

Εξαμηνιαία Εργασία: Παραγωγή και Εφαρμογές Νανοκόνεων

Εισαγωγή - Ορισμός νανοσωματιδίων:

Με τον όρο νανοσωματίδια ή υπέρλεπτα σωματίδια ή νανοκόνεις - nanoparticles ή ultrafine particles, νοούνται τα σωματίδια της ύλης που έχουν διάμετρο μεταξύ ενός και εκατό νανομέτρων (1 nm - 100 nm). Τα σωματίδια με διάμετρο μικρότερη από ένα νανόμετρο καλούνται συστάδες ατόμων - atom clusters, ενώ εκείνα με διάμετρο μεγαλύτερη από εκατό νανόμετρα χωρίζονται με βάση το μέγεθός τους σε λεπτά σωματίδια - fine particles (100 nm - 2.500 nm), χονδροειδή σωματίδια - coarse particles (2.500 nm - 10.000 nm) και μικροσωματίδια ή υπερχονδροειδή σωματίδια - microparticles ή supercoarse particles (10.000 nm - 1.000.000 nm).

Σύμφωνα με τον EPA της Αμερικής (United States Environmental Protection Agency), ορίζεται ο ακόλουθος πίνακας που περιέχει τους παραπάνω τέσσερεις τύπους σωματιδίων διαφορετικού μεγέθους.¹

EPA Terminology for Particle Sizes	
EPA Description	Particle Size
Supercoarse	$d_{pa} > 10 \mu m$
Coarse	$2.5 \mu m \leq d_{pa} \leq 10 \mu m$
Fine	$0.1 \mu m \leq d_{pa} \leq 2.5 \mu m$
Ultrafine	$d_{pa} \leq 0.1 \mu m$

Σχήμα 1: Ορισμός σωματιδίων με βάση τα μεγέθη τους.

Τα όρια διαχωρισμού μεταξύ των διαφόρων τύπων σωματιδίων δεν είναι απολύτως αυστηρά και συχνά αποτελούν αντικείμενο συζήτησης. Ωστόσο, αναφορικά με τα νανοσωματίδια αξίζει να σημειώσουμε τις εξής παρατηρήσεις:

- Το άνω όριο των 100nm βασίζεται στο γεγονός ότι σε μια κρίσιμη διάσταση μικρότερη των 100nm, εμφανίζονται νέες ιδιότητες που διαφοροποιούν τα σωματίδια από το χύδην υλικό (bulk material).

¹ <https://www.epa.gov/>

- Το συγκεκριμένο όριο των 100nm, συχνά επεκτείνεται έως τα 500nm, λόγω άλλων φαινομένων που εμφανίζονται σε αυτό το κατώφλι (διαφάνεια ή θολότητα, υπερδιήθηση, σταθερή διασπορά).
- Δεδομένου ότι τα σωματίδια είναι τρισδιάστατα, μπορούμε με βάση το πρότυπο ASTM να θεωρήσουμε ότι ένα σωματίδιο είναι νανοσωματίδιο εάν οι δύο ή οι τρεις διαστάσεις του είναι μεταξύ 1nm - 100nm. Με βάση τον παραπάνω ορισμό οι σωλήνες και οι ίνες με δύο διαστάσεις μεταξύ 1nm - 100nm μπορούν να θεωρηθούν επίσης νανοσωματίδια. Έτσι, νανοσωλήνες με διάμετρο 10nm, αλλά μήκος μεγαλύτερο από 100nm θεωρούνται και αυτοί νανοσωματίδια.
- Τα νανοσωματίδια με σφαιρικό σχήμα χωρίς μεμβράνη ή άλλο διακριτό εξωτερικό περίβλημα καλούνται νανοσφαίρες - nanospheres (η απουσία εξωτερικού κελύφους οδηγεί σε φαινόμενα διάχυσης πρώτης τάξης).
- Τα κούφια νανοσωματίδια που περιβάλλονται από ένα διακριτό συμπαγές εξωτερικό περίβλημα καλούνται νανοκάψουλες - nanocapsules (η παρουσία εξωτερικού κελύφους οδηγεί σε φαινόμενα διάχυσης μηδενικής τάξης). Οι νανοκάψουλες χρησιμοποιούνται συχνά προκειμένου να παγιδεύσουν διάφορες ουσίες.

Έχοντας ορίσει τα νανοσωματίδια, είναι χρήσιμο να εστιάσουμε σε ορισμένα χαρακτηριστικά τους. Στη γενική περίπτωση, οι ιδιότητες των νανοσωματιδίων διαφέρουν σε σχέση με αυτές των μεγαλύτερων σωματιδίων που προέρχονται από το ίδιο υλικό. Η παράδοση αυτή παρατήρηση οφείλεται στο γεγονός ότι ένα μεγάλο μέρος του υλικού βρίσκεται σε απόσταση μερικών ατομικών διαμέτρων από την επιφάνειά των νανοσωματιδίων. Επομένως, οι ιδιότητες του επιφανειακού στρώματος των νανοσωματιδίων μπορεί να κυριαρχούν σε σχέση με αυτές του χύδην υλικού.² Τα βασικότερα χαρακτηριστικά των νανοσωματιδίων παρουσιάζονται παρακάτω.

Αρχικά, εφόσον τα νανοσωματίδια έχουν διαστάσεις μικρότερες από τα μήκη κύματος που αντιστοιχούν στο ορατό φως, δεν είναι δυνατή η παρατήρηση τους με την χρήση οπτικών μικροσκοπίων. Για τον λόγο αυτόν επιλέγονται ηλεκτρονικά μικροσκόπια υψηλής ακρίβειας.³

Στη νανοκλίμακα, οι βασικότερες αλληλεπιδράσεις μεταξύ σωματιδίων είναι οι αδύναμες δυνάμεις Van der Waals και οι ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις. Η συσσώρευση και η κατανομή των σωματιδίων στον χώρο καθορίζεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ τους. Είναι επομένως ιδιαίτερα σημαντικές οι λεπτομέρειες των δυνάμεων αλληλεπίδρασης που αναπτύσσονται μεταξύ των νανοσωματιδίων, αφού αποτελούν το βασικότερο εργαλείο για την περιγραφή φυσικών και χημικών διεργασιών, καθώς και

² Batista, Carlos A. Silvera, Ronald G. Larson, and Nicholas A. Kotov. "Nonadditivity of nanoparticle interactions." *Science* 350.6257 (2015).

³ Chen, Chien-Chun, et al. "Three-dimensional imaging of dislocations in a nanoparticle at atomic resolution." *Nature* 496.7443 (2013): 74-77.

για την χρονική εξέλιξη των ελεύθερων νανοσωματιδίων. Παρόλη την σημασία που έχουν οι δυνάμεις αυτές, παραμένει δύσκολος ο χαρακτηρισμός τους εξαιτίας του μικρού αριθμού μορίων που περιέχονται στο ενεργό επιφανειακό στρώμα. Με την τροποποίηση του επιφανειακού στρώματος, οι ιδιότητες των αντίστοιχων νανοσωματιδίων μπορούν και αυτές να τροποποιηθούν προς την επιθυμητή κατεύθυνση. Για νανοσωματίδια που αιωρούνται στον αέρα, είναι δυνατή η συσσώρευση φορτίων μέσω φυσικών διεργασιών όπως για παράδειγμα η φωτοεκπομπή. Στα υγρά, τα φορτία μπορούν να σταθεροποιηθούν με ηλεκτροχημικές διεργασίες στα επιφανειακά στρώματα των νανοσωματιδίων.⁴

Τα νανοσωματίδια χωρίζονται σε διάφορες κατηγορίες ανάλογα με το μέγεθος, το σχήμα και τις φυσικές και χημικές τους ιδιότητες. Με βάση τα φυσικά και χημικά χαρακτηριστικά, μερικές από τις βασικότερες και ευρέως χρησιμοποιούμενες κατηγορίες νανοσωματιδίων είναι οι ακόλουθες.⁵

Κατηγορίες νανοσωματιδίων:

Νανοσωματίδια με βάση τον άνθρακα (Carbon-based Nanoparticles):

Η πιο συνηθισμένη κατηγορία νανοσωματιδίων που βασίζονται στον άνθρακα, είναι οι νανοσωλήνες άνθρακα και τα φουλερένια.

Οι νανοσωλήνες άνθρακα έχουν επιμήκη δομή σε σχήμα σωλήνα με διάμετρο της τάξης του ενός με δύο νανομέτρων. Μπορεί να είναι άλλοτε μεταλλικοί και άλλοτε ημιαγωγιμοί. Σχηματικά, θυμίζουν ένα φύλλο γραφίτη που κυλά γύρω από τον εαυτό του. Το τυλιγμένο φύλλο γραφίτη μπορεί να έχει μονό, διπλό ή και πολλαπλό τοίχωμα. Ανάλογα με το τοίχωμα αυτό, έχουμε μονότοιχους νανοσωλήνες (SWNTs), διπλότοιχους νανοσωλήνες (DWNTs) και πολλαπλότοιχους νανοσωλήνες (MWNTs) αντίστοιχα. Οι διάφοροι τύποι νανοσωλήνων άνθρακα αποτελούν συχνά νανοσύνθετα σε εμπορικές εφαρμογές όπως τα απορροφητικά μηχανήματα αερίων για την αποκατάσταση του περιβάλλοντος⁶ καθώς και τα φίλτρα. Ακόμη, χρησιμοποιούνται ως μέσα υποστήριξης για διάφορους οργανικούς και ανόργανους καταλύτες.⁷ Για την σύνθεσή τους, απαιτείται εναπόθεση προδρόμων άνθρακα οι οποίοι εξατμίζονται από τον γραφίτη με laser. Μια πιο σύγχρονη τεχνική αποτελεί η CVD (τεχνική χημικής εναπόθεσης ατμών).

