

# **NOVI ELEKTROHEMIJSKI SINTETISANI BIOMATERIJALI ZA BIOMEDICINSKU PRIMENU**

**Vesna Mišković-Stanković**

*Tehnološko-metallurški fakultet Univerziteta u Beogradu*

---

---

Novi biomaterijali u farmaceutskoj industriji, Privredna komora Srbije,  
Zoom platforma, 24. mart 2022.



# **IMPLANTATI MEKIH TKIVA I OBLOGE ZA RANE**

---

- **I. Biomaterijali za implantate mekih tkiva (rožnjača, krvni sudovi, jetra, hrskavica) i obloge za rane (opekotine)**
- ✓ Satav: polimerni kompozitni hidrogelovi alginata, polivinil-pirolidona (PVP), polivinil-alkohola (PVA), hitozana (CS), sa grafenom (Gr) i nanočestičnim srebrom (Ag)
- ✓ Zahtevi: da budu biokompatibilni, bioinertni, netoksični, antimikrobni, hidrofilni i da lako bubre
- ✓ Elektrohemski sintetisani i testirani hidrogelovi na TMF-u:
  - 1. Ag/alginat**
  - 2. Ag/PVP**
  - 3. Ag/PVA**
  - 4. Ag/PVA/Gr**
  - 5. Ag/PVA/CS**
  - 6. Ag/PVA/CS/Gr**



# IMPLANTATI KOŠTANOG TKIVA

- **II. Biomaterijali za implantate koštanog tkiva (kukovi, kolena)**
- ✓ Sastav: biokeramičke kompozitne prevlake hidroksiapatita (HAP) i polimera (lignin, hitozan) sa grafenom i antimikrobnim agensom (nanočestično srebro, gentamicin) na površini titana
- ✓ Zahtevi: da budu biokompatibilni, bioaktivni, netoksični, antimikrobni, osteokonduktivni
- ✓ Elektrohemski sintetisane i testirane prevlake na TMF-u:
  - 1. Ag/HAP**
  - 2. Ag/HAP/Lig**
  - 3. Ag/HAP/Gr**
  - 4. HAP/CS/Gent**
  - 5. HAP/CS/Gr/Gent**



# ELEKTROHEMIJSKI POSTUPCI ZA SINTEZU BIOMATERIJALA

---

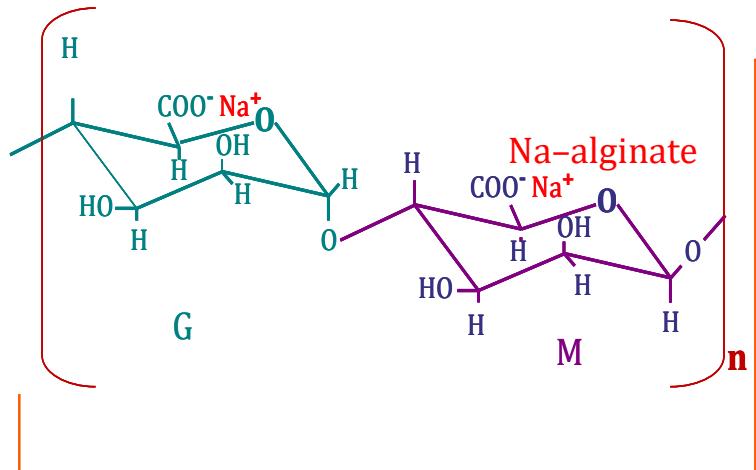
- **Prednosti elektrohemijskih postupaka za sintezu biomaterijala za biomedicinske primene**
  - ✓ Čist postupak sinteze usled odsustva bilo koje toksične supstance kao redukcionog sredstva, koristi se samo električna struja
- $$\text{Ag}^+ + n e^- \rightarrow (\text{Ag})_n$$
- ✓ Čist proizvod koji se sastoji samo od komponenata koje su odobrene za medicinsku upotrebu
  - ✓ Precizna kontrola sastava, morfologije, mase i debljine biomaterijala promenom jačine struje, primjenjenog napona i vremena
  - ✓ Sinteza se odvija na sobnoj temperaturi u jednom stupnju
  - ✓ Mogućnost taloženja prevlake uniformne debljine u šuplinama metalnog supstrata složenih geometrijskih formi (kukovi, kolena)

# **I. ANTIBAKTERIJSKI POLIMERNI HIDROGELOVI ZA OBLOGE ZA RANE I IMPLANTATE MEKIH TKIVA**

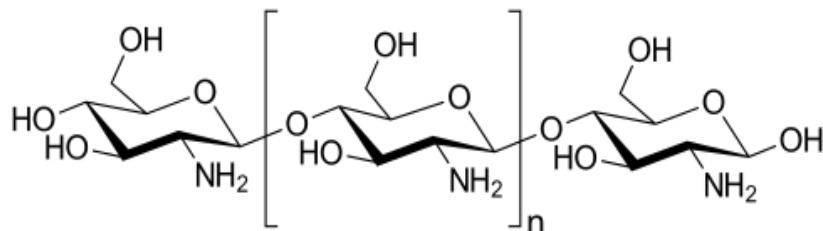
# HIDROGEL - HEMIJSKI SASTAV

## ➤ Polimeri

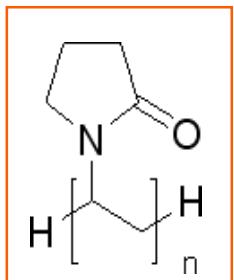
✓ Alginati



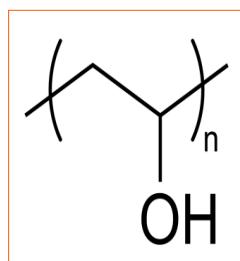
✓ Hitozan (CS)



✓ PVP

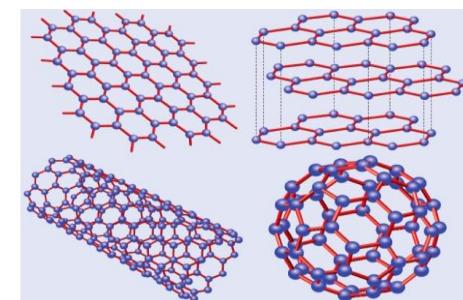


✓ PVA



➤ Ag nanočestice (AgNPs)

➤ Graphene (Gr)



