

Σ. Αγαθόπουλος

Σ. Αγαθόπουλος

Αθήνα 1966

Πανεπιστήμιο Πατρών:
Πτυχίο Χημείας
Διδακτορικό
Χημικών Μηχανικών

Post Doc:
JRC-IAM (NL)
UA-CG Eng. Dept.



Επιστήμη και Τεχνολογία Υλικών με έμφαση στα Βιοϋλικά

ΧΗΜΕΙΑ: Βιοχημεία, Κλινική Χημεία, Ενζυμοχημεία

ΒΙΟΚΕΡΑΜΙΚΑ ΟΞΕΙΔΙΑ

**ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ & ΔΙΕΠΙΦΑΝΕΙΕΣ ΚΕΡΑΜΙΚΩΝ ΟΞΕΙΔΙΩΝ & ΚΑΡΒΙΔΙΩΝ
ΔΙΑΒΡΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑΣ**

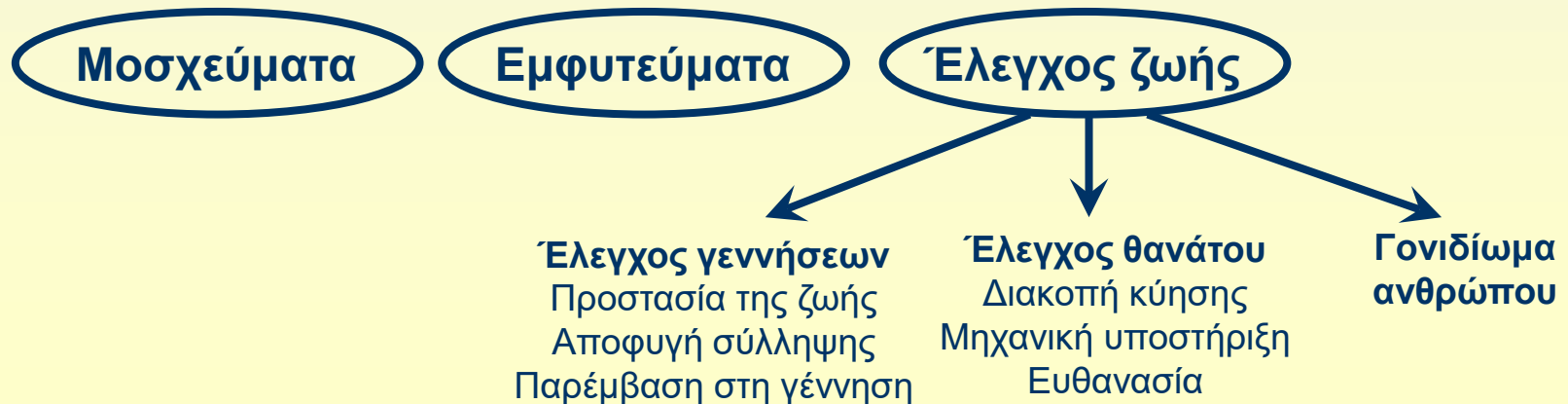
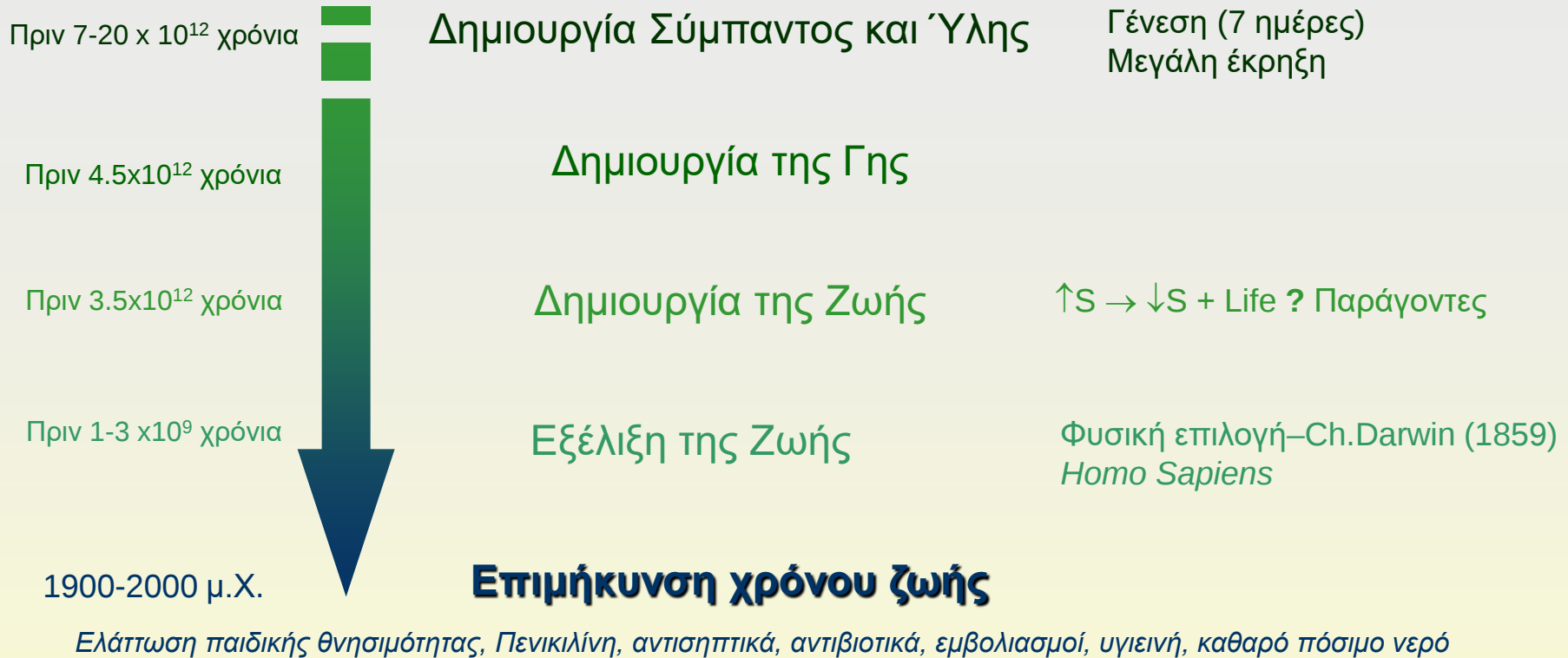
**ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΣΥΝΕΝΩΣΗΣ ΚΕΡΑΜΙΚΩΝ ΜΕ ΜΕΤΑΛΛΑ
ΔΙΑΒΡΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΧΗΜΙΚΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ
ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΥ – ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΚΕΝΟΥ
ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ – ΣΥΝΘΕΤΑ ΥΛΙΚΑ**

**ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΒΙΟ-ΚΕΡΑΜΙΚΩΝ ΚΑΙ ΒΙΟ-ΥΑΛΩΝ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΩΝ
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΟΛΩΝ ΤΩΝ ΣΧΕΤΙΚΩΝ ΜΕ ΤΑ ΒΙΟΪΛΙΚΑ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ**

ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ & ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΚΕΡΑΜΙΚΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΟΥ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΟΣ

Επιστήμη και Τεχνολογία Υλικών με έμφαση στα Βιοϋλικά

- **Το 1ο Διευρωπαϊκό Πρόγραμμα *EUREKA* στα Βιοϋλικά EU-294**
- **Η 1η δημοσίευση στα Ελληνικά για τα Βιοϋλικά**
Βιοϋλικά - Μία Τεχνολογία Αιχμής.
Σ. Αγαθόπουλος.
Περσκόπιο της Επιστήμης, 148, Φεβρουάριος 1992, 19-25 & 65-66.
- **Η 1η δημοσίευση στα Ελληνικά για τα Προηγμένα Κεραμικά**
Κεραμικά Υλικά στη Σύγχρονη Τεχνολογία.
Σ. Αγαθόπουλος.
Χημικά Χρονικά, Γενική Έκδοση, Τόμος 56, Τεύχος 8, Αύγουστος 1994, 249-253.
- **Η 1η δημοσίευση στα Κινέζικα για τα Βιοϋλικά**
Progress in Biomaterials and their Application.
Xu Jiayue, S.Agathopoulos.
"KeXue" (Science – κύριο άρθρο), 53 [3] (2001) 54-.57.
- **Η 1η δημοσίευση στα Ρώσικα για τα Βιοϋλικά**
Biomaterials: An Emerging Technology with Humane Aim.
S. Dorozhkin, S.Agathopoulos.
"Khimia i zhizn" (Chemistry and Life – κύριο άρθρο), February 2002, 8-10.
- **Περισσότεροι από 85 συν-συγγραφείς από 30 διαφορετικά Ερευνητικά κέντρα**
- **Αποκλειστική ενασχόληση με την Επιστήμη & Τεχνολογία των Υλικών και στα Βιοϋλικών**
Τίτλοι περιοδικών δημοσιεύσεων και συνεδρίων, άρθρων, διαλέξεων, συγγραμμάτων και επικουρικών μαθημάτων, επιστημονικών εταιριών, διδακτορικής διατριβής, ερευνητικών κέντρων εργασίας και επισκέψεων.
- **Κατασκευή φούρνου υψηλών θερμοκρασιών και υψηλού κενού.**
- **Δωρεά της Ελληνικής Κυβέρνησης αντιγράφου ληκύθου στο Πανεπιστήμιο του Aneiro.**



Μοσχεύματα

Αυτόλογη μεταμόσχευση (auto-grafts)

Περιορισμένη διαθεσιμότητα

Δημιουργία δεύτερης τραυματικής περιοχής

Ετερόλογη μεταμόσχευση (homo-grafts)

Διαθεσιμότητα

Ανοσο-κατασταλτικά φάρμακα

Επιμολύνσεις

Ηθικοί και Θρησκευτικοί περιορισμοί

Xeno-grafts

(προκατασκευή γενετικά
συμβατών ζώων)

Γενετικές διαφορές

Δότες

Δότες και αριθμός τους

Κόστος

Διαθεσιμότητα & διανομή

Επιβίωση

Χρόνος και ποιότητα ζωής

Λίστες αναμονής (1998):

21.000 μοσχεύματα (νεφροί, καρδιά, ήπαρ, πνεύμονες)

62.000 στη λίστα αναμονής (100 προστίθενται καθημερινά)

4.000 πεθαίνουν περιμένοντας στερεό μόσχευμα (11 την μέρα)

12.000 / 80.000 (15%) λαμβάνουν νεφρό

Ήπαρ ή καρδιά: 250.000\$, Νεφρός 90.000\$

Μεταμόσχευση καρδιάς (4.380 περιπτώσεις)

1 χρόνος: 82% επιτυχία 18% αποτυχία (2η μεταμόσχευση: 57% επιτυχία)

5 χρόνια: 50% επιβίωση

Μεταμόσχευση ήπατος (8.539 περιπτώσεις)

1 χρόνος: 76% επιτυχία 24% αποτυχία (2η μεταμόσχευση: 30% επιτυχία)

Χρήση ισχυρών ανοσο-κατασταλτικών φαρμάκων:

Ποιο είναι το πραγματικό κόστος το να είσαι όμηρος μέσα στο σώμα σου;

Μερικές φορές ο θάνατος είναι προτιμότερος από τις επιπτώσεις τού να φέρει ο ασθενής μόσχευμα

(Committee on Care at the End of Life, Institute of Medicine, National Academy Press, Washington D.C., 1997)

Εμφυτεύματα

Διαθεσιμότητα

Αναπαραγωγιμότητα ιδιοτήτων

Αξιοπιστία

Μια πολύ παλιά ιδέα...

Δημιουργική έμπνευση *Αιγυπτιακής* πρόθεσης, 2000 π.Χ.



Δημιουργική έμπνευση *Ετρουσκικής* πρόθεσης, 500 π.Χ.



Εμφυτεύματα

Διαθεσιμότητα
Αναπαραγωγιμότητα
Αξιοπιστία

Υψηλή τεχνολογική πρακτική
Διεθνής προτυποποίηση
Κυβερνητικές ρυθμίσεις

Η τρέχουσα κατάσταση

3.000.000 εμφυτεύματα/έτος
1.000.000 ενδο-οφθαλμικοί φακοί
500.000 εμφυτεύματα ισχίου και γονάτου
100.000 οδοντικά
10.000 bypasses και καρδιακές βαλβίδες

50 διαφορετικοί τύποι
40 διαφορετικά υλικά

Αιτίες αποτυχίας

1. Διεπιφανειακή σταθερότητα
2. Διαφορά ελαστικών ιδιοτήτων
3. Σωματίδια φθοράς
4. Διατήρηση παροχής αίματος

Ενδογενείς αδυναμίες

1. Δυνατότητα αυτο-επιδιόρθωσης
2. Δυνατότητα μετασχηματισμού της δομής και των ιδιοτήτων ανάλογα με το περιβάλλον (μηχανική καταπόνηση, ροή αίματος)

Περιορισμένη ασφαλής βιωσιμότητα (15 χρόνια)

Βιοϋλικά

Μη-ζωντανά υλικά που μπορούν να αντικαταστήσουν τμήματα ή λειτουργίες του σώματος με τρόπο ασφαλή, αξιόπιστο, οικονομικό και φυσιολογικά αποδεκτό

Γιατί να ανακατασκευάσουμε το σώμα;

Καταστροφή ιστών

ασθένεια

τραυματισμός-ατύχημα

εκ γενετής

ΗΛΙΚΩΜΕΝΟΙ

↑ μέσου χρόνου ζωής
↑ ιατροφαρμακευτική περίθαλψη

ΝΕΟΙ

↑ αθλητικές δραστηριότητες
↑ τροχαία ατυχήματα

ΒΡΕΦΗ

↑ προγεννητικοί έλεγχοι

*Ποιο είναι το
ιδανικό βιοϋλικό;*

Αργή αναγέννηση ιστών
Μικρή διάρκεια ζωής

Ταχεία αναγέννηση ιστών
Μεγάλη διάρκεια ζωής

Μεγαλώνουν

Ταχεία ανάρρωση

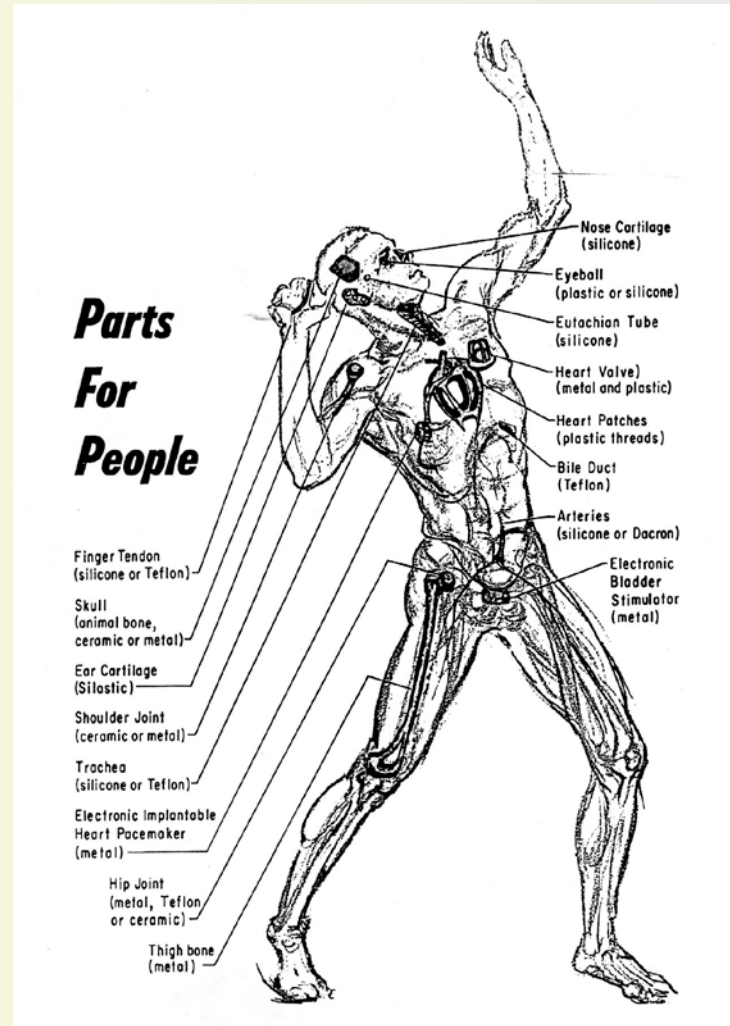
Μακροβιότητα

Αυξομείωση μεγέθους

Εφαρμογές Βιοϋλικών

Αισθητήρες και νευρικό σύστημα
Καρδιά και καρδιοαγγειακό σύστημα
Σκελετικό σύστημα
Οδοντικά εμφυτεύματα
Πλήρωση κενών χώρων
Μαλακοί ιστοί

Προσωρινά
Μόνιμα



ΒΙΟΪΛΙΚΑ

Πολυμερή
Ρητίνες
Ίνες
Ελαστομερή

Μέταλλα
Κράματα
Χάλυβες

Κεραμικά
Ύαλοι
Τσιμέντα

Σύνθετα
Επικαλύψεις

+

Ποικιλία

Παρασκευή – Μορφοποίηση
Ελαφρά (μικρή πυκνότητα)
Δομικές ομοιότητες με πεπτίδια

-

Σταδιακός υποβιβασμός ιδιοτήτων
με το χρόνο (degradation):

Ελάττωση μηχανικών ιδιοτήτων
Απελευθέρωση τοξικών μονομερών
λόγω:

Διάσπασης αλυσίδων /αποπολυμερισμός
Ενδοσύνδεσης αλυσίδων (cross-linking)
Αλλαγών πλευρικών αλυσίδων
Εκφυλισμού από έκπλυση ή προσρόφηση
λόγω επίδρασης:

Θερμότητας
Ορατής και υπεριώδους ακτινοβολίας
Ιονίζουσας ακτινοβολίας
Επίδρασης οξυγόνου και όζοντος
Μηχανικής κόπωσης
Φαγοκύτωσης
Δράσης ενζύμων
Ελευθέρων ριζών

+

Μηχανικές ιδιότητες
(Προσωρινή
ακινητοποίηση
καταγμάτων)
Μορφοποίηση

-

Διάβρωση:

Ελάττωση χρόνου ζωής
Απελευθέρωση τοξικών ιόντων
(αυτοπροστασία, π.χ. $Al-Al_2O_3$)

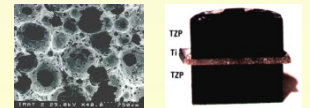
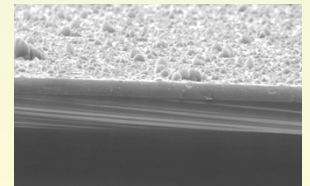
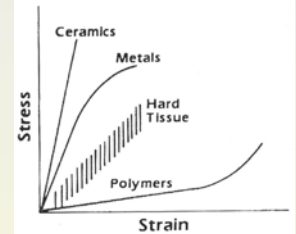
Υψηλή πυκνότητα
Ηλεκτρική αγωγιμότητα

+

Χημική σταθερότητα
Αντίσταση σε χημικές
προσβολές
Τροβολογικές ιδιότητες
Χαμηλή πυκνότητα
Βιο-δραστικότητα
(ανάπτυξη χημικού
δεσμού με τους
ιστούς)

-

Ευθραυστότητα
Μορφοποίηση



ΚΕΡΑΜΙΚΑ & ΥΑΛΟΙ

Χημική αντίσταση και σταθερότητα & Βιοδραστικότητα

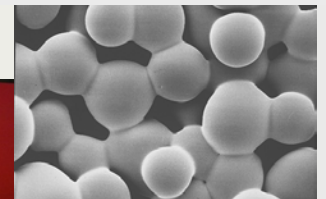
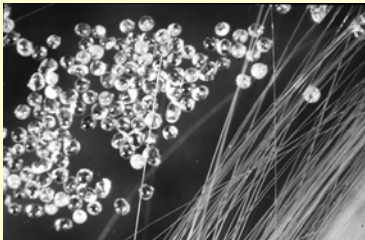
Αδρανή (Al_2O_3 , TZP)

Πορώδη HA, κοράλλια, HA επικαλύψεις

Επιφανειοδραστικά HA, βιοϋαλοι

Αφομοιώσιμα TCP, βιοϋαλοι

Ειδική εφαρμογή: Ακτινοθεραπεία όγκων σε μαλακούς ιστούς



BIOΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑ

Η ικανότητα του υλικού να αποδίδει με μία κατάλληλη αντίδραση του ξενιστή σε μια συγκεκριμένη εφαρμογή

Συστατικά της Βιοσυμβατότητας

- Διεπιφανειακές αλληλεπιδράσεις ιστών/βιοϋλικού
- Υποβιβασμός ιδιοτήτων στο περιβάλλον του σώματος
- Τοπική αντίδραση των ιστών
- Ολική αντίδραση των συστημάτων του σώματος

Παράγοντες που επηρεάζουν την τοπική αντίδραση του ξενιστή

A. Παράγοντες του υλικού:

Χημεία υλικού
Χημεία επιφάνειας
Κινητική αντιδράσεων (διάβρωση, degradation)
Επιφανειακή τραχύτητα και τοπογραφία
Μέγεθος
Σχήμα
Ελαστικές ιδιότητες
Σωματίδια φθοράς

B. Παράγοντες του ξενιστή:

Είδος
Φύλλο
Ηλικία
Γεωγραφική περιοχή
Γενική υγεία και δραστηριότητες
Φαρμακολογική κατάσταση

Έλεγχος εμφυτευμάτων

A. Χημικός

Έμμεση: Ιονανταλλαγή (διαλυτότητα) & ασβεστοποιητική ικανότητα

Άμεση: Παρατήρηση της επιφάνειας.