4

https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_003b.pdf

⁵ Khan, Ibrahim, Khalid Saeed, and Idrees Khan. "Nanoparticles: Properties, applications and toxicities." *Arabian journal of chemistry* 12.7 (2019): 908-931.

⁶ Ngoy, Jacob M., et al. "A CO₂ capture technology using multi-walled carbon nanotubes with polyaspartamide surfactant." *Energy Procedia* 63 (2014): 2230-2248.

⁷ Mabena, Letlhogonolo F., et al. "Nitrogen-doped carbon nanotubes as a metal catalyst support." *Applied Nanoscience* 1.2 (2011): 67-77.

Τα φουλερένια αποτελούν νανοϋλικά τα οποία κατασκευάζονται από σφαιρικές κοίλες δομές, όπως αλλοτροπικές μορφές άνθρακα. Εμπορικά, παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω της γενικότερης δομής τους, της ηλεκτρικής αγωγιμότητάς τους και της υψηλής τους αντοχής.⁸ Τα συγκεκριμένα νανοϋλικά διαθέτουν διευθετημένες πενταγωνικές και εξαγωνικές μονάδες άνθρακα. Τα πιο γνωστά φουλερένια αποτελούνται από C60 και C70.

Μεταλλικά Νανოსωματίδια (Metal Nanoparticles):

Τα μεταλλικά νανοςωματίδια, όπως προδίδει και το όνομά τους, κατασκευάζονται από διάφορα μέταλλα. Το συγκεκριμένο είδος νανοςωματιδίων διαθέτει συγκεκριμένες οπτικές και ηλεκτρικές ιδιότητες, λόγω του φαινομένου τοπικού συντονισμού. Έτσι, τα νανοςωματίδια αλκαλίων και ευγενών μετάλλων, όπως για παράδειγμα ο χρυσός, ο άργυρος και ο χαλκός παρουσιάζουν μια αρκετά ευρεία ζώνη απορρόφησης στο ορατό τμήμα του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος. Λόγω αυτής της ιδιότητάς τους, τα μεταλλικά νανοςωματίδια χρησιμοποιούνται συχνά στο πλαίσιο έρευνας σε τομείς όπως η βιοϊατρική και η λήψη και βελτίωση της ποιότητας των εικόνων που λαμβάνονται από ηλεκτρονικά μικροσκόπια σάρωσης. Συνήθως προς αυτή την κατεύθυνση, επιλέγεται επικάλυψη με νανοςωματίδια χρυσού.

Κεραμικά Νανοςωματίδια (Ceramics Nanoparticles):

Τα κεραμικά νανοςωματίδια είναι ανόργανα μη μεταλλικά στερεά, που συντίθενται μέσω θερμότητας και διαδοχικής ψύξης. Μπορεί να έχουν πολυκρυσταλλική, πυκνή, πορώδη ή κοίλη μορφή ή να είναι και άμορφα στη γενική περίπτωση. Αποτελούνται κυρίως από οξειδία, καρβίδια, φωσφορικά και ανθρακικά άλατα μετάλλων και μεταλλοειδών όπως ασβέστιο, τιτάνιο και πυρίτιο. Παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών λόγω μιας σειράς ευνοϊκών ιδιοτήτων που διαθέτουν, όπως η υψηλή αντοχή στη θερμότητα και η χημική τους αδράνεια. Χρησιμοποιούνται κατα κόρον ως μέσα υποστήριξης σε καταλύτες και για την φωτοαποικοδόμηση βαφών. Ωστόσο, η πιο σημαντική χρήση τους αφορά τη διαδικασία διανομής φαρμάκων ενάντια σε ασθένειες, όπως βακτηριακές λοιμώξεις, γλαύκωμα και καρκίνο.⁹

Ημιαγώγιμα Νανοςωματίδια (Semiconducting Nanoparticles):

Τα ημιαγώγιμα υλικά διαθέτουν ιδιότητες μεταξύ μετάλλων και μη μετάλλων και ως εκ τούτου χρησιμοποιούνται σε διάφορες εφαρμογές. Τα ημιαγώγιμα νανοςωματίδια διαθέτουν μεγάλος εύρος ζώνης με αποτέλεσμα οι ιδιότητές τους να μεταβάλλονται σε μεγάλο βαθμό μέσω συντονισμού. Θεωρούνται λοιπόν πολύ χρήσιμα υλικά σε

⁸ Astefanei, Alina, Oscar Núñez, and Maria Teresa Galceran. "Characterisation and determination of fullerenes: a critical review." *Analytica chimica acta* 882 (2015): 1-21.

⁹ C Thomas, Shindu, Pawan Kumar Mishra, and Sushama Talegaonkar. "Ceramic nanoparticles: fabrication methods and applications in drug delivery." *Current pharmaceutical design* 21.42 (2015): 6165-6188.

εφαρμογές όπως η φωτοκατάλυση, η φωτογραφία. Χρησιμοποιούνται μάλιστα και εμπορικά σε σύγχρονες ηλεκτρονικές συσκευές.¹⁰

Έχοντας περιγράψει την έννοια των νανοσωματιδίων και μελετήσει τις κυριότερες κατηγορίες τους, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφερθούμε στις κυρίαρχες μεθόδους και τεχνολογίες παραγωγής τους.

Τεχνολογίες παραγωγής νανοκόνεων:

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η ποικιλομορφία που παρουσιάζουν τα διάφορα είδη νανοσωματιδίων καθιστά σαφή την ανάγκη ύπαρξης πολλών εναλλακτικών μεθόδων παραγωγής. Στη διεθνή βιβλιογραφία, οι μέθοδοι αυτές χωρίζονται σε δύο κύριες κατηγορίες: την bottom-up και την top-down προσέγγιση. Καθεμία από αυτές χωρίζεται σε επιμέρους υποκατηγορίες. Παρακάτω τις μελετάμε ξεχωριστά.

Bottom-Up προσέγγιση σύνθεσης νανοκόνεων:

Στις bottom-up μεθόδους σύνθεσης νανοκόνεων εφαρμόζεται η λογική της σύνθεσης από σχετικά απλούστερες ουσίες. Ξεκινάμε δηλαδή από απλές ουσίες μέχρι να “χτίσουμε” σταδιακά τα επιθυμητά νανοσωματίδια. Παράδειγμα αυτής της μεθόδου αποτελούν οι τεχνικές καθίζησης, όπως οι sol gel και green synthesis.

Η μέθοδος sol gel αποτελεί μία από τις σημαντικότερες μεθόδους παραγωγής στερεών υλικών (και κυρίως λεπτών φιλμς και μεταλλικών οξειδίων πυριτίου και τιτανίου) από μικρά μόρια. Τα μονομερή μετατρέπονται πρώτα σε ένα κολλοειδές διάλυμα (που ονομάζεται sol) το οποίο δρα ως πρόδρομος και σταδιακά μετατρέπεται για μια ολοκληρωμένη γέλη με υγρή και στερεή φάση(που ονομάζεται gel) διακριτών σωματιδίων ή πολυμερών.

Η μέθοδος της πράσινης σύνθεσης¹¹ είναι μια σχετικά πρόσφατη μέθοδος που χαρακτηρίζεται από χαμηλή τοξικότητα, φιλικότητα προς το περιβάλλον και ασφάλεια στην ανθρώπινη υγεία σε σύγκριση με άλλες χημικές ή φυσικές μεθόδους. Τα φυτά αποτελούν την πηγή των ουσιών που απαιτούνται και χρησιμοποιούνται για την πράσινη σύνθεση νανοσωματιδίων. Η απλότητα και η διαθεσιμότητά των φυτών καθιστούν την πράσινη σύνθεση μία ιδιαίτερα επιτυχημένη επιλογή σύνθεσης νανοσωματιδίων. Σημειώνεται μάλιστα ότι τα διάφορα φυτοχημικά όπως τα φλαβονοειδή, τα αλκαλοειδή,

¹⁰ Sun, Shouheng, et al. "Monodisperse FePt nanoparticles and ferromagnetic FePt nanocrystal superlattices." science 287.5460 (2000): 1989-1992.

¹¹ Pal, Gaurav, Priya Rai, and Anjana Pandey. "Green synthesis of nanoparticles: A greener approach for a cleaner future." Green synthesis, characterization and applications of nanoparticles. Elsevier, 2019. 1-26.

τα στεροειδή και τα φαινολικά εμφανίζουν ήδη έμφυτες βιολογικές ιδιότητες οι οποίες πολλές φορές είναι επιθυμητές.