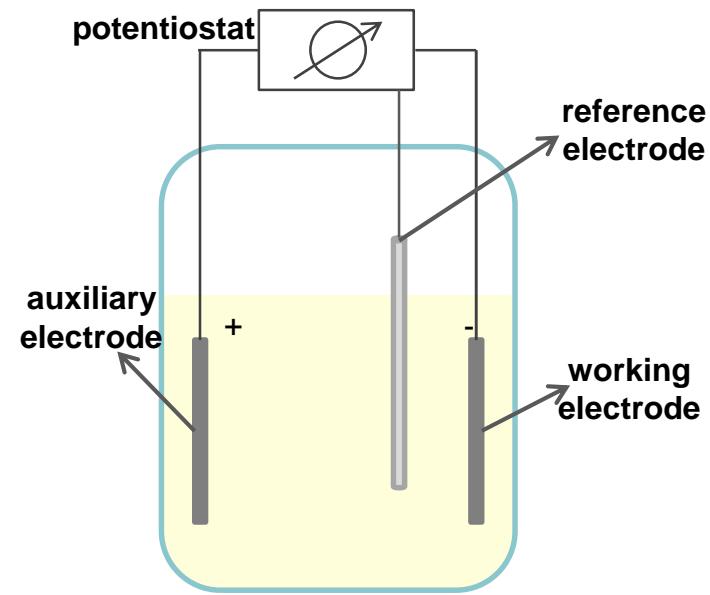
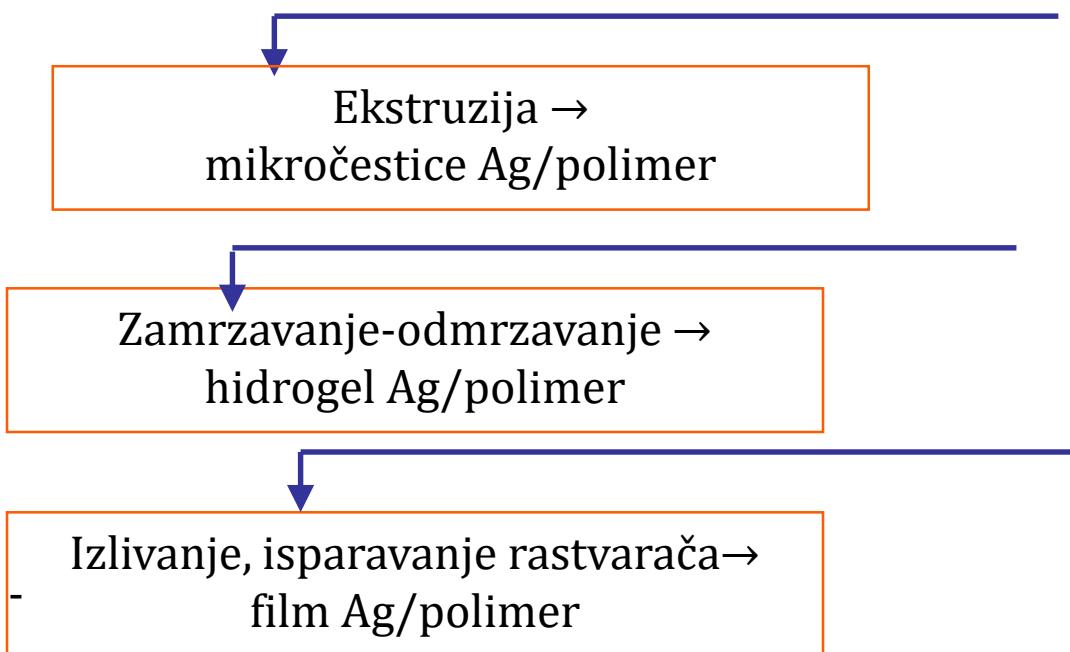
# HIDROGEL - ELEKTROHEMIJSKA SINTEZA

## ➤ I. Elektrohemija sinteza AgNPs u rastvoru

- ✓  $\text{AgNO}_3$
- ✓ 0.1 M  $\text{KNO}_3$
- ✓ Rastvor polimera

$$j = \text{const}$$

- ✓ Koloidni rastvor Ag/polimer  
(Ag/alginat, Ag/PVA, Ag/PVA/Gr)



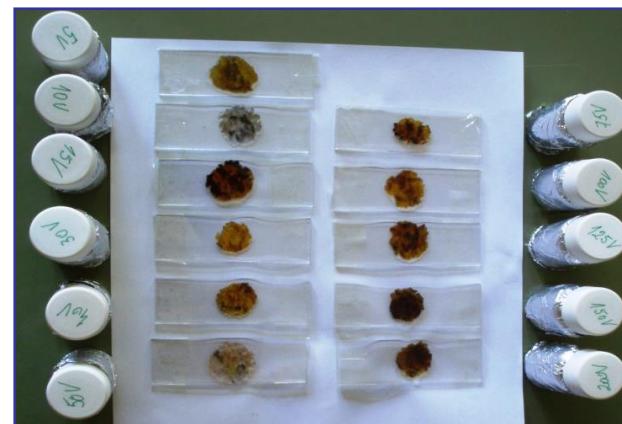
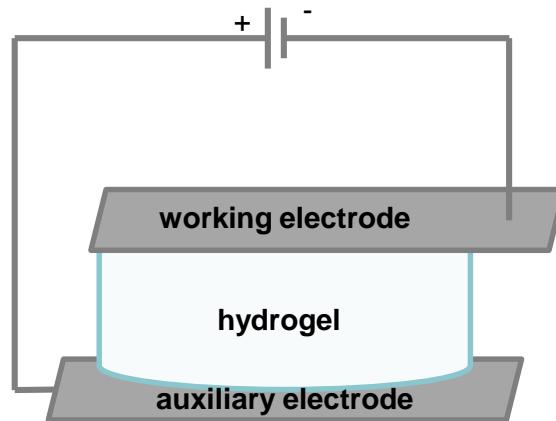
# HIDROGEL - ELEKTROHEMIJSKA SINTEZA

## ➤ II. Elektrohemija sinteza AgNPs u polimernom hidrogelu

Hidrogel polimera  
(PVP, PVA, PVA/Gr,  
PVA/CHI,  
PVA/CHI/Gr)

bubrenje  $\xrightarrow{\text{AgNO}_3}$  elektrohemija redukcija  $\text{Ag}^+$  iona u hidrogelu,  $U = \text{const}$

Hidrogel Ag/polimer (Ag/PVP, Ag/PVA, Ag/PVA/Gr, Ag/PVA/CHI,  
Ag/PVA/CHI/Gr)

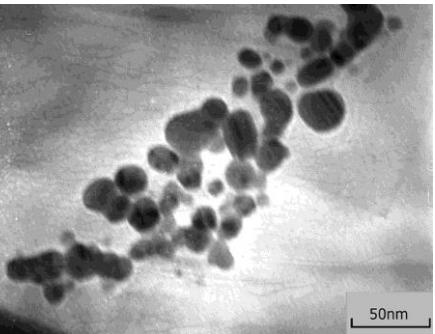


Compos. B-Eng. 140 (2018) 99-107.  
Compos. B-Eng. 104 (2016) 26-34.  
Corrosion 73 (2017) 1437-1447.

