



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά
μαθήματα ΠΠ

Βιοϋλικά

Ενότητα 2: Ιδιότητες Βιοϋλικών –
Δοκιμές Βιοσυμβατότητας

Ελευθέριος Αμανατίδης
Πολυτεχνική Σχολή
Τμήμα Χημικών Μηχανικών

Περιεχόμενα ενότητας

- **Μηχανικές ιδιότητες**
 - Τάση και Παραμόρφωση
 - Εφελκυσμός & Συμπιεστότητα
 - Διάτμηση και στρέψη
 - Ελαστική και πλαστική παραμόρφωση
 - Σκληρότητα και θραύση
- **Επιφανειακές ιδιότητες (αναλυτικές τεχνικές και μικροσκοπίες)**
 - Τραχύτητα
 - Κρυσταλλικότητα – Δομή
 - Χημική σύσταση
 - Υδροφιλικότητα – Υδροφοβικότητα
- **Δοκιμές βιοσυμβατότητας**
 - Τοξικότητα
 - Γενοτοξικότητα
 - Αιμοσυμβατότητα – Θρομβογεννέσεις
 - Δοκιμές ερεθισμών – αλλεργιών
 - Αποστείρωση

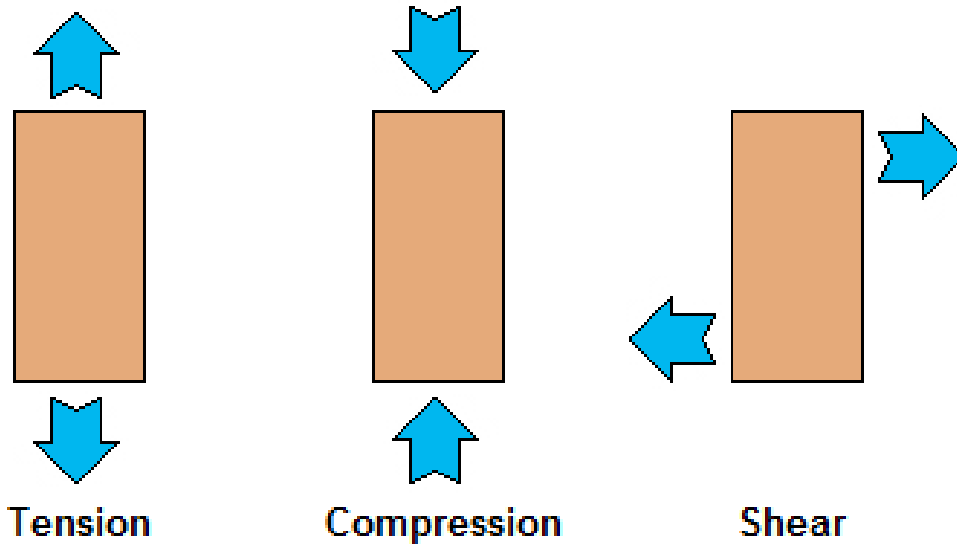


Μηχανικές ιδιότητες

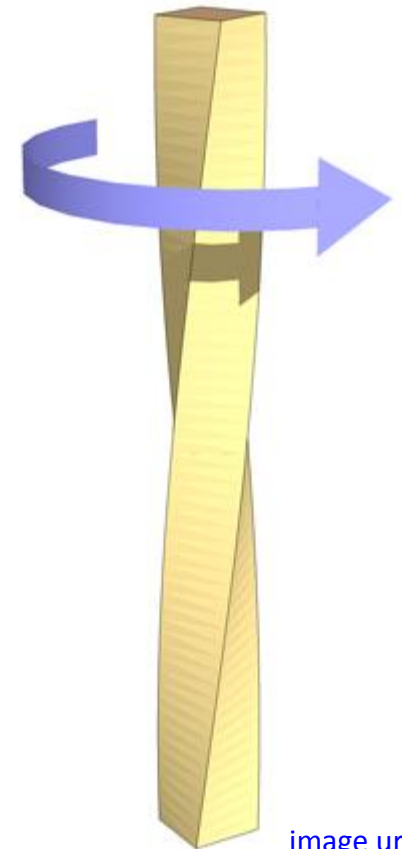


Τάσεις και παραμορφώσεις

- Παραμόρφωση (Strain) \leftrightarrow Τάση (Stress)
- Είδη Παραμόρφωσης:
 - Εφελκυσμός (Tension)/ Συμπίεση (Compression)
 - Διάτμηση (Shear) / Στρέψη (Torsion)



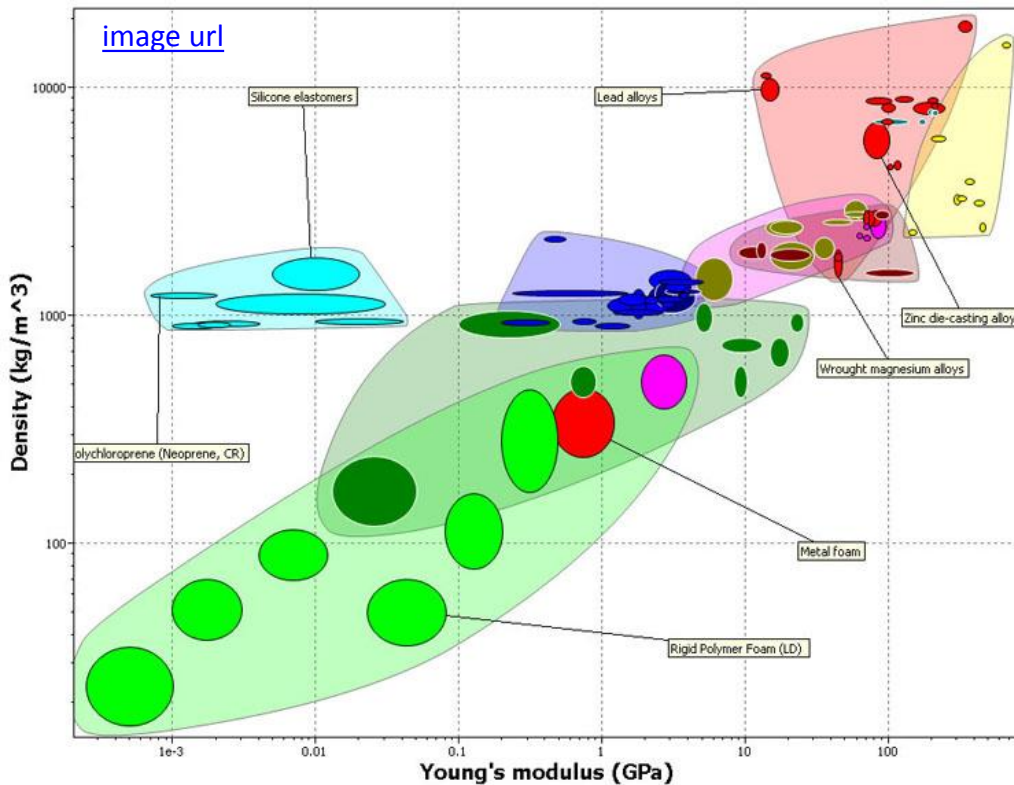
[image url](#)



[image url](#)



Μέτρο ελαστικότητας (Young)



