθήκη γλουταραλδεϋδης.
10. Ικρίωμα HAP με προσθήκη ψημένης σκόνης CeO₂ (διεργασία 3), η οποία προστέθηκε σε ποσότητα 4.3 % επί της μάζας (g) του HAP στο τελικό αιώρημα. Επιπλέον προσθήκη γλουταραλδεϋδης, ενώ δεν έγινε αφαίρεση υγρασία από την τελική πάστα.
11. Ικρίωμα HAP με προσθήκη αιωρήματος CeO₂ (διεργασία 4) περιεκτικότητας σε CeO₂ 4.3 % επί της μάζας (g) του HAP στο τελικό αιώρημα. Επιπλέον προσθήκη γλουταραλδεϋδης, ενώ δεν αφαιρέθηκε η υγρασία από την τελική πάστα.

III.2. Μελέτη Διαφόρων Παραγόντων

Ο υδροξυαπατίτης (HAp) - [Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂] είναι ένα κεραμικό ανόργανο φωσφορικό ασβέστιο που υπάρχει στο ανθρώπινο σώμα. Οι λειτουργικές ιδιότητες του HAp εξαρτώνται έντονα από τη μορφολογία τους, τη στοιχειομετρική αναλογία, την κρυσταλλικότητα και την κατανομή μεγέθους κρυστάλλων. Εν τούτοις, η απόκτηση της επιθυμητής μορφολογίας με τον έλεγχο των παραμέτρων σύνθεσης είναι δύσκολη και αποτελεί πρόκληση να επιτευχθεί η επιθυμητή μορφολογία με καλές ιδιότητες.

III.2.1.Θερμοκρασία

Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση βρέθηκε ότι ο υδροξυαπατίτης μπορεί να παρασκευασθεί με μία πληθώρα μεθόδων, ωστόσο, αυτές οι μέθοδοι παρέχουν συνήθως είτε υλικά με κρυστάλλους στη μικροκλίμακα, που δεν ταυτίζονται με τα μεγέθη σωματιδίων (νανοκλίμακα) που παράγονται στη φύση, είτε με ανώμαλα σχήματα κόκκων σε αντίθεση με τα λεπτά πλακίδια του φυσικού υδροξυαπατίτη, γεγονός που οδηγεί σε τελείως μη ελεγχόμενη βιολογική συμπεριφορά. Όλα αυτά οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι θα πρέπει να πραγματοποιείται συνεχής έλεγχος της θερμοκρασίας και του pH κατά τη διάρκεια της σύνθεσης υδροξυαπατίτη.

Καθώς η σύνθεση του άλατος του υδροξυαπατίτη είναι βιομιμητική, προσομοιάζει δηλαδή τις συνθήκες που επικρατούν εντός του ανθρωπίνου σώματος, το διάλυμα της αργινίνης είναι τοποθετημένο μέσα σε λουτρό ώστε η θερμοκρασία του να διατηρείται σταθερή στους 40 °C. Παράλληλα, αναδεύεται με μαγνητικό αναδευτήρα καθ' όλη τη διάρκεια της προσθήκης των αιωρημάτων ώστε το μίγμα να ομογενοποιείται. Η θερμοκρασία ελέγχεται μέσω θερμοστοιχείου.

III.2.2. Χρόνος

Οι χρόνοι που χρησιμοποιήθηκαν για τις μαγνητικές ή μηχανικές αναδεύσεις, τις φυγοκεντρήσεις, και τις λυοφιλοποιήσεις βασίστηκαν σε προηγούμενες πειραματικές έρευνες με βέλτιστα αποτελέσματα.

Οι χρόνοι των αναδεύσεων είναι μέγιστης σημασίας ώστε να πραγματοποιηθούν πλήρως οι χημικές αντιδράσεις και δεσμεύσεις, ώστε να παραχθούν τα επιθυμητά συσσωματώματα.

Στις φυγοκεντρήσεις, το χρονικό περιθώριο που χρησιμοποιήθηκε ήταν αρκετό ώστε να απομακρυνθεί το πλεονάζον νερό και/ή τυχόν τοξικά υπολείμματα.

Η συνταγή των λυοφιλοποιήσεων ήταν συγκεκριμένη, για την κατάλληλη ανάπτυξη κόκκων πάγου και την σωστή εξάχνωση.

Στην περίπτωση που δεν ακολουθηθούν οι προαναφερθέντες χρόνοι των διεργασιών από την βιβλιογραφία στην οποία βασίστηκαν αυτές οι πειραματικές δοκιμές, υπάρχουν αρκετοί κίνδυνοι (π.χ. να μην προλάβουν να σχηματιστούν κρύσταλλοι υδροξυαπατίτη).

III.2.3. Ποσοστό κατ' όγκο χρησιμοποιημένων υλικών

Οι κατάλληλες ποσότητες των χρησιμοποιηθέντων υλικών, είναι και αυτές που στο τέλος θα επιδώσουν τις επιθυμητές ιδιότητες, όπως το κατάλληλο πορώδες. Βασισμένοι σε παλαιότερες έρευνες, γνωρίζουμε ήδη τις επιθυμητές περιεκτικότητες των αντιδραστηρίων. Αυτό που δεν γνωρίζουμε, καθώς είναι υλικό το οποίο δεν έχει χρησιμοποιηθεί αρκετά στον τομέα των βιοδραστικών ικριωμάτων είναι το δημήτριο.

III.2.4. Ανθρώπινο Σφάλμα

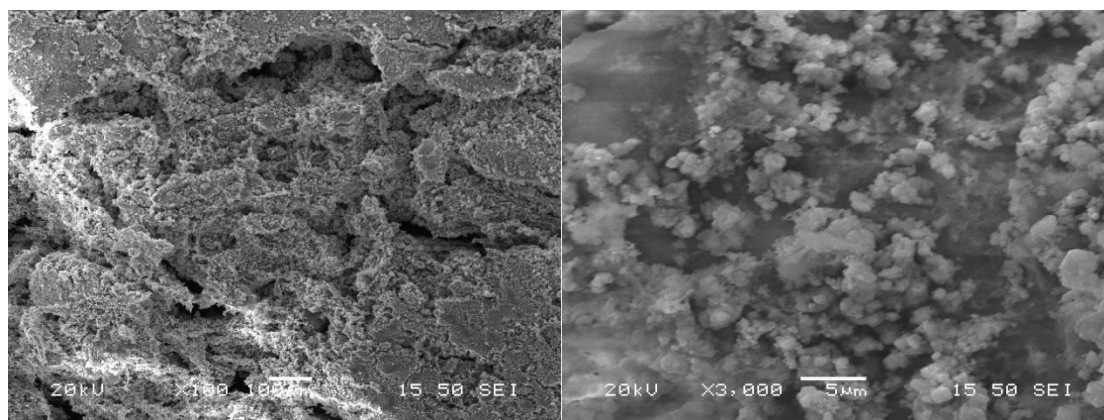
Κρίσιμο ρόλο στα αποτελέσματα των πειραματικών δοκιμών παίζει και ο ανθρώπινος παράγοντας. Από το λάθος ζύγισμα των πρωτογενών αντιδραστηρίων, έως τον λάθος χρόνο ανάδευσης των αιωρημάτων, η τελική δομή του παραγόμενου προϊόντος μπορεί να μεταβληθεί. Στην ενότητα VI θα γίνει προσπάθεια για τον εντοπισμό τυχόν σφαλμάτων που έγιναν κατά την πειραματική διαδικασία, με σκοπό τη λήψη καλύτερων μέτρων αλλά και την προφύλαξη σε μελλοντικές έρευνες.

Μέρος Τρίτο

Κεφάλαιο IV: Αποτελέσματα

IV.1 SEM

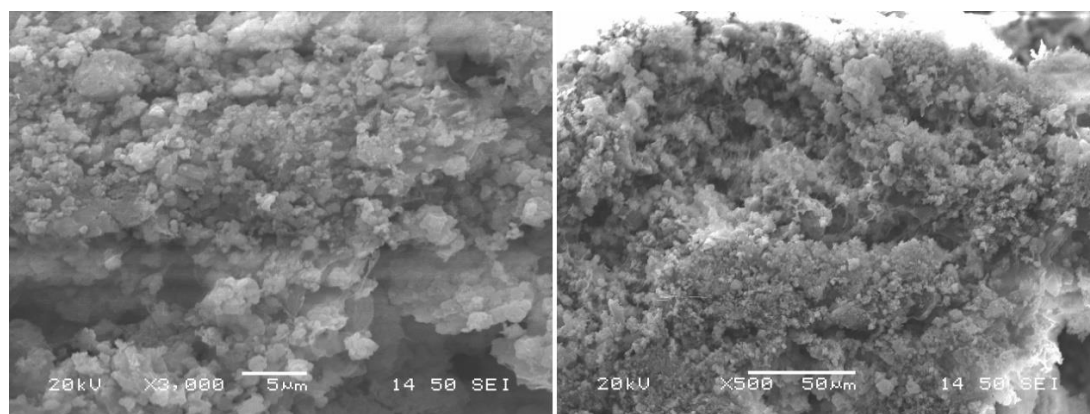
- 1) Ικρίωμα HAP με προσθήκη άψητης σκόνης νανοπρόσθετου TiO_2 -Chitosan (διεργασία 1), η οποία προστέθηκε σε αναλογία μάζας της σύνθετης σκόνης προς τη μάζα της χιτοζάνης που περιέχεται στο τελικό αιώρημα HAP, ίση με 2:1.