J. Ind. Eng. Chem. 77 (2019) 83-96.  
Compos. B-Eng. 154 (2018) 175-185.  
Eur. Polym. J. 121 (2019) 109257.

# HIDROGEL

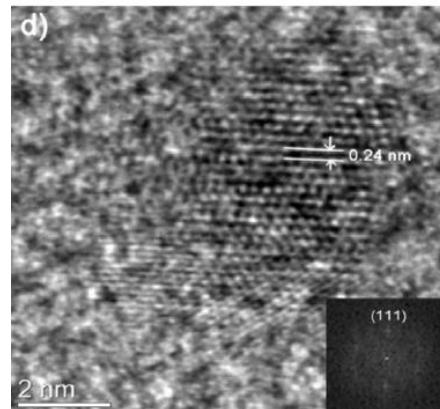
## ➤ TEM



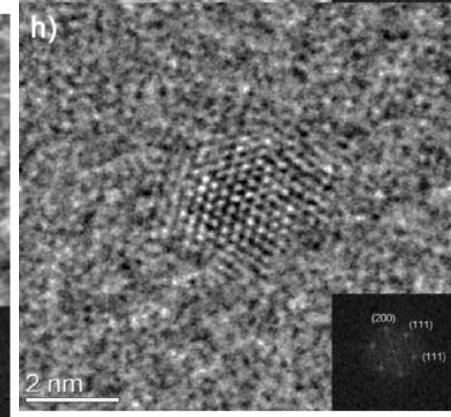
Ag/alginat  
koloidni rastvor



Ag/PVA/Gr  
koloidni rastvor



Ag/PVA/0.1 CS/Gr  
hidrogel



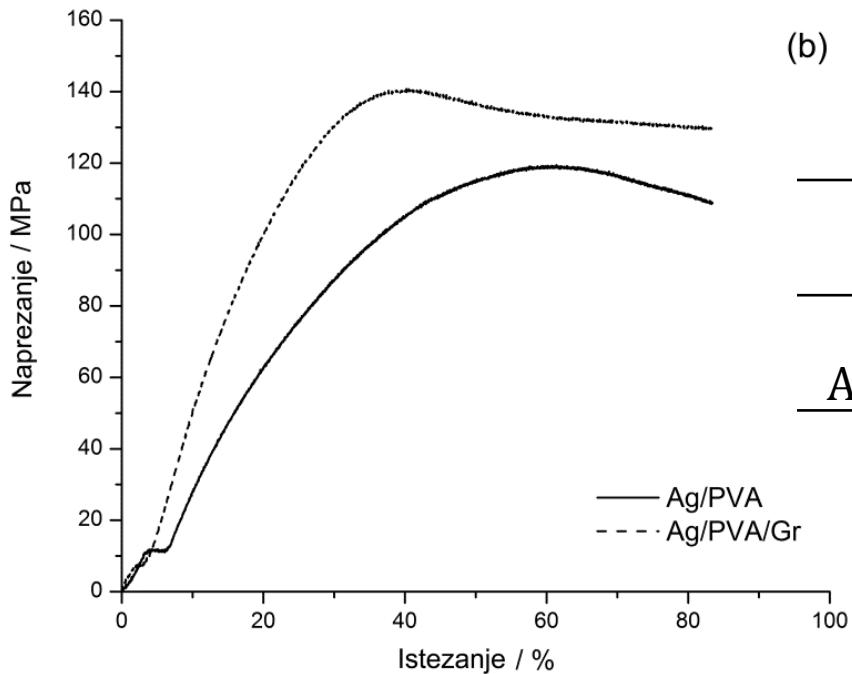
Ag/PVA/0.5 CS/Gr  
hidrogel

✓ Sferni oblik AgNPs u rastvoru i hidrogelu, veličina 2 – 30 nm

Mater. Chem. Phys. 133 (2012) 182-189.  
Compos. B-Eng. 85 (2016) 102-112 .  
J. Ind. Eng. Chem. 77 (2019) 83-96.