Ελαστική Συμπεριφορά στον Εφελκυσμό

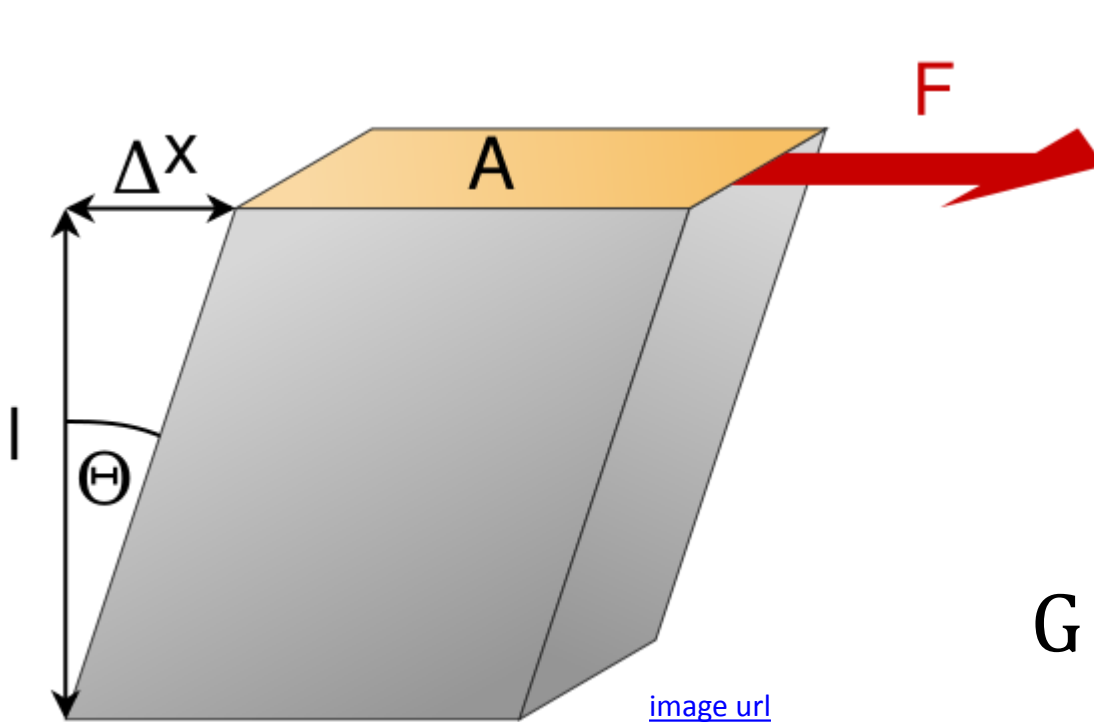
$$\sigma = \frac{F}{A_0} \quad (\text{τάση})$$

$$\varepsilon = \frac{l - l_0}{l_0} \quad (\text{παραμόρφωση})$$

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} \quad (\text{Μέτρο Young})$$



Διάτμηση (shear) και μέτρο διάτμησης



$$\sigma = \frac{F}{A} = \left(\frac{\text{Force}}{\text{Area}} \right)$$

$$\gamma = \frac{\delta x}{h} = \left(\frac{\text{displacement}}{\text{height}} \right)$$

$$G = \frac{\sigma}{\gamma} \quad (\text{Μέτρο Διάτμησης})$$

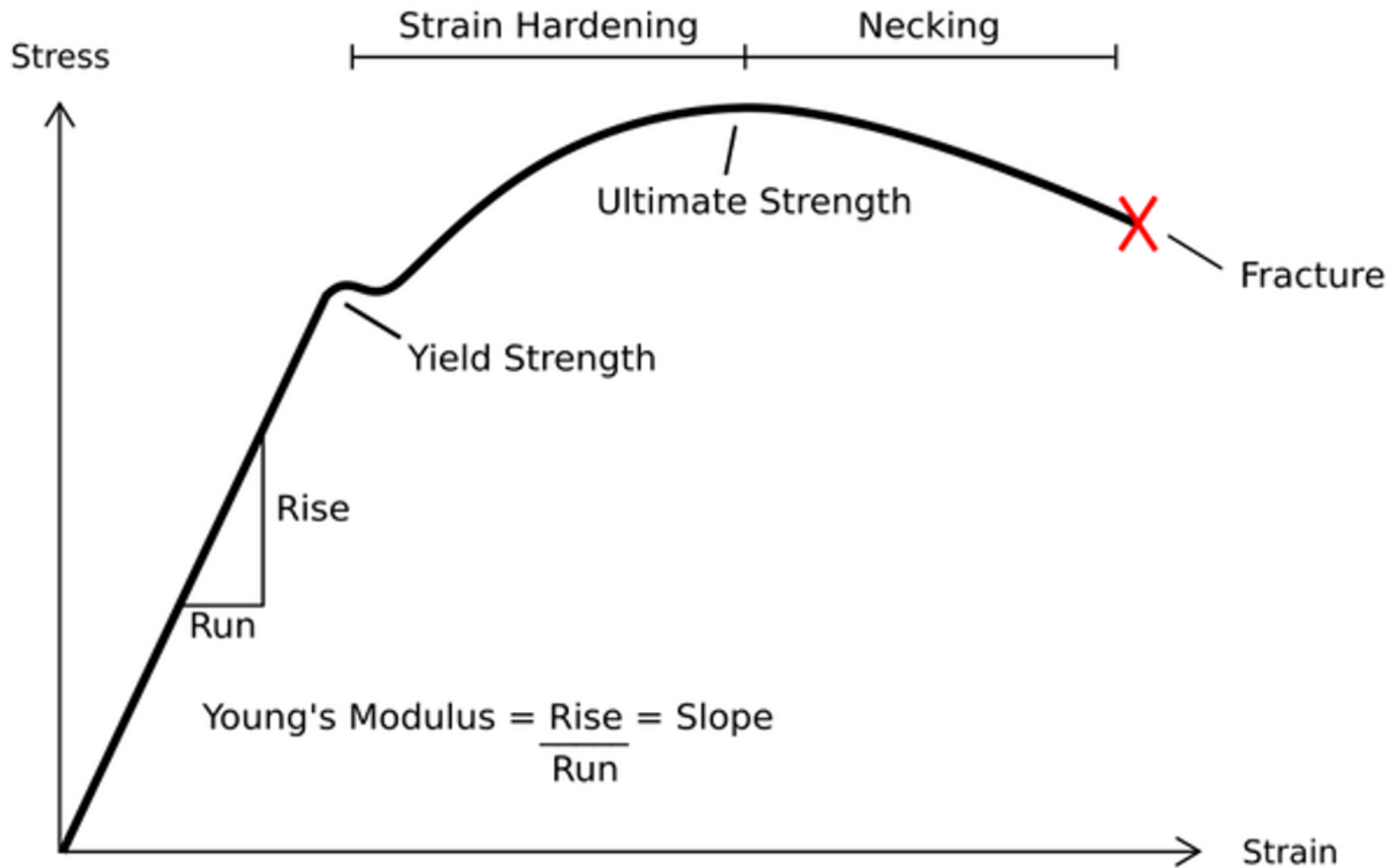


Είδη Παραμόρφωσης

- Ελαστική: Η τάση είναι ανάλογη της παραμόρφωσης
- Πλαστική: Μόνιμη παραμόρφωση που παραμένει και μετά την απομάκρυνση του αιτίου που τη δημιούργησε



Καμπύλη τάσης - παραμόρφωσης

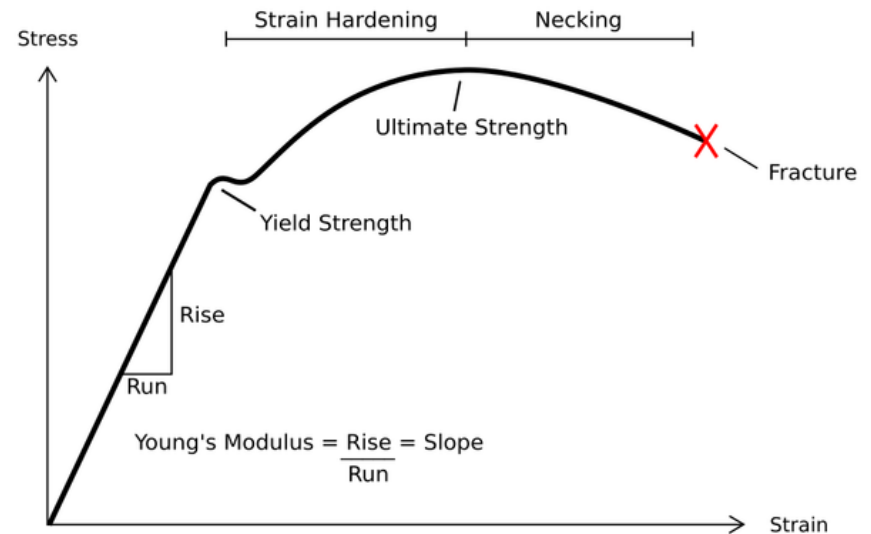


[image url](#)



Σημείο Διαρροής (Yield Point)

- Τάση διαρροής είναι η τάση όπου ο ρυθμός ροής ισούται με τον ασκούμενο ρυθμό παραμόρφωσης.
- Μετρά την αντοχή στην αστοχία του υλικού.
- Το σημείο διαρροής ορίζεται ως το μέγιστο της τάσης στην καμπύλη τάση – παραμόρφωση.

