

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ ΠΟΡΩΔΟΥΣ ΑΝΟΔΙΚΗΣ ΑΛΟΥΜΙΝΑΣ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥΣ ΩΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗΣ ΕΚΛΥΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Ζ. Καλοβελώνη¹, Ε. Φαρσάρη¹, Ν. Σπηλιόπουλος², Ε. Αμανατίδης¹, Δ. Ματαράς

¹Εργαστήριο Τεχνολογίας Πλάσματος, Τμήμα Χημικών Μηχανικών, Πανεπιστήμιο Πατρών

²Εργαστήριο Φυσικής Στερεάς Κατάστασης, Τμήμα Φυσικής Πανεπιστημίου Πατρών

(*efarsari@plasmatech.gr)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε η παρασκευή μεμβρανών πορώδους ανοδικής αλούμινας διαφορετικών γεωμετρικών χαρακτηριστικών και διερευνήθηκε η δυνατότητα χρήσης τους ως διατάξεις έκλυσης φαρμακευτικών ουσιών. Αρχικά, μελετήθηκε η επίδραση των παραμέτρων της ηλεκτροχημικής ανοδίωσης φύλλων αλουμινίου στα γεωμετρικά χαρακτηριστικά των παραγόμενων μεμβρανών. Μεμβράνες με διαφορετικά γεωμετρικά χαρακτηριστικά φορτώθηκαν με υδροχλωρική επιρουβική και εξετάσθηκε ο ρυθμός έκλυσης του φαρμάκου από τις μεμβράνες τόσο απουσία όσο και παρουσία βιοδιασπώμενης επικάλυψης PLGA. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο έλεγχος των γεωμετρικών χαρακτηριστικών των πόρων και κατ'επέκταση το πορώδες των μεμβρανών μπορεί να ελεγχθεί μεταβάλλοντας τόσο την τάση όσο και τον χρόνο της ανοδίωσης, ενώ το πορώδες της μεμβράνης φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο στην τελική κινητική της απελευθέρωσης του φαρμάκου. Η χρήση επικαλύψεων PLGA μπορεί να επιβραδύνει περαιτέρω την απελευθέρωση του φαρμάκου από τη διάταξη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πορώδης ανοδική αλούμινα βρίσκεται τα τελευταία χρόνια στο κέντρο των ερευνών καθώς χρησιμοποιείται σε διάφορους τομείς όπως είναι η μικροηλεκτρονική, η οπτική, η φωτονική, η βιολογία και η βιοϊατρική. Χρησιμοποιείται στην παρασκευή μικροηλεκτρονικών συστημάτων, πυκνωτών για αποθήκευση ενέργειας, χημικών και βιολογικών αισθητήρων, μεμβρανών διήθησης και συσκευών ελεγχόμενης έκλυσης φαρμάκων^[1-4]. Η δυνατότητα χρήσης της πορώδους αλούμινας σε διαφορετικές εφαρμογές οφείλεται αφ' ενός στις φυσικοχημικές της ιδιότητες, όπως η χημική και θερμική σταθερότητα, η υψηλή βιοσυμβατότητα, και αφ' ετέρου στη σχετικά εύκολη και οικονομική μέθοδο παρασκευής της.

Η συνηθέστερη διεργασία παραγωγής πορώδους ανοδικής αλούμινας είναι η ηλεκτροχημική ανοδίωση δύο βημάτων χρησιμοποιώντας ως ηλεκτρολύτη διαλύματα οξέων όπως το θειικό, το φωσφορικό και το οξαλικό οξύ. Με αυτήν τη διεργασία επιτυγχάνεται ο σχηματισμός παράλληλα διατεταγμένων κυλινδρικών πόρων, οι θέσεις των οποίων σχηματίζουν ένα εξαγωνικό πλέγμα, ενώ στη βάση τους είναι κλεισμένοι με ένα τείχος αλούμινας ημισφαιρικής γεωμετρίας. Τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά των πόρων (διάμετρος πόρου D_p , ύψος h απόσταση μεταξύ των αξόνων δύο γειτονικών πόρων (D_{int}) και το ύψος) εξαρτώνται αφ' ενός από τον τύπο του ηλεκτρολύτη και αφ' ετέρου από τις συνθήκες διεξαγωγής της ανοδίωσης (τάση, pH, θερμοκρασία και χρόνο).^[5-7]

Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της πορώδους ανοδικής αλούμινας σε συνδυασμό με τη χημική της αδράνεια και την βιο- και αίμο- συμβατότητά της, την καθιστούν ένα από τα πολλά υποσχόμενα υλικά τα οποία μπορούν να λειτουργήσουν ως «δεξαμενές» αποθήκευσης φαρμάκων από τις οποίες το φάρμακο θα μπορεί να εκλυθεί με ελεγχόμενο ρυθμό. Έτσι, στόχος της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη της επίδρασης των παραμέτρων της ανοδίωσης στα μορφολογικά χαρακτηριστικά μεμβρανών πορώδους ανοδικής αλούμινας και η διερεύνηση της δυνατότητας χρήσης των μεμβρανών ως διατάξεις έκλυσης ενός αντικαρκινικού φαρμάκου, της υδροχλωρικής επιρουβικής.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



Σχήμα 1. Πειραματική διάταξη

Στην παρούσα εργασία παρασκευάστηκαν μεμβράνες πορώδους ανοδικής αλούμινας με την τεχνική της ανοδίωσης δύο βημάτων. Στην εικόνα 1 παρουσιάζεται η πειραματική διάταξη που χρησιμοποιήθηκε. Πρόκειται για ένα μονόχωρο κυλινδρικό ηλεκτροχημικό κελί από τεφλόν τοποθετημένο πάνω σε μια πλάκα Peltier (για τον έλεγχο της θερμοκρασίας). Το προς ανοδίωση δείγμα τοποθετείται στον πυθμένα του κελιού ενώ ένα ηλεκτρόδιο νικελίου τοποθετείται στην ελεύθερη επιφάνειά του, παράλληλα με το δείγμα. Η σύνδεση του υποστρώματος με το εξωτερικό κύκλωμα γίνεται μέσω επαφής πίεσης πορο ενώ του ηλεκτροδίου με κατάλληλες ενώσεις καλωδίων. Το εξωτερικό κύκλωμα αποτελείται από ένα τροφοδοτικό συνεχούς τάσης και ένα πολύμετρο συνδεδεμένο σε σειρά. Κατά τη διεξαγωγή του πειράματος τόσο το ρεύμα της ανοδίωσης όσο και η θερμοκρασία του υποστρώματος καταγράφονται με τη χρήση κατάλληλων λογισμικών. Σε όλα τα πειράματα, ως υποστρώματα χρησιμοποιήθηκαν φύλλα αλουμινίου καθαρότητας 99,95% και πάχους 0,1mm και ως ηλεκτρολύτη διάλυμα οξαλικού οξέος 0,3 M. Η θερμοκρασία του ηλεκτρολύτη διατηρήθηκε ~ 12°C ενώ οι παράμετροι που εξετάστηκαν ήταν η τάση και η διάρκεια της ανοδίωσης. Μετά το πέρας των ανοδιώσεων πραγματοποιήθηκε απομάκρυνση του αλουμινίου με διάλυμα CuCl_2 και HCl . Έχοντας απομακρύνει το αλουμίνιο οι μεμβράνες μελετήθηκαν με μικροσκόπιο σάρωσης ηλεκτρονίων και προσδιορίστηκαν τα γεωμετρικά τους χαρακτηριστικά.