# HIDROGEL

## ► MEHANIČKA SVOJSTVA

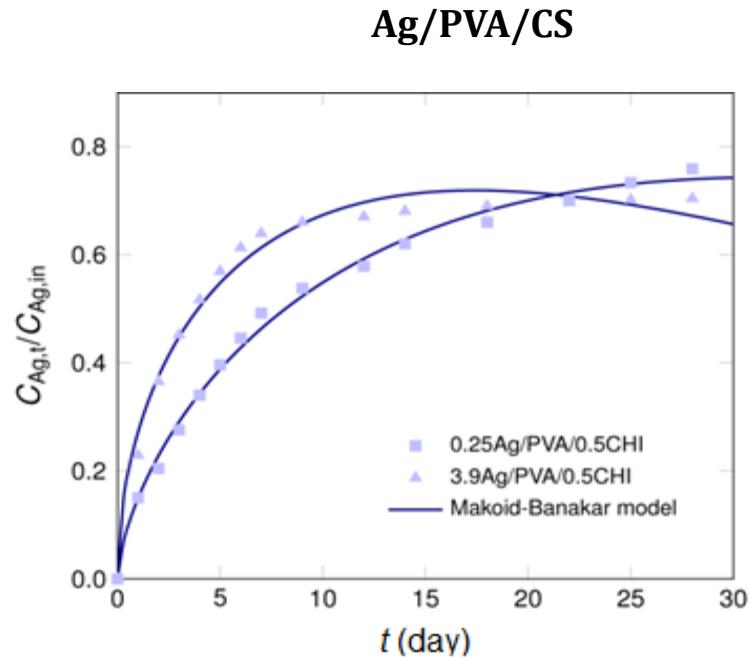
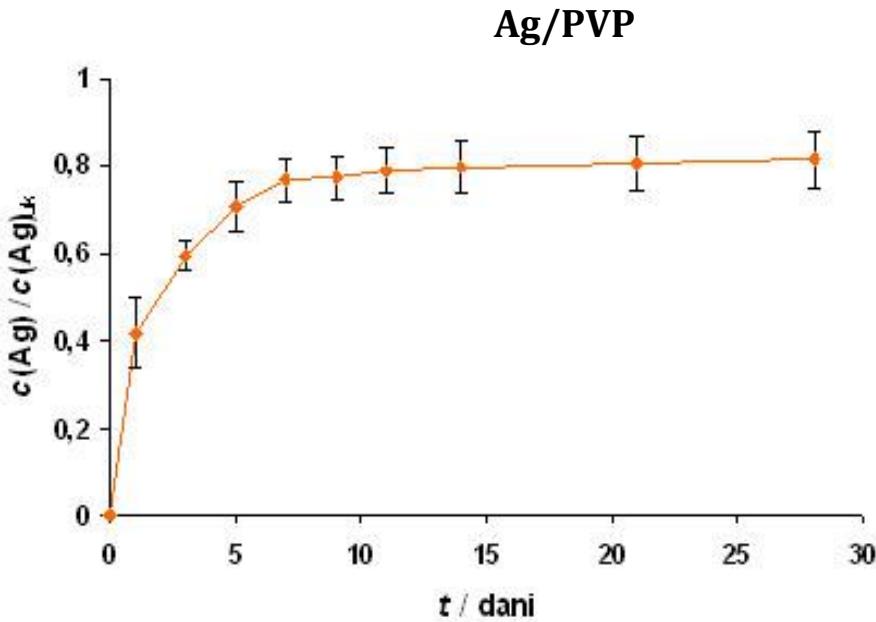


	Zatezna čvrstoća (MPa)	Jungov modul (GPa)
Ag/PVA	121,2 ± 2,5	0,309 ± 0,059
Ag/PVA/Gr	141,1 ± 0,4	0,701 ± 0,039

- ✓ Veća zatezna čvrstoća i veći Jungovog modul elastičnosti Ag/PVA/Gr → Gr poboljšava mehanička svojstva

