

Πολυμερή

Τα πολυμερή χρησιμοποιούνται σε βιοϊατρικές συσκευές που περιλαμβάνουν

- ορθοπαιδικά
- οδοντοϊατρικά
- καρδιαγγειακά
- μαλακού ιστού

εμφυτεύματα

Τα πολυμερή αποτελούν τη μεγαλύτερη οικογένεια βιοϋλικών.

Πολυμερή –Μοριακό βάρος

Με τη διεργασία σύνθεσης πολυμερών προκύπτουν πολυμερή με διάφορα μοριακά βάρη. Εξ ορισμού, υπάρχουν δύο τρόποι απόδοσης μοριακών βαρών:

1. Το αριθμητικό μοριακό βάρος (M_n) που αποδίδει την κατανομή βάρους και αποτελεί το μέσο όρο του αριθμού των μορίων
2. Το μεσοσταθμικό μοριακό βάρος (M_w) που αποδίδει την κατανομή μοριακού βάρους και αποτελεί το μέσο όρο βάρους κάθε πολυμερικής αλυσίδας.

Οι ορισμοί αυτοί εκφράζονται μαθηματικά με τον εξής τρόπο:

$$M_n = \frac{\sum N_i M_i}{\sum N_i}$$
$$M_w = \frac{\sum N_i M_i^2}{\sum N_i M_i}$$

Ο λόγος M_w/M_n ονομάζεται **δείκτης πολυδιασποράς** (PI) και αποδίδει το μέτρο του εύρους της κατανομής του μοριακού βάρους του πολυμερούς.

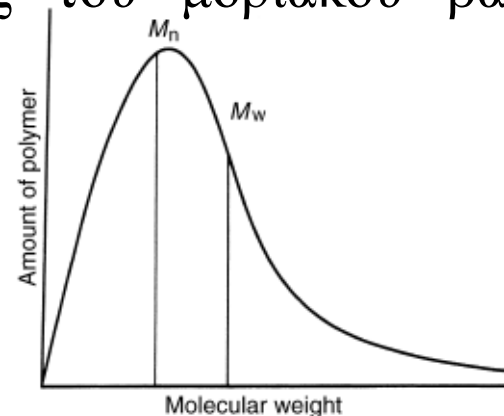


FIG. 1. Typical molecular weight distribution of a polymer.

Πολυμερή –Μοριακό βάρος

TABLE 1 Mechanical Properties of Biomedical Polymers

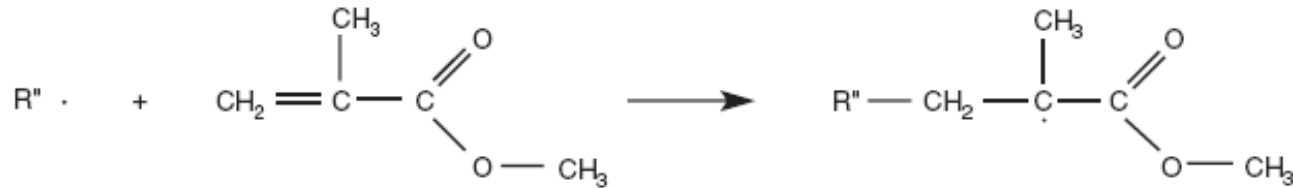
Polymer	Water absorption (%)	Bulk modulus (GPa)	Tensile Strength (MPa)	Elongation at break (%)	T_g (K)	T_m (K)
Polyethylene	0.001–0.02	0.8–2.2	30–40	130–500	160–170	398–408
Polypropylene	0.01–0.035	1.6–2.5	21–40	100–300	243–270	433–453
Polydimethyl-siloxane	0.08–0.1		3–10	50–800	148	233
Polyurethane	0.1–0.9	1.5–2	28–40	600–720	200–250	453–523*
Polytetrafluoro-ethylene	0.01–0.05	1–2	15–40	250–550	293–295	595–600
Polyvinyl-chloride	0.04–0.75	3–4	10–75	10–400	250–363	423*
Polyamides	0.25–3.5	2.4–3.3	44–90	40–250	293–365	493–540
Polymethyl-methacrylate	0.1–0.4	3–4.8	38–80	2.5–6	379–388	443*
Polycarbonate	0.15–0.7	2.8–4.6	56–75	8–130	418	498–523
Polyethylene-terephthalate	0.06–0.3	3–4.9	42–80	50–500	340–400	518–528

* = decomposition temperature

Μηχανικές ιδιότητες των βιοϊατρικών πολυμερών

Πολυμερή – Σύνθεση

A Free radical polymerization - poly(methyl methacrylate)



B Condensation polymerization - poly(ethyleneterephthalate)

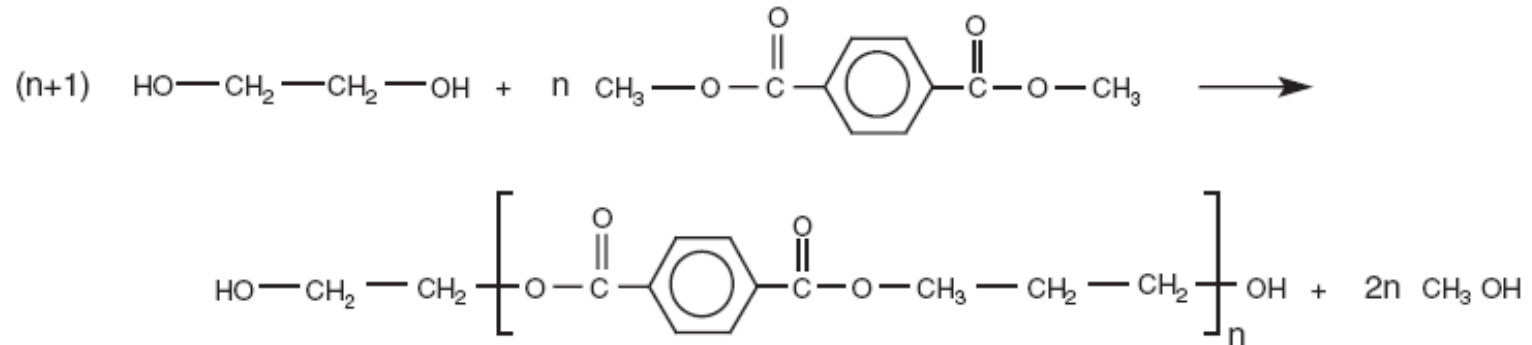
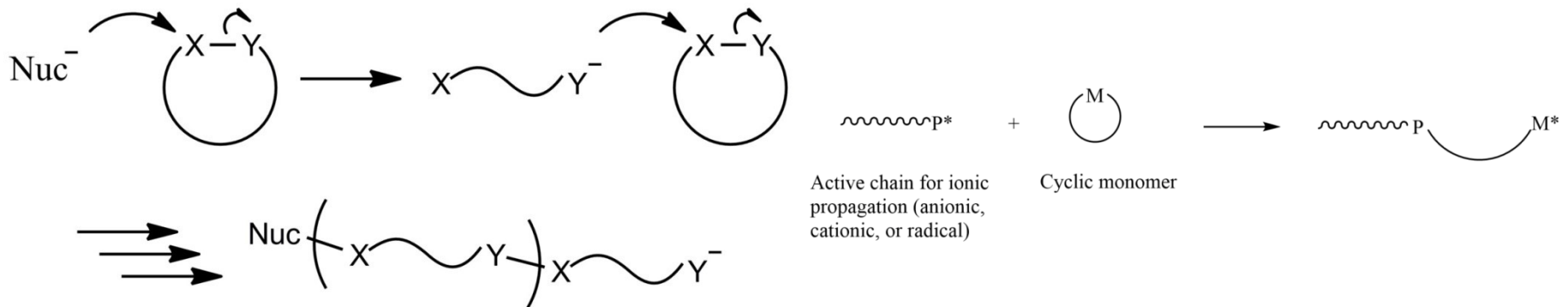
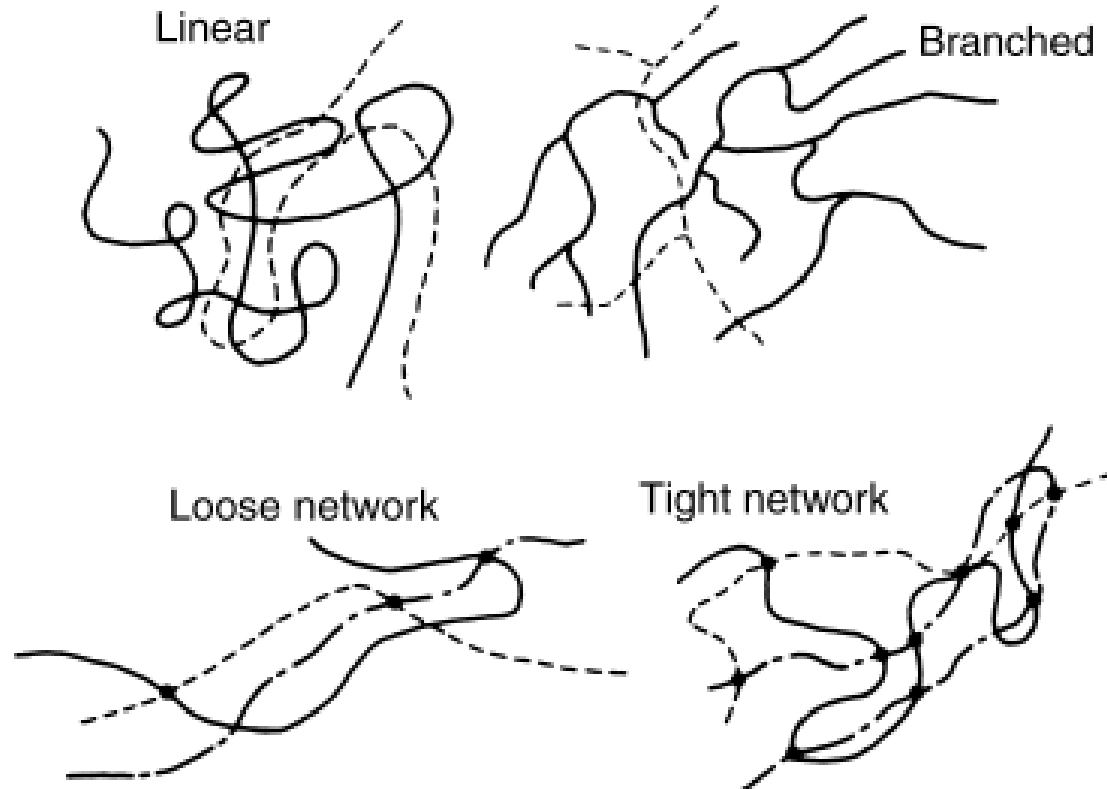


FIG. 2. (A) Polymerization of methyl methacrylate (addition polymerization). (B) Synthesis of poly(ethylene terephthalate) (condensation polymerization).

C. Διάνοιξη δακτυλίου (Ring Opening Polymerization)



Πολυμερή – Είδος πολυμερούς



Η μέθοδος πολυμερισμού επηρεάζει το είδος του τελικού προϊόντος πολυμερισμού

Πολυμερή – Η στερεά κατάσταση

~~~~~ ΑΑΑΑΑΑΑΑΑΑΑΑΑΑΑΑ ~~~~~

**Ομοπολυμερές**

~~~~~ ΑΑΒΑΒΑΑΒΒΑΑΑΒΒΒΑ ~~~~~

Τυχαίο πολυμερές

~~~~~ ΑΒΑΒΑΒΑΒΑΒΑΒΑΒΑΒ ~~~~~

**Εναλασσόμενο πολυμερές**

Β  
Β  
Β  
Β  
Β  
Β  
Β  
Β

