



Grupa za napredne biokompozitne materijale

Katedra za konstrukcione i specijalne materijale

Tehnološko metalurški fakultet

Univerzitet u Beogradu

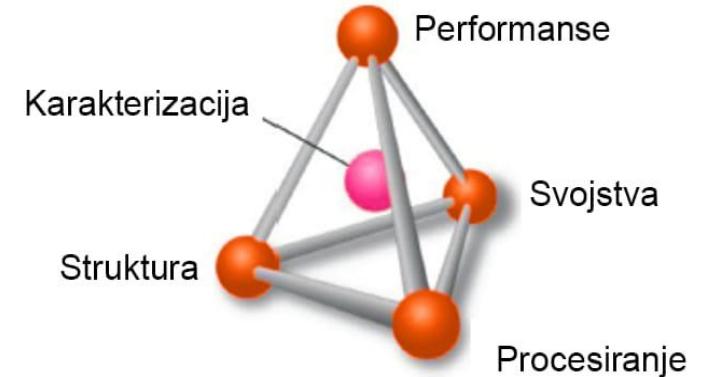
dr Vesna Radojević, red. prof.
dr Dušica Stojanović, naučni savetnik

Istraživanja u prethodnoj deceniji

- Dentalni i protetički kompozitni materijali
- Sistemi za isporuku lekova
- Implantati

Procesiranje:

- Livenje iz rastvora
- 3D štampa
- Elektropredenje (*Electrospinning*)

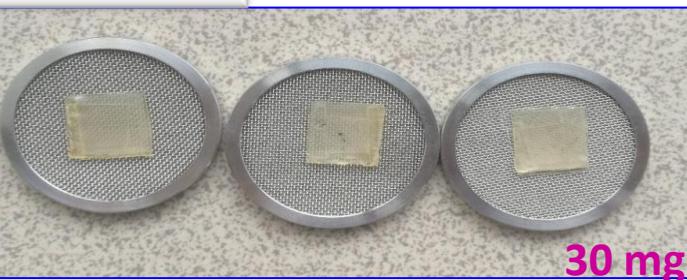


ABcM grupa:

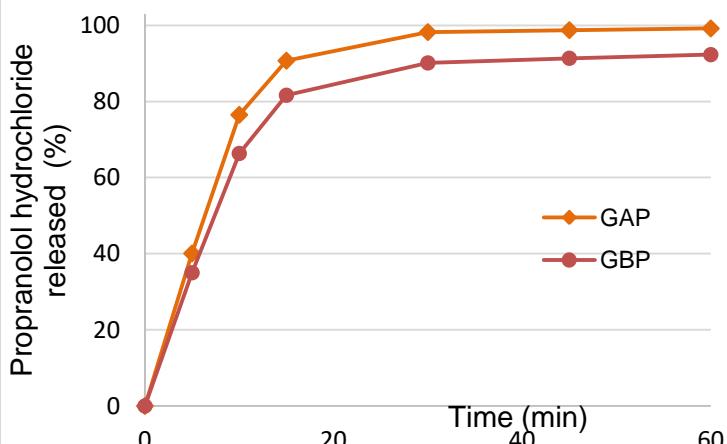
- ❖ dr Petar Uskoković, red. prof.
- ❖ dr Vesna Radojević, red. prof.
- ❖ dr Dušica Stojanović, nauč. savetnik
- ❖ Anđela Radisavljević, PhD student
- ❖ Marija Jovanović, PhD student



Bukalni filmovi želatin-Propranolol Hidrohlorid (PRH)