Top-Down προσέγγιση σύνθεσης νανοκόνεων:

Στις top-down μεθόδους σύνθεσης νανοκόνεων χρησιμοποιείται η αντίθετη προσέγγιση. Ξεκινάμε από ένα μεγαλύτερο μόριο, το οποίο σταδιακά αποσυντίθεται σε μικρότερες μονάδες. Στη συνέχεια αυτές οι επιμέρους μονάδες μετατρέπονται σε νανοσωματίδια. Παραδείγματα αυτής της μεθόδου είναι η άλεση (grinding), η χημική (CVD) και η φυσική (PVD) εναπόθεση ατμών καθώς και άλλες σπανιότερες τεχνικές αποσύνθεσης.

Η μέθοδος της άλεσης (grinding) βασίζεται στη χρήση κεραμικών σφαιρών που “αλέθουν” διάφορες ακατέργαστες σκόνες για συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα. Είναι προφανές ότι ο χρόνος άλεσης επηρεάζει τελικά το μέγεθος των παραγόμενων νανοσωματιδίων.¹²

Η μέθοδος CVD (χημική εναπόθεση ατμών) αποτελεί μια μέθοδο εναπόθεσης στο κενό και χρησιμοποιείται για την παραγωγή διαφόρων στερεών υλικών (κυρίως λεπτών μεμβρανών) με υψηλή επιθυμητή απόδοση. Κατά τη διαδικασία αυτή, το υπόστρωμα εκτίθεται σε έναν ή περισσότερους πτητικούς προδρόμους, οι οποίοι αντιδρούν και αποσυντίθενται στην επιφάνεια του υποστρώματος για να παράγουν την επιθυμητή εναπόθεση. Συχνά παράγονται επίσης πτητικά υποπροϊόντα, τα οποία απομακρύνονται με ροή αερίου μέσω του θαλάμου αντίδρασης.

Η μέθοδος PVD (φυσική εναπόθεση ατμών) αποτελεί και αυτή μέθοδο εναπόθεσης στο κενό και χρησιμοποιείται για την παραγωγή διαφόρων στερεών υλικών (κυρίως λεπτών μεμβρανών, λεπτών φιλμ, και επικαλύψεις σε εργαλεία κοπής) με υψηλή επιθυμητή απόδοση. Κατά τη διαδικασία αυτή, το υλικό περνά από μια συμπυκνωμένη φάση σε μια φάση ατμού και μετά επιστρέφει σε μια συμπυκνωμένη φάση λεπτής μεμβράνης. Μερικά παραδείγματα τεχνικών PVD είναι η καθοδική απόθεση τόξου (cathodic arc deposition) και η εναπόθεση ατμού δέσμης ηλεκτρονίων (electron-beam vapor deposition). Κατά την καθοδική απόθεση τόξου, χρησιμοποιείται ένα ηλεκτρικό τόξο για την εξατμισμό υλικού. Αφού εξατμιστεί, το υλικό συμπυκνώνεται σε ένα υπόστρωμα, σχηματίζοντας ένα λεπτό υμένιο. Κατά την εναπόθεση ατμού δέσμης ηλεκτρονίων, ο στόχος βομβαρδίζεται με μια δέσμη ηλεκτρονίων που εκπέμπεται από ένα φορτισμένο νήμα βολφραμίου υπό υψηλό κενό. Η δέσμη ηλεκτρονίων αναγκάζει τα άτομα στον στόχο να μετατραπούν σε αέρια φάση. Αυτά τα άτομα στη συνέχεια επιστρέφουν στη στερεά μορφή, καλύπτοντας τα πάντα στον θάλαμο κενού με ένα λεπτό στρώμα του υλικού ανόδου.

¹² Bello, Sefiu Adekunle, Johnson Olumuyiwa Agunsoye, and Suleiman Bolaji Hassan. "Synthesis of coconut shell nanoparticles via a top down approach: assessment of milling duration on the particle sizes and morphologies of coconut shell nanoparticles." *Materials Letters* 159 (2015): 514-519.

Έχοντας παρουσιάσει τις βασικότερες μεθόδους, κρίνεται σκόπιμη η οργάνωσή τους σε έναν συνοπτικό πίνακα μαζί με σπανιότερες μεθόδους που δεν αναφέρθηκαν. Μέσω του συγκεντρωτικού πίνακα που παρατίθεται στη συνέχεια είναι εφικτή η συνδυαστική μελέτη των μεθόδων και η εξαγωγή συμπερασμάτων μέσα από την σύγκρισή τους.

Φυσική και χημική εναπόθεση ατμών (Physical and chemical vapor-phase deposition)	ευέλικτη επεκτάσιμη και εύρωστη μέθοδος νανοκατασκευής για την κατασκευή νανοϋλικών, συμπεριλαμβανομένων σύνθετων νανοσυστημάτων πολλών συστατικών, ελεγχόμενη ταυτόχρονη εναπόθεση πολλών υλικών, όπως μέταλλο, κεραμικά, ημιαγωγοί, μονωτές και πολυμερή	οικονομικά ασύμφορη λόγω των δαπανηρών συστατικών κενού, της διαδικασίας υψηλής θερμοκρασίας και των τοξικών και διαβρωτικών αερίων, ιδίως στην περίπτωση εναπόθεσης χημικών ατμών	bottom-up
Μοριακή αυτοσυναρμολόγηση (Molecular self-assembly)	ακριβής μέθοδος για χρήσιμη αυτοσυναρμολόγηση μοριακών νανοπροτύπων διάστασης <20 nm	δύσκολη σχεδίαση και κατασκευή διότι δεν είναι μηχανικά κατευθυνόμενη	bottom-up
Απόθεση ατομικού στρώματος (Atomic layer deposition)	ακριβής έλεγχος του πάχους με ακρίβεια ατομικού επιπέδου (εναπόθεση ενός ατομικού στρώματος κάθε φορά), καλή “κόλληση” λόγω του σχηματισμού χημικών δεσμών στο πρώτο ατομικό στρώμα	αργή και δαπανηρή διαδικασία λόγω της εμπλοκής των συστατικών κενού, δύσκολη εναπόθεση ορισμένων μετάλλων και ορισμένων τεχνολογικά σημαντικών ημιαγωγών (Si, Ge κ.λπ.) με οικονομικά αποδοτικό τρόπο	bottom-up
Μέθοδος sol gel (Sol gel nanofabrication)	μέθοδος χαμηλού κόστους για την κατασκευή μιας ευρείας ποικιλίας νανοϋλικών συμπεριλαμβανομένων υλικών πολλών συστατικών (γυαλί, κεραμικά, φιλμ, ίνες, σύνθετα υλικά)	δύσκολα επεκτάσιμη, συνήθως δύσκολο να ελεγχθεί η σύνθεση	bottom-up

Οπτική λιθογραφία (Optical lithography)	καθιερωμένη μέθοδος κατασκευής νανοκόνεων με υψηλή απόδοση	για να συντεθούν νανοσωματίδια με υψηλή ακρίβεια απαιτούνται υπερσύγχρονες ακριβές και πολύπλοκες διαδικασίες	top-down
Λιθογραφία με δέσμη ηλεκτρονίων (E-beam lithography)	πολύ δημοφιλής και ακριβής μέθοδος κατασκευής νανοκόνεων διαστάσεων <20 nm με συγκεκριμένο σχήμα, που χρησιμοποιείται σε ερευνητικά περιβάλλοντα	ακριβή και αργή διαδικασία, δύσκολη για νανοσωματίδια <5 nm	top-down
Λιθογραφία ανιχνευτή σάρωσης (Scanning probe lithography)	υψηλής ανάλυσης χημικές, μοριακές και μηχανικές δυνατότητες νανοδιάσπασης	δαπανηρή διαδικασία, ιδιαίτερα στην περίπτωση λιθογραφίας ανιχνευτή σάρωσης με εξαιρετικά υψηλό κενό	top-down
Λιθογραφία νανο-αποτυπώματος (Nanoimprint lithography)	απλή και αποτελεσματική μέθοδος κατασκευής νανοκόνεων εξαιρετικά μικρών διαστάσεων <10 nm	δύσκολη και οικονομικά ασύμφορη για παραγωγή μεγάλης κλίμακας	top-down
Λιθογραφία μπλοκ συμπολυμερούς (Block copolymer lithography)	μέθοδος υψηλής απόδοσης, χαμηλού κόστους, κατάλληλη για πυκνές νανοδομές μεγάλης κλίμακας και διάφορα σχήματα νανοδομών, συμπεριλαμβανομένων σφαιρών και κυλίνδρων	δύσκολη κατασκευή νανοπροτύπων με μεταβλητή περιοδικότητα που απαιτείται σε πολλές λειτουργικές εφαρμογές	top-down