~~~~~ ΑΑΑΑΑΑΑΑΑΑΑΑ ~~~~~

graft copolymer

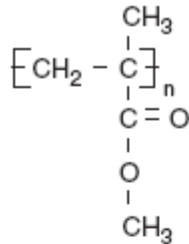
~~~~~ ΑΑΑΑΒΒΒΒΒΒΑΑΑΑΑ ~~~~~

block copolymer

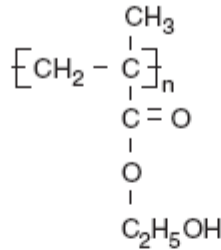
**Τακτικότητα** – εξαρτάται από τη διάταξη των υποκαταστατών στην εκτεταμένη πολυμερική αλυσίδα

- ❖ Ισοτακτικά
- ❖ Συνδιοτακτικά

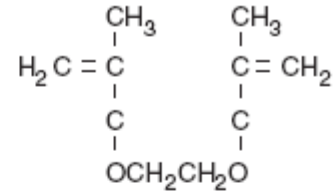
# Πολυμερή ως βιοϋλικά



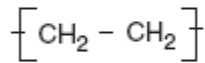
Poly(methyl-methacrylate)  
(PMMA)



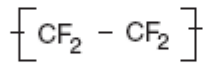
Poly (2-hydroxyethyl-  
methacrylate) poly(HEMA)



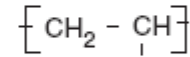
Ethyleneglycol  
dimethacrylate  
(EGDM)



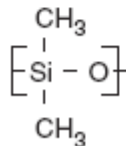
Polyethylene (PE)



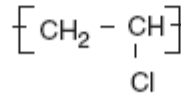
Polytetrafluoroethylene  
(PTFE)



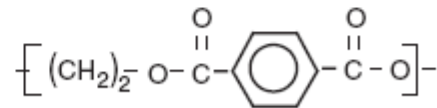
Polypropylene (PP)



Polydimethylsiloxane (PDMS)  
(silicone rubber)

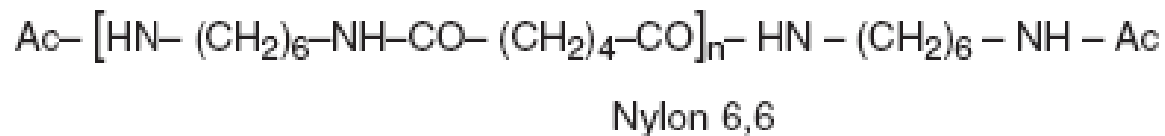
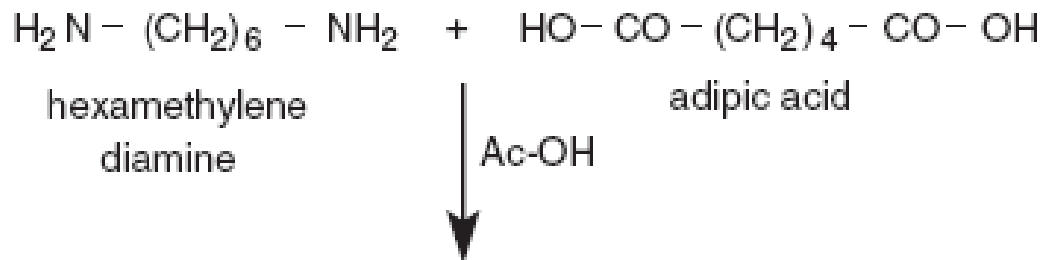
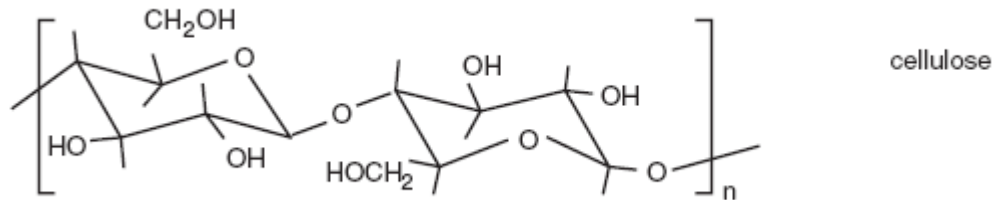


Polyvinylchloride  
(PVC)



Polyethyleneterephthalate  
(PET)

# Πολυμερή ως βιοϋλικά

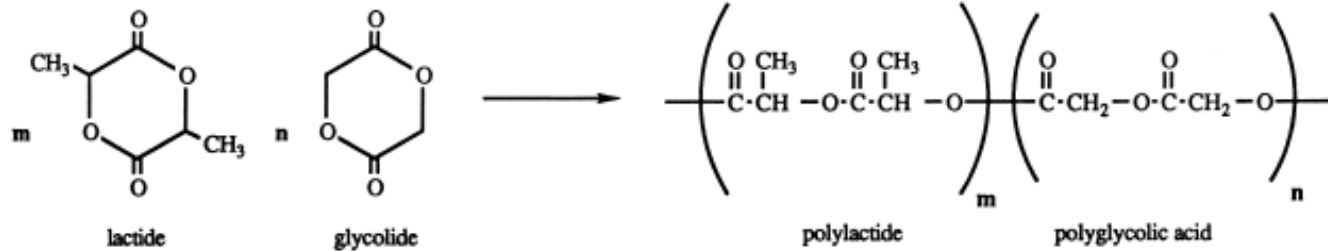


**Σύνθεση Nylon 6,6**

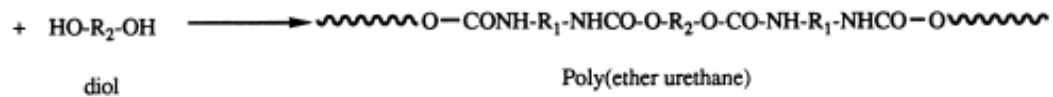
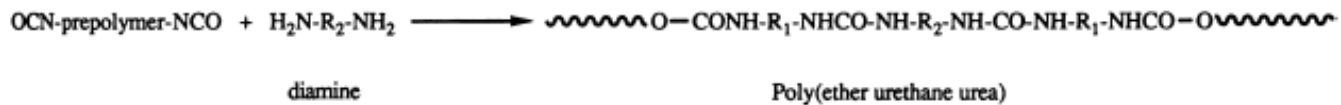
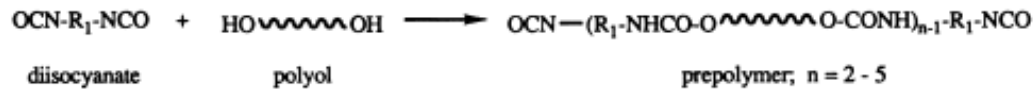


# Πολυμερή

## Poly(glycolide-lactide) copolymer

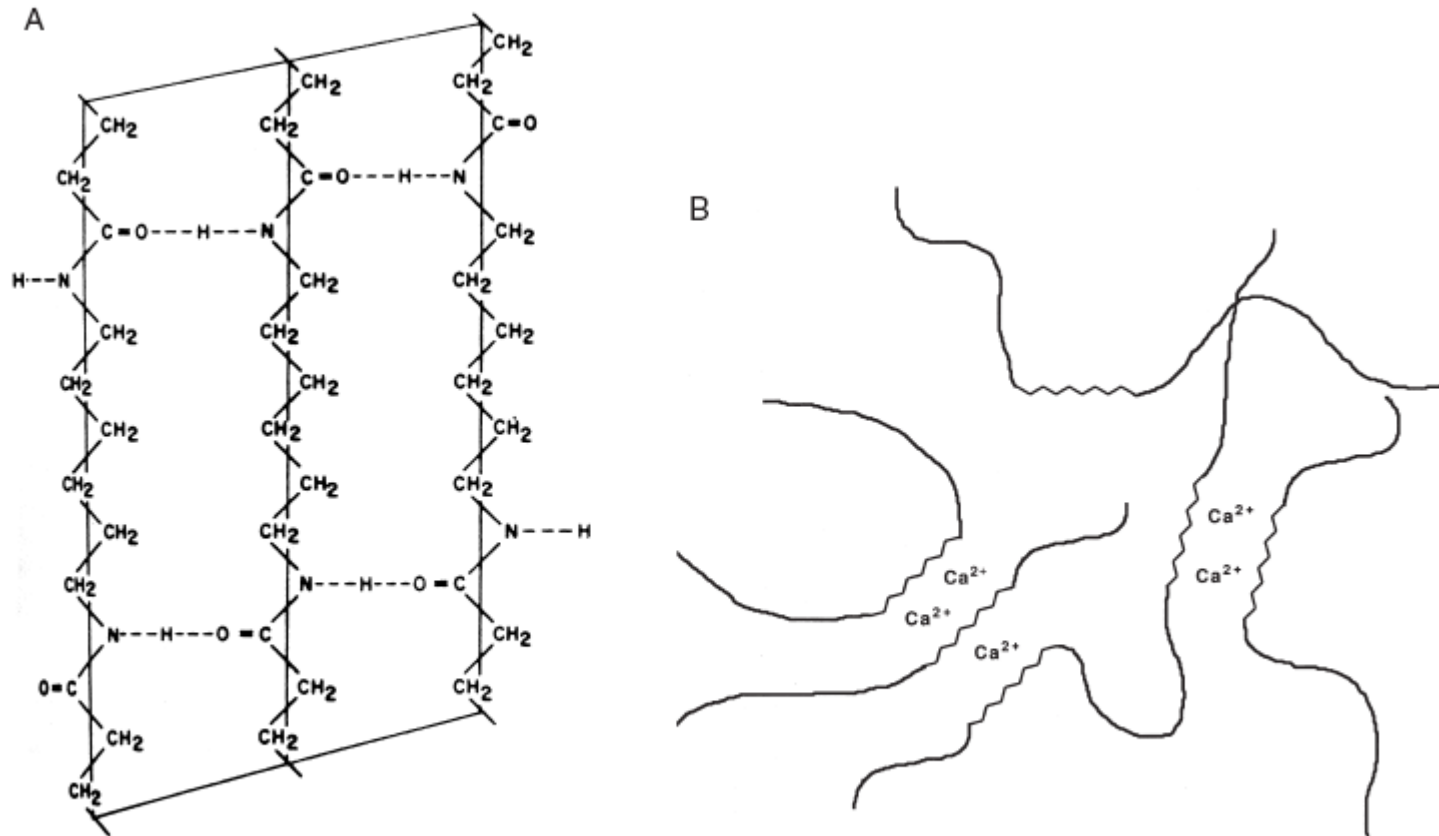


## Polyurethane



Βασικά συστατικά συμπολυμερών και συμπολυμερή στην ιατρική

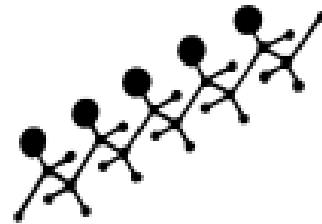
# Πολυμερή



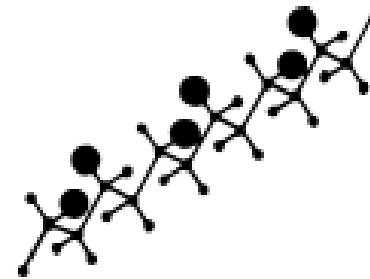
**FIG. 7.** (A) Hydrogen bonding in nylon-6,6 molecules in a triclinic unit cell:  $\sigma$  form. (From L. Mandelkern, *An Introduction to Macromolecules*, Springer-Verlag, 1983, p. 43, with permission.) (B) Ionic aggregation giving rise to physical cross-links in copolymers.

- A. Ανάπτυξη δεσμών υδρογόνου στο Nylon 6,6
- B. Ιοντική συσσωμάτωση που οδηγεί σε φυσικούς σταυροσυνδέσμους στα πολυμερή

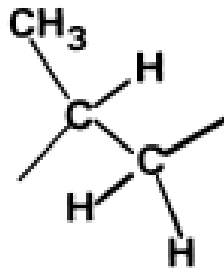
# Πολυμερή



isotactic



syndiotactic



polypropylene

**FIG. 8.** Schematic of stereoisomers of polypropylene. (From F. Rodriguez, *Principles of Polymer Systems*, Hemisphere Publ., 1982, p. 22, with permission.)

Είδη πολυμερών

# Πολυμερή - Μηχανικές ιδιότητες των πολυμερών

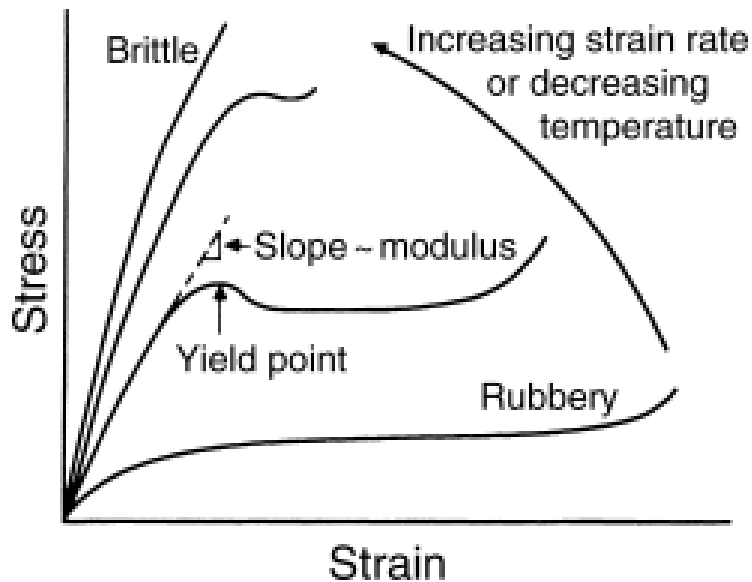


FIG. 9. Tensile properties of polymers.

**Ιδιότητες έκτασης των πολυμερών**

Crystalline polymers often used as biomaterials are PE, PP, PTFE, and PET.

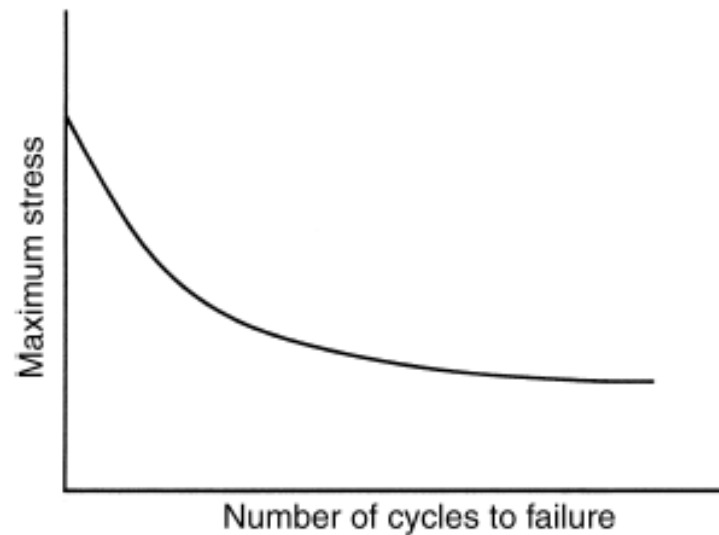
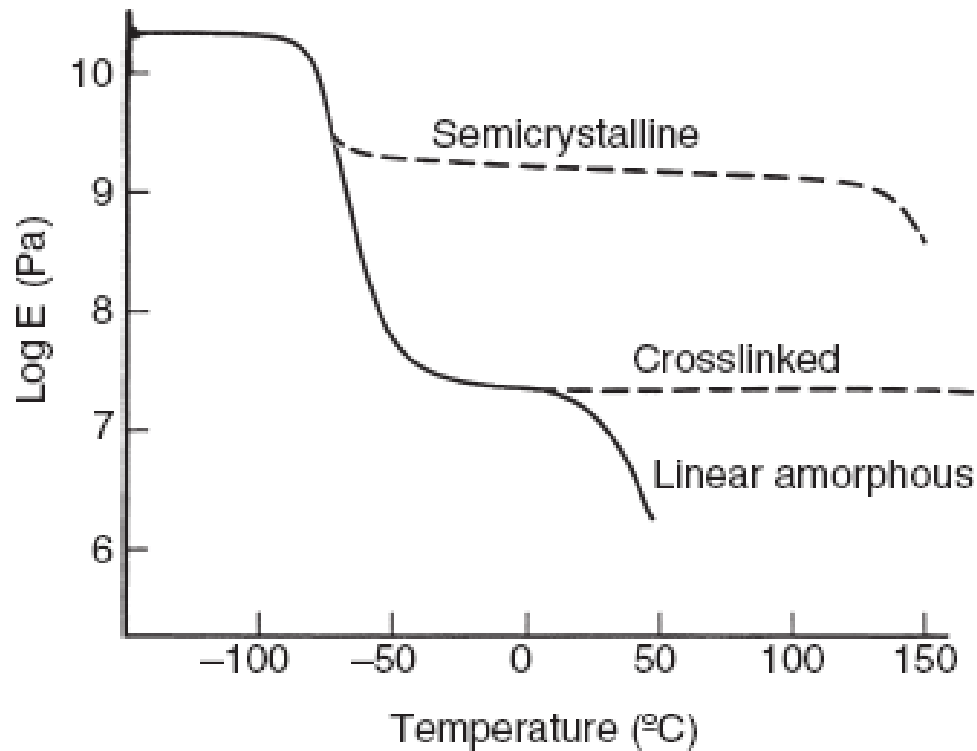


FIG. 10. Fatigue properties of polymers.

**Ιδιότητες καταπόνησης των πολυμερών**

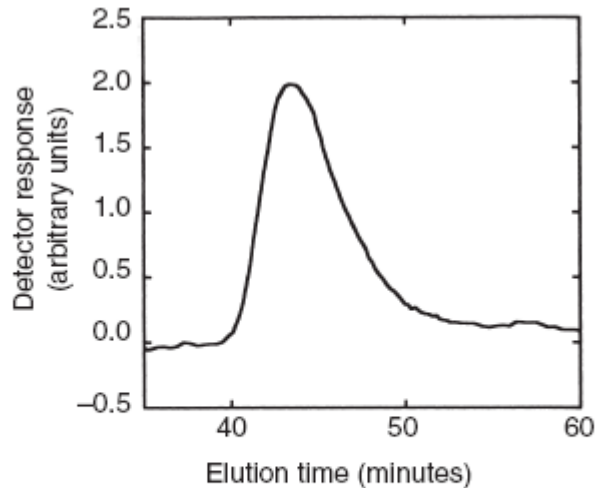
# Πολυμερή –Θερμικές ιδιότητες



Παράδειγμα είναι το polyHEMA (contact lenses)

FIG. 11. Dynamic mechanical behavior of polymers.

# Πολυμερή – Τεχνικές χαρακτηρισμού



**FIG. 12.** A typical trace from a gel permeation chromatography run for a poly(tetramethylene oxide)/toluene diisocyanate-based polyurethane. The response of the ultraviolet detector is directly proportional to the amount of polymer eluted at each time point.

Προσδιορισμός δομής

1. FT-IR
2. NMR
3. Wide Angle X-ray Scattering
4. Small Angle X-ray Scattering
5. Ηλεκτρονική Μικροσκοπία

Χρωματογραφία

# Πολυμερή – Παραδείγματα τεχνικών χαρακτηρισμού

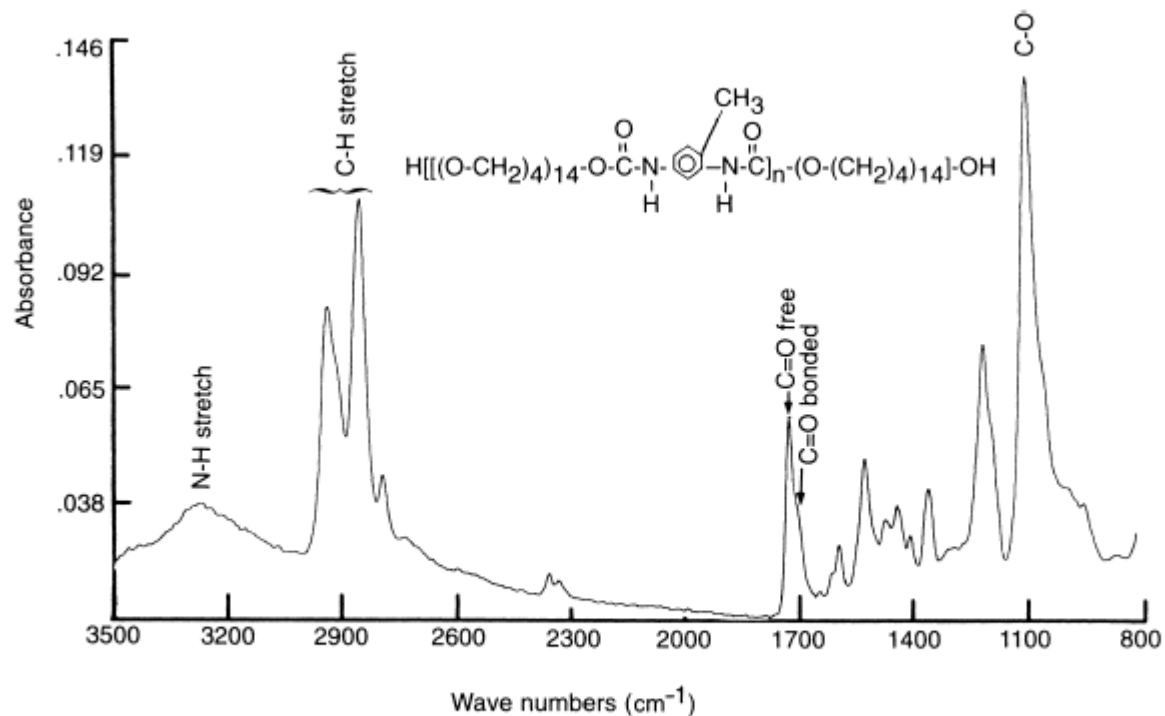
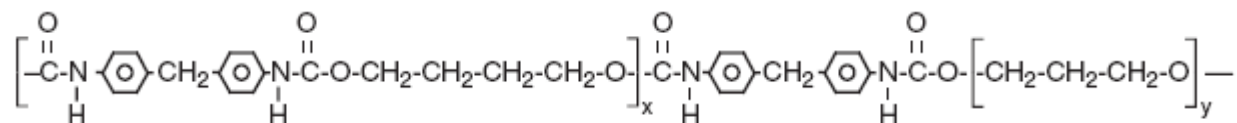


FIG. 13. Infrared spectrum of a poly(tetramethylene oxide)/toluene diisocyanate-based polyurethane.

**FT-IR πολυμερούς**

# Πολυμερή – Παραδείγματα τεχνικών χαρακτηρισμού



H1 H2 H5 H6 C1 C2

S1 S2 S3

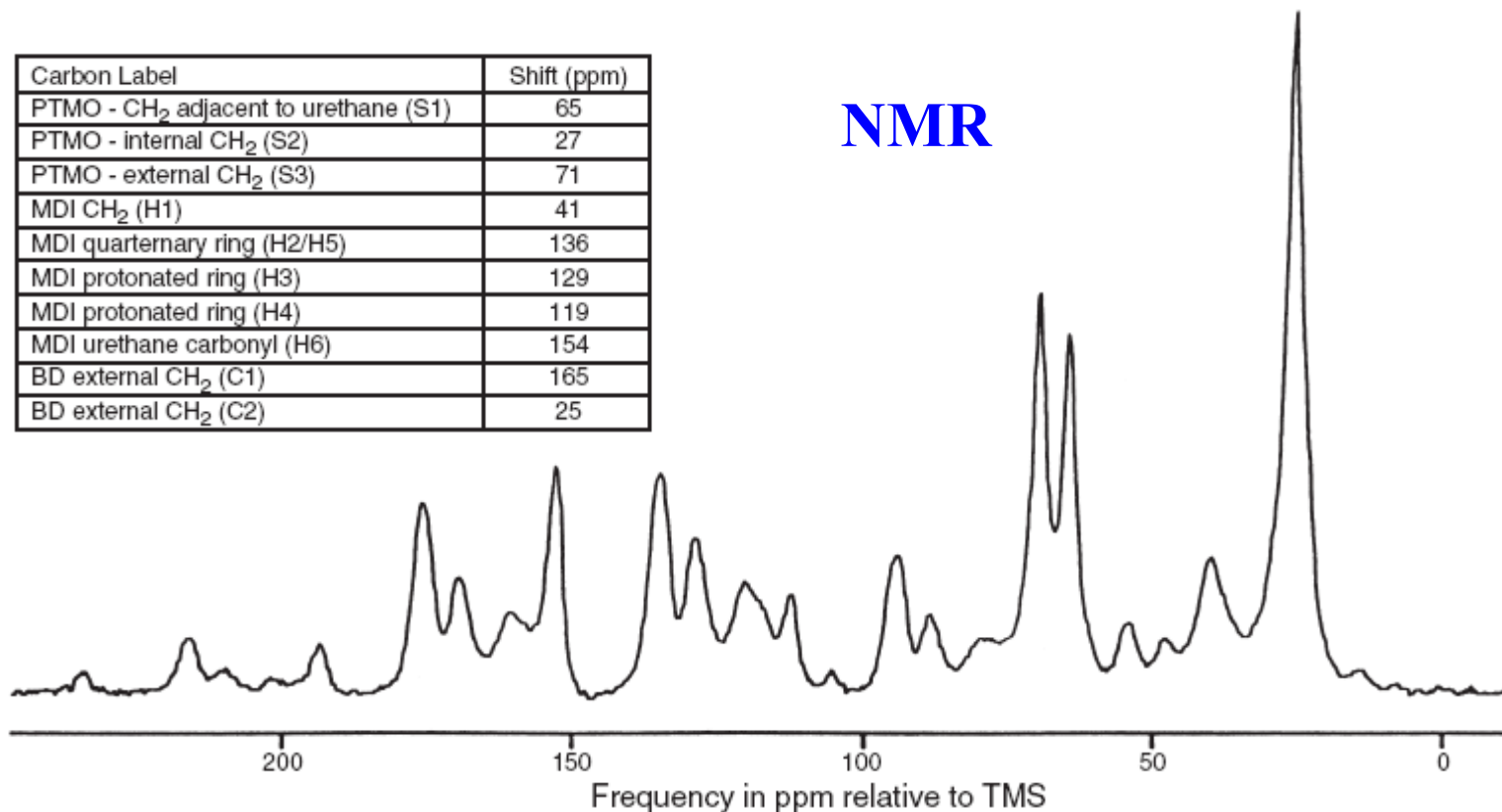
Hard Segment H3 H4

Chain Extender

Soft Segment

| Carbon Label                                     | Shift (ppm) |
|--------------------------------------------------|-------------|
| PTMO - CH <sub>2</sub> adjacent to urethane (S1) | 65          |
| PTMO - internal CH <sub>2</sub> (S2)             | 27          |
| PTMO - external CH <sub>2</sub> (S3)             | 71          |
| MDI CH <sub>2</sub> (H1)                         | 41          |
| MDI quarternary ring (H2/H5)                     | 136         |
| MDI protonated ring (H3)                         | 129         |
| MDI protonated ring (H4)                         | 119         |
| MDI urethane carbonyl (H6)                       | 154         |
| BD external CH <sub>2</sub> (C1)                 | 165         |
| BD external CH <sub>2</sub> (C2)                 | 25          |

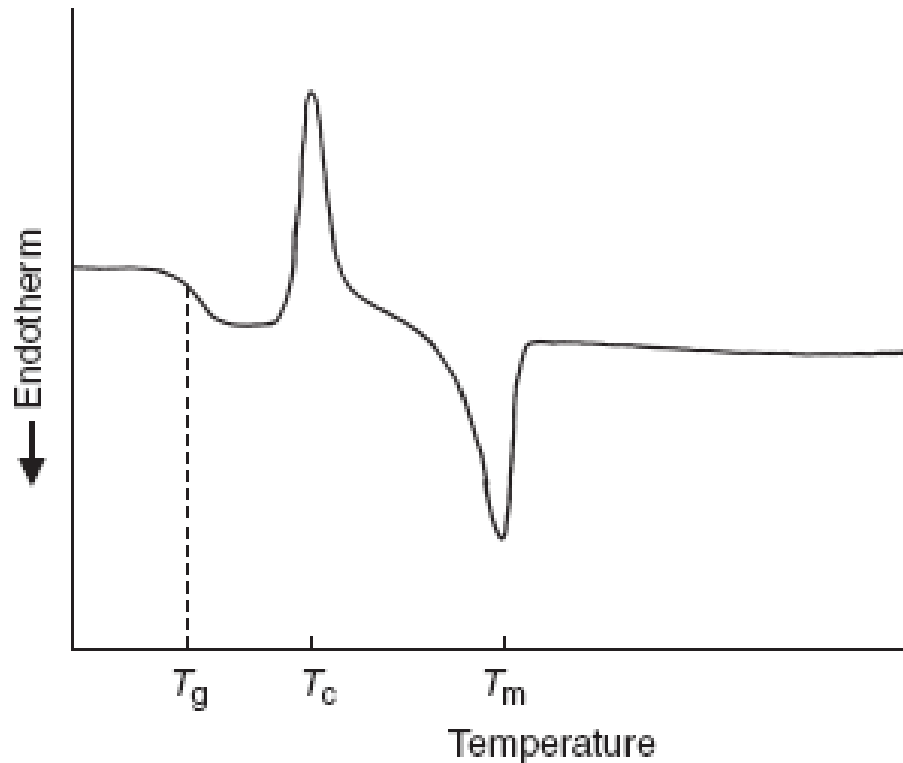
**NMR**



**FIG. 14.** <sup>13</sup>C NMR spectrum and peak assignment of a polyurethane [diphenylmethane diisocyanate (MDI, hard segment), polytetramethylene oxide (PTMO, soft segment), butanediol (BD, chain extender)]. Obtained by cross-polarization magic angle spinning of the solid polymer. (From Okamoto, D. T., Ph.D. thesis, University of Wisconsin, 1991. Reproduced with permission.)



# Πολυμερή – Παραδείγματα τεχνικών χαρακτηρισμού επιφανείας



**FIG. 15.** Differential scanning calorimetry thermogram of a semicrystalline polymer, showing the glass transition temperature ( $T_g$ ), the crystallization temperature ( $T_c$ ), and the melting temperature ( $T_m$ ) of the polymer sample.

**DSC σε μικροκρυσταλλικό πολυμερές**

# Πολυμερή - Κατασκευή και επεξεργασία

Τα πολυμερή βιοϋλικά θα πρέπει να συντίθενται και να κατασκευάζονται έτσι ώστε να ικανοποιούν βασικά κριτήρια. Έτσι, θα πρέπει να διέρχονται από

α) φυσική

β) θερμική

γ) μηχανική κατεργασία

και να είναι σε θέση να

α) υπόκεινται σε αποστείρωση.

β) ανθίστανται σε ιοντίζουσες ακτινοβολίες

γ) ανθίστανται σε θερμότητα και χημικά

Τα υλικά αυτά που προκύπτουν είναι της μορφής

α) φύλλου

β) υμενίου

γ) ράβδου σωλήνα

δ) ίνας

ε) καλύμματος άλλου υλικού

στ) γεωμετρικού στερεού σχήματος

ζ) αφρού

# Πολυμερικά Βιοϋλικά

|                           |                                                                                |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| PMMA                      | Ορθοπαιδικά εμφυτεύματα, σκληροί φακοί επαφής                                  |
| Πολυ(HEMA)                | Μαλακοί φακοί επαφής                                                           |
| Πολυ-ακρυλικά οξέα        | Οδοντοϊατρικά τσιμέντα                                                         |
| PE                        | Προσθετικοί σύνδεσμοι, καθετήρες, παροχέτευση                                  |
| PP                        | Χειρουργικά ράμματα και επιδιορθώσεις κοίλης                                   |
| PTFE                      | καθετήρες                                                                      |