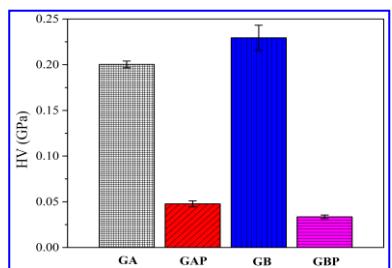


Slika 1. Uzorci za *In vitro* ispitivanje

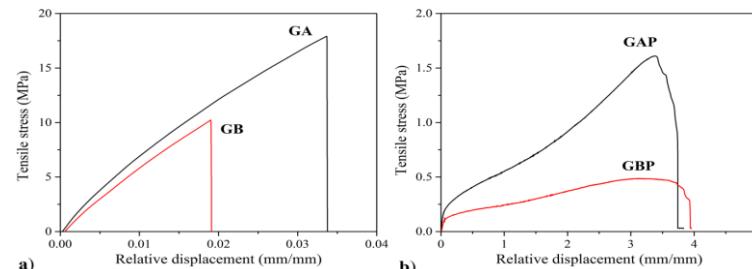


Slika 2. *In vitro* ispitivanje otpuštanja aktivne supstance

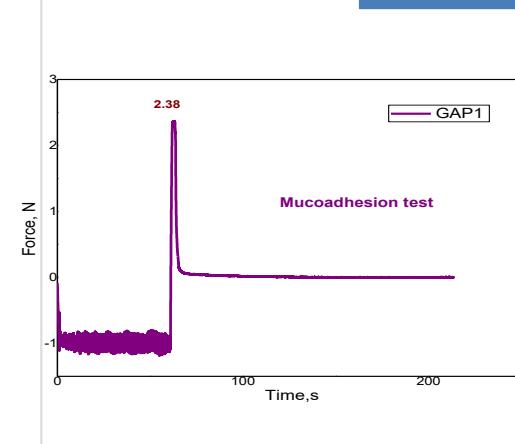
Usled produženog metabolizma prvog prolaza kroz jetru, biodostupnost oralnih doza je značajno smanjena. Bukalni filmovi mogu rešiti ovaj problem isporuka aktivne supstance kroz bukalnu mukozu.



Slika 4. Ispitivanje tvrdoće

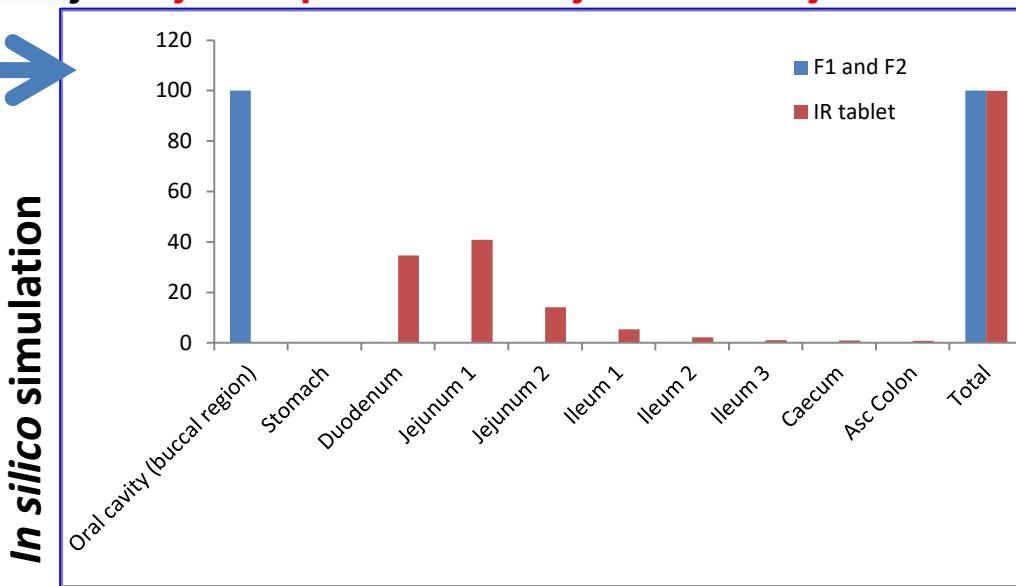


Slika 5. Dijagrami zatezanja



Slika 3. Ispitivanje mukoadhezivnosti

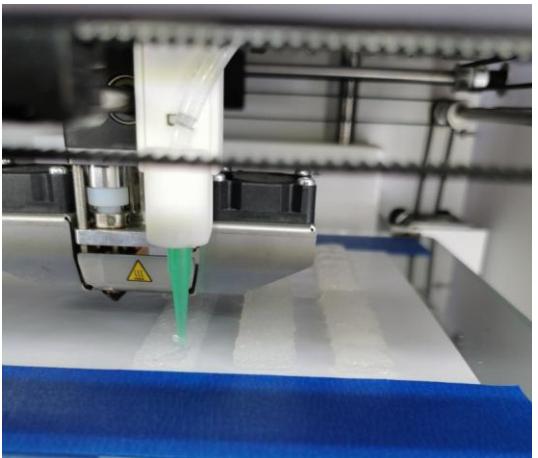
Mukoadhezivni filmovi na bazi želatina sa PRH imaju dobar potencijal za isporuku leka do bukalne sluzokože, i omogućavaju **ciljano isporuku i smanjeno doziranje leka.**



