

# CHEMICKÉ A FYZIKÁLNÍ MODIFIKACE BIOMATERIÁLŮ NA BÁZI CELULOSY

VLADIMÍRA VOSMANSKÁ, KATEŘINA  
KOLÁŘOVÁ, MARKÉTA PIŠLOVÁ a VÁCLAV  
ŠVORČÍK

Ústav inženýrství pevných látek, Vysoká škola chemicko-  
technologická v Praze, Technická 5, Praha 166 28  
vosmansv@vscht.cz

Došlo 1.2.17, přijato 20.4.17.

Klíčová slova: biomateriály, celuloza, chemická modifikace,  
fyzikální modifikace, biofunkcionalizace, antibakteriální  
vlastnosti, stříbro

## Obsah

1. Úvod
2. Rozdělení biomateriálů
  - 2.1. Různé generace biomateriálů
  - 2.2. Regenerativní medicína
3. Celuloza
4. Modifikace celulosy
  - 4.1. Chemická modifikace
  - 4.2. Fyzikální modifikace
5. Závěr

## 1. Úvod

Celuloza je prověřený a ve zdravotnictví standardně používaný biomateriál. Její chemickou a fyzikální modifikací lze dosáhnout změny jejích vlastností. Do chemické modifikace lze zařadit i přípravu derivátů celulosy chemickými reakcemi, nejčastějšími reakcemi jsou oxidace a etherifikace<sup>1,2</sup>. Produktem oxidace je pouze oxidovaná celuloza s různým stupněm oxidace<sup>1</sup>, zatímco etherifikací se dá připravit daleko širší portfolio derivátů, zejména používané jsou methylceluloza, ethylceluloza, hydroxypropylmethylceluloza a karboxymethylceluloza<sup>2</sup>. Etherové deriváty celulosy jsou na rozdíl od celulosy ve vodě snadno rozpustné polymery tvořící gely. Dalším způsobem chemické modifikace se rozumí modifikace chemickými sloučeninami, zejména povrchová, kdy vlastnosti v celém objemu zůstávají zachovány, avšak povrch vykazuje navázání sloučenin a tedy změnu funkčních skupin, se kterou souvisí změna vlastností na povrchu materiálu. Specifickým případem chemické modifikace je biofunkcionalizace<sup>3,4</sup>, kdy navázané sloučeniny vykazují účinek ve styku s biologickým systémem.

Fyzikální modifikace má své nezastupitelné místo v povrchové modifikaci a také sterilizaci materiálů, kdy se využívá zejména ionizovaných plynů (plazma) a záření (gama, daleké ultrafialové záření)<sup>5</sup>. Typickým znakem fyzikální modifikace je povrchová úprava materiálu, složení v objemu zůstává zachováno<sup>6</sup>.

## 2. Biomateriály a jejich rozdělení

Termínem biomateriál lze nazvat všechny neživé materiály, které jsou v medicíně používané pro terapii a jsou přímo zamýšlené pro interakci s biologickým systémem<sup>7–9</sup>. Vzhledem k interakci s biologickým systémem musí být tyto materiály bezpodmínečně biokompatibilní, tzn. dobře snášené a nesmí vyvolávat negativní interakce jako pyrogenitu, senzibilizaci, alergii, anafylaktický šok, hemolýzu, mutagenitu a toxicitu<sup>8</sup>.

Biomateriály lze, podle složení, zařadit do čtyř hlavních skupin: (i) polymery, (ii) kovy, (iii) keramika a (iv) kompozitní materiály<sup>7,8,10</sup>. Podle interakce s živým systémem je lze rozdělit na bioinertní a bioaktivní biomateriály.

### 2.1. Různé generace biomateriálů (vývoj biomateriálů)

Bioinertní materiály jsou první generací biomateriálů, které neovlivňují biologický systém a vykazují minimální nebo žádnou interakci s hostitelskou tkání. Rozhraní mezi materiálem a hostitelskou tkání tvoří tenká acelulární kapsle s minimální adhezí a materiál je v ní zapouzdřen. Typicky se jedná o kovové implantáty. Druhou generací biomateriálů jsou bioaktivní materiály, které vyvolávají kontrolovanou biologickou aktivitu na rozhraní s hostitelskou tkání. Hlavním zástupcem této kategorie je bioaktivní sklo. V rámci druhé generace biomateriálů vznikly i bioresorbovatelné materiály, u kterých při interakci s hostitelskou tkání dojde na rozhraní ke kontrolovanému chemickému rozpadu až do úplné resorpce materiálu. Třetí generace biomateriálů byla navržena tak, aby při interakci s hostitelskou tkání stimulovala specifické buněčné interakce na úrovni molekulární biologie, tj. interakce s buněčnými integriny a přímé ovlivnění buněčné proliferace, diferenciací a organizace extracelulární matrix<sup>11</sup>.

Během několika desetiletí klinické praxe bylo zjištěno, že životnost biomateriálů v biologickém systému není neomezená. Žádný vyrobený materiál není schopen se chovat tak, jako živá tkáň a vždy bude představovat kompromis, který limituje jeho životnost i aplikační možnosti. Biomateriály první a druhé generace určené pro opravu nebo obnovení organismu jsou stále podrobovány vědeckému výzkumu a vývoji. Současná klinická praxe zdůraz-

ňuje potřebu změny přístupu k biomateriálům a to z náhrady tkání k regeneraci tkání<sup>11–14</sup>.

## 2.2. Regenerativní medicína

Biologický přístup k aplikaci biomateriálů dal vzniknout bioaktivním materiálům a novému interdisciplinárnímu oboru – regenerativní medicíně. Cílem regenerativní medicíny je obnovit funkčnost tkání, orgánů nebo částí těla poškozených úrazem, nemocí nebo opotřebením<sup>11,12</sup>. Výhodou je, že obnovená tkáň je ekvivalentní tkáni původní a tedy schopná, na rozdíl od neživého biomateriálu, se adaptovat fyziologickým podmínkám. Výzkumem materiálů pro regenerativní medicínu se zabývá tkáňové inženýrství.