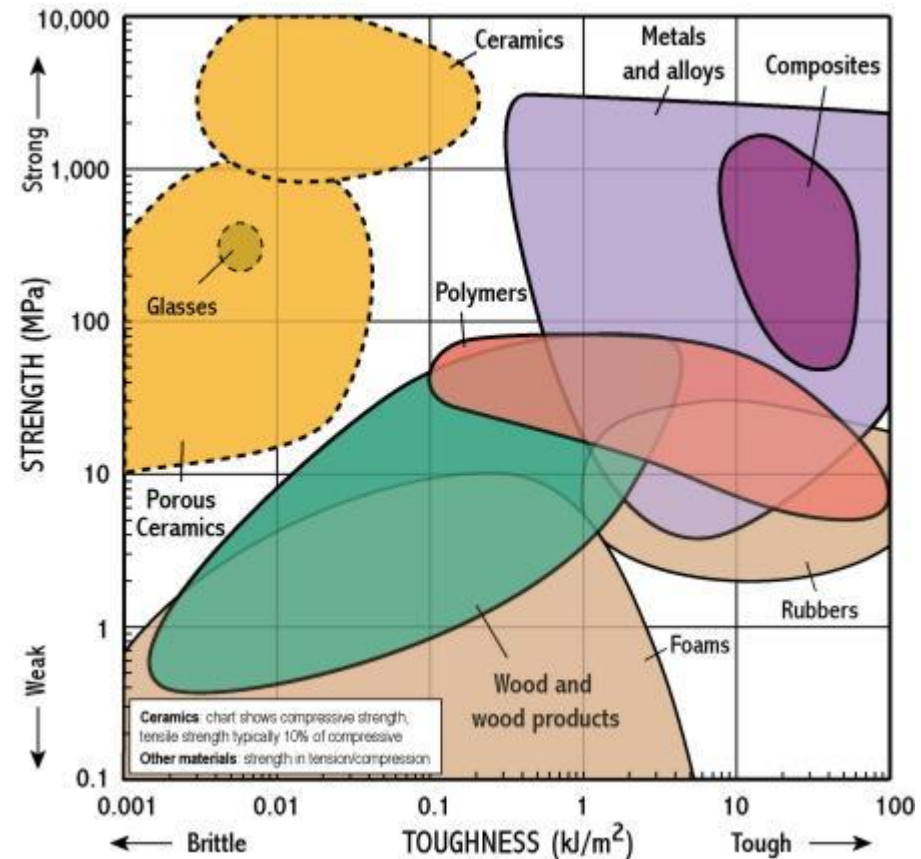


[image url](#)



Θραύση (Rupture)

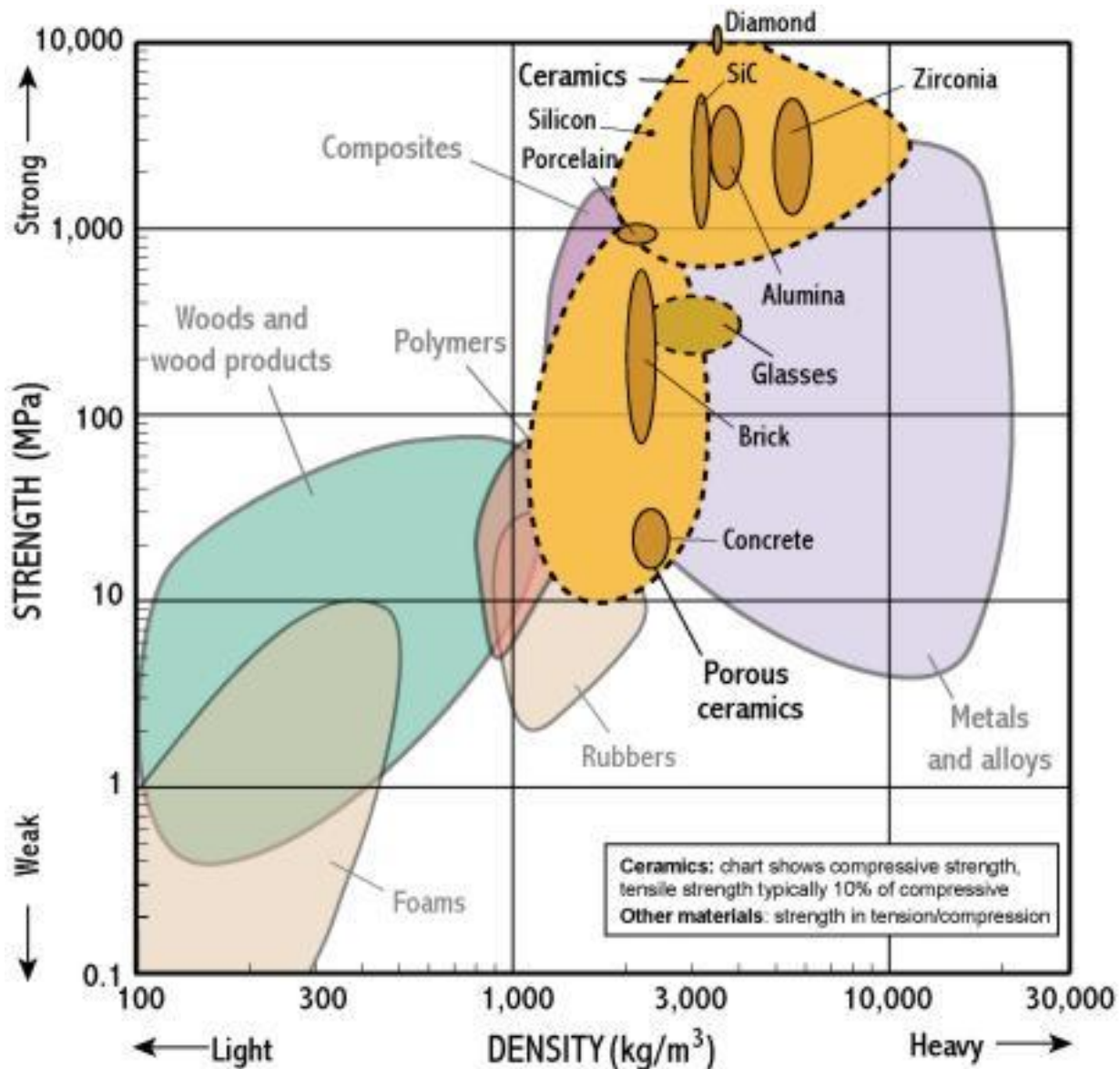
- Τα υλικά διακρίνονται σε ψαθυρά (brittle) και σε ελατά (ductile).
- Ελατά είναι τα υλικά που επιτυγχάνουν μεγάλη πλαστική παραμόρφωση πριν τη θραύση.