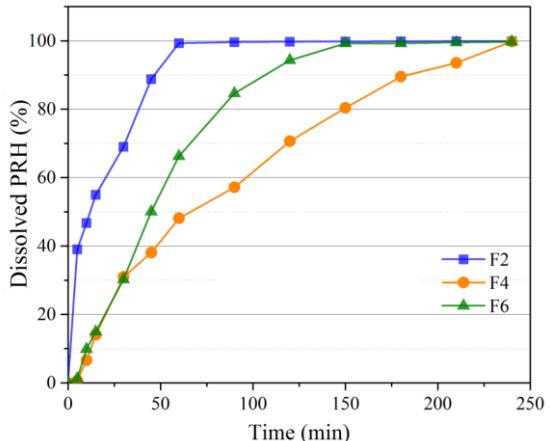
Slika 6. Predviđeni regionalni absorpcioni profili za testirane filmove od 30mg PRH i IR tableta sa 80 mg PRH

3D štampa bukalnih filmova sa produženim otpuštanjem Propranolol hidrohlorida (PRH)

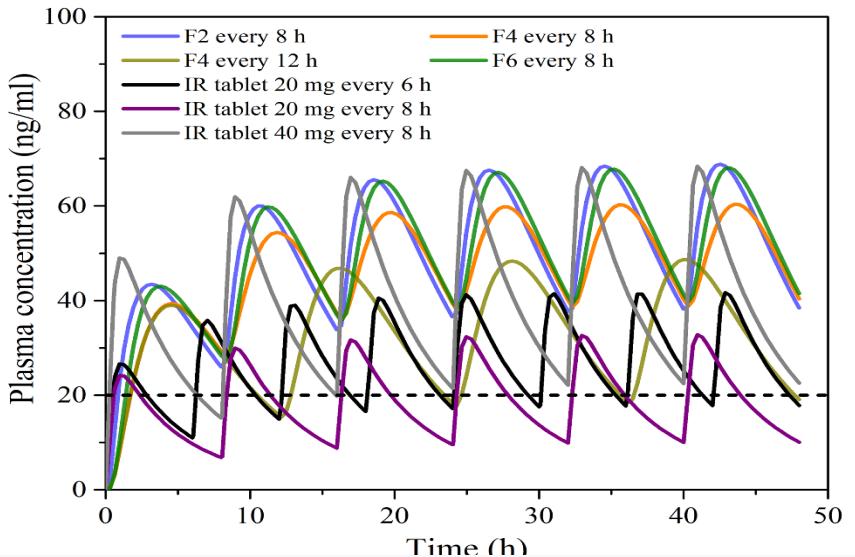
Dobijeni su bukalni mukoadhezivni filmovi na bazi želatina sa PVP ili PVA, sa dobrom mehaničkim i mukoadhezivnim svojstvima i produženim oslobođanjem PRH.