Σχήμα 23. Ικρίωμα υδροξυαπατίτη με άψητη σκόνη νανοπρόσθετου τιτανίας-χιτοζάνης.

Όπως παρατηρείται στο σχήμα 23, το ικρίωμα διαθέτει μία πολύ συμπαγή δομή, με απειροελάχιστο πορώδες. Στις λήψεις αυτές δεν παρατηρούνται σωματίδια τιτανίας, ωστόσο διακρίνονται συσσωματώματα κόκκων υδροξυαπατίτη μεγέθους 4 μm . Επισημαίνεται πως, όπως αναφέρθηκε και στο θεωρητικό σκέλος της εργασίας, το επιθυμητό πορώδες για βιοδραστικά ικρίωματα είναι 100-400 μm . Η παρούσα δομή δεν είναι καθόλου επιθυμητή. Το μέγεθος των πόρων είναι μόλις $\sim 50 \mu m$, πολύ μικρότερο από την επιθυμητή τιμή. Συμπεραίνεται πως το δείγμα δεν είναι επιτυχημένο, και επιχειρείται η επόμενη πειραματική δοκιμή με τις αναλογίες της δεύτερης συνταγής.

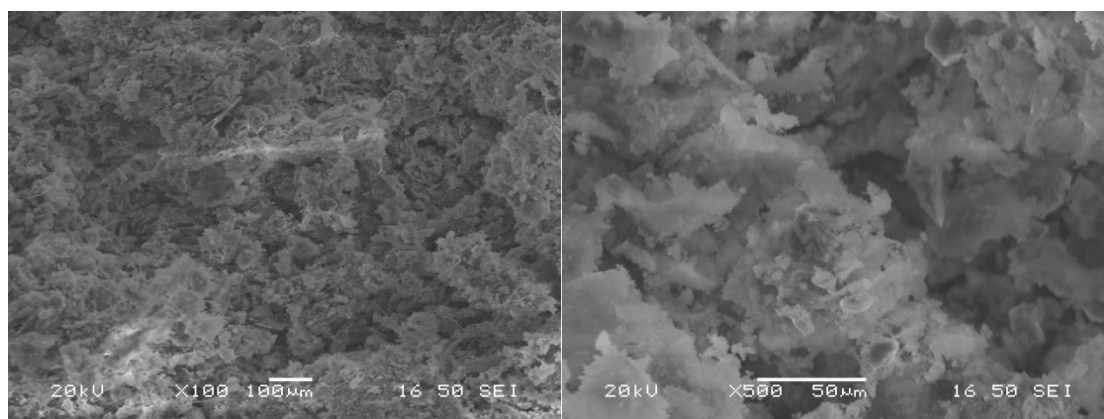
- 2) Ικρίωμα HAP με προσθήκη άψητης σκόνης TiO_2 (διεργασία 2), η οποία προστέθηκε σε αναλογία μάζας της σκόνης τιτανίας προς τη μάζα της χιτοζάνης που περιέχεται στο τελικό αιώρημα HAP, ίση με 2:1.



Σχήμα 24. Ικρίωμα υδροξυαπατίτη με άψητη σκόνη τιτανίας.

Όπως και το 1^ο δοκίμιο, και αυτό παρουσιάζει μια αρκετά συμπαγή μορφή (σχήμα 24). Δεν διακρίνεται πορώδες αλλά κοιλότητες. Παρατηρούνται κόκκοι και συσσωματώματα κόκκων υδροξυαπατίτη της τάξης των 4-6 μm . Η δομή είναι σχεδόν ίδια με αυτή του πρώτου δοκιμίου (σχήμα 23). Επίσης, η τιτανία, πιθανόν λόγω του ότι εισέρχεται στο αιώρημα άψητη, δεν έχει κρυσταλλωθεί. Στο επόμενο δοκίμιο επιλέγεται να προστεθεί ψημένη σκόνη τιτανίας.

- 3) Ικρίωμα HAP με προσθήκη ψημένης σκόνης TiO_2 (παραλλαγή διεργασίας 2), η οποία προστέθηκε σε αναλογία μάζας της σκόνης τιτανίας προς τη μάζα της χιτοζάνης που περιέχεται στο τελικό αιώρημα HAP, ίση με 2:1.

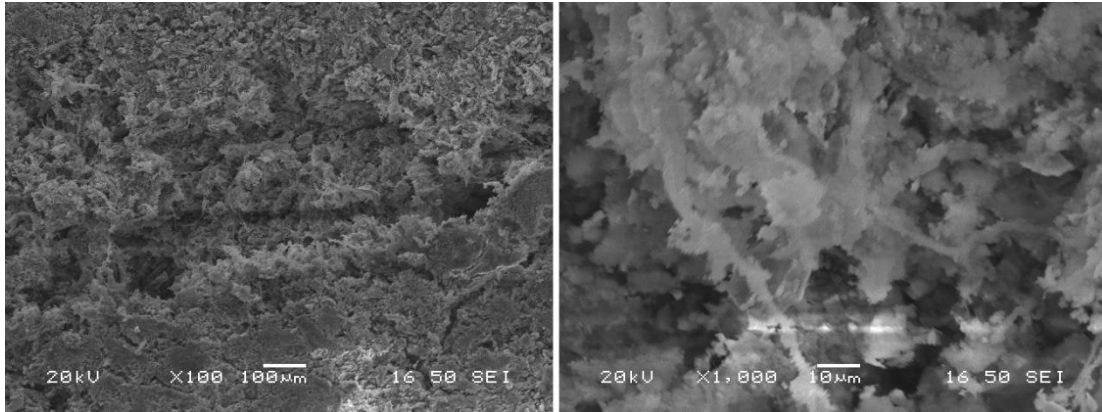


Σχήμα 25. Ικρίωμα υδροξυαπατίτη με ψημένη σκόνη τιτανίας.

Στο παρόν δοκίμιο (σχήμα 25), αρχίζει να σχηματίζεται κάποιο πορώδες, το οποίο απέχει πολύ ωστόσο από το επιθυμητό. Παρατηρείται επίσης διαφορετική μορφολογία των σωματιδίων του Υδροξυαπατίτη, συγκριτικά με τα δοκίμια 1 και 2.

Σε αυτό το σημείο, αποφασίστηκε η αλλαγή κατεύθυνσης. Τα αποτελέσματα με τις σκόνες τιτανίας δεν ήταν τόσο ικανοποιητικά, οπότε δοκιμάστηκε ένα σχετικά νέο στοιχείο στα βιοϊατρικά εμφυτεύματα, η δημητρία. Η δημητρία θα δοκιμαστεί να προστεθεί είτε με τη μορφή σκόνης, είτε ως αιώρημα. Παρουσιάζει το πλεονέκτημα ότι κάτω από τις συνθήκες που παρασκευάζεται είναι ήδη κρυσταλλωμένη στο κυβικό σύστημα, χωρίς να υπάρχει ανάγκη πύρωσης.

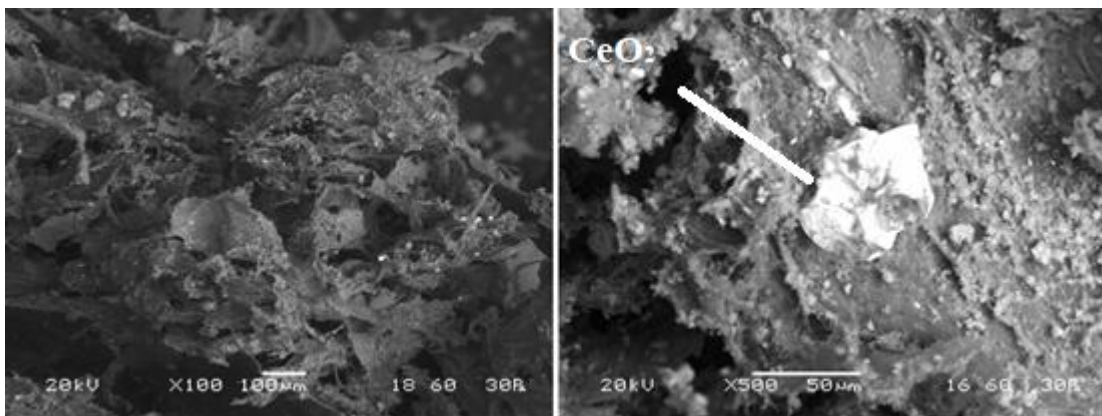
- 4) Ικρίωμα HAP με προσθήκη ψημένης σκόνης CeO_2 (διεργασία 3), η οποία προστέθηκε σε αναλογία μάζας της σκόνης δημητριάς προς τη μάζα της χιτοζάνης που περιέχεται στο τελικό αιώρημα HAP, ίση με 2:1.