Obecným cílem v tkáňovém inženýrství je vyvinout materiál, který strukturálně i tvarově odpovídá nahrazované tkáni, poskytuje buňkám vodítka pro regeneraci tkáně, umožňuje nasadit na něj buňky, nechat buňky adherovat, namnožit se a diferencovat v *in vitro* podmínkách a následně implantovat do těla pacienta. Časem dojde k resorpci materiálu, který je v ideálním případě plně nahrazen regenerovanou, vaskularizovanou a inervovanou tkání<sup>11</sup>. Nevýhodou tohoto postupu je malá dostupnost dárcovských buněk. Sběr autologní tkáně je často omezen anatomicky a je spojen s morbiditou místa odběru. Alogenní a xenogenní tkáně se sebou nesou riziko imunitní odpovědi a potenciální nebezpečí přenosu bakterií a virů z dárců na hostitele. Navíc je nutná izolace buněk z tkání, což je operace náročná na čas a práci. Alternativním řešením je použití progenitorových buněk, ale ani tím neodpadají náročné procedury, jako je izolace, expanze a diferenciacie buněčné linie prováděné *ex vivo*<sup>13</sup>.

Nejnovějším přístupem v regenerativní medicíně je *in situ* tkáňová regenerace. Ta využívá vlastní regenerační kapacity organismu prostřednictvím mobilizace endogenních kmenových buněk v místě poškození k regeneraci tkáně<sup>13</sup>. Tím odpadá náročná *ex vivo* manipulace s buňkami. *In situ* tkáňová regenerace je založena na interakci hostitele se specifickými doménami implantátu, které

dokážou vytvořit vhodné mikroklima pro hostitelské kmenové buňky potřebné pro regeneraci tkáně a současně je stimulují k růstu. Biomateriál musí být navržen jako templát s komplexními vlastnostmi, který bude v těle schopen cíleně ovlivnit osud hostitelských kmenových buněk k proliferaci, diferenciaci a regeneraci konkrétního typu tkáně prostřednictvím vodítek – bioaktivních molekul, morfologických útvarů a funkčních skupin<sup>14</sup>.

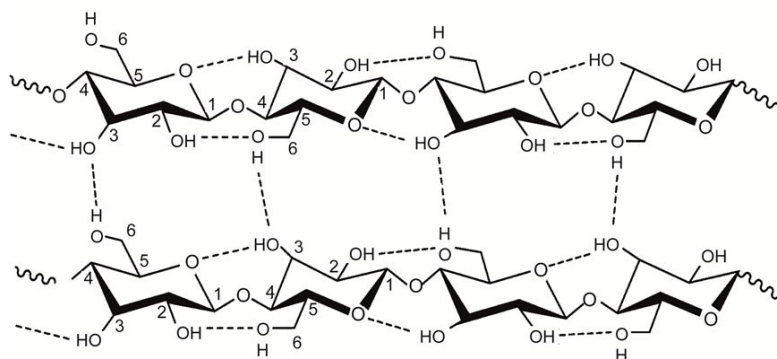
## 3. Celulosa

Podle výše uvedeného rozdělení je celulosa bioinertní přírodní polymerní materiál. Chemicky je celulosa lineární polysacharid tvořený D-glukosovými jednotkami vázanými (1→4)-β-glykosidovými vazbami se stupněm polymerizace přibližně 10 000. Molekuly celulosy mezi sebou poutají intermolekulární vodíkové vazby a celá struktura je vysoce organizovaná do krystalických oblastí, avšak vyskytují se zde také amorfní oblasti (celulosa je semikrystalický polymer)<sup>15,16</sup>. Každá D-glukosová jednotka obsahuje tři hydroxylové skupiny, právě jejich schopnost tvořit vodíkové vazby hraje hlavní roli ve skládání řetězců do krystalické struktury a jsou zodpovědné za fyzikální vlastnosti celulosy.

Hydroxylové skupiny jsou ve struktuře celulosy na uhlíku C2, C3 a C6. Z uhlíků C1 a C4 vychází glykosidická vazba a mezi C1 a C5 je etherový kyslík. Na C5 je alifatická –CH<sub>2</sub> skupina. Vodíkové vazby intramolekulární jsou mezi O2H---O6 a O3H---O5 jedné molekuly celulosy, intermolekulární mezi O6H---O3 dvou sousedních molekul celulosy (viz obr. 1)<sup>17</sup>. Celulosa je používána jako biomateriál standardně ve formě tkaného i netkaného krytu ran známého tradičně pod názvem hydrofilní gáza a díky prověřeným vlastnostem je celulosa stále v zájmu výzkumu.

## 4. Modifikace celulosy

Výzkum celulosy v oblasti biomateriálů se nejčastěji zajímá o povrchovou modifikaci vláken pro dosažení



Obr. 1. Struktura celulosy s naznačenými intramolekulárními a intermolekulárními vodíkovými vazbami<sup>17</sup>

zejména antibakteriálních vlastností. Tkáňové inženýrství nazývá takovou modifikaci materiálů, která vnáší biologickou funkci nebo stimulus, biofunkcionalizací<sup>4</sup>.

#### 4.1. Chemická modifikace

Chemickou modifikací se rozumí funkční změna výchozí molekuly chemickou reakcí, která vede ke změnám jejích vlastností. Tyto změny mohou i zcela změnit materiálové vlastnosti výchozí molekuly, jako je tomu například u oxidované celulosy.