Slika. 1. 3D štampa filmova

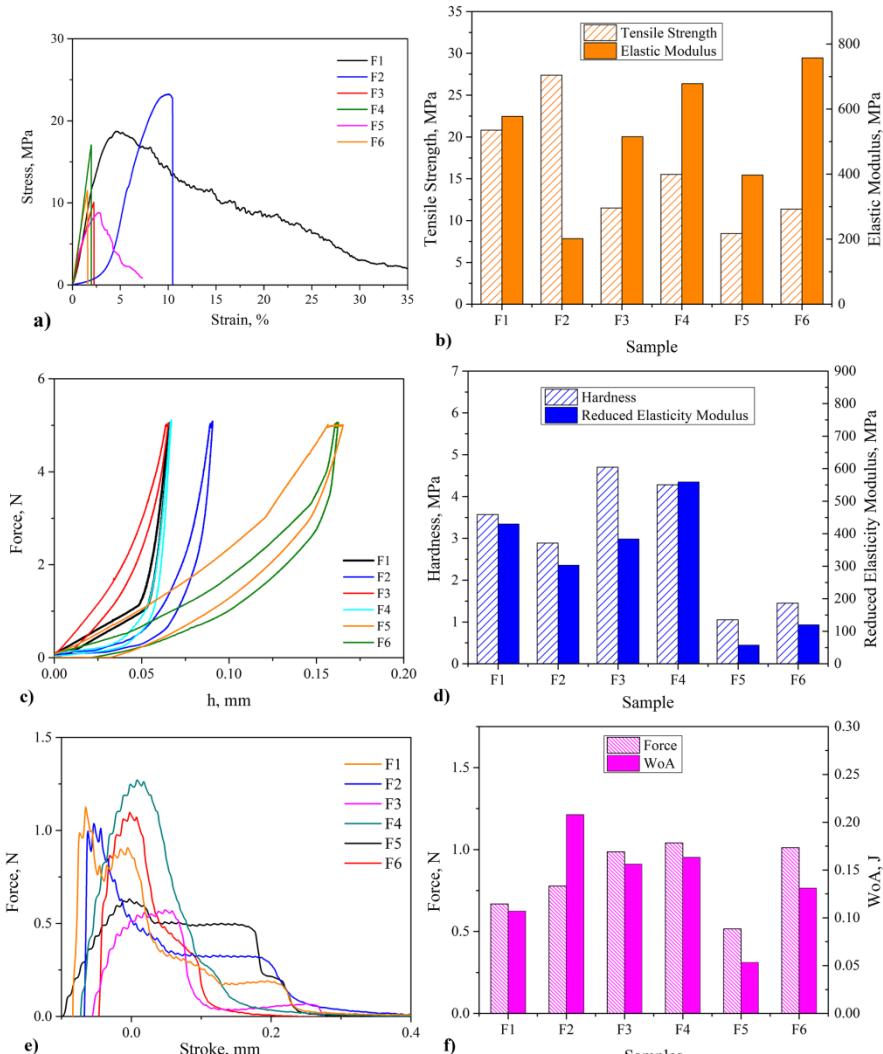


Slika. 2. In vitro profili ispitivanja otpuštanja aktivne supstance



Slika 3. Srednji predviđeni profili koncentracije u plazmi-vreme nakon višestrukog doziranja testiranih 20 mg PRH bukalnih filmova i 20 mg i 40 mg IR tableta kod 50 virtuelnih subjekata; isprekidana linija predstavlja minimalnu efektivnu koncentraciju.

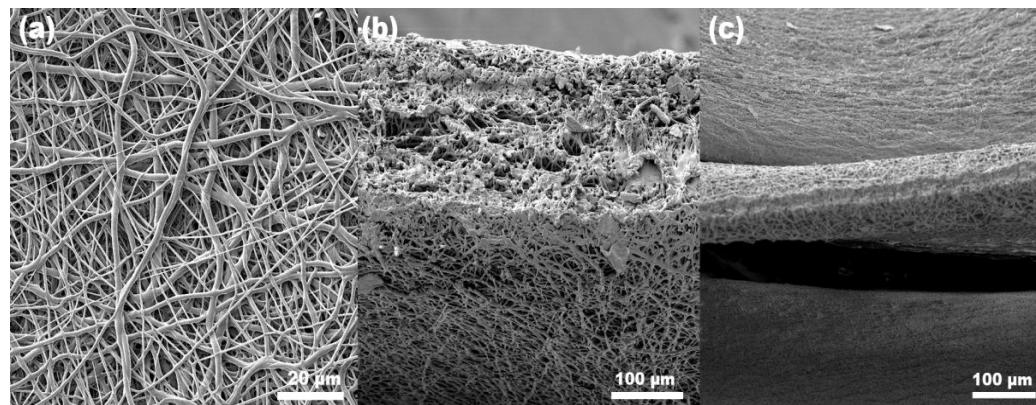
Očekuje se da bioraspoloživost PRH, nakon primene testiranih bukalnih filmova, bude približno tri puta veća nego kod IR tableta, jer lek apsorbovan iz usne duplje zaobilazi ekstrakciju prvog prolaza u jetri. Pored toga, simulacije su predložile **smanjenu učestalost doziranja** bukalnih filmova sa produženim oslobođanjem PRH (F4 i F6) u poređenju sa konvencionalnim IR tabletama, što **može povećati komfor pacijenata**. Kao još jedna prednost, simulacije populacije su pokazale **smanjene inter-individualne varijacije** u farmakokinetici PRH nakon primene bukalnih filmova.



Slika. 4. Ispitivanje mehaničkih i adhezivnih svojstava

Inovacija: Troslojni implant za prolongirano otpuštanje hidrofilnog model leka proizveden je metodom emulzionog/sekvencionalnog elektrospininga i sastoji se od jednog sloja vlakana polilaktida (PLGA) u sendviču između dva sloja poli(e-kaprolaktona) (PCL). Emulzija tipa voda/ulje se satoji od Rodamina B, sorbitol monooleata (Span-80) i dejonizovane vode a PLGA biopolimer je rastvoren u hloroformu i N,N-dimetilformamidu. Posebnom metodom vezivanja su spojeni u troslojni implant, da bi sprečili trenutno otpuštanja leka kroz ivice implanta.