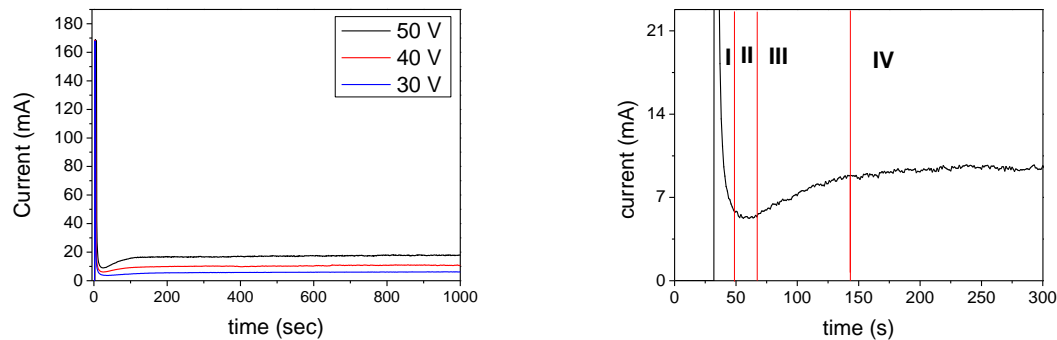
Για τη διερεύνηση χρήσης των μεμβρανών σε συστήματα έκλυσης φαρμάκων, οι μεμβράνες που παρασκευάστηκαν εμβαπτίστηκαν για 3h σε διάλυμα υδροχλωρικής επιρουβικίνης, στη συνέχεια τοποθετήθηκαν σε ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών αλάτων (PBS) και προσδιορίστηκε η ποσότητα του φαρμάκου που εκλύεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα με φασματοφωτομετρία υπεριώδους/ ορατού (UV- Vis). Προκειμένου να περιοριστεί περαιτέρω ο ρυθμός έκλυσης του φαρμάκου κατασκευάστηκαν διατάξεις πορώδους ανοδικής αλούμινας με επικάλυψη PLGA και μελετήθηκε εκ νέου η έκλυση του φαρμάκου από τις καλυμμένες διατάξεις. Οι επικαλύψεις με PLGA πραγματοποιήθηκαν με την τεχνική dip-coating.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

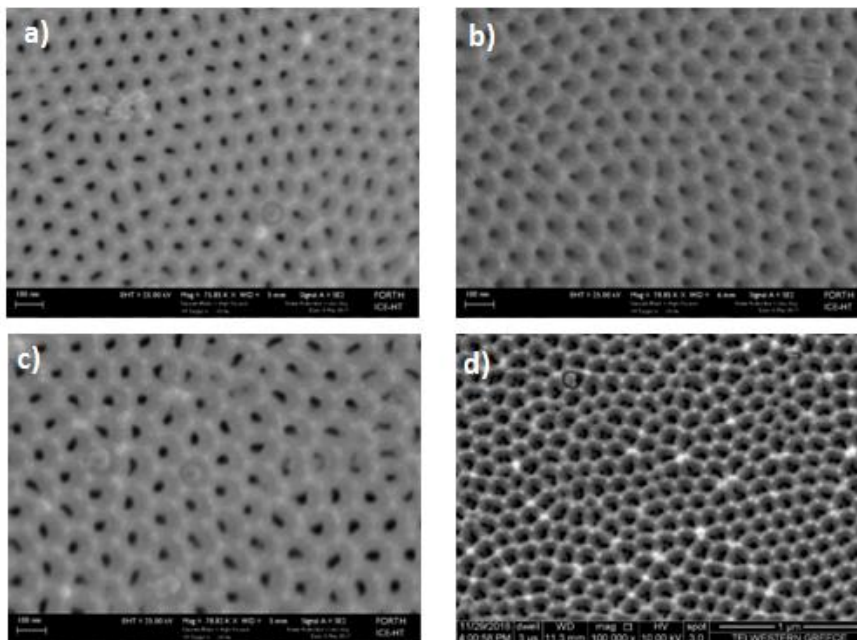
Στα πλαίσια της παρούσας εργασίας εξετάστηκε η επίδραση της τάσης ανοδίωσης καθώς και η διάρκειά της στα γεωμετρικά χαρακτηριστικά μεμβρανών πορώδους αλούμινας. Στα πειράματα που διεξήχθησαν η τάση μεταβλήθηκε από 30 έως 60 V ενώ ο χρόνος ανοδίωσης διατηρήθηκε στις 5 και τις 7 ώρες. Κατά τη διάρκεια των ανοδιώσεων πραγματοποιούνταν συνεχής καταγραφή του ρεύματος.