TEM, AES, AFM, (5-50Å)
IRRS-FTIR, Raman (until 0,5μm)
SEM, EPMA (until 1,5μm)

B. Βιολογικός (Τοξικότητα)

In vitro: Ιστοκαλλιέργειες

(Απλές, ταχείς, οικονομικές, απλός εξοπλισμός,
υψηλή ευαισθησία και αναπαραγωγικότητα αποτελεσμάτων)

In vivo: Εμφύτεση και ιστολογικός έλεγχος

(Ακριβείς, χρονοβόρες, εξειδικευμένο προσωπικό, πειραματόζωα,
αμφισβητούμενη ευαισθησία
και αναπαραγωγικότητα αποτελεσμάτων)

Επιστήμη και Τεχνολογία Υλικών με έμφαση στα Βιοϋλικά

Επιστήμη και Τεχνολογία Εμφυτευμάτων

Εμφύτευση **Ιατρική** (τεχνικές εμφύτευσης)

**Εμβιομηχανική
Βιολογία**

Βιοϋλικό

Κύτταρα

Κλινική απόδοση

**Ιατρική
Βιολογία** (ιστολογική εξέταση)
**Εμβιομηχανική
Στατιστική**

Μηχανική ιστών

μηχανική των ιστών είναι η τεχνική που θα **πείσει** τον οργανισμό να αυτοθεραπευτεί διαμέσου της παροχής είτε κατάλληλων θέσεων μοριακών ερεθισμάτων, είτε κυττάρων, είτε δομών υποστήριξης.

**Βιολογία
Χημική Μηχανική** (βιοαντιδραστήρες)

μη ζωντανά υλικά που μπορούν να αντικαταστήσουν μέρη ή λειτουργίες του σώματος με τρόπο ασφαλή, αξιόπιστο, οικονομικό και φυσιολογικά αποδεκτό

Επιστήμη και Τεχνολογία Υλικών

Σύσταση
Κατασκευή (Μορφοποίηση)
Ιδιότητες (Χημικές, Φυσικές, Μηχανικές, Θερμικές, κλπ)

Επιστημονική Καινοτομία

Επιστήμη και Τεχνολογία Υλικών

Κατασκευή νέων Βιοϋλικών (σύσταση, δομή και ιδιότητες) που θα παράσχουν τα μοριακά ερεθίσματα (δηλαδή χημική σύσταση και μικρο- ή νανο-δομές) και τις κατάλληλες δομές

Μηχανική Ιστών

Προσδιορισμός και αξιοποίηση των μοριακών ερεθισμάτων, των κυττάρων και των δομών που επηρεάζουν την αυτόθεραπεία του οργανισμού.

Η αναζήτηση των **βιοϋλικών του μέλλοντος** περνάει από δύο παράλληλα αναπτυσσόμενα ερευνητικά πεδία:

(α) Δομική κατανομή της σύστασης του υλικού μέσα στη μάζα του.

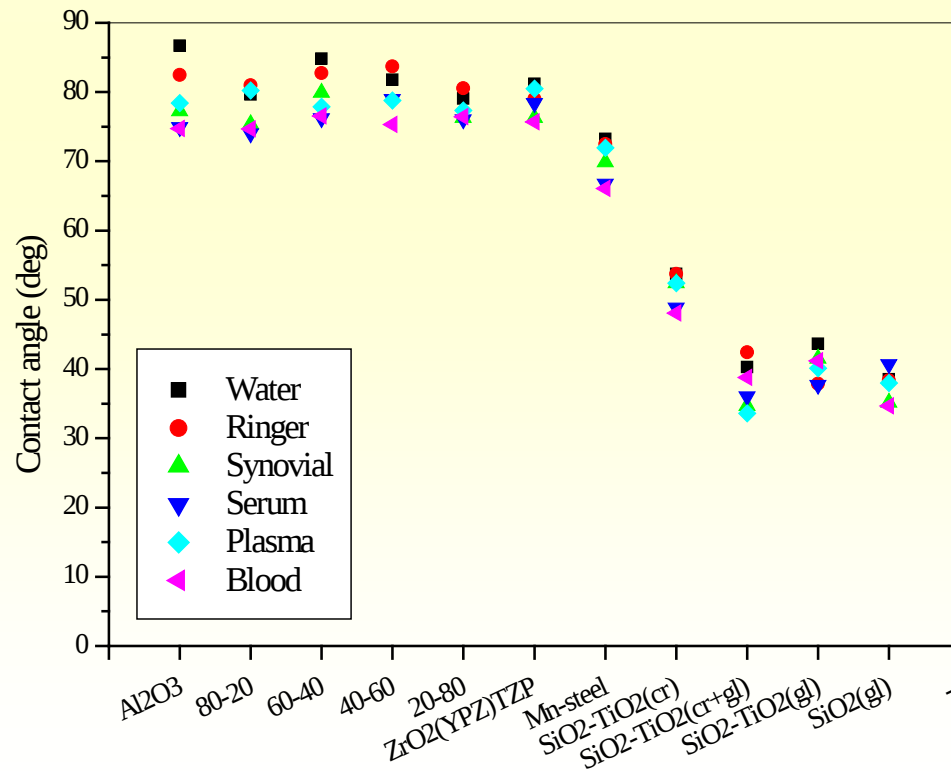
(β) Έλεγχος της επιφανειακής σύστασης σε μοριακό επίπεδο η οποία είναι συμβατή με τις βιοχημικές απαιτήσεις των άρρωστων ή κατεστραμμένων ιστών.

Σχεδιασμός (νέες συστάσεις), κατασκευή (processing) και χαρακτηρισμός υλικών για αντικαταστάσεις οστών και οδοντικά εμφυτεύματα

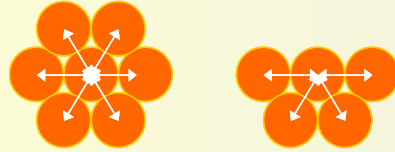
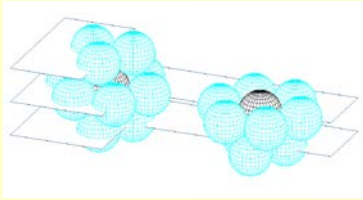
ΚΕΡΑΜΙΚΑ / ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΥΓΡΑ



$$\theta < 90^{\circ}$$

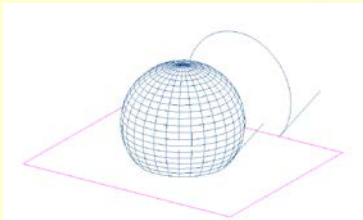


Διαβροχή σε συνθήκες ισορροπίας



$$dE = TdS - pdV + \sum \mu dn + \gamma dA$$

$$\gamma = (dF/dA)_{T,V,n}$$



Young-Dupre

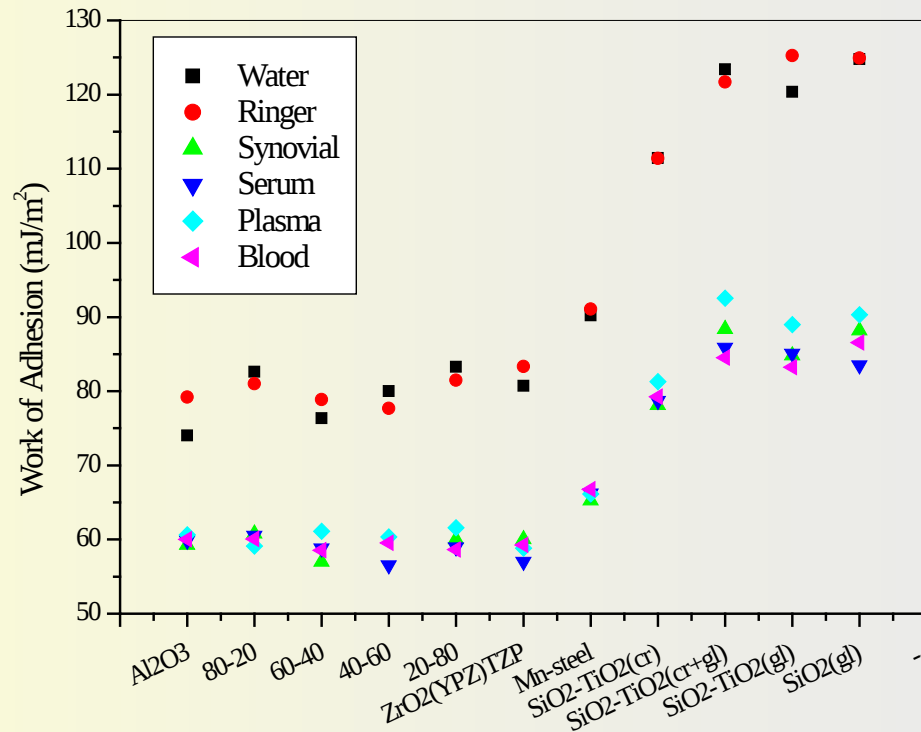
$$W_a = \gamma_{SV} + \gamma_{LV} - \gamma_{SL}$$

$$\gamma_{SL} = \gamma_{SV} - \gamma_{LV} \cos \theta$$

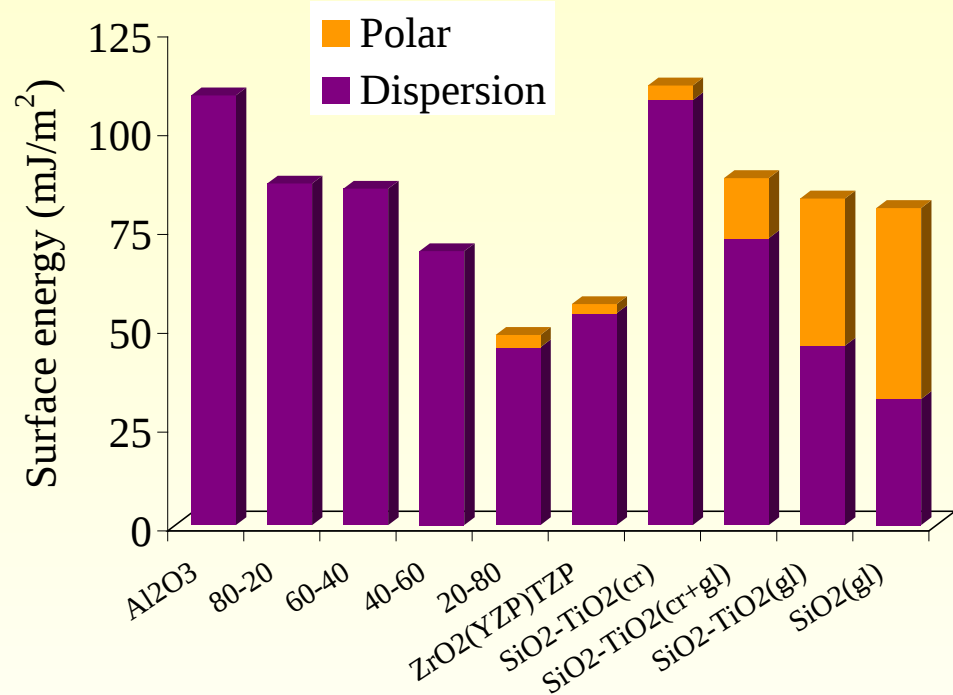
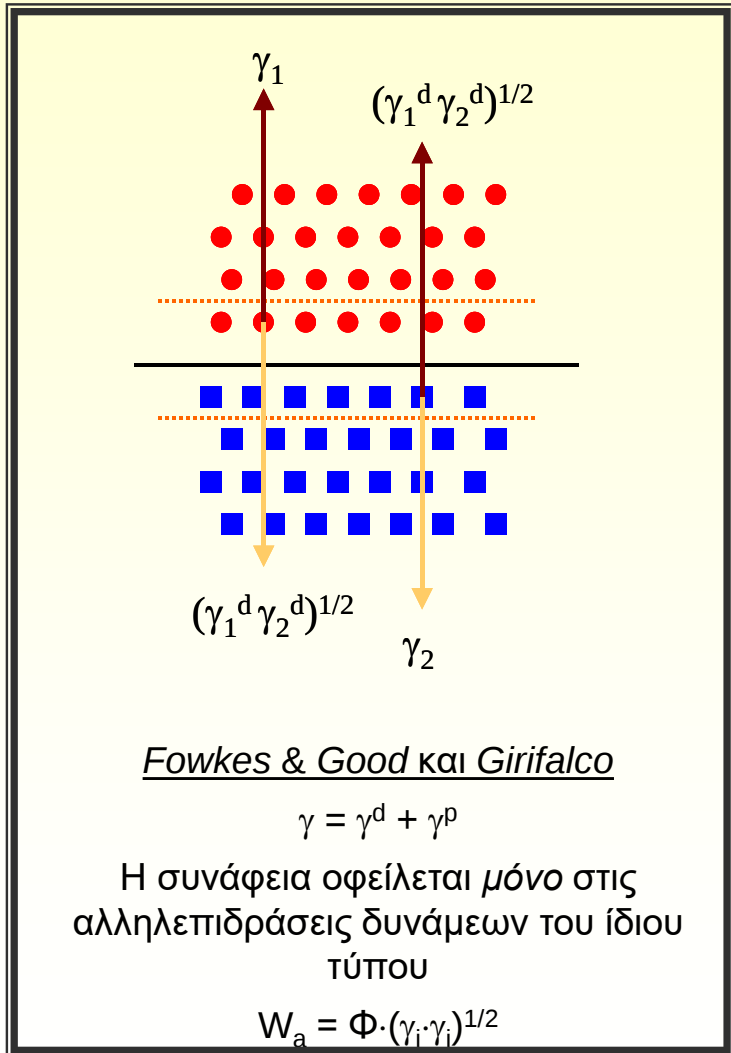
$$W_a = \gamma_{LV} (1 + \cos \theta)$$

Έργο συνάφειας

$W_a < 125 \text{ mJ/m}^2 \Rightarrow$ **Van der Waals**



Επιφανειακή Ενέργεια Οξειδίων (37°C)



$$W_{a, \text{πειραματικό}} < W_a^d + W_a^p$$

$$\gamma_{LV} \cdot (1 + \cos \theta) < 2 \cdot (\gamma_{SV}^d \cdot \gamma_{LV}^d)^{1/2} + 2 \cdot (\gamma_{SV}^p \cdot \gamma_{LV}^p)^{1/2}$$



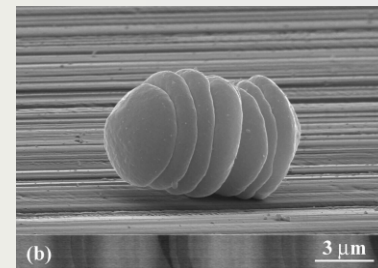
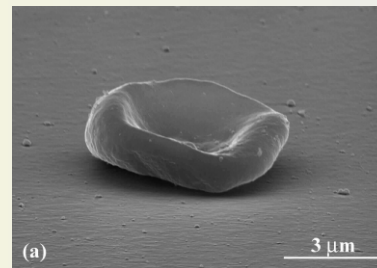
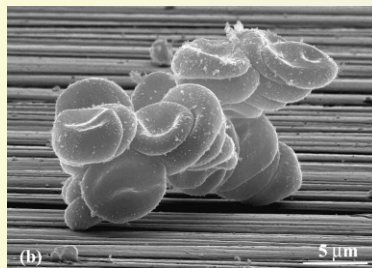
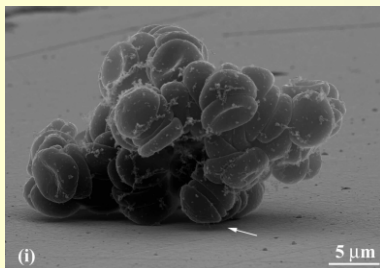
Πιθανώς οι αλληλεπιδράσεις λόγω των πολικών δυνάμεων (Debye, Keesom, δεσμοί υδρογόνου) να συμμετέχουν μερικώς στη διαβροχή

Προσκόλληση κυττάρων

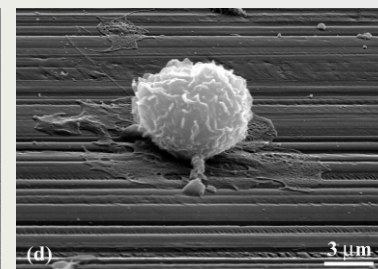
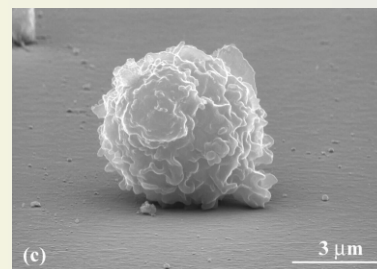
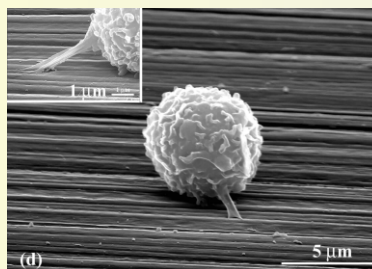
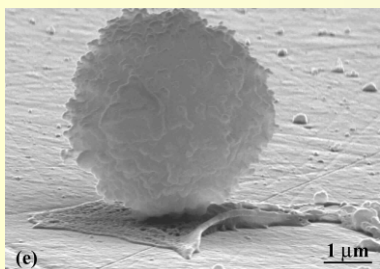
Ερυθρά
κύτταρα

Ζιρκόνια

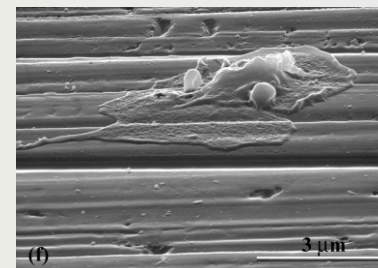
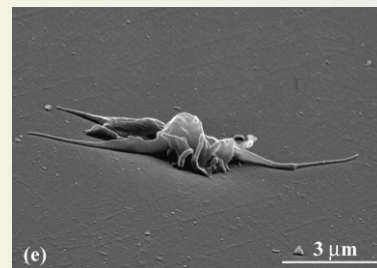
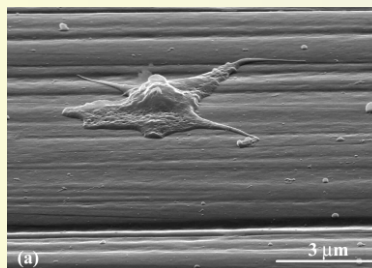
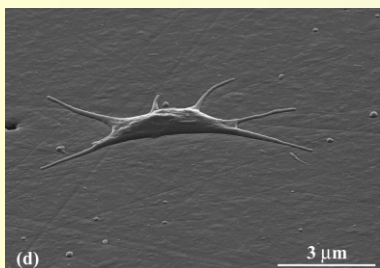
Ύαλος (55SiO_2 - 35MgO - $10\text{Na}_2\text{O}$)



Λευκά
κύτταρα



Αιμοπετάλια



Κύτταρα που αντιδρούν στη διαφορετική τοπογραφία της επιφάνειας:

Χονδροκύτταρα, Ενδοθήλια, Επιθήλια, Ινοδοβλάστες, Λευκοκύτταρα, Λεμφοκύτταρα, Μακροφάγα
Μεσέγγυμα, Νευρώνες, Οστεοκύτταρα, Ολιγοδενδροκύτταρα, Μυϊκά κύτταρα, Νεοπλασματικά κύτταρα, Μήκυτες

A.Curtis, C.Wilkinson, *Biomaterials* **18** (1997) 1573.