PCL – Poli(e-kaprolakton) Prvi sloj



PLGA – poli(DL-laktid-ko-glikolida)

Drugi sloj

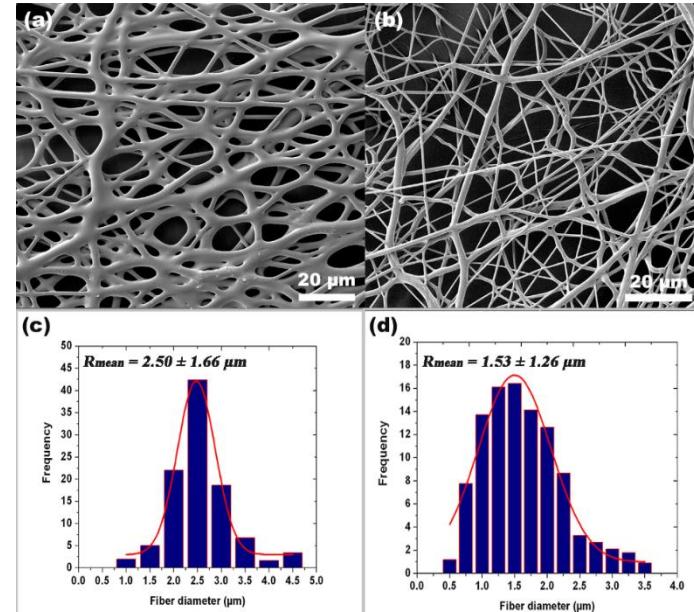
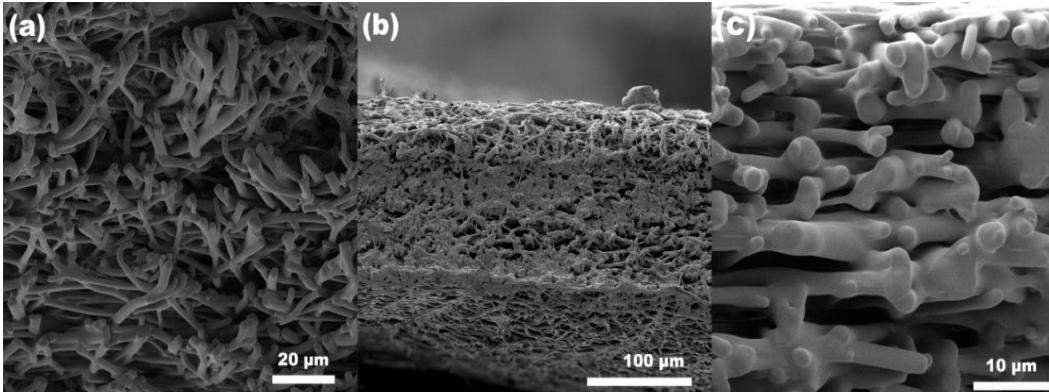


Fig. 1. Raspodela veličine vlakana

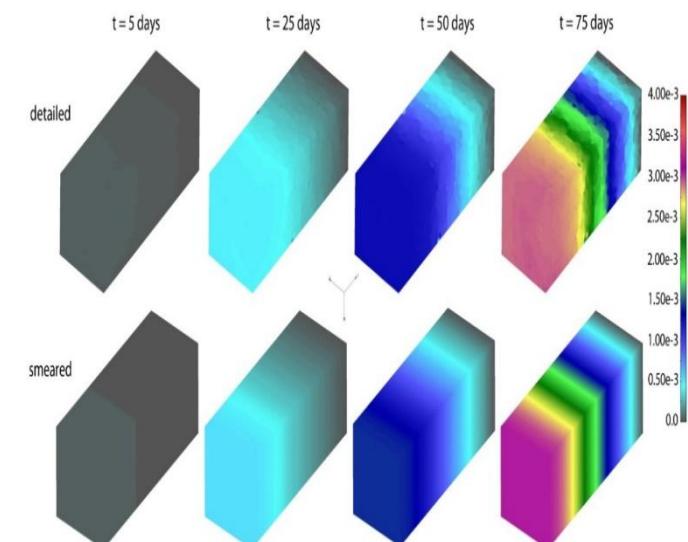


Fig. 2. Matematički modeli otpuštanja leka nakon 75 dana

Razvijena su dva matematička modela koji se mogu koristiti za predviđanje kontrolisanog otpuštanja lekova u višeslojnim implantima sa različitom hidrofobnošću, poroznošću, koeficijentom difuzije leka i brzinom degradacije.