Σχήμα 26. Ικρίωμα υδροξυαπατίτη με πρόσθετη δημητρία, η οποία προστέθηκε σε μορφή ψημένης σκόνης (αναλογία μάζας CeO_2 :Chit= 2:1).

Στο συγκεκριμένο δείγμα (σχήμα 26) παρατηρείται πορώδες πολύ μικρής τάξεως (~10 μm). Η επιφάνεια παρατήρησης φαίνεται κάπως στρεβλωμένη, γεγονός που μπορεί να προήλθε από την αλλοίωση της επιφάνειας κατά την προετοιμασία του για την παρατήρηση στο SEM. Η δημητρία δεν εντοπίζεται. Ακόμη, η μορφολογία των κόκκων υδροξυαπατίτη δεν είναι ικανοποιητική, καθώς φαίνεται να έχουν συσσωματωθεί περισσότερο, απ' ό,τι στα προηγούμενα δοκίμια.

- 5) Ικρίωμα HAP με προσθήκη ψημένης σκόνης CeO_2 (διεργασία 3), η οποία προστέθηκε σε ποσότητα 10 % επί της μάζας (g) του HAP στο τελικό αιώρημα.

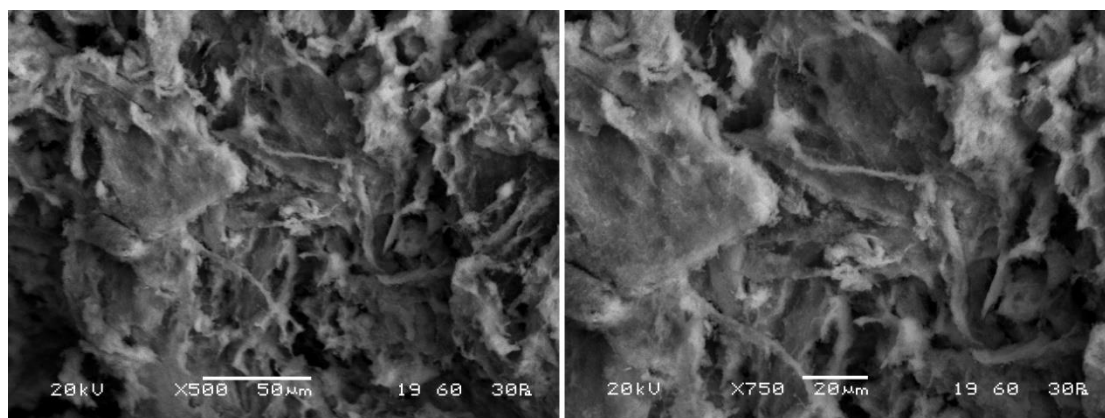


Σχήμα 27. Ικρίωμα υδροξυαπατίτη με προσθήκη ψημένης σκόνης δημητριάς (10 % επί της μάζας του HAP).

Η συνολική εικόνα του δοκιμίου (σχήμα 27) παρουσιάζεται ως πιο ελπιδοφόρα από τα προηγούμενα δοκίμια. Παρατηρείται βελτίωση στο πορώδες (πόροι της τάξης των 100-200 μm), οι οποίοι όμως δεν εντοπίζονται σε όλη την επιφάνεια του δοκιμίου, αλλά σε συγκεκριμένα σημεία. Επίσης, εντοπίζονται νανοσωματίδια υδροξυαπατίτη τα οποία όμως συσσωματώνονται στην

μικροκλίμακα. Παρατηρείται και η δημητρία, η οποία σε συγκεκριμένα σημεία έχει μορφή συσσωματώματος μεγάλου μεγέθους. Πιθανή αιτία αυτού, είναι πως η αρχική ποσότητα δημητρίας που εισάχθηκε στο αιώρημα ήταν μεγάλη. Συνεπώς, οι πειραματικές διαδικασίες προσανατολίζονται στα αιώρηματα δημητρία με μικρότερες περιεκτικότητες αυτής, με σκοπό την αποτελεσματικότερη διασπορά της.

- 6) Ικρίωμα HAP με προσθήκη CeO_2 σε μορφή αιώρηματος (διεργασία 4), περιεκτικότητας σε CeO_2 1 % επί της μάζας (g) του HAP στο τελικό αιώρημα.

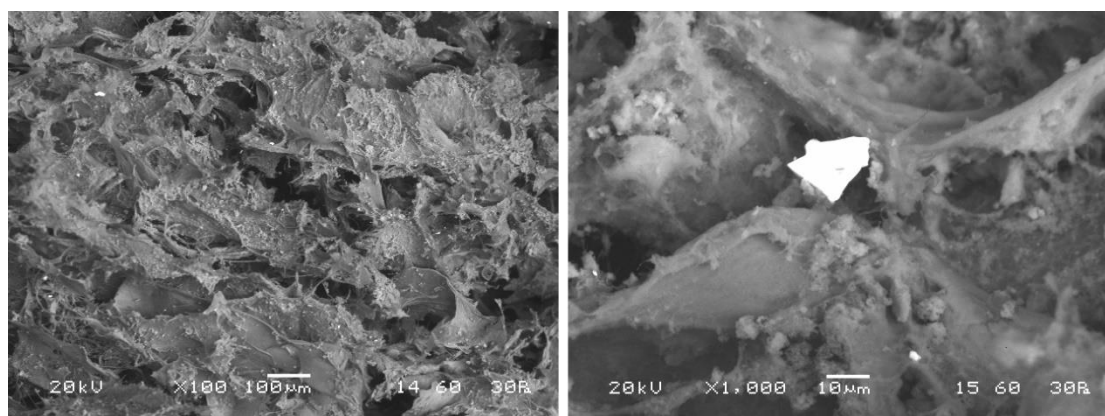


Σχήμα 28. Ικρίωμα υδροξυαπατίτη με προσθήκη μικρής ποσότητας (1% επί της μάζας του HAP) δημητρίας σε μορφή αιώρηματος.

Παρατηρείται μια πιο ομαλή και ομοιογενής μορφολογία στην συνολική εικόνα του δοκιμίου (σχήμα 28). Υπάρχει ανάπτυξη του πορώδους της τάξης των 100 μm στην συνολική δομή και όχι μόνο τοπικά. Η δημητρία δεν μπορεί να εντοπιστεί, πιθανώς λόγω της πολύ μικρής περιεκτικότητας αυτής.

Διαπιστώνεται λοιπόν, πως πρέπει να κινηθούμε σε πιο μεσαία επίπεδα περιεκτικότητας του τελικού αιώρηματος σε δημητρία, καθώς ή συσσωματώνεται ή δεν εντοπίζεται καθόλου. Για τον λόγο αυτό, στο επόμενο δοκίμιο θα υπάρξει μία «μέση» αύξηση της περιεκτικότητας σε δημητρία.

- 7) Ικρίωμα HAP με προσθήκη CeO_2 σε μορφή αιώρηματος (διεργασία 4), περιεκτικότητας σε CeO_2 4.3 % επί της μάζας (g) του HAP στο τελικό αιώρημα.

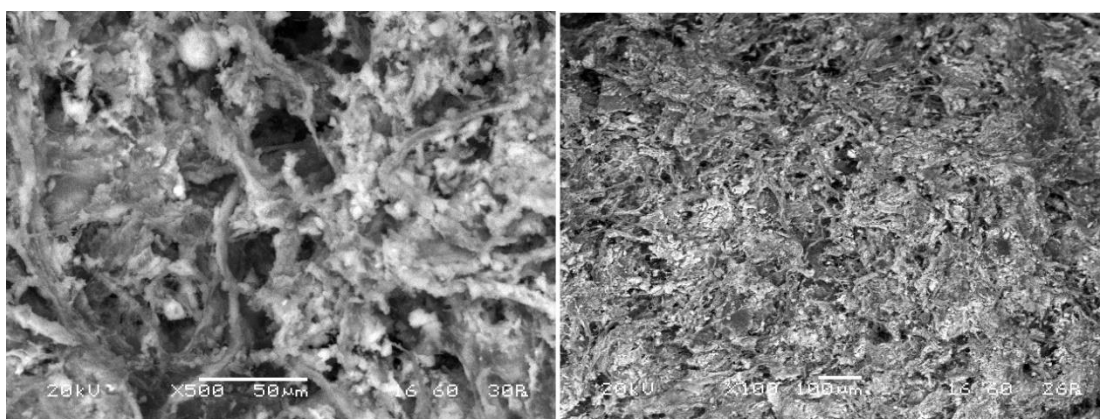


Σχήμα 29. Ικρίωμα υδροξυαπατίτη με προσθήκη δημητρίας (4.3 % επί της μάζας του HAP), σε μορφή αιώρηματος.

Σε αντίθεση με το προηγούμενο δοκίμιο (σχήμα 28), εδώ η δημητρία εντοπίζεται (σχήμα 29). Παρουσιάζονται μερικά συσσωματώματα δημητρίας, της τάξης των 10 μm , τα οποία όμως είναι εμφανώς μικρότερα σε αυτή την περιεκτικότητα, απ' ό,τι ήταν στην περιεκτικότητα του δοκιμίου των 10 % (σχήμα 27). Το πορώδες και εδώ εμφανίζεται ικανοποιητικό, με πόρους μεγέθους 100-150 μm σε όλη τη δομή του υλικού. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν περιθώρια βελτίωσης. Υπάρχει επίσης, εμφάνιση των κόκκων υδροξυαπατίτη σε συσσωματώματα της τάξης των 2 μm .

