BİYOMEDİKAL UYGULAMALAR İÇİN EKSTRÜZYON PROSESİ KULLANILARAK HİBRİT BİYONANOKOMPOZİTLERİN GELİŞTİRİLMESİ

Behris Kılıç* & Mualla Öner

Kimya Mühendisliği Yıldız Teknik Üniversitesi
behriskilic@gmail.com

Özet

Son yıllarda vücutta kalıcı olmak yerine belirlenen sürede görevini tamamladıktan sonra vücuttan uzaklaştırılabilen kademeli ve kontrollü şekilde biyolojik ortamda parçalananabilen biyobozunur biyomalzemelere duyulan ihtiyaç artmıştır. Bununla birlikte günümüzde artan çevresel kaygı, dünyadaki sürdürülebilirlik kapsamındaki anlaşmalardan doğan baskılar diğer sektörlerde olduğu gibi biyomedikal sektöründe de çevre dostu, sürdürülebilir malzemelere olan talebi arttırmıştır. Bunun sonucu olarak da biyobozunur polimerlere olan ilgi de gün geçtikçe artmaktadır. Biyomalzemeler için seramik, metal gibi birçok farklı malzeme araştırılmıştır; ancak polimerler özellikle nano boyutlu takviye edici malzemelerle iyi mekanik özellikler, antibakteriyel ve antimikrobiyal özellikler gibi çeşitli özelliklere olanak vermesinden dolayı büyük ilgi görmektedir. Bu çalışmada biyomedikal uygulamalarda; özellikle implantlarda kullanılmak üzere biyobozunurluk, biyouyumluluk ve antibakteriyel özelliklere sahip biyomalzeme üretimi hedeflenmiştir. Üretilen hibrit biyonanokompozitler yapısında biyo-bazlı, çevre dostu, biyobozunur, biyouyumlu polimer olan PHBV matrisinden; nano boyutta biyoseramik olan biyouyumluluk ve osteokondüktif özellik gösteren nanohidroksiapatit kristalleri ve antibakteriyel özelliğe sahip nano çinko oksit yapılarından oluşmaktadır. Biyonanokompozitler ağırlıkça farklı yüzdelerde ve kombinasyonlarda nanokristalin hidroksiapatit ve/veya nano boyutlu çinko oksit katkılarını içerecek şekilde eriyik harmanlama yöntemiyle çift vidalı ekstrüderde üretilmiştir. Ekstrüderde elde edilen polimer kompozit peletleri, Mekanik Pres ile polimer filmler şeklinde elde edilmiştir. Eriyik harmanlama yöntemiyle hazırlanan PHBV/HAP/ZnO hibrit biyonanokompozitleri DMA (Dynamic Mechanical Analysis) analizleriyle karakterize edilmiştir.

Problem Durumu

Son yıllarda görevini tamamladıktan sonra vücuttan uzaklaştırılabilen biyobozunur biyomalzemelere duyulan ihtiyaç artmıştır [1]. Biyobozunur ve biyouyumlu polimer PHBV, yavaş bozunma hızına sahiptir. Kemik büyümesi ve iyileşmesi için gerekli sürede mekanik bütünlüğünü koruyabilir. Buna karşın biyobozunur polimerler ortopedik uygulamalar için kemik dokusuna bağlanma eğiliminden yoksundur ve mekanik özelliklerinin de iyileştirilmesi gerekmektedir. Buna çözüm olarak bu polimerler nano dolgular ile birlikte kompozit şeklinde tasarlanabilirler [2]. Sentetik bir kemik aşı malzemesi olan nanokristalin hidroksiapatit biyolojik olarak uyumlu, biyolojik olarak parçalanabilir ve osteokondüktif özellik gösteren biyoseramiktir [3]. Nano boyuttaki hidroksiapatitin geleneksel boyutlarda kullanılana

göre biyomineralizasyonda kemikteki HAP yapısına daha yakın özellikler sergilediği ve iyileşmiş hücre proliferasyonu gösterdiği ileri sürülmektedir [4]. İmplante edilebilir biyomalzemelerin neden olduğu bakteriyel enfeksiyonlar uzun süren antimikrobiyal tedavi, çoklu cerrahi müdahale ve implantın çıkarılmasını gerektirmesi gibi sebeplerle insan sağlığını olumsuz etkilemekte ve sağlık bakım maliyetlerinde artışa neden olmaktadır. Bu nedenle bakteriyel yapışmayı, biyofilm oluşumunu önleyecek ve aynı zamanda özel uygulamalarda gerekli hücre desteği sağlayacak yenilikçi tıbbi implantların geliştirilmesine yönelik artan bir talep vardır [5]. Çeşitli nano doldurucular arasında çinko oksit (ZnO) nanoparçacıkları, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından biyomedikal bir malzeme olarak onaylanan biyouyumlu bir antibakteriyel ajandır; geniş bir bakteri skalasına karşı gelişmiş antibakteriyel etkiye sahiptir. Çinko oksit katkısının ayrıca PHBV'nin kristalliğine de etkisi vardır ve mekanik özelliklere olumlu etki eder[6].