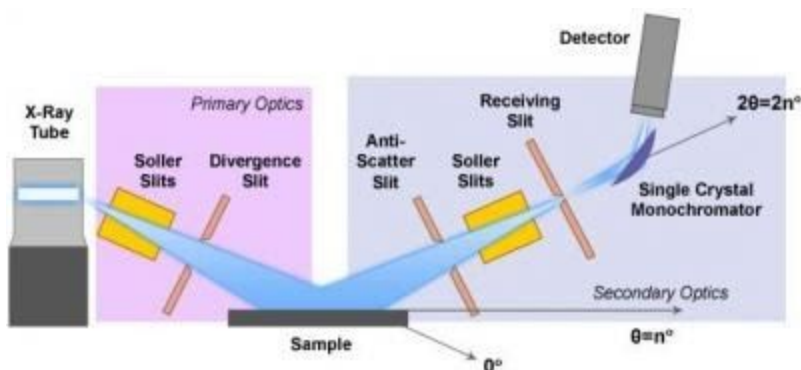
Μέθοδοι Χαρακτηρισμού Νανοσωματιδίων:

Ο χαρακτηρισμός νανοσωματιδίων ασχολείται με την μέτρηση φυσικών, χημικών και μαγνητικών ιδιοτήτων νανοϋλικών, για σκοπούς διαπίστευσης των κατασκευασμένων προϊόντων και των τοξικολογικών επιδράσεων τους. Σε αντίθεση με τα συμβατικά υλικά, τα nanoparticles (NPs) έχουν μεγάλη αναλογία επιφάνειας ως προς την μάζα. Για αυτόν τον λόγο, χαρακτηρίζονται με πληθώρα μετρικών επιπλέον του μεγέθους και της κατανομής τους. Οι σημαντικότεροι παράγοντες που θα εξετάσουμε είναι το σχήμα, η χημική και κρυσταλλική σύνθεση, η επιφάνεια και επιφανειακή δομή και το φορτίο τους.

Στην ενότητα αυτή θα παρουσιάσουμε τις πιο διαδεδομένες μεθόδους μέτρησης των νανοσωματιδίων καθώς και τον τρόπο που αυτές εφαρμόζονται στα NPs βιοϊατρικών εφαρμογών. Οι τεχνικές που ακολουθούν συνήθως χαρακτηρίζουν παραπάνω από μια παράμετρο και για αυτό παρουσιάζονται σύμφωνα με την αρχή λειτουργίας τους.

X-ray Βασισμένες Μέθοδοι Χαρακτηρισμού:

Η X-ray Diffraction (XRD) είναι η πιο συνήθης μέθοδος χαρακτηρισμού και μπορεί να παρέχει πληροφορία σχετικά με την κρυσταλλική δομή, την φάση, τις πλεγματικές παραμέτρους και το μέγεθος των σωματιδίων. Η μέθοδος εφαρμόζεται σε δείγματα σε μορφή σκόνης και οδηγεί σε στατιστικά ενδεικτικά, volume-corrected αποτελέσματα. Κατά την διαδικασία της μέτρησης, σκληρές, μονοχρωματικές ακτίνες X βάλλονται, ανακλώνται και στην συνέχεια μετρώνται από δέκτη υπό διάφορες γωνίες. Με μέτρηση της έντασης ανακλώμενης δέσμης συναρτήσει της γωνίας βολής δημιουργείται χαρακτηριστικό γωνιόγραμμα που προσδιορίζει μοναδικά την σύνθεση των σωματιδίων. Ταυτόχρονα, με συνδυασμό και άλλων μεθόδων, παρέχεται πληροφορία σχετικά με τις πλεγματικές παραμέτρους και το μέγεθος των σωματιδίων.¹³

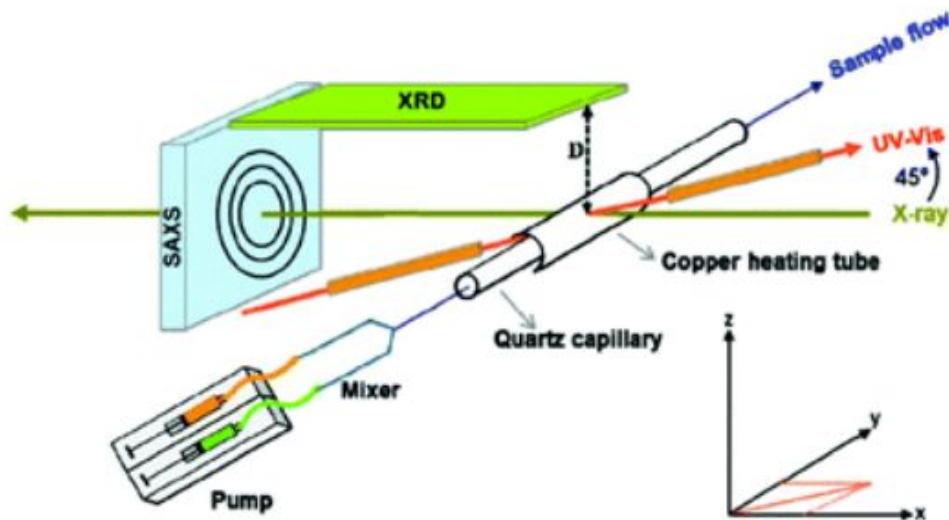


Σχήμα 2: Διάταξη μέτρησης XRD σε δοκίμιο.

¹³ S. Mourdikoudis, R. Pallares and N. Thanh, "Characterization techniques for nanoparticles: comparison and complementarity upon studying nanoparticle properties", Nanoscale, vol. 10, no. 27, pp. 12871-12934, 2018. Available: 10.1039/c8nr02278j.

Σημαντική στην εφαρμογή της μεθόδου είναι η ανάγκη σύγκρισης του παραγόμενου σπεκτρογράμματος με αυτά γνωστών reference materials. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει το υλικό να είναι “καθαρό” και με ελάχιστες προσμίξεις. Επιπλέον περιορισμός της μεθόδου είναι ότι δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε άμορφα υλικά και οι XRD peaks γίνονται δυσδιάκριτες για σωματίδια μικρότερα των 3nm. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι για πολύ μεγάλα σωματίδια (μεγαλύτερα των 50 nm) οι ακτίνες X δεν μπορούν να διακρίνουν μεταξύ μοναδικού σωματιδίου με 2 κρυσταλλικά τοιχώματα, ή 2 διαφορετικών μονοκρυσταλλικών σωματιδίων. Για αυτόν τον λόγο ο χαρακτηρισμός μεγέθους μεγαλύτερων NPs γίνεται συνήθως με TEM.

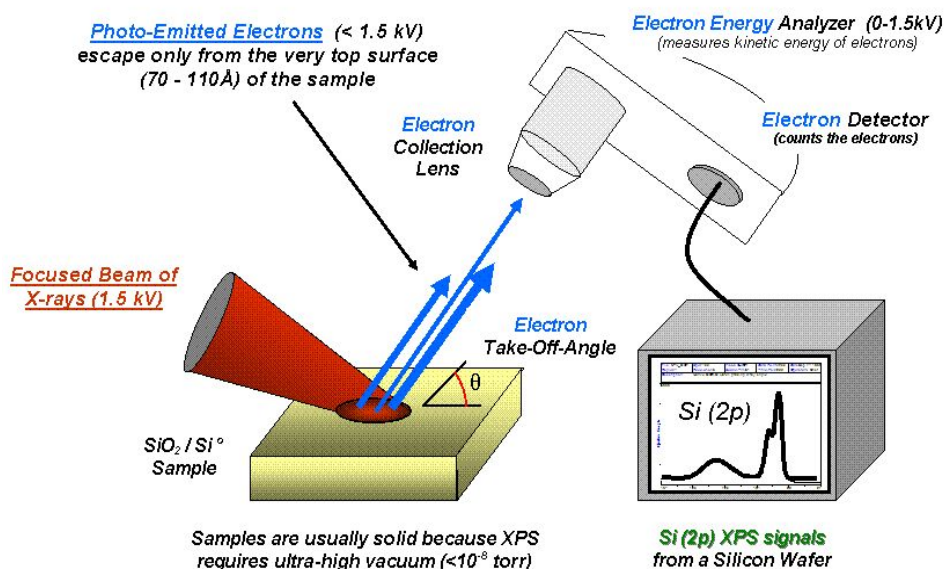
Η οικογένεια X-ray Absorption Spectroscopy (XAS) συμπεριλαμβάνει μεθόδους όπως Extended X-ray Absorption Fine Structure (EXAFS) και X-ray Absorption Near Edge Structure (XANES ή NEXAFS). Η λειτουργία των μεθόδων βασίζεται στην μέτρηση του συντελεστή απορρόφησης μονοχρωματικών ακτίνων X συναρτήσει της ενέργειας δέσμης και με αυτόν τον τρόπο γίνεται προσδιορισμός της σύνθεσης του δοκιμίου. Πολύ συχνά βρίσκουν εφαρμογή και στον χαρακτηρισμό δοκιμίων άμορφων υλικών, παράλληλα με άλλες μορφές σπεκτροσκοπίας που ακολουθούν. Με χρήση του XANES είναι επιπλέον δυνατόν να αναγνωρίσουμε την πυκνότητα ενεργειακών σταθμών του υλικού με μέτρηση της ενέργειας διέγερσης ηλεκτρονίου καθώς επίσης και το oxidation state της επιφάνειας του σωματιδίου.



Σχήμα 3: Συνδυαστική διάταξη μέτρησης, με τεχνικές XRD, SAXS και UV-Vis, για χαρακτηρισμό σωματιδίων.