| PVC                       | Σωλήνες και σακούλες αποθήκευσης αίματος                                       |
| PDMS                      | Καρδιακές βαλβίδες, εμφυτεύματα στήθους, ανακατασκευή ρινός, αυτιών, πηγουνιού |
| PET                       | Υφάνσιμα αρτηριακά μοσχεύματα (DACRON), στερέωση εμφυτευμάτων                  |
| PEG                       | Απόδοση φαρμάκων                                                               |
| Αναγεννημένη<br>κυτταρίνη | Μεμβράνες αιμοκάθαρσης                                                         |
| Nylon                     | Χειρουργικά ράμματα                                                            |

# Πολυμερή – Παραδείγματα τεχνικών χαρακτηρισμού

## Βιοαποικοδόμησιμα πολυμερή

### PLGA

Στερεωτικά συστήματα, απόδοση φαρμάκων, απορροφήσιμα χειρουργικά ράμματα  
PLGA = poly(lactic-co-glycolic acid)

## Συμπολυμερή

### PTFE+FEP Teflon

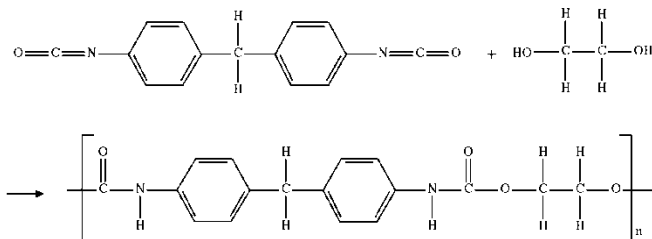
Καθετήρες και συνδέσεις καθετήρων

hexafluoropropylene

Πολυαιθερικές πολυόλες Εμφυτεύσιμα συστήματα

Πολυ-ουρεθάνες

Αγγειακά μοσχεύματα, καθετήρες, επικάλυψη τραυμάτων



## Έξυπνα Πολυμερή

**Τα έξυπνα πολυμερή** στο διάλυμα, σε επιφάνειες και σε υδροπηκτές χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με βιομόρια, όπως οι πρωτεΐνες και τα φάρμακα.

Οι εφαρμογές περιλαμβάνουν διαχωρισμούς συγγένειας, ενζυμικές διεργασίες, ανοσοπροσδιορισμούς, απόδοση φαρμάκων και απομάκρυνση τοξινών.

Αυτά τα έξυπνα συστήματα πολυμερούς-βιομορίου αντιπροσωπεύουν μια σημαντική επέκταση των πολυμερών βιοϋλικών πέραν των γνωστών χρήσεων σε εμφυτεύματα και ιατρικές συσκευές.

## Πολυμερή – Παραδείγματα τεχνικών χαρακτηρισμού

Έξυπνα πολυμερή που αποκρίνονται σε ερεθίσματα (stimulus-responsive) είναι πολυμερή που αποκρίνονται κατά άμεσο και εκτενή τρόπο σε μικρές μεταβολές σε φυσικές και χημικές συνθήκες. **Για το λόγο αυτό είναι γνωστά ως έξυπνα ή περιβαλλοντικά ευαίσθητα πολυμερή.**

Τα πολυμερή αυτά μπορούν να διαλυθούν στο νερό, να προσροφηθούν ή μοσχευθούν σε διεπιφάνειες υγρού-στερεού, ή να σταυροσυνδεθούν για το σχηματισμό υδροπηκτών.

**TABLE 1** Environmental Stimuli

---

Physical

Temperature

Ionic strength

Solvents

Radiation (UV, visible)

Electric fields

Mechanical stress

High pressure

Sonic radiation

Magnetic fields

Chemical

pH

Specific ions

Chemical agents

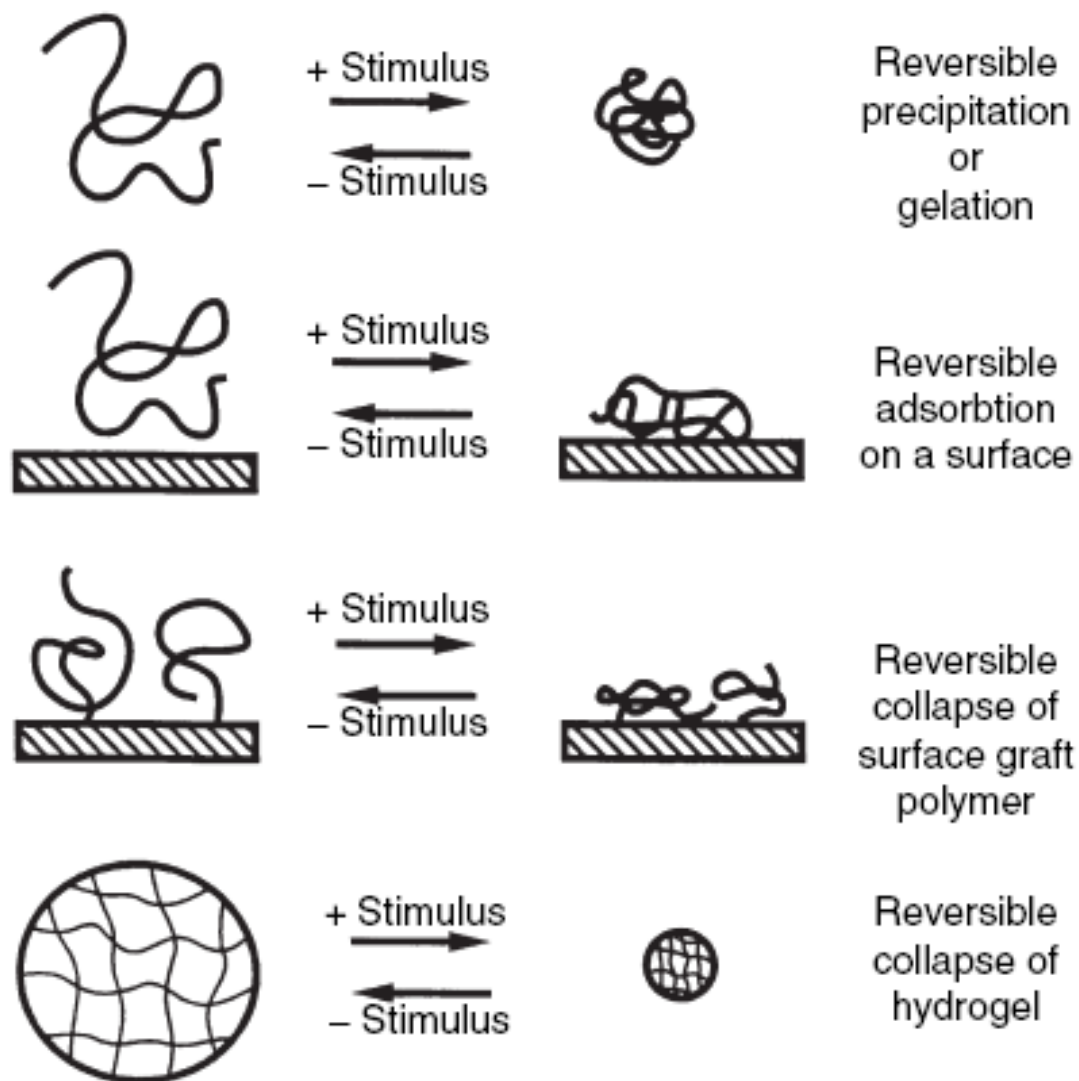
Biochemical

Enzyme substrates

Affinity ligands

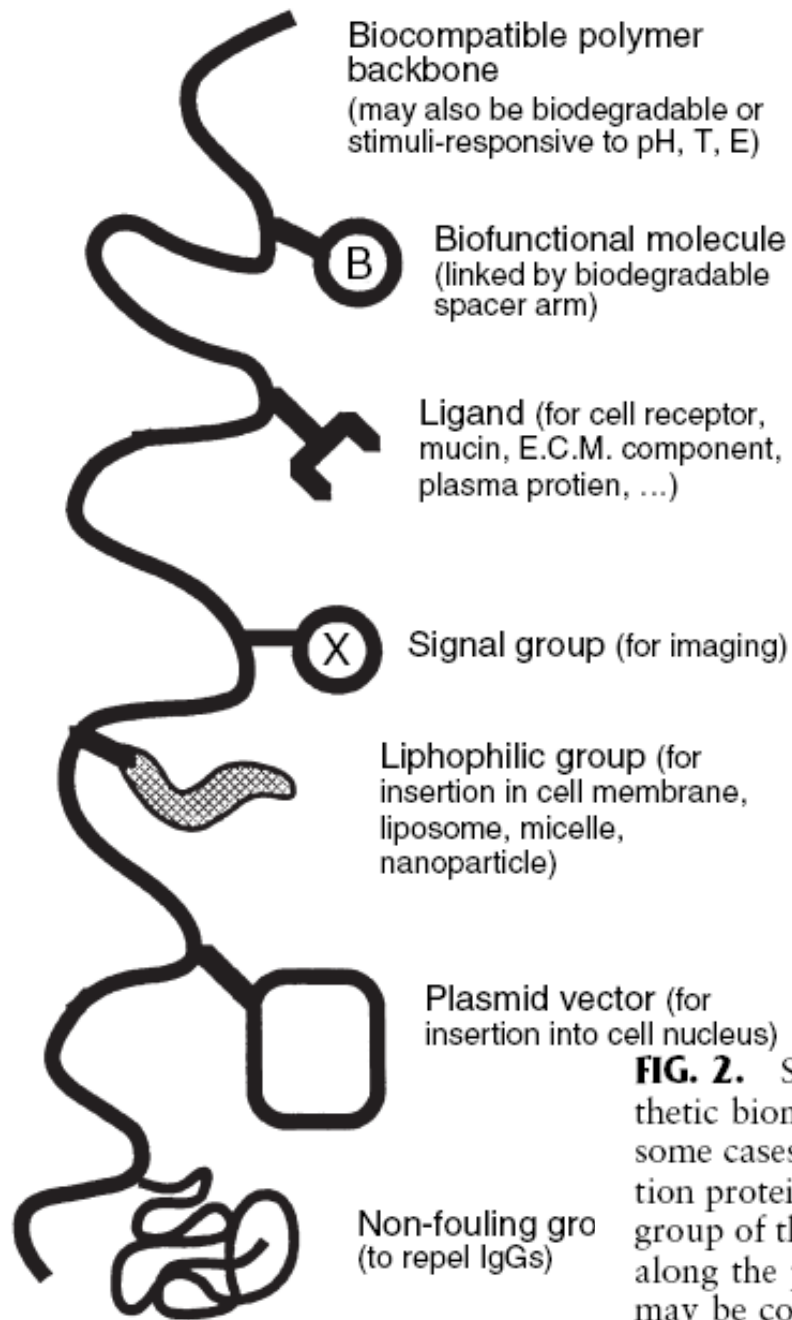
Other biological agents

---



**FIG. 1.** Schematic illustration showing the different types of responses of “intelligent” polymer systems to environmental stimuli. Note that all systems are reversible when the stimulus is reversed (Hoffman *et al.*, *Journal of Biomedical Materials Research* © 2000).





**FIG. 2.** Schematic illustration showing the variety of natural or synthetic biomolecules which may be conjugated to a smart polymer. In some cases, only one molecule may be conjugated, such as a recognition protein, which may be linked to the protein at a reactive terminal group of the polymer, or it may be linked at a reactive pendant group along the polymer backbone. In other cases more than one molecule may be conjugated along the polymer backbone, such as a targeting ligand along with many drug molecules (Hoffman *et al.*, *Journal of Biomedical Materials Research* © 2000).

# Έξυπνα πολυμερή στο διάλυμα

**TABLE 2** Some Polymers and Surfactants that Exhibit Thermally-Induced Phase Separation in Aqueous Solutions

---

Polymers/Surfactants with Ether Groups

Poly(ethylene oxide) (PEO)

Poly(ethylene oxide/propylene oxide) random copolymers  
[poly(EO/PO)]

PEO-PPO-PEO triblock surfactants (Polyoxamers or Pluronics)

PLGA-PEO-PLGA triblock polymers

Alkyl-PEO block surfactants (Brij)

Poly(vinyl methyl ether)

Polymers with Alcohol Groups

Poly(hydropropyl acrylate)

Hydroxypropyl cellulose

Methylcellulose

Hydroxypropyl methylcellulose

Poly(vinyl alcohol) derivatives

Polymers with Substituted Amide Groups

Poly(N-substituted acrylamides)

Poly(N-acryloyl pyrrolidine)

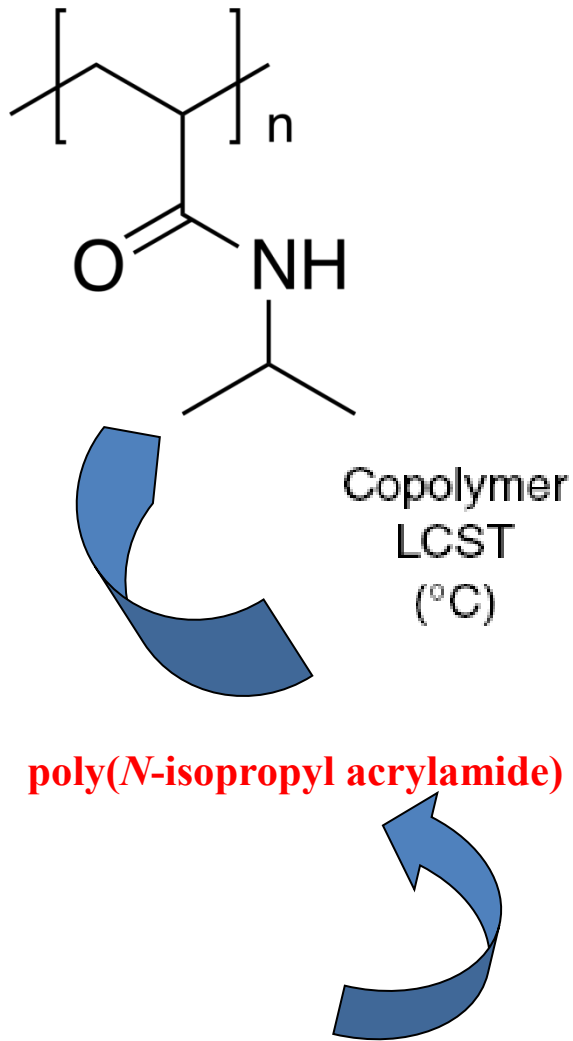
Poly(N-acryloyl piperidine)

Poly(acryl-L-amino acid amides)

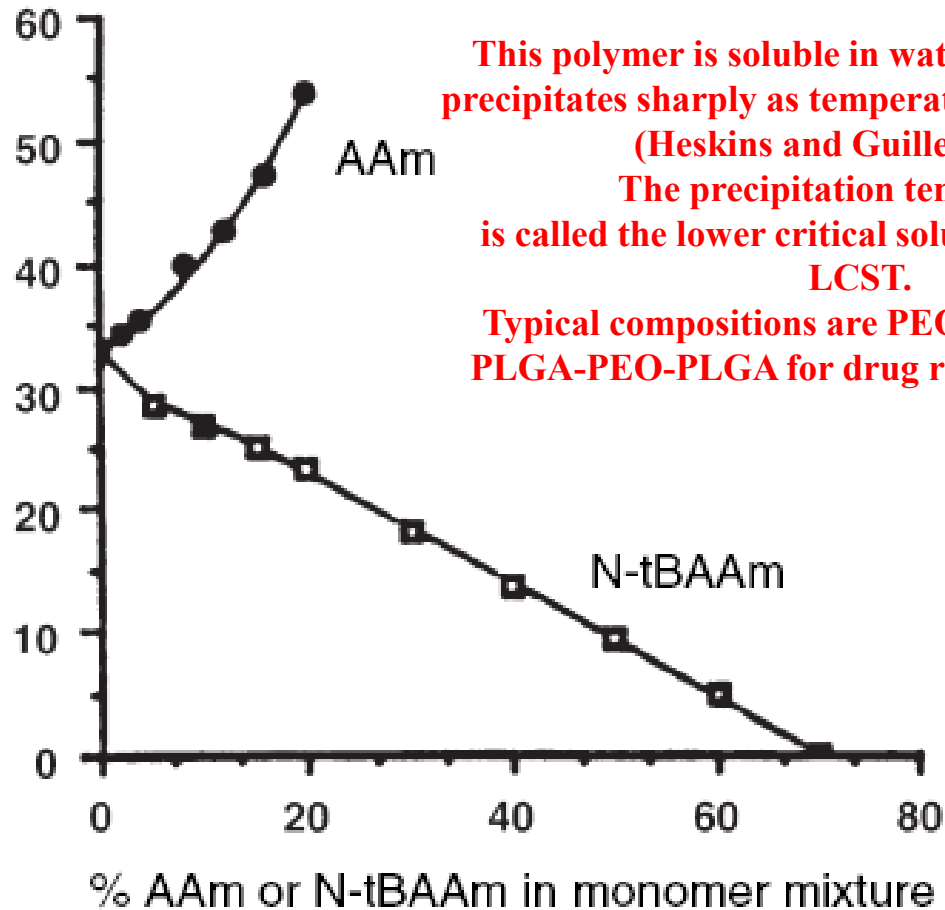
Others

Poly(methacrylic acid)

---



### Effect of copolymerization on LCST of poly (NIPAAm)

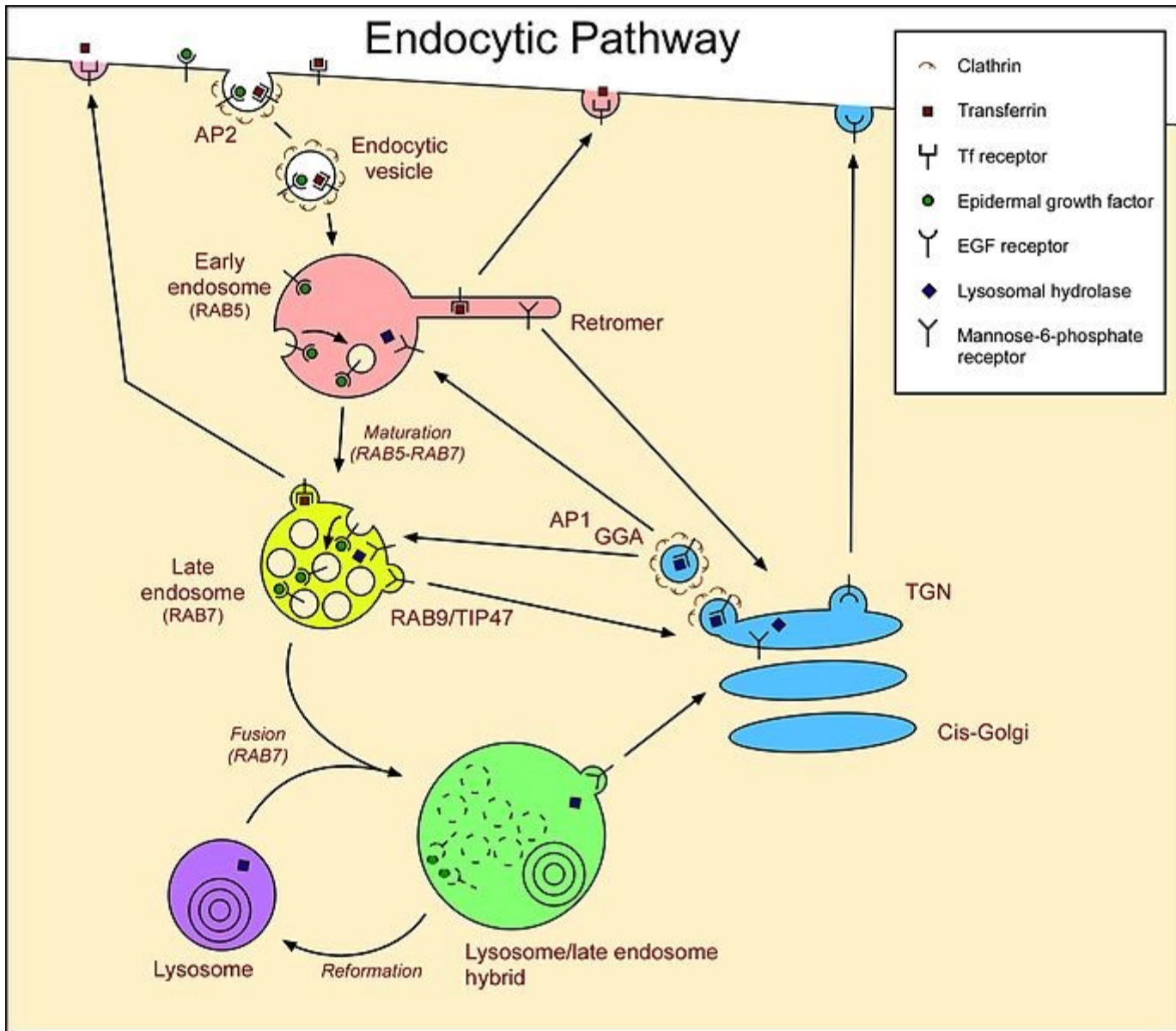


This polymer is soluble in water below 32°C, and precipitates sharply as temperature rises above 32°C (Heskins and Guillet, 1968).

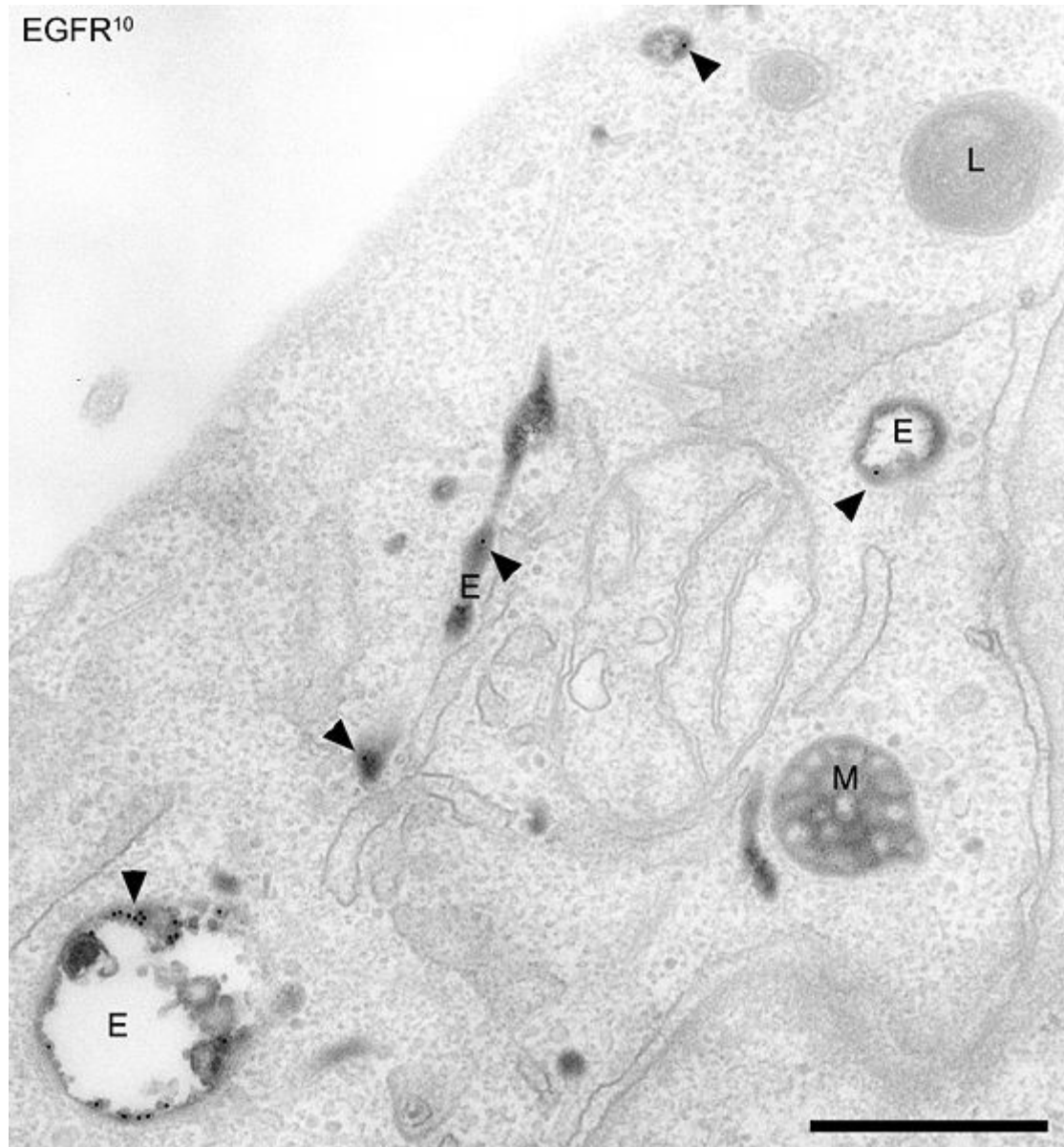
The precipitation temperature is called the lower critical solution temperature, LCST.

Typical compositions are PEO-PLGA-PEO and PLGA-PEO-PLGA for drug release applications.

**FIG. 3.** Copolymerization of a thermally sensitive polymer, PNIPAAm, with a more hydrophilic comonomer, AAm, raises the LCST of the copolymer, whereas copolymerization with a more hydrophobic comonomer, N-tBAAM, lowers the LCST (Hoffman *et al.*, *Journal of Biomedical Materials Research* © 2000).

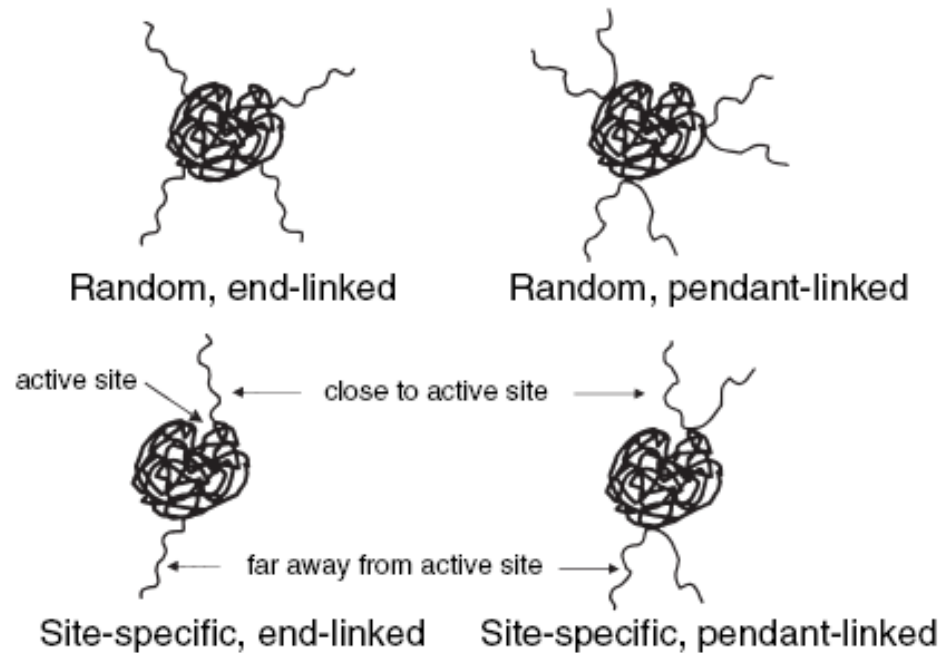


EGFR<sup>10</sup>



# Έξυπνα βιοσυζυγή συστήματα πολυμερούς-πρωτεΐνης στο διάλυμα

Τα έξυπνα πολυμερή μπορούν να συζευχθούν με τυχαίο τρόπο με πρωτεΐνες, δεσμεύοντας το δραστικό άκρο του πολυμερούς σκελετού με δραστικές θέσεις σε πρωτεΐνες.



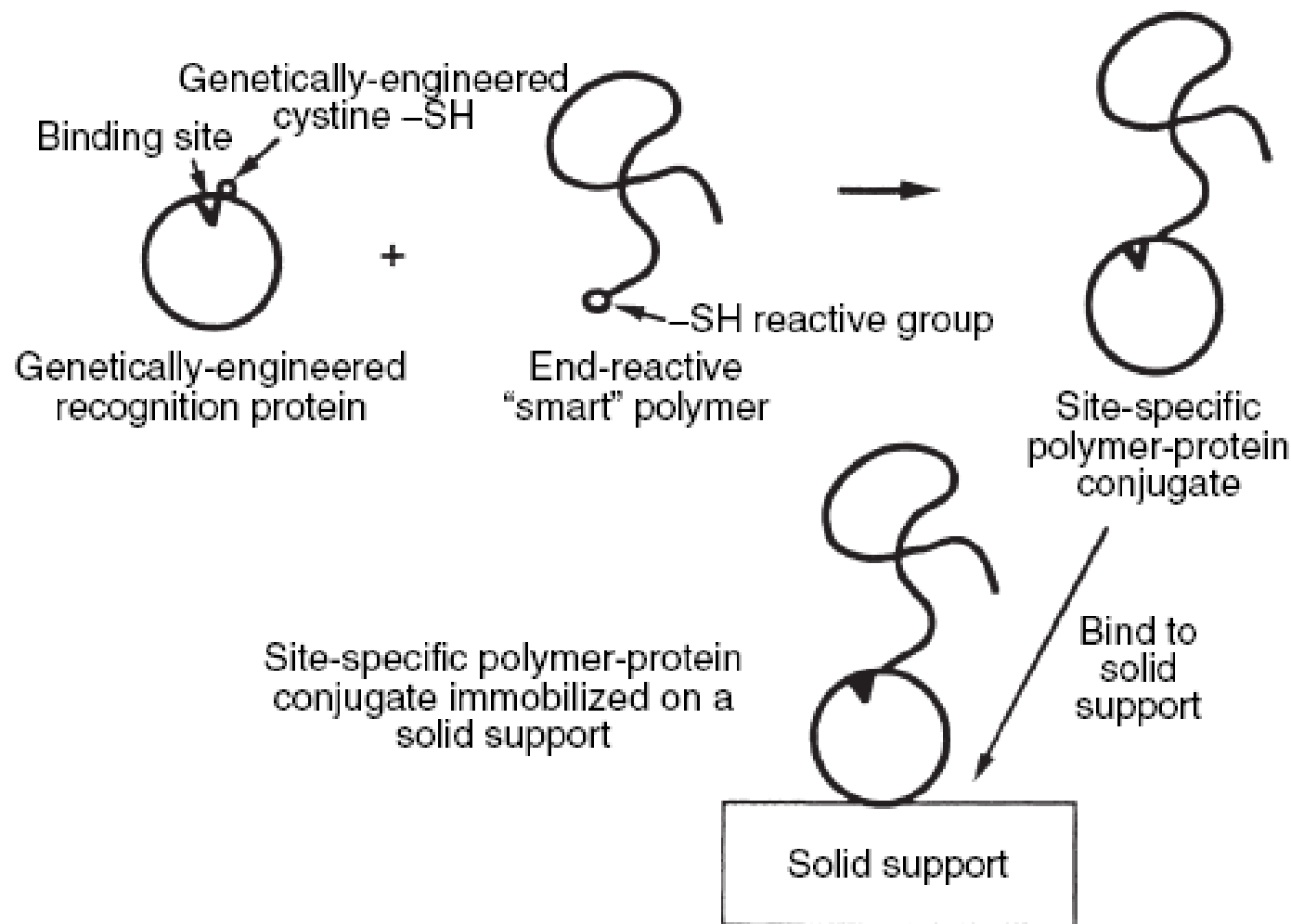
**FIG. 4.** Various types of random and site-specific smart polymer-protein conjugates. In the latter case, conjugation near the active site of the protein is intended to provide stimulus control of the recognition process of the protein for its ligand, whereas conjugation far away from the active site should avoid any interference of the polymer with the protein's natural activity (Hoffman *et al.*, *Journal of Biomedical Materials Research* © 2000).

## Έξυπνα πολυμερή σε επιφάνειες

Ένα πολυμερές μπορεί να μοσχευθεί σε μια επιφάνεια μέσω έκθεσης της επιφάνειας σε ιοντίζουσα ακτινοβολία παρουσία του μονομερούς (και απουσία αέρα) ή προ-ιοντίζοντας την πολυμερική επιφάνεια στον αέρα και στη συνέχεια εκθέτοντας την επιφάνεια στο διάλυμα του μονομερούς και θερμαίνοντας απουσία αέρα.

Οι επιφάνειες αυτές παρουσιάζουν μεταβολές στην υγρανση που προέρχονται από απόκριση σε εξωτερικά ερεθίσματα.

Παράδειγμα αποτελεί η τεχνική μοσχεύματος με ακτινοβολία για την κατασκευή επιφανειών κυτταρικών καλλιεργειών που διαθέτουν επιφανειακό στρώμα από μοσχευμένο PNIAMm. Έτσι, προκύπτουν βιοϋλικά που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην ιστομηχανική, π.χ. τεχνητό κερατοειδή χιτώνα και άλλους ιστούς.



