Načrt izvajanja znanstvenoraziskovalne dejavnosti, ki vključuje razvoj dejavnosti v okviru programskega stebra financiranja

V okviru programskega stebra financiranja Mednarodna podiplomska šola Jožefa Stefana izvaja program Nove slikovno-analitske metode, v sodelovanju z IMFM.

Slikovno-analitske metode so osnova eksperimentalnega dela pri raziskavah različnih materialov in jih lahko uporabljamo za zaznavanje in identifikacijo snovi ter določanje njihovih fizikalnih, kemijskih in strukturnih lastnosti.

V nadaljevanju raziskovalnega programa načrtuje Mednarodna podiplomska šola Jožefa Stefana nadaljevati s THz spektroskopskimi in slikovnimi študijami farmacevtskih izdelkov in gradbenih materialov, ki zagotavljajo njihovo kakovost in varnost za ljudi in okolje. THz spektroskopijo bomo uporabili za proučevanje sprememb v kemijski strukturi simuliranih vzorcev zdravil z različnimi aktivnimi farmacevtskimi učinkovinami (API), ki bodo izpostavljene ekstremnim okoljskim razmeram. Načrtujemo nadaljevanje raziskav na področju karakterizacije tradicionalnih in alternativnih gradbenih materialov ter odpadkov pri rušenju s THz valovi. Osredotočili se bomo na raziskave lomnega količnika in absorpcijskega koeficienta različnih običajnih gradbenih materialov v frekvenčnem območju med 600 GHz in 6 THz, saj je natančno poznavanje teh parametrov materiala bistvenega pomena za modeliranje širjenja THz valov v medijih, vključno z odbojem, transmisijo, uklonom in sipanjem. Ti modeli so na primer potrebni za preučevanje širjenja THz signala v prihodnjih brezžičnih komunikacijskih sistemih, ki bodo delovali na višjih frekvencah kot 5G telekomunikacije.

1. Znanstvena izhodišča in predstavitev problema

Slikovno-analitske metode so osnova eksperimentalnega dela pri raziskavah materialov in jih lahko uporabljamo za zaznavanje in identifikacijo snovi ter določanje njihovih fizikalnih, kemijskih in strukturnih lastnosti. Člani programske skupine že več desetletij sodelujemo pri razvoju in uporabi različnih slikovno-analitskih metod. Naj omenimo naš prispevek na področju varnosti prebivalstva, v medicini in farmaciji, na področju neporušnih preiskav v gradbeništvu, analitskih metod za iskanje prepovedanih snovi in za razvoja novih materialov. Uporaba različnih metod slikanja in analize na istem preizkušancu (to je lahko npr. le nekaj gramov nove snovi, človeški možgani ali cele zgradba) je izjemno interdisciplinarno delo, ki združuje znanje z različnih področij tehnike in naravoslovja ter prinaša natančnejše in zanesljivejše informacije o preizkušancu. V nadaljevanju raziskovalnega programa načrtujemo nadaljevati s THz spektroskopskimi in slikovnimi študijami farmacevtskih izdelkov in gradbenih materialov, ki zagotavljajo njihovo kakovost in varnost za ljudi

V raziskovalnem programu bomo nadaljevali z raziskavami na področju THz tehnologij. V prejšnjem programskem obdobju smo razvili dodatne komponente za napredno delovanje THz sistema za namene spektroskopskih in slikovnih meritev strukturnih in kemijsko-fizikalnih lastnosti različnih materialov. Pri raziskavah na področju karakterizacije materialov smo se osredotočili predvsem na dve skupini materialov, farmacevtske izdelke in gradbene materiale. Rezultate svojih raziskav smo predstavili na znanstvenem in strokovnem področju z objavami v revijah s pomembnimi faktorji vpliva in s predstavitvami na mednarodnih konferencah. Pokazali smo, da se THz spektroskopija lahko uporablja kot dodatno orodje za analizo zdravil na osnovi hormonov in prehranskih dopolnil (Puc et al., 2018). Tako hitre in zanesljive metode so še posebej pomembne pri nadzoru kakovosti in preverjanju pristnosti farmacevtskih izdelkov. Naše pretekle študije so pokazale, da ima THz tehnologija velik potencial tudi za analizo gradbenih materialov (Abina et al., 2015a, 2016). Pokazali

smo, da je THz spektroskopija primerna za razlikovanje med različnimi odpadnimi materiali iz plastike (Abina et al., 2020). Poleg tega lahko s THz slikanjem odkrijemo in ugotovimo nekatere pomanjkljivosti ali napake v polimernih gradbenih odpadkih. Tako se lahko odločimo, ali je možno odpadke ponovno uporabiti ali vrniti v proizvodni postopek. THz tehnologija lahko tako pomembno prispeva h krožnemu gospodarstvu in trajnostnemu razvoju, zlasti z zmanjšanjem gradbenih odpadkov in izboljšanim recikliranjem.