Για το λόγο αυτό, για να επιτευχθεί δηλαδή καλύτερο πορώδες, στα επόμενα δοκίμια ενσωματώνεται ένας οργανικός συνδέτης, η γλουταραλδεΐδη (GA).

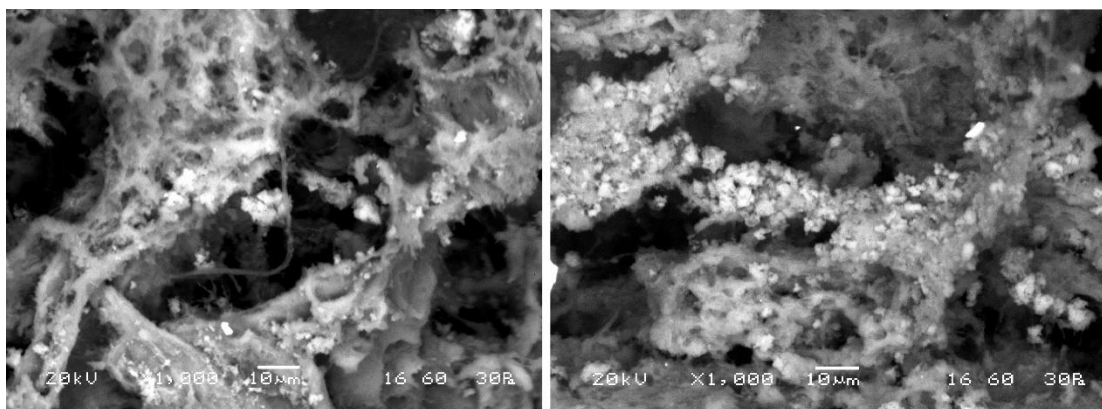
- 8) Ικρίωμα HAP με προσθήκη ψημένης σκόνης CeO_2 (διεργασία 3) σε ποσότητα CeO_2 1% επί της μάζας (g) του HAP στο τελικό αιώρημα. Επιπλέον προσθήκη GA.



Σχήμα 30. Ικρίωμα υδροξυαπατίτη με προσθήκη σκόνης δημητρίας (1 % επί της μάζας του HAP) και προσθήκη οργανικού συνδέτη GA.

Παρατηρείται η χαρακτηριστική μορφή ικρίωματος (δικτυώματος), η οποία πιθανόν οφείλεται στην προσθήκη του οργανικού συνδέτη. Υπάρχει περισσότερο πορώδες συνολικά, απ' ό,τι στα προηγούμενα δοκίμια, αλλά οι πόροι είναι μικρότερου μεγέθους (50-60 μm) από το επιθυμητό μέγεθος.

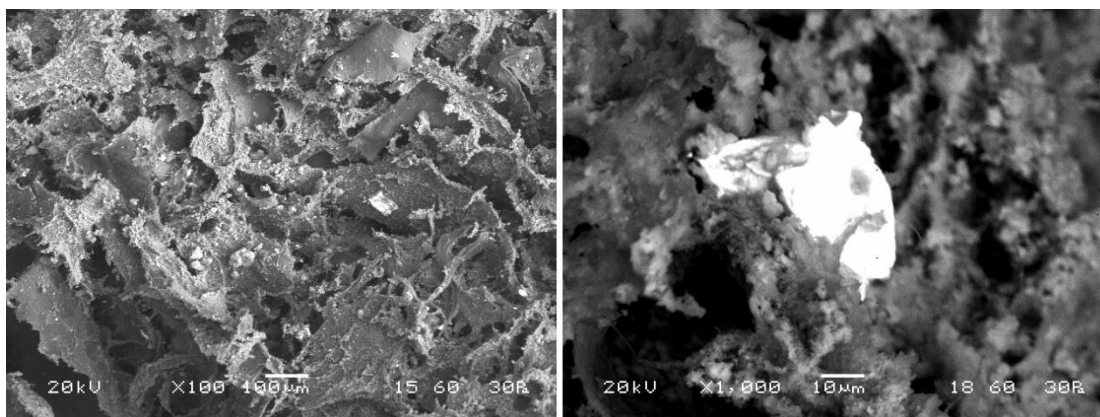
- 9) Ικρίωμα HAP με προσθήκη CeO_2 σε μορφή αιωρήματος (διεργασία 4), περιεκτικότητας σε CeO_2 1 % επί της μάζας (g) του HAP στο τελικό αιώρημα. Επιπλέον προσθήκη GA.



Σχήμα 31. Ικρίωμα υδροξυαπατίτη με προσθήκη δημητρίας (1 % επί της μάζας του HAP), σε μορφή αιωρήματος και προσθήκη οργανικού συνδέτη GA.

Και εδώ (σχήμα 31) εντοπίζεται καλό πορώδες, καλή ανάπτυξη και διασπορά των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη με εμφάνιση συσσωματωμάτων μεγέθους 2-4 μm και μορφή δικτυώματος. Σε σχέση με το παραπάνω δοκίμιο (σχήμα 29), περιεκτικότητας 4.3 % σε δημητρία, έχουμε περισσότερα συσσωματώματα δημητρίας, γεγονός το οποίο πιθανόν να οφείλεται σε σφάλμα κατά την ανάδευση του τελικού αιωρήματος. Ωστόσο, τα μικρά αυτά συσσωματώματα δημητρίας είναι διεσπαρμένα σε όλη την επιφάνεια του δείγματος και δεν έχουν ενωθεί σε ένα μεγαλύτερο συσσωμάτωμα, εν αντιθέσει με το ικρίωμα του σχήματος 27.

- 10) Ικρίωμα HAP με προσθήκη CeO_2 σε μορφή ψημένης σκόνης (διεργασία 3), σε ποσότητα CeO_2 4.3% επί της μάζας του HAP στο τελικό αιώρημα. Επιπλέον προσθήκη GA, ενώ δεν έγινε αφαίρεση της υγρασίας από την τελική πάστα.

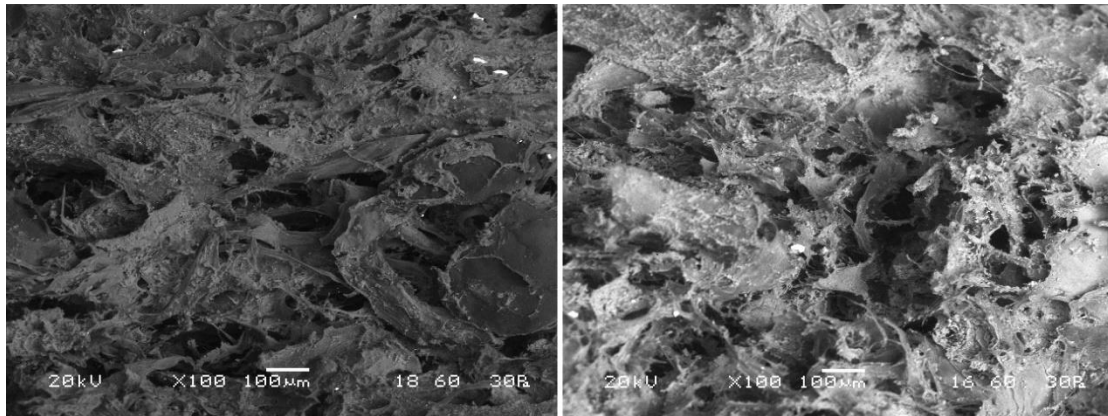


Σχήμα 32. Ικρίωμα υδροξυαπατίτη με προσθήκη σκόνης δημητρίας (4.3 % επί της μάζας του HAP) και προσθήκη GA, μη αφαίρεση υγρασίας.

Το πορώδες πλέον κινείται σε ικανοποιητικά επίπεδα (παρατηρούνται πόροι μεγέθους 100-200 μm) με ομοιόμορφη κατανομή στο δοκίμιο (σχήμα 32). Ικανοποιητικός είναι επίσης ο σχηματισμός συσσωματωμάτων κρυστάλλων υδροξυαπατίτη, μεγέθους 1-2 μm . Παρατηρείται ένα μεγάλο συσσωμάτωμα ασβεστίου (Ca) το οποίο μάλλον οφείλεται σε πειραματικό λάθος (δεν πρόλαβε να αντιδράσει ή καθίζανε πολύ γρήγορα).

Αξίζει να αναφερθεί ότι σε όλα τα δοκίμια έως τώρα, η υγρασία που υπήρχε στο τελικό ίζημα (μετά την διαδικασία της φυγοκέντρωσης) αφαιρούνταν με τη βοήθεια διηθητικού απορροφητικού χαρτιού και το ίζημα εισερχόταν σε καλούπια για την διαδικασία της λυοφιλοποίησης χωρίς υγρασία. Αφού λοιπόν, είδαμε βελτίωση στο πορώδες, που πιθανώς να οφείλεται στην μη αφαίρεση της υγρασίας πριν το στάδιο της λυοφιλοποίησης, παρασκευάστηκε το παρακάτω ικρίωμα με προσθήκη αιωρήματος δημητρίας στην ίδια περιεκτικότητα δημητρίας, αντί της ψημένης σκόνης.