##### Oxidace

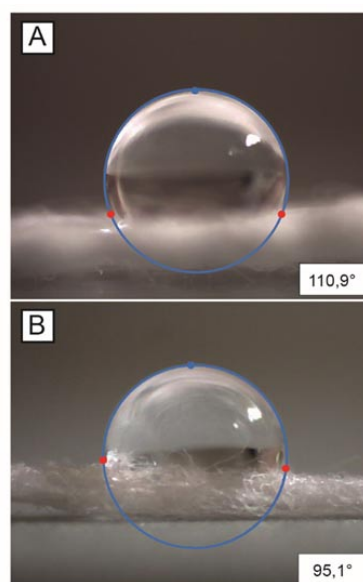
Neznámější chemickou modifikací celulosy je její oxidace za vzniku oxidované formy. Základními stavebními jednotkami molekuly oxidované celulosy jsou D-glukosa a D-glukuronová kyselina. Oxidovaná celulosa má na rozdíl od celulosy na C6 karboxylovou skupinu, která vzniká oxidací celulosy. Nejprve byla oxidace prováděna pomocí NO<sub>2</sub> (viz obr. 2, cit.<sup>18</sup>). V současné době se oxiduje pomocí TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl) radikálu<sup>19</sup> nebo superkritického CO<sub>2</sub> (cit.<sup>20</sup>). Při oxidaci v NO<sub>2</sub> dochází kromě primární oxidace na C6 také k částečné sekundární oxidaci na C2 nebo C3 za vzniku ketonických skupin. Některé D-glukosové jednotky jsou pak dvakrát oxidované. Vzhledem k tomu, že C3 tvoří intermolekulární vodíkové vazby, jsou hydroxylové skupiny na C2 více náchylné k oxidaci<sup>21</sup>. Celulosu je možné oxidovat se stupněm konverze od 0,60 do 0,93, což odpovídá 16–24 hm.% karboxylových skupin<sup>1</sup> a toto množství se určuje jejich titrací<sup>5</sup>.

Praktickým důsledkem oxidace hydroxylové funkční skupiny na C6 je, že celulosa se stává rozpustnou např. i ve vodě. Vodík z karboxylové skupiny je silně kyselý, oxidovaná celulosa tak sama o sobě vytváří v roztoku kyselý pH a lze ji rozpustit jen při pH o hodnotě vyšší než 7 (cit.<sup>1,22</sup>). Díky silně kyselému pH je oxidovaná celulosa také antibakteriální. Další zásadní změnou vlastností celulosy po oxidaci je její biorezorbovatelnost. Oxidovaná celulosa podléhá β-eliminaci glykosidické vazby a zkracování řetězců na oligomery, které jsou dále hydrolyzovány na menší fragmenty a dále až na konečné degradační produkty, kterými jsou kyselina D-glukuronová, D-glukosa a celobiosa. V *in vitro* systému se 100 % původního materiálu rozloží za ca 21 dní (cit.<sup>21</sup>). V *in vivo* systému se rozloží 80 % původního materiálu za ca 14 dní (cit.<sup>23</sup>), β-eliminaci D-glukuronových jednotek zajišťují β-glukosidasy a zbylé vláknité oligomery D-glukosových jednotek

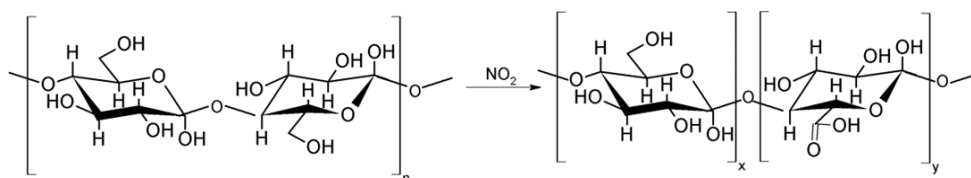
jsou fagocytovány a zpracovány makrofágy<sup>24</sup>. Oxidovaná celulosa je používána jako hemostatikum ve formě tkané, netkané i práškové. Z bioinertního materiálu se oxidací stane bioaktivní a navíc biorezorbovatelný materiál<sup>22</sup>. Dalšími deriváty celulosy, které našly uplatnění jako biomateriály pro krytí ran, jsou sodná sůl karboxymethylcelulosy a vápenatá sůl oxidované celulosy.

##### Biofunkcionalizace

V průběhu poslední dekády byly publikovány mnohé práce zabývající se biofunkcionalizací celulosy zamýšlené jako kryty ran s antibakteriálními účinky a to: lysostafinem<sup>25</sup>, aminoalkylovými skupinami<sup>26</sup>, triklosanem<sup>27</sup>, kvartérními amoniovými solemi (př. benzalkonium chloridem)<sup>28</sup>, N-halaminovými sloučeninami<sup>29</sup>, polyhexamethylen biguanidem<sup>30</sup>, chitosanem<sup>31</sup> (viz obr. 3), ampicilinem<sup>32</sup>, kurkuminem<sup>33</sup>, stříbrem a jeho sloučeninami<sup>34,35</sup>, β-cyklohextriny<sup>36</sup>, 2-(dimethylamino)ethyl methakrylát<sup>37</sup>, L-cysteinem<sup>38</sup>, přírodními antibakteriálními a antioxidačními látkami<sup>39,40</sup> (med, aloe vera, tea-tree olej, euka-



Obr. 3. Snímek vzorku celulosy modifikované chitosanem (A) a vzorku celulosy modifikované chitosanem a AgCl (B), objem kapky 8 μl, technika statického měření kontaktního úhlu. Modifikace chitosanem způsobila dočasnou hydrofobizaci vláken celulosy a ovlivnila její smáčivost



Obr. 2. Oxidace celulosy oxidem dusičitým<sup>18</sup>

lyptový olej, tymiánový olej, cypřišový olej atd.), polyvinylpyrrolidon/ZnO nanočásticemi<sup>41</sup>, gentamycinem<sup>42</sup>, ciprofloxacinem<sup>43</sup>, antimikrobiálními peptidy<sup>3</sup> (magaininem, defensinem, dermaseptinem, katelicidinem), TiO<sub>2</sub> nanočásticemi<sup>44</sup> a polyanilin/CuO nanočásticemi<sup>45</sup>. Z protizánětlivých léčivých látek byla provedena biofunkcionalizace např. diklofenakem<sup>46</sup>. Zdaleka nejpoužívanější z chemické modifikace celulosy pro podpoření antibakteriálních účinků do materiálu je modifikace Ag a jeho sloučeninami.