Trg THz tehnologije v Evropi naj bi se povečal z 49,6 milijona EUR od leta 2019 na 356 milijonov EUR do leta 2027, torej po trenutnih ocenah za 28,1% letno od leta 2020 do 2027, predvsem na račun neinvazivnih medicinskih preiskav, aplikacij v farmacevtski in živilski industriji, ki zagotavljajo varnost ljudi in okolja ter prispevajo k vzpostavitvi tehnologije po 5G telekomunikacijah ("Europe Terahertz Technology Market Forecast to 2027 - COVID-19 Impact and Regional Analysis By Component, Type, and Application,"). V naši programski skupini raziskave, ki temeljijo na THz tehnologiji, pokrivajo vsaj dve od zgoraj omenjenih področij, predvsem:

(i) raziskave v farmaciji in
(ii) aplikacije, ki zagotavljajo varnost ljudi in okolja.

THz raziskave v farmaciji

THz tehnologija je zanimanje v farmacevtskem sektorju pridobila zaradi treh ključnih lastnosti THz valovanja (Bawuah and Zeitler, 2021): (1) sposobnost zaznavanja medmolekularnih in nizkoenergijskih intramolekularnih vibracij znotraj in med molekulami; (2) razmeroma majhno sipanje THz valovanja zaradi dolge valovne dolžine v primerjavi z velikostjo delcev v farmacevtskih izdelkih; (3) nizka absorpcija THz valovanja v polimerni matrici in drugih pomožnih snoveh v farmacevtikih in farmacevtski embalaži. V zadnjem desetletju se THz spektroskopija uporablja predvsem za analizo polimorfov, kokristalov in hidratnih oblik trdnih farmacevtskih izdelkov. Zaradi naraščajočega zanimanja za učinkovite in natančne slikovno-analitične sisteme v molekularni spektroskopiji naj bi se v prihodnje THz raziskave osredotočile na nedestruktivna testiranja v farmaciji, kot je npr. karakterizacija gostote in poroznosti tablet v proizvodnem procesu (Lu et al., 2020) ali detekcija tujkov (Achouri et al., 2021), hitrost zajemanja podatkov in izboljšanje zanesljivosti metod analize podatkov (npr. multivariatna analiza) (Gorecki and Apostolopoulos, 2021).

Poseben cilj raziskav na tem področju je preveriti razvite metode THz spektroskopije in slikanja, da se zagotovi nadzor kakovosti in varnost vsebine farmacevtskih izdelkov v primeru izpostavljenosti različnim zunanjim pogojem (vlaga, temperatura, tlak). Visoka stopnja vlažnosti ali temperaturna sprememba lahko povzroči, da farmacevtska zdravila absorbirajo vlago med končnim pakiranjem, pošiljanjem ali skladiščenjem, kar povzroči, da se nekatera zdravila razgradijo in izgubijo svojo učinkovitost. To je bilo spoznano kot izjemno pomembno pri zagotavljanju kakovosti cepiv, zlasti sedaj v času epidemije Covid-19. THz spektroskopija bo uporabljena za proučevanje sprememb v kemijski strukturi simuliranih vzorcev zdravil z različnimi aktivnimi farmacevtskimi učinkovinami (API), ki bodo izpostavljene ekstremnim okoljskim razmeram. Kot komplementarno metodo bomo uporabili THz slikanje, s katerim lahko preverimo spremembe v homogenosti tablet oz. kapsule zdravil, ki bodo izpostavljene različnim okoljskim razmeram. S THz spektroskopijo in slikanjem bomo preučevali tudi anomalije in pomanjkljivosti farmacevtske embalaže, ki pomembno vplivajo na odpornost zdravil na različne okoljske parametre.