**FIG. 5.** Schematic illustration of the process for preparing an immobilized, site-specific conjugate of a smart polymer with a genetically-engineered, mutant protein (Hoffman *et al.*, *Journal of Biomedical Materials Research* © 2000).

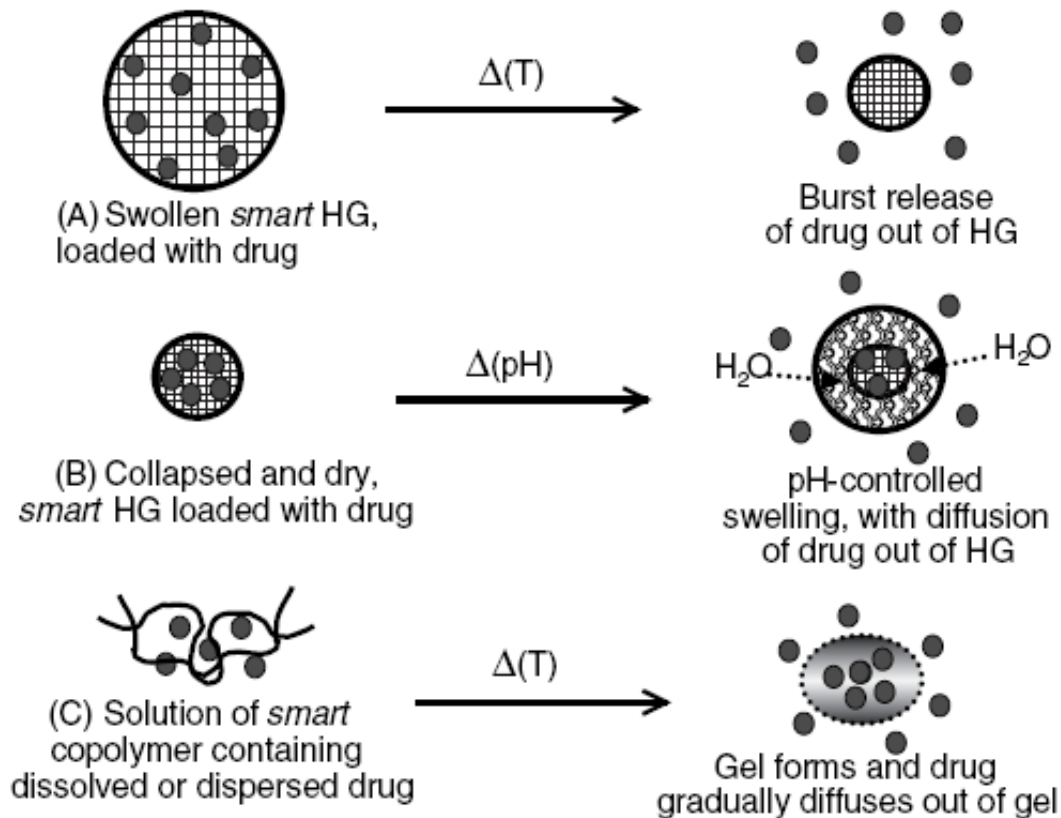


## Υδροπηκτές έξυπνων πολυμερών

Όταν ένα έξυπνο πολυμερές σταυροσυνδέεται για να σχηματίσει μια πηκτή, καταρρέει και αναδιογκούται στο νερό, καθώς ένα κατάλληλο ερέθισμα το ανεβάζει ή το κατεβάζει μέσω του κρίσιμου LCST.

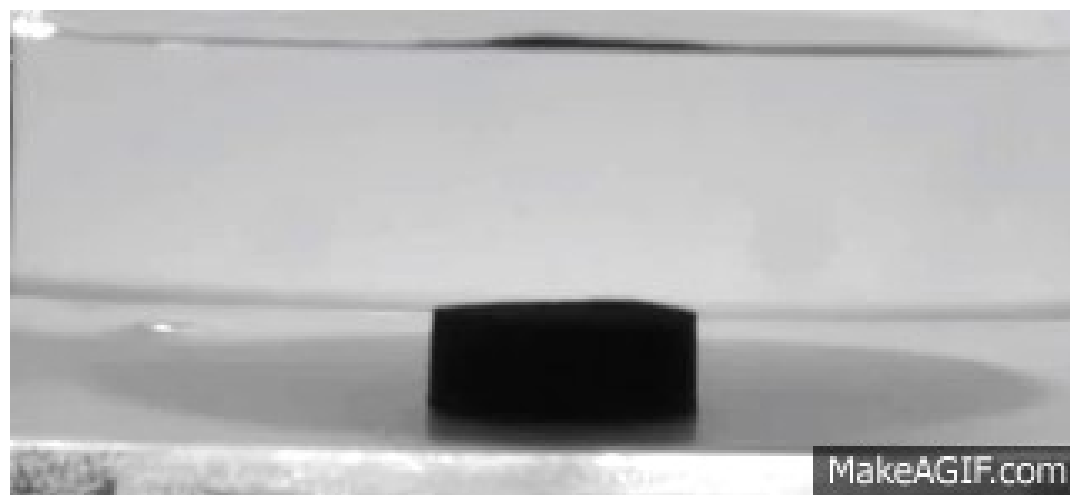
Τέτοια θερμικά πήξιμα και βιοαποικοδομήσιμα έξυπνα πολυμερή έχουν χρησιμοποιηθεί για την απόδοση φαρμάκων μέσω in vivo ενέσεων.

Κατ' ανάλογο τρόπο έχουν συντεθεί pH- και θερμοευαίσθητες πηκτές για την απόδοση φαρμάκων προσομοιάζοντας τις αλλαγές pH από το γαστρικό στο εντερικό υγρό στους 37 °C.

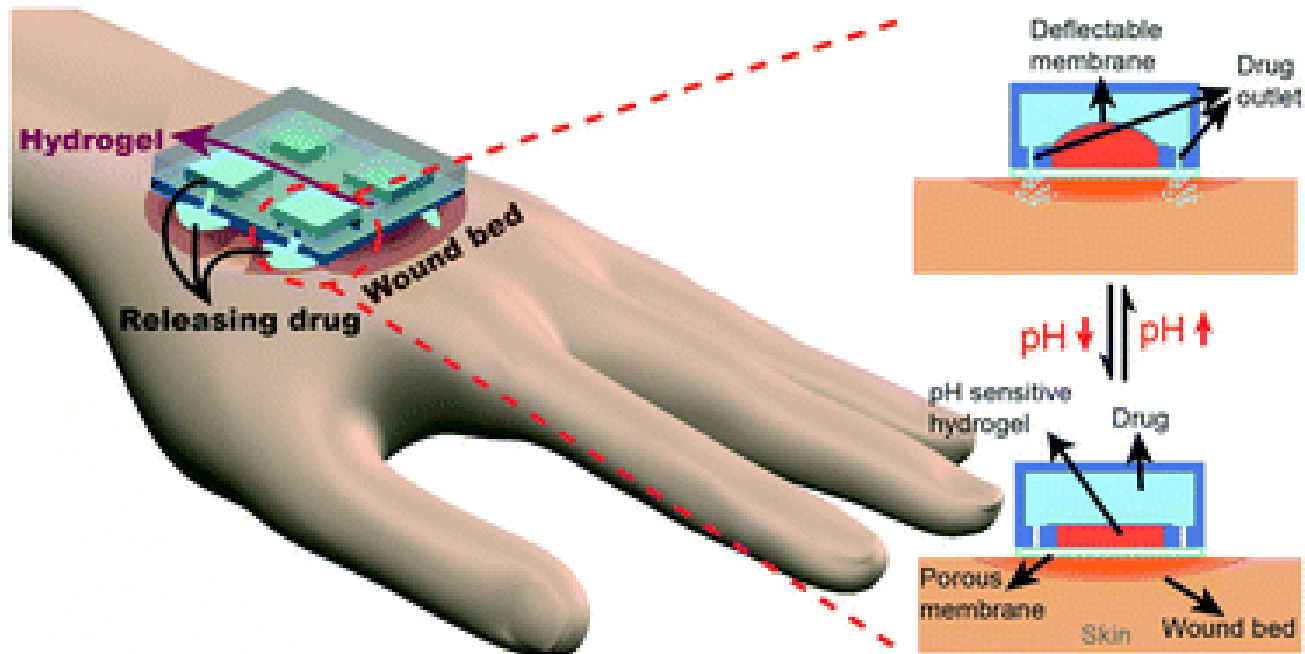


**FIG. 6.** Schematic illustration showing three ways that smart gel formulations may be stimulated to release bioactive agents: (A) thermally induced collapse, which is relevant to skin or mucosal drug delivery; (B) pH-induced swelling, which is relevant to oral drug delivery, where the swelling is induced by the increase in pH in going from the gastric to enteric regions; and (C) sol-to-gel formation, which is relevant to injectable or topical formulations of a triblock copolymer solution that are thermally gelled at body temperature. For *in vivo* uses, the block copolymer is designed to be degradable. The first two apply to cross-linked gels applied topically or orally, and the third is relevant to thermally induced formation of gels from polymer solutions that are delivered topically or by injection. (See also Chapter 7.14 on drug delivery systems.)

# Διόγκωση υδροπηκτής έξυπνου πολυμερούς



# Απόδοση φαρμάκου μέσω υδροπηκτής



## Έξυπνες πηκτές και βιολογική απόκριση

Ένας σημαντικός αριθμός από ιατρικές συσκευές-συστήματα έχουν σχεδιασθεί να αποκρίνονται σε βιολογικά σήματα με ανάδραση (feedback). Οι περισσότερες από τις πηκτές αυτές περιέχουν ακινητοποιημένα ένζυμα.

Παράδειγμα τέτοιας ενζυμικής πηκτής είναι εκείνη που περιέχει το ένζυμο οξειδάση της γλυκόζης (GOD) που χρησιμοποιεί τη συγκέντρωση της γλυκόζης ως ερέθισμα προς απόκριση.

Έξυπνες πηκτές έχουν επίσης σχεδιασθεί και βασίζονται στην αναγνώριση συγγένειας από βιολογικό σήμα. Παράδειγμα είναι το σύστημα που περιέχει γλυκοσυλιωμένη ινσουλίνη δεσμευμένη μέσω συγγένειας των ομάδων γλυκόζης σε ακινητοποιημένη σε κονκαναβαλίνη A σε πηκτή. Όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης ανέρχεται, η ελεύθερη γλυκόζη εκτοπίζει την ινσουλίνη, η οποία είναι ελεύθερη να διαχυθεί έξω από την πηκτή.

## Κεραμικά, Ύαλοι και Υαλο-κεραμικά

Κεραμικά, ύαλοι και υαλο-κεραμικά αποτελούν μια ευρεία οικογένεια ανόργανων/μη μεταλλικών υλικών.

Απαραίτητα υλικά για γυαλιά, διαγνωστικά όργανα, χημικά σκεύη, θερμόμετρα, φιάλες ιστοκαλλιεργείων, οπτικές ίνες για ενδοσκοπήσεις.

Αδιάλυτοι πορώδεις ύαλοι έχουν χρησιμοποιηθεί ως φορείς ενζύμων, αντισωμάτων και αντιγόνων, προσφέροντας προστασία από προσβολή μικροβίων, μεταβολές pH, θερμοκρασία, κ.ά.

Τα υλικά αυτά χρησιμοποιούνται ως υλικά αποκατάστασης, όπως γέφυρες χρυσού-πορσελάνης, υαλο-περιέχοντα ιοντομερή τσιμέντα, και τεχνητές οδοντοστοιχίες.

## Τύποι βιοκεραμικών – προσκόλληση σε ιστό

**TABLE 1** Types of Implant–Tissue Response

---

If the material is toxic, the surrounding tissue dies.

If the material is nontoxic and biologically inactive (nearly inert), a fibrous tissue of variable thickness forms.

If the material is nontoxic and biologically active (bioactive), an interfacial bond forms.

If the material is nontoxic and dissolves, the surrounding tissue replaces it.

---

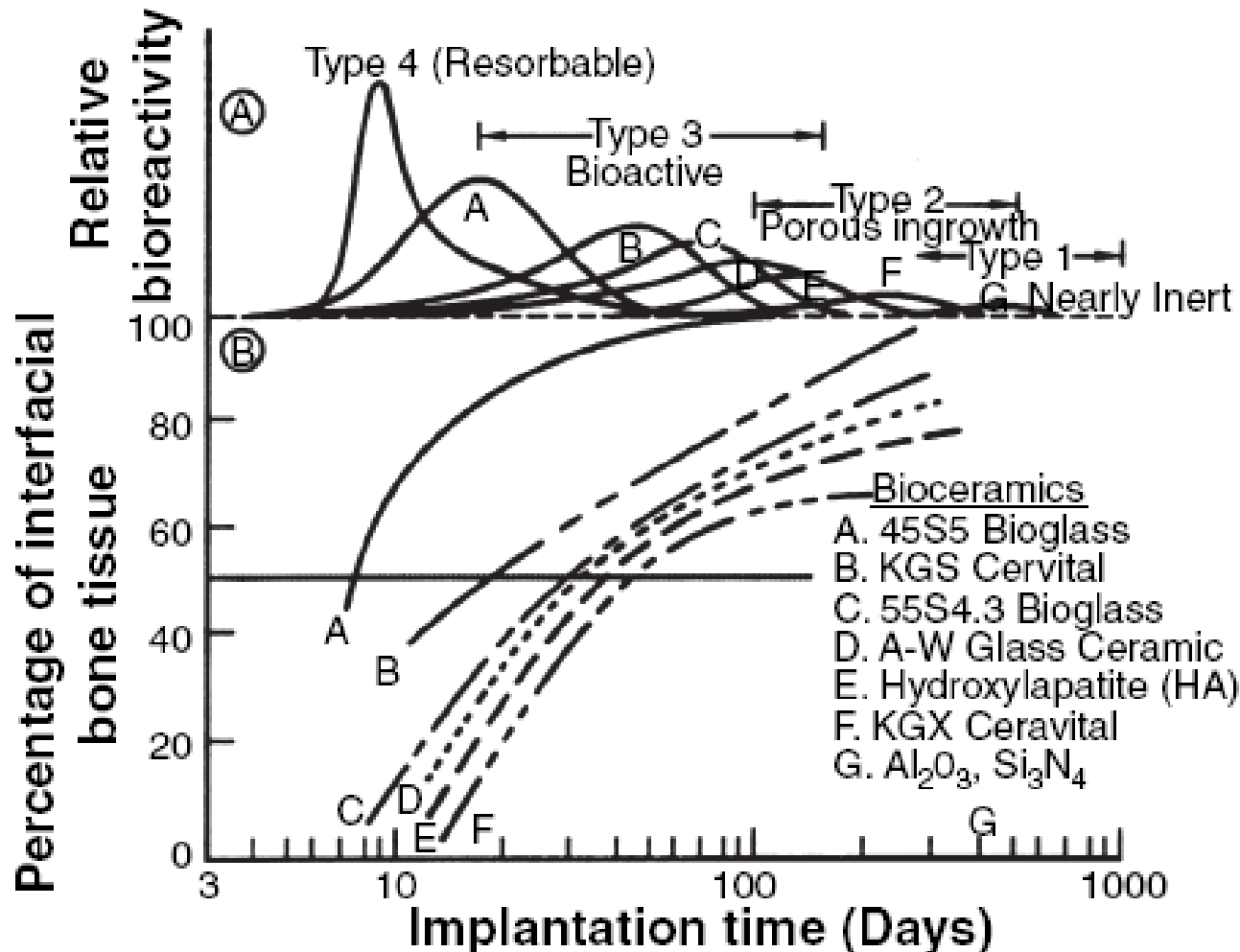
# Ταξινόμηση βιοκεραμικών

**TABLE 2** Types of Bioceramic–Tissue Attachment and Their Classification

| Type of attachment                                                                                                                                                                                         | Example                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Dense, nonporous, nearly inert ceramics attach by bone growth into surface irregularities by cementing the device into the tissues or by press-fitting into a defect (termed “morphological fixation”). | $\text{Al}_2\text{O}_3$ (Single crystal and polycrystalline)                          |
| 2. For porous inert implants, bone ingrowth occurs that mechanically attaches the bone to the material (termed “biological fixation”).                                                                     | $\text{Al}_2\text{O}_3$ (Polycrystalline)<br>Hydroxyapatite-coated porous metals      |
| 3. Dense, nonporous surface-reactive ceramics, glasses, and glass-ceramics attach directly by chemical bonding with the bone (termed “bioactive fixation”).                                                | Bioactive glasses<br>Bioactive glass-ceramics<br>Hydroxyapatite                       |
| 4. Dense, nonporous (or porous) resorbable ceramics are designed to be slowly replaced by bone.                                                                                                            | Calcium sulfate (Plaster of Paris)<br>Tricalcium phosphate<br>Calcium-phosphate salts |

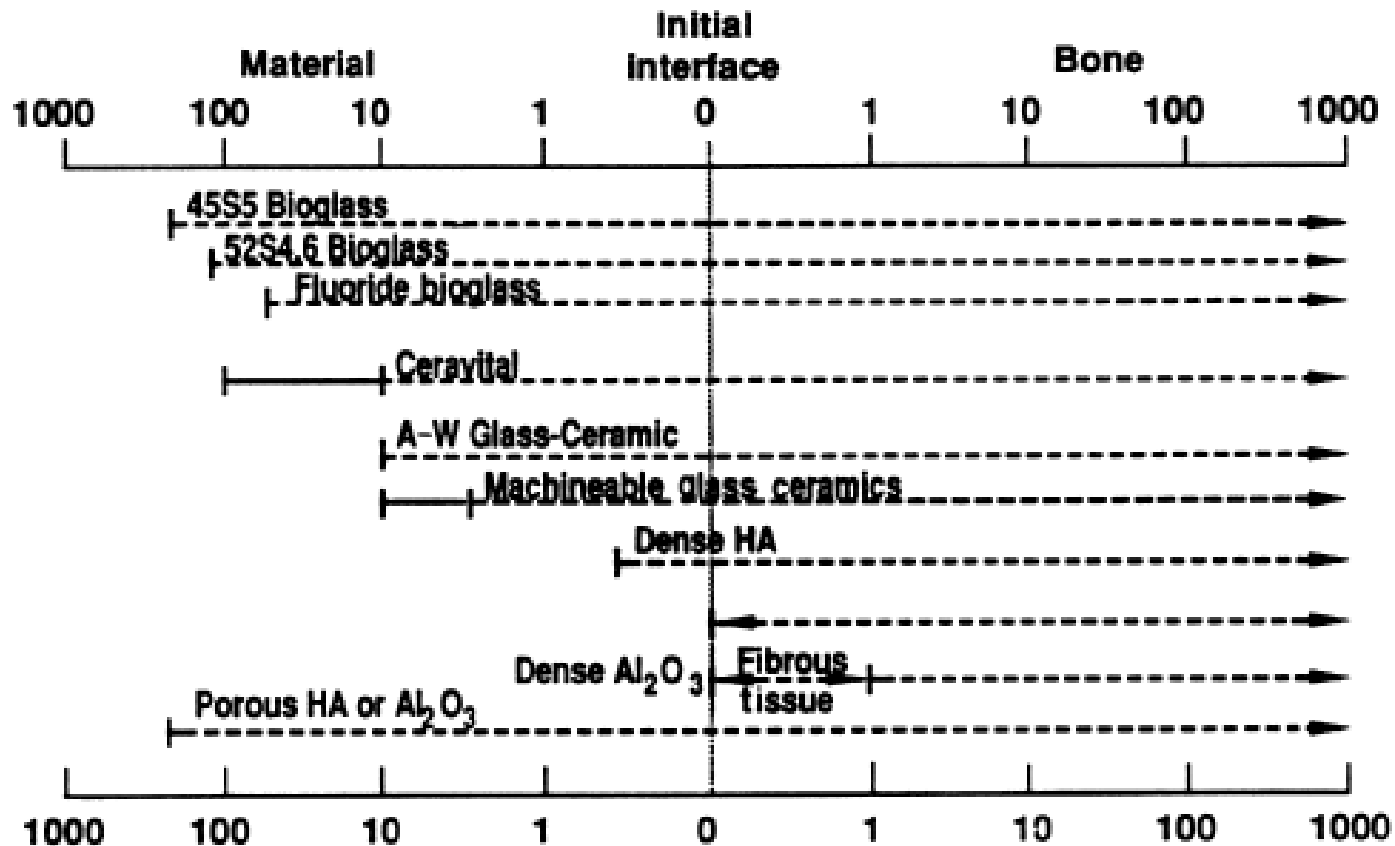


# Βιοδραστικότητα σε βιοκεραμικά εμφυτεύματα



**FIG. 1.** Bioactivity spectra for various bioceramic implants: (A) relative rate of bioreactivity, (B) time dependence of formation of bone bonding at an implant interface.

# Κεραμικά, Ύαλοι και Υαλο-κεραμικά



**FIG. 2.** Comparison of interfacial thickness ( $\mu\text{m}$ ) of reaction layer of bioactive implants of fibrous tissue of inactive bioceramics in bone.

## Χαρακτηριστικά και κατεργασία βιοκεραμικών

Οι μέθοδοι κατεργασίας κεραμικών οδηγούν στις παρακάτω μικροδομές:

❖ Ύαλοι

❖ Εκμαγείο – πολυκρυσταλλικό κεραμικό με spray-πλάσματος

❖ Πυροσυσσωματωμένο κεραμικό υγρής φάσης

❖ Πυροσυσσωματωμένο κεραμικό στερεάς κατάστασης

❖ Πολυκρυσταλλικό υαλο-κεραμικό

Οι διαφορές στις μικροδομές προέρχονται από διαφορές στα διάφορα στάδια θερμικής επεξεργασίας.

# Κεραμικά, Ύαλοι και Ύαλο-κεραμικά

**TABLE 3** Bioceramic Material Characteristics and Properties

---

Composition

Microstructure

Number of phases

Percentage of phases

Distribution of phases

Size of phases

Connectivity of phases

Phase state

Crystal structure

Defect structure

Amorphous structure

Pore structure

Surface

Flatness

Finish

Composition

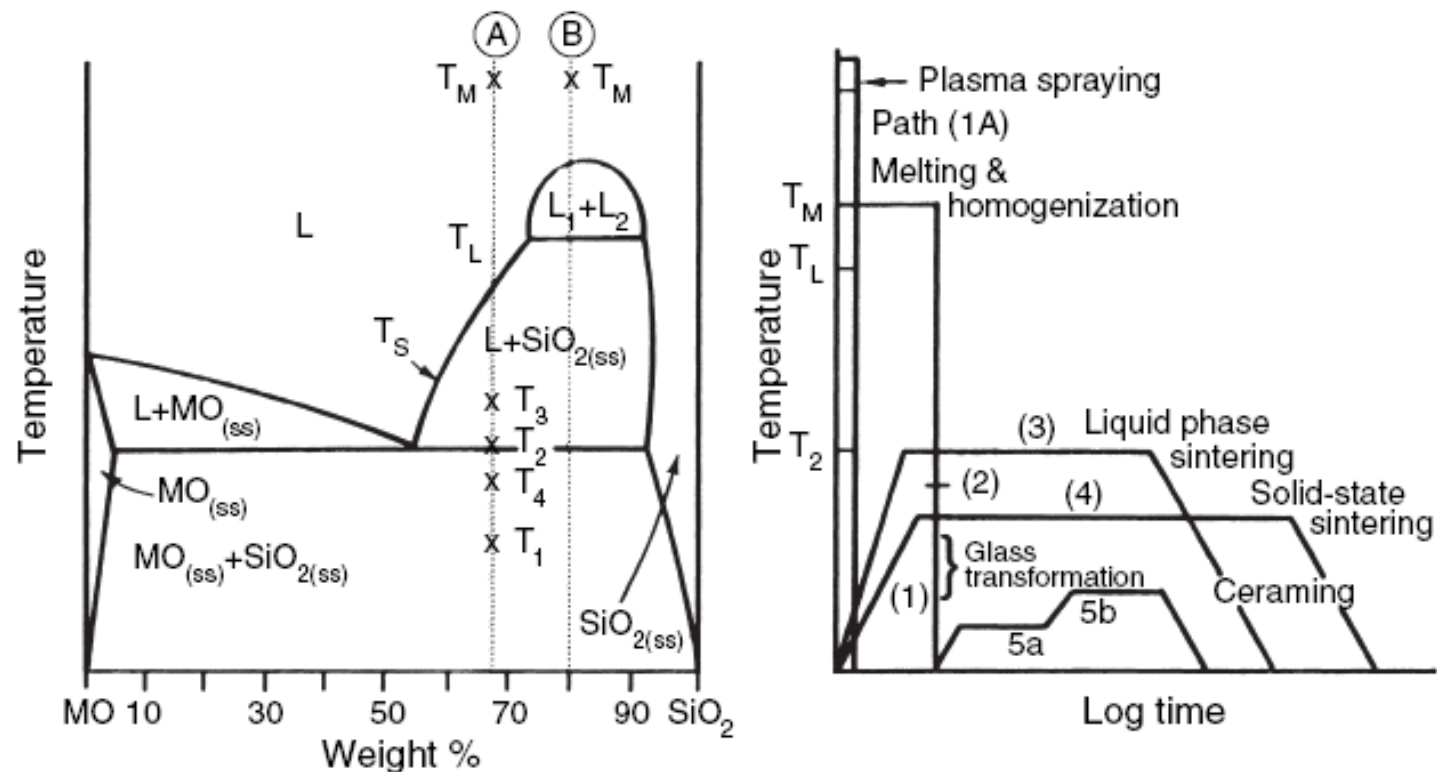
Second phase

Porosity

Shape

---