Επιφανειακή Ενέργεια

Το μέγεθος της επιφανειακής ενέργειας πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε περιπτώσεις
ισορροπίας

Η επιφανειακή ενέργεια των κεραμικών περιλαμβάνει διαφορετικά συστατικά, τα οποία δεν είναι πάντοτε ενεργά σε όλους τους τύπους διαβροχής

Τα κύτταρα δεν μπορούν να εκληφθούν ως μακροσκοπικές ομογενείς φάσεις

Αλληλεπιδράσεις κυττάρων/επιφανειών

Οι αλληλεπιδράσεις κυττάρων/επιφανειών είναι μάλλον *μικροσκοπικό* φαινόμενο παρά μακροσκοπικό

Η κυτταρική προσκόλληση καθορίζεται κυρίως από ενδοκυτταρικούς παράγοντες

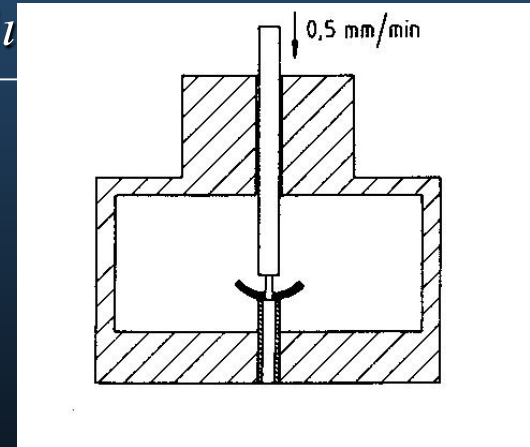
Η χημεία στη διεπιφάνεια κυττάρου/επιφάνειας πιθανώς καθορίζει την προσκόλληση

ΧΗΜΙΚΟΙ & ΔΟΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ

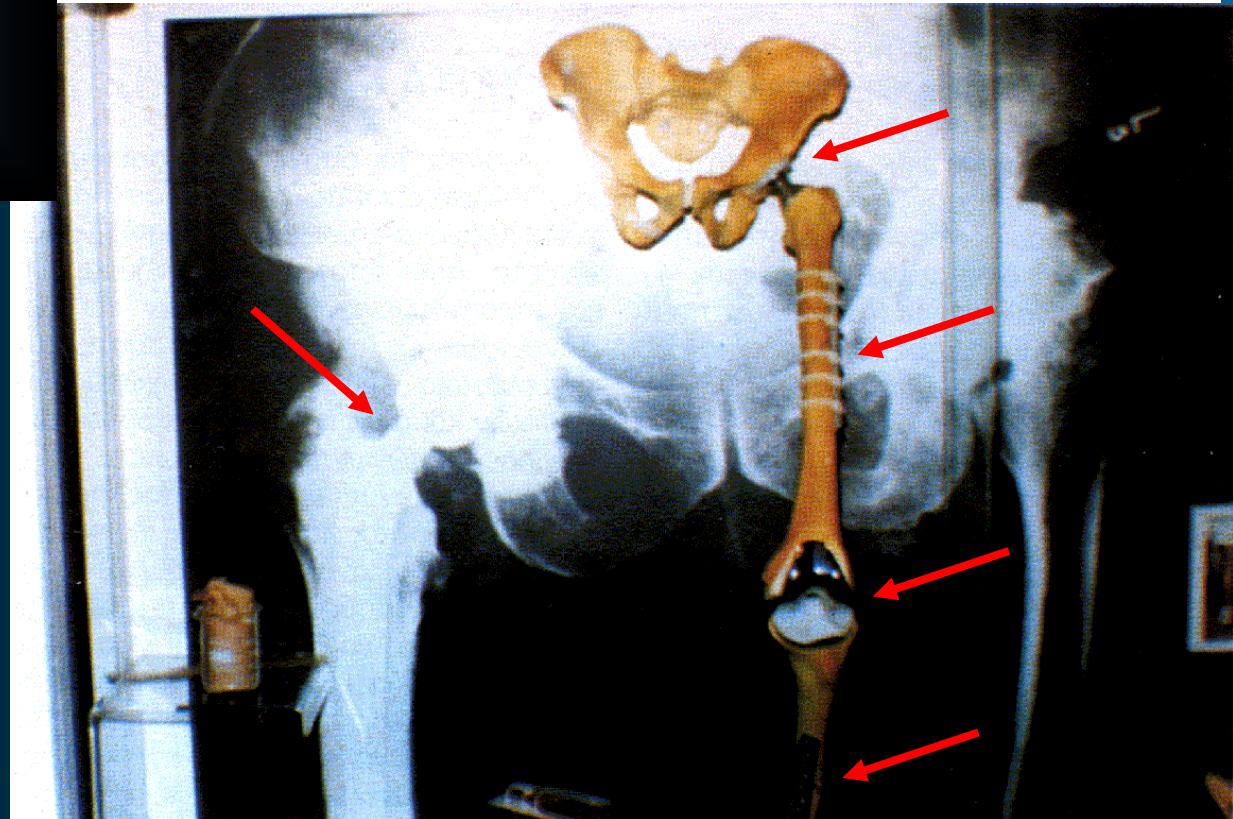
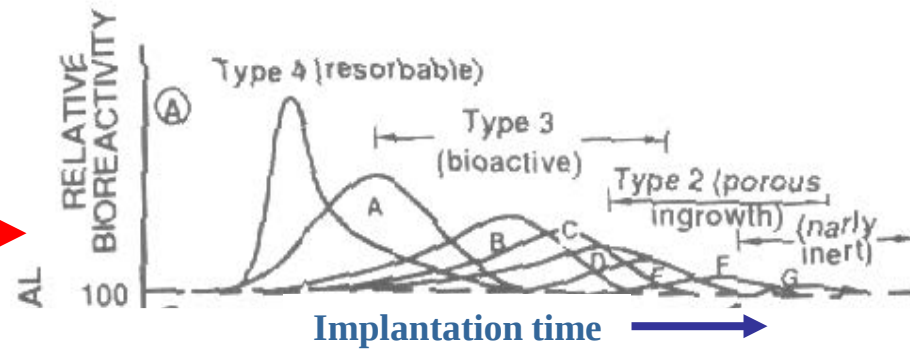
IN VITRO ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΚΕΡΑΜΙΚΩΝ ΚΑΙ ΥΑΛΩΝ

Push-out tests (*Andersson & al. 1991*)

<i>Εμφύτευμα</i>	<i>Αντίδραση οστού</i>	<i>Διάρκεια</i>
Αδρανές βιοϋλικό	Καμία	
Ti	Επαφή	
Βιοσυμβατή ύαλος	Επαφή	
Βιοϋαλος	Δεσμός	



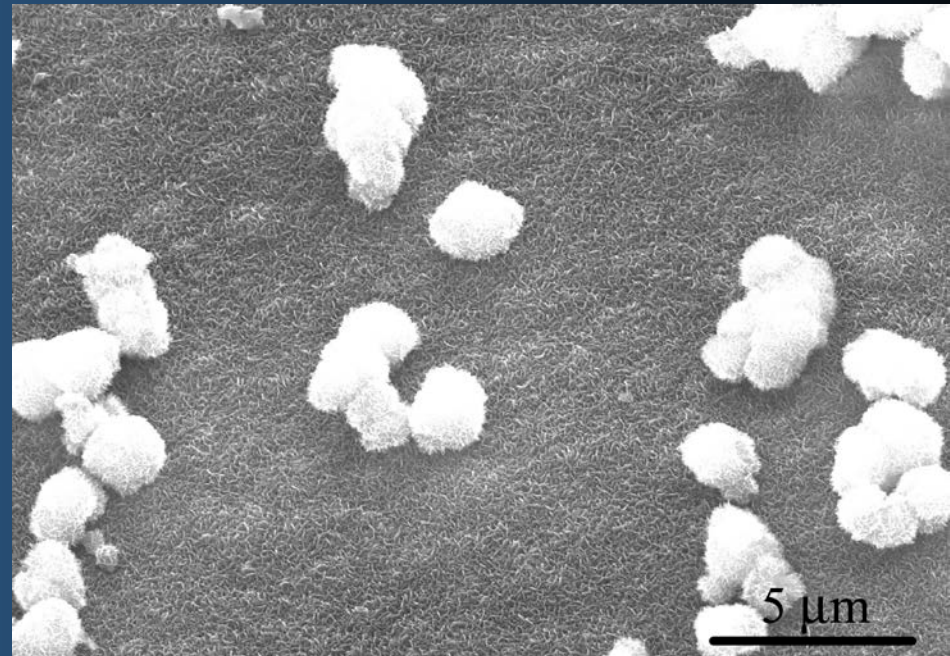
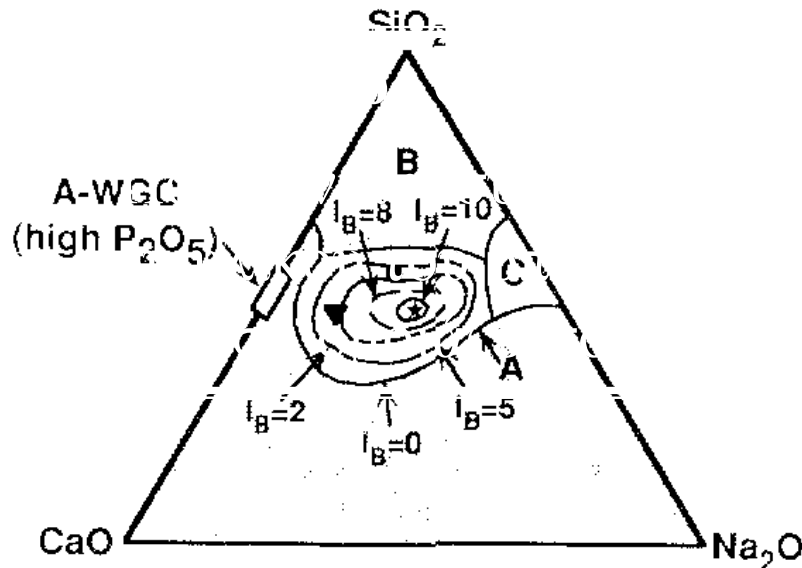
Η ιδιότητα του υλικού να αποδίδει με μία εξειδικευμένη αντίδραση του ξενιστή σε μία συγκεκριμένη εφαρμογή



Η ιδιότητα του υλικού να αποδίδει με μία εξειδικευμένη αντίδραση του ξενιστή σε μία συγκεκριμένη εφαρμογή

? Αντικαταστάσεις οστών

Αυθόρμητος σχηματισμός υδροξυαπατίτη
 $(\text{Ca}, \text{M})_{10}(\text{PO}_4, \text{CO}_3, \text{Y})_6(\text{OH}, \text{F}, \text{Cl})_2$



ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΩΝ ΥΑΛΩΝ



Ινώδης κάψουλα

Ιονανταλλαγή $\rightarrow$ Si-OH

Απώλεια διαλυτής σίλικας $\rightarrow$ Si-OH

Πολυ-συμπύκνωση $\rightarrow$ SiO₂-gel

Σχηματισμός άμορφου Ca/P

Κρυστάλλωση HCA

Προσρόφηση βιολογικών ειδών

Δράση μακροφάγων

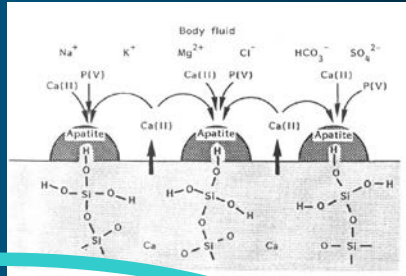
Προσκόλληση stem κυττάρων

Διαφοροποίηση

Σχηματισμός θεμέλιας ουσίας

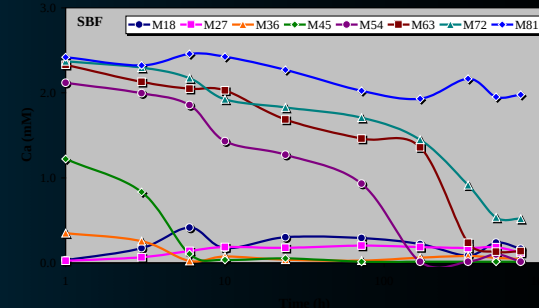
Ασβεστοποίηση θεμέλιας ουσίας

Μηχανισμός ασβεστοποίησης υάλων

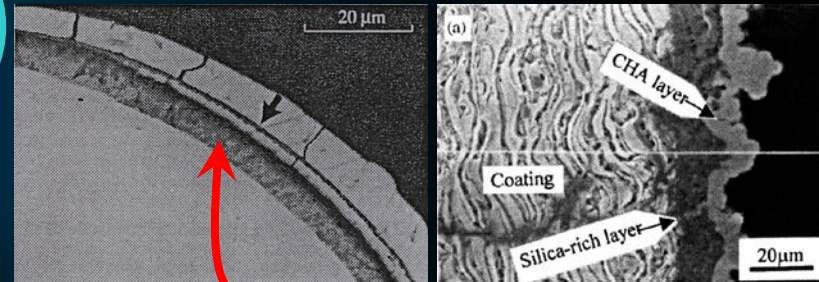


Ινός της κάψουλα
 Ιονανταλλαγή $\rightarrow$ Si-OH
 Απώλεια διαλυτής σίλικας $\rightarrow$ Si-OH
 Πολυ-συμπύκνωση $\rightarrow$ SiO₂-gel
 Σχηματισμός άμορφου Ca/P
 Κρυστάλλωση HCA

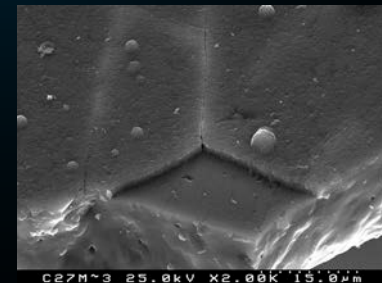
Προσρόφηση βιολογικών ειδών
 Δράση μακροφάγων
 Προσκόλληση stem κυττάρων
 Διαφοροποίηση
 Δημιουργία matrix
 Ασβεστοποίηση matrix



(I) ΙΟΝΑΝΤΑΛΛΑΓΗ



(II) GEL ΣΙΛΙΚΑΣ

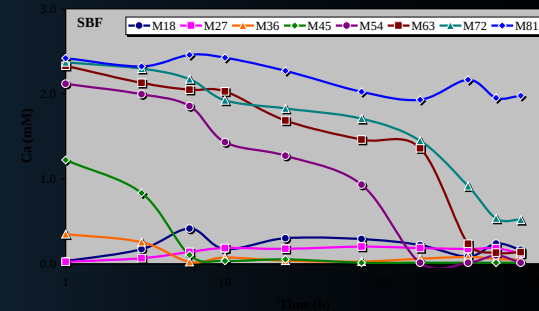


(III) HCA

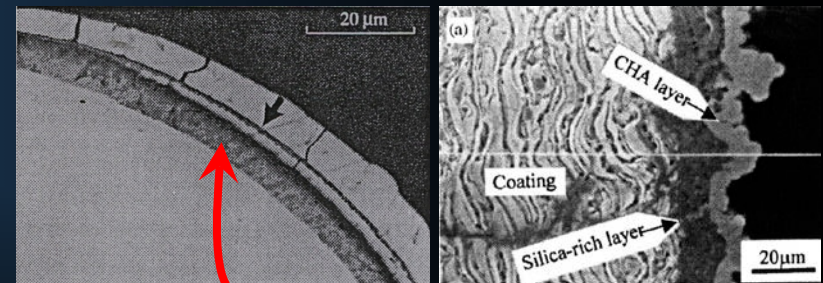
Μηχανισμός ασβεστοποίησης υάλων

?

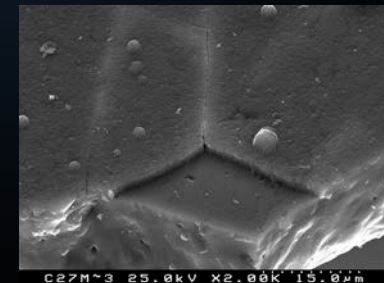
Είναι ο σχηματισμός απατίτη στην επιφάνεια των βιοδραστικών υάλων αποτέλεσμα της χημείας ή της δομής των υάλων;



(I) IONΑΝΤΑΛΛΑΓΗ



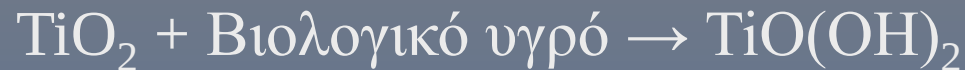
(II) GEL ΣΙΛΙΚΑΣ



(III) HCA

Ti σε βιολογικό υγρό

Επιφανειακή αντίδραση:



Οι δεσμοί (βιοσυμβατότητα) αναπτύσσονται λόγω των OH^-

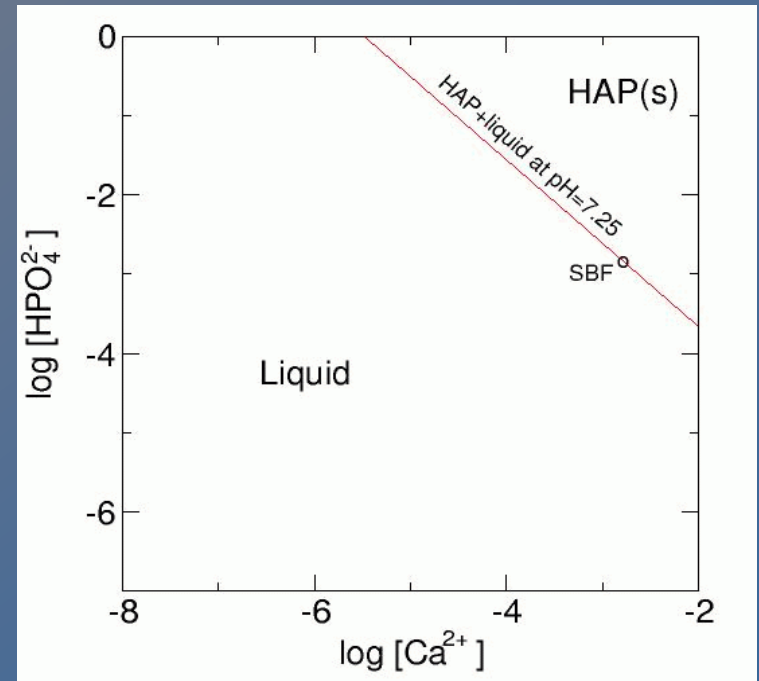
Ισορροπία Βιολογικού Υγρού + ΗΑ

Γινόμενο διαλυτότητας ΗΑ

$$K_{sp} = [Ca^{2+}]^5 \cdot [PO_4^{3-}]^3 \cdot [OH^-] = 6.2 \times 10^{-49}$$

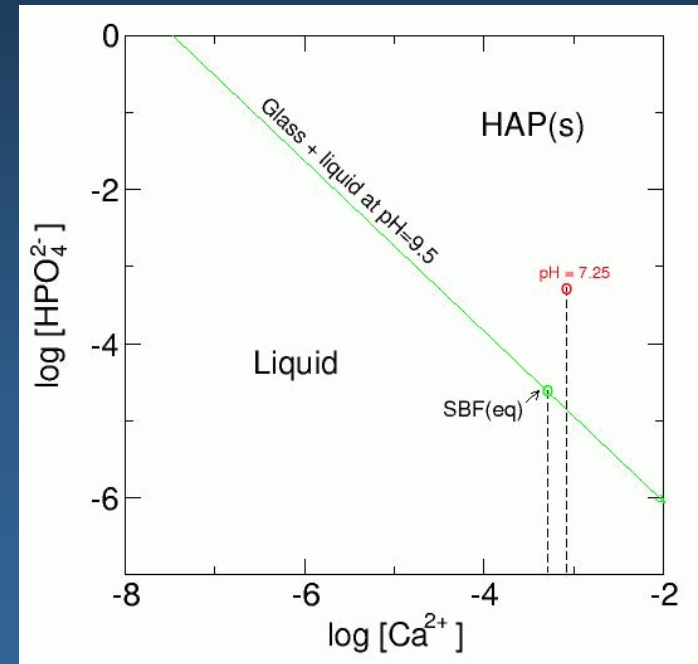
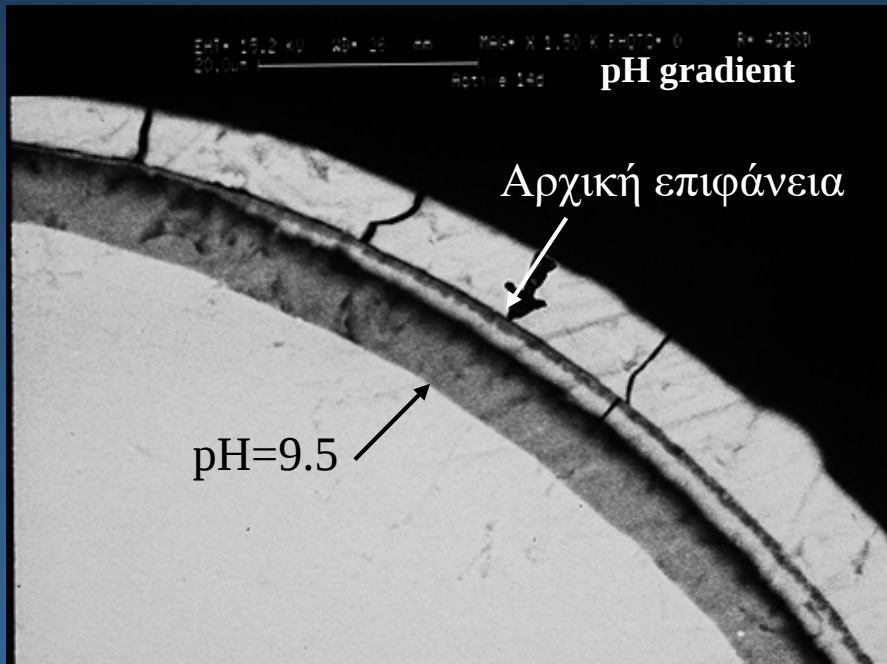
$$6.5 \leq pH \leq 11 \quad HPO_4^{2-}$$

$$K_{sp} = [Ca^{2+}]^5 \cdot (10^{-12} \cdot [HPO_4^{2-}])^3 \cdot K_w / [H^+]^4$$



Ισορροπία Βιολογικού Υγρού + Βιοϋάλου

$$K_{sp} = [Ca^{2+}]^5 \cdot (10^{-12} \cdot [HPO_4^{2-}])^3 \cdot K_w / [H^+]^4$$



Ισορροπία Βιολογικού Υγρού + Βιοϋάλου

Πυριτικό οξύ

Πολυμερισμένο (και όχι μονομερές) πυριτικό οξύ προκαλεί αύξηση του ρυθμού ανάπτυξης ΗΑ ελαττώνοντας το χρόνο σχηματισμού ΗΑ κατά **60%**. Το καταβυθισμένο προϊόν παρουσία πυριτικού οξέος είναι πάντοτε ΗΑ [Damen & al, 1998].