Στο Σχήμα 2 παρουσιάζεται η καμπύλη ανοδίωσης (η μεταβολή του ρεύματος συναρτήσει του χρόνου) για διαφορετικές τάσεις ανοδίωσης. Και στις τρεις περιπτώσεις οι καμπύλες του ρεύματος συναρτήσει του χρόνου παρουσιάζουν την ίδια συμπεριφορά η οποία είναι χαρακτηριστική για την

ηλεκτροχημική διεργασία και αποτυπώνει τα τέσσερα βήματα της ανάπτυξης των πόρων. Συγκεκριμένα, αμέσως μετά την έναρξη της διεργασίας παρατηρείται απότομη πτώση του ρεύματος (περιοχή I, Σχήμα 2b) η οποία οφείλεται στην ανάπτυξη συμπαγούς οξειδίου. Στην συνέχεια ακολουθεί μια βραδύτερη πτώση του ρεύματος (περιοχή II Σχήμα 2b) μέχρι την ελάχιστη τιμή του, η οποία αποτυπώνει τον σχηματισμό πόρων στο συμπαγές οξείδιο. Στη συνέχεια, το ρεύμα αυξάνεται γεγονός που αποδίδεται στην ανάπτυξη των πόρων (περιοχή III Σχήμα 2b) ενώ τέλος σταθεροποιείται σε μια τιμή. Η σταθεροποίηση του ρεύματος οφείλεται στον σταθερό ρυθμό ανάπτυξης του πορώδους οξειδίου.



Σχήμα 2. Μεταβολή του ρεύματος συναρτήσει του χρόνου (α) κατά τα πρώτα 1000 sec για τάση ανοδίωσης 30-50V και (β) κατά τα πρώτα 300 s της ανοδίωσης



Σχήμα 3. Εικόνες SEM μεμβρανών οι οποίες παρασκευάστηκαν σε διαφορετικές συνθήκες: a) 30V, 5h, b) 40 V, 5 h, c) 50 V 5h και d) 60 V, 7h

Δεδομένου ότι τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά της πορώδους ανοδικής αλούμινας εξαρτώνται από την τάση της ανοδίωσης, μεμβράνες οι οποίες παρασκευάστηκαν υπό διαφορετικές τάσεις και σε διαφορετικούς χρόνους ανοδίωσης εξετάστηκαν με μικροσκόπιο σάρωσης ηλεκτρονίων. Στο Σχήμα 3 παρουσιάζονται οι εικόνες SEM τεσσάρων δειγμάτων τα οποία παρασκευάστηκαν διατηρώντας την τάση στα 30, 40, 50 και 60 V. Η ανοδίωση για τα τρία πρώτα δείγματα διήρκεσε 5 h ενώ για το τέταρτο δείγμα ο χρόνος της ανοδίωσης ήταν 7 h. Από τις εικόνες φαίνεται ότι και στα τρία δείγματα έχουν αναπτυχθεί πόροι και μάλιστα η θέση των πόρων αποτυπώνει την αναμενόμενη εξαγωνική κυψελίδα. Ωστόσο σε χαμηλές τάσεις, η διάνοιξη των πόρων δεν έχει προχωρήσει με αποτέλεσμα να αποκλίνουν από την αναμενόμενη κυλινδρική συμμετρία. Ωστόσο

αυξάνοντας την τάση και τον χρόνο της ανοδίωσης (Σχήμα 3 d) η διάνοιξη ομοιόμορφων κυλινδρικών πόρων είναι εμφανής.

Με τη βοήθεια του λογισμικού του μικροσκοπίου πραγματοποιήθηκε μέτρηση των διαμέτρων των πόρων (D_p) κάθε δείγματος καθώς και της απόστασης μεταξύ των αξόνων δύο γειτονικών πόρων (D_{int}). Από τα δύο αυτά μεγέθη είναι δυνατός ο προσδιορισμός του πορώδους σύμφωνα με την εξίσωση:

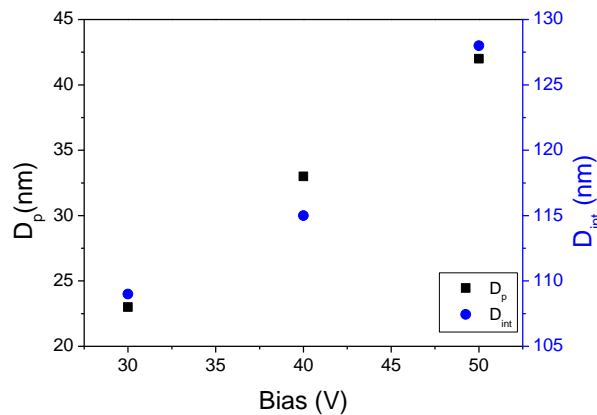
$$P(\%) = \frac{\pi}{2\sqrt{3}} \left(\frac{D_p^2}{D_{int}^2} \right) \times 100 \quad (1)$$

Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται οι μέσες τιμές της διαμέτρου και της απόστασης καθώς και το πορώδες για τα τέσσερα δείγματα του Σχήματος 3.