# Κεραμικά, Ύαλοι και Υαλο-κεραμικά



**FIG. 3.** Relation of thermal processing schedules of various bioceramics to equilibrium phase diagram.

## Σχεδόν αδρανή κρυσταλλικά κεραμικά

Υψηλής πυκνότητας και καθαρότητας (>99.5%) αλουμίνα χρησιμοποιείται στην ανάπτυξη προσθετικών ισχίου που φέρει φορτίο και οδοντικών εμφυτευμάτων, δεδομένου ότι υπάρχει ανθεκτικότητα στη διάβρωση, καλή βιοσυμβατότητα, υψηλή ανθεκτικότητα στη φθορά και υψηλή αντοχή. Αν και μερικά εμφυτεύματα είναι μονοκρυσταλλικό ζαφείρι, τα περισσότερα εμφυτεύματα  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$  παράγονται με υψηλή πίεση και πυροσυσσωμάτωση (sintering) στους 1600-1700 °C. Πολύ μικρό ποσοστό MgO (<0.5%) συμβάλλει στην πυροσυσσωμάτωση και μειώνει το μέγεθος του κόκκου.

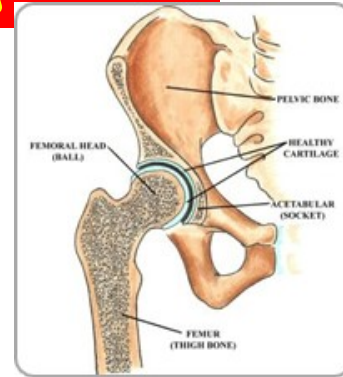
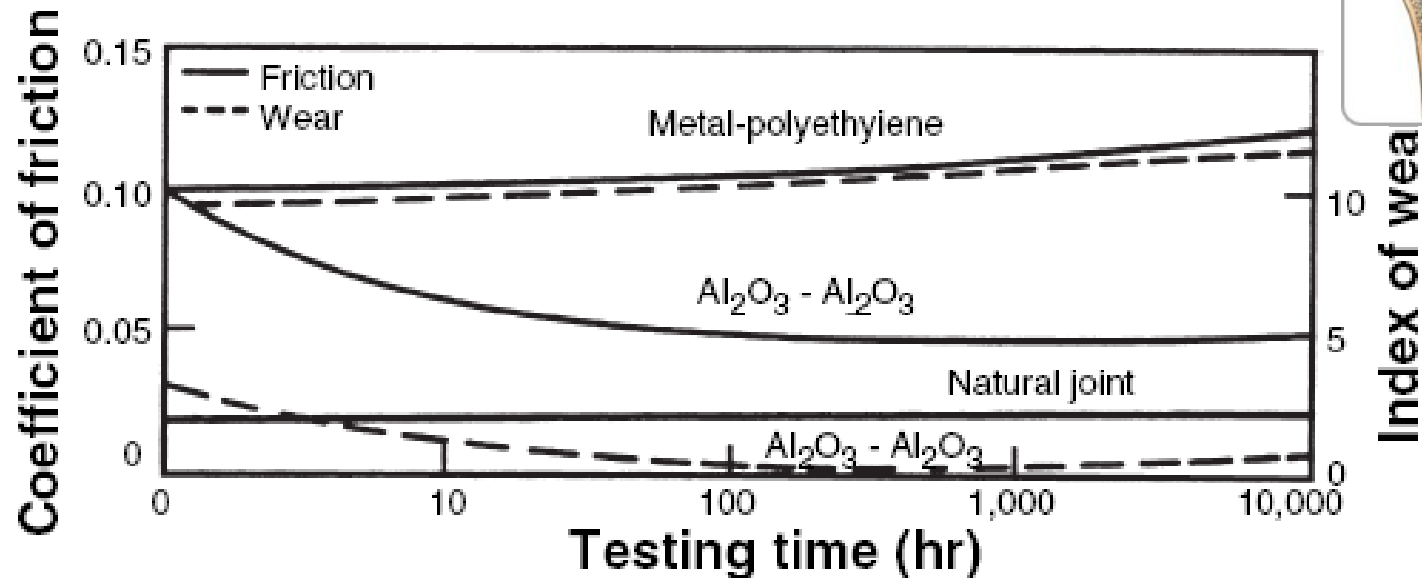
# Χαρακτηριστικά και κατεργασία βιοκεραμικών

**TABLE 4** Physical Characteristics of Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Bioceramics

|                                                                | High alumina ceramics | ISO Standard 6474 |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------|
| Alumina content (% by weight)                                  | >99.8                 | ≥99.50            |
| Density (g/cm <sup>3</sup> )                                   | >3.93                 | ≥3.90             |
| Average grain size (μm)                                        | 3–6                   | <7                |
| Ra (μm) <sup>a</sup>                                           | 0.02                  |                   |
| Hardness<br>(Vickers hardness number, VHN)                     | 2300                  | >2000             |
| Compressive strength (MPa)                                     | 4500                  |                   |
| Bending strength (MPa)<br>(after testing in Ringer's solution) | 550                   | 400               |
| Young's modulus (GPa)                                          | 380                   |                   |
| Fracture toughness (K <sub>1C</sub> ) (MPa <sup>1/2</sup> )    | 5–6                   |                   |
| Slow crack growth                                              | 10–52                 |                   |

<sup>a</sup>Surface roughness value.

# Χαρακτηριστικά και κατεργασία βιοκεραμικών



**FIG. 4.** Time dependence of coefficient of friction and wear of alumina–alumina versus metal–polyethylene hip joint (*in vitro* testing).

Πέραν της αλουμίνας ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), η ζirkονία ( $\text{ZrO}_2$ ) χρησιμοποιείται ως συστατικό σε περιπτώσεις ολικής εισαγωγής προσθετικών ισχίου. Στην περίπτωση των προσθετικών αλουμίνας, οι εφαρμογές επεκτείνονται σε προσθετικά γονάτου, βίδες οστών, αντικαταστάσεις κερατοειδούς, τμηματικές αντικαταστάσεις οστών, μετα-οδοντικά εμφυτεύματα.



## Επιφανειακή μετατροπή υλικών που χρησιμοποιούνται στην Ιατρική

Τα διάφορα βιοϋλικά σχεδιάζονται και κατασκευάζονται με τρόπον ώστε να διασφαλίζουν

- ❖ τις μηχανικές ιδιότητες
- ❖ την αντοχή τους
- ❖ τη λειτουργικότητά τους

Έτσι,

- ❖ Ένα υποκατάστατο ισχίου θα πρέπει να αντέχει σε υψηλές τάσεις (stress)
- ❖ Ένας αιμοκαθάρτης (hemodialyzer) θα πρέπει να διαθέτει κατάλληλη διαπερατότητα
- ❖ Μια φούσκα αντλίας (pump bladder) σε τεχνητή καρδιά θα πρέπει να κάμπτεται εκατομμύρια κύκλους χωρίς απώλεια.

## Μετατροπές σε βιοϋλικά

Τα διάφορα βιοϋλικά μπορούν να τροποποιηθούν στις επιφάνειές τους με βιολογικές, μηχανικές ή φυσικοχημικές μεθόδους. Οι μέθοδοι αυτές μπορούν να είναι της εξής κατηγορίας:

❖ Να αφορούν άτομα, μόρια, ενώσεις στην υπάρχουσα επιφάνεια (χημική μετατροπή, etching, μηχανική τράχυνση)

❖ Επικάλυψη της υπάρχουσας επιφάνειας με υλικό διαφορετικής σύστασης από εκείνο της επιφάνειας (επικάλυψη, μόσχευμα, απόθεση λεπτού υμενίου)

# Surface Modification Possibilities



**Unmodified surface**



**Overcoat**

- Solvent coat
- Grafted or adsorbed surface layer
- Metallization
- Sprayed hydroxyapatite (flame or electrostatic)



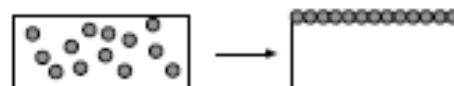
**Surface gradient**

- Graft
- Interpenetrating network
- Ion implant



**Self assembled film,  
Langmuir-Blodgett over layer**

- Alkyl thiols on gold
- Alkyl silanes on silica
- Alkyl phosphates on Ti
- Multilayers are possible



**Surface active bulk additive**



**Surface chemical reaction**

- Oxidation
- Fluorination
- Silanization



**Etching and roughening**

Surface chemical reaction is also frequently observed



**Polyelectrolyte multilayer films**

FIG. 1. Schematic representations of methods to modify surfaces.

**TABLE 1** Some Physicochemically Surface-Modified Biomaterials

---

To modify blood compatibility

- Octadecyl group attachment to surfaces (albumin affinity)
- Silicone-containing block copolymer additive
- Plasma fluoropolymer deposition
- Plasma siloxane polymer deposition
- Radiation grafted hydrogel
- Chemically modified polystyrene for heparin-like activity

To influence cell adhesion and growth

- Oxidized polystyrene surface
- Ammonia plasma-treated surface
- Plasma-deposited acetone or methanol film
- Plasma fluoropolymer deposition (reduce endothelial adhesion to IOLs)

To control protein adsorption

- Surface with immobilized poly(ethylene glycol) (reduce adsorption)
- Treated ELISA dish surface (increase adsorption)
- Affinity chromatography column
- Surface cross-linked contact lens (reduce adsorption)

To improve lubricity

- Plasma treatment
- Radiation grafting (hydrogels)
- Interpenetrating polymeric networks

To improve wear resistance and corrosion resistance

- Ion implantation
- Diamond deposition
- Anodization

To alter transport properties

- Polyelectrolyte grafting

To modify electrical characteristics

- Polyelectrolyte grafting
  - Magnetron sputtering of titanium
-

## Μέθοδοι μετατροπής βιοϋλικών

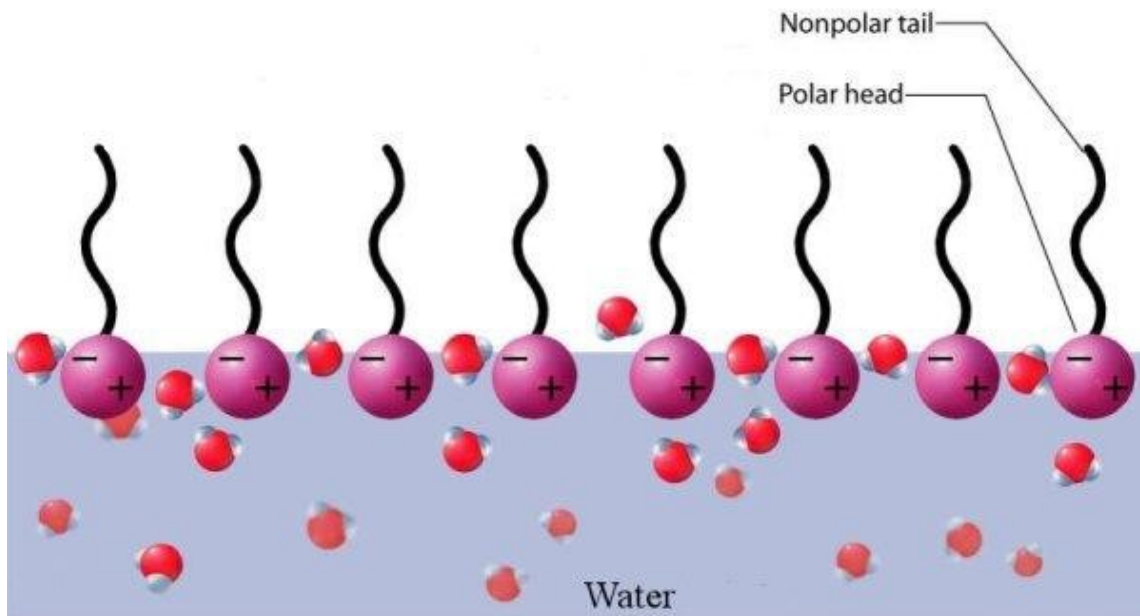
Αντιπροσωπευτικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν:

❖ Χημικές αντιδράσεις – μη εξειδικευμένες αντιδράσεις μετατροπής πολυαιθυλενικών επιφανειών με χρωμικό οξύ

❖ Οι εξειδικευμένες αντιδράσεις αλλάζουν μόνο μια ομάδα συνήθως με περιορισμένα παραπροϊόντα

# Υμένια Langmuir Blodgett

Πρόκειται για μονοστρώματα-υμένια οργανικής φύσεως που προκύπτουν από την εμφάνιση στερεού υποστρώματος σε υγρό.



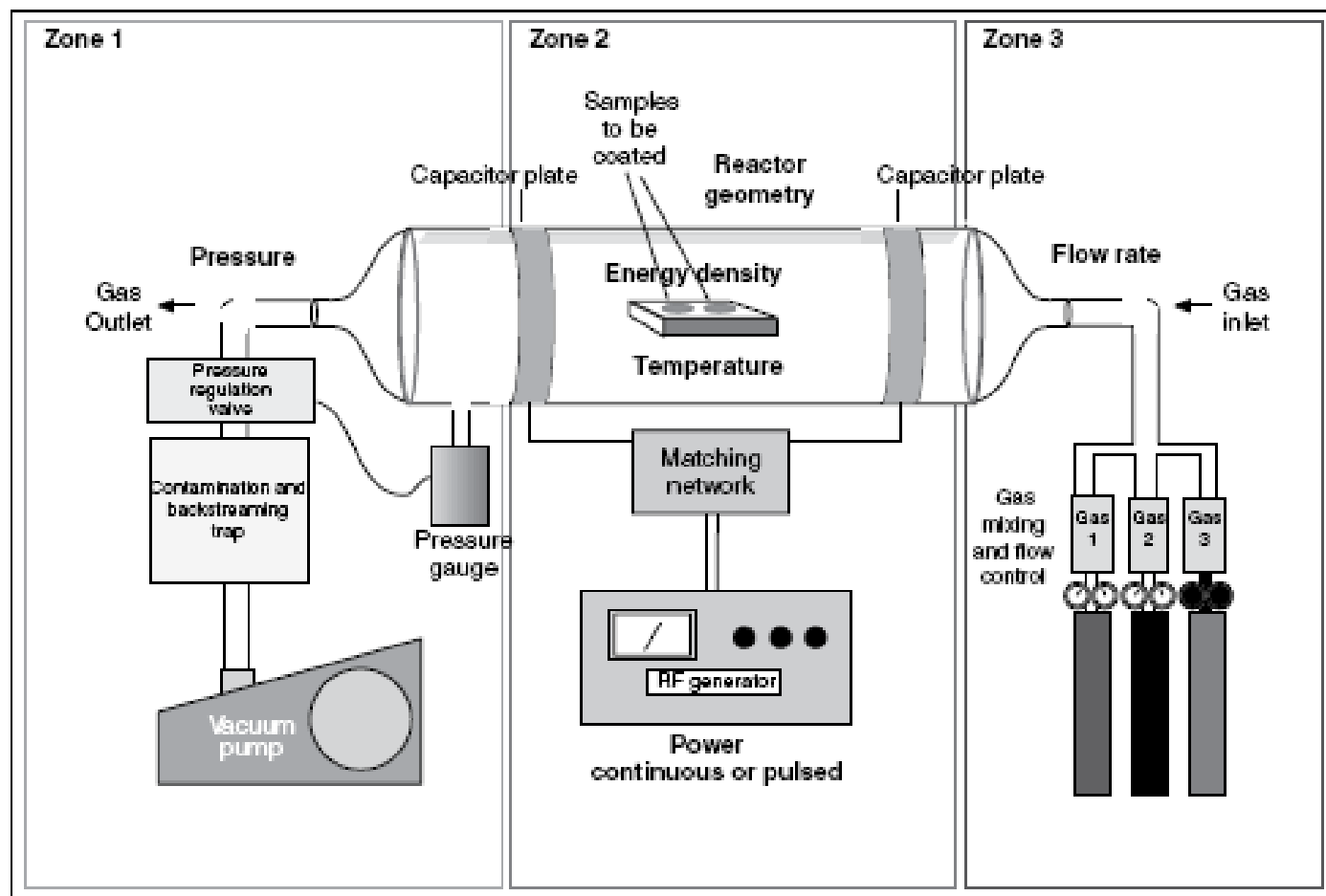
Επιφανειοδραστικά μόρια, αμφίφιλα, αλληλεπιδρούν με τον αέρα στη διεπιφάνεια αέρα-υγρού.

**TABLE 2** Physical and Chemical Surface Modification Methods

|                                                             | Polymer        | Metal | Ceramic | Glass |