[image url](#)



Θραύση (Rupture)



[image url](#)



Σκληρότητα (Hardness)

- Αντίσταση του υλικού σε τοπική πλαστική παραμόρφωση του υλικού (γδάρισμα, βαθούλωμα)
- Πειράματα μέτρησης σκληρότητας
 - Απλά στην εφαρμογή τους.
 - Επιλογή γεωμετρικών χαρακτηριστικών.
 - Το αποτέλεσμα εξαρτάται από τις παραμέτρους του πειράματος



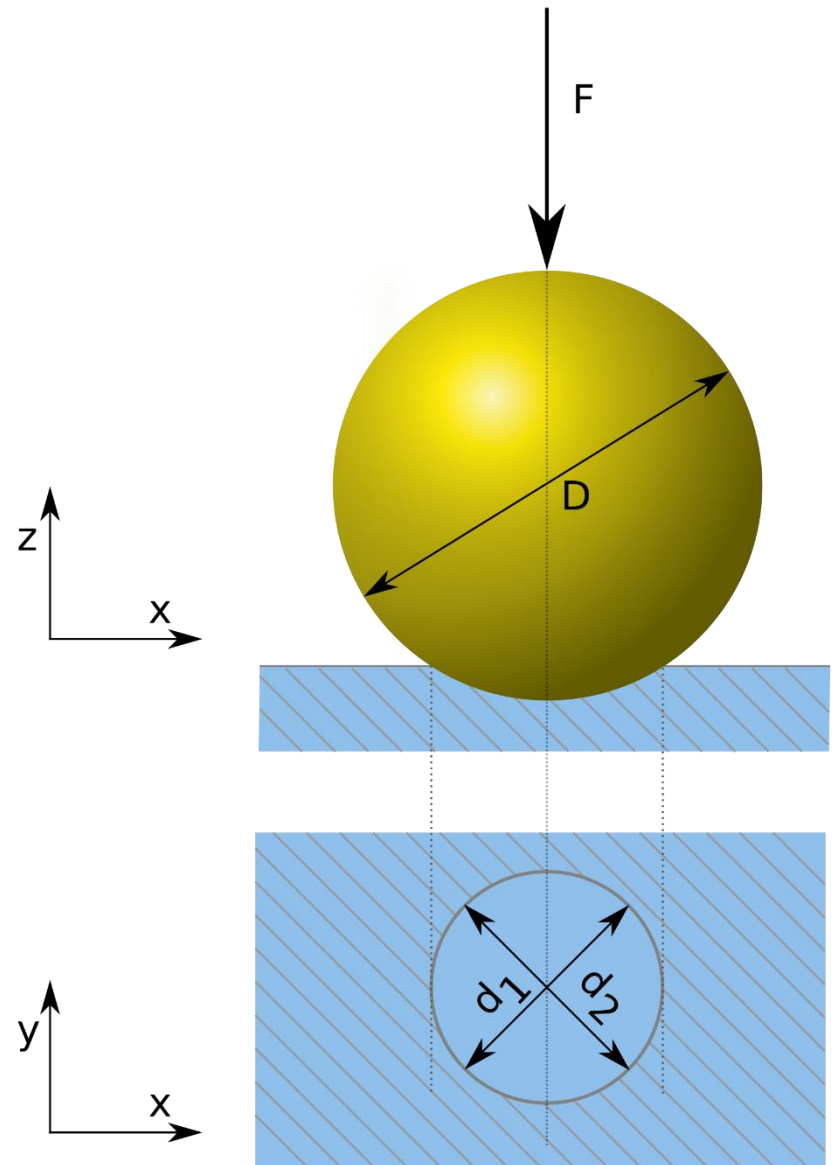
Μετρήσεις Σκληρότητας

Μέθοδος Brinell

- Σφαίρα από σκληρυμένο ατσάλι (ή καρβίδιο του βολφραμίου) διαμέτρου 10 mm.
- Σταθερή δύναμη 500 έως 3000 kg για χρόνο από 10 έως 30 sec.

$$HB = \frac{\text{Force}}{\pi(\text{Diameter})(\text{depth})}$$

$$HB = \frac{2F}{\pi D(D - \sqrt{D^2 - d^2})}$$



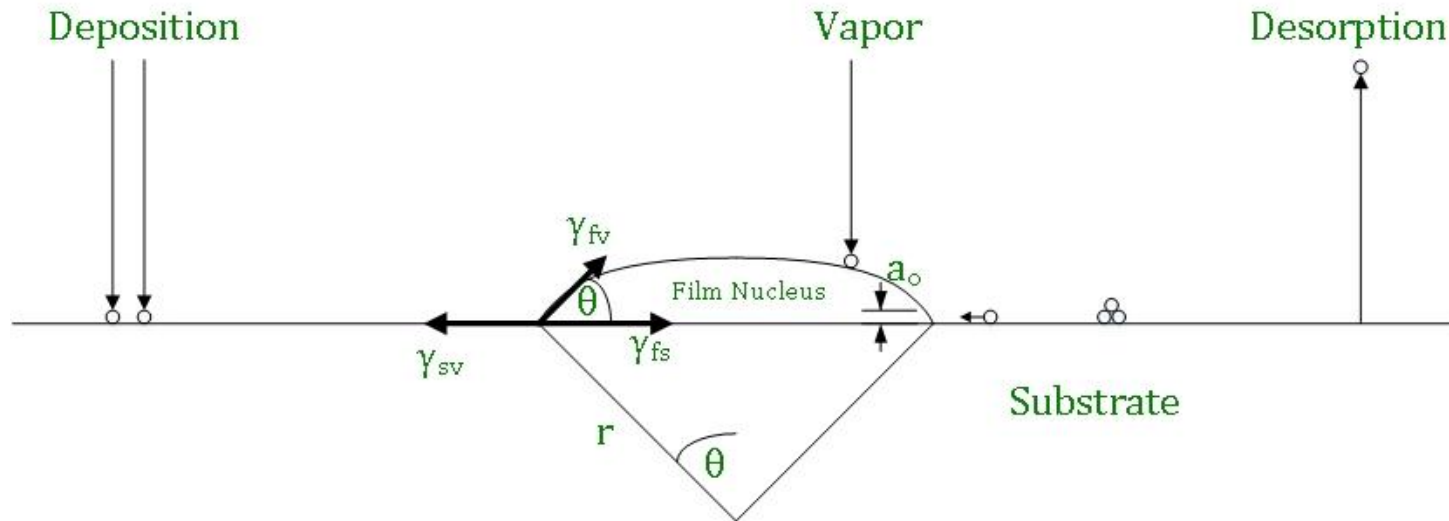
[image url](#)



Επιφανειακές ιδιότητες



Επιφανειακή ενέργεια



Total free energy change: $\Delta G = a_3 r^3 \Delta G_V + a_1 r^2 \gamma_{fv} + a_2 r^2 \gamma_{fs} - a_2 r^2 \gamma_{sv}$

Gibbs free energy change per volume

$$\Delta G_V = -\frac{kT}{\Omega} \ln\left(\frac{P_V}{P_S}\right) = \frac{kT}{\Omega} \ln(1+S),$$