- 11) Ικρίωμα HAP με προσθήκη CeO_2 σε μορφή αιωρήματος (διεργασία 4), περιεκτικότητας σε CeO_2 4.3% επί της μάζας του υδροξυαπατίτη. Επιπλέον προσθήκη GA, ενώ δεν έγινε αφαίρεση της υγρασίας από την τελική πάστα.



Σχήμα 33. Ικρίωμα υδροξυαπατίτη με προσθήκη δημητρίας (4.3%) ως αιώρημα, με προσθήκη οργανικού συνδέτη και χωρίς αφαίρεση υγρασίας.

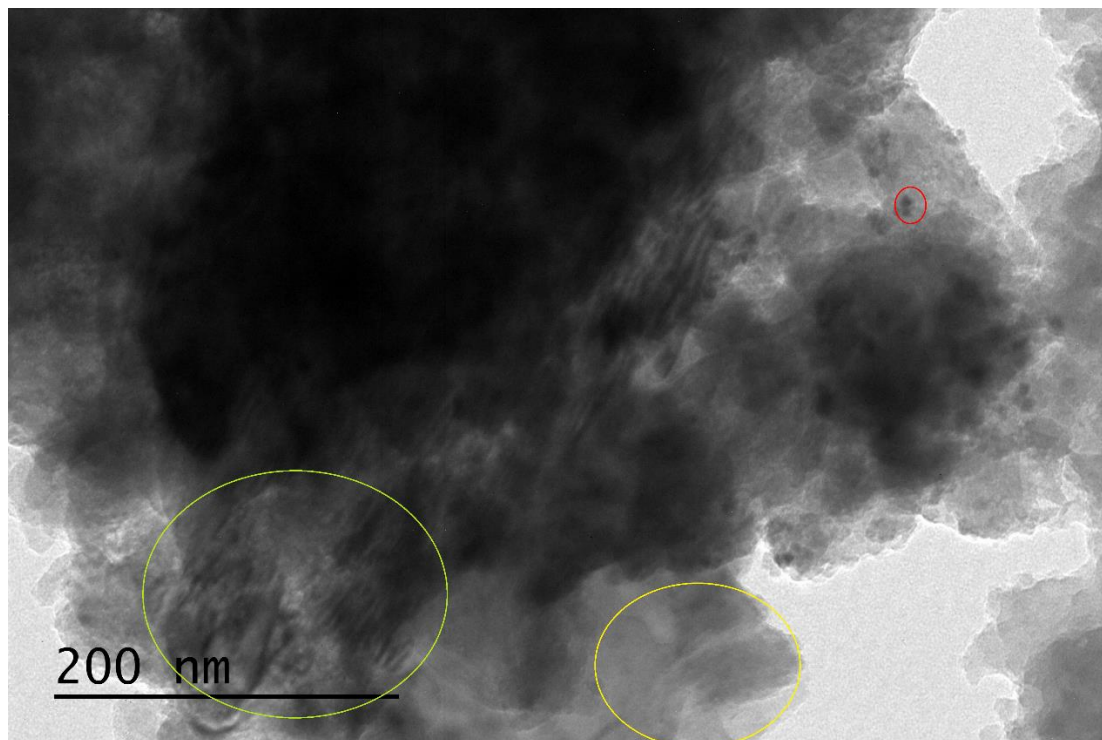
Και εδώ (σχήμα 33) παρατηρείται η επιθυμητή μορφή ικρίωματος (δικτυώματος) στο δοκίμιο. Έχει επιτευχθεί ακόμα καλύτερο πορώδες (παρουσιάζονται πόροι μεγέθους έως και 300 μm). Βέλτιστο εμφανίζεται και το μέγεθος των συσσωματωμάτων των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη το οποίο κυμαίνεται στα 0.5-2 μm . Βελτιωμένη παρουσιάζεται επίσης και η διασπορά της δημητρίας στο συνολικό ικρίωμα.

Παρουσιάζονται ακόμη κάποια συσσωματώματα δημητρίας, μεγέθους 10-20 μm , τα οποία είναι όμως λιγότερα σε σύγκριση με τα προηγούμενα δοκίμια, οπότε έχει επιτευχθεί και καλύτερη διασπορά της δημητρίας στο παρόν δοκίμιο.

Σαν γενική παρατήρηση μεταξύ προσθήκης ψημένης σκόνης και αιωρήματος, θα μπορούσαμε να πούμε πως τα αιωρήματα οδηγούν σε καλύτερη διασπορά στο τελικό προϊόν, γεγονός το οποίο συνεπάγεται καλύτερες μηχανικές ιδιότητες, εφόσον δεν εισάγονται ανομοιογένειες στη μικροδομή π.χ. μεγάλα συσσωματώματα. Αντίστοιχα, η προσθήκη του οργανικού συνδέτη ευνοεί το σχηματισμό μεγαλύτερου πορώδους.

IV.2. TEM

Πραγματοποιήθηκε μικροσκοπία TEM (σχήμα 34) μόνο για το τελευταίο δοκίμιο (11), 4.3% CeO₂ επί της μάζας του Υδροξυαπατίτη + GA, μή-αφαίρεση της υγρασίας, καθώς κρίθηκε το πιο ελπιδοφόρο βάσει των λήψεων από το SEM.



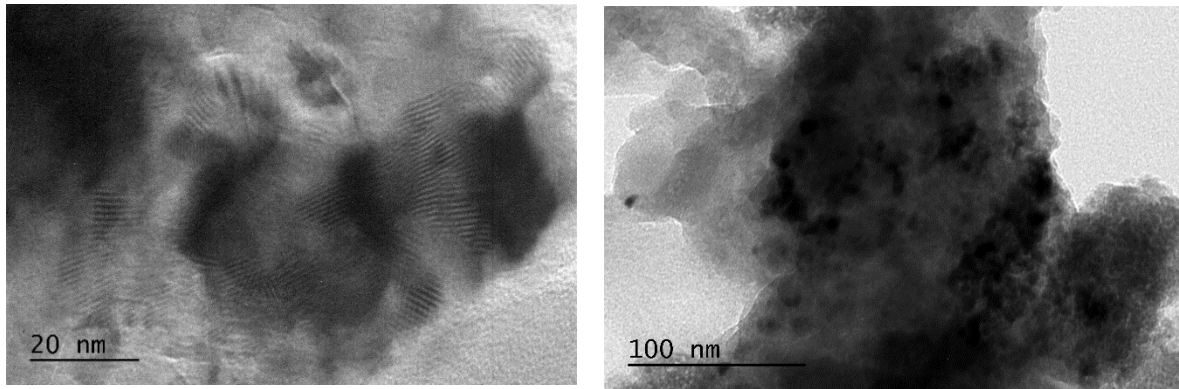
Σχήμα 34. Φωτογραφία TEM του σύνθετου ικρίωματος υδροξυαπατίτη με πρόσθετο αιώρημα δημητρίας.

Η κυκλωμένη με κόκκινο περιοχή, αποτελεί ένα κρύσταλλο δημητρίας. Τέτοιοι κρύσταλλοι βρίσκονται διάσπαρτοι στο δοκίμιο. Παρατηρούμε από την εικόνα πως επιτυχώς επιτεύχθηκε πολύ καλή διασπορά της δημητρίας σε όλο το υλικό, που αναμένεται να οδηγήσει στις αντίστοιχες βελτιώσεις στις μηχανικές ιδιότητες του τελικού ικρίωματος.

Στην πράσινη περιοχή, παρατηρούνται πλακίδια υδροξυαπατίτη.

Η κίτρινη περιοχή είναι τα αποτυπώματα των βιοπολυμερών χιτοζάνη και αργινίνη στο δοκίμιο.

Επιπλέον, στο σχήμα 35, παρατηρούνται πλήρη εξάεδρα υδροξυαπατίτη μεγέθους 10-20 nm (αριστερή εικόνα), το οποίο σημαίνει πως στο δοκίμιο έχουμε τον επιθυμητό σχηματισμό των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη. Παρατηρείται επίσης, πολύ καλή διασπορά αλλά και σωστή περιεκτικότητα της δημητρίας, με μέγεθος κόκκων 5-10 nm (δεξιά εικόνα). Έχει επιτευχθεί λοιπόν, το επιθυμητό μέγεθος νανοσωματιδίων στο ικρίωμα. Η διασπορά της δημητρίας στην κύρια μάζα του ικρίωματος HAP επιβεβαιώνεται από τον ακόλουθο πίνακα στοιχειακής ανάλυσης TEM (σχήμα 36).