|-------------------------------------------------------------|----------------|-------|---------|-------|
| <b>Noncovalent coatings</b>                                 |                |       |         |       |
| Solvent coating                                             | ✓              | ✓     | ✓       | ✓     |
| Langmuir-Blodgett film deposition                           | ✓              | ✓     | ✓       | ✓     |
| Surface-active additives                                    | ✓              | ✓     | ✓       | ✓     |
| Vapor deposition of carbons and metals <sup>a</sup>         | ✓              | ✓     | ✓       | ✓     |
| Vapor deposition of parylene ( <i>p</i> -xylylene)          | ✓              | ✓     | ✓       | ✓     |
| <b>Covalently attached coatings</b>                         |                |       |         |       |
| Radiation grafting (electron accelerator and gamma)         | ✓              | —     | —       | —     |
| Photografting (UV and visible sources)                      | ✓              | —     | —       | ✓     |
| Plasma (gas discharge) (RF, microwave, acoustic)            | ✓              | ✓     | ✓       | ✓     |
| Gas-phase deposition                                        |                |       |         |       |
| • Ion beam sputtering                                       | ✓              | ✓     | ✓       | ✓     |
| • Chemical vapor deposition (CVD)                           | —              | ✓     | ✓       | ✓     |
| • Flame spray deposition                                    | —              | ✓     | ✓       | ✓     |
| Chemical grafting (e.g., ozonation + grafting)              | ✓              | ✓     | ✓       | ✓     |
| Silanization                                                | ✓              | ✓     | ✓       | ✓     |
| Biological modification (biomolecule immobilization)        | ✓              | ✓     | ✓       | ✓     |
| <b>Modifications of the original surface</b>                |                |       |         |       |
| Ion beam etching (e.g., argon, xenon)                       | ✓              | ✓     | ✓       | ✓     |
| Ion beam implantation (e.g., nitrogen)                      | —              | ✓     | ✓       | ✓     |
| Plasma etching (e.g., nitrogen, argon, oxygen, water vapor) | ✓              | ✓     | ✓       | ✓     |
| Corona discharge (in air)                                   | ✓              | ✓     | ✓       | ✓     |
| Ion exchange                                                | ✓ <sup>b</sup> | ✓     | ✓       | ✓     |
| UV irradiation                                              | ✓              | ✓     | ✓       | ✓     |
| Chemical reaction                                           |                |       |         |       |
| • Nonspecific oxidation (e.g., ozone)                       | ✓              | ✓     | ✓       | ✓     |
| • Functional group modifications (oxidation, reduction)     | ✓              | —     | —       | —     |
| • Addition reactions (e.g., acetylation, chlorination)      | ✓              | —     | —       | —     |
| Conversion coatings (phosphating, anodization)              | —              | ✓     | —       | —     |
| Mechanical roughening and polishing                         | ✓              | ✓     | ✓       | ✓     |

<sup>a</sup>Some covalent reaction may occur.

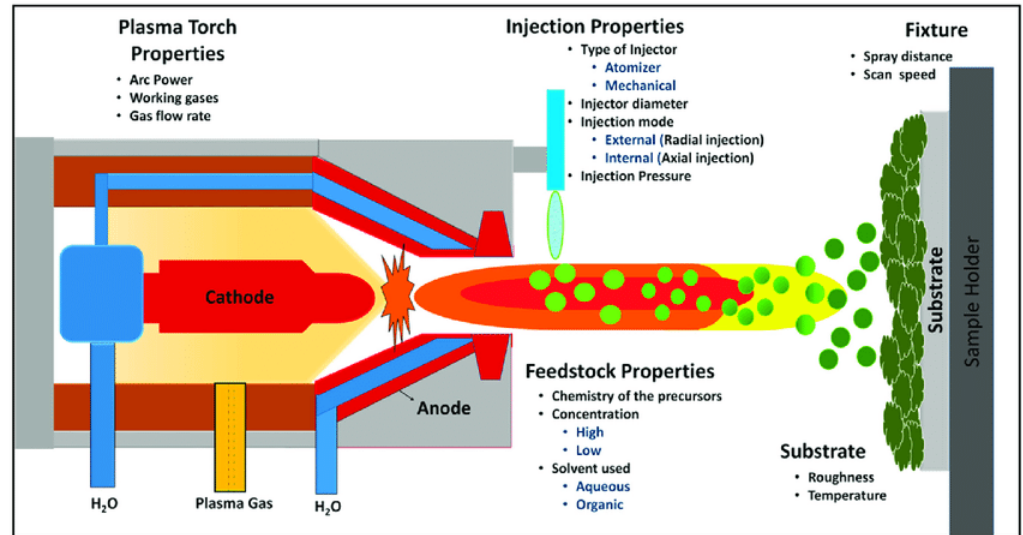
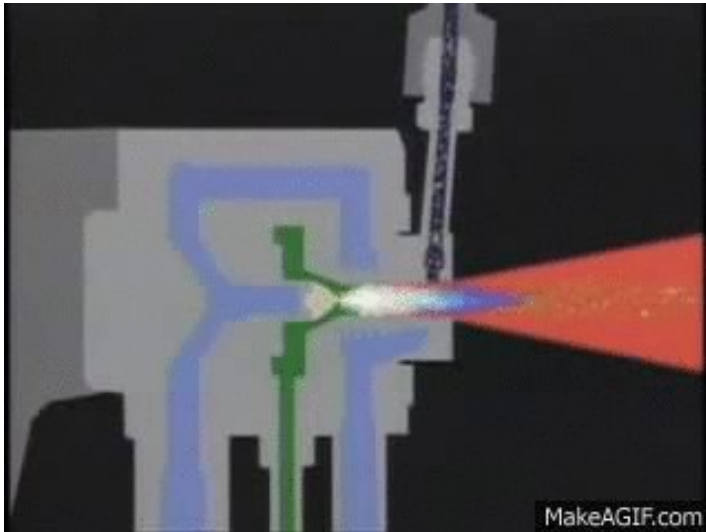
<sup>b</sup>For polymers with ionic groups.



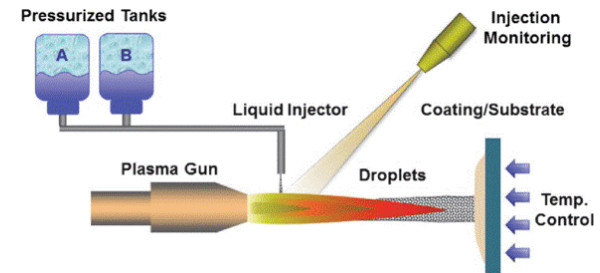
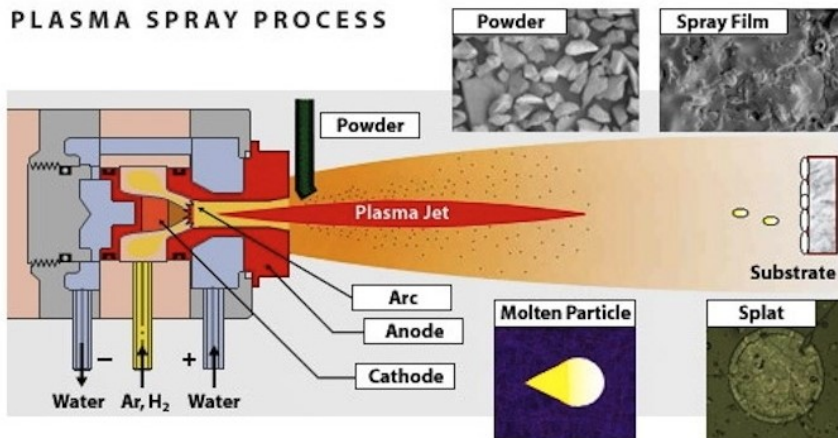
**FIG. 2.** A diagram of a capacitively coupled RF plasma reactor. Important experimental variables are indicated in bold typeface. Zone 1 shows gas storage and mixing. Zone 2 shows components that power the reactor. Zone 3 highlights components of the vacuum system.



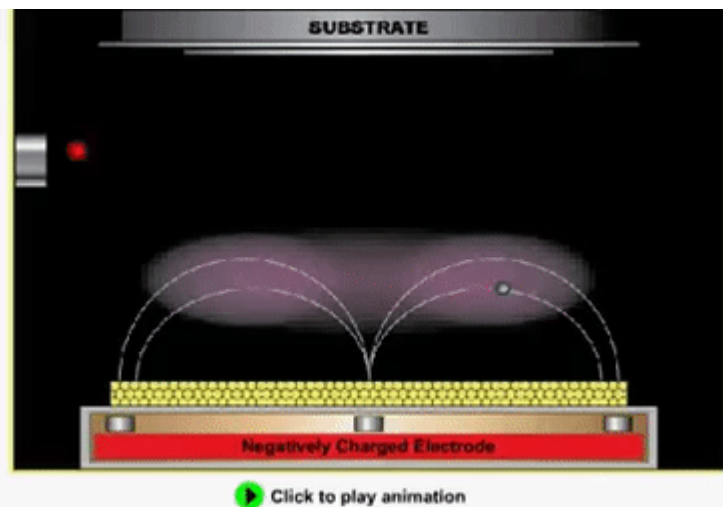
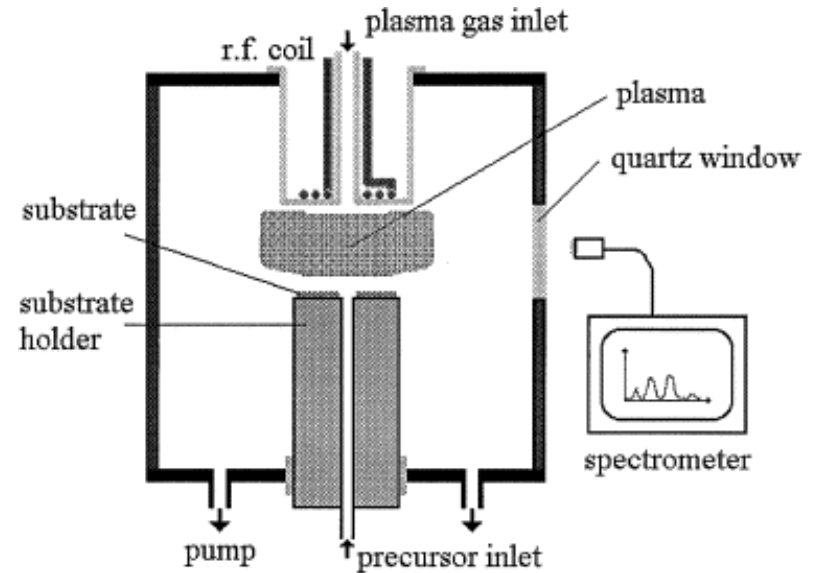
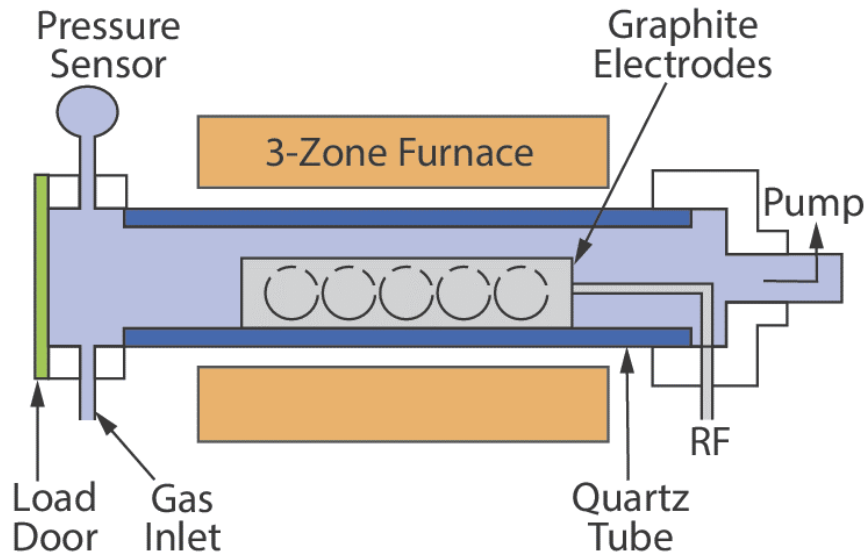
# Επικάλυση με Plasma Spray



## PLASMA SPRAY PROCESS



# Απόθεση με RF Plasma



# Απόθεση με Sputtering (PVD)

**TABLE 3** Biomedical Applications of Glow Discharge Plasma-Induced Surface Modification Processes

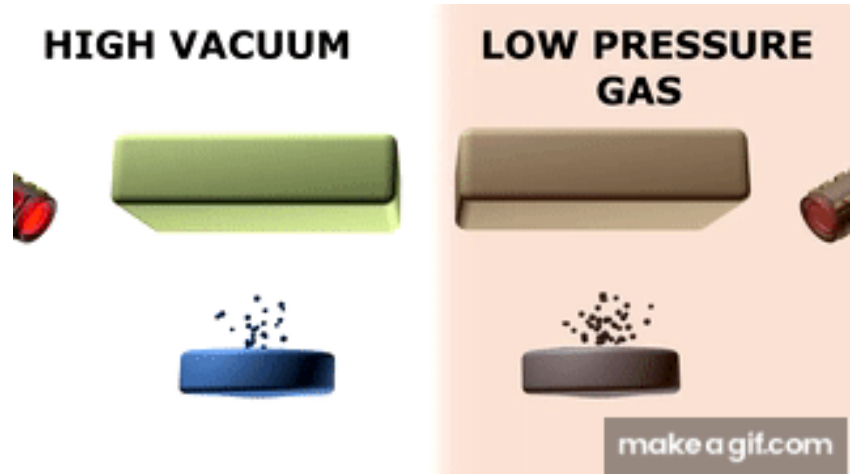
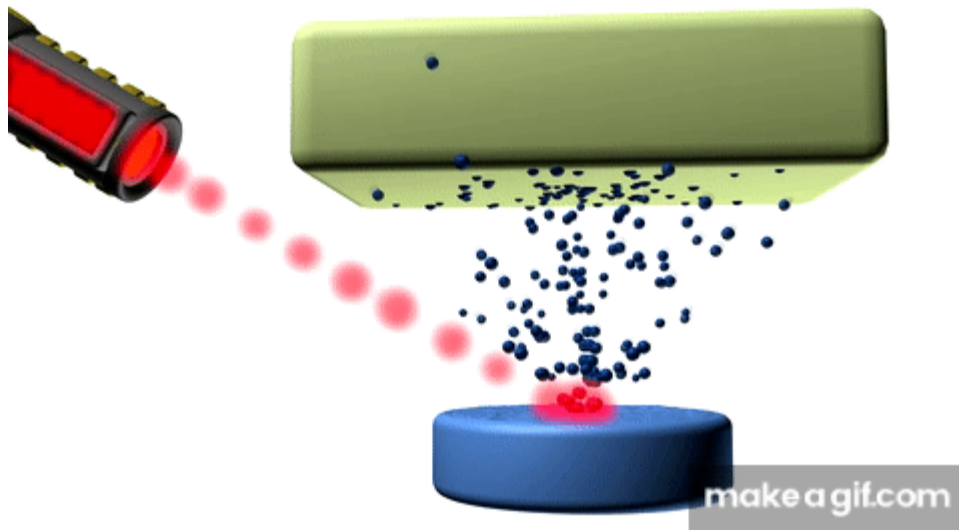
---

- A. Plasma treatment (etching)
    - 1. Clean
    - 2. Sterilize
    - 3. Cross-link surface molecules
  
  - B. Plasma treatment (etching) and plasma deposition
    - 1. Form barrier films
      - a. Protective coating
      - b. Electrically insulating coating
      - c. Reduce absorption of material from the environment
      - d. Inhibit release of leachables
      - e. Control drug delivery rate
  
    - 2. Modify cell and protein reactions
      - a. Improve biocompatibility
      - b. Promote selective protein adsorption
      - c. Enhance cell adhesion
      - d. Improve cell growth
      - e. Form nonfouling surfaces
      - f. Increase lubricity
  
    - 3. Provide reactive sites
      - a. For grafting or polymerizing polymers
      - b. For immobilizing biomolecules
-

## Μέθοδοι μετατροπής βιοϋλικών

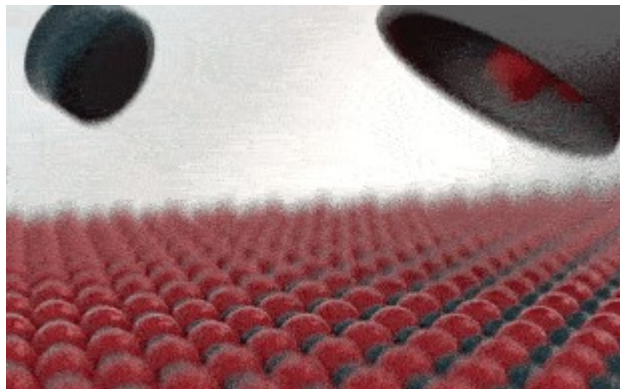
Άλλες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν:

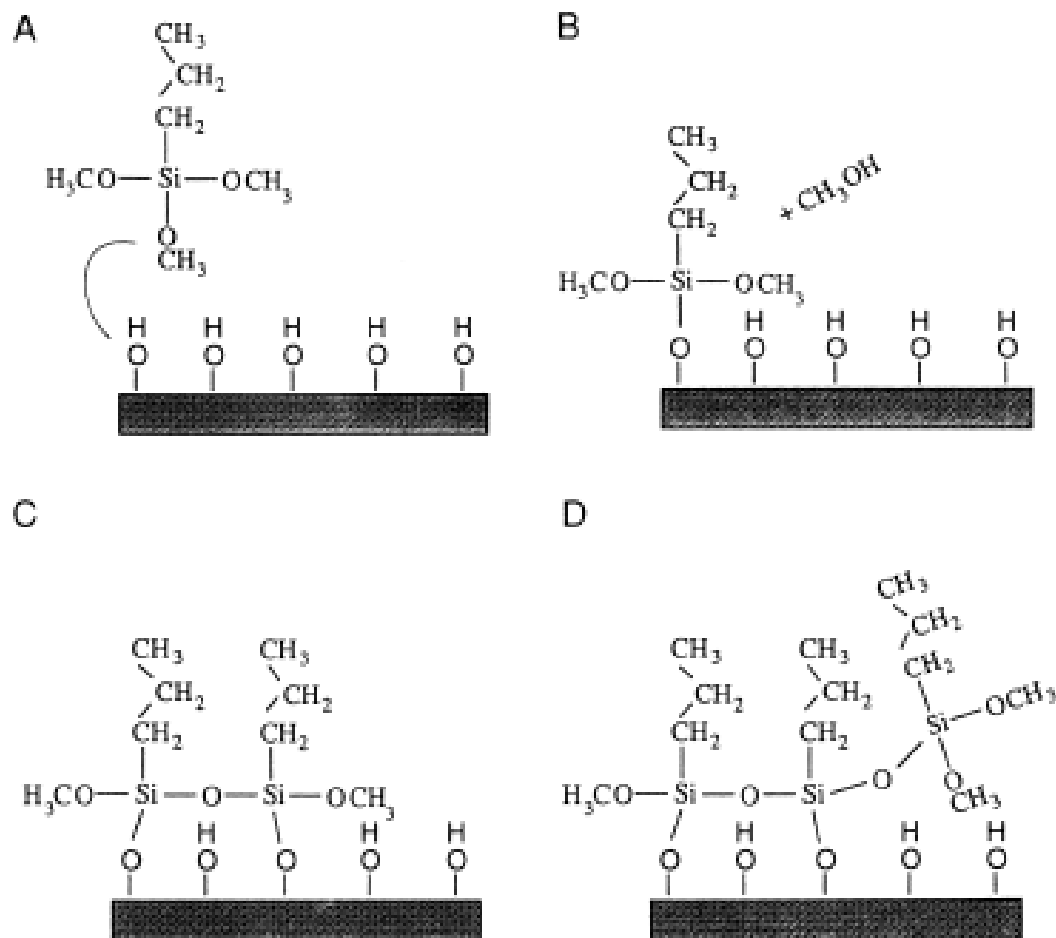
- ❖ Πλάσμα (ablation, etching, overcoat-απόθεση)
- ❖ Σιλανοποίηση (Υγρή χημεία, μεγάλη απόδοση, χαμηλό κόστος)
- ❖ Μέθοδοι Laser σε ανόργανα και οργανικά υλικά – μεγάλη ακρίβεια



**Ablation**

**Pulsed Laser  
Deposition**





**FIG. 4.** The chemistry of a typical silane surface modification reaction. (A) A hydroxylated surface is immersed in a non-aqueous solution containing *n*-propyl trimethoxysilane (nPTMS). (B) One of the methoxy groups of the nPTMS couples with a hydroxyl group releasing methanol. (C) Two of the methoxy groups on another molecule of the nPTMS have reacted, one with a hydroxyl group and the other with a methoxy group from the first nPTMS molecule. (D) A third nPTMS molecule has reacted only with a methoxy group. This molecule is tied into the silane film network, but is not directly bound to the surface.

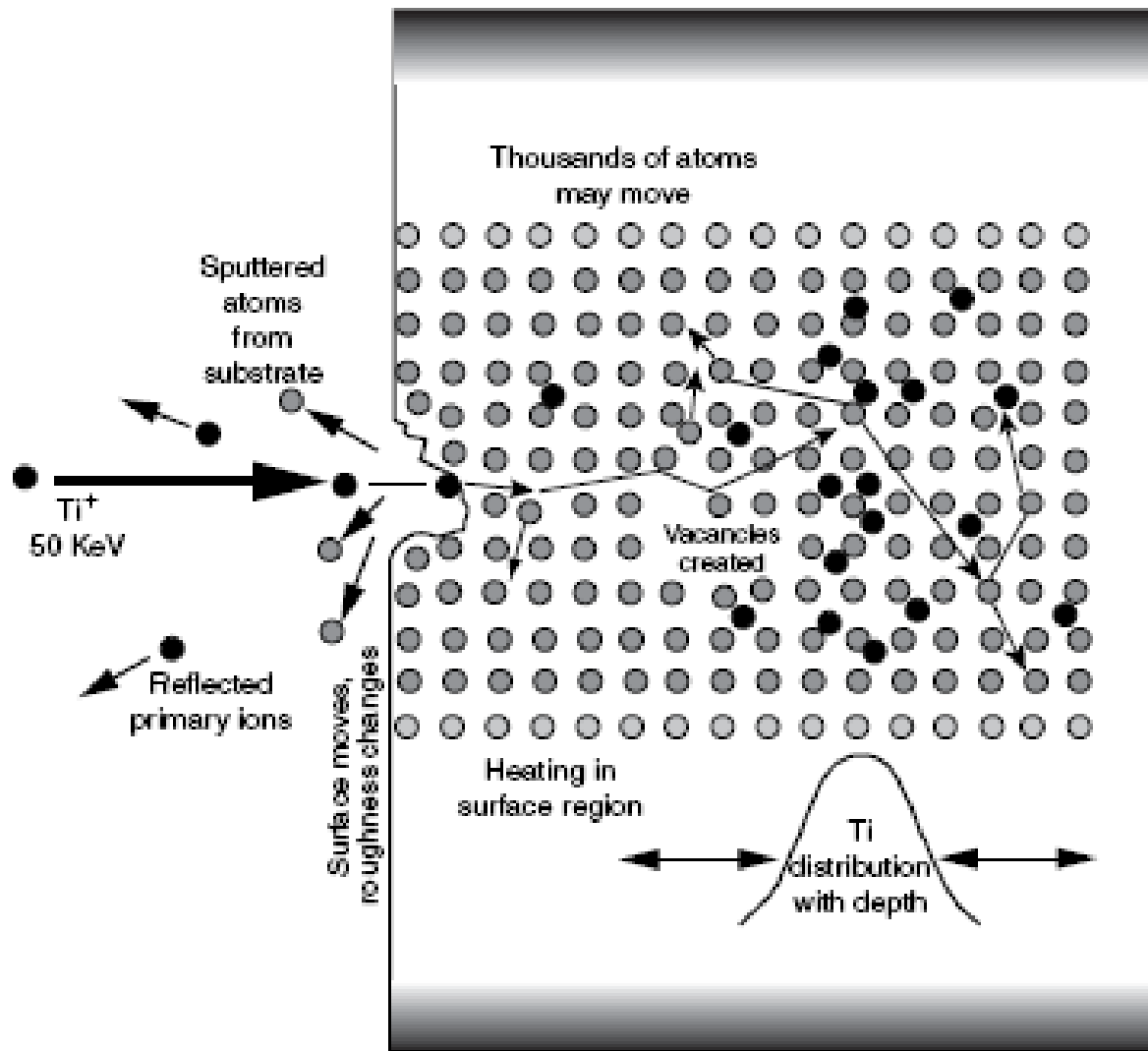
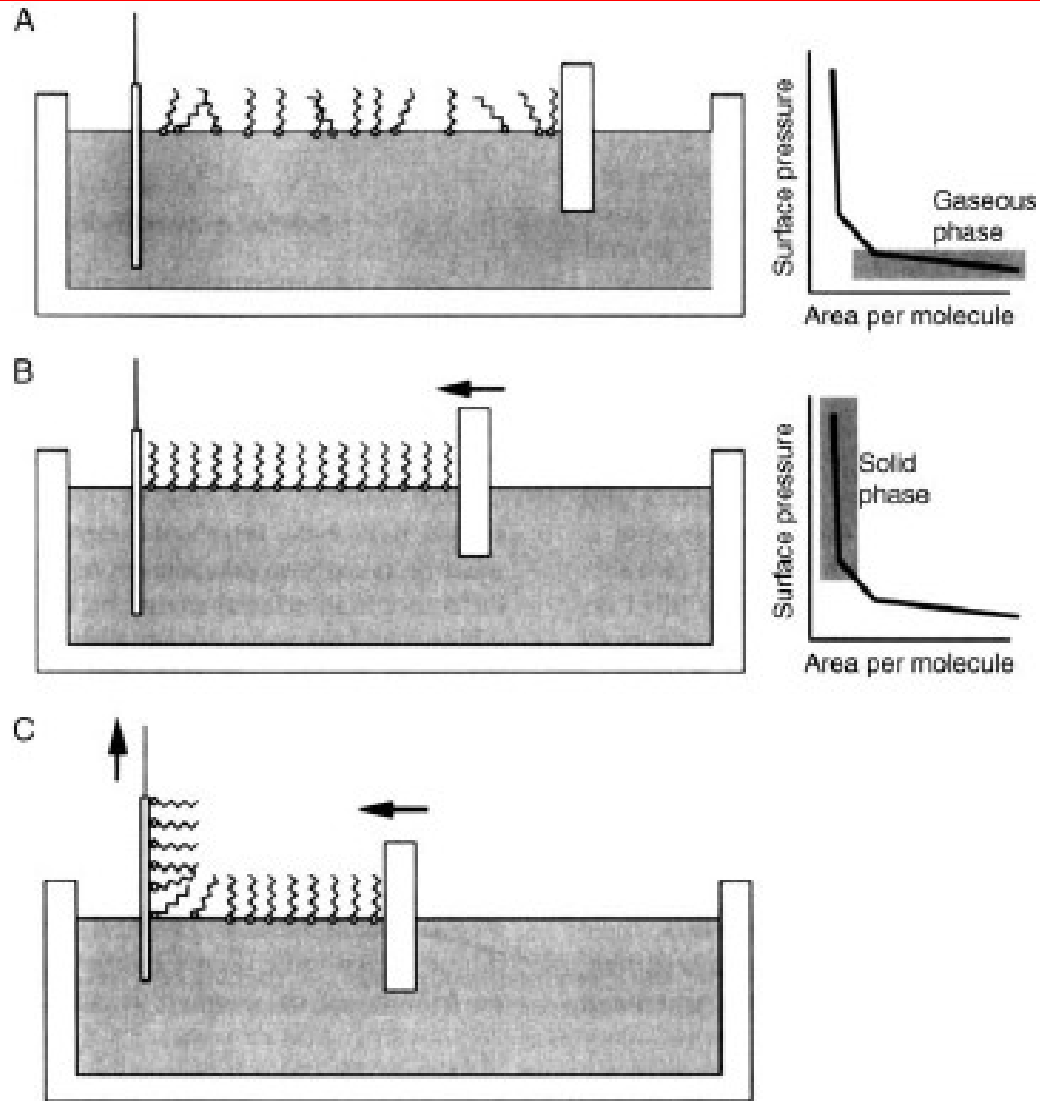


FIG. 5. Some considerations for the ion implantation process.

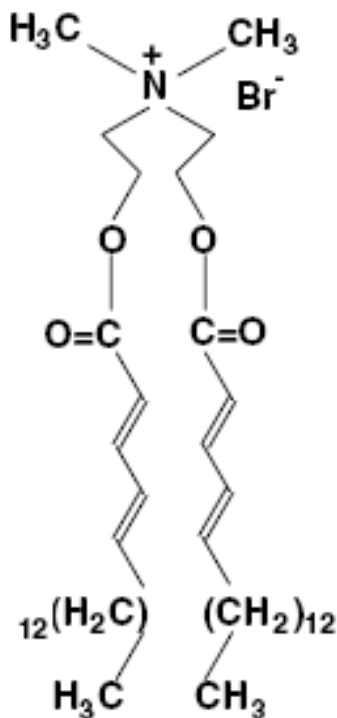
# Τεχνική Langmuir-Blodgett



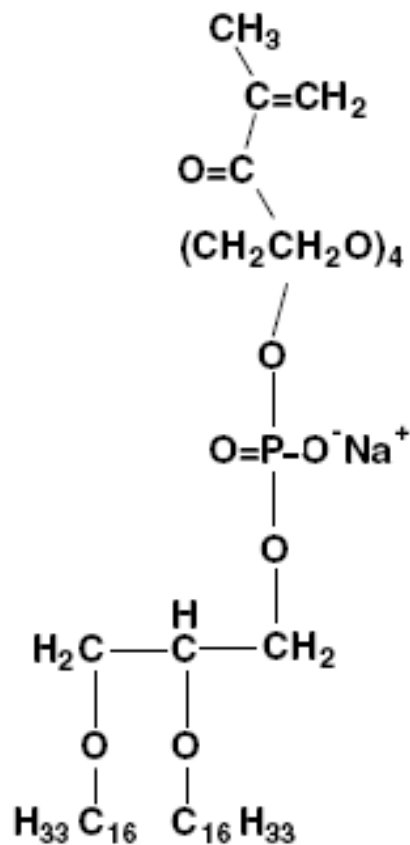
**FIG. 6.** Deposition of a lipid film onto a glass slide by the Langmuir-Blodgett technique. (A) The lipid film is floated on the water layer. (B) The lipid film is compressed by a moveable barrier. (C) The vertical glass slide is withdrawn while pressure is maintained on the floating lipid film with the moveable barrier.



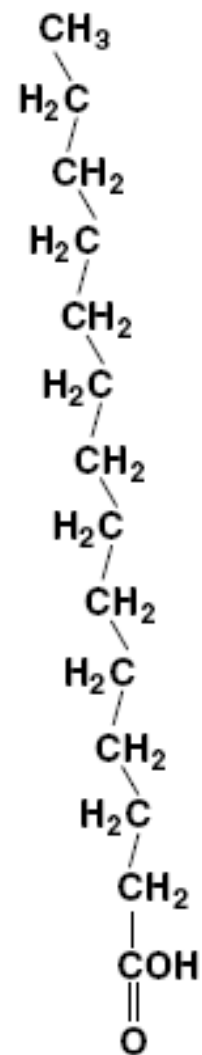