Οι τεχνικές XAS ενδείκνυνται για την ανάλυση της ατομικής δομής και των ηλεκτρονικών ιδιοτήτων του δείγματος ενώ επιπλέον μπορούν να χρησιμοποιηθούν για χαρακτηρισμό μεγέθους, σχήματος και κρυσταλλικού προσανατολισμού για NPs έως 5 nm.¹⁴ Αναφέρουμε ότι ο χαρακτηρισμός μεγέθους με XAS είναι φυσικά πιο στατιστικά ενδεικτικός από την χρήση TEM αφού εξετάζεται μαγελύτερο, πιο σημαντικό δείγμα του υλικού. Παρ' όλα αυτά, είναι μεθοδοι "χαμηλής ευκρίνειας" οπότε συχνά χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με XRD ή electron diffraction τεχνικές.

Τέλος, αναφέρουμε την X-ray Photoelectron Spectroscopy (XPS) που είναι διαδεδομένη τεχνική για επιφανειακή χημική ανάλυση, εφαρμοζόμενη και στα NPs. Σε αντίθεση με τις προηγούμενες τεχνικές absorption spectroscopy, η XPS εκμεταλλεύεται το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο και μετρά τον αριθμό και την ενέργεια ηλεκτρονίων που εκπέμπονται από την επιφάνεια του δοκιμίου κατά των βομβαρδισμό με ακτίνες X. Με αυτόν τον τρόπο, εξάγουμε αποτελέσματα για την σύνθεση, την ηλεκτρονική δομή και επίσης και την κατάσταση οξείδωσης των σωματιδίων.¹⁵ Σημαντικό πλεονέκτημα της τεχνικής είναι ο χαρακτηρισμός της ατομικής δομής και της μορφής των δεσμών, δίνοντας έτσι μια πιο πλήρη εικόνα για ατέλειες στην παραγωγή των NPs. Η τεχνική είναι χρήσιμη για τον χαρακτηρισμό των σωματιδίων χωρίς την πρόκληση φθοράς στο δοκίμιο, απαιτεί όμως προσοχή στην προετοιμασία του δοκιμίου (στερεά φάση, χωρίς προσμίξεις) και στην ερμηνεία των δεδομένων.



Σχήμα 4: Χαρακτηριστική διάταξη XPS. Απεικονίζεται η εφαρμογή σε wafer πυριτίου.

¹⁴ B. Ingham, "X-ray scattering characterisation of nanoparticles", Crystallography Reviews, vol. 21, no. 4, pp. 229-303, 2015. Available: 10.1080/0889311x.2015.1024114.

¹⁵ S. Mourdikoudis, R. Pallares and N. Thanh, "Characterization techniques for nanoparticles: comparison and complementarity upon studying nanoparticle properties", Nanoscale, vol. 10, no. 27, pp. 12871-12934, 2018. Available: 10.1039/c8nr02278j

Επιπρόσθετες Μέθοδοι Χαρακτηρισμού Δομής και Σύνθεσης:

Στην παρούσα ενότητα θα εξετάσουμε διάφορες συμπληρωματικές τεχνικές χαρακτηρισμού δομής, σύνθεσης και μεγέθους NPs. Πιο διαδεδομένες είναι οι τεχνικές Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) και Ultraviolet-Visible (UV-vis) Spectroscopy. Όμοια με την προαναφερθείσα XAS, οι δύο αυτές τεχνικές σπεκτροσκοπίας μετρούν την απορρόφηση διαφορετικών ευρών φωτός για την εξαγωγή αποτελεσμάτων. Η λειτουργία και των δυο μεθόδων βασίζεται στην διαφορετική απορρόφηση ενέργειας από bonding και non-bonding ηλεκτρόνια.¹⁶

Πρώτα, η FTIR μετρά την απορρόφηση πολυχρωματικών, υπέρυθρων ακτινοβολιών στην περιοχή των 4000 - 400 cm^{-1} . Το εύρος συχνοτήτων των ακτινοβολιών που απορροφούνται συναρτήσει της γωνίας προσβολής, (ονομάζεται interferogram) επιδέχεται στη συνέχεια υπολογιστική επεξεργασία. Τελικά, χαρακτηρίζει μοναδικά τους δεσμούς μορίων και αρα περιέχει πληροφορία για την μοριακή δομή του δοκιμίου. Η ίδια τεχνική μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διακρίβωση της οργανικής μεμβράνης επικάλυψης σε υπερπαραμαγνητικά νανοσωματίδια φερριτών, ώστε να αποκτήσουν υψηλή υδατοδιαλυτότητα.¹⁷ Αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό της μεθόδου είναι το πλεόνακτο multiplex ή Fellgett, το οποίο προβλέπει αυξημένο signal to noise ratio (SNR) στη μέθοδο λόγω της πληθώρας συχνοτικού περιεχομένου της βαλλόμενης ακτινοβολίας. Αυτό οφείλεται στο ότι ο θόρυβος στο αποτέλεσμα οφείλεται περισσότερο στον θόρυβο μετρησης αντί του θορύβου βολής. Σε πρακτική εφαρμογή, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ταχύτερες μετρήσεις, υψηλότερης ακρίβειας.¹⁸

Όμοια, η μέθοδος UV-vis χρησιμοποιεί ακτινοβολία στο φάσμα ultraviolet - visible. Είναι μέθοδος ιδιαίτερου χαμηλού κόστους που επιτρέπει χαρακτηρισμό μεγέθους, σχήματος και agglomeration state των σωματιδίων.

Ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική για τον χαρακτηρισμό της επιφάνειας των νανοδομών είναι η μέθοδος Brunauer-Emmett-Teller (BET). Βασισμένη στην ομώνυμη θεωρία, μετράει τον ρυθμό απορρόφησης αερίων από την επιφάνεια του υλικού για δεδομένη θερμοκρασία αντιδραστηρίου. Με τον τρόπο αυτό δημιουργεί μια καλή προσέγγιση της συνολικής επιφάνειας του δοκιμίου, με ιδιαίτερα χαμηλό κόστος.

¹⁶ A. Mehta, "Ultraviolet-Visible (UV-Vis) Spectroscopy | Analytical Chemistry | PharmaXChange.info", PharmaXChange.info, 2020. [Online]. Available:

<https://pharmaxchange.info/2011/12/ultraviolet-visible-uv-vis-spectroscopy-principle/>.

¹⁷ Sabale, S., Jadhav, V., Khot, V. et al. " Superparamagnetic MFe₂O₄ (M = Ni, Co, Zn, Mn) nanoparticles: synthesis, characterization, induction heating and cell viability studies for cancer hyperthermia applications." J Mater Sci: Mater Med 26, 127 (2015). <https://doi.org/10.1007/s10856-015-5466-7>

¹⁸ Paschotta, "Fourier Transform Spectroscopy", Rp-photonics.com, 2020. [Online]. Available: https://www.rp-photonics.com/fourier_transform_spectroscopy.html.

Η τεχνική αυτή έχει χρησιμοποιηθεί επίσης, σε συνδυασμό με FTIR και TEM, για την εύρεση σχηματισμών συσσωμάτων (agglomeration states) στο δοκίμιο, επιτρέποντας έτσι την διαπίστευση μεγέθους και σχήματος των NPs.¹⁹

Μέθοδοι Χαρακτηρισμού Μαγνητικών Νανοδομών:

Μέχρι τώρα έχουμε αναφερθεί στις πιο συχνές εργαστηριακές μεθόδους χαρακτηρισμού των φυσικών και χημικών ιδιοτήτων των νανοσωματιδίων. Πολλές φορές όμως είναι σκόπιμο να γνωρίζουμε και την μαγνητική συμπεριφορά του δοκιμίου, ειδικά αφού τα μαγνητικά νανοσωματίδια έχουν συχνή εφαρμογή σε ιατρικά προβλήματα αναγνώρισης και αντιμετώπισης καρκινικών δομών στον άνθρωπο. Σε αυτήν την ενότητα, θα εξετάσουμε τις πιο τρόπους προσδιορισμού των μαγνητικών αυτών ιδιοτήτων.

Τα νανοσωματίδια ειδικά μπορούν να παρουσιάσουν πολύ διαφορετικές μαγνητικές ιδιότητες από τα bulk υλικά λόγω του μικρού μεγέθους τους και της ευαισθησίας στις τοπικές συνθήκες. Όσο μειώνεται το μέγεθος ενός υλικού, γίνεται σταδιακά η μετάβαση από multi-domain, σε single-domain, σε υπερπαραμαγνητικό (superparamagnetic).

Η Superconducting Quantum Interface Device Magnetometry (SQUID) είναι μέθοδος μαγνητομετρίας με διακριτική ικανότητα στην τάξη των fT. Με τον τρόπο αυτό μπορεί να παρατηρηθεί ο μαγνητικός κορεσμός και η μαγνητική διαφυγή των σωματιδίων. Τελευταίες εξελίξεις της μεθόδου επιτρέπουν quartz probe σε τάξεις νανομέτρων (nanoSQUID) βελτιώνοντας σημαντικά την ακρίβεια του εργαλείου. Η μέθοδος φαίνεται να είναι πολλά υποσχόμενη για την υλοποίηση magnetic imaging σε κλίμακα νανομέτρων.²⁰ Η επιφάνεια του SQUID είναι σημαντική για την παραγωγή ικανοποιητικών αποτελεσμάτων και γενικά θα έπρεπε να είναι συγκρίσιμη με το μέγεθος των NPs.