#### Modifikace stříbrem

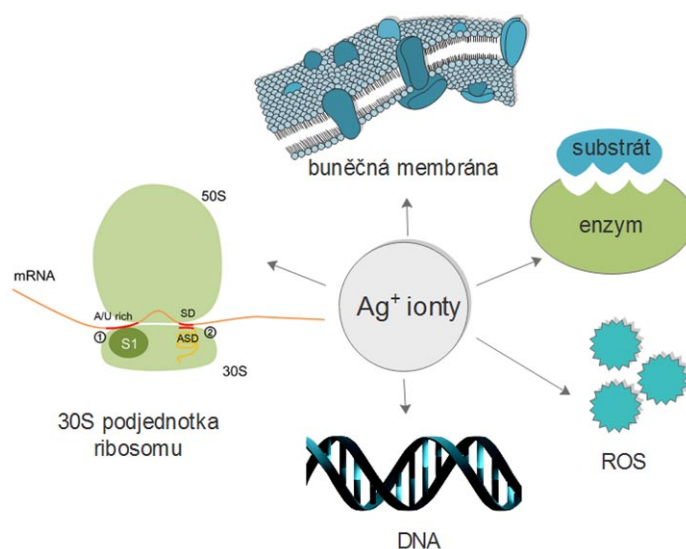
Aktuálním problémem je rezistence stále vyššího počtu bakteriálních kmenů vůči standardním antibiotikům první volby<sup>47</sup>. Např. v případě otevřených chronických ran dolních končetin se pak v krajních případech musí přistoupit k amputacím. Lokalizovaná kontrola bakteriální infekce a zánětu přímo v místě poranění a obnovení buněčné diferenciace je cíl, který si klade moderní terapie založená na principech tkáňového inženýrství<sup>11</sup>.

V moderní terapii se Ag používá k potlačení infekcí u popálenin, otevřených ran, bércových vředů, diabetických nohou a proleženin, u kterých je proces hojení často inhibován bakteriální infekcí. Antibakteriální vlastnosti Ag byly znovuobjeveny v roce 1965, kdy bylo Ag ve formě své dusičnanové soli AgNO<sub>3</sub> (cit.<sup>48</sup>) zavedeno jako terapeutická možnost léčby popálenin. Jako léčivý přípravek se Ag používalo běžně již v 19. století pro léčbu tetanu a revmatu a ve 20. století (před objevením antibiotik) proti nachlazení a kapavce<sup>49</sup>. Dnes je Ag používáno ve své metalické podobě Ag<sup>0</sup> i ve formě sloučenin AgNO<sub>3</sub>, C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>AgN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (sulfadiazinu stříbrného), AgCl a Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> v topických přípravcích s antibakteriálním působením v podobě roztoků, gelů, mastí, nebo krytů ran.

#### Antibakteriální účinek stříbra

Princip antimikrobiální aktivity Ag byl popsán na několika úrovních od buněčné membrány po jednotlivé bakteriální enzymy (viz obr. 4). Spočívá ve změnách permeability buněčné membrány a to buď: (i) navázáním se a vznikem kanálů, což způsobí vylití obsahu buňky do extracelulárního prostředí nebo (ii) indukci vzniku reaktivních radikálů, které také poškozují buněčnou membránu. Dále Ag inhibuje replikaci bakteriální DNA prostřednictvím vazby na strukturální proteiny (interkalace mezi purinové a pyrimidinové báze), inhibuje RNA transkripci vazbou na 30S podjednotku bakteriálního ribosomu a způsobují inaktivaci bakteriálních enzymů prostřednictvím silné vazby na thiolové skupiny. Zejména inhibice respiračních enzymů způsobuje vznik škodlivých reaktivních forem kyslíku<sup>50–52</sup>. Všechny uvedené mechanismy se neslučují s dalším replikačním cyklem (bakteriostatický účinek) nebo životem bakteriální buňky (bakteriocidní účinek).

Díky výše uvedeným mechanismům je Ag účinné u více než 650 kmenů mikroorganismů – Gram-pozitivních i Gram-negativních<sup>51</sup>. Se vzrůstajícím používáním Ag v posledních 20 letech byla řešena i otázka rezistence. Dnes je již známo, že geny pro rezistenci na Ag existují sporadicky u některých bakteriálních kmenů a bude nutné stanovit výskyt těchto genů u bakterií běžných v klinickém prostředí. Rezistence na Ag jsou velmi ojedinělé, avšak popsáným jevem<sup>50,53</sup>. Některé bakteriální kmeny v praxi neodpovídají na terapii Ag navzdory výsledkům studií. Je však nutné poznamenat, že bakterie byly exponovány subinhibičními hladinám Ag<sup>+</sup> iontů po biliony let a rozšířená rezistence se nevyvinula, zatímco vysoký stupeň rezistence vůči antibiotikům se rozvinul během 60 let používání<sup>54</sup>. Ochota Ag<sup>+</sup> iontů reagovat s nabitými částicemi bakteriální buňky (membrána, cytosol, proteiny, enzymy) je zá-



Obr. 4. Schématické znázornění účinku Ag<sup>+</sup> iontů na bakteriální buňku

kladním předpokladem pro antibakteriální účinek. V metalické formě  $\text{Ag}^0$  žádný antibakteriální účinek nebyl prokázán<sup>52</sup>. Iontové stříbro  $\text{Ag}^+$  je aktivní proti mikroorganismům už při nízké koncentraci, což je nazýváno oligodynamickým efektem a existuje přímá souvislost mezi koncentrací volných  $\text{Ag}^+$  iontů v médiu a bakteriální letalitou. Ionty  $\text{Ag}^+$ , které jsou vázané, chelátované nebo vysrážené do nerozpustných komplexů s exsudátem tkáně, nejsou dostupné pro antibakteriální účinek<sup>55</sup>. Zejména problematické jsou  $\text{Cl}^-$  ionty, které se vyskytují v prostředí rány a exsudátu a volné aktivní iontové  $\text{Ag}^+$  je tak ihned vyvázané ve formě sraženiny  $\text{AgCl}$ .