Πίνακας 1. Γεωμετρικά χαρακτηριστικά μεμβρανών συναρτήσει των παραμέτρων της ανοδίωσης

V_{av} (V)	t_{anod} (h)	D_p (nm)	D_{int} (nm)	P (%)
30	5	23	109.09	4
40	5	33	114.14	7.5
50	5	42	127.28	10
60	7	86	152.17	29

Η διάμετρος των πόρων για ίδιο χρόνο ανοδίωσης μεταβάλλεται γραμμικά με την τάση (Σχήμα 4, αριστερός άξονας) και μάλιστα η κλίση της ευθείας υπολογίζεται ίση με 0,95 πολύ κοντά στο εύρος τιμών που δίδεται βιβλιογραφικά (1-1,29 nm/V) [6,8,9]. Ωστόσο το γεγονός ότι στη χαμηλότερη τάση η διάνοιξη των πόρων δεν έχει προχωρήσει με τον αναμενόμενο τρόπο έχει ως αποτέλεσμα η απόσταση μεταξύ των αξόνων των γειτονικών πόρων να αποκλίνει από την βιβλιογραφικά αναμενόμενη γραμμική σχέση [8,9] (Σχήμα 4, δεξιός άξονας). Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι αυξάνοντας την τάση αλλά και τον χρόνο της ανοδίωσης (60 V, 7 h) η διάμετρος των πόρων αλλά και το πορώδες αυξάνουν σημαντικά γεγονός που αποδίδεται στη διάλυση του οξειδίου ακτινικά λόγω των μεγάλων χρόνων παραμονής τους στο ηλεκτρολυτικό διάλυμα.

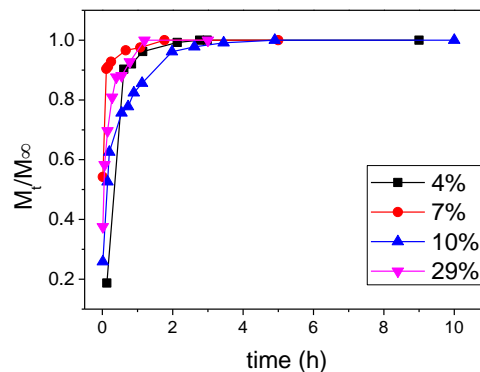


Σχήμα 4. Διάμετρος πόρων (αριστερός άξονας) και απόσταση των κέντρων δύο γειτονικών πόρων (δεξιός άξονας) συναρτήσει της τάσης για χρόνο ανοδίωσης 5 h.

Έχοντας παρασκευάσει τέσσερις τύπους μεμβρανών με διαφορετικό πορώδες και διαφορετικά μεγέθη πόρων εξετάστηκε η δυνατότητα χρήσης τους ως διατάξεις ελεγχόμενης έκλυσης φαρμάκων. Συγκεκριμένα οι μεμβράνες φορτώθηκαν με υδροχλωρική επιρουβική και στη συνέχεια εμβαπτίστηκαν σε ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών αλάτων (PBS) ώστε να προσδιοριστεί η ποσότητα του φαρμάκου που εκλύεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα.

Στο Σχήμα 5 παρουσιάζεται η αδιάστατη συνολικά εκλυόμενη ποσότητα συναρτήσει του χρόνου από φορτωμένες μεμβράνες διαφορετικού πορώδους. Και στα τέσσερα δείγματα, ανεξάρτητα από το πορώδες η απελευθέρωση του φαρμάκου πραγματοποιείται εντός 2 h. Παράλληλα, σε όλα τα