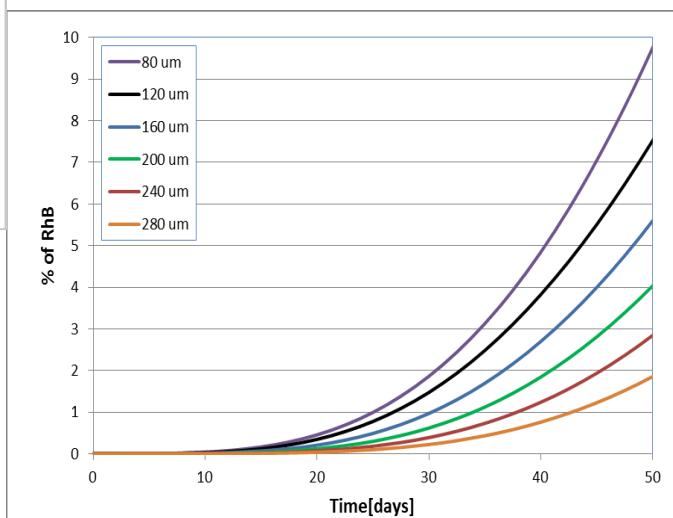
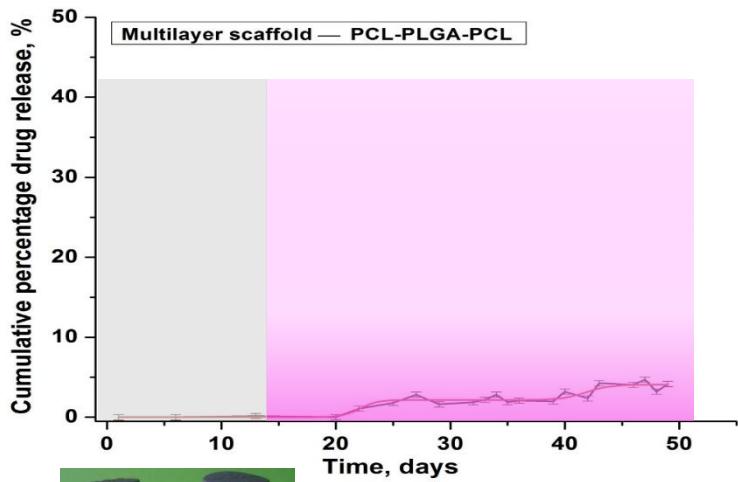
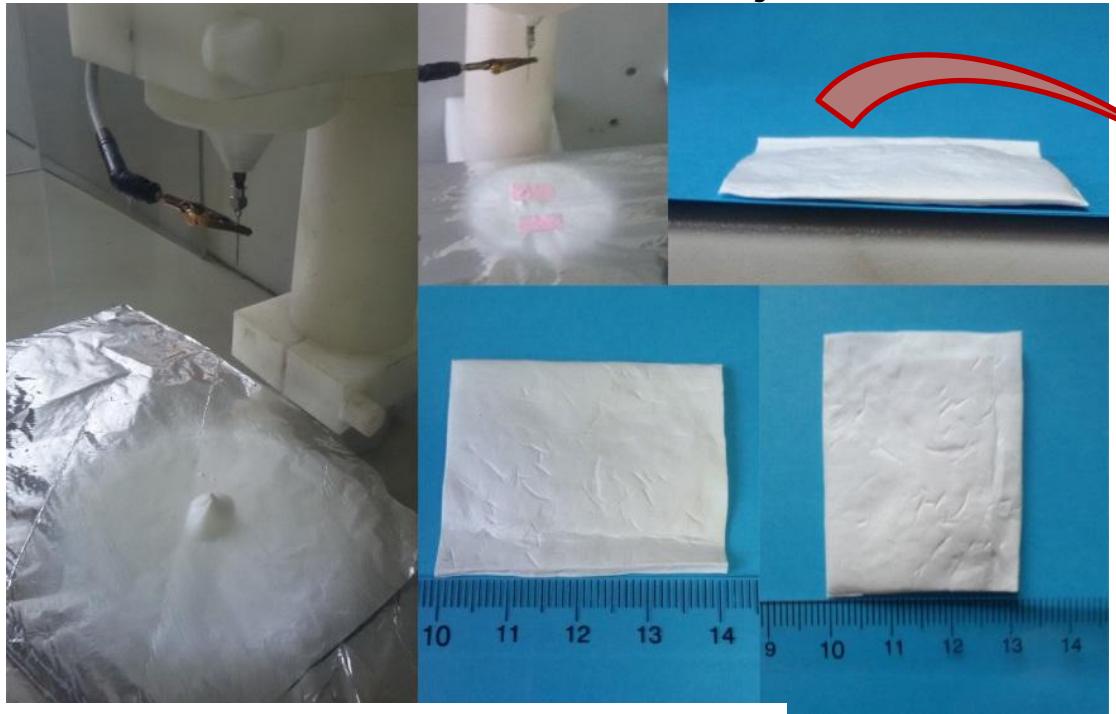


Fig.3. Model otpuštanje leka u zavisnosti od prečnika PCL vlakana

Milosevic, M., Stojanovic, D.B., Simic, V., Grkovic, M., Bjelovic, M., Uskokovic, P.S., Kojic, M, Preparation and modeling of three-layered PCL/PLGA/PCL fibrous scaffolds for prolonged drug release, *Scientific Reports*, 10 (1), art. no. 11126, (2020).