Minimální inhibiční koncentrace (MIC)  $\text{Ag}^+$  se v publikacích liší, např. MIC pro bakteriální kmen *Staphylococcus aureus* v rozsahu  $8\text{--}80\text{ mg l}^{-1}$  a  $8\text{--}70\text{ mg l}^{-1}$  pro kmen *Pseudomonas aeruginosa* při  $1\cdot 10^5\text{--}1\cdot 10^7\text{ CFU ml}^{-1}$  (cit.<sup>56</sup>), CFU je zde použito jako zkratka pro kolonie tvořící jednotku. V nedávné době byl v časopise Nature publikován výzkum, který ještě zvyšuje atraktivitu používání  $\text{AgNO}_3$  jako antibakteriálního agens, kdy byl zjištěn<sup>57</sup> prodloužený biocidní účinek  $\text{AgNO}_3$  u kmene *Pseudomonas aeruginosa*, který popsali jako tzv. zombie efekt. Biocidně usmrcené bakterie ionty  $\text{Ag}^+$  z  $\text{AgNO}_3$  jsou schopné dále zabít živé bakterie. *P. aeruginosa* byly nejprve usmrceny přídatkem  $\text{AgNO}_3$ , usmrcené bakterie poté byly přidány do živé kultury kmene *P. aeruginosa* a byla pozorována efektivní eliminace živých bakterií mrtvými bakteriemi bez dalšího přídatku  $\text{AgNO}_3$ . Pro tento jev Wakshlak a spol.<sup>57</sup> navrhli a potvrdili mechanismus, kdy mrtvé bakterie sloužily jako rezervoár Ag, ze kterého se na základě Le-Chatelierova principu chemické rovnováhy uvolňuje  $\text{Ag}^+$  a směřuje na živé bakteriální buňky. Přidání živých buněk totiž vytvoří adsorpční místa pro  $\text{Ag}^+$ , posouvá reakční rovnováhu směrem k uvolnění  $\text{Ag}^+$  a jeho navázání na živé bakterie.

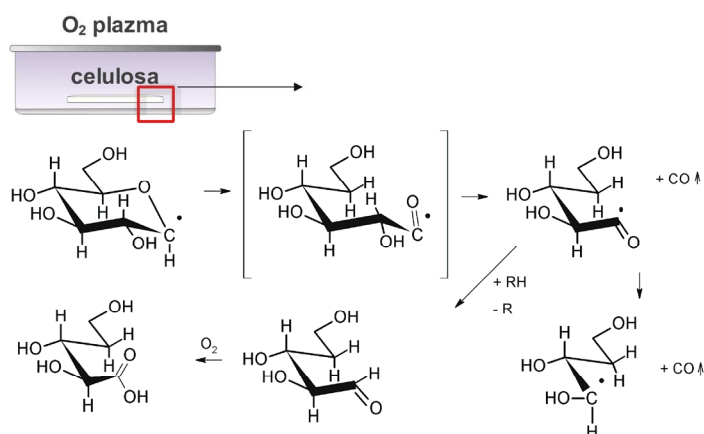
Výzkumu materiálů s antibakteriálními vlastnostmi pomocí dotace Ag se na našem pracovišti věnujeme

v rámci několika výzkumných projektů, a to ve formě modifikovaných krytů ran s Ag (cit.<sup>58</sup>) a nebo v podobě Ag nanočástic stabilizovaných v kapalně nebo v pevné fázi<sup>6,59–63</sup>.

#### 4.2. Fyzikální modifikace

Stále více využívanou a také studovanou technikou povrchové modifikace polymerů je plazmatická modifikace. Plazma tvoří vysoce reaktivní prostředí, které modifikuje povrch materiálu a mění jeho fyzikálně-chemické, povrchové, mechanické a biologické vlastnosti<sup>6</sup>. Výsledný efekt modifikace je silně závislý na použitém plynu (Ar, He,  $\text{O}_2$ ,  $\text{N}_2$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{SF}_6$ ,  $\text{C}_3\text{F}_6$ , acetylen, atd.), který tvoří aktivní plazmatický stav sestávající se z excitovaných atomů, molekul, iontových a radikálových částic a elektronů. Plyny lze excitovat elektrickým polem, při kterém vzniká plazma a to: stejnosměrným proudem (DC plazma), radio-frekvenčně elektrickým polem o vysoké frekvenci (RF plazma) a mikrovlnné (MI plazma). Další důležité charakteristiky plazmatu jsou tepelná rovnovážnost (rovnovážné a nerovnovážné plazma) a pracovní tlak (nízkotlaké a atmosférické plazma). Plazmatická modifikace je vysoce komplexní proces a volbou procesních parametrů (tj. způsob excitace plynu, typ plynu, průtok plynu, tlak v systému, výkon systému a geometrie reaktoru) lze ovlivnit povrchovou chemii a morfologii dosaženou po modifikaci<sup>6</sup>. U polymerů při expozici dochází v povrchové vrstvě ke štěpení vazeb v polymerním řetězci, které doprovází ablaci povrchu a s tím spojená změna povrchové morfologie. Dále vznikají radikály, dvojné vazby a nové funkční skupiny, které zásadním způsobem ovlivňují povrchové vlastnosti polymerů (např. jejich reaktivitu nebo biokompatibilitu).