# Μόρια που σχηματίζουν υμένα Langmuir-Blodgett



Polymerizable

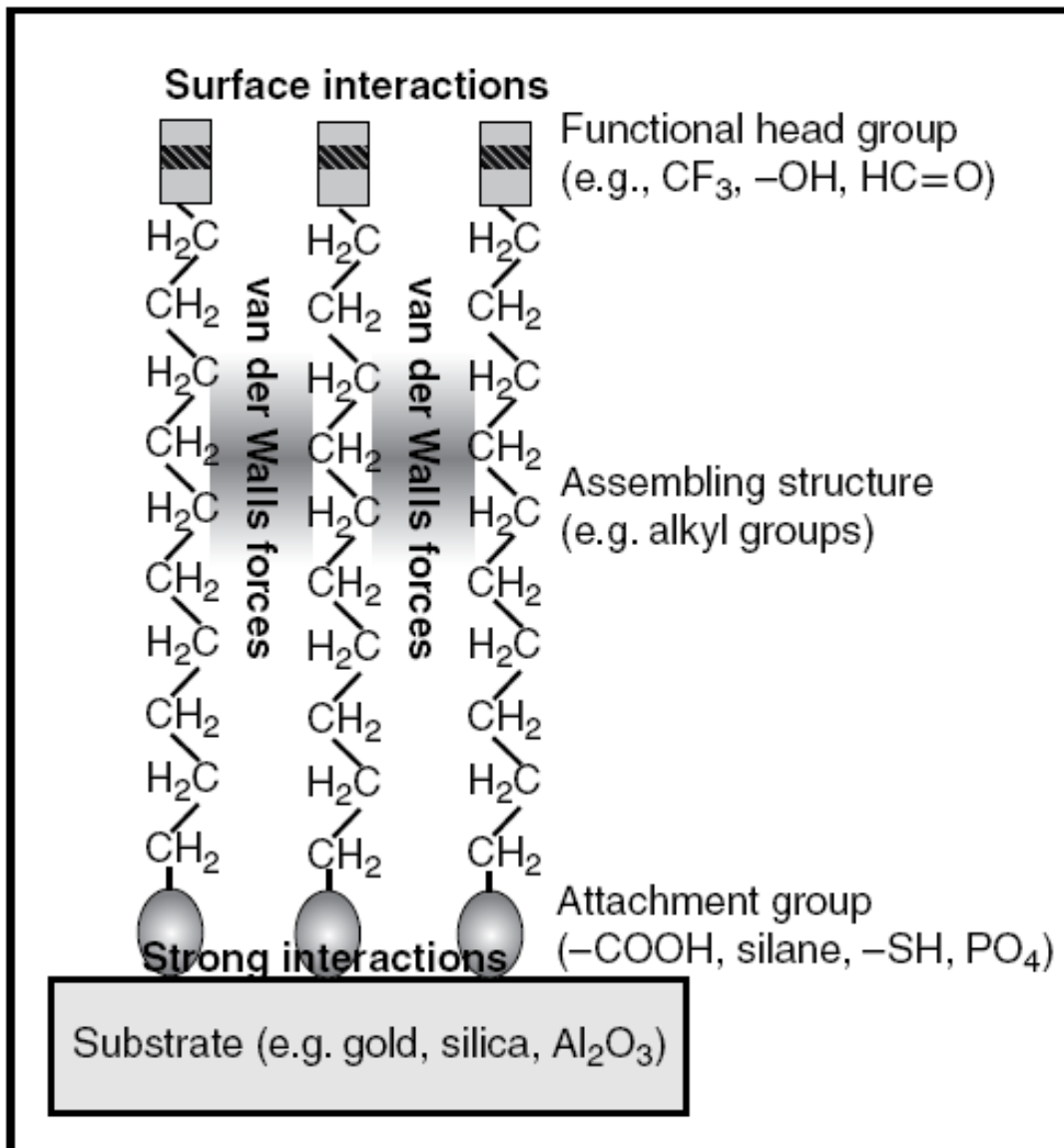


Polymerizable  
Phospholipid



Fatty Acid

# Γενικά χαρακτηριστικά μορίων στα SAMs



# Ακίνητοποίηση βιομορίων σε επιφάνειες

Βιομόρια που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν:

❖ Αντισώματα

❖ Πρωτεΐνες συγγένειας

❖ Ένζυμα

❖ Ligands-υποστρώματα κυτταρικών υποδοχέων

με στόχο διαγνωστικές, θεραπευτικές βιοδιεργασίες, διεργασίες διαχωρισμού, κ.ά.

Κύτταρα, τεχνητά όργανα, ιστομηχανικές προσεγγίσεις εφαρμόζονται στις περιπτώσεις αυτές.

Αρχική κινητοποίηση βιομορίων με ηπαρίνη για την επίτευξη των νέων υβριδίων.

**TABLE 1** Examples of Biologically Active Molecules that May Be Immobilized on or within Polymeric Biomaterials

|                                     |                                                |
|-------------------------------------|------------------------------------------------|
| Proteins/peptides                   | Drugs                                          |
| Enzymes                             | Antithrombogenic agents                        |
| Antibodies                          | Anticancer agents                              |
| Antigens                            | Antibiotics                                    |
| Cell adhesion molecules             | Contraceptives                                 |
| “Blocking” proteins                 | Drug antagonists                               |
|                                     | Peptide, protein drugs                         |
| Saccharides                         | Ligands                                        |
| Sugars                              | Hormone receptors                              |
| Oligosaccharides                    | Cell surface receptors (peptides, saccharides) |
| Polysaccharides                     | Avidin, biotin                                 |
| Lipids                              | Nucleic acids, nucleotides                     |
| Fatty acids                         | Single or double-stranded                      |
| Phospholipids                       | DNA, RNA (e.g., antisense oligonucleotides)    |
| Glycolipids                         |                                                |
| Other                               |                                                |
| Conjugates or mixtures of the above |                                                |

**TABLE 2** Application of Immobilized Biomolecules and Cells

|                                                    |                                      |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Enzymes                                            | Bioreactors (industrial, biomedical) |
|                                                    | Bioseparations                       |
|                                                    | Biosensors                           |
|                                                    | Diagnostic assays                    |
|                                                    | Biocompatible surfaces               |
| Antibodies, peptides, and other affinity molecules | Biosensors                           |
|                                                    | Diagnostic assays                    |
|                                                    | Affinity separations                 |
|                                                    | Targeted drug delivery               |
|                                                    | Cell culture                         |
| Drugs                                              | Thrombo-resistant surfaces           |
|                                                    | Drug delivery systems                |
| Lipids                                             | Thrombo-resistant surfaces           |
|                                                    | Albuminated surfaces                 |
| Nucleic acid derivatives and nucleotides           | DNA probes                           |
|                                                    | Gene therapy                         |
| Cells                                              | Bioreactors (industrial)             |
|                                                    | Bioartificial organs                 |
|                                                    | Biosensors                           |

**TABLE 3** Bioreactors Supports and Designs

“Artificial cell” suspensions

(microcapsules, RBC ghosts, liposomes, reverse micelles [w/o] microspheres)

Biologic supports

(membranes and tubes of collagen, fibrin  $\pm$  glycosaminoglycans)

Synthetic supports

(porous or asymmetric hollow fibres, particulates, parallel plate devices)

**TABLE 4** Examples of Immobilized Enzymes in Therapeutic Bioreactors

| Medical application                  | Substrate        | Substrate action     |
|--------------------------------------|------------------|----------------------|
| Cancer treatment                     |                  |                      |
| L-Asparaginase                       | Asparagine       | Cancer cell nutrient |
| L-Glutaminase                        | Glutamine        | Cancer cell nutrient |
| L-Arginase                           | Arginine         | Cancer cell nutrient |
| L-Phenylalanine lyase                | Phenylalanine    | Toxin                |
| Indole-3-alkane $\alpha$ hydroxylase | Tryptophan       | Cancer cell nutrient |
| Cytosine deaminase                   | 5-Fluorocytosine | Toxin                |
| Liver failure (detoxification)       |                  |                      |
| Bilirubin oxidase                    | Bilirubin        | Toxin                |
| UDP-Gluceronyl transferase           | Phenolics        | Toxin                |
| Other                                |                  |                      |
| Heparinase                           | Heparin          | Anticoagulant        |
| Urease                               | Urea             | Toxin                |

**TABLE 6** Biomolecule Immobilization Methods

---

Physical adsorption

van der Waals

Electrostatic

Affinity

Adsorbed and cross-linked

Physical "entrapment"

Barrier systems

Hydrogels

Dispersed (matrix) systems

Covalent attachment

Soluble polymer conjugates

Solid surfaces

Hydrogels

---

**TABLE 5** Some Advantages and Disadvantages of Immobilized Enzymes

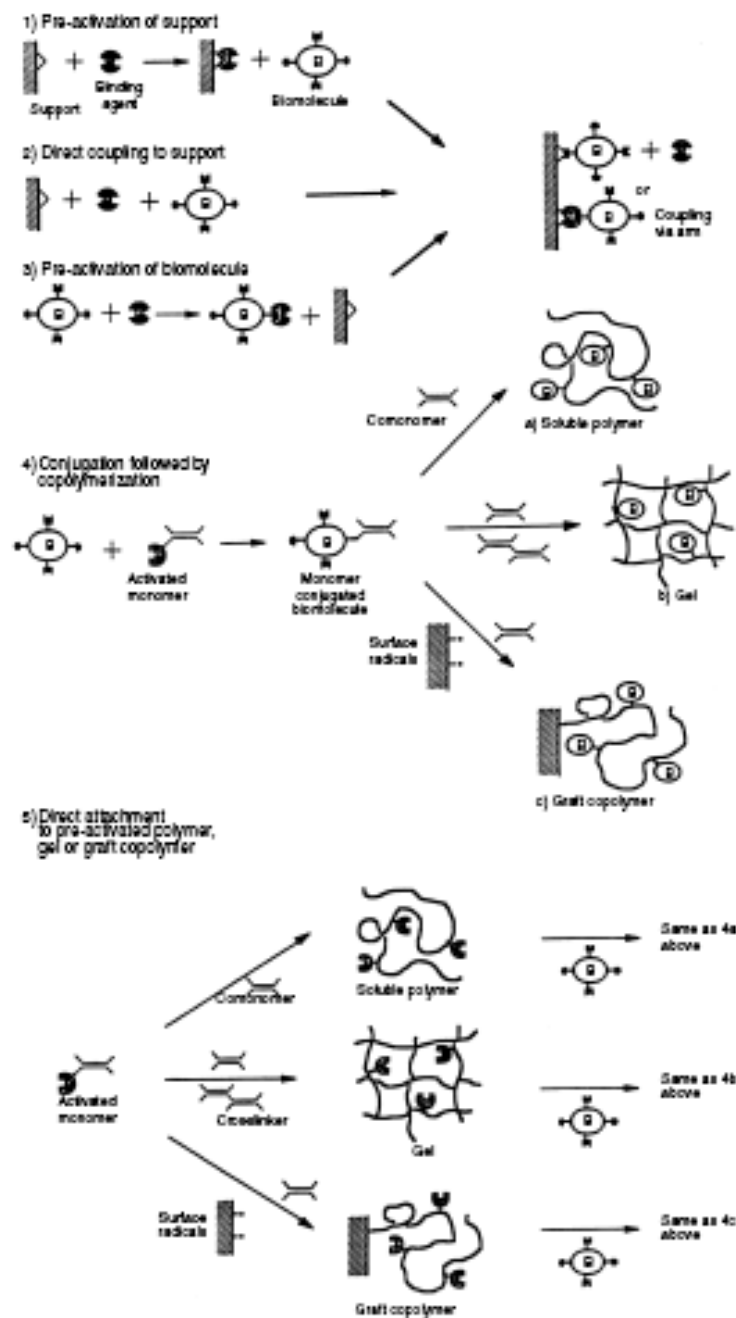
---