¹⁹ J. Phys. Chem. B 2005, 109, 9, 3879–3885

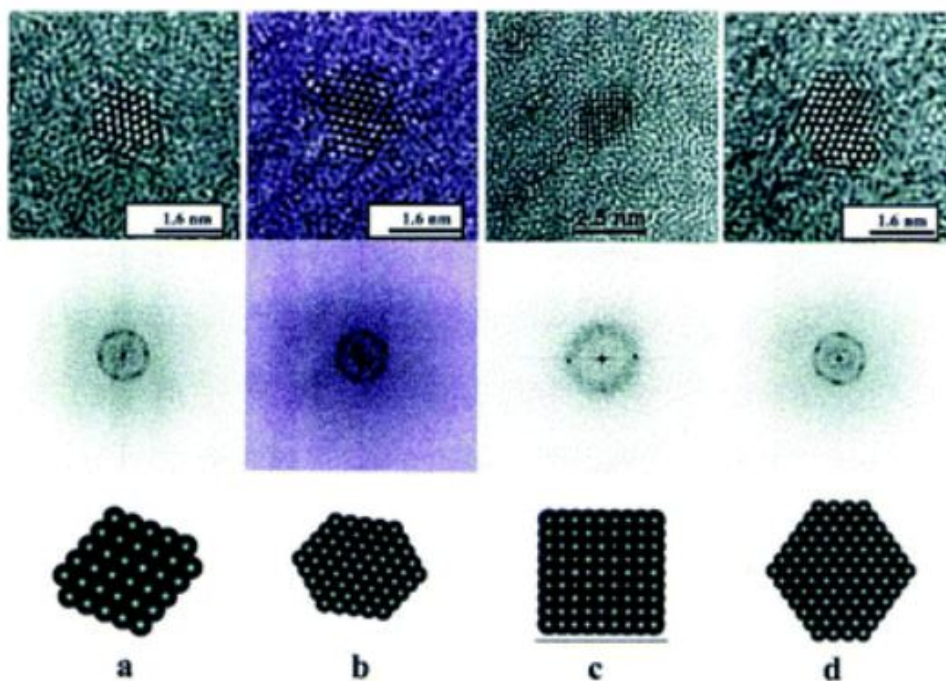
Publication Date: February 11, 2005, <https://doi.org/10.1021/jp045402y>

²⁰ R. Russo et al., "Magnetic Nanoparticle Characterization Using Nano-SQUID based on Niobium Dayem Bridges", Physics Procedia, vol. 36, pp. 293-299, 2012. Available: 10.1016/j.phpro.2012.06.162

Τεχνικές Μικροσκοπίας Νανοσωματιδίων:

Οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες και διαθέσιμες τεχνικές χαρακτηρισμού είναι οι τεχνικές μικροσκοπίας. Μας δίνουν την δυνατότητα να αποκτήσουμε εικόνα για την κατανομή, το μέγεθος και το σχήμα των σωματιδίων και αποτελούν απαραίτητο βήμα για την διαπίστευση. Φυσικά, η κλίμακα νανομέτρων είναι απαγορευτική για την χρήση μικροσκοπίων φωτός, λόγω του μεγάλου μήκους κύματος και κατά συνέπεια της μειωμένης διακριτικής ικανότητας του probe.

Η Transmission Electron Microscopy (TEM) εκμεταλλεύεται την αλληλεπίδραση ομοιόρφης δέσμης ηλεκτρονίων (ενέργειας 60 έως 150 keV) με λεπτή φλούδα του δοκιμίου. Ένα μέρος της δέσμης ανακλάται από την επιφάνεια του δοκιμίου, το μεγαλύτερο τμήμα της όμως απορροφάται και διαπερνά το δοκίμιο, προς τον δέκτη. Τα ηλεκτρόνια που εκπέμπονται συλλέγονται και δημιουργούν εικόνα για την μορφή των νανοσωματιδίων. Το μέγεθος και η μορφολογία των NPs διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις φυσικές, οπτικές, μαγνητικές και ηλεκτρικές ιδιότητες τους, καθώς και στον τρόπο αλληλεπίδρασης τους με βιολογικά συστήματα. Η μέθοδος TEM είναι ο πιο διαδεδομένος τρόπος ανάλυσης μεγέθους και σχήματος αφού προβάλλει απευθείας εικόνες του δείγματος και ακριβή εκτίμηση της ομοιογένειας του δείγματος. Επιπλέον, είναι καλός τρόπος εκτίμησης της ενδο-σωματιδιακής απόστασης, δίνοντας έτσι εικόνα για φαινόμενα σχηματισμού συσσωματωμάτων που είναι σημαντικά σε εφαρμογές βιοϊατρικής.



Σχήμα 7: HRTEM Απεικόνιση Σωματιδίων Pd FCC δομής, κατά μήκος διαφορετικών κρυσταλλικών διευθύνσεων.

Παρ' όλα αυτά, η μέθοδος έχει περιορισμούς, αφού φυσικά μπορεί να απεικονίσει περιορισμένο αριθμό σωματιδίων είναι δύσκολη η εκτίμηση σημαντικού, στατιστικού δείγματος. Επίσης, υπάρχει ο κίνδυνος εσφαλμένης ερμηνείας της εικόνας, λόγω του προσανατολισμού του δοκιμίου. Για τον λόγο αυτό είναι σημαντική η διαδικασία προετοιμασίας του δοκιμίου προς την αποφυγή αλλοίωσης του δείγματος και επίσης η χρήση άλλων μεθόδων σπεκτροσκοπίας για την καλύτερη ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Η βασική μέθοδος λειτουργίας του TEM έχει επιπλέον επεκταθεί με διάφορους τρόπους ώστε να εξυπηρετεί τις ιδιαίτερες ανάγκες απεικόνισης νανοσωματιδίων σε κολλοειδή διαλύματα. Για την απόκτηση εικόνων υψηλότερης ευκρίνειας εντός των κρυσταλλικών δομών σωματιδίων μπορεί να γίνει χρήση High Resolution TEM (HRTEM), μεθόδου απεικόνισης που χρησιμοποιεί και τα ανακλώμενα από το δοκίμιο ηλεκτρόνια για την παραγωγή αποτελεσμάτων αυξημένης ευκρίνειας. Η τεχνική αυτή, που ονομάζεται phase-contrast imaging, έχει την ικανότητα αναγνώρισης σειράς ατόμων μέσα σε κρυσταλλική δομή, οπότε χρησιμοποιείται συχνά για την εξέταση μεμονωμένων σωματιδίων. Πιο ευρεία της εφαρμογή είναι ο χαρακτηρισμός ατελειών της εσωτερικής κρυσταλλικής δομής NPs.

Επιπλέον ενδιαφέρουσα εφαρμογή της ίδια βασικής λειτουργίας του TEM είναι η Liquid Cell TEM (Liquid-TEM) πο επιτρέπει την παρατήρηση των δειγμάτων σε υγρή φάση. Σε αντίθεση με την παραδοσιακή απεικόνιση TEM, το δοκίμιο δεν χρειάζεται να βρίσκεται πλέον σε στερεά φάση. Με την χρήση της τεχνικής αυτής μπορούν πλέον να παρατηρηθούν ως δυναμικά συστήματα με υγρή και στερεά τμήματα τα οποία αναπαριστούν με μεγαλύτερη ακρίβεια τους βιολογικούς χώρος που αυτά στοχεύουν.²¹ Η καλύτερη απεικόνιση συστημάτων νανοσωματιδίων σε Brownian κίνηση ή κατά την διαδικασία σχηματισμού συσσωμάτων ανοίγει τον δρόμο προς τον σχεδιασμό πιο πολύπλοκων βιοϊατρικών εφαρμογών, και την διαπίστευση των σωματιδίων που θα χρησιμοποιηθούν για αυτές.

Έχοντας περιγράψει τις διάφορες μεθόδους παραγωγής και χαρακτηρισμού νανοσωματιδίων, εστιάζουμε πλέον την προσοχή μας στις σημαντικές πρακτικές εφαρμογές τους, ιδίως στον κλάδο της βιοϊατρικής μηχανικής.