Celulosa byla nejčastěji modifikována v kyslíkovém plazmatu s cílem provést změny v chemickém složení povrchu a jeho morfologii. Byly zjištěny změny v drsnosti povrchu a také ve složení povrchové vrstvy. Zvýšilo se



Obr. 5. Oxidační mechanismus celulosy v kyslíkovém plazmatu s otevřením D-glukosového kruhu a vznikem aldehydových a karboxylových skupin<sup>67</sup>

množství kyslíkatých funkčních skupin<sup>64,65</sup>, s nárůstem kyslíkatých funkčních skupin byla pozorována také zvýšená absorpce vody<sup>65</sup> a v neposlední řadě byla pozorována i destrukce molekuly celulosy oxidativním štěpením (viz obr. 5, cit.<sup>66</sup>). Změny v povrchové morfologii a složení způsobily lepší adhezi k polyethylenu<sup>67</sup> a polypropylenu<sup>68</sup> při přípravě kompozitů. Účinky vodíkového plazmatu na celulosu měly opačný efekt než kyslíkové plazma. Množství kyslíkatých funkčních skupin bylo redukováno na úkor nárůstu nízkomolekulárních látek a absorpce vody byla snížena<sup>69</sup>. Modifikace celulosy v argonovém plazmatu vedla k oxidaci materiálu, narušení povrchové morfologie vláken a mírnému snížení nasákavosti<sup>70</sup>. Modifikace celulosy v dusíkovém plazmatu způsobila vyšší drsnost vláken, zvýšila množství obsažených kyslíkatých funkčních skupin a došlo k navázání dusíku do povrchové vrstvy materiálu (ve formě amidových a nitrilových skupin). Na druhou stranu však snížila smáčivost a nasákavost celulosy<sup>70,71</sup>. Modifikace bakteriální celulosy v dusíkovém plazmatu přispěla ke zlepšení adheze buněk, tzn. zvýšila se biokompatibilita<sup>71</sup>. Plazmatická modifikace v atmosféře SF<sub>6</sub> zabudovala do struktury bakteriální celulosy atomy fluoru za vzniku C–F vazeb a také způsobila změny v povrchové morfologii ablací povrchové vrstvy materiálu. Podstatná změna materiálových vlastností byla hydrofobizace povrchu vláken<sup>72</sup>. Hydrofobizace celulosy lze docílit i plazmatickou modifikací v atmosféře hexafluoropropenu (C<sub>3</sub>F<sub>6</sub>)<sup>73</sup>. Helium a jeho směs s dusíkem a acetylenem byly použity k povrchové modifikaci celulosy pro studium adheze při přípravě kompozitů. Samotné heliové plazma mírně oxidovalo vlákna a to bylo způsobeno ablací nečistot z povrchových vrstev. Příměsí dalšího plynu pak měly vliv na zvýšení adheze celulosy při přípravě kompozitů a směs He/N výrazně zvyšovala drsnost povrchu vláken<sup>74</sup>. Zatímco u syntetických polymerních materiálů je modifikace v argonovém plazmatu hojně používaná již přes dvě desetiletí<sup>75</sup>, přímá povrchová modifikace celulosy jako biomateriálu v argonovém plazmatu byla studována jen okrajově. V době studia efektu argonového plazmatu na vlákna celulosy se ostatní výzkumné skupiny zabývaly pouze nepřímým použitím argonového plazmatu v kombinaci s jinými sloučeninami (fluorovodíky, uhlovodíky, silikony), kdy argon plnil funkci nosiče při tvorbě polymerizujícího plazmatu<sup>76</sup> nebo případně použití modifikace bavlny v argonovém plazmatu v textilním průmyslu pro zlepšení barvitelnosti textilií<sup>77</sup>. Nyní prožívá výzkum a aplikace modifikace celulosy v argonovém plazmatu renesanci<sup>78–80</sup>.

## 5. Závěr

Celulosa je bezpečným a užívaným biomateriálem, který je stále podrobován výzkumu a modifikován jak chemicky, tak fyzikálně. Modifikace v plazmatu je ideálním způsobem předúpravy materiálů s ohledem na jeho materiálové vlastnosti. Vhodně zvolenými reakčními parametry lze dosáhnout změn funkčních skupin na povrchu

celulosy a dosáhnout její biofunkcionalizace. V oblasti chemické modifikace oxidací celulosy se připravují hemostatické kryty ran. Oproti kolagenovým nebo želatinovým hemostatickým materiálům u oxidované celulosy není riziko nežádoucích reakcí imunitního systému. Z uvedených antibakteriálních úprav celulosy je v praxi nejčastěji využívaná modifikace stříbrem. Jedná se o snadno proveditelnou modifikaci, výsledný materiál lze skladovat za běžných podmínek a lze ho použít u infikovaných nehojících se ran proti širokému spektru bakterií.

*Autoři děkují za finanční podporu Grantové agentuře ČR v projektu 17-00885S a Grantové agentuře Ministerstva zdravotnictví ČR v projektu 15-33018A.*