# HIDROGEL - OTPUŠTANJE SREBRA

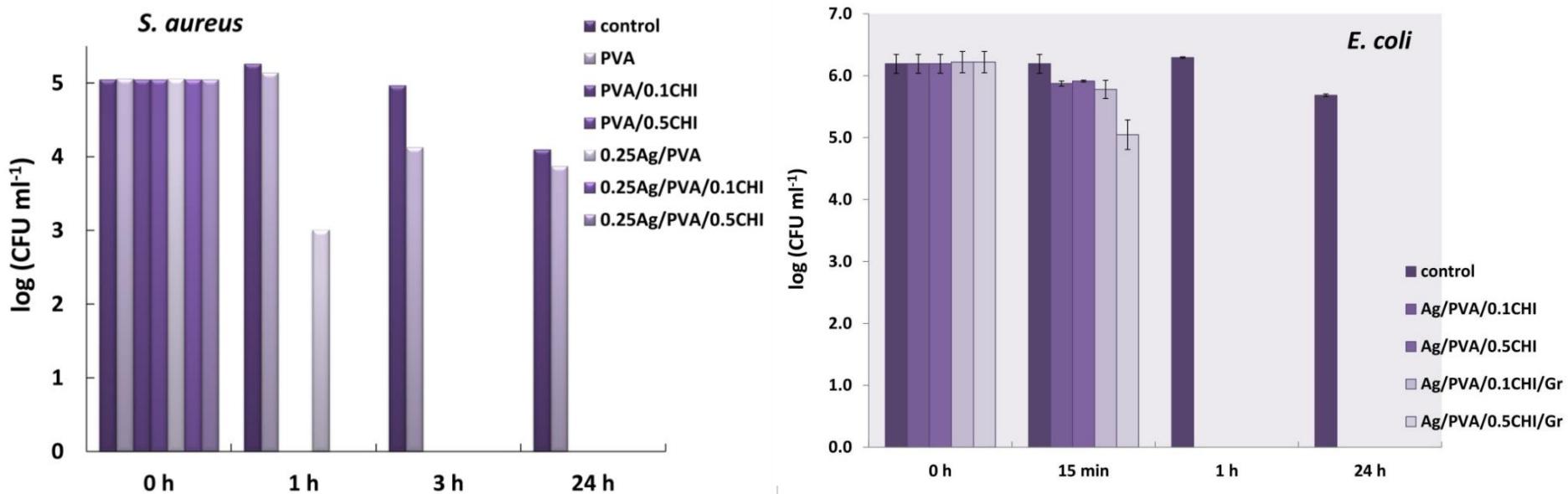
➤ AAS – SBF, 37°C



- ✓ Naglo otpuštanje srebra u početnom periodu – prevencija formiranja biofilma

# HIDROGEL - ANTIBAKTERIJSKA AKTIVNOST

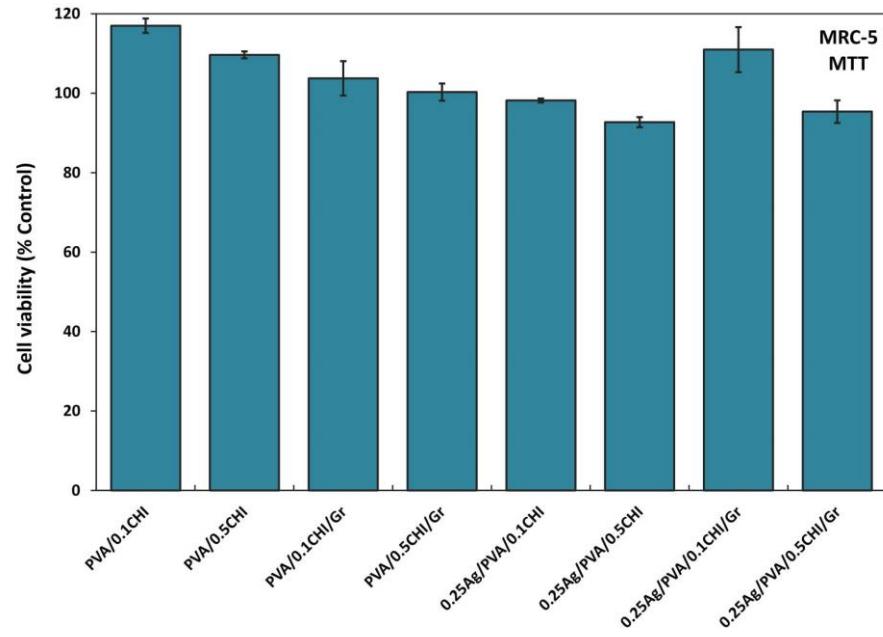
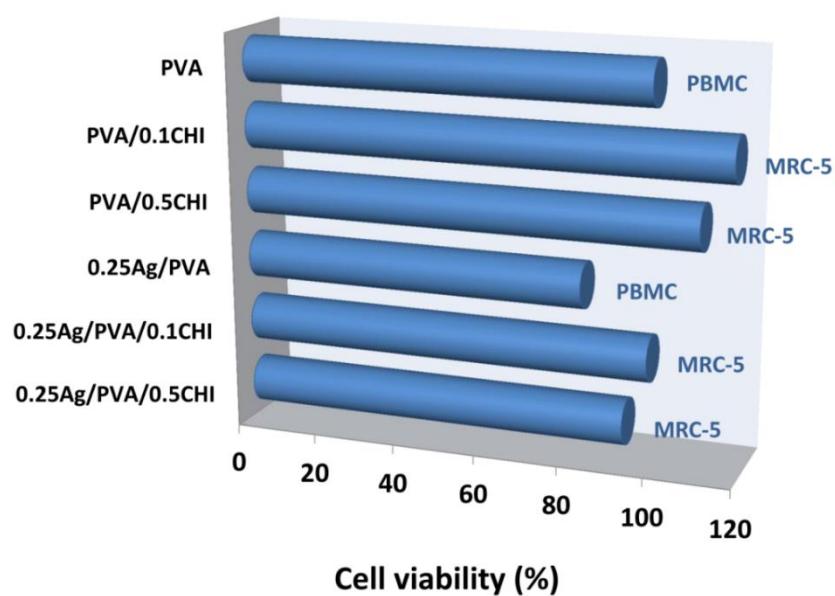
## ➤ Test u suspenziji



✓ *S. Aureus i E.coli* – potpuna redukcija bakterija već posle 1 h, jak baktericidni efekat Ag/PVA, Ag/PVA/CS i Ag/PVA/CS/Gr hidrogela

# HIDROGEL - CITOTOKSIČNOST

## ➤ MTT test

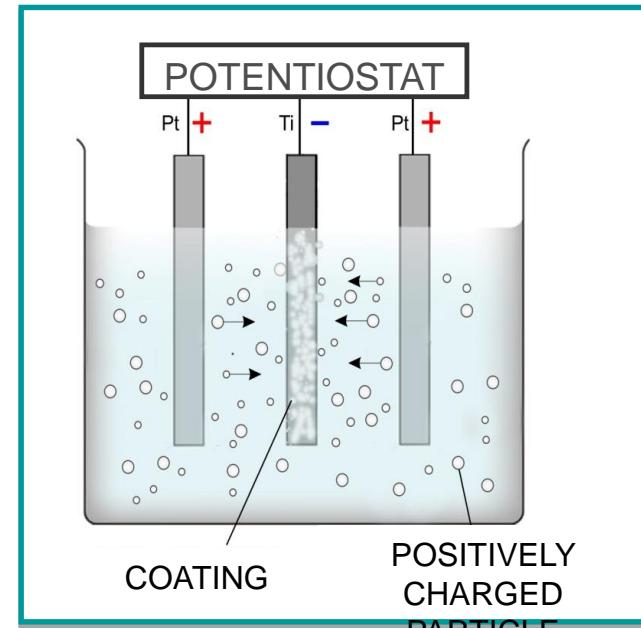
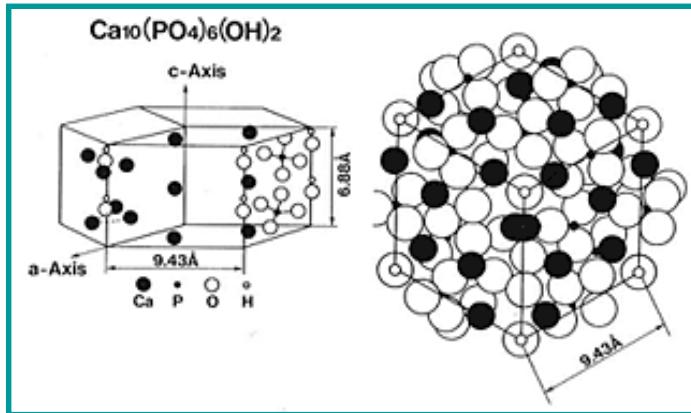


- ✓ Necitotoksični, biokompatibilni Ag/PVA, Ag/PVA/CS i Ag/PVA/CS/Gr hidrogelovi prema humanim mononuklearnim ćelijama periferne krvi (PBMC) i humanim fibroblastima pluća (MRC-5)

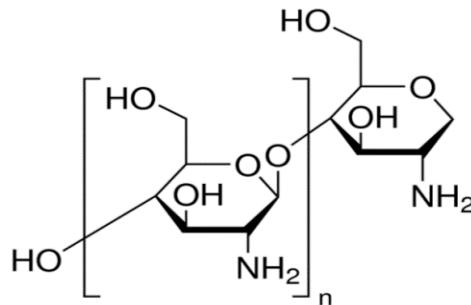
## **II. ANTIBAKTERIJSKE BIOKERAMIČKE PREVLAKE NA TITANU ZA IMPLANTATE KOŠTANOOG TKIVA**

# PREVLAKE – ELEKTROFORETSKO TALOŽENJE

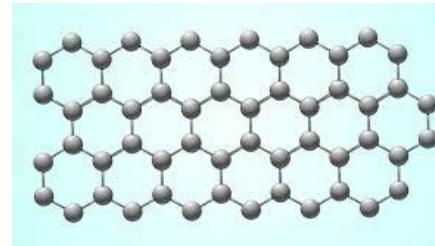
## ✓ Hidroksiapatit (HAP)