Iz laboratorije



Dobijen je gotov prototip proizvoda i osvojena nova tehnologija proizvodnje višeslojnog implanta. Sličan proizvod sa kontrolisanim dostavom leka 20 dana posle operacije kanceru nije dostupan u praksi (FDA Svetska zdravstvena organizacija je odobrila jedan od poznatih implanta za posthirurške tretmane moždanog tkiva, GLIADEL Wafer).



Finalni proizvod



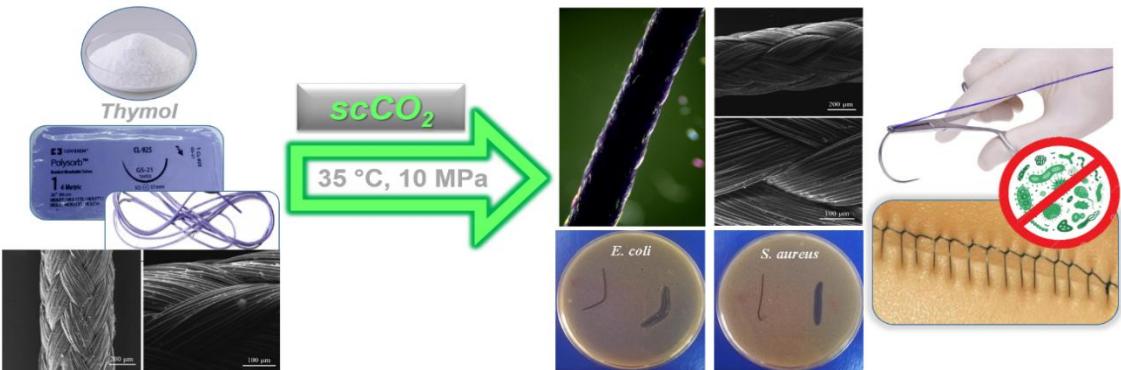
Prethodna istraživanja sa višeslojnim implantima, pokazuju da oslobođanje leka počinje odmah nakon prvog dana. Naš jedinstveni sistem implanata ima kontinuiranu isporuku bioaktivnog materijala i može se koristiti za lokalizovano oslobođanje lekova i potencijalni post-hirurški tretman čelija kancera dvadeset jedan dan nakon operacije. Ovo vreme je neophodno za regeneraciju tkiva posle hirurškog tretmana i zarastanje rana.

Milosevic, M., Stojanovic, D., Simic, V., Milicevic, B., Radisavljevic, A., Uskokovic, P., Kojic, M.A Computational Model for Drug Release from PLGA Implant, Materials 11, 2018, 2416. ISSN 1996-1944, IF = 2.654
doi:10.3390/ma11122416

Miljan Milosevic, Milos Kojic, Vladimir Simic, Dusica Stojanovic, Petar Uskokovic, Numerical modeling of diffusion in poly(lactic-co-glycolic acid) consisted of drug-loaded emulsion electrospun nanofibers, ECCOMAS Congress 2016, 5 -10 June 2016, Crete Island, Greece.

Korišćenje natkritičnog ugljen-dioksida za dobijanje antibakterijskih hirurških konaca

Infekcije na mestu hirurške intervencije spadaju u najčešće bolničke infekcije i mogu biti izazvane upotrebom hirurških konaca. Prvi antimikrobnii konac odobren od strane Svetske zdravstvene organizacije je "Vicryl-plus" koji je zapravo polilaktid 90/10 obložen triklosanom (TCS). TCS ima antimikrobrovo dejstvo, ali se pokazalo da može da utiče na hormone štitne žlezde, na reproduktivnost i čak pojavu kancera.



Resorptivni hirurški konci su impregnirani prirodnim polifenolom timolom korišćenjem ekološki prihvativljivog medijuma, natkritičnog ugljen-dioksida (scCO₂). Proces impregnacije nadkritičnom rastvaračem (SSI) izveden je na temperaturi od 35 °C i pritisku od 10 MPa, tokom 1, 2, 3 i 6 h, što je rezultiralo impregnacijom sa timolom od 3,9-5,6%.