THz aplikacije, ki zagotavljajo varnost ljudi in okolja

Na področju gradbeništva in gradbene industrije je THz spektroskopija pokazala velik potencial, zlasti na področju nadzora kakovosti gradbenih materialov v fazi razvoja in proizvodnje, pa tudi kasneje v življenjskem ciklu uporabe. Čeprav se trenutno v gradbeništvu za te namene uporabljajo druge metode nedestruktivnega testiranja (NDT), kot so ultrazvok, infrardeča (IR) termografija,

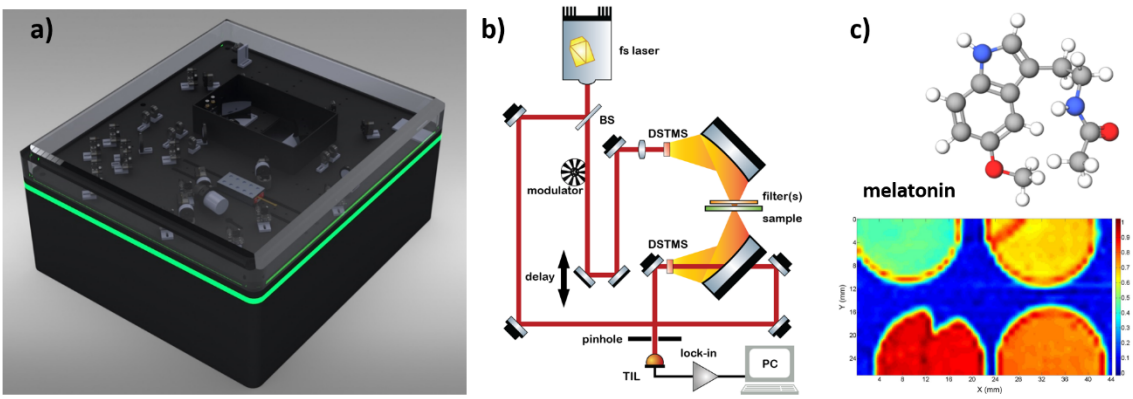
rentgenska mikrotomografija in lasersko skeniranje, imajo vse te metode svoje omejitve. Na primer, ultrazvočna metoda ni priporočljiva v hrupnem okolju, IR termografija slabo zazna majhne praznine v materialih, rentgenski žarki so nevarni za zdravje ljudi, laserska tehnologija pa običajno omogoča zaznavanje napak, večjih od 10 mm. THz tehnologija lahko zaobide vse te omejitve in ima številne prednosti pred drugimi obstoječimi metodami NDT, kot so brezkontaktne meritve površine ali notranjosti materiala, THz valovi so varni tako za ljudi kot za materiale, ki se preskušajo, sistem deluje pri sobni temperaturi brez potrebe po kriogenem sistemu, kompleksno dielektrično konstanto materialov pa je zaradi skladnega delovanja sistema mogoče pridobiti brez uporabe izračunov Kramer-Kronigovih relacij.

Pretekle raziskave so pokazale začetni potencial THz tehnologij pri preiskovanju gradbenih materialov, hkrati pa odpirajo številne nove raziskovalne priložnosti na tem področju. Ena izmed njih je identifikacija gradbenih odpadkov in odpadkov pri rušenju (CDW) ter njihovo ločevanje in zbiranje pri viru na podlagi analize absorpcijskih odzivov THz materialov, prisotnih v CDW. Nedavne raziskave so pokazale možnost ločevanja različnih plastik z uporabo njihovega frekvenčnega odziva v THz območju (Küter et al., 2017; Turku et al., 2017). Ker nas gradbeni materiali obkrožajo povsod, lahko hitro ugotovimo, da je CDW v Evropski uniji največji vir vseh količinskih odpadkov (Margareta Wahlström et al., 2020). Cilj Evropskega Zelenega dogovora in Akcijskega načrta za krožno gospodarstvo je spodbuditi razvoj in proizvodnjo ogljično nevtralnih in krožnih izdelkov, zlasti v sektorjih, ki zahtevajo veliko virov, kot je gradbeništvo. Poleg betona CDW vključujejo tudi številne druge materiale, vključno z opeko, ometom, lesom, steklom, polimernimi penami, plastiko, topili, azbestom, asfaltom in izkopi iz onesnaženih območij. Pred kratkim je večina teh odpadkov končala na divjih odlagališčih, danes pa ti materiali vstopajo tudi v procese krožnega gospodarstva, kjer jih poskušajo ponovno uporabiti. Za zagotovitev trajnostne rabe gradbenih materialov je treba omogočiti stalno kroženje gradbenih materialov z minimalno količino odpadkov za odlaganje, po drugi strani pa si prizadevati za razvoj in proizvodnjo visokokakovostnih materialov z minimalnim vplivom na okolje. K temu stremi tudi Evropska komisija, ki je nedavno objavila protokol in smernice EU o gradbenih odpadkih in odpadkih iz rušenja.