## LITERATURA

1. Bajerová M., Krejčová K., Rabišková M., Gajdziok J., Masteiková R.: *Adv. Polym. Technol.* 28, 199 (2009).
2. Pérez S., Samain D.: *Structure and engineering of celluloses*. Academic Press, New York 2010.
3. Gomes A., Mano J., Queiroz J., Gouveia I.: *Carbohydr. Polym.* 127, 451 (2015).
4. Meziani M. J., Lin Y., Sun Y. P.: *Biofunctionalization of nanomaterials*. J. Wiley, New York 2007.
5. Kolářová K., Vosmanská V., Rimpelová S., Švorčík V.: *Cellulose and cellulose derivatives*. Nova Science, New York 2015.
6. Švorčík V., Kolářová K., Slepíčka P., Macková A., Novotná M., Hnatowicz V.: *Polym. Degrad. Stab.* 91, 1219 (2006).
7. Ratner B. D., Hoffman A. S., Schoen F. J., Lemons J. E.: *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine*. Academic Press, New York 2004.
8. Park J., Lakes R. S.: *Biomaterials: an introduction*. Springer Science & Business Media, Berlin 2007.
9. Bandyopadhyay A., Bose S.: *Characterization of biomaterials*. Newnes, Oxford 2013.
10. Lin P., Lin C. W., Mansour R., Gu F.: *Biosens. Bioelectron.* 47, 451 (2013).
11. Hench L. L., Thompson I.: *J. R. Soc., Interface* 7, S379 (2010).
12. Coffman J. A., Rieger S., Rogers A. N., Updike D. L., Yin V. P.: *NPJ Regen. Med.* 1, 16003 (2016).
13. Lee S. J., Yoo J. J., Atala A.: *Fundamentals of in situ tissue regeneration*. Chapter 1. Academic Press, Boston 2016.
14. Ko I. K., Lee S. J., Atala A., Yoo J. J.: *Exp. Mol. Med.* 45, e57 (2013).
15. John M. J., Thomas S.: *Carbohydr. Polym.* 71, 343 (2008).
16. O'Sullivan A. C.: *Cellulose* 4, 173 (1997).
17. Lu B., Xu A., Wang J.: *Green Chem.* 16, 1326 (2014).
18. Camy S., Montanari S., Rattaz A., Vignon M., Condoret J. S.: *J. Supercrit. Fluid.* 51, 188 (2009).
19. Isogai A., Saito T., Fukuzumi H.: *Nanoscale* 3, 71 (2011).
20. Vignon M., Montanari S., Samain D., Condoret J. S.:

- US8252921 B2.
21. Dimitrijevič D. S., Tatarko M., Gracy R. W., Linsky C. B., Olsen C.: *Carbohydr. Res.* 195, 247 (1990).
  22. Pišlová M., Opltová M., Kolářová K., Vosmanská V., Švorčík V.: *Chem. Listy* 110, 698 (2016).
  23. Dimitrijevič D. S., Tatarko M., Gracy R. W., Wise G. E., Oakford L. X., Linsky C. B., Kamp L.: *Carbohydr. Res.* 198, 331 (1990).
  24. Lewis K. M., Spazierer D., Urban M. D., Lin L., Redl H., Goppelt A.: *Eur. Surg.* 45, 213 (2013).
  25. Miao J., Pangule R. C., Paskaleva E. E., Hwang E. E., Kane R. S., Linhardt R. J., Dordick J. S.: *Biomaterials* 32, 9557 (2011).
  26. Fernandes S. C., Sadocco P., Alonso-Varona A., Palomares T., Eceiza A., Silvestre A. J., Mondragon I. A., Freire C. S.: *ACS Appl. Mater. Interfaces* 5, 3290 (2013).
  27. Orhan M., Kut D., Gunesoglu C.: *J. Appl. Polym. Sci.* 111, 1344 (2009).
  28. Cen L., Neoh K., Kang E.: *Langmuir* 19, 10295 (2003).
  29. Phisalaphong M., Jatupai boon N.: *Carbohydr. Polym.* 74, 482 (2008).
  30. Basmaji P., de Olyveira G. M., dos Santos M. L., Guastaldi A. C.: *J. Biomater. Tissue Eng.* 4, 59 (2014).
  31. de Mesquita J. P., Donnici C. L., Teixeira I. F., Pereira F. V.: *Carbohydr. Polym.* 90, 210 (2012).
  32. Cassano R., Trombino S., Ferrarelli T., Muzzalupo R., Tavano L., Picci N.: *Carbohydr. Polym.* 78, 639 (2009).
  33. Zemljič L. F., Volmajer J., Ristic T., Bracic M., Sauerl O., Kreže T.: *Text. Res. J.* 84, 819 (2013).
  34. Díez I., Eronen P., Österberg M., Linder M. B., Ikkala O., Ras R. H.: *Macromol. Biosci.* 11, 1185 (2011).
  35. Hu W., Chen S., Li X., Shi S., Shen W., Zhang X., Wang H.: *Mater. Sci. Eng., C* 29, 1216 (2009).
  36. Cusola O., Tabary N., Belgacem M. N., Bras J.: *J. Appl. Polym. Sci.* 129, 604 (2013).
  37. Luna-Straffon M. A., Contreras-García A., Brackman G., Coenye T., Concheiro A., Alvarez-Lorenzo C., Bucio E.: *Cellulose* 21, 3767 (2014).
  38. Caldeira E., Piskin E., Granadeiro L., Silva F., Gouveia I. C.: *J. Biotechnol.* 168, 426 (2013).
  39. Ristić T., Zemljič L. F., Novak M., Kunčič M. K., Sonjak S., Cimerman N. G., Strnad S.: *Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances*. Formatex Research Center, Badajoz 2011.
  40. Geethadevi R., Maheshwari V.: *J. Text. Sci. Eng.* 4, 1000144 (2013).
  41. Selvam S., Sundrarajan M.: *Carbohydr. Polym.* 87, 1419 (2012).
  42. Rouabhia M., Asselin J. R. M., Tazi N., Messaddeq Y. S., Levinson D., Zhang Z.: *ACS Appl. Mater. Interfaces* 6, 1439 (2014).
  43. Dong C., Ye Y., Qian L., Zhao G., He B., Xiao H.: *Cellulose* 21, 1921 (2014).
  44. Daoud W. A., Xin J. H., Zhang Y. H.: *Surf. Sci.* 599, 69 (2005).
  45. Thampi V. A., Rajan S. T., Anupriya K., Subramanian B.: *J. Nanopart. Res.* 17, 1 (2015).
  46. Cassano R., Trombino S., Ferrarelli T., Barone E., Arena V., Mancuso C., Picci N.: *Biomacromolecules* 11, 1716 (2010).
  47. McCullough A., Rathbone J., Parekh S., Hoffmann T., Del Mar C.: *J. Antimicrob. Chemother.* 70, 2465 (2015).
  48. Moyer C. A., Brentano L., Gravens D. L., Margraf H. W., Monafó W. W. Jr.: *Arch. Surg.* 90, 812 (1965).
  49. Miller A. C., Rashid R. M., Falzon L., Elamin E. M., Zehtabchi S.: *J. Am. Acad. Dermatol.* 66, e159 (2012).
  50. Atiyeh B. S., Costagliola M., Hayek S. N., Dibo S. A.: *Burns* 33, 139 (2007).
  51. Lin Y. H., Hsu W. S., Chung W. Y., Ko T. H., Lin J. H.: *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 25, 1375 (2014).
  52. Chernousova S., Epple M.: *Angew. Chem., Int. Ed.* 52, 1636 (2013).
  53. Graves J. L., Tajkarimi M., Cunningham Q., Campbell A., Nonga H., Harrison S. H., Barrick J. E.: *Front. Gen.* 6, 1 (2015).
  54. Rai M. K., Deshmukh S. D., Ingle A. P., Gade A. K.: *J. Appl. Microbiol.* 112, 841 (2012).
  55. Rigo C., Roman M., Munivrana I., Vindigni V., Azzena B., Barbante C., Cairns W. R.: *Burns* 38, 1131 (2012).
  56. Marx D. E., Barillo D. J.: *Burns* 40, S9 (2014).
  57. Wakshlak R. B. K., Pedahzur R., Avnir D.: *Sci. Rep.* 5, 1 (2015).
  58. Vosmanská V., Kolářová K., Rimpelová S., Kolská Z., Švorčík V.: *RSC Adv.* 5, 17690 (2015).
  59. Siegel J., Kolářová K., Vosmanská V., Rimpelová S., Leitner J., Švorčík V.: *Mat. Lett.* 113, 59 (2013).
  60. Siegel J., Polívková M., Staszek M., Kolářová K., Rimpelová S., Švorčík V.: *Mat. Lett.* 145, 351 (2015).
  61. Kolarova K., Vosmanska V., Rimpelova S., Ulbrich P., Svorcik V.: *J. Nanosci. Nanotechnol.* 15, 10120 (2015).
  62. Pišlová M., Kolářová K., Vosmanská V., Kvítek O.: *Chem. Listy* 109, 942 (2015).
  63. Staszek M., Siegel J., Rimpelová S., Lyutakov O., Švorčík V.: *Mater. Lett.* 158, 351 (2015).
  64. Gregor P., Brigita T., Alenka V., Miran M., Sanja Ercegović R., Marija G.: *J. Phys. D: Appl. Phys.* 49, 324002 (2016).
  65. Kan C. W., Lam C. F., Chan C. K., Ng S. P.: *Carbohydr. Polym.* 102, 167 (2014).
  66. Calvimontes A., Mauersberger P., Nitschke M., Dutschk V., Simon F.: *Cellulose* 18, 803 (2011).
  67. Sever K., Erden S., Gülec H. A., Seki Y., Sarikanat M.: *Mater. Chem. Phys.* 129, 275 (2011).
  68. Zhou Z., Wang J., Huang X., Zhang L., Moyo S., Sun S., Qiu Y.: *Appl. Surf. Sci.* 258, 4411 (2012).
  69. Vesel A., Mozetic M., Strnad S., Peršin Z., Stankleinschek K., Hauptman N.: *Vacuum* 84, 79 (2009).