Yöntem

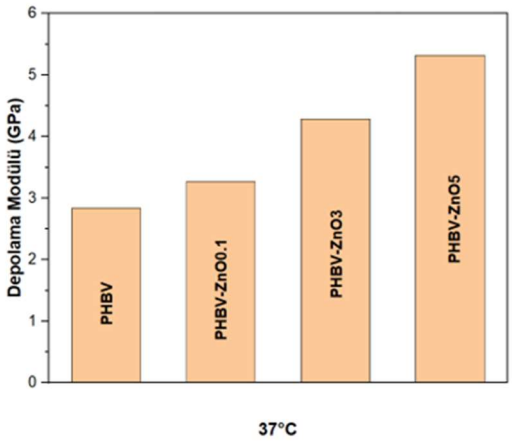
Biyonanokompozitler ağırlıkça farklı yüzdelerde ve kombinasyonlarda nanokristalin hidroksiapatit ve/veya nano boyutlu çinko oksit katkılarını içerecek şekilde eriyik harmanlama yöntemiyle laboratuvarımızdaki çift vidalı ekstrüderde üretilmiştir. Bu cihazla üretilecek biyonanokompozitlerin en iyi parçacık dağılımlarını sağlamaları açısından ekstrüder kademe sıcaklıkları, besleme debisi, vida dönme hızı gibi parametreler üzerinde çalışılmıştır. Ekstrüderde elde edilen biyonanokompozit peletleri laboratuvarımızdaki mekanik prese beslenmiş ve istenilen ebatlarda polimer filmleri elde edilmiştir. İstenilen biyonanokompozit dağılımının ve polimer filmi ebatlarının elde edilebilmesi için baskı sıcaklıkları ve basıncı ile baskılama süresi, çalışılan parametreler olmuştur. Üretilen biyonanokompozitler içerisindeki parçacıkların dağılımları yapısal karakterizasyonla belirlenecektir. Çalışmamızın ilk aşamasında DMA analizi yapılmıştır. Dinamik mekanik analiz (DMA), Perkin Elmer DMA8000 (dinamik mekanik analizör) cihazı kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen veriler ile değerlendirmelerde bulunulmuştur. Test numuneleri Kullanılan test numuneleri 10,10 mm × 10,00 x 0,60 mm boyutlarındadır. Örneklerin dinamik özelliklerini 1 Hz'de tek konsol modunda araştırmak için -30 °C ila 150 °C sıcaklık aralığında 2 °C dk-1 ısıtma hızında film uzatma modu uygulanmıştır. Testler sırasında depolama modülü E', kayıp modülü E" ve tan δ = E"/E' değerleri sıcaklığa karşı kaydedilmiştir. Biyonanokompozit karakterizasyonu için FTIR, XRD, TG, DSC ve SEM analizleri devam etmektedir. Ayrıca üretilen biyonanokompozitlerin biyouyumluluk ve antibakteriyel özelliklerinin belirlenmesi çalışmaları da devam etmektedir.

Beklenen/Geçici Sonuçlar

Numunelerin depolama modülü Dinamik Mekanik Analiz cihazı Perkin Elmer DMA8000 kullanılarak sıcaklığın bir fonksiyonu olarak ölçülmüştür. DMA, 1 Hz frekansta 2°C dk-1 ısıtma hızında -30°C ile 150°C sıcaklık aralığında film uzatma modunda çalıştırılmıştır.