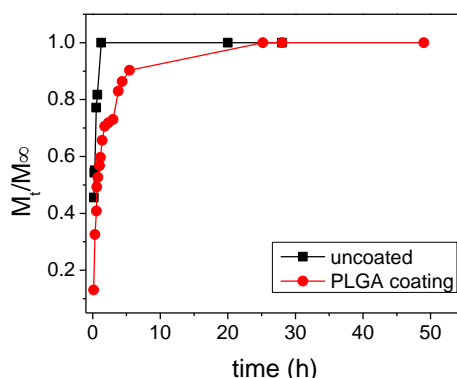
δείγματα παρατηρούνται δύο στάδια έκλυσης του φαρμάκου. Κατά το πρώτο στάδιο, το οποίο διαρκεί περίπου 30 min παρατηρείται ταχεία απελευθέρωση του φαρμάκου, ενώ στο δεύτερο στάδιο, διάρκειας περίπου 90 min παρατηρείται βραδύτερη έκλυση. Η διαφορετικοί ρυθμοί έκλυσης εκτιμάται ότι οφείλεται από τη θέση του φαρμάκου στη μεμβράνη. Δεδομένου ότι το πορώδες και των τεσσάρων δειγμάτων είναι μικρότερο του 30%, ένα σχετικά μεγάλο ποσοστό της εγκλωβισμένης επιρουβικίνης εκτιμάται ότι έχει εναποτεθεί πάνω στην επιφάνεια του οξειδίου, ενώ ένα μικρότερο ποσοστό εκτιμάται ότι έχει εισχωρήσει στους πόρους. Έτσι κατά την εμβάπτιση των δειγμάτων στο ρυθμιστικό διάλυμα, η επιφανειακή επιρουβικίνη διαλύεται και μεταφέρεται ταχύτητα στο υπερκείμενο υγρό. Όσο ο χρόνος παραμονής της διάταξης στο διάλυμα αυξάνεται, το διάλυμα εισχωρεί στους πόρους όπου και διαλύει την επιρουβικίνη η οποία στη συνέχεια διαχέεται προς το υπερκείμενο υγρό γεγονός που οδηγεί και στο βραδύτερο στάδιο της έκλυσης.



Σχήμα 5. Αδιάστατη συνολικά εκλυόμενη ποσότητα υδροχλωρικής επιρουβικίνης από τέσσερις μεμβράνες συναρτήσει το χρόνου παραμονής τους σε διάλυμα PBS.

Από τα παραπάνω αποτελέσματα είναι προφανές ότι οι μεμβράνες που παρασκευάστηκαν ηλεκτροχημικά αν και μπορούν να συγκρατήσουν την υδροχλωρική επιρουβικίνη είτε επιφανειακά είτε εντός των πόρων, δεν μπορούν να λειτουργήσουν ως αυτόνομα συστήματα ελεγχόμενης έκλυσης φαρμάκων. Έτσι κρίνεται αναγκαία η χρήση ενός επιπλέον υλικού το οποίο θα λειτουργεί ως φράγμα στη διάχυση της επιρουβικίνης από τις μεμβράνες προς το υπερκείμενο υγρό. Στην παρούσα εργασία επιλέχθηκε η χρήση του βιοσυμβατού και βιοαποδομήσιμου PLGA. Προκειμένου να εξεταστεί η συνδυασμένη χρήση του PLGA με την πορώδη αλούμινα κατασκευάστηκαν νέες διατάξεις φορτωμένες με φάρμακο. Συγκεκριμένα ως φορέας του φαρμάκου χρησιμοποιήθηκε μια εμπορική μεμβράνη ανοδικής αλούμινας με διάμετρο πόρων 200 nm η οποία αφού φορτώθηκε με υδροχλωρική επιρουβικίνη καλύφθηκε με συμπολυμερές PLGA. Στη συνέχεια το σύστημα μεμβράνη-PLGA εμβαπτίστηκε σε διάλυμα PBS και εξετάστηκε η έκλυση του φαρμάκου.

Στο Σχήμα 6 παρουσιάζεται η αδιάστατη συνολικά εκλυόμενη ποσότητα της επιρουβικίνης από την επικαλυμμένη μεμβράνη καθώς και από μια ακάλυπτη, φορτωμένη με φάρμακο μεμβράνη πορώδους αλούμινας. Στην περίπτωση της ακάλυπτης εμπορικής μεμβράνης, όπως και στην περίπτωση των παρασκευασμένων μεμβρανών, παρατηρείται ταχεία έκλυση του φαρμάκου κατά την πρώτη ώρα έκθεσής της στο ρυθμιστικό διάλυμα. Η κατάσταση διαφοροποιείται σημαντικά με την προσθήκη του PLGA στην επιφάνεια της μεμβράνης. Η χρήση του PLGA παρεμποδίζει τη διάχυση του διαλύματος προς την μεμβράνη αλλά και τη διάχυση της διαλυμένης επιρουβικίνης από τη μεμβράνη προς το υπερκείμενο υγρό με αποτέλεσμα η απελευθέρωση του φαρμάκου να πραγματοποιείται σε 30 h.