²¹ ACS Nano 2011, 5, 11, 8466–8470, November 22, 2011, <https://doi.org/10.1021/nn204118p>

Εφαρμογές νανοσωματιδίων στην βιοϊατρική τεχνολογία:

Τα νανοσωματίδια χρησιμοποιούνται σε πολλούς διαφορετικούς τομείς, όπως είναι οι τεχνικές συσκευασίας, η θεραπευτική ιατρική, η φαρμακευτική, ο ρουχισμός, τα τρόφιμα, η ενεργειακή έρευνα, οι περιβαλλοντικές εφαρμογές και άλλα. Όσον αφορά τη βιοϊατρική τεχνολογία, οι εφαρμογές των νανοσωματιδίων περιλαμβάνουν τα εξής:

Φαρμακευτική ιατρική (στοχευμένη παροχή φαρμάκων):

Οι νανικού μεγέθους δομές είναι μικρότερες από τα ανθρώπινα κύτταρα (περίπου 10.000 nm σε διάμετρο) και παρομοίου μεγέθους με βιομόρια όπως τα ένζυμα και οι πρωτεΐνες. Λόγω του μικρού μεγέθους τους, τα νανοσωματίδια μπορούν να διεισδύσουν στο φράγμα αίματος-εγκεφάλου, που είναι αδιαπέραστο από τους περισσότερους θεραπευτικούς και απεικονιστικούς παράγοντες, καθώς και να παραμένουν στην κυκλοφορία του αίματος για μεγαλύτερη διάρκεια, σε σύγκριση με τα μικροσωματίδια και άλλα παραδοσιακά συστήματα χορήγησης φαρμάκων. Ακόμη, τα συστήματα παροχής φαρμάκου νανοκλίμακας έχουν την ικανότητα να διασχίζουν κυτταρικές μεμβράνες και να απελευθερώνονται σε ειδικά οργάνδια εντός του κυττάρου.

Επιπλέον, τα νανοσωματίδια έχουν μεγαλύτερη αναλογία εμβαδού επιφάνειας προς όγκο από τα απλά σωματίδια. Αυτό σημαίνει ότι στα νανοσωματίδια εκτίθεται μεγαλύτερη επιφάνεια, το οποίο οδηγεί σε ταχύτερη διάλυση, μεγαλύτερη βιο-διαθεσιμότητα, μικρότερη απαιτούμενη δόση φαρμάκου,²² μικρότερη τοξικότητα, λιγότερες παρενέργειες και μεγαλύτερη συμμόρφωση του ασθενή.²³

Τα νανοσωματίδια έχουν την ικανότητα να ενθυλακώνουν μέσα τους τα αδιάλυτα στο νερό φάρμακα και να τα προστατεύουν από την υδρόλυση και την ενζυμική αποικοδόμηση στο γαστρεντερικό σωλήνα. Μέσω χημικών τροποποιήσεων, οι ιδιότητες των νανοσωματιδίων μπορούν να μεταβληθούν και, συνεπώς, η απελευθέρωση του φαρμάκου μπορεί να ελέγχεται, κάτι το οποίο αποτελεί ιδιαίτερα χρήσιμη ιατρική δυνατότητα.

Η φαρμακευτική στόχευση που επιτυγχάνεται με τα νανοσωματίδια είναι πολύ χρήσιμη, για παράδειγμα, στη χημειοθεραπεία καθώς επιτρέπει την καταπολέμηση του καρκίνου σε κυτταρικό επίπεδο. Για τη χορήγηση φαρμάκων χρησιμοποιούνται κυρίως λιποσώματα, δενδριμερή και πολυμερικά μικκύλια.²⁴

²² <http://theory.materials.uoc.gr/courses/een/projects2016>

²³ F. Alexis, E. Pridgen, L.K. Molnar, O.C. Farokhzad
Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles
Mol. Pharm., 5 (2008), pp. 505-515, 10.1021/mp800051m

²⁴ <http://theory.materials.uoc.gr/courses/een/projects2016>

Μεταξύ των διαφορετικών προσεγγίσεων, το πολυαιθυλενοξείδιο (PEO) και το πολυγαλακτικό οξύ (PLA) αποτελούν ένα πολύ ελπιδοφόρο σύστημα για την ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκων.²⁵

Διαγνωστική ιατρική (βιοαισθητήρες και μοριακή απεικόνιση):

Πολλά διαγνωστικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται στη σύγχρονη ιατρική έχουν ως κύρια χαρακτηριστικά το μικρό μέγεθος, τη μικρή ποσότητα δείγματος που απαιτείται και τη παροχή ακριβών βιολογικών δεδομένων μέσω μίας απλής μέτρησης. Υπάρχουν δύο μεγάλες κατηγορίες νανοδομών που αφορούν τη διαγνωστική ιατρική και αξιοποιούν τις οπτικές ιδιότητες των νανοσωματιδίων: οι βιοαισθητήρες και οι συσκευές μοριακής απεικόνισης.

Οι βιοαισθητήρες είναι συσκευές ανάλυσης οι οποίες μετατρέπουν μία βιολογική αντίδραση σε ανιχνεύσιμο σήμα. Ένα παράδειγμα χρήσης νανοσωματιδίων σε βιοαισθητήρες αφορά τον προσδιορισμό ενός τύπου του ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV).²⁶ Οι ερευνητές βασίστηκαν σε νανοσωματίδια υττερβίου και ερβίου, στα οποία λαμβάνει χώρα απορρόφηση δύο ή περισσοτέρων φωτονίων χαμηλής ενέργειας που συνδυάζονται προκειμένου να εκπέμπουν ένα φωτόνιο μεγαλύτερης ενέργειας. Η μέθοδος αυτή της ερευνητικής ομάδας χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση μορίων DNA και υβριδίων τα οποία είχαν επισημανθεί με σωματίδια μεγέθους 400 νανομέτρων. Αυτά τα σωματίδια εκπέμπουν ορατό φως μετά από διέγερση με υπέρυθρη ακτινοβολία σε μία διαδικασία που ονομάζεται up-conversion.

Μια δεύτερη σχετική εφαρμογή αφορούσε την ανάπτυξη ενός αισθητήρα DNA για την ανίχνευση του ιού της ηπατίτιδας C και του γονιδίου PSA (Ειδικό γονίδιο για τον καρκίνο του προστάτη - Prostate Specific Antigen). Ο συγκεκριμένος αισθητήρας πέτυχε τη βελτίωση της ανιχνευσιμότητας κατά 8 φορές, σε σχέση με προηγούμενες μεθόδους. Ως ιχνηθέτες χρησιμοποιήθηκαν νανοσωματίδια χρυσού διαμέτρου 40 νανομέτρων τα οποία έχουν ένα χαρακτηριστικό έντονο ερυθρό χρώμα, ενώ η επιφάνειά τους έχει ενεργοποιηθεί με ένα ολιγονουκλεοτίδιο. Η ανίχνευση πραγματοποιείται καθώς μία ερυθρά ζώνη σχηματίζεται στη θέση δοκιμασίας του αισθητήρα όταν τα νανοσωματίδια Au δεσμεύονται στη θέση αυτή.²⁷

Η μοριακή απεικόνιση βοηθάει στην διάγνωση της εκδήλωσης μίας ασθένειας σε μοριακό επίπεδο, πριν ακόμη από την εκδήλωση των κλινικών συμπτωμάτων της. Ένα

²⁵ Calvo, Pilar, José L. Vila-Jato, and Mari´a J. Alonso. "Evaluation of cationic polymer-coated nanocapsules as ocular drug carriers." *International Journal of Pharmaceutics* 153.1 (1997): 41-50.

²⁶ Corstjens, Paul, et al. "Use of up-converting phosphor reporters in lateral-flow assays to detect specific nucleic acid sequences: a rapid, sensitive DNA test to identify human papillomavirus type 16 infection." (2001): 1885-1893.

²⁷ <https://nemertes.lis.upatras.gr/jspui/bitstream/10889/10450/1/151229%20Master%20Andreas%20Giannakopoulos%20t2%20%281%29>

απεικονιστικό μόριο το οποίο είναι συνδεδεμένο σε ένα νανοσωματίδιο μπορεί να λειτουργήσει ώστε να στοχεύσει κάποια αισθητήρια όργανα ή συνδέτες ειδικά για κάθε ασθένεια. Από τη στιγμή που αυτά τα νανοσωματίδια επισημαίνουν μόνο τους κατεστραμμένους ιστούς, πραγματοποιείται διάκριση μεταξύ των υγιών και των κατεστραμμένων ιστών και έτσι η διάγνωση είναι εφικτή πριν την εκδήλωση των συμπτωμάτων.²⁸

Αξίζει να γίνει ιδιαίτερη αναφορά στις προσπάθειες διάγνωσης του καρκίνου με χρήση νανοσωματιδίων. Συγκεκριμένα, τα νανοσωματίδια του οξειδίου του σιδήρου (iron oxide) χρησιμοποιούνται πλέον στην ιατρική πράξη και αποτελούν χρήσιμα εργαλεία για την απεικόνιση του καρκίνου. Η χρησιμότητά τους έγκειται στο γεγονός ότι έχουν κατασκευαστεί στη «νανο»-κλίμακα με ένα συγκεκριμένο επίστρωμα, ώστε να δεσμεύονται ιδιαίτερα καλά στους όγκους. Οι μαγνητικές τους ιδιότητες τα κάνουν κατάλληλα μέσα απεικόνισης στις μαγνητικές τομογραφίες (MRI-scans) ενώ το μέγεθος και η συγκέντρωσή τους στον όγκο επιτρέπουν πολύ υψηλή ανάλυση και ακριβή χαρτογράφηση της πάσχουσας περιοχής.²⁹

Γενικότερα, οι καρκινικοί βιοδείκτες (cancer biomarkers) είναι βιομόρια που παράγονται από τα καρκινικά κύτταρα, διασπείρονται στην κυκλοφορία και χρησιμοποιούνται συνήθως για την ανίχνευση του καρκίνου. Ωστόσο παράγονται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις που είναι δύσκολο να ανιχνευτούν αποτελεσματικά στα αρχικά στάδια του καρκίνου. Επομένως, η στοχευμένη χορήγηση ειδικών νανοσωματιδίων στον όγκο μπορεί να προκαλέσει μια τοπική αλληλεπίδραση με τα καρκινικά κύτταρα και να τα αναγκάσει για να αυξήσουν σημαντικά την παραγωγή αυτών των βιοδεικτών. Με αυτόν τον τρόπο, η ανίχνευση των βιοδεικτών γίνεται πολύ ευκολότερη και μπορεί να παρέχει μια πιο έγκαιρη διάγνωση στους γιατρούς από ότι οι βιοψίες.³⁰

Θεραπευτική ιατρική:

Τα νανοσωματίδια χρυσού μετατρέπουν αποτελεσματικά το ισχυρό απορροφούμενο φως σε τοπική θερμότητα, κάτι το οποίο που μπορεί να αξιοποιηθεί για την επιλεκτική φωτοδυναμική θεραπεία.