Raziskovalna skupina MPŠ je eden od pionirjev na področju raziskav in uporabe THz spektroskopskih in slikovnih metod na področju gradbenih materialov (Abina et al., 2015b). V prihodnje načrtujemo nadaljevanje raziskav programske skupine na področju karakterizacije tradicionalnih in alternativnih gradbenih materialov ter CDW. Cilj je analizirati THz spektralne odzive iz več skupin trdnih CDW, ki vsebujejo nekovinske delce. Tako bomo lahko pripravili knjižnico spektrov, ki bo lahko v te namene služila nadaljnjemu razvoju THz sistema. Tudi THz slikanje bo uporabljeno za odkrivanje napak in tujkov v gradbenih izdelkih iz zgoraj omenjenih materialov. To lahko bistveno prispeva k odločitvi, kateri izdelek ustreza vsem standardom in kateri se zaradi nepravilnosti vrne v proizvodni postopek. V naše raziskave bomo vključili tudi kemometrične rešitve za reševanje analitičnih izzivov v primeru kompleksnih gradbenih materialov. Tovrstne raziskave bodo laboratorijska osnova za razvrščanje gradbenih materialov s THz spektrometrom, ki jih bo mogoče kasneje prenesti v industrijsko okolje. Ker so THz sistemi v preteklosti že pokazali, da zagotavljajo najbolj zadovoljive rezultate v kombinaciji z drugimi NDT tehnikami, bomo dodatne informacije poskušali pridobiti z dodatnimi metodami, ki uporabljajo ultrazvok, mikrovalove (npr. georadar), infrardeče valove oz. rentgenske žarke.

Na podlagi zgoraj naštetih prednosti THz tehnologij, na primer prehoda skozi več nekovinskih materialov, vključno s tipičnimi gradbenimi materiali, je uporaba THz tehnologije zelo obetavna tudi na področju digitalizacije, zlasti za uporabo v brezžičnih komunikacijah na višjih frekvencah, nad trenutno uporabljanimi frekvencami 5G. Obstaja veliko obetavnih praktičnih aplikacij THz tehnologije v komunikacijah, razvoju različnih sistemskih komponent, kot so viri, detektorji, stikala, modulatorji, filtri in ojačevalniki (Hasan et al., 2016). Za večino teh aplikacij je treba pridobiti podatke o interakciji THz valovanja z okoliškimi materiali. Med temi so gradbenimi materiali zelo

pomembni. Zato se bomo osredotočili tudi na študije lomnega količnika in absorpcijskega koeficienta različnih običajnih gradbenih materialov v frekvenčnem območju med 600 GHz in 6 THz, saj je natančno poznavanje teh snovnih lastnosti bistvenega pomena za modeliranje širjenja THz valov v medijih, vključno z odbojem, transmisijo, uklonom in sipanjem. Ti modeli so na primer potrebni tudi za preučevanje širjenja THz signala v prihodnjih brezžičnih komunikacijskih sistemih, ki bodo delovali na višjih frekvencah nad 5G.



(a) THz sistem na osnovi kristalov DSMTS, razvit v ZHAW, (b) sistem THz-TDS, postavljen v transmisiji (Puc et al., 2021, Adv. Photonics Res., 2), in (c) THz spektroskopsko slikanje farmacevtskega melatonina (Puc et al, 2018, Senzors 18 (12))

2. Cilji raziskav

Na področju numeričnih algoritmov in novih metod slikanja:

- Razvoj sistema tuljav za zaznavo JKR signalov vzorcev na večjih razdaljah od merilne tuljave.
- Optimizacija THz spektroskopskega in slikovnega sistema za raziskave nekaterih farmacevtskih izdelkov in gradbenih materialov ter razvoj algoritmov in numeričnih metod za analizo THz spektrov in interpretacijo THz slik.

3. Metodologija

Predlagane raziskave so kombinacija eksperimentalnega dela in programiranja oz. razvoja novih numeričnih algoritmov na različnih področjih slikanja. Vso potrebno eksperimentalno opremo imamo na voljo v obeh sodelujočih institucijah (IMFM in MPŠ) ali v okviru mednarodnih in domačih projektov, pri katerih sodelujemo. Znotraj teh projektov imamo dostop tudi do vseh novih materialov, ki smo jih predlagali v programu.

Za analizo eksperimentalnih rezultatov in razvoj numeričnih metod bomo uporabili osebne računalnike in programska orodja z vgrajenimi osnovnimi numeričnimi metodami, kot so na primer MATLAB, NI LabVIEW in Wolfram Mathematica.