In vivo

Εξωκυτταρικό υγρό : $[Ca^{2+}] = 1.4 \text{ mM}$, $[HPO_4^{2-}] = 0.9 \text{ mM}$, $pH = 7.4$

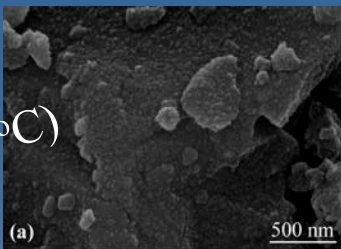
Ενδοκυτταρικό υγρό: $[Ca^{2+}] < 0.05 \text{ mM}$, $[HPO_4^{2-}] = 37.5 \text{ mM}$ [Driessen & Verbeek, 1990]
 $[Ca^{2+}] = 10^{-4} \text{ mM}$; $pH = 5.3$ [Kardos, 1993]

- Το εξωκυτταρικό υγρό προσεγγίζει το όριο της διαλυτότητας της ισορροπίας οστού-βιολογικού υγρού.
- Δεν αναμένεται καταβύθιση ΗΑ στο ενδοκυτταρικό υγρό ($pH = 5.3 < 9.5$).

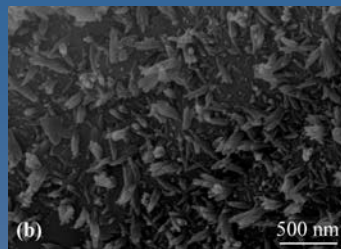
Ποιοι παράγοντες καθορίζουν το σχηματισμό του HA;

- OH^-
- Χημική καταβύθιση HA:
Διαλυτότητα, πυριτικό οξύ, pH
- ?

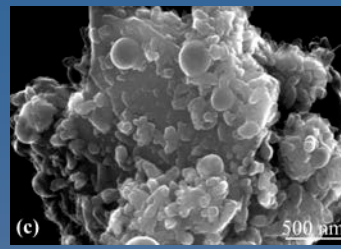
in vitro
(SBF, 37°C)



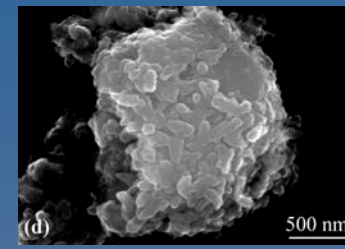
7 μέρες



15 μέρες



30 μέρες



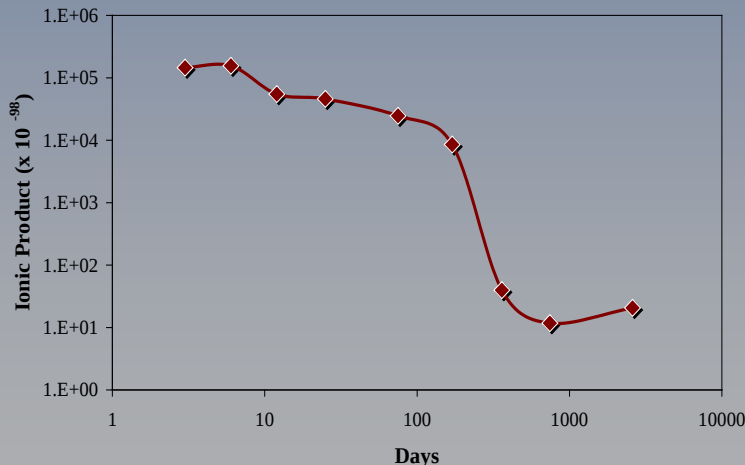
108 μέρες

Χαρακτηριστικά ασβεστοποίησης υάλου $Ca_{10}(PO_4)_6F_2-CaAl_2Si_2O_8$

Απατίτης σχηματίζεται μετά
από 7 ημέρες στο SBF

Ο σχηματισμός του απατίτη
αναστέλλεται μετά από 30 ημέρες

Η σπουδαιότητα της δομής της υάλου στην ύπαρξη του σταδίου II



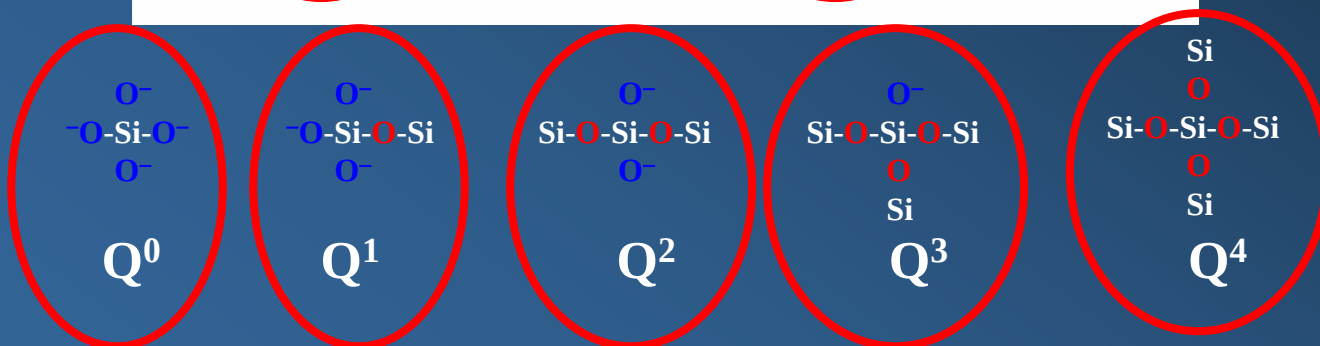
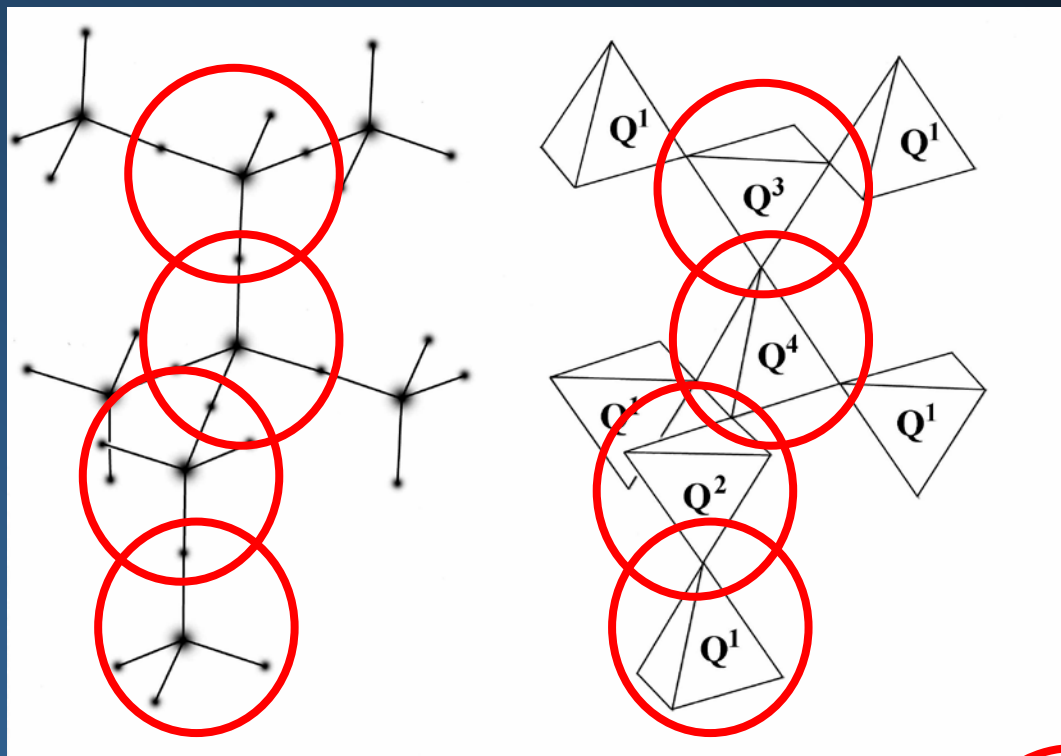
Ο σχηματισμός του απατίτη πρέπει να
εξαρτάται από το στάδιο II παρά από τον
υπερκορεσμό του SBF.

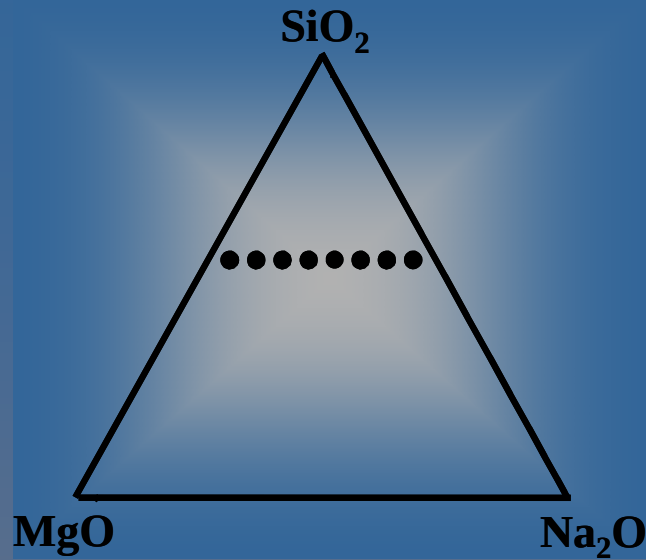
Πρέπει να υπάρχει χρόνος εκκόλαψης.

Στις πρώτες 30 μέρες, η δράση των
δομικών μονάδων του γουολαστονίτη
($CaO \cdot SiO_2$) καθορίζουν το σχηματισμό
του απατίτη.

Μετά από 30 μέρες, η παρατεταμένη
διάβρωση προχωράει σε βάθος, όπου
πιθανώς, η Al_2O_3 έχει αρνητικές
επιπτώσεις στο στάδιο II.

Δομή υάλων

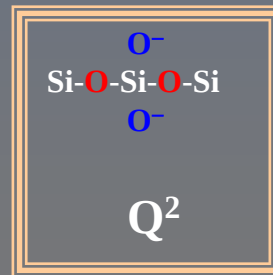




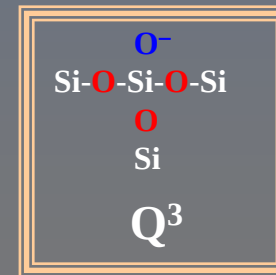
μέσος αριθμός
γεφυρωμένων
οξυγόνων
ανά τετράεδρο Si

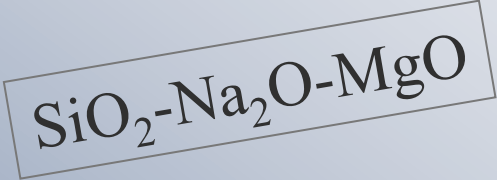
(δείκτης Stevel)

$$= Y = 8 - 2 \cdot \frac{\text{O mol\%}}{\text{Si mol\%}} = 8 - 2 \cdot \frac{2 \cdot 55 + 1 \cdot 45}{55} = \mathbf{2.36}$$

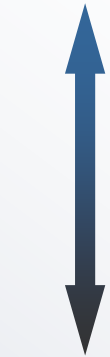
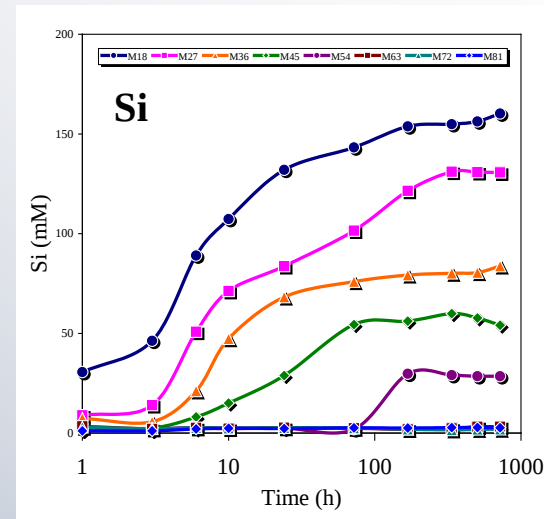


$< \mathbf{2.36} <$





Εμβάπτιση σε SBF



1/8 6 hours

2/7 3 days

3/6 14 days

4/5 7 days

5/4 14 days

6/3

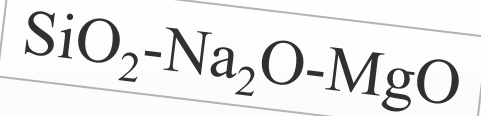
7/2 14 days

8/1 14 days

Ca/P = 1.6



Φάσμα Raman



1/8

2/7

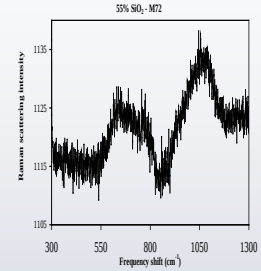
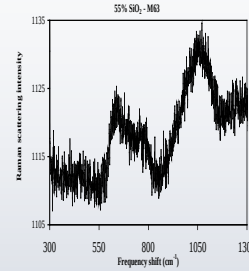
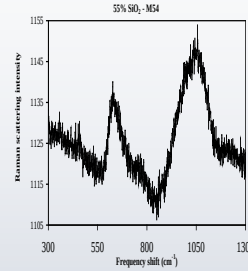
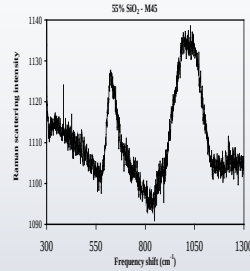
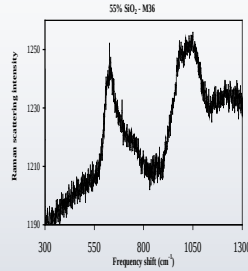
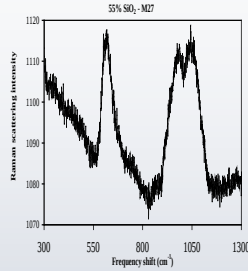
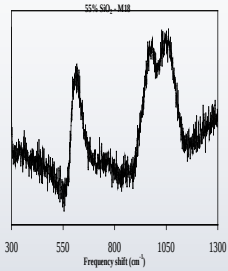
3/6

4/5

5/4

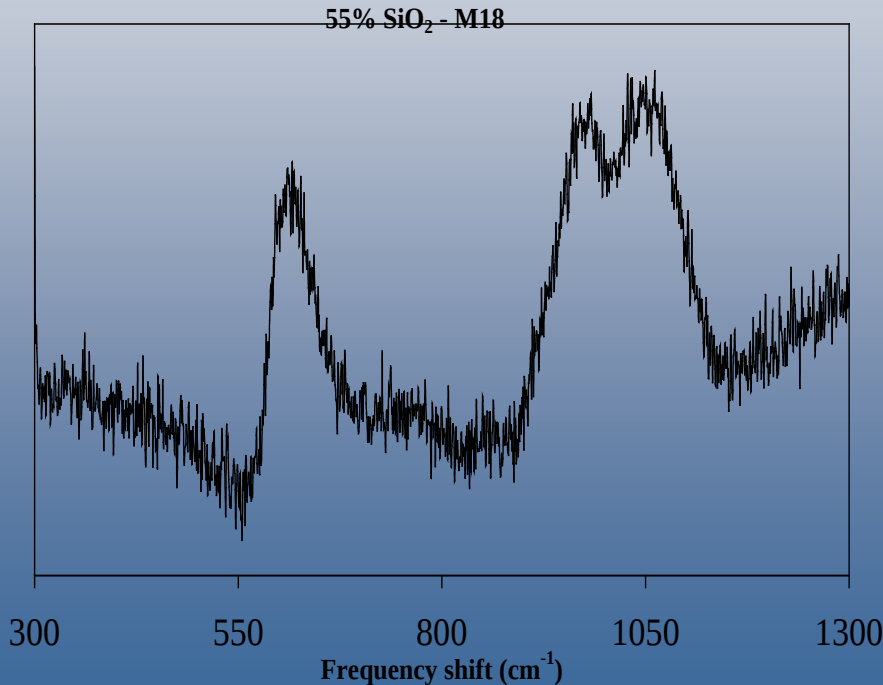
6/3

7/2



Na₂O

MgO



Si-O⁻ stretching

Q¹ 900 cm⁻¹

Q² 970 cm⁻¹

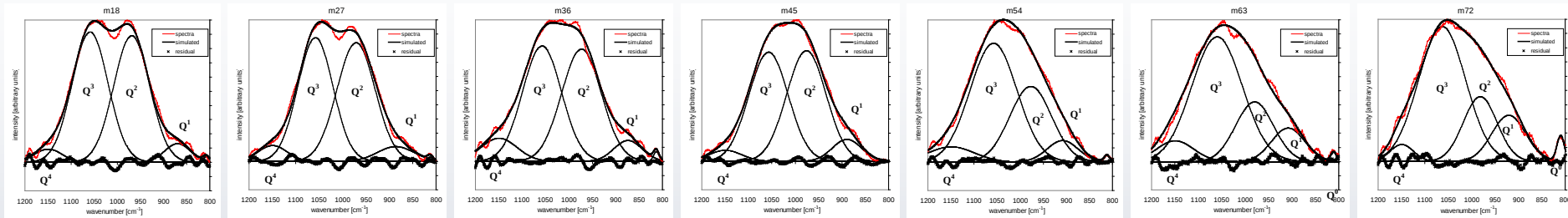
Q³ 1000 cm⁻¹

Q⁴ 1150 cm⁻¹

600 cm⁻¹: O⁻-Si-O⁻ bending & symmetric stretching

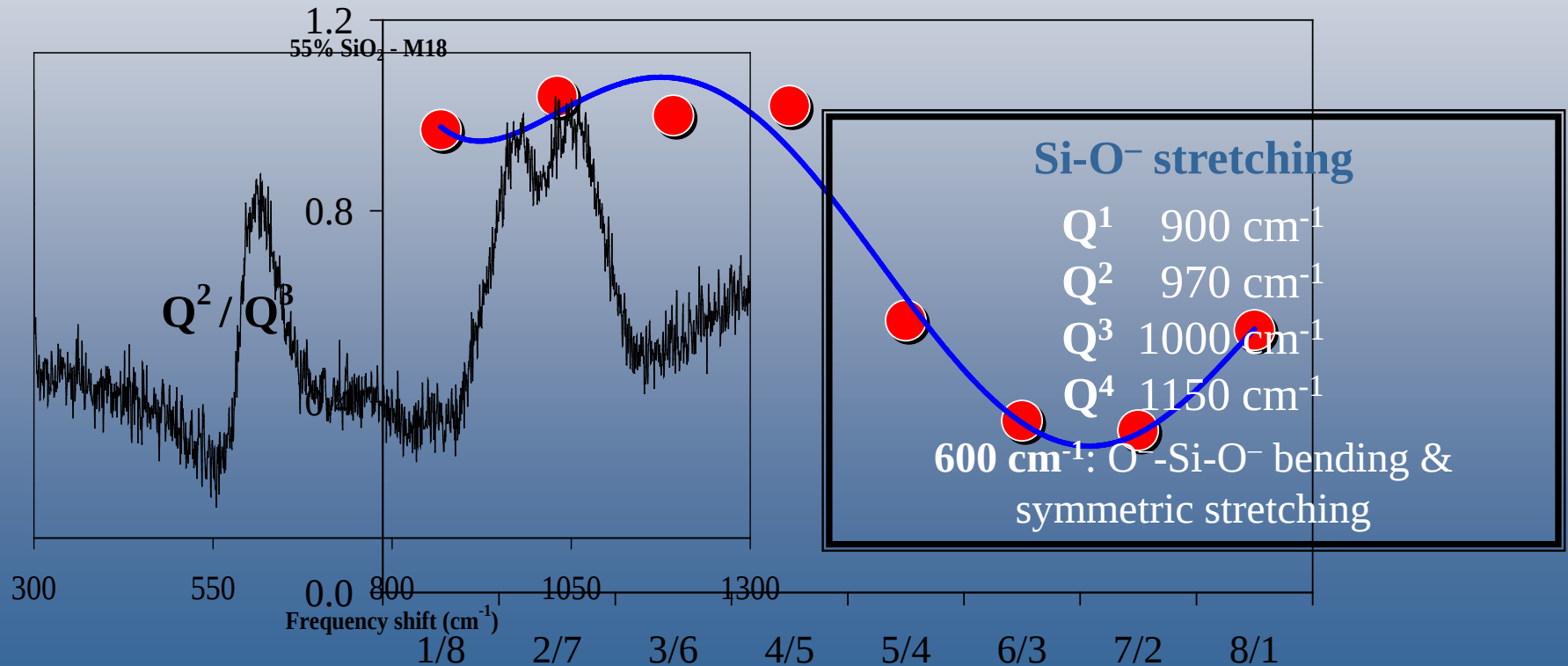
Φάσμα Raman (800-1200 cm^{-1})