Πιο συγκεκριμένα, η φωτοδυναμική θεραπεία καρκίνου βασίζεται στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων από ατομικό οξυγόνο που παράγεται με λέιζερ. Προηγείται η χορήγηση μιας ειδικής βαφής, η οποία έχει την ιδιότητα να παράγει ατομικό οξυγόνο και

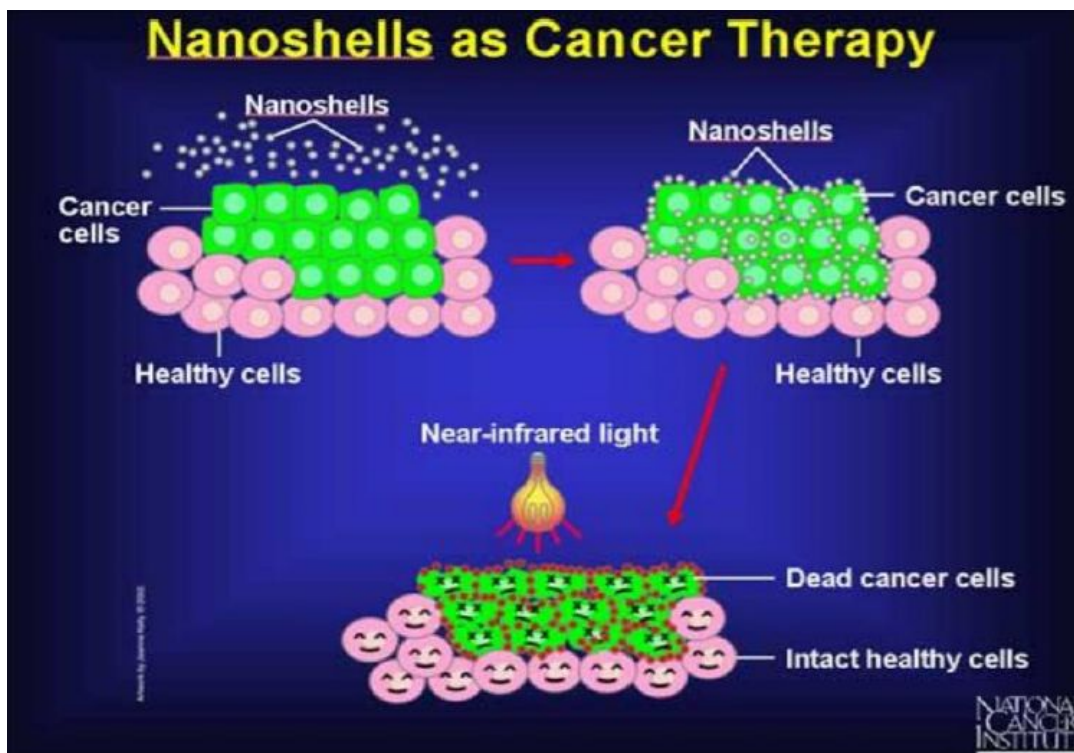
²⁸ <http://ikee.lib.auth.gr/record/281518/files/%CE%94%CE%99%CE%A0%CE%9B%CE%A9%CE%9C%CE%91%CE%A4%CE%99%CE%9A%CE%97.pdf>

²⁹ Nanoparticles for Cancer Diagnosis and Therapy. Andrew Z. Wang, Frank X. Gu, Omid C. Farokhzad, Springer Science+Business Media, LLC 2009 ISBN: 978-0-387-78607-0

³⁰ http://theory.materials.uoc.gr/courses/een/projects2018/baltzaki_tumors

να απορροφάται από τα καρκινικά κύτταρα σε μεγαλύτερες ποσότητες σε σύγκριση με έναν υγιή ιστό. Ως εκ τούτου, μόνο τα καρκινικά κύτταρα απορροφούν τη βαφή και στη συνέχεια εκτίθενται σε ακτινοβολία λείζερ.

Δυστυχώς, τα υπόλοιπα μόρια βαφής μεταναστεύουν στο δέρμα και τα μάτια και κάνουν τον ασθενή πολύ ευαίσθητο στην έκθεση της ημέρας. Για να αποφευχθεί αυτή η παρενέργεια, η υδρόφοβη εκδοχή του μορίου βαφής εσωκλείεται μέσα σε ένα πορώδες νανοσωματίδιο. Η βαφή παραμένει παγιδευμένη μέσα στο νανοσωματίδιο και έτσι δεν εξαπλώνεται στα άλλα μέρη του σώματος. Ταυτόχρονα, η ικανότητα παραγωγής οξυγόνου δεν επηρεάζεται, αφού το μέγεθος των πόρων (περίπου 1 nm) επιτρέπει ελεύθερα στο οξυγόνο να διαχέεται.³¹ Εκτός αυτού, η αντικαρκινική ιδιότητα των πολυυδροξυλιωμένων νανοσωματιδίων χρησιμοποιείται για την αναστολή της ανάπτυξης όγκων, ενώ ταυτόχρονα εμφανίζουν μικρότερη τοξικότητα. Τέλος, οι νανοκόνοι χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο σε επιδέσμους πληγών, καθετήρες και διάφορα ιατρικά προϊόντα που συναντάμε στα νοικοκυριά, λόγω της αντιμικροβιακής τους ικανότητας.³²



Σχήμα 8: Εφαρμογή νανοσωματιδίων στην επιλεκτική φωτοδυναμική θεραπεία του καρκίνου.

³¹ <https://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-3155-2-3>

³² <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535217300990#b0025>

Επούλωση ιστών:

Η φυσική επιφάνεια των οστών συχνά περιέχει χαρακτηριστικά που απέχουν περίπου 100 nm. Εάν η επιφάνεια ενός τεχνητού οστού που εμφυτεύεται ήταν λεία, ο οργανισμός θα προσπαθούσε να το απορρίψει. Αποδείχθηκε ότι δημιουργώντας χαρακτηριστικά νανομεγέθους στην επιφάνεια της πρόσθεσης του ισχίου ή του γόνατος, κάποιος θα μπορούσε να μειώσει τις πιθανότητες απόρριψης καθώς και να διεγείρει την παραγωγή οστεοβλαστών, δηλαδή των κυττάρων που είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη της μήτρας των οστών.

Αποδείχθηκε ότι η χρήση μιας βιομιμητικής προσέγγισης - μια αργή ανάπτυξη της νανοδομημένης μεμβράνης απατίτη από το προσομοιωμένο σωματικό υγρό - είχε ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό ενός έντονα προσκολλημένου, ομοιόμορφου νανοπορώδους στρώματος. Το στρώμα επιλέχθηκε να κατασκευαστεί από κρυσταλλίτες 60 nm.

Παρομοίως, για την επούλωση των ανθρώπινων δοντιών έχει παρασκευαστεί ένα τεχνητό υβριδικό υλικό από κεραμικά νανοσωματίδια 15-18 nm. Το υλικό αυτό εναποτίθεται ως επίστρωση στην επιφάνεια των δοντιών και βελτιώνει την αντοχή στις γρατζουνιές, ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζει μια επουλωτική συμπεριφορά παρόμοια με εκείνη του φυσικού δοντιού.³³

Κοσμητική ιατρική:

Οι ουσίες διοξείδιο του τιτανίου και οξείδιο του ψευδαργύρου χρησιμοποιούνται ήδη σε ορισμένα αντηλιακά και καλλυντικά αφού απορροφούν και ανακλούν την υπεριώδη ακτινοβολία (UV). Τα αντηλιακά με ψευδάργυρο και τιτάνιο λόγω του νανομεγέθους είναι διαφανή, λιγότερο λιπαρά, με λιγότερη οσμή και με μεγαλύτερη απορρόφηση από το δέρμα. Τέλος, το οξείδιο του σιδήρου σε νανομορφή συναντάται σε ορισμένα κραγιόν.³⁴

³³ <https://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-3155-2-3>

³⁴ <http://paidi.com.cy/wp-content/uploads/2019/07/1.45-Nanomaterials-in-our-LIFE.pdf>