$S = \frac{P_V - P_S}{P_S}$ is defined as the Supersaturation

γ =interfacial tensions: f, s, v denote film solid & vapor

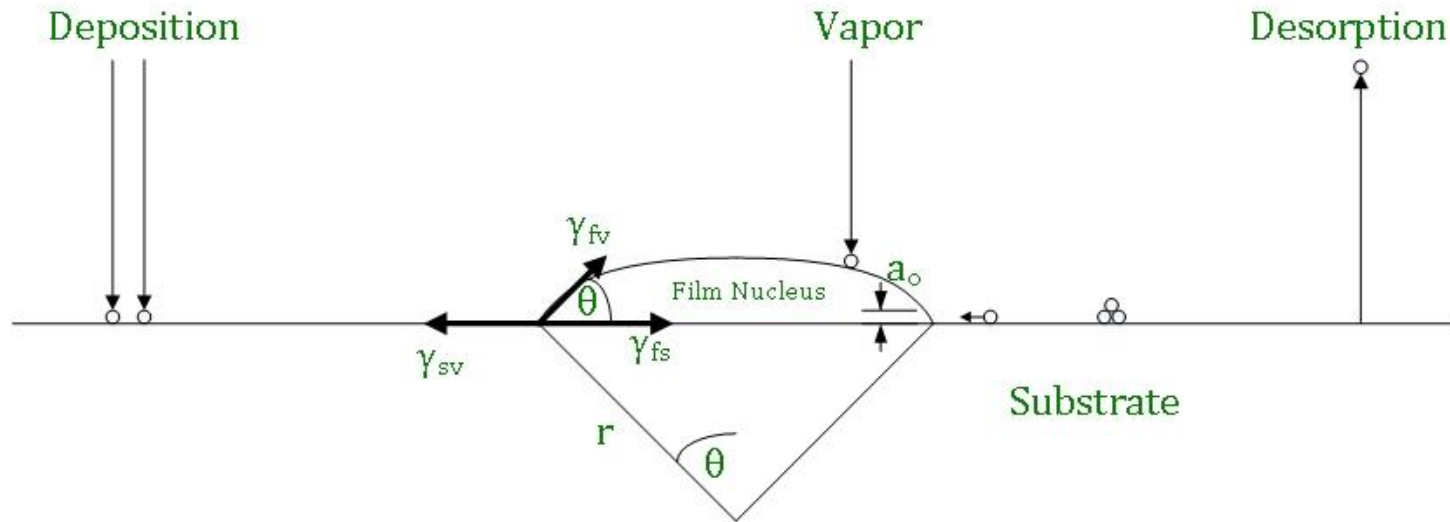
a_1, a_2, a_3 geometric constants expressed as a function of ϑ

Mechanical Equilibrium \rightarrow Young's equation

$$\gamma_{sv} = \gamma_{fs} + \gamma_{fv} \cos \theta$$



Επιφανειακή ενέργεια – Υδροφιλικότητα/Υδροφοβικότητα

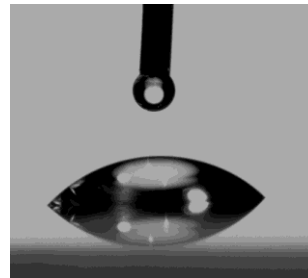


Mechanical Equilibrium \rightarrow Young's equation

$$\gamma_{sv} = \gamma_{fs} + \gamma_{fv} \cos \theta$$

Hydrophilic

$$\gamma_{sv} \gg \gamma_{fs} + \gamma_{fv} \implies$$



[image url](#)

Hydrophobic

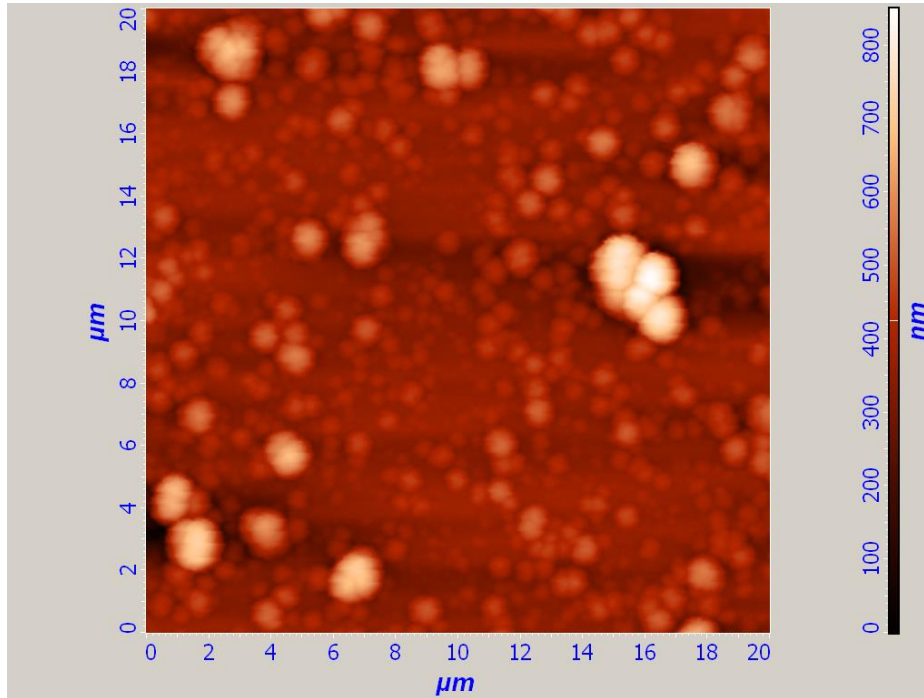
$$\gamma_{sv} \ll \gamma_{fs} + \gamma_{fv} \implies$$



[image url](#)