$\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-MgO}$



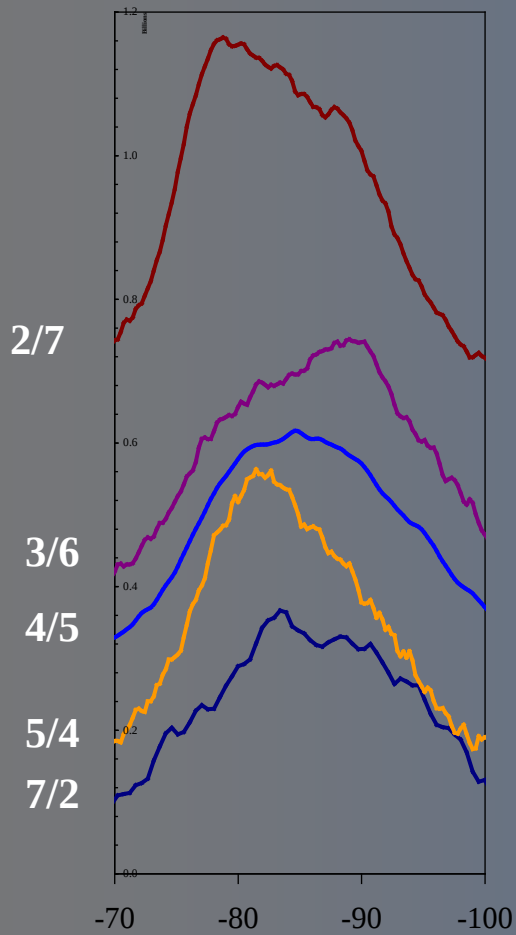
Na_2O

MgO

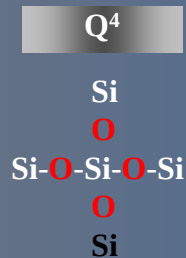
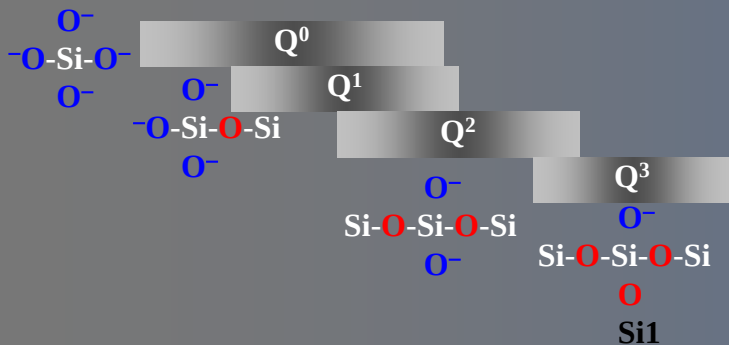


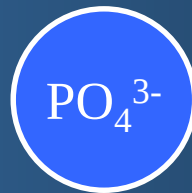
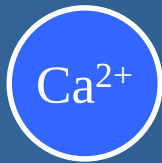
$\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-MgO}$

NMR (^{29}Si)



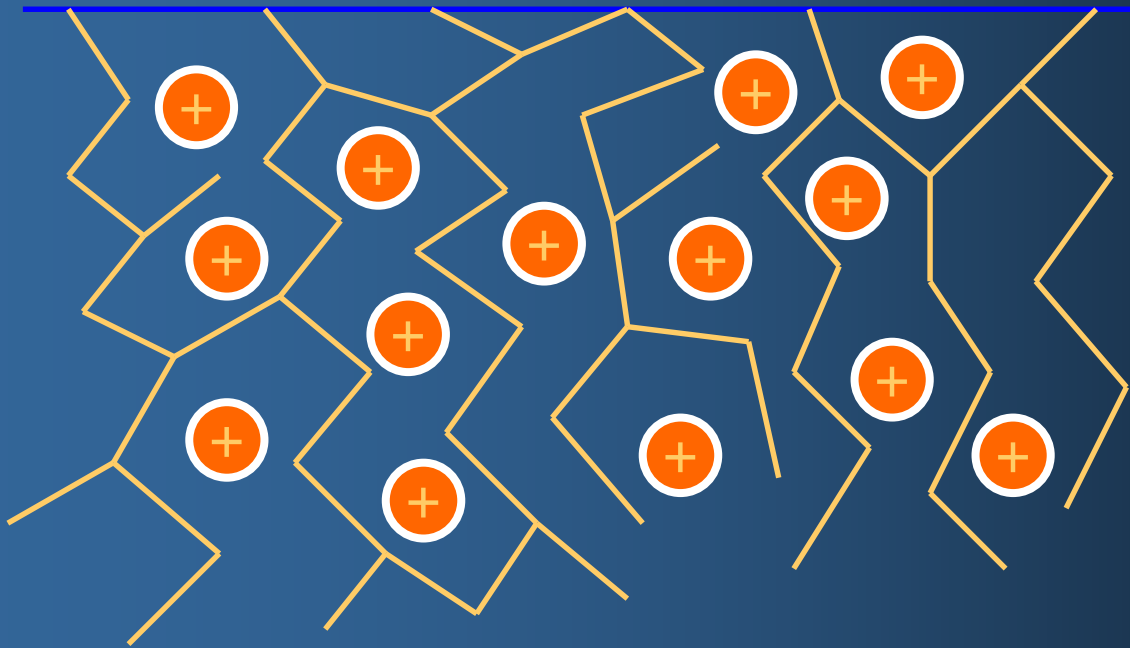
Η πλέον ευέλικτη δομή
ευνοεί τη διαλυτότητα
της υάλου και την εν
δυνάμει ασβεστοποίηση





(Εξομοιωμένο) Βιολογικό Υγρό

Επιφάνεια υάλου



Κύρια δομή υάλου:

O-Si-O

Κατιόντα: Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}

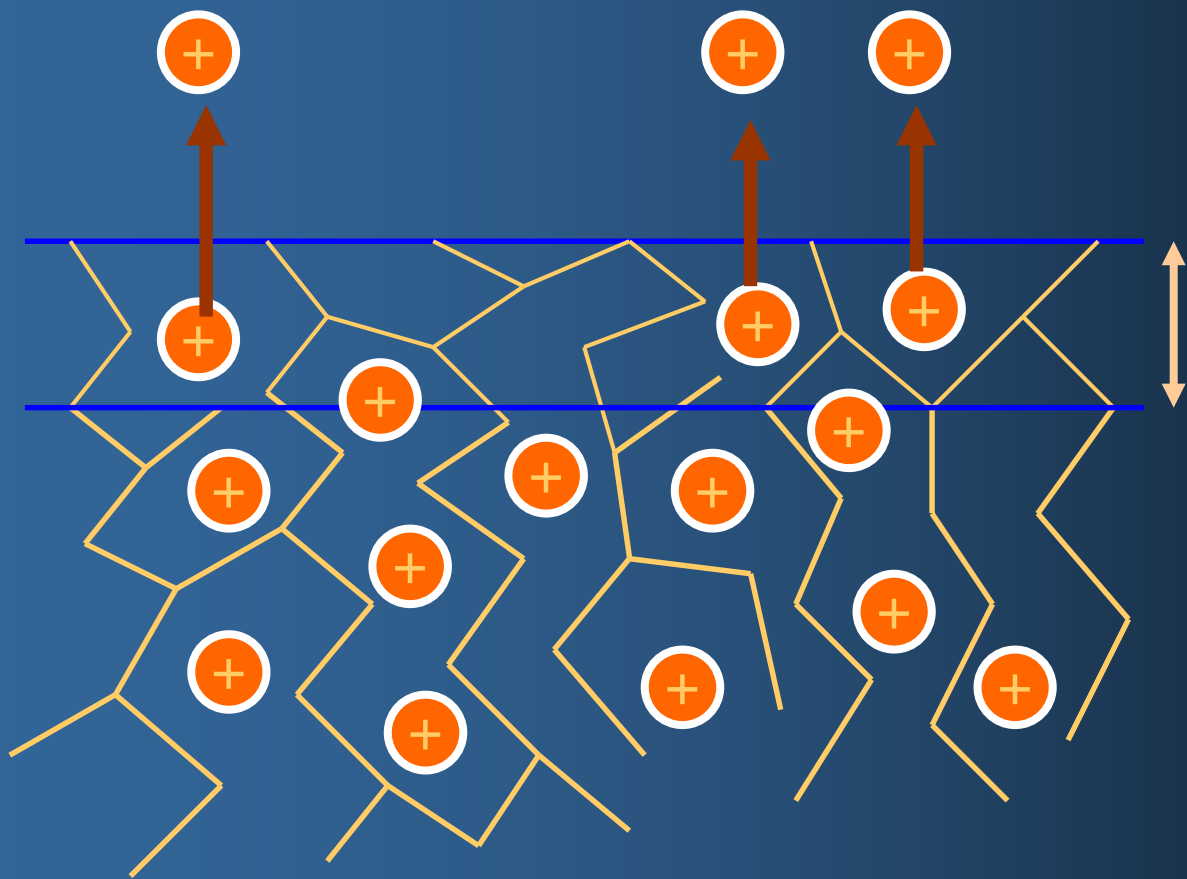
Ανιόντα: F^- , Cl^-

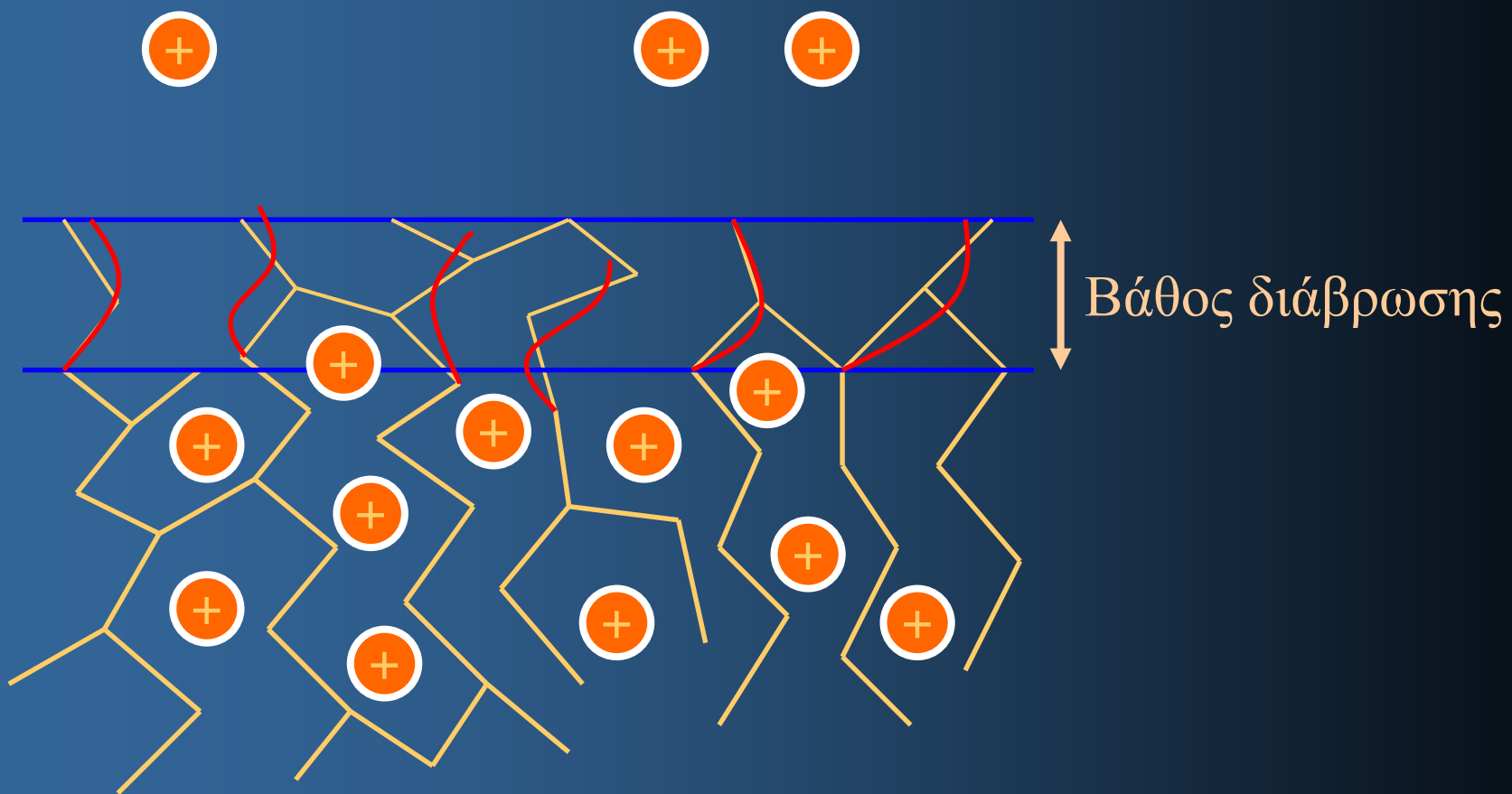
Εσωτερικό υάλου

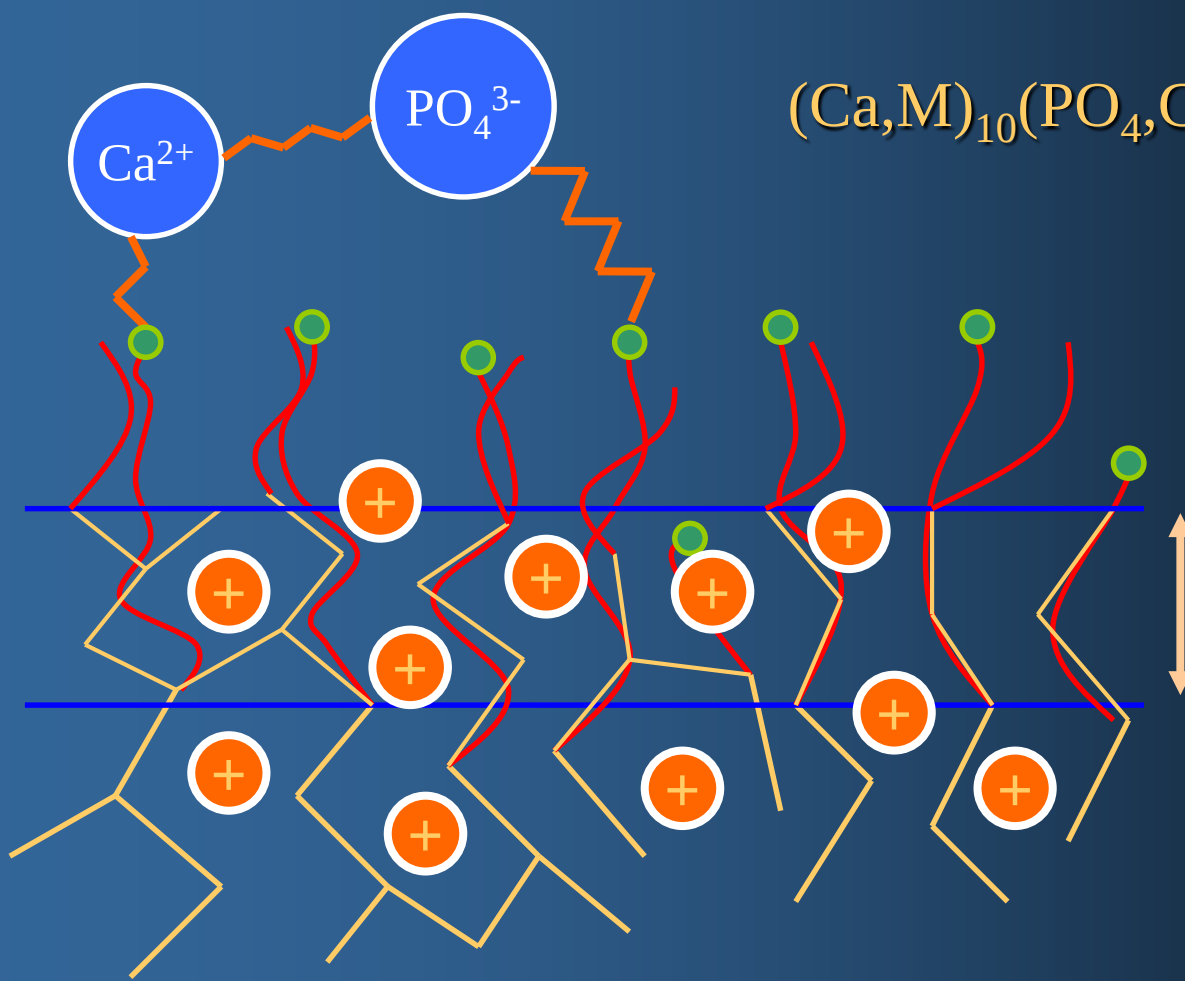
Αύξηση υπερκορεσμού SBF

Διαλυτοποίηση

Βάθος διάβρωσης

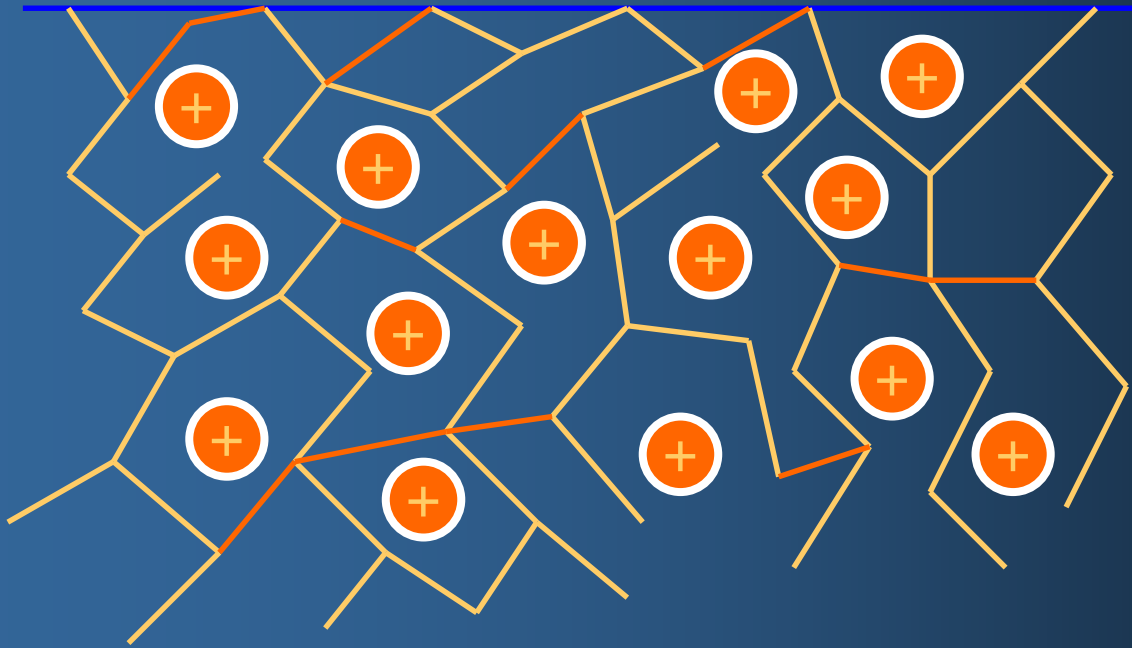






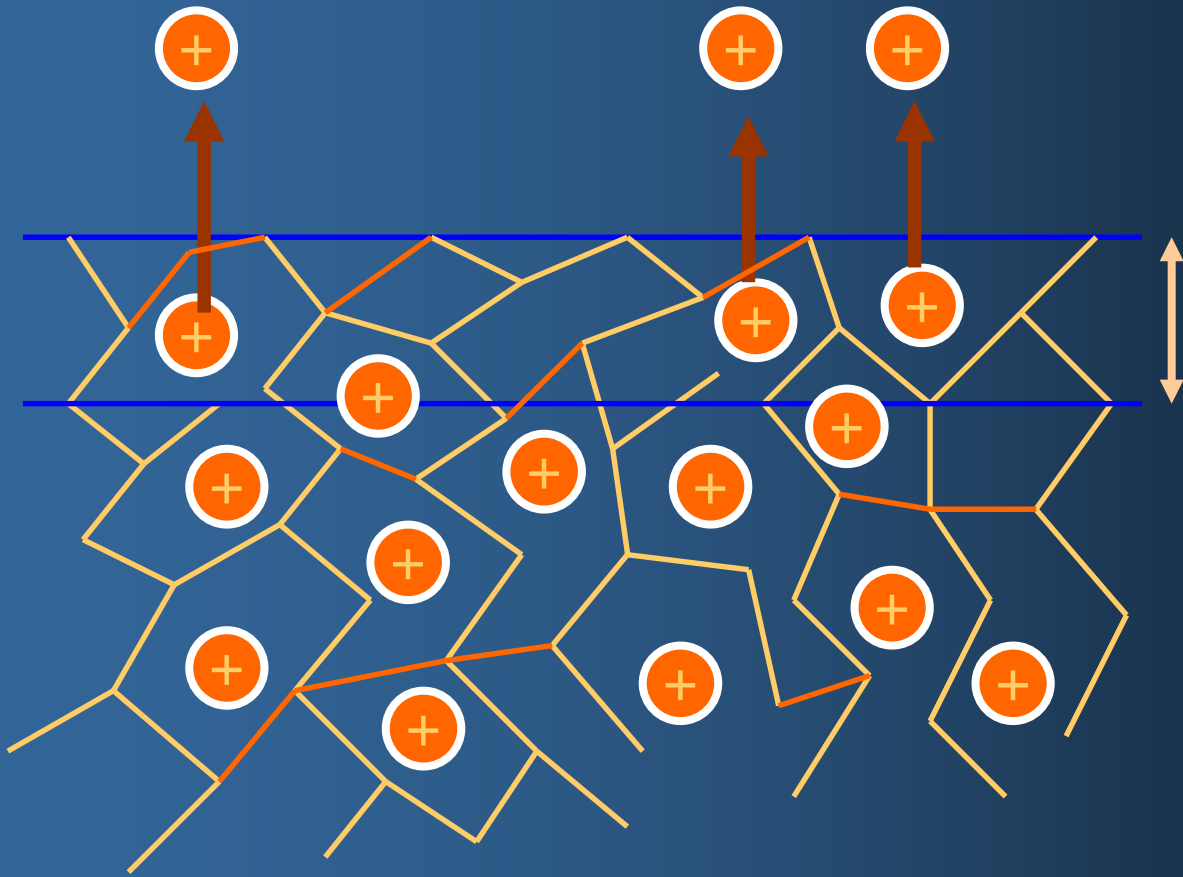
Διάβρωση

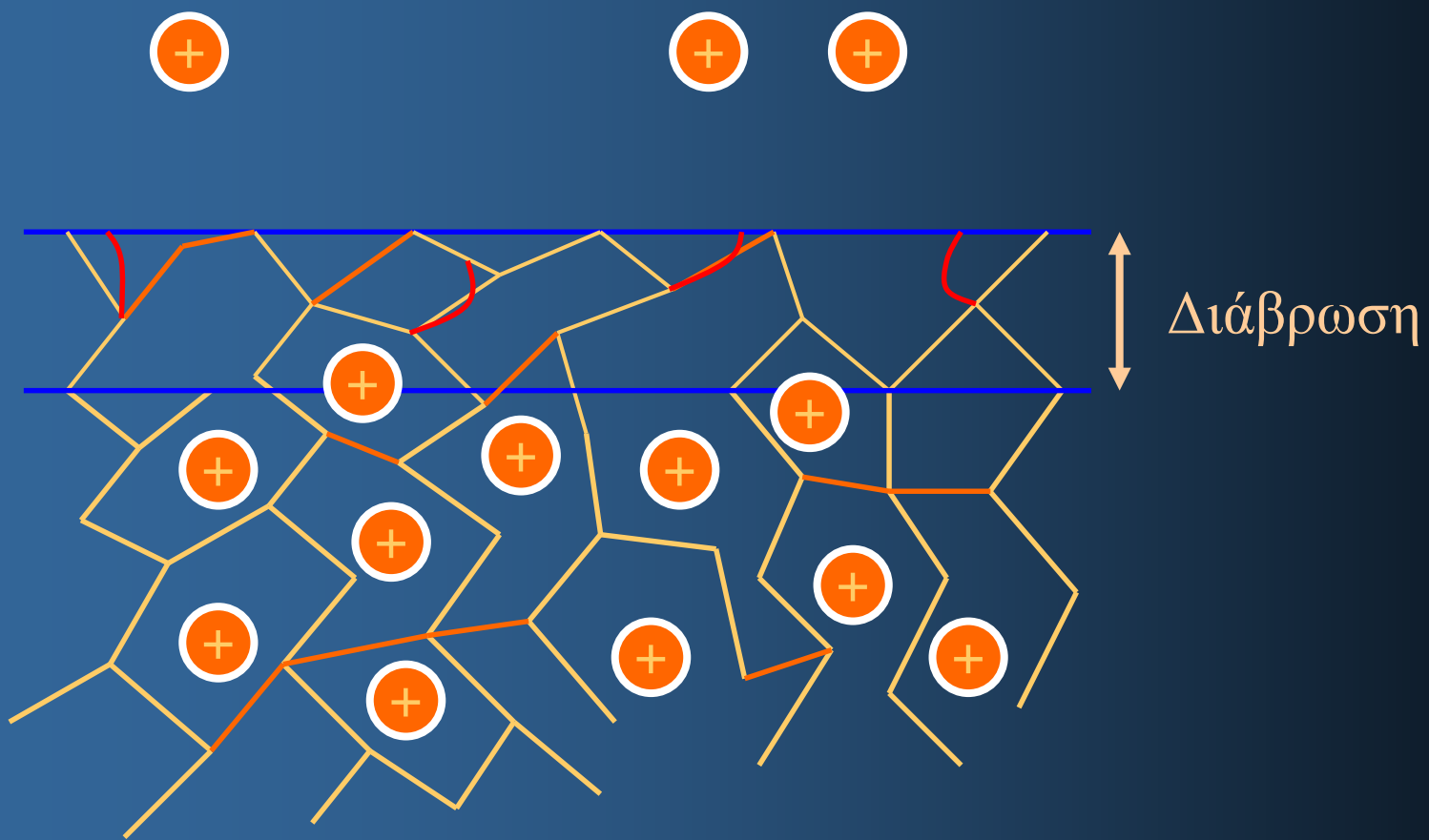
Αύξηση της διασύνδεσης (cross linking)

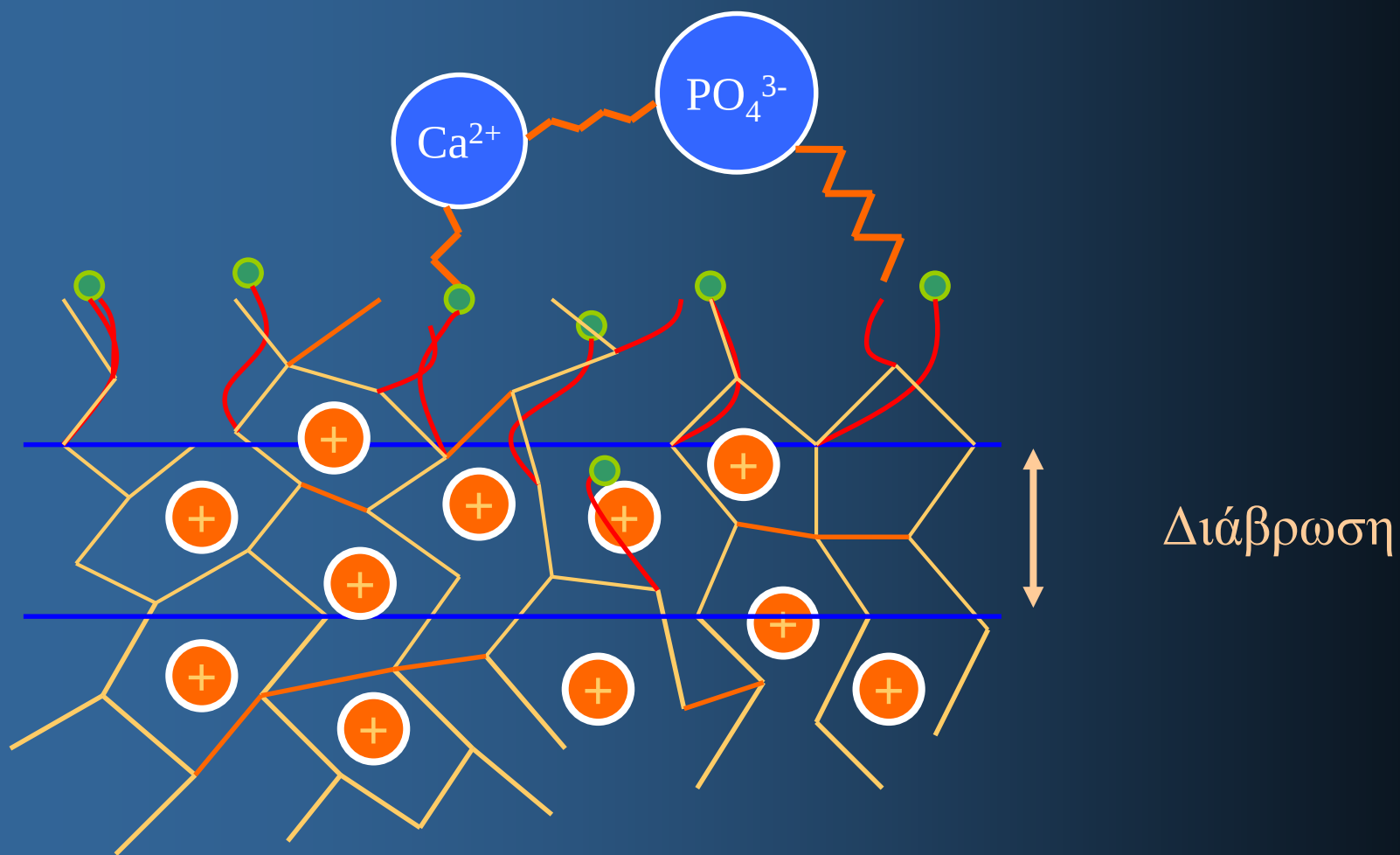


Διαλυτοποίηση

Διάβρωση







Η επίδραση του Al_2O_3

Mίκα

Wollastonite



(Al_2O_3 1.14 mol%)

Μικρές ποσότητες Al_2O_3 μπορούν να

- τροποποιήσουν τις ιδιότητες των κεραμικών υάλων
- βελτιώσουν την αντοχή και ανθεκτικότητα
- βελτιώσουν τα χαρακτηριστικά χύτευσης
- διευκολύνουν την προσέγγιση των CTE (επικαλύψεις)

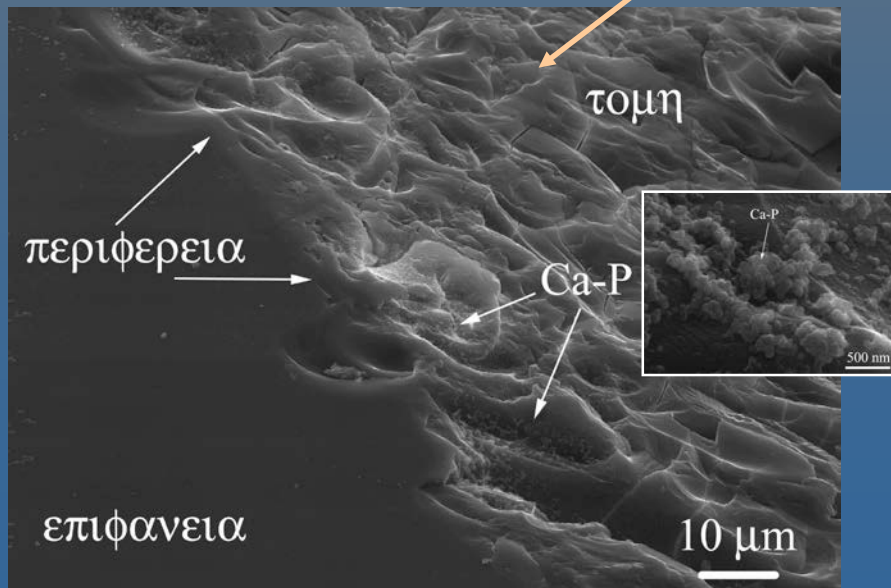
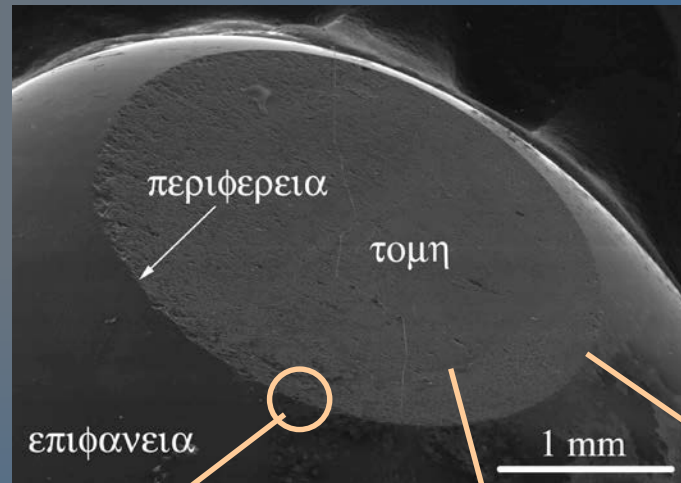
Στην Al_2O_3 έχει αποδοθεί ανασταλτική δράση στην

- ασβεστοποιητική ικανότητα
- οστεογένεση

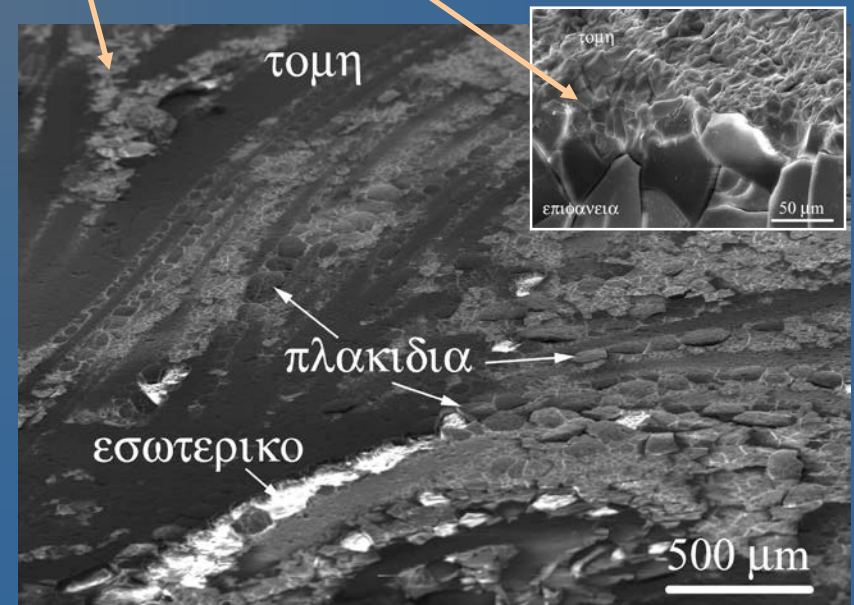
Το *κατώφλι* της συγκέντρωσης της Al_2O_3 μεταξύ βιο-αδράνειας και βιο-δραστικότητας στις υάλους $\text{CaO-SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ είναι **1.5-1.7 mol%**.

In vitro έλεγχος– εμφάνιση σε SBF

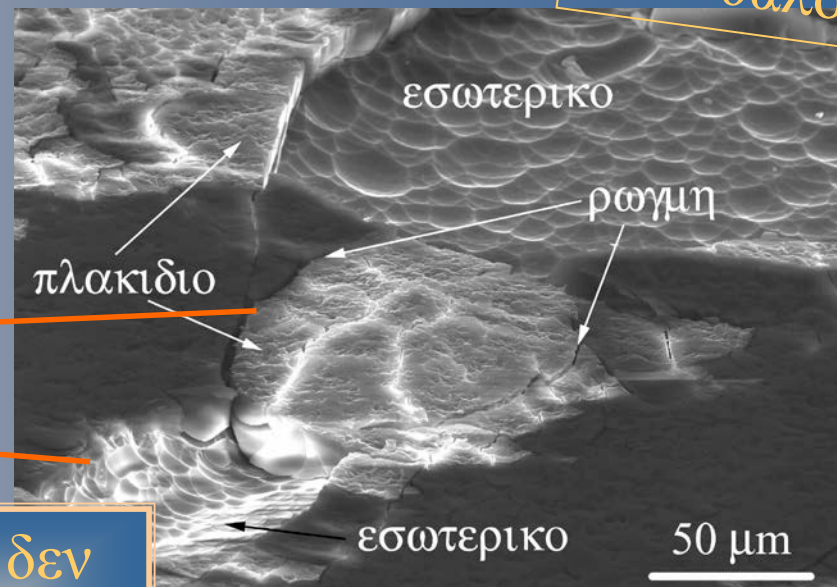
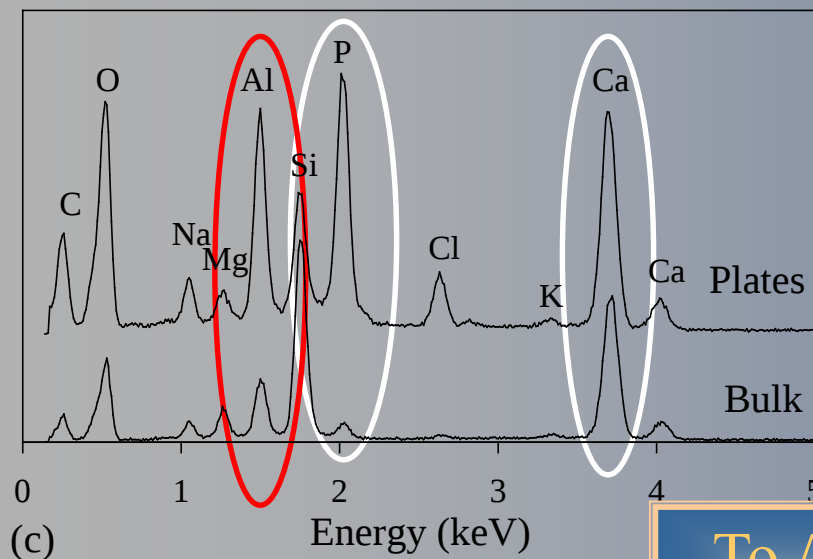
MW-ύαλος



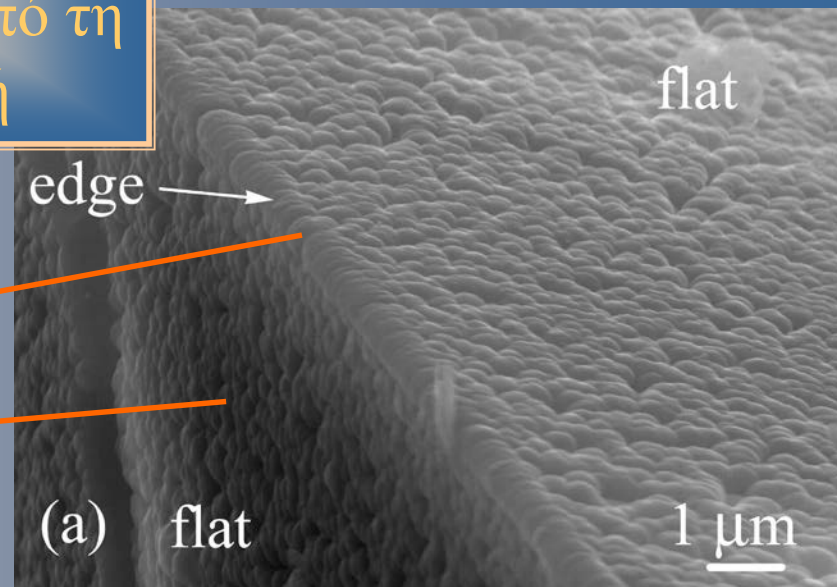
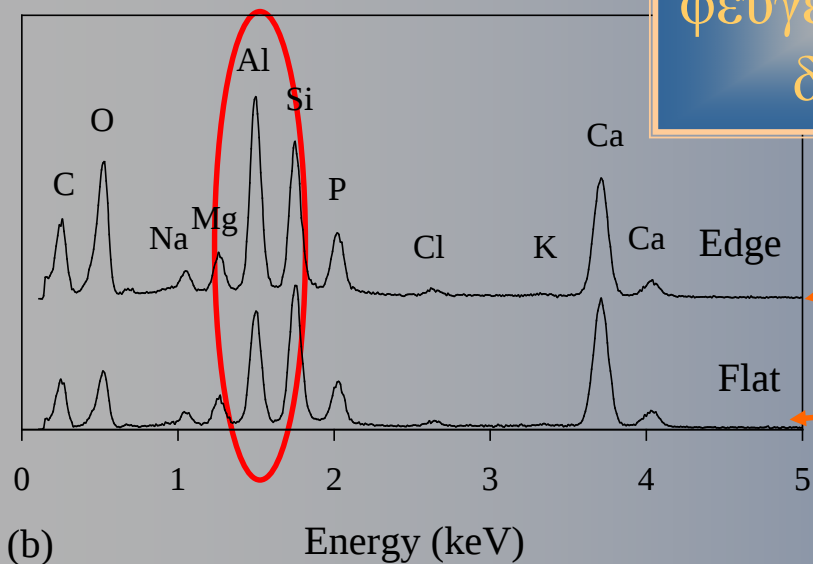
7 ημέρες



14 ημέρες



Το Al^{3+} δεν
φεύγει από τη
δομή

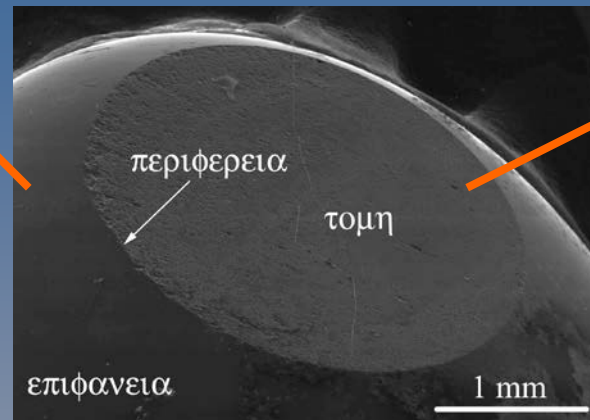


In vitro έλεγχος – εμφάνιση σε SBF

MW-ύαλος

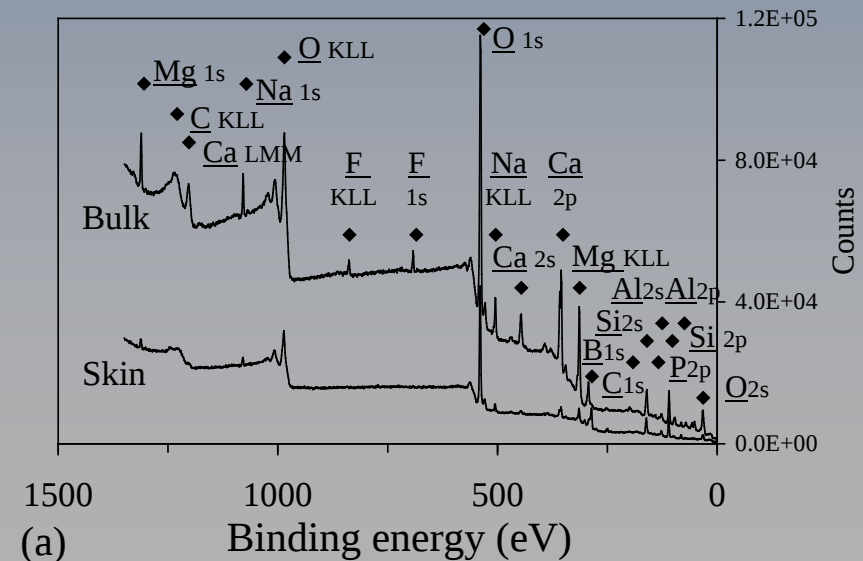
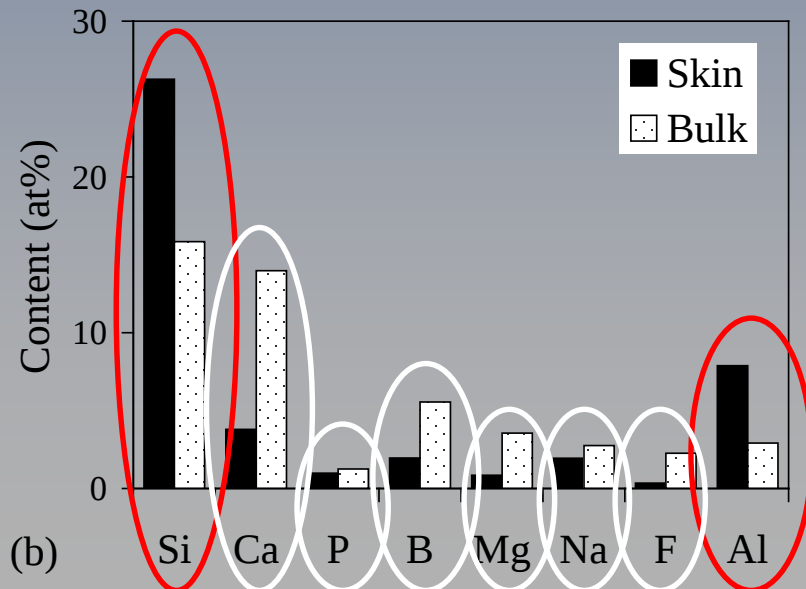
Επιφάνεια