## ✓ Hitozan (CS)

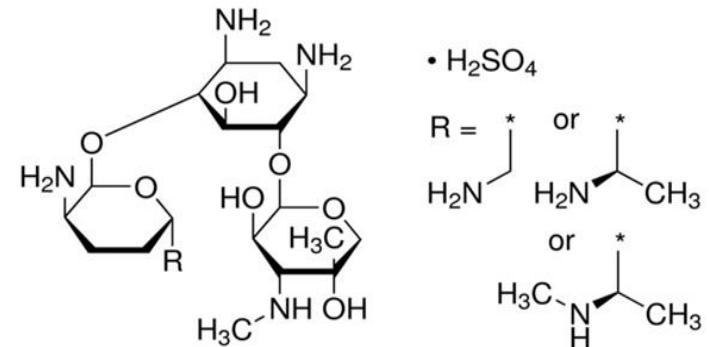


## ✓ Graphene (Gr)



## ✓ Silver (Ag)

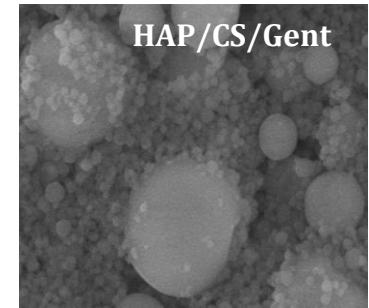
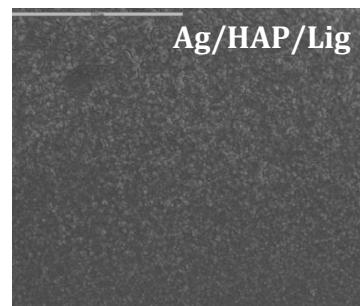
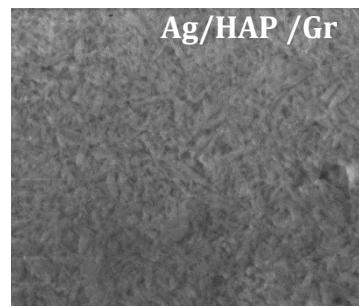
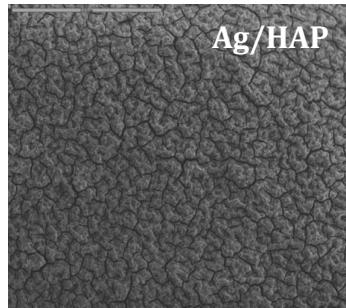
## ✓ Gentamicin (Gent)



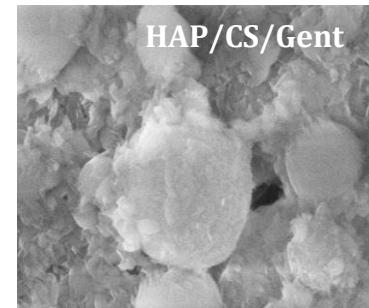
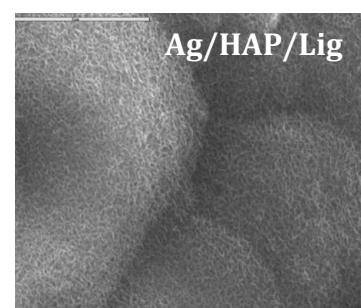
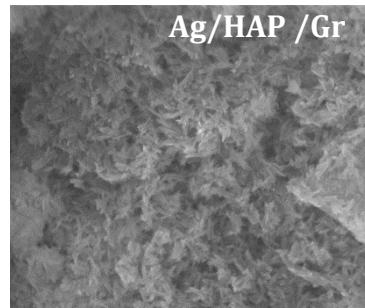
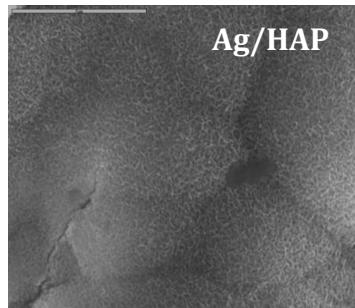
# PREVLAKE - BIOAKTIVNOST

- FE-SEM – biomimetički rast (SBF, 37°C, 7 dana)

*Pre SBF*



*Posle SBF*



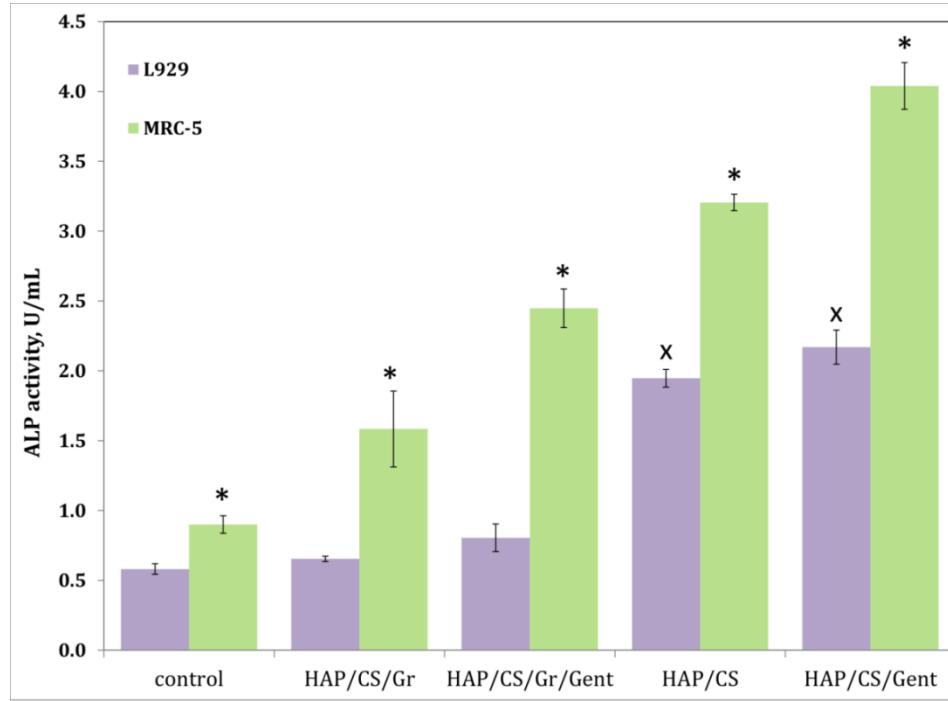
✓ Biomimetički rast nove HAP faze (mineralizacija)

Prog. Org. Coat. 83 (2015) 1-10.