Τραχύτητα



Μέση Τραχύτητα

$$R_a = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |y_i|$$

RMS Τραχύτητα

$$R_q = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i^2}$$

Ελάχιστο ύψος δομής

$$R_v = \min y_i$$

Μέγιστο ύψος δομής

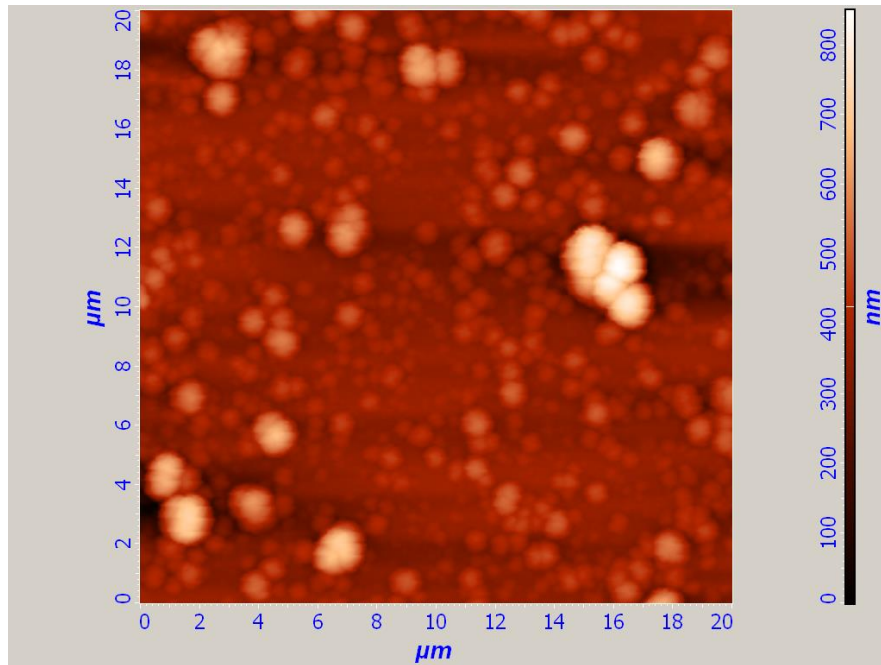
$$R_p = \max y_i$$

Μέγιστη διαφορά ύψους

$$R_t = R_p - R_v$$

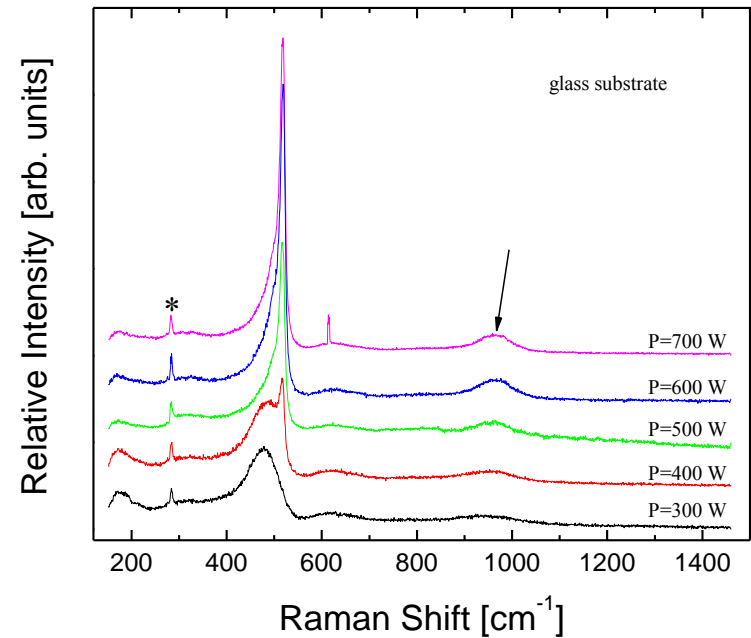


Δομή - κρυσταλλικότητα

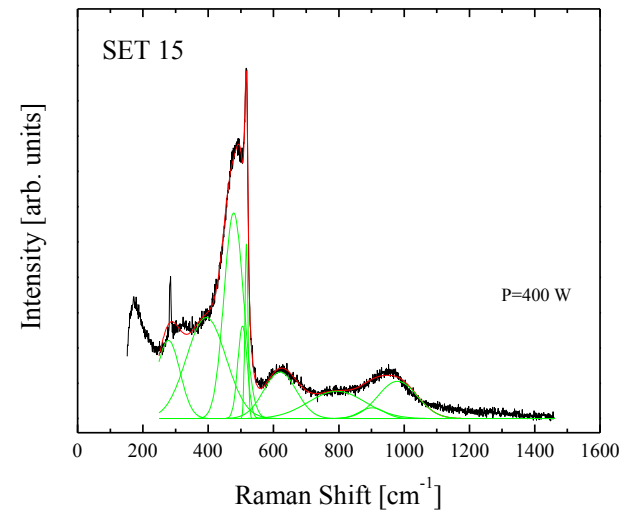


Μικροσκοπίες και οπτική παρατήρηση νανοδομών

Φασματοσκοπία Raman

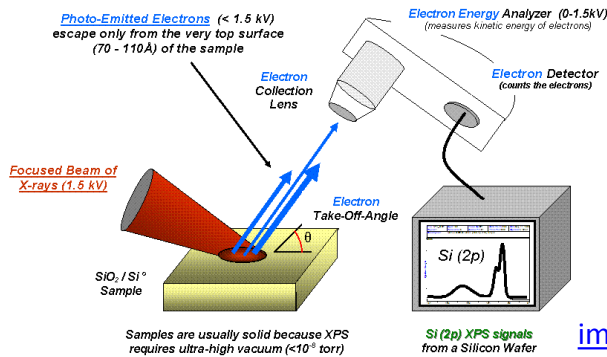


Ανάλυση κορυφών και ποσοστό κρυσταλλικότητας

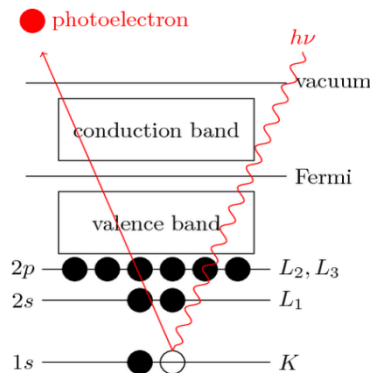


Χημική σύσταση

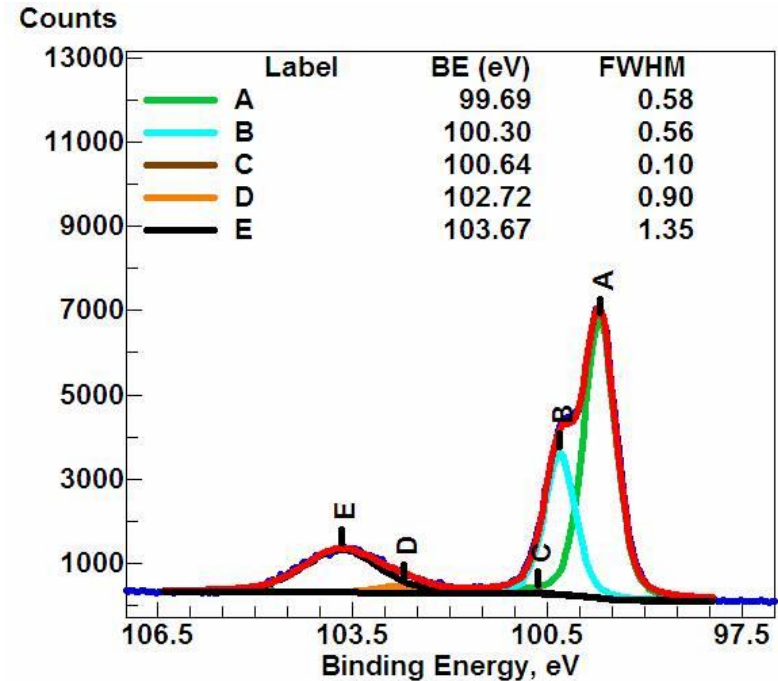
X-ray photoelectron spectroscopy



[image url](#)



[image url](#)



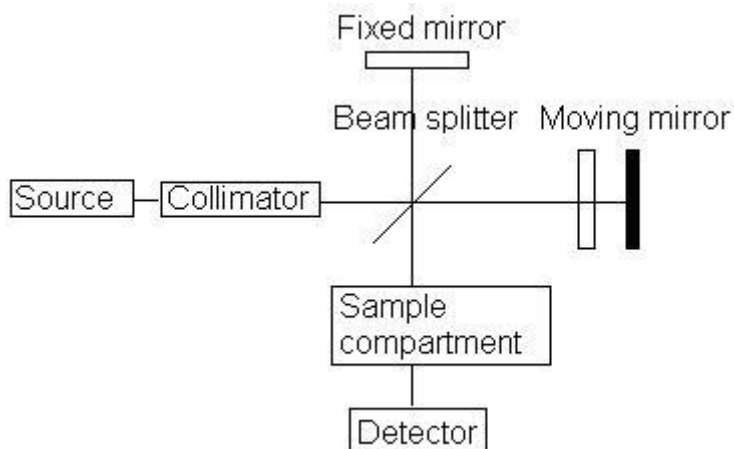
[image url](#)

Ταυτοποίηση χημικών δεσμών στην επιφάνεια
Μεταβολές χημικών δεσμών κατά τη χρησιμοποίησή τους ως βιοϋλικά



Χημική σύσταση

Φασματοσκοπία FTIR

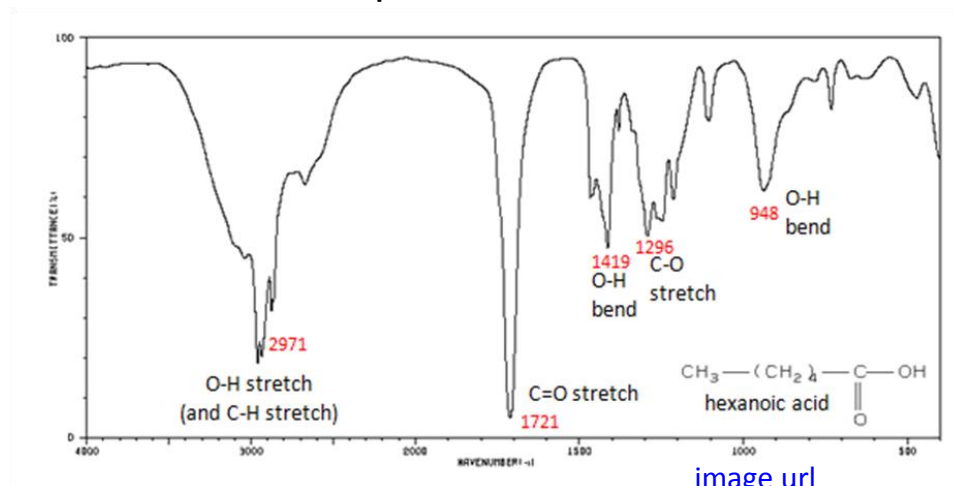


[image url](#)

Block diagram of an FTIR spectrometer

- Ταυτοποίηση χημικών δεσμών στην επιφάνεια αλλά και στο κύριο όγκο του υλικού.
- Μεταβολές χημικών δεσμών κατά τη χρησιμοποίησή τους ως βιοϋλικά.