4. Časovnica

Delovne naloge in raziskovalci odgovorni za izvedbo	2022	2023	2024	2025	2026	2027
THz raziskave farmacevtskih izdelkov v ekstremnih okoljskih pogojih (A. Abina, U. Puc, A. Zidanšek)						
THz spektroskopija in slikanje farmacevtske embalaže (A. Abina, U. Puc, A. Zidanšek)						
Karakterizacija gradbenih odpadkov s THz spektroskopijo (A. Abina, U. Puc, A. Zidanšek)						

Literatura

Abina, A., et al., 2015a. Talanta 143, 169–177, doi:10.1016/j.talanta.2015.05.027

Abina, A., et al., 2015b. Appl. Spectrosc. Rev. 50, 279–303, doi:10.1080/05704928.2014.965825

Abina, A., et al., 2016. NDT E Int. 77, 11–18, doi:10.1016/j.ndteint.2015.09.004

Abina, A., et al., 2022. Journal of Environmental Management, doi:10.1016/j.jenvman.2022.115118

Achouri, I.E., et al., 2021. Talanta 224, 121885, doi:10.1016/j.talanta.2020.121885

Bawuah, P., et al., 2021. TrAC Trends Anal. Chem. 139, 116272, doi:10.1016/j.trac.2021.116272

Bonner, J.C., and Fisher, M.E., 1964. Phys. Rev. 135, A640, doi:10.1103/PhysRev.135.A640

Cheong and Mostovoy, 2017. Nature Mater 6, 13-20, doi:10.1038/nmat1804

Chilton, N.F., et al., 2013. J. Comp. Chem. 34, 1164-1175, doi:10.1002/jcc.23234

Cotič, P., et al., 2015. NDT & E International 74, 87-93, doi:10.1016/j.ndteint.2015.05.003

Europe Terahertz Technology Market Forecast to 2027 - COVID-19 Impact and Regional Analysis By Component, Type, and Application [WWW Document] (accessed 4.12.21).

Fiebig, M., 2005. J. Phys. D: Appl. Phys. 38, R123-R152, doi:10.1088/0022-3727/38/8/R01

Gallegos-Ortega, R., et al., 2017. Build. Environ. 124, 336-341, doi:10.1016/j.buildenv.2017.08.015

Gorecki, J., Apostolopoulos, V., 2021. Appl. Opt., doi:10.1364/AO.420987

Gramfort, A. et al., 2013. Front. Neurosci. **7**:267, doi:10.3389/fnins.2013.00267

Hasan, M., et al., 2016. Nano Commun. Netw. 10, 68–78, doi:10.1016/j.nancom.2016.07.011

Klun, M., et al., 2018. SynerCrete'18, Proceedings, pp. 55-60

Kotnala, R.K. and J. Shah, 2015. Ferrite Materials: Nano to Spintronics Regime, in Handbook of Magnetic Materials. 291-379, doi:10.1016/B978-0-444-63528-0.00004-8

Koželj P. et al., 2014. PRL 113, 107001, doi:10.1103/PhysRevLett.113.107001

Krnel, M., et al., 2020. Intermetallics 113, 106680, doi:10.1016/j.intermet.2019.106680

Küter, A., et al., 2017. THz imaging for recycling of black plastics, doi: 10.1515/TEME-2017-0062

Lu, X., et al., 2020. Int. J. Pharm. 591, 120006, doi:10.1515/TEME-2017-0062

Lux, R.L., et al., 1978. IEEE TBME, 5:270–276, doi:10.1109/tbme.1978.326332

Masahiro, S., et al., 2004. Megvision magnetoencephalograph system and its applications, Yokogawa Technical Report

Wahlström, M, et al., 2020. European Topic Centre on Waste and Materials in a Green Economy, No. ETC/WMGE 2020/1

Phan, M.H. and Yu, S.C., 2007. JMMM 308, 325–340, doi:10.1016/j.jmmm.2006.07.025

Puc, U., et al., 2018. Sensors 18, 4098, doi:10.3390/s18124098

Sarlar, K., et al., 2020. Current Applied Physics 20, 18-22, doi:10.1016/j.cap.2019.09.019

Shah, V., et al., 2018. Proc. SPIE 10548, Steep Dispersion Engineering and Opto-Atomic Precision Metrology XI, 105481G, doi:10.1117/12.2299197

Turku, I., et al., 2017. Waste Manag. Res. 35, 200–206, doi:10.1177/0734242X16678066

Vrtnik, S., et al., 2018. J Alloys and Compounds 742, 877-886, doi:10.1016/j.jallcom.2018.01.331

Yang, Y., et al., 2020. Nature Photonics 14, 446–451, doi:10.1038/s41566-020-0618-9

Yeh, J. W. et al., 2004. Adv. Eng. Mater. 6, 299-303, doi:10.1002/adem.200300567

Zhang, W.J., et al., 2021. Angewandte Chemie 133, 4277-4283, doi:10.1002/ange.202012133