J. Phys. Chem. B 117 (2013) 1633-1643.

ACS Omega 5 (2020) 15433-15445.

### ➤ ALP (alkalna fosfataza) – biohemski marker za rast osteoblasta



- ✓ Značajno povećanje ALP za MRC-5 (humani fibroblasti pluća) i L929 (mišiji fibroblasti) u prisustvu HAP/CS/Gent i HAP/CS/Gr/Gent prevlaka

## ► MEHANIČKA SVOJSTVA

### Mehnička svojstva

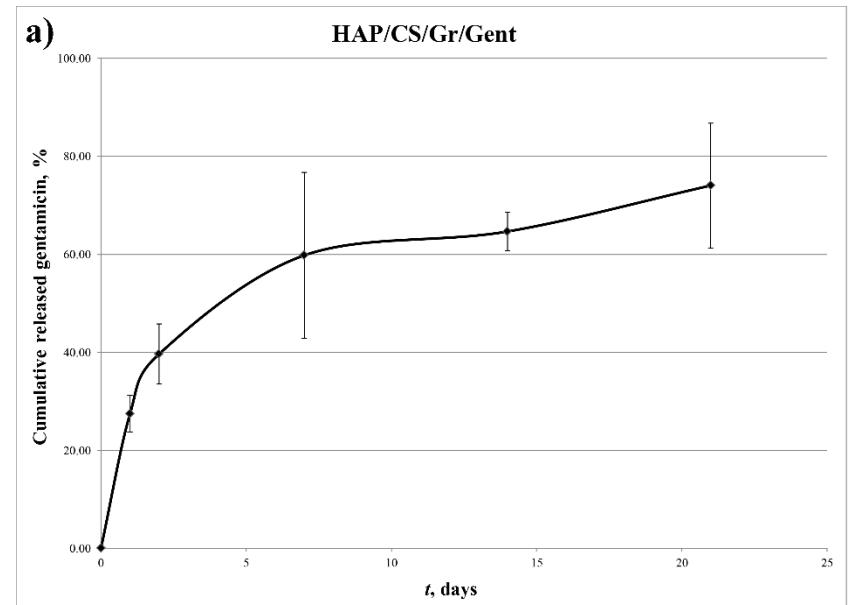
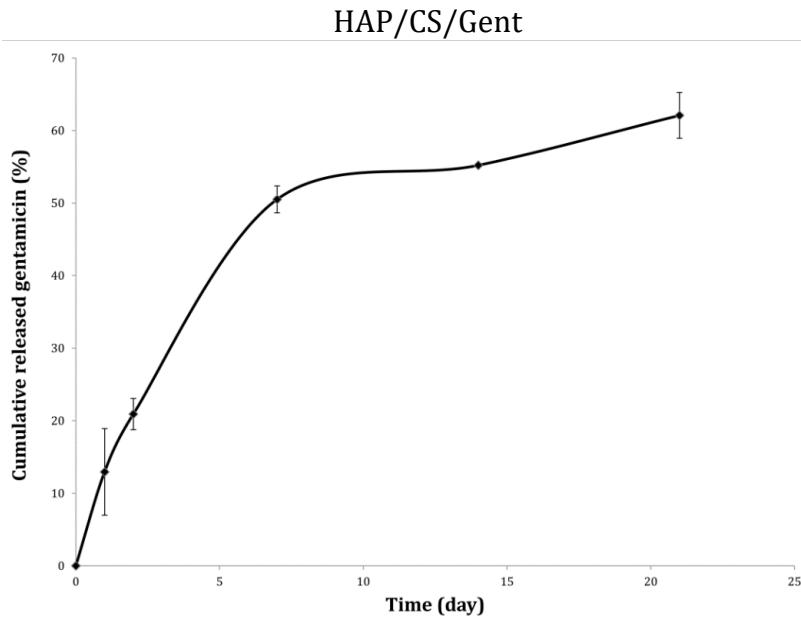
---

prevlaka	Tvrdoća, $H$	Redukovani modul elastičnosti, $E_r$
Ag/HAP/Gr	15.5±3.3	183.0±21.9
Ag/HAP	14.5 ±5.8	172.1±36.9

✓ Veća tvrdoća i veći modul elastičnosti Ag/HAP/Gr prevlake →  
Gr poboljšava mehanička svojstva

# PREVLAKE – OTPUŠTANJE GENTAMICINA

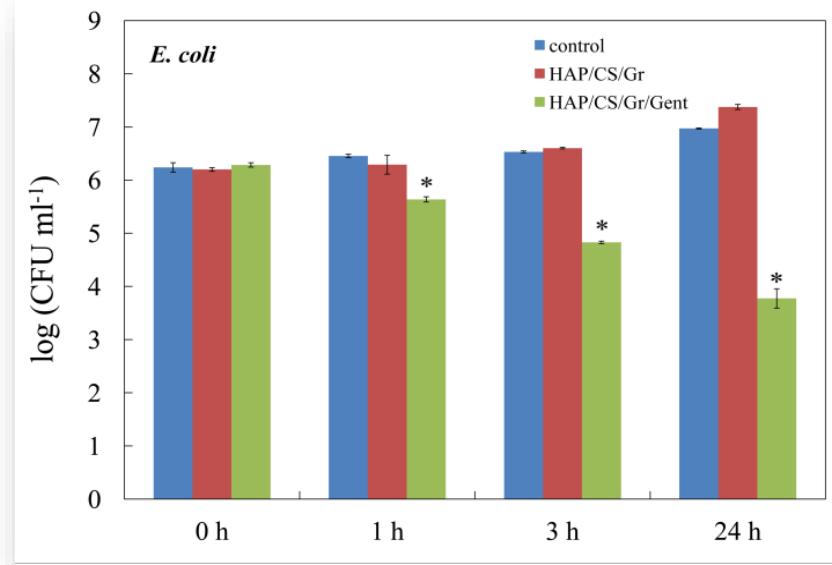
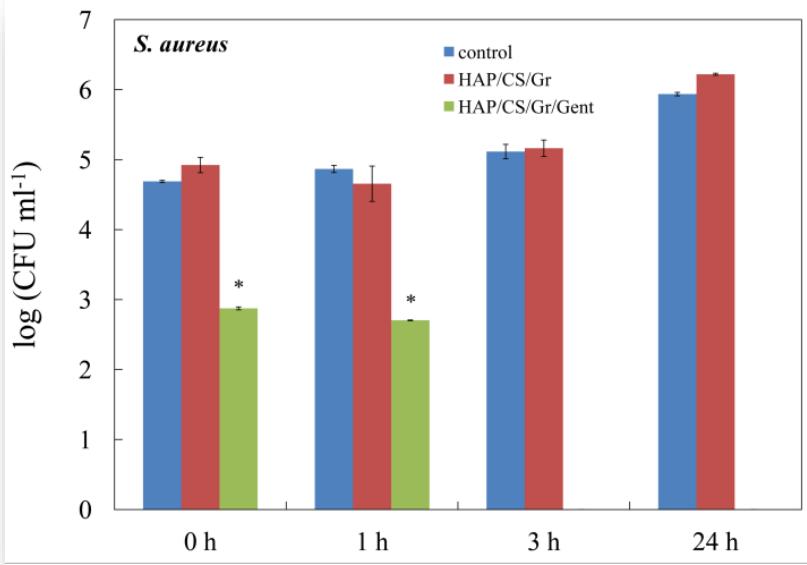
## ➤ HPLC-MS