Tablo 1. Üretilen Kompozit Numuneleri ve İçerikleri

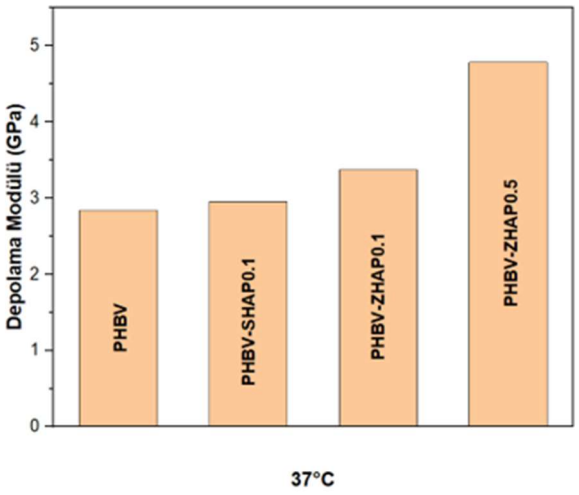
Numune Adı	İçerik (Ağırlıkça %)
PHBV	
PHBV-ZnO0.1	%0.1 ZnO
PHBV-ZnO3	%3 ZnO
PHBV-ZnO5	%5 ZnO
PHBV-SHAP0.1	%0.1 SHAP (çubuk formda HAP nanokristalleri)
PHBV-ZHAP0.1	%0.1 ZHAP (küresel formda HAP nanokristalleri)
PHBV-ZHAP0.5	%0.5 ZHAP
PHBV-ZnO0.1SHAP0.1	%0.1 ZnO, %0.1 SHAP
PHBV-ZnO0.1ZHAP0.1	%0.1 ZnO, %0.1 ZHAP
PHBV-ZnO3ZHAP0.5	%3 ZnO, %0.5 ZHAP



Şekil 1. PHBV,PHBV-ZnO.1,PHBV-ZnO3 ve PHBV-ZnO5 Biyonanokompozitlerinin Depolama Modülü

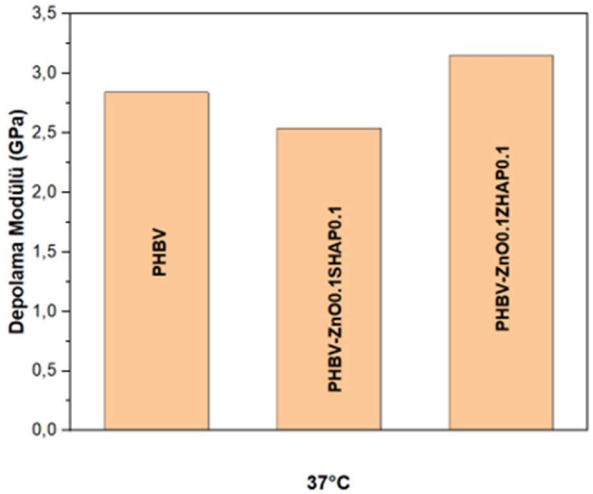
PHBV'nin depolama modülü 2.84 GPa'dır. Şekil 1 incelendiğinde çinko oksit nanoparçacık ilavesi ile depolama modülünde artış görülmektedir. PHBV-ZnO0.1 biyonanokompozitinin depolama modülünün PHBV' den %15.3 daha fazla olduğu görülmüştür. Bu kıyaslama PHBV-ZnO3 ile yapıldığında %51 ve PHBV-ZnO5 ile yapıldığında ise %87.4 olarak bulunmuştur.

Hidroksiapatit nanokristallerinin şeklinin kompozitlerin depolama modülüne etkisini araştırmak için çubuk ve küresel şekilde HAP nanokristalleri içeren biyonanokompozitler hazırlanmıştır (Şekil 2).



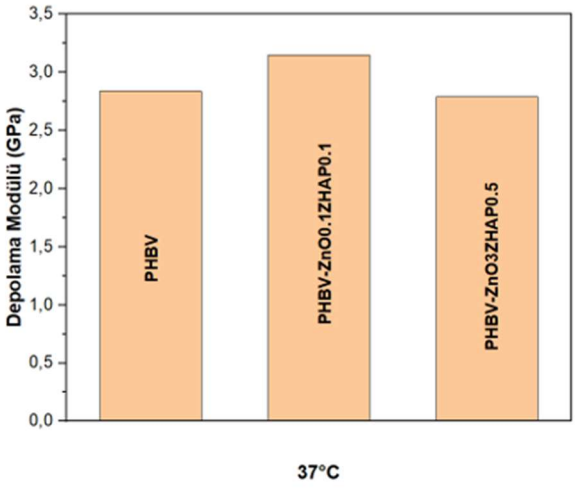
Şekil 2. PHBV ,PHBV-SHAP0.1,PHBV-ZHAP0.1 ve PHBV-ZHAP0.5 Biyonanokompozitlerinin Depolama Modülü

Şekil 2'de görüldüğü gibi ağırlıkça HAP nanokristal takviyesi arttıkça depolama modülünde artış görülmektedir. PHBV'ye kıyasla PHBV-ZHAP0.5 kompozitinin depolama modülü %68.5 daha fazladır. Bununla birlikte ağırlıkça miktarı aynı olan %0.1'lik kompozitlerden ZHAP içeren (küresel şekilde HAP nanokristalleri) kompozitin SHAP (çubuk şeklinde HAP nanokristalleri) içeren kompozitten daha yüksek depolama modülüne sahip olduğu görülmektedir.