70. Kolarova K., Vosmanska V., Rimpelova S., Svorcik V.: *Cellulose* 20, 953 (2013).
71. Pertile R. A. N., Andrade F. K., Alves Jr. C., Gama M.: *Carbohydr. Polym.* 82, 692 (2010).
72. Kamlangkla K., Paosawatyanong B., Pavarajarn V., Hodak J. H., Hodak S. K.: *Appl. Surf. Sci.* 256, 5888 (2010).
73. Li S., Jinjin D.: *Appl. Surf. Sci.* 253, 5051 (2007).
74. Kafi A. A., Magniez K., Fox B. L.: *Compos. Sci. Technol.* 71, 1692 (2011).
75. Van Deynse A., Cools P., Leys C., Morent R., De Geyter N.: *Surf. Coat. Technol.* 276, 384 (2015).
76. Kale K. H., Desai A.: *Indian J. Fibre Text. Res.* 36, 289 (2011).
77. Karahan H. A., Özdoğan E., Demir A., Ayhan H., Seventekin N.: *Color. Technol.* 124, 106 (2008).
78. Penkov O. V., Khadem M., Lim W. S., Kim D. E.: *J. Coat. Technol. Res.* 12, 225 (2015).
79. Jelil R. A.: *J. Mater. Sci.* 50, 5913 (2015).
80. Prabhu S., Vaideki K., Anitha S.: *Carbohydr. Polym.* 156, 34 (2017).

**V. Vosmanská, K. Kolářová, M. Pišlová, and V. Švorčík** (*Department of Solid State Engineering, University of Chemistry and Technology, Prague*): **Chemical and Physical Modification of Cellulosic Biomaterials**

Cellulose-based biomaterials are safe and ordinarily used in human medicine. Owing to its properties, cellulose is still in the biomaterial research spotlight, mainly in wound dressing area. The review brings an overview of chemical and physical means of cellulose modification that have been done so far, particularly to improve material properties and to introduce antibacterial properties. The most frequent antibacterial finishing of cellulose-based materials is the modification with silver that is effective against broad spectrum of bacteria species and has low risk of resistance development. A special subchapter is therefore dedicated to the antibacterial effect of silver.