Σχήμα 6. Αδιάστατη συνολικά εκλυόμενη ποσότητα υδροχλωρικής επιρουβικίνης από εμπορική μεμβράνη πορώδους αλούμινας με διάμετρο πόρων 200 nm και από επικαλυμμένη μεμβράνης με συμπολυμερές PLGA.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα εργασία εξετάσθηκε η παρασκευή μεμβρανών πορώδους ανοδικής αλούμινας με την τεχνική της ηλεκτροχημικής ανοδίωσης δύο βημάτων και διερευνήθηκε η δυνατότητα χρήσης τους ως διατάξεις έκλυσης φαρμάκων.

Από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι η τεχνική αυτή επιτρέπει την παρασκευή αλούμινας με ομοιόμορφης κατανομής, κάθετους, κυλινδρικούς πόρους τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά των οποίων μπορούν να ελεγχθούν μεταβάλλοντας τόσο την τάση όσο και τον χρόνο της ανοδίωσης. Οι μεμβράνες της ανοδικής αλούμινας αν και μπορούν να λειτουργήσουν ως φορείς υδροχλωρικής επιρουβικίνης, η δυνατότητα χρήσης τους ως διατάξεις ελεγχόμενης έκλυσης φαρμάκου περιορίζεται από το μικρό τους πορώδες καθώς μεγάλο ποσοστό του φαρμάκου εγκλωβίζεται στην επιφάνεια του οξειδίου.

Η χρήση επικάλυψης PLGA στην επιφάνεια της πορώδους μεμβράνης αποδείχτηκε ότι μπορεί να παρεμποδίσει την έκλυση του φαρμάκου οδηγώντας σε μεγαλύτερους χρόνους έκλυσης.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Οι συγγραφείς θα ήθελαν να εκφράσουν τις ευχαριστίες τους στον Δρ. Β. Δρακόπουλο, Διευθυντή Εφαρμογών του ΙΤΕ/ΙΕΧΜΗ και τον Δρ. Αλέξανδρο Καλαράκη, λέκτορα του τμ. Μηχανολόγων Μηχανικών του ΑΤΕΙ Δυτικής Ελλάδας για τη λήψη των φωτογραφιών SEM.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] A.M.M. Jani, M.Z.B.A Halim, F.W.A. Zulkifi, A.H. Mahmud, H. Yasid. *Current Nanoscience* (15) (2019) 49-63
- [2] G. Tassis, A. Christoulaki, N. Spiliopoulos, D.I. Anastassopoulos, A.A. Vradis, E. Mytilineou. *J. Appl. Phys.* (118) (2015)103108
- [3] H.J.Kang, D. J. Kim, S.J. Park, J.B. Yoo, Y.S. Ryu. *Thin Solid Films* 515 (2007) 5184–5187
- [4] M. Porta-i-Batalla, E. Xifre-Perez, C. Eckstein, J. Ferre-Borrull, L.F. Marsal. *Nanomaterials* (7) (2017) 227
- [5] H. Masuda, H. Yamada, M. Satoh, H. Asoh, *Appl. Phys. Lett.* (71) (1997). 2270-2272
- [6] K. Nielsch, J. Choi, K. Schwirn, R. B. Wehrspohn, U. Gosele. *Nano Letters* (2) (2002), X-680
- [7] I. V. Roslyakov, E. O. Gordeeva, K. S. Napolskii. *Electrochimica Acta* (241)(2017) 362-369
- [8] G.D. Sulka, W.J. Stepniowski. *Electrochemical Acta* (54) (2009) 3683-3691
- [9]. Α. Χριστουλάκη «Μελέτη των συνθηκών ανοδίωσης για την παραγωγή μεμβρανών πορώδους αλούμινας με ελεγχόμενα χαρακτηριστικά», Ειδική ερευνητική εργασία, Πάτρα 2014.