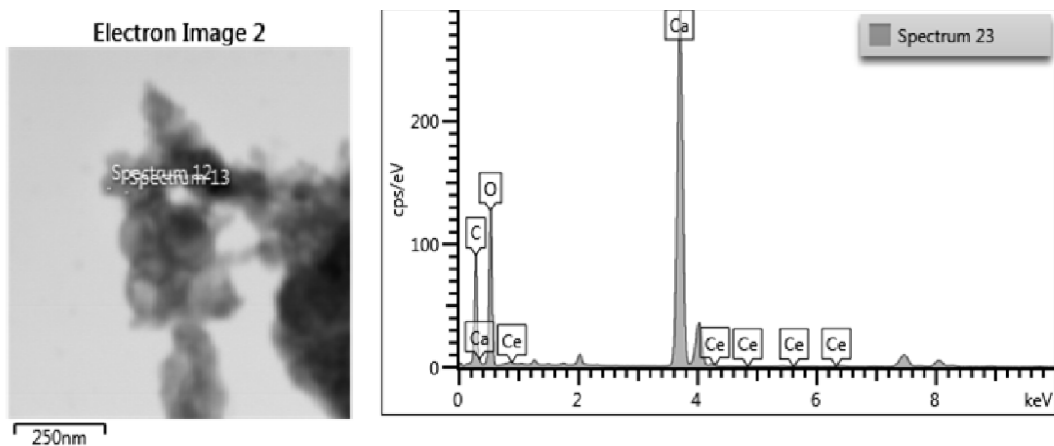


Σχήμα 35. Απεικόνιση των κρυσταλλικών επιπέδων HAP (αριστερά) και διασπορά νανοσωματιδίων δημητρίας (δεξιά) στο σύνθετο ικρίωμα HAP, στο TEM.

Element	Wt%
C	45.54
O	27.54
P	5.39
Ca	16.26
Ce	5.26
Total:	100.00

Σχήμα 36. Πίνακας στοιχειακών αναλύσεων TEM, η οποία επιβεβαιώνει τη διασπορά των νανοσωματιδίων δημητρίας στο σύνθετο ικρίωμα HAP, που εικονίζεται στο σχήμα 35 (δεξιά).

Στη συνέχεια, παρουσιάζεται ένα ακόμη διάγραμμα στοιχειακής ανάλυσης TEM στο συσσωμάτωμα υδροξυαπατίτη που εικονίζεται παρακάτω (σχήμα 37). Και σε αυτήν την περίπτωση, ανιχνεύεται ποσοστό δημητρίας, ακόμη και αν δεν απεικονίζεται ευκρινώς στην εικόνα TEM.



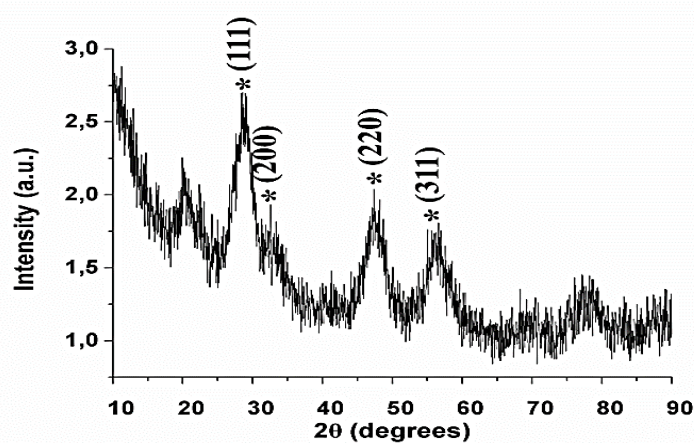
Element	Wt%
C	21.06
O	24.68
Ca	54.24
Ce	0.02
Total:	100.00

Σχήμα 37. Φωτογραφία TEM, συσσωματώματος υδροξυαπατίτη. Κατά τη στοιχειακή ανάλυση TEM εντοπίζεται ποσοστό δημητρίας στο συσσωμάτωμα.

IV.3. XRD

Με βάση τις παρατηρήσεις από τα SEM, TEM προχωρήσαμε στην εξέταση του δείγματός μας και στο XRD. Οι συνθήκες που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των δειγμάτων έγινε από τις 9-90° με βήμα 0.04°, μονοχρωματική ακτινοβολία χαλκού ($\lambda=1.54056 - 1.54439$ Angstroms).

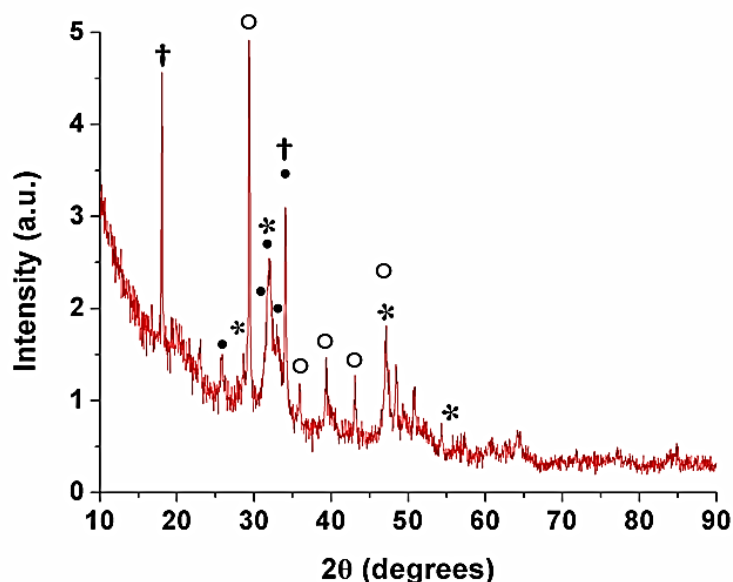
Στο παρακάτω διάγραμμα (σχήμα 38) παρατηρούμε το διάγραμμα XRD που προκύπτει από την σκόνη του αιωρήματος με περιεκτικότητα CeO_2 4.3% επί της μάζας (g) του HAP. Συγκεκριμένα, το αιώρημα φυγοκεντρήθηκε και η ποσότητα που συλλέχθηκε υπεβλήθη σε λυοφιλοποίηση. Στη συνέχεια, η σκόνη που συλλέχθηκε λειοτριβήθηκε και εισήλθε στο XRD. Από το σχήμα 38 παρατηρούμε ότι οι κορυφές παρουσιάζουν μεγάλο πλάτος και πολύ θόρυβο, οδηγώντας μας στο συμπέρασμα πως η σκόνη έχει κρυσταλλωθεί στη νανοκλίμακα, κάτι που επιβεβαιώνεται και από τις εικόνες TEM (σχήμα 35). Στο διάγραμμα σημειώνονται οι κορυφές που αναγνωρίστηκαν στις 28.53°, 33.09°, 47.5° και 56.26°, οι οποίες αντιστοιχούν στα κρυσταλλικά επίπεδα (111), (200), (220) και (311), σύμφωνα με τη βάση δεδομένων JCPDS: 34-0394 που αναφέρεται στην κρυσταλλική δημητρία [41].



Σχήμα 38. Διάγραμμα XRD της σκόνης που προέκυψε από το αιώρημα με περιεκτικότητα σε CeO_2 4.3% επί της μάζας (g) του HAP στο τελικό αιώρημα. Αναγνωρίστηκε η φάση της κρυσταλλικής δημητρίας, *: CeO_2 [JCPDS:34-0394].

Στη συνέχεια λειοτριβήσαμε το ικρίωμα το οποίο είχε παρασκευαστεί με το παραπάνω αιώρημα CeO_2 , και εισήλθε στο XRD, απ' όπου και προέκυψε το παρακάτω διάγραμμα (σχήμα 39). Εκτός των κορυφών που αντιστοιχούν στον υδροξυαπατίτη, για τις 26° , 31.89° , 33.09° , 34.1° και 34.32° στις οποίες αναγνωρίζονται οι δείκτες (002), (211), (300), (301) και (202), αντίστοιχα (JCPDS: 09-0432) [42], [43] εντοπίζονται και κορυφές που αντιστοιχούν στην κρυσταλλική δημητρία, όπως αναφέρθηκε στο σχήμα 38. Παρατηρούμε ότι οι κορυφές του υδροξυαπατίτη στο σχήμα 39 είναι πιο έντονες, κάτι που οφείλεται στο μεγαλύτερο μέγεθος των κρυστάλλων υδροξυαπατίτη, καθώς και στη μεγαλύτερη ποσότητα υδροξυαπατίτη. Επιπλέον παρατηρούμε ότι οι σχηματιζόμενες κορυφές HAP δεν έχουν τόσο μεγάλο πλάτος όσο οι σχηματιζόμενες κορυφές CeO_2 στο σχήμα 38, οπότε και συμπεραίνουμε ότι η σκόνη HAP είναι μεγαλύτερου μεγέθους από τη σκόνη CeO_2 , το οποίο επιβεβαιώνεται από τις εικόνες του TEM (σχήμα 35).