Şekil 3. PHBV , PHBV-ZnO0.1SHAP0.1, PHBV-ZnO0.1ZHAP0.1 Biyonanokompozitlerinin Depolama Modülü

Şekil 3'e göre ağırlıkça aynı oranda katkı içeren kompozitlerden SHAP içeren kompozitin PHBV'ye göre depolama modülününün daha az; ZHAP içeren kompozitin depolama modülünün ise PHBV'ye kıyasla daha fazla olduğu görülmektedir. Buna göre kompozit üretimine küresel formda HAP nanokristalleri ile devam edilmeye karar verilmiştir.



Şekil 4. PHBV , PHBV-ZnO0.1ZHAP0.1, PHBV-ZnO3ZHAP0.5 Biyonanokompozitlerinin Depolama Modülü

Şekil 4'e göre PHBV'ye kıyasla PHBV-ZnO0.1ZHAP0.1 biyonanokompozitinin depolama modülünün daha fazla iken, PHBV-ZnO3ZHAP0.5 biyonanokompozitinin depolama modülünün ise daha az olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar ışığında optimum nanopartikül konsantrasyonu bulma çalışmaları devam etmektedir. Ayrıca biyouyumluluk ve antibakteriyel özellik çalışmaları da devam etmektedir.

Çalışmayı FYL-2023-5824 numaralı proje ile destekleyen Yıldız Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü'ne teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmayı 2210-C Öncelikli Alanlara Yönelik Yurt İçi Yüksek Lisans Burs Programı ile destekleyen TÜBİTAK'a teşekkürlerimi sunarım.

Anahtar Kelimeler: poli(3-hidroksibutirat-ko-3-hidroksivalerat), hidroksiapatit, çinko oksit, biyomalzeme, biyonanokompozit

Kaynakça

[1] Song, R., Murphy, M., Li, C., Ting, K., Soo, C., & Zheng, Z. (2018). Current development of biodegradable polymeric materials for biomedical applications. *Drug Design, Development and Therapy* (C. 12, ss. 3117-3145). Dove Medical Press Ltd. https://doi.org/10.2147/DDDT.S165440

[2] de Almeida Neto, G. R., Barcelos, M. V., Ribeiro, M. E. A., Folly, M. M., & Rodríguez, R. J. S. (2019). Formulation and characterization of a novel PHBV nanocomposite for bone defect filling and infection treatment. *Materials Science and Engineering C*, *104*. https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110004

[3] Zhou, M., Geng, Y. M., Li, S. Y., Yang, X. Bin, Che, Y. J., Pathak, J. L., & Wu, G. (2019). Nanocrystalline hydroxyapatite-based scaffold adsorbs and gives sustained release of osteoinductive

growth factor and facilitates bone regeneration in mice ectopic model. *Journal of Nanomaterials*, *2019*. https://doi.org/10.1155/2019/1202159

[4] Cai, Y., Liu, Y., Yan, W., Hu, Q., Tao, J., Zhang, M., Shi, Z., & Tang, R. (2007). Role of hydroxyapatite nanoparticle size in bone cell proliferation. *Journal of Materials Chemistry*, *17*(36), 3780-3787. https://doi.org/10.1039/b705129h

[5] Sheridan, M., Winters, C., Zamboni, F., & Collins, M. N. (2022). Biomaterials: Antimicrobial surfaces in biomedical engineering and healthcare. Içinde *Current Opinion in Biomedical Engineering* (C. 22). Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.cobme.2022.100373

[6] Shuai, C., Wang, C., Qi, F., Peng, S., Yang, W., He, C., Wang, G., & Qian, G. (2020). Enhanced Crystallinity and Antibacterial of PHBV Scaffolds Incorporated with Zinc Oxide. *Journal of Nanomaterials*, *2020*. https://doi.org/10.1155/2020/6014816