✓ Naglo otpuštanje gentamicina u početnom periodu  
– prevencija formiranja biofilma

# PREVLAKE – ANTIBAKTERIJSKA AKTIVNOST

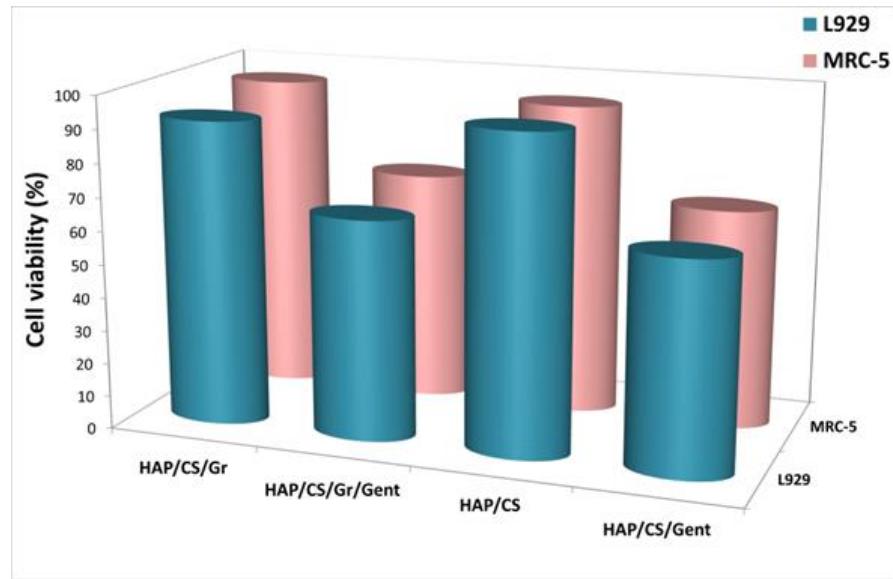
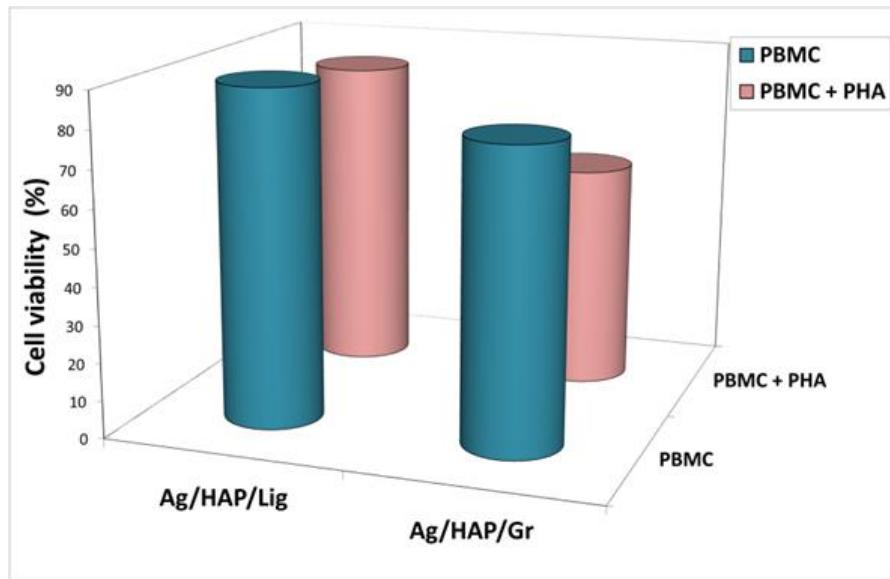
## ➤ Test u suspenziji



✓ *S. Aureus i E.coli* – potpuna redukcija bakterija, jak baktericidni efekat HAP/CS/Gent i HAP/CS/Gr/Gent prevlaka

# PREVLAKE - CITOTOKSIČNOST

## ➤ MTT test



✓ Necitotoksične, biokompatibilne Ag/HAP/Lig, Ag/HAP/Gr, HAP/CS/Gent i HAP/CS/Gr/Gent prevlake prema humanim mononuklearnim ćelijama periferne krvi (PBMC), humanim fibroblastima pluća (MRC-5) i mišijim fibroblastima (L929)

Prog. Org. Coat. 83 (2015) 1-10.

Mater. Chem. Phys. 142 (2013) 521-530.

ACS Biomater. Sci. Eng. 4 (2018), 3994-4007.

J. Biomed. Mater. Res. A 108 (2020) 2175– 2189.

## ZAKLJUČAK

---

- ❖ Primenom čistih, „zelenih“ elektrohemijskih tehnologija sintetisani su novi biomaterijali, netoksični, sa izraženom antibakterijskom aktivnošću i dobim mehaničkim svojstvima za medicinske primene:
  - ✓ **Biokeramičke bioaktivne prevlake na titanu sa srebrom Ag/HAP, Ag/HAP/Lig, Ag/HAP/Gr, i gentamicinom HAP/CS/Gent i HAP/CS/Gr/Gent za implantate koštanog tkiva**
  - ✓ **Polimerni hidrogelovi sa srebrom Ag/alginat, Ag/PVP, Ag/PVA, Ag/PVA/Gr, Ag/PVA/CS i Ag/PVA/CS/Gr za implantate mekih tkiva i obloge za rane**