Infrared Spectrum of Hexanoic acid



[image url](#)



Δοκιμές βιοσυμβατότητας



Η βίβλος της βιοσυμβατότητας

DEVICE CATEGORIES			BIOLOGICAL EFFECT											
BODY CONTACT		Contact Duration	Cytotoxicity	Sensitization	Irritation/Intracutaneous	Acute Systemic Toxicity	Subchronic Toxicity	Genotoxicity	Implantation	Hemocompatibility	Chronic Toxicity	Carcinogenicity	Reproductive/Developmental	Biodegradation
		A= Limited (≤ 24 Hours) B=Prolonged (24 hours – 30 Days) C=Permanent (> 30 Days)												
SURFACE DEVICES	Skin	A	x	x	x									
		B	x	x	x									
		C	x	x	x									
	Mucosal Membrane	A	x	x	x									
		B	x	x	x	o	o		o					
		C	x	x	x	o	x	x	o			o		
	Breached or Compromised Surfaces	A	x	x	x	o								
		B	x	x	x	o	o		o					
		C	x	x	x	o	x	x	o			o		
EXTERNALLY COMMUNICATING DEVICES	Blood Path, Indirect	A	x	x	x	x								
		B	x	x	x	x	o							
		C	x	x	o	x	x	x	o	x	o	o		
	Tissue/Bone?Dentin Communicating	A	x	x	x	o								
		B	x	x	x	x	x	x	x					
		C	x	x	x	x	x	x	x			o	o	
	Circulating Blood	A	x	x	x	x		o ²		x				
		B	x	x	x	x	x	x	x	x				
		C	x	x	x	x	x	x	x	x	o	o		
IMPLANT DEVICES	Tissue/Bone	A	x	x	x	o								
		B	x	x	x	x	x	x	x					
		C	x	x	x	x	x	x	x			o	o	
	Blood	A	x	x	x	x	x		x	x				
		B	x	x	x	x	x	x	x	x				
		C	x	x	x	x	x	x	x	x	o	o		

Ανάλογα με την εφαρμογή και με ποιο μέρος του σώματος έρχεται σε επαφή με το βιοϋλικό διαφορετικές δοκιμές και διαφορετική χρονική διάρκεια δοκιμών

- Τοξικότητα
- Αλλεργία
- Ερεθισμός
- Αντίδραση ανοσοποιητικού
- Γενετικές μεταβολές
- Αιμοσυμβατότητα
- Χρόνια τοξικότητα
- Καρκινογέννεση



Τοξικότητα

Στις δοκιμές χρησιμοποιούνται πρότυπα κύτταρα (ινοβλάστες ποντικών (L-929) ή ανθρώπινα εμβρυϊκά κύτταρα (MRC-5))

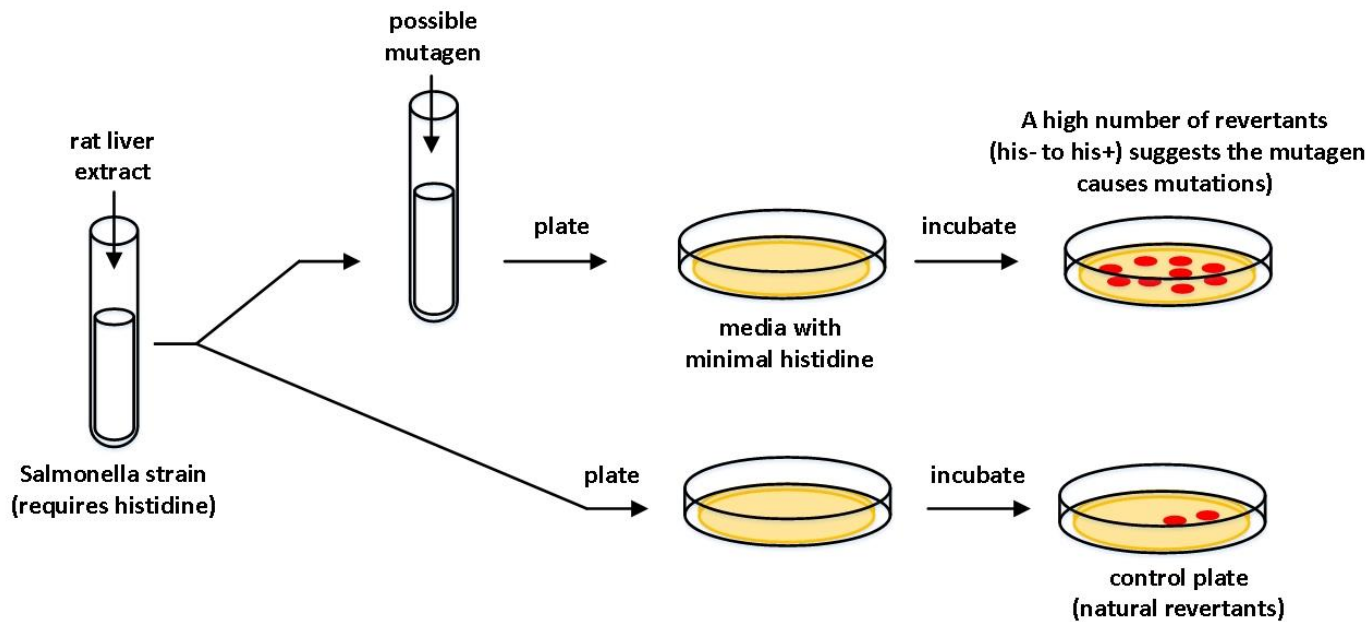
- Στο υπό δοκιμή υλικό εναποτίθεται συγκεκριμένος αριθμός κυττάρων σε μικροβιολογικό θρεπτικό υλικό (άγαρ)
- Το σύστημα αναδεύεται για 15 min και αφήνεται για 24 hr σε σταθερή θερμοκρασία
- Τα κύτταρα αποκολλούνται από την επιφάνεια και παρατηρούνται 24 ώρες μετά την καλλιέργεια τους
- Μετράμε το ρυθμό αναπαραγωγής τους και τη μορφολογία τους (μικροσκοπία)
- Απομόνωση κυττάρων και πιο ειδικές μετρήσεις
- Επανάληψη δοκιμής κάθε 7 ή 18 ημέρες



Γενο-τοξικές μεταβολές

Ειδική κατηγορία δοκιμών τοξικότητας που μελετά πιθανές γενετικές μεταβολές στα κύτταρα. Άμεση ή έμμεση επίδραση στο DNA

- Μέθοδοι μέτρησης
- Συνηθέστερη Bacteria Reverse Mutation assay (Δοκιμές αντίστροφης μεταβολής βακτηρίων)
- In-vitro τοξικολογικές δοκιμές (παρατήρηση χρωμοσωμάτων)
- In – vivo τοξικολογικές δοκιμές (μοντέλο ζώου – ποντικός)



Αλληλουχία βημάτων σε δοκιμή αναστροφής βακτηρίων Επανάληψη κάθε 21 μέρες



Δοκιμές Αιμοσυμβατότητας

Σε κάθε βιοϋλικό που θα έρθει σε επαφή με αίμα

- Δοκιμές αιμόλυσης
- In-vitro δοκιμές θρόμβωσης
- In – vivo δοκιμές θρόμβωσης (μοντέλο ζώου – ποντικός)

- Δοκιμές αιμόλυσης: Μετρούν τη ικανότητα του βιοϋλικού να οδηγεί σε θραύση των ερυθρών αιμοσφαιρίων
 - Δοκιμή σε αίμα ανθρώπου ή κουνελίου με ηπαρίνη
 - Το αίμα τοποθετείται στην επιφάνεια του βιοϋλικού και διατηρείται στους 37° C για 45 λεπτά
 - Στατικά και δυναμικά πειράματα είναι καλό να πραγματοποιηθούν
 - Στο διάλυμα μετά την αλληλεπίδραση μετρείται (φασματοφωτόμετρο) η απελευθέρωση αιμογλοβίνης που αποτελεί μέτρο της λύσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων



Δοκιμές Αιμοσυμβατότητας

- Σε κάθε βιοϋλικό που θα έρθει σε επαφή με αίμα
- Δοκιμές αιμόλυσης
- In-vitro δοκιμές θρόμβωσης
- In – vivo δοκιμές θρόμβωσης (μοντέλο ζώου – ποντικός)
- In-vitro δοκιμές θρόμβωσης: Χρόνος μερικής θρόμβωσης – Χρησιμοποιείται για την ανίχνευση συσσωματωμάτων στο αίμα. Διαδοχικά μετράμε
 - Το χρόνο που απαιτείται για την εμφάνιση θρόμβου στο υπο δοκιμή υλικό
 - Το χρόνο που απαιτείται για την εμφάνιση θρόμβου με τη προσθήκη χλωριούχου ασβεστίου
 - Το χρόνο που απαιτείται για την εμφάνιση θρόμβου με τη προσθήκη θρομβοπλαστίνης (Σύμπλοκο φωσφολιπιδίων και πρωτεϊνών) που εμφανίζεται κατά το τραυματισμό ιστών
 - Ελάττωση του χρόνου σημαίνει και αυξημένη πιθανότητα δημιουργίας θρομβώσεων
 - Τα συσσωματώματα παρατηρούνται με τη χρήση μικροσκοπίου



Δοκιμές πρόκλησης ερεθισμού

Δοκιμές ελέγχου αντίδρασης ιστού στην επαφή με το βιοϋλικό. Εξαρτώνται από το είδος του ιστού και την ομάδα ασθενών και περιλαμβάνουν επαφή του βιοϋλικού ή κάποιων θραυσμάτων του με την επιφάνεια του ιστού. Πραγματοποιούνται πάντα in-vivo

- Ποιο συνηθισμένη δοκιμή αυτή σε κουνέλια (USP Intracutaneous Irritation Test)
- Θραύσματα του βιοϋλικού ή της διάταξης εμφυτεύονται εντός του δέρματος κουνελιών
- Τα κουνέλια παρατηρούνται για τυχόν αντιδράσεις του δέρματος για 72 ώρες

Αντίστοιχες δοκιμές για ερεθισμούς ματιών, νυχιών τα ίδια test χρησιμοποιούνται πολλές φορές και στη βιομηχανία καλλυντικών



Δοκιμές πρόκλησης αλλεργιών

Σε αυτές τις δοκιμές ελέγχεται η πιθανότητα ενός βιοϋλικού να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση με κάποια χρονική καθυστέρηση. Η πιο συνηθισμένη δοκιμή γίνεται σε γουρούνια

- Τα γουρούνια εκτίθενται σε επαφή με το βιοϋλικό για 15 ημέρες και πραγματοποιείται ιστολογική ανάλυση
- Στη συνέχεια επανεκτείνονται σε επαφή με το βιοϋλικό για 10 – 14 ημέρες και πραγματοποιείται ξανά ιστολογική ανάλυση
- Τα αποτελέσματα της ιστολογικής ανάλυσης συγκρίνονται με τα αντίστοιχα γουρουνιού που δεν έχουν έρθει σε επαφή με το βιοϋλικό

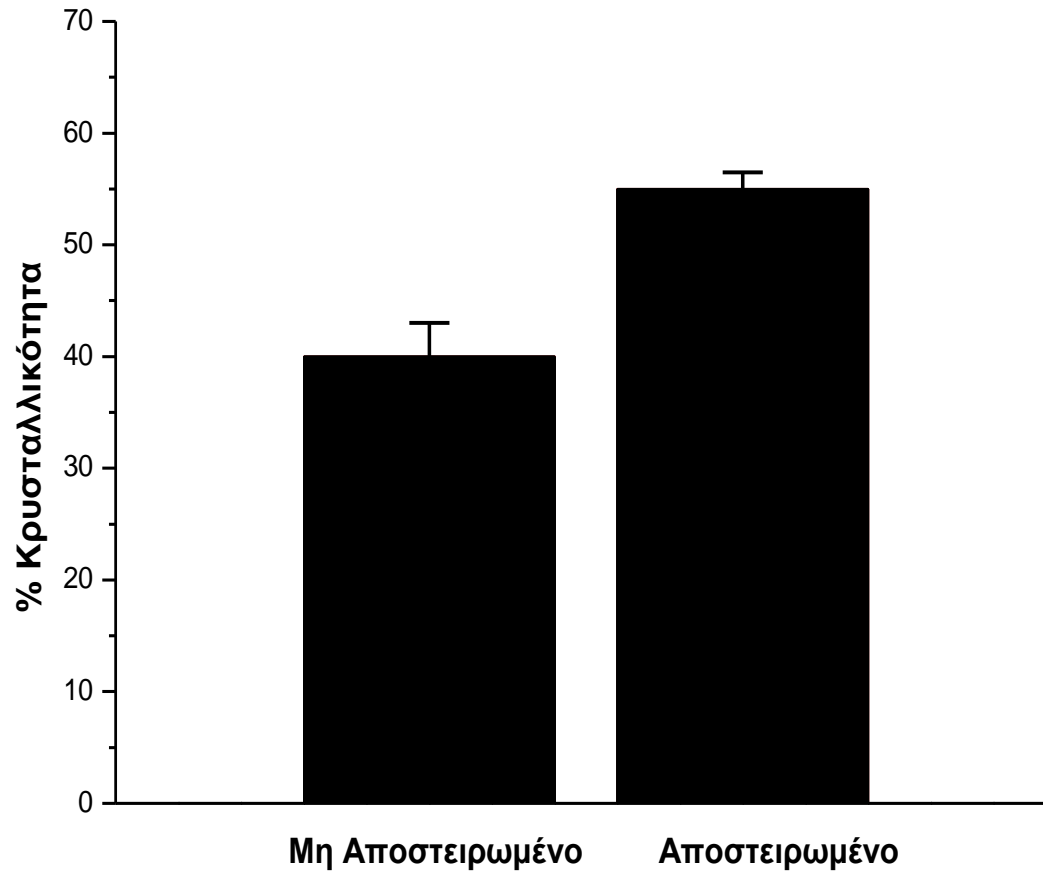


Αποστείρωση Βιοϋλικών

- Ένα από τα σημαντικότερα σημεία επιτυχούς εφαρμογής βιοϋλικών
- Πολλές παρατηρούμενες υποβαθμίσεις των ιδιοτήτων των βιοϋλικών οφείλονται σε απώλειες μηχανικών ιδιοτήτων λόγω της γήρανσης ή της κακής αποστείρωσης
- **Αποστείρωση**: Η κατάσταση του υλικού στην οποία η πιθανότητα επιβίωσης οποιουδήποτε παθογόνου μικροοργανισμού είναι μικρότερη από 10^{-6}
- **Συνήθεις μέθοδοι**
 - Ακτινοβολία γάμμα
 - Ακτινοβολία ηλεκτρονίων υψηλής ενέργειας
 - Θέρμανση
 - Οξείδωση
 - Επεξεργασία με πλάσμα



Αποστείρωση - Παράδειγμα



- Αποστειρωμένα υλικά μεγαλύτερη κρυσταλλικότητα μετά από 5 έτη
- Σταυροδεσμοί στην επιφάνεια του αποστειρωμένου υλικού βοηθούν στη σταθερότητά του



Τέλος Ενότητας

Σε περίπτωση που δεν αναφέρεται πηγή, το υλικό έχει δημιουργηθεί από τον ίδιο τον διδάσκοντα.



Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιο Πατρών, Όνομα μέλους ή μελών ΔΕΠ 2014:
Ελευθέριος Αμανατίδης. «Βιοϋλικά». Έκδοση: 1.0. Πάτρα 2014. Διαθέσιμο
από τη δικτυακή διεύθυνση: <https://eclass.upatras.gr/courses/CMNG2117/>.



Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.