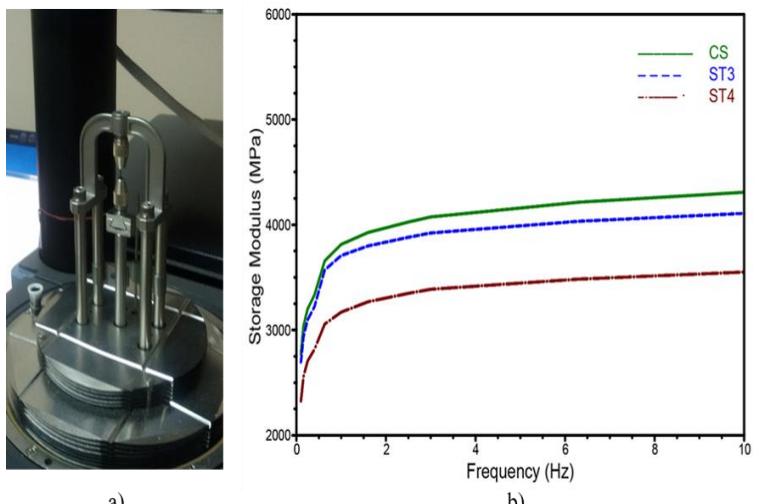


Fig.2.Dinamičko-mehanička karakterizacija hirurškog konca Polysorb 1.0

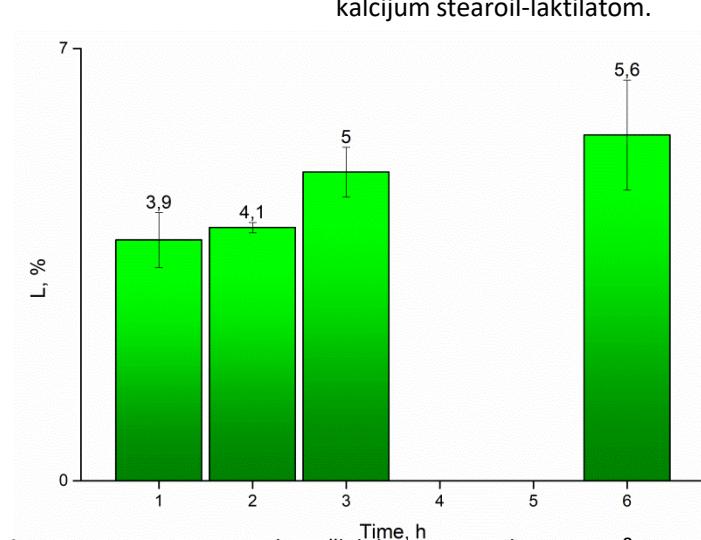


Fig.3. scCO₂ impregnacija hirurških konaca timolom na 35 °C i 10 MPa



Fig. 1. In vitro biodegradacija konaca testirana je u SBF (0-21 dan)

Trenutno je većina antimikrobnih hirurških konaca još uvek u fazi istraživanja i razvoja, a malo ih je primenjeno u kliničkim ispitivanjima. Zbog toga je neophodno razviti poboljšane antimikrobne konce za sprečavanje infekcije i zarastanje rana.

Testirani su komercijalni hirurški konci Polisorb™ (Medtronic-Covidien, SAD). Polisorb™ se sastoji od kopolimera glikolida i laktida, i dodatno su impregnirani polikaprolaktonom i kalcijum stearoil-laktilatom.

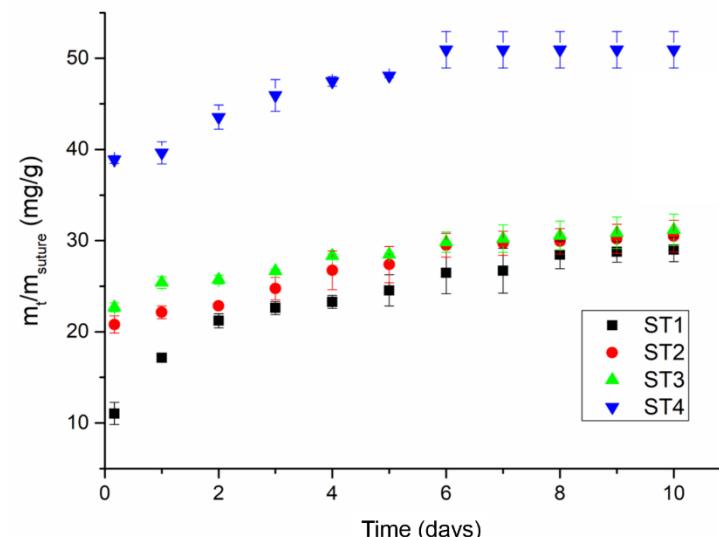


Fig.4. Kinetika otpuštanja timola iz impregniranih konaca u PBS (pH 7,4)

Pajnik, J., Milovanovic, S., Stojanovic, D., Dimitrijevic-Brankovic, S., Jankovic-Častvan, I., Uskokovic, P. Utilization of supercritical carbon dioxide for development of antibacterial surgical sutures, (2022) Journal of Supercritical Fluids, 181, art. no. 105490. DOI: 10.1016/j.supflu.2021.105490