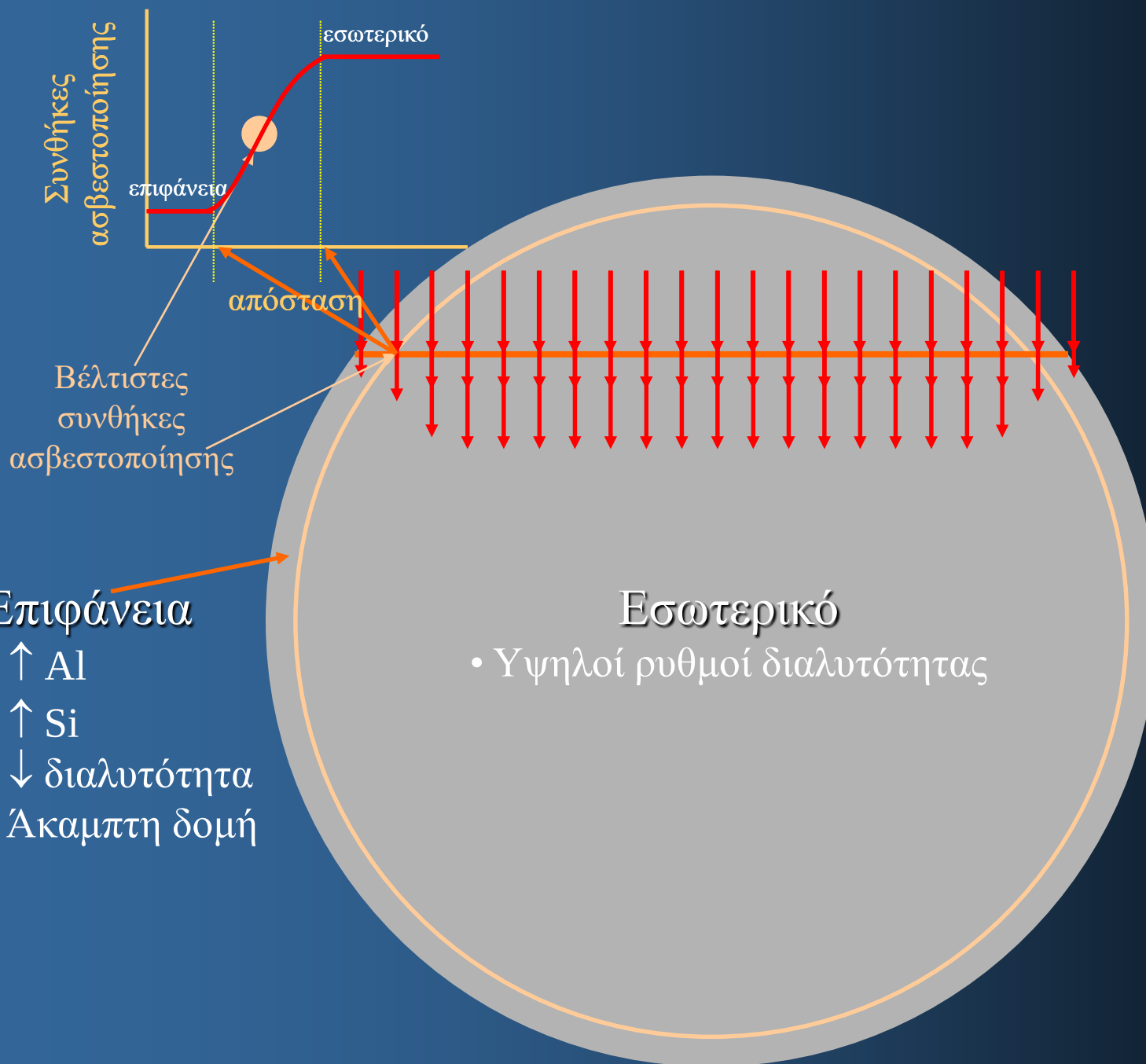
- ↓ διαλυτότητα
- ↑ Al
- ↑ Si
- Δύσκαμπτη δομή



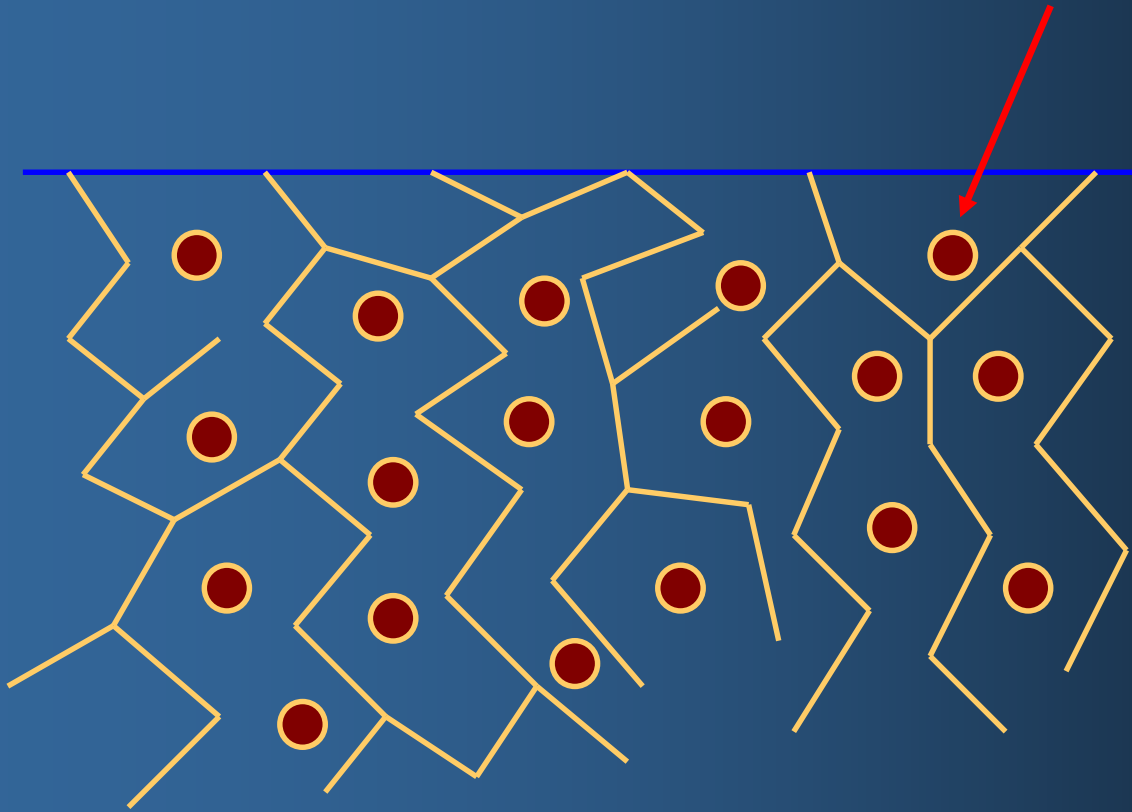
Εσωτερικό

- ↑ διαλυτότητα
- ↑ Ca, P, Mg, B, Na
- ↓ Si
- Εύκαμπτη δομή



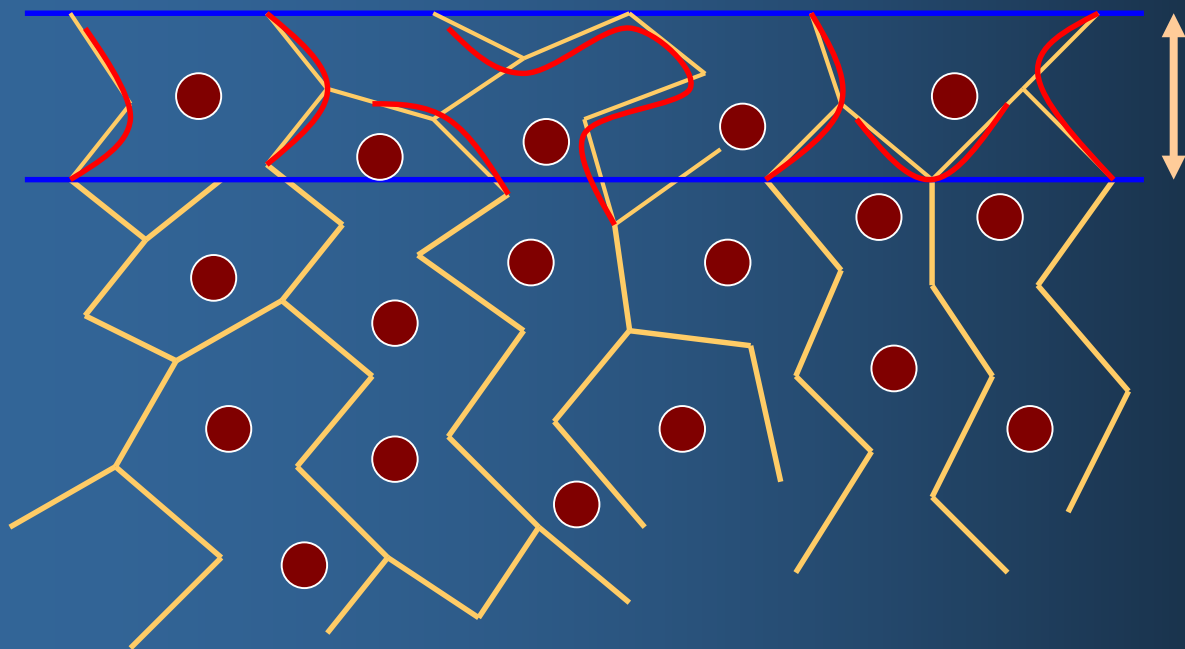


Τι συμβαίνει όταν η ύαλος περιέχει Al^{3+} ;

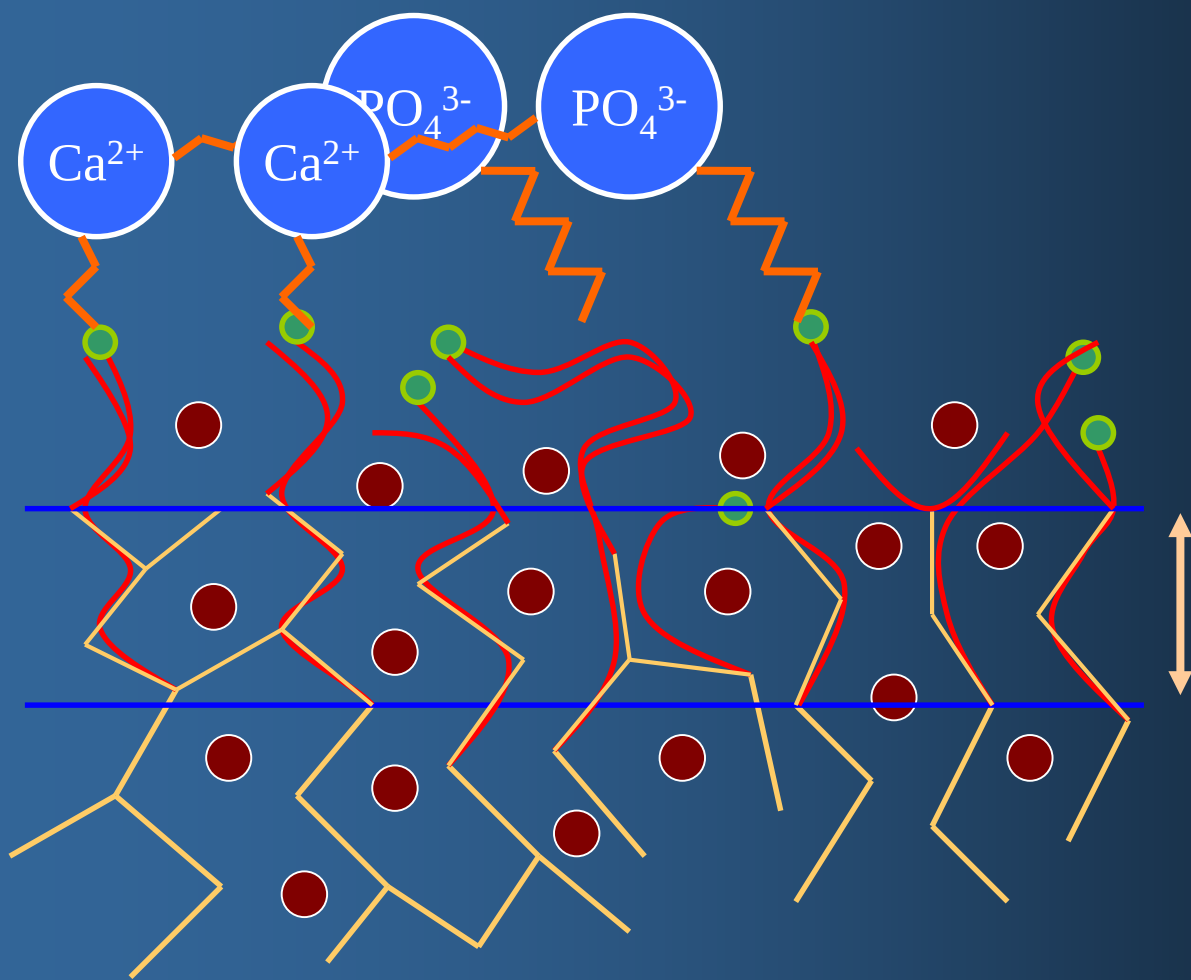


Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το Al^{3+} παραμένει στη δομή της υάλου

Διαλυτοποίηση

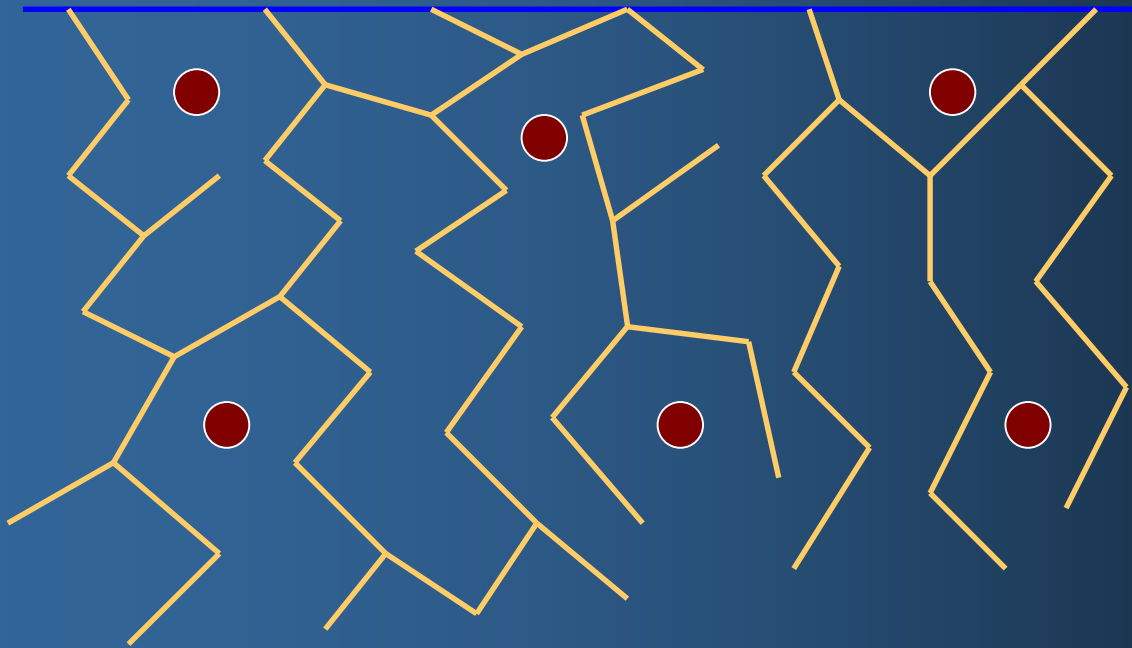


Διάβρωση

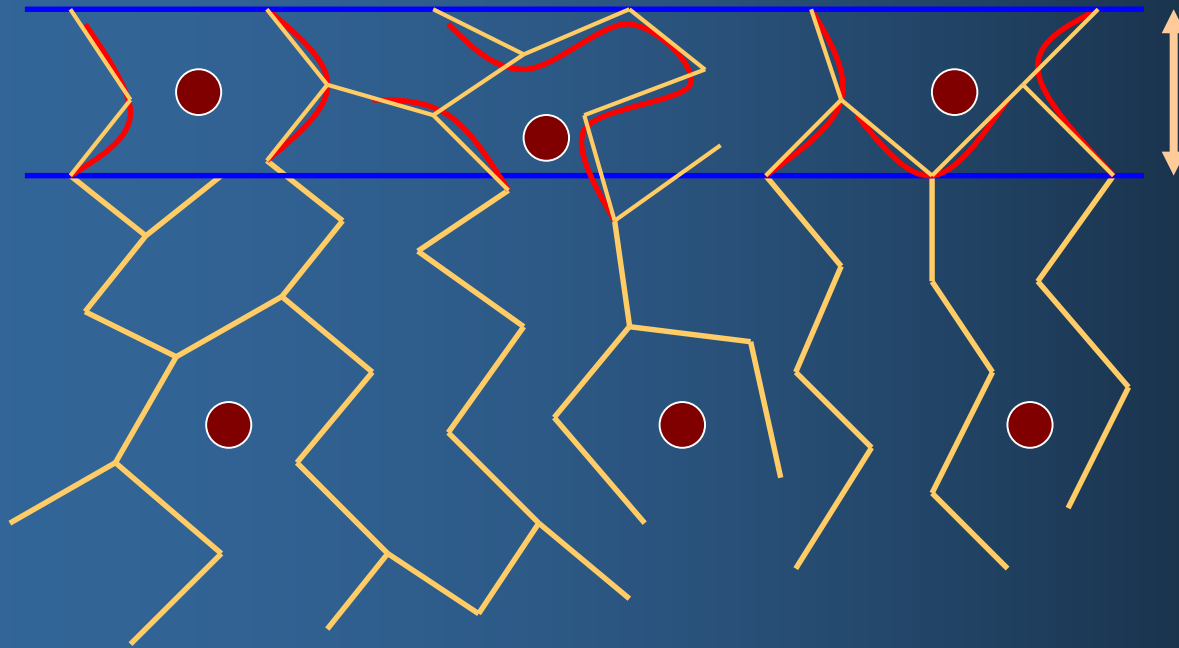


Διάβρωση

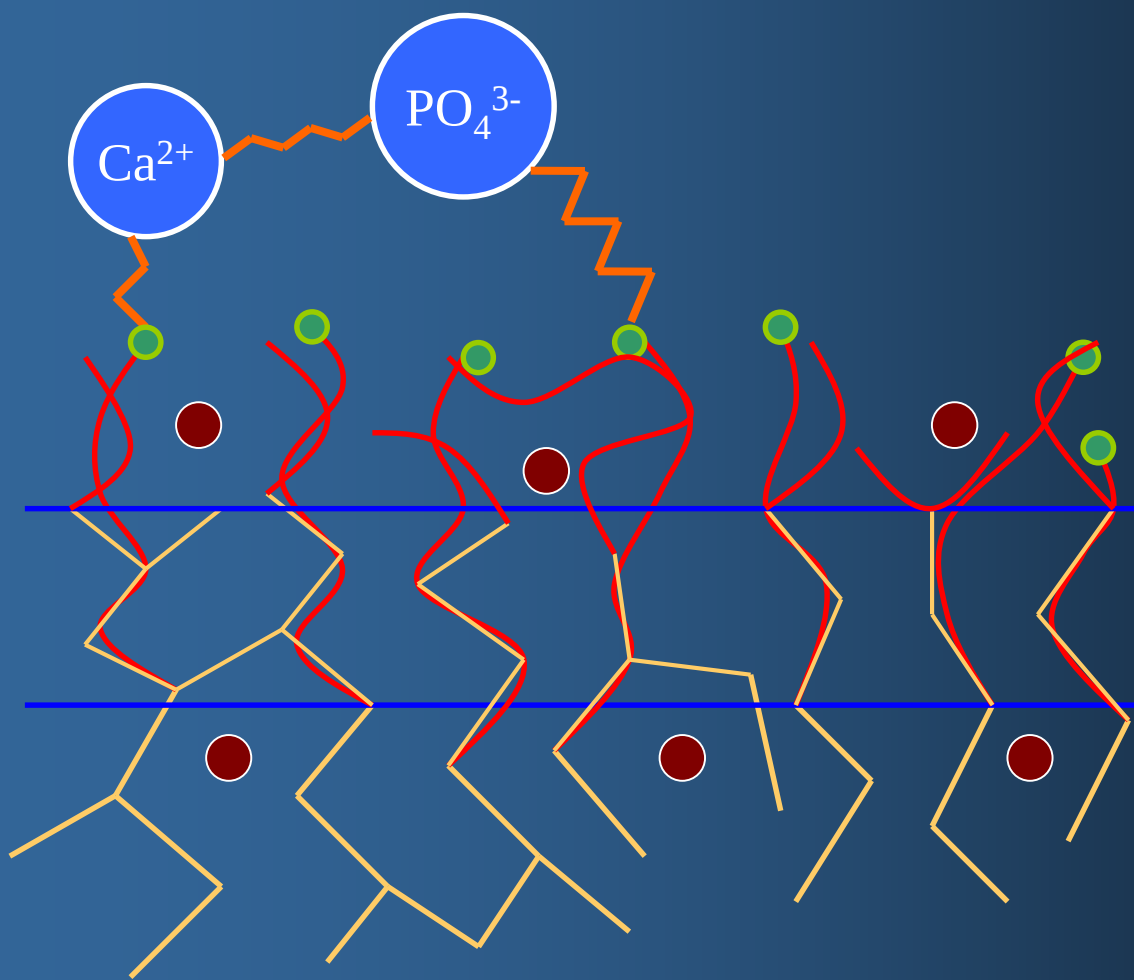
Τι συμβαίνει όταν η ύαλος περιέχει μικρή συγκέντρωση Al^{3+} ;