Επιπλέον, στο διάγραμμα (σχήμα 39) παρατηρούνται και άλλες δύο φάσεις αυτές του πορτλαντίτη ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) και του καλσίτη ($\text{Ca}(\text{CO}_3)$). Οι μεν εμφανίζονται στις 18° και τις 34.11° για τα (001) και (011) [44], αντίστοιχα (JCPDS: 01-073-5492, PDF 44-1481) [45] και οι δε στις 29.4° , 35.9° , 39.4° , 43.2° και 47.5° για τα επίπεδα (104), (110), (113), (202) και (018) [46] (PDF 2-623). Οι κορυφές αυτές είναι αρκετά έντονες λόγω της καλής κρυστάλλωσής τους.



Σχήμα 39. Διάγραμμα XRD από το ικρίωμα υδροξυαπατίτη που παρασκευάστηκε με πρόσθετο αιώρημα δημητρίας με περιεκτικότητα σε CeO_2 4.3% επί της μάζας (g) του HAP στο τελικό αιώρημα και GA (μη αφαίρεση υγρασίας). Αναγνωρίστηκαν οι φάσεις: *: CeO_2 [JCPDS:34-0394], ●: HAP [JCPDS: 09-043], †: $\text{Ca}(\text{OH})_2$ [JCPDS: 01-073-5492, PDF 44-148], ○: $\text{Ca}(\text{CO}_3)$ [PDF 2-623].

Μέρος Τέταρτο

Κεφάλαιο V: Συζήτηση επί των αποτελεσμάτων

VI.1 Γενικά

Η τελευταία συνταγή, όπου χρησιμοποιήθηκε ως πρόσθετο αιώρημα δημητρία, με περιεκτικότητα σε δημητρία 4.3 % επί της μάζας του υδροξυαπατίτη και προσθήκη γλουταραλδεΐδης, χωρίς να γίνει περαιτέρω αποστράγγιση της πάστας με απορροφητικό χαρτί, το ικρίωμα εμφάνισε τα καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με τις υπόλοιπες συνταγές. Στο συγκεκριμένο ικρίωμα, επιτεύχθηκε καλό πορώδες της τάξης των 100-300 μm .

Η διασπορά της δημητρία ήταν ικανοποιητική, όμως υπάρχει δυσκολία στον εντοπισμό της σε όλες τις περιοχές παρατήρησης.

Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι το ανώτατο όριο ώστε να γίνεται καλή διασπορά της δημητρία είναι <10 % επί της μάζας του υδροξυαπατίτη. Σε ποσοστά μεγαλύτερα των 10 %, η δημητρία συσσωματώνεται. Επίσης, σε μικρά ποσοστά, όπως το 1 % δημητρία επί της μάζας του H_2O , η δημητρία δεν εντοπίζεται καθόλου.

Βάσει των λήψεων του TEM, έχει πραγματοποιηθεί επιτυχώς η ανάπτυξη νανοκρυσταλλων υδροξυαπατίτη, μεγέθους 10-20 nm. Εξίσου επιτυχής ήταν και η διασπορά των προσθήκης νάνο-δημητρία, καθώς εντοπίζονται κόκκοι ~5 nm.

VI.2 Συμπεράσματα

Από τις διαφορετικές συνταγές που παρασκευάστηκαν και εξετάστηκαν, συμπεραίνεται ότι:

- Η διασπορά της δημητρία ήταν σημαντικά καλύτερη όταν βρίσκεται σε μορφή αιωρήματος, απ' ό,τι σε μορφή σκόνης.
- Η γλουταραλδεΐδη φαίνεται να ενισχύει σημαντικά τον σχηματισμό πορώδους στο εκάστοτε υλικό και να του προσδίδει μικροσκοπικά την μορφή δικτύματος. Αυτό πιθανότατα οφείλεται στην καλή διασύνδεση που προκαλεί η γλουταραλδεΐδη, ώστε κατά τη συνακόλουθη διεργασία της λυοφιλίωσης, οι κρύσταλλοι του πάγου που σχηματίζονται δεν αλλοιώνουν τη μικροδομή που αναπτύσσεται στην κεραμική πάστα και όταν εξαχνώνονται, το υλικό έχει πλέον διατηρήσει ένα εσωτερικό διασυνδεδεμένο πορώδες δίκτυο.
- Η αφαίρεση της υγρασίας, όταν το υλικό μας βρίσκεται σε μορφή ιζήματος μετά το πέρας των φυγοκεντρήσεων, φαίνεται να έχει αρνητικές συνέπειες καθώς μειώνει το πορώδες του υλικού.
- Πρέπει να δίνεται μεγάλη έμφαση και προσοχή στο στάδιο όπου παρασκευάζεται το αιώρημα του υδροξειδίου του ασβεστίου. Πολλές φορές καθιζάνει στο νερό με αποτέλεσμα όταν εισέρχεται στο τελικό αιώρημα της διαδικασίας παρασκευής, να μη διασπείρεται ικανοποιητικά και ως εκ τούτου να μην αντιδρά εξ ολοκλήρου ή να σχηματίζει μεγάλα συσσωματώματα που εν τέλει δημιουργούν ανομοιογένεια στη μικροδομή του ικρίωματος.

VI.3 Προτάσεις για περαιτέρω έρευνα

- Όπως προαναφέρθηκε, το επιθυμητό εύρος προσθήκης δημητρίας, για την επίτευξη βέλτιστου πορώδους, είναι μεταξύ του 4.3 %- 10 %, εφόσον διασπείρεται ικανοποιητικά και πετυχαίνουμε καλή μικροδομή. Σε επόμενη ερευνητική εργασία προτείνεται να γίνουν λεπτομερείς δοκιμές, διατηρώντας την ίδια διαδικασία παραγωγής, αλλά μεταβάλλοντας το ποσοστό δημητρίας ώστε να ελεγχθούν όλα τα εύρη από 4.3 % έως 10 %.
- Η αναζήτηση τρόπων αύξησης του πορώδους, πέρα από την προσθήκη του οργανικού συνδέτη. Όπως αναφέρθηκε στο θεωρητικό μέρος, τα βέλτιστα οστικά εμφυτεύματα έχουν πορώδες της τάξης των 300-350 nm για τις καλύτερες δυνατές ιδιότητες.
- Βελτιστοποίηση της διάλυσης του υδροξειδίου του ασβεστίου στο νερό και της μεθόδου εισαγωγής του στο τελικό αιώρημα. Παρατηρήθηκε σε μερικές περιπτώσεις εντοπισμός μεγάλης ποσότητας Ca η οποία προφανώς δεν είχε αντιδράσει πλήρως.
- Τέλος, θα ήταν ωφέλιμο να ελεγχθούν τα ικρίωματα ως προς τις μηχανικές τους ιδιότητες, καθώς και να γίνουν προσπάθειες βελτίωσης των μηχανικών τους αντοχών.

VII.Βιβλιογραφία

1. <https://www.hiclipart.com/free-transparent-background-png-clipart-mqhep>
2. Laleh Ghasemi-Mobarakeh, Davood Kolahreez, Seeram Ramakrishna, David Williams. Key terminology in biomaterials and biocompatibility, Current Opinion in Biomedical Engineering, Volume 10 (2019).
3. Chemistry of biomaterials: future prospects
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468451119300145>
4. Karthika Prasad, Olha Bazaka, Ming Chua, Madison Rochford, Liam Fedrick, Jordan Spoor, Richard Symes, Marcus Tieppo, Cameron Collins, Alex Cao, David Markwell, Kostya (Ken) Ostrikov and Kateryna Bazaka. Metallic Biomaterials: Current Challenges and Opportunities (2017).
5. Bioceramics: from bone substitutes to nanoparticles for drug delivery
<https://www.semanticscholar.org/paper/Bioceramics%3A-from-bone-substitutes-to-nanoparticles-Vallet-Reg%C3%AD/4c193ce7a0b75236ab6a1cf01376a81477884606>
6. Mehrnaz Salarian, William Z. Xu, Zhiqiang Wang, Tsun-Kong Sham and Paul A. Charpentier. Hydroxyapatite TiO₂ based Nanocomposites Synthesized in Supercritical CO₂ for Bone Tissue Engineering: Physical and Mechanical Properties (2014).
7. Shuilin Wu, Xiangmei Liu, Kelvin W.K.Yeung, Changsheng Liu, Xianjin Yang. Biomimetic porous scaffolds for bone tissue engineering (2014).
8. Hae-Won Kim, Hyoun-Ee Kim, Vehid Salih, Jonathan C. Knowles. Hydroxyapatite and Titania Sol-Gel Composite Coatings on Titanium for Hard Tissue Implants; Mechanical and In Vitro Biological Performance (2004).
9. Hydroxyapatite, a multifunctional material for air, water and soil pollution control: A review
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304389419310933>
10. Mehrnaz Salarian, William Z. Xu, Zhiqiang Wang, Tsun-Kong Sham and Paul A. Charpentier. Hydroxyapatite TiO₂ based Nanocomposites Synthesized in Supercritical CO₂ for Bone Tissue Engineering: Physical and Mechanical Properties (2014)
11. Kazuhiko Kandori, Shohei Oda, Masao Fukusumi, Yoshiaki Morisada. Synthesis of positively charged calcium hydroxyapatite nano-crystals and their adsorption behavior of proteins (2009).
12. S. K. Swain, D. Sarkar Preparation of nanohydroxyapatite-gelatin porous scaffold and mechanical properties at cryogenic environment (2013).
13. Lishil Silvester, Jean-François Lamonier, Jérémy Faye, Mickaël Capron, Rose-Noëlle Vannier, Carole Lamonier, Jean-Luc Dubois, Jean-Luc Couturier, Christophe Calais and Franck Dumeignil. Reactivity of ethanol over hydroxyapatite-based Ca-enriched catalysts with various carbonate contents (2015).