Advantages

- Enhanced stability
- Can modify enzyme microenvironment
- Can separate and reuse enzyme
- Enzyme-free product
- Lower cost, higher purity product
- No immunogenic response (therapeutics)

Disadvantages

- Difficult to sterilize
  - Fouling by other biomolecules
  - Mass transfer resistances (substrate in and product out)
  - Adverse biological responses of enzyme support surfaces (*in vivo* or *ex vivo*)
  - Greater potential for product inhibition
-



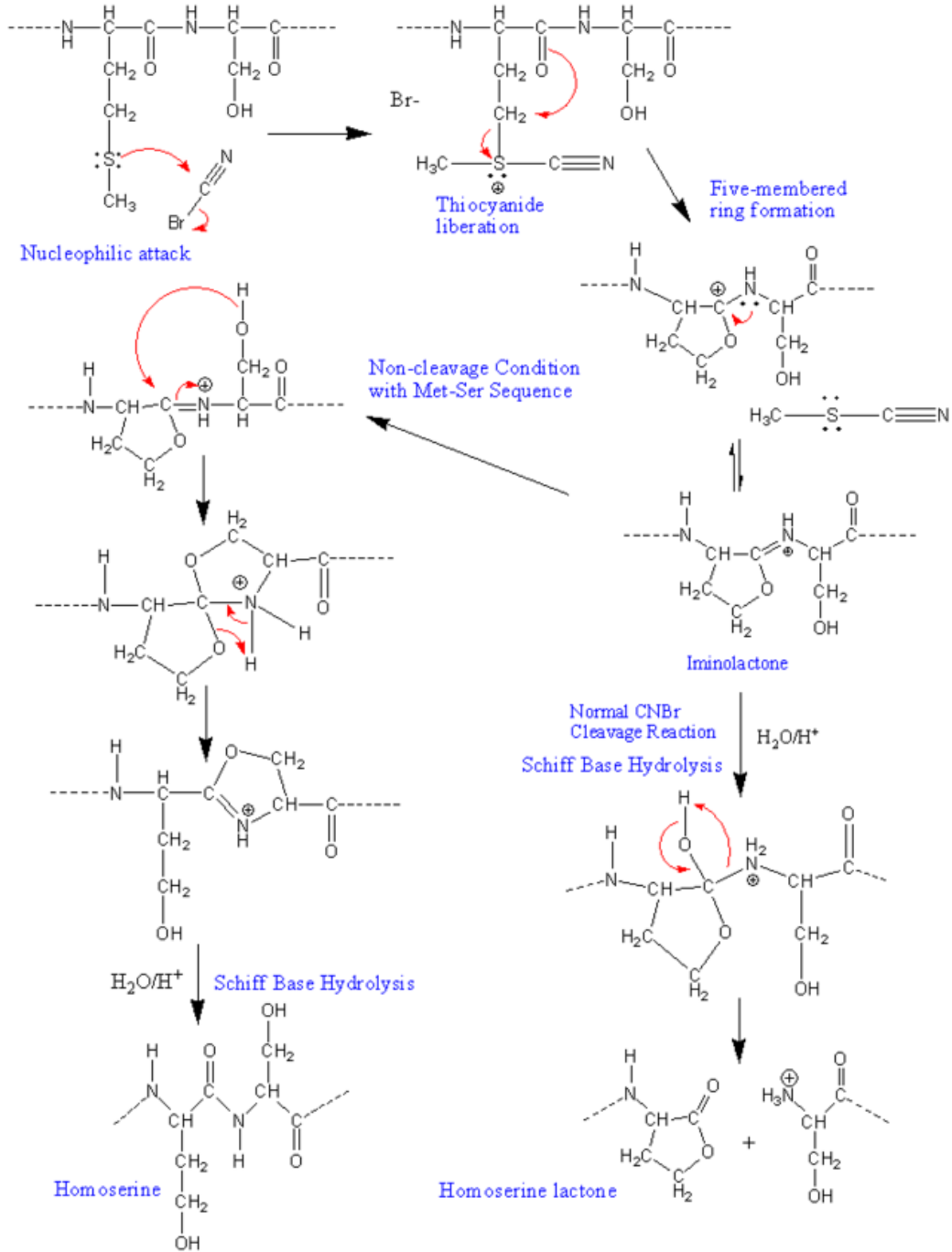
Note : Ⓢ may be immobilized with or without a 'tether' arm in any of the above

FIG. 1. Schematic cartoon showing various methods for covalent biomolecule immobilization.



| Support function | Coupling agent                                                                     | Active intermediate | Activation conditions                                                                                           | Coupling conditions                                          | Major reacting groups on proteins |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                  | CNBr                                                                               |                     | pH 11-12.5<br>2M carbonate                                                                                      | pH 9-10,<br>24 hr at 4°C                                     | -NH <sub>2</sub>                  |
|                  | <br>R=Cl, NH <sub>2</sub> ,<br>OCH <sub>2</sub> COOH, or<br>NHCH <sub>2</sub> COOH |                     | Benzene<br>2 hr at 50°C                                                                                         | pH 8,<br>12 hr at 4°C<br>0.1M phosphate                      | -NH <sub>2</sub>                  |
|                  |                                                                                    |                     | 10% thiophosgene<br>CHCl <sub>3</sub><br>reflux reaction                                                        | pH 9-10, 0.05M HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup><br>2 hr at 25°C |                                   |
|                  |                                                                                    |                     | Same as isothiocyanate                                                                                          | Same as isothiocyanate                                       |                                   |
|                  |                                                                                    |                     | 2.5% Glutaraldehyde<br>in pH 7.0, 0.1M PO <sub>4</sub>                                                          | pH 5-7, 0.05 M phosphate,<br>9 hr at R.T.                    |                                   |
|                  |                                                                                    |                     | 1% Succinic<br>anhydride, pH 6                                                                                  | See carbonyl<br>derivatives                                  |                                   |
|                  | HNO <sub>2</sub>                                                                   |                     | 2N HCl: 0.2g NaNO <sub>2</sub><br>at 4°C for 20 min<br>(reaction conditions for<br>aryl amine function)         | pH 8, 0.05M bicarbonate,<br>1-2 hr at 0°C                    | -NH <sub>2</sub><br>-SH<br>       |
|                  | H <sub>2</sub> N-NH <sub>2</sub><br>HNO <sub>2</sub>                               |                     |                                                                                                                 | pH 8, 0.05M bicarbonate,<br>1-2 hr at 0°C                    | -NH <sub>2</sub><br>-SH<br>       |
|                  |                                                                                    |                     | 50mg 1-cyclohexyl-2-(2-morpholinoethyl)-carbodiimide metho-p-toluene sulfonate/10mL<br>pH 4-5<br>2-3 hr at R.T. | pH 4,<br>2-3 hr at R.T.                                      |                                   |
|                  |                                                                                    |                     | (Intermediate formed<br>from carboxyl group on either<br>protein or matrix)                                     |                                                              |                                   |
|                  | SOCl <sub>2</sub>                                                                  |                     | 10% Thionyl chloride/CHCl <sub>3</sub><br>reflux for 4 hr                                                       | pH 8-9,<br>1 hr at R.T.                                      | -NH <sub>2</sub>                  |
|                  |                                                                                    |                     | 0.2% N-hydroxy succinimide,<br>0.4% N,N'-dicyclohexyl-<br>carbodiimide/dioxane                                  | pH 5-9,<br>0.1M phosphate,<br>2-4 hr at 0°C                  | -NH <sub>2</sub>                  |

FIG. 2. Examples of various chemical methods used to bond biomolecules directly to reactive supports (Carr and Bowles, 1980).



**TABLE 7** Biomolecule Immobilization Methods

| Method:                 | Physical and electrostatic adsorption           | Cross-linking (after physical adsorption) | Entrapment               | Covalent binding                  |
|-------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| Ease:                   | High                                            | Moderate                                  | Moderate to low          | Low                               |
| Loading level possible: | Low<br>(unless high S/V)                        | Low<br>(unless high S/V)                  | High                     | (depends on S/V and site density) |
| Leakage (loss):         | Relatively high<br>(sens. to $\Delta$ pH salts) | Relatively low                            | Low to none <sup>a</sup> | Low to none                       |
| Cost:                   | Low                                             | Low to moderate                           | Moderate                 | High                              |

<sup>a</sup>Except for drug delivery systems.

## Μέθοδοι ακινητοποίησης βιομορίων

Οι μέθοδοι ακινητοποίησης βιομορίων σε επιφάνειες αποσκοπούν σε

- Φαρμακευτικές
- Βιοϊατρικές
- Βιοτεχνολογικές

εφαρμογές και αποτελούν περιοχή έρευνας με έντονη προοπτική ανάπτυξης