Διαλυτοποίηση



Διάβρωση



Σε $7 \leq \text{pH} \leq 13$

το Ca^{2+} σχηματίζει σύμπλοκα $\equiv\text{SiO}-\text{Ca}^+$ που αντιδρούν με τα φωσφορικά του βιολογικού υγρού:



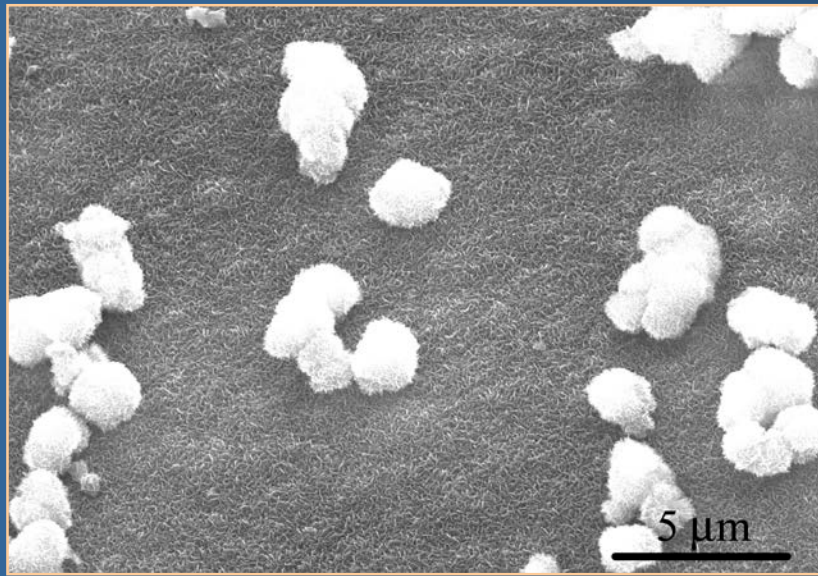
[Zevenhoven & al 1995, 1998]

$20\text{Na}_2\text{O} \cdot 80\text{SiO}_2$ σε SBF

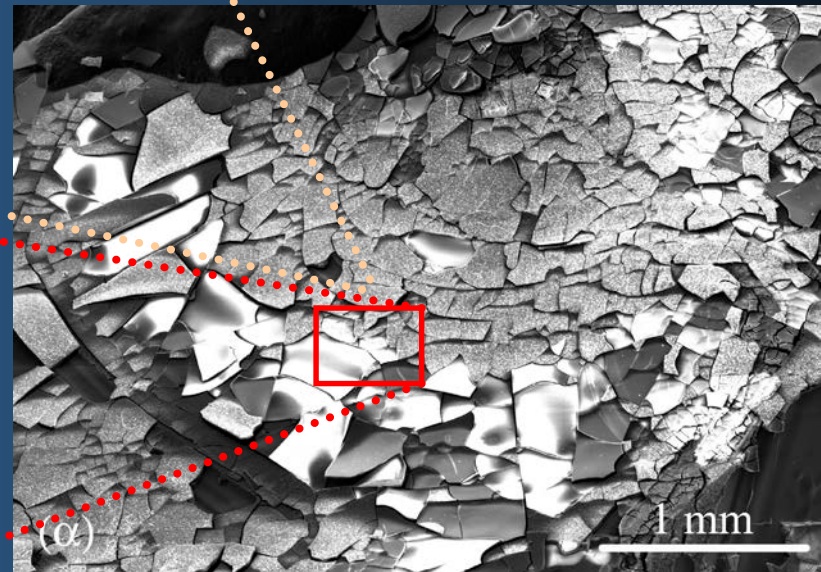
MAS-NMR *[Hayakawa & al., 1999]*

- $\text{Ca}_x\text{H}_{3-2x}\text{PO}_4$ ($0 \leq x \leq 3/2$)
- 3 ημέρες: $\text{Si}(\text{OSi})_3\text{O}-(\text{Ca}-\text{O}-\text{PO}_3-\text{Ca})^+$
- 4 ημέρες: HA

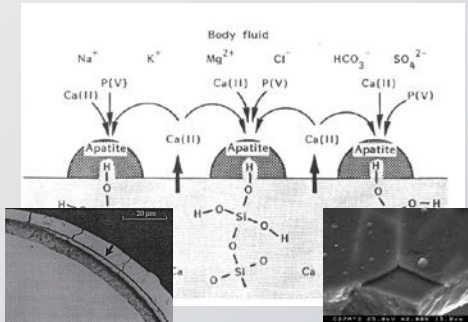
Είναι ο σχηματισμός απατήτη η αποκλειστική απαίτηση των βιοϋλικών;



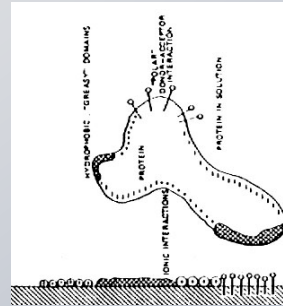
Η ικανότητα του υλικού να αποδίδει με μία κατάλληλη αντίδραση του ξενιστή σε μία συγκεκριμένη εφαρμογή



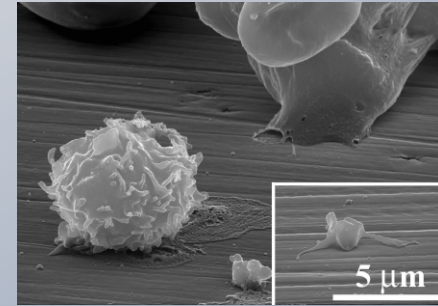
Βιοσυμβατότητα



Τροποποίηση επιφάνειας

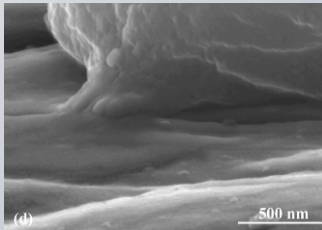


Προσρόφηση πρωτεϊνών

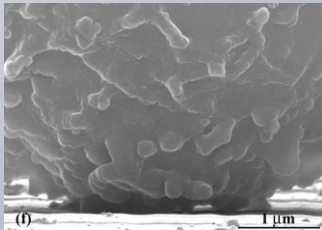


Προσκόλληση κυττάρων

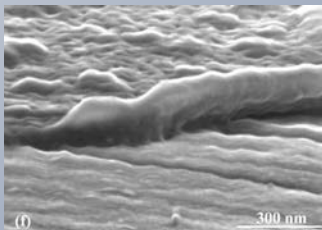
Ερυθρά
κύτταρα



Λευκά
κύτταρα



Αιμοπετάλια



Τι προκαλεί μία συγκεκριμένη αντίδραση των κυττάρων;
Ποια είναι αυτή η συγκεκριμένη αντίδραση;
Πώς μπορούμε να την καταγράψουμε;
Πώς μπορούμε να αξιοποιήσουμε αυτήν την πληροφορία;

Σχεδιασμός σύστασης βιοϋάλων

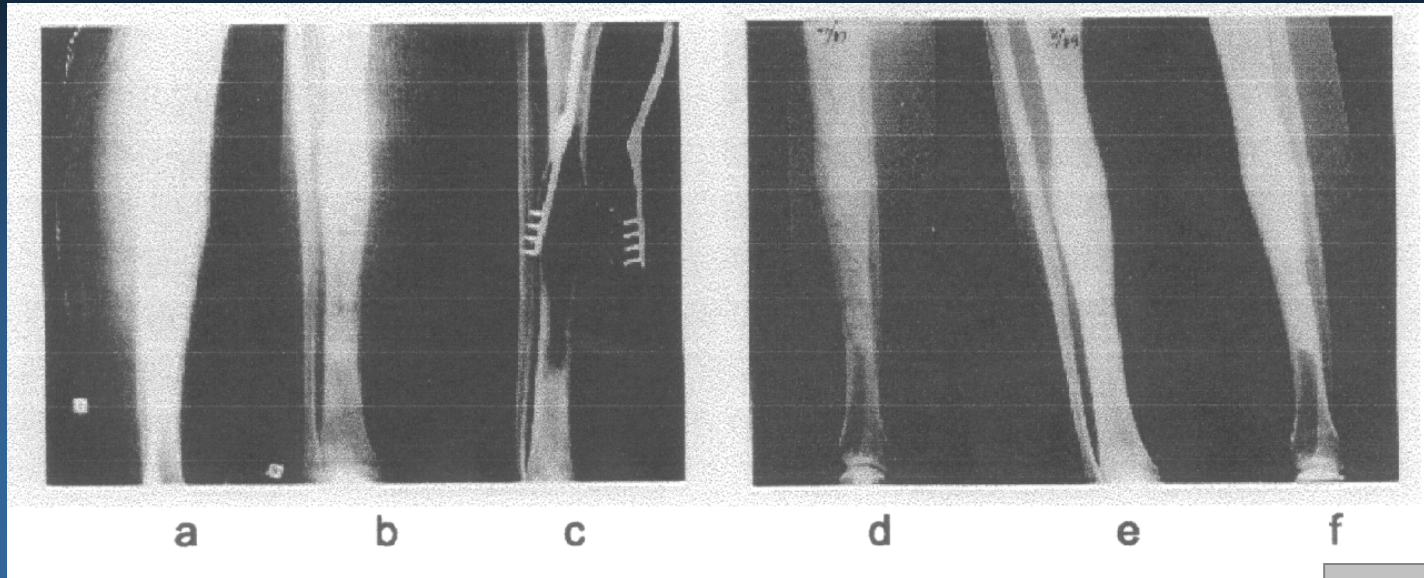
Πολυωνυμικό μοντέλο

Παράδειγμα: $\text{Na}_2\text{O}-\text{K}_2\text{O}-\text{MgO}-\text{CaO}-\text{B}_2\text{O}_3-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2$

- Βιοδραστικότητα
- Συντελεστής θερμικής διαστολής
- T_g
- T_s
- Ιξώδες

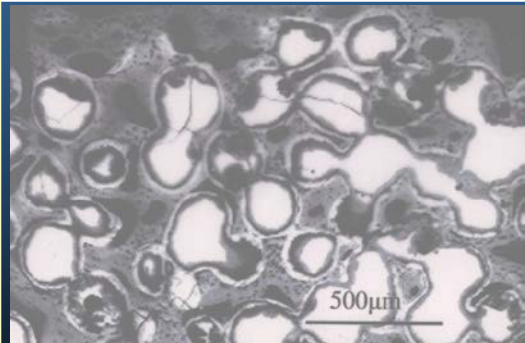
Θεραπεία όγκου στο οστό της κνήμης

in vivo



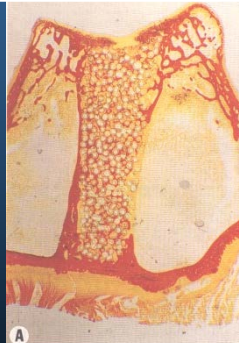
A. Aho

Ύαλος μετά από
6 βδομάδες σε μηριαίο οστό



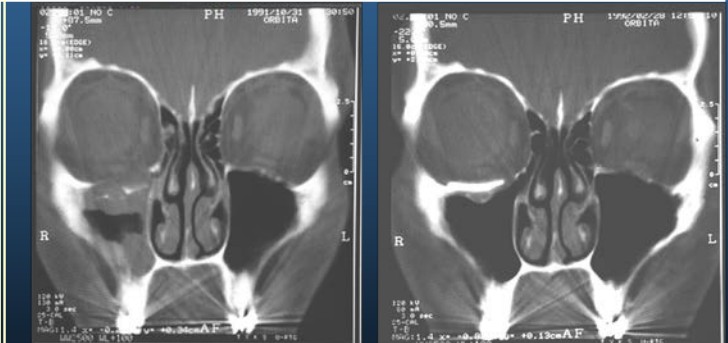
K.H. Karlson

Θεραπεία χόνδρου
κνήμης κουνελιού



H. Ylänen

Θεραπεία οστού
στήριξης οφθαλμού



A. Yli-Urpo

Μεταλλικά ελάσματα & βίδες



Ισχίο

TZP



Γόνατο



Υδροξυαπατίτης



Πορώδεις οδηγίο (scaffolds)



Σύνθετο HA-υάλου
(υπό κλινικό έλεγχο)

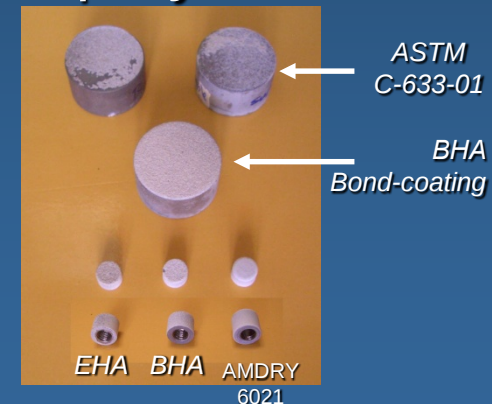


Κεραμικές-Υαλοι

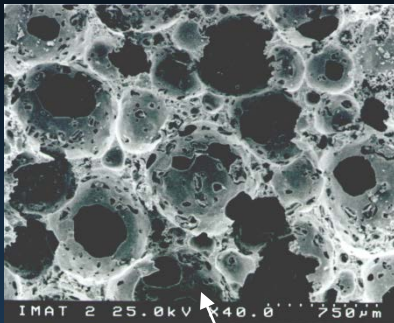


Υπερκαθαρός HA
Διφασικά κεραμικά μεταβαλλόμενου λόγου HA/whitelockite
Υποκαταστάσεις: Mg HA
FA
Na HA
Na-Mg HA

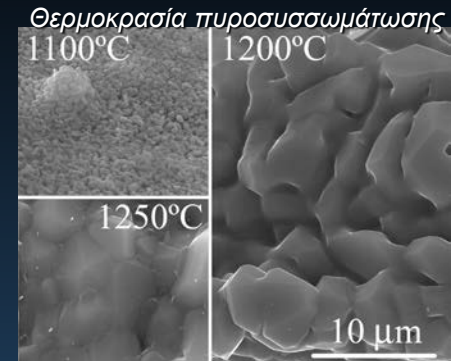
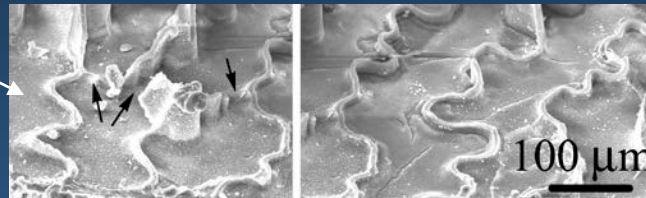
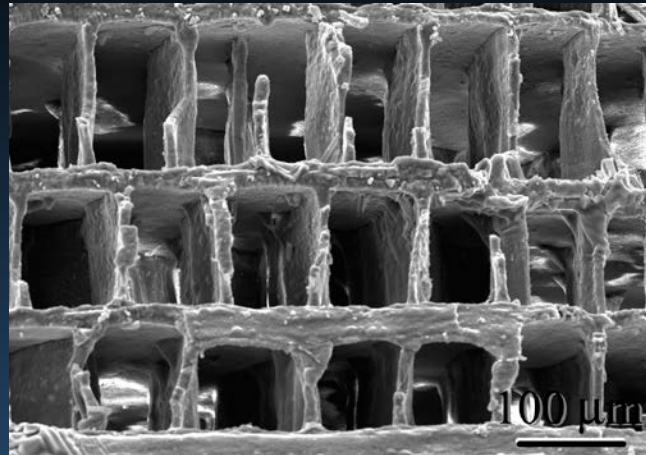
Plasma-spray Ti-HA



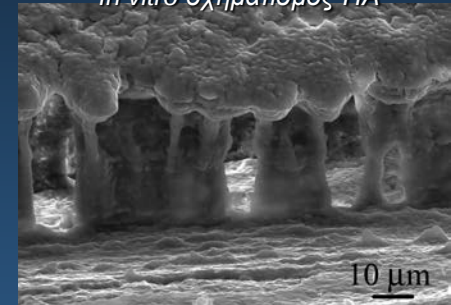
Μικροδομή πορωδών scaffolds HA



Διασύνδεση πόρων

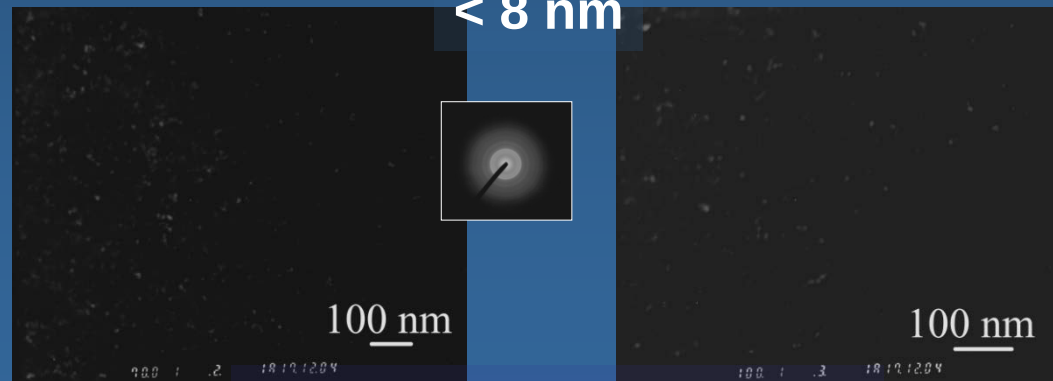


In vitro σχηματισμός HA



Νανο-κρύσταλλοι FA σε μήτρα βιοϋάλου

< 8 nm



26% φθοριοσπατίτης, 44% ανορθίτης, 30% διοσίτης

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΔΟΜΗ ΥΛΗΣ ΜΑΘΗΜΑΤΟΣ ΒΙΟΪΛΙΚΩΝ

ΚΕΦ.1: Γενική Εισαγωγή

ΚΕΦ.2: Υλικά

ΚΕΦ.3: Επιφάνειες & Διεπιφάνειες

ΚΕΦ.4: Μηχανική Συμπεριφορά & Έλεγχος

ΚΕΦ.5: Βιολογική Συμπεριφορά & Έλεγχος

ΚΕΦ.6: Άλλα Θέματα



Επιστήμη και Τεχνολογία Υλικών με έμφαση στα Βιοϋλικά

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΕΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ ΒΙΟΪΛΙΚΩΝ

ΑΣΚΗΣΗ 1: Κατασκευή Συμπαγών & Πορωδών Βιοκεραμικών

ΑΣΚΗΣΗ 2: Παρασκευή Βιοενεργών Βιοϋλικών Φωσφορικού Ασβεστίου

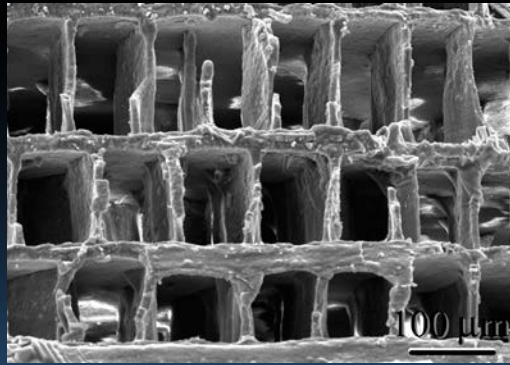
ΑΣΚΗΣΗ 3: Παρασκευή Βιολογικού Υδροξυαπατίτη

ΑΣΚΗΣΗ 4: Παρασκευή Υάλων & Κεραμικών-Υάλων

ΑΣΚΗΣΗ 5: Χαρακτηρισμός Βιοϋλικών

ΑΣΚΗΣΗ 6: *In Vitro* Ασβεστοποίηση

ΑΣΚΗΣΗ 7: Επίδραση Βιοϋλικού σε Καλλιέργεια Οστεοβλαστών



Επιστήμη και Τεχνολογία Υλικών με έμφαση στα Βιοϋλικά