14. Takashi Tsuchida, Jun Kubo, Tetsuya Yoshioka, Shuji Sakuma, Tatsuya Takeguchi, Wataru Ueda. Reaction of ethanol over hydroxyapatite affected by Ca/P ratio of catalyst (2008).
15. Sarah Diallo-Garcia, Manel Ben Osman, Jean-Marc Krafft, Sandra Casale, Cyril Thomas, Jun Kubo and Guylène Costentin. Identification of Surface Basic Sites and Acid–Base Pairs of Hydroxyapatite (2014).
16. Michele Ferri, Sebastiano Campisi, Antonella Gervasini. Nickel and cobalt adsorption on hydroxyapatite: a study for the de-metalation of electronic industrial wastewaters (2019).
17. J. Zhu, H. Bienayme. Multicomponent Reactions (2006).
18. Z. Opre, J. D. Grunwaldt, M. Maciejewski, D. Ferri, T. Mallat, A. Baiker. Promoted Ru–hydroxyapatite: designed structure for the fast and highly selective oxidation of alcohols with oxygen (2005).
19. Z. Opre, T. Mallat, A. Baiker. Epoxidation of styrene with cobalt-hydroxyapatite and oxygen in dimethylformamide: A green technology? (2007)
20. Jean-Alain Epinette, Michael T. Manley. Fifteen Years of clinical experience with Hydroxyapatite coatings in joint arthroplasty (2003).
21. Khalil Azzaoui, Abdelatif Lamhamdi, El Miloud Mejdoubi, Mohammed Berrabah, Belkheir Hammouti, Abderrahman Elidrissi, Moustafa M.G.Fouda, Salem S.Al-Deyab. Synthesis and characterization of composite based on cellulose acetate and hydroxyapatite application to the absorption of harmful substances (2014).
22. V. P. Orlovskii, V. S. Komlev & S. M. Barinov. Hydroxyapatite and Hydroxyapatite-Based Ceramics (2002).
23. Yi Fang, Dinesh K. Agrawal, Della M. Roy & Rustum Roy. Microwave sintering of hydroxyapatite ceramics, Journal of materials research (1994).
24. Salma Kristine, Berzina-Cimdina Liga, Borodajenko Natalija. Calcium phosphate bioceramics prepared from wet chemically precipitated powders, Processing and application of Ceramics (2010).
25. Michael Zilm, Seamus D. Thomson and Mei Wei. A Comparative Study of the Sintering Behavior of Pure and Manganese-Substituted Hydroxyapatite (2015).
26. Sylwia Kuśnieruk, Jacek Wojnarowicz, Agnieszka Chodara, Tadeusz Chudoba, Stanisław Gierlotka and Witold Lojkowski. Influence of hydrothermal synthesis parameters on the properties of hydroxyapatite nanoparticles (2016).
27. Yanming Chen, Xigeng Miao. Thermal and chemical stability of fluorohydroxyapatite ceramics with different fluorine contents (2005).
28. Mehrnaz Salarian, William Z. Xu, Zhiqiang Wang, Tsun-Kong Sham and Paul A. Charpentier. Hydroxyapatite TiO₂ based Nanocomposites Synthesized in Supercritical CO₂ for Bone Tissue Engineering: Physical and Mechanical Properties (2014).
29. M. Niinomi. Titanium spinal-fixation implants, Titanium in Medical and Dental Applications (2018).
30. Claudia Strobel, Martin Förster and Ingrid Hilger. Biocompatibility of cerium dioxide and silicon dioxide nanoparticles with endothelial cells (2014).
31. Cerium Oxide Nanostructures and their Applications

- <https://www.intechopen.com/books/functionalized-nanomaterials/cerium-oxide-nanostructures-and-their-applications>
32. Michele Melchionna, Alessandro Trovarelli, Paolo Fornasiero. Synthesis and properties of cerium oxide-based materials, *Cerium Oxide (CeO₂): Synthesis, Properties and Applications* (2020).
 33. Salvatore Scirè, Leonardo Palmisano. *Cerium and cerium oxide: A brief introduction* (2020).
 34. Tuning the surface oxygen concentration of {111} surrounded ceria nanocrystals for enhanced photocatalytic activities
https://www.researchgate.net/figure/Schematic-diagram-of-the-degradation-mechanisms-for-the-MO-dye-with-indium-doped-CeO-2_fig8_287206777
 35. Basic Principles of Freeze Drying
<https://www.spscientific.com/freeze-drying-lyophilization-basics>
 36. Anamarija Rogina, Patricia Rico, Gloria Gallego Ferrer, Marica Ivankovic, Hrvoje Ivankovic. Effect of in situ formed hydroxyapatite on microstructure of freeze-gelled chitosan-based biocomposite scaffolds (2015).
 37. K. Kavithaa, S. Suthaa, M. Prabhua, V. Rajendrana, T. Jayakumar. In situ synthesized novel biocompatible titania–chitosan nanocomposites with high surface area and antibacterial activity (2013).
 38. Ana S. Neto, José M. F. Ferreira. *Synthetic and Marine-Derived Porous Scaffolds for Bone Tissue Engineering* (2018)
 39. K. Kavithaa, S. Suthaa, M. Prabhua, V. Rajendrana, T. Jayakumar. In situ synthesized novel biocompatible titania–chitosan nanocomposites with high surface area and antibacterial activity (2013).
 40. I. Kitsou, E. Roussi, A. Tsetsekou. Synthesis of aqueous nanodispersed nanocrystalline ceria suspensions by a novel organic/inorganic precipitation method.
 41. M. Chelliah, J.B.B. Rayappan, U.M. Krishnan, “Synthesis and Characterization of Cerium Oxide Nanoparticles by Hydroxide Mediated Approach”, *Journal of Applied Sciences* 12 (16) (2012) 1734-1737, <https://scialert.net/abstract/?doi=jas.2012.1734.1737>.
 42. F.S.A. Khan, N.M. Mubarak, M. Khalid, R. Walvekar, E.C. Abdullah, A. Ahmad, R.R. Karri, H. Pakalapati “Functionalized multi-walled carbon nanotubes and hydroxyapatite nanorods reinforced with polypropylene for biomedical application”, *Sci Rep* 11 (843) (2021), <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80767-3>
 43. P. Sakthivel, A. Ragu, K. Senthilarasan, “Synthesis And Characterization Of Hydroxyapatite With Tamarind Kernel Powder (Bio-Polymer) For Biomedical Applications”, *International Journal of Engineering Sciences & Research Technology* 4 (8) (2015).
 44. <https://rruff.info/portlandite/display=default/> (last accessed 01/03/2021).
 45. M. Khachani, A. El Hamidi, M. Halim, S. Arsalane, “Non-isothermal kinetic and thermodynamic studies of the dihydroxylation process of synthetic calcium hydroxide Ca(OH)₂”, *J. Mater. Environ. Sci.* 5 (2) (2014) 615-624, <https://www.researchgate.net/publication/259692437> (last accessed 01/03/2021).

46. K.-Y. Chong, C.-H. Chia, S. Zakaria, “Polymorphs Calcium Carbonate on Temperature Reaction”, AIP Conference Proceedings 1614, 52 (2014), <https://doi.org/10.1063/1.4895169>
47. M.P. Lutolf, J.A. Hubbell. Synthetic biomaterials as instructive extracellular microenvironments for morphogenesis in tissue engineering, *Nature Biotech.* 23 (2005).
48. Shuilin Wu, Xiangmei Liu, Kelvin W.K. Yeung, Changsheng Liu, Xianjin Yang. Biomimetic porous scaffolds for bone tissue engineering (2014).
49. Shekhar Nath, Rajesh Tripathi, Bikramjit Basu. Understanding phase stability, microstructure development and biocompatibility in calcium phosphate–titania composites, synthesized from hydroxyapatite and titanium powder mix (2008).
50. Himani Kalita, Amita Pathak. Preparation of hollow TiO² nanospheres from biomedical applications (2016).
51. Vassilis Karageorgiou, David Kaplan. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis (2005).
52. Ill Yong Kim, Chikara Ohtsuki. Hydroxyapatite formation from calcium carbonate single crystal under hydrothermal condition: Effects of processing temperature, *Ceramics International*, Volume 42 (2016).
53. Alexander B. Shcherbakov, Nadezhda M. Zholobak, Vladimir K. Ivanov. Biological, biomedical and pharmaceutical applications of cerium oxide, *Cerium Oxide (CeO₂): Synthesis, Properties and Applications* (2020).
54. Tomoyuki Kayama, Kiyoshi Yamazaki and Hirofumi Shinjoh. Nanostructured Ceria-Silver Synthesized in a One-Pot Redox Reaction Catalyzes carbon Oxidation (2010).