



Sveučilište u Zagrebu

PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Kemijski odsjek

BIOSTAKLO - OD SINTEZE DO PRIMJENE

KEMIJSKI SEMINAR I

POSLIJEDIPLOMSKI STUDIJ

ANORGANSKA I STRUKTURNA KEMIJA

Baino F. (2018) Bioactive glasses – When glass science and technology meet regenerative medicine.

Ceram. Int. 44(13): 14953–66.

Marta Razum

Zagreb, 2021.

Sadržaj

UVOD.....	3
VRSTE BIOSTAKALA.....	4
SILIKATNA BIOAKTIVNA STAKLA.....	4
FOSFATNA BIOAKTIVNA STAKLA.....	4
BORATNA BIOAKTIVNA STAKLA	5
CRNA STAKLA	5
STRUKTURA STAKLA	6
SINTEZA BIOSTAKLA.....	7
PREMAZIVANJE IMPLANTATA.....	9
BIOAKTIVNOST	10
BIOLOŠKA ULOGA DOPIRAJUĆIH ELEMENATA.....	14
ZAKLJUČAK	16
LITERATURA.....	17

UVOD

Jedan od najperspektivnijih načina za prevladavanje problema povezanih s odbacivanjem metalnih implantata, poput reakcija infekcije, je presvlačenje metalnog implantata bioaktivnim materijalom koji promiče nastajanje čvrste veze s novom kosti domaćina, kombinirajući superiorna mehanička svojstva metala s bioaktivnošću premaza. Po Williamsu (1), definicija biomaterijala glasi: „bilo koja tvar (osim lijeka) ili kombinacija tvari, sintetskog ili prirodnog podrijetla, koja se može koristiti u bilo kojem vremenskom razdoblju, kao cjelina ili kao dio sustava koji se tretira ili zamjenjuje bilo koje tkivo, organ, ili funkciju tijela jest biomaterijal.“

Sintezom prvog bioaktivnog stakla 1969. godine dolazi do razvoja mnogih sintetičkih, netoksičnih i sigurnih materijala koji se ugrađuju u ljudsko tijelo. Bioaktivna stakla međudjeluju sa živim tkivom na način koji potiče i pomaže zacjeljivanje i regeneraciju bolesnog ili ozlijeđenog tkiva, posebno kostiju. Sama stakla dizajnirana su da se kontrolirano otapaju u fiziološkim otopinama, te da mogu stvoriti mehanički jaku vezu sa živim tkivom kao posljedicu nekoliko reakcijskih koraka koji se događaju na površini stakla. Bioaktivna stakla sastava $\text{SiO}_2 - \text{P}_2\text{O}_5 - \text{CaO} - \text{Na}_2\text{O}$ pokazala su se kao materijal koji može stimulirati više regeneracije kostiju domaćina nego bilo koji drugi bioaktivni materijal.

Bioaktivno staklo koje su sintetizirali prof. Larry Hench i sur. već spomenute 1969. godine, tzv. 45S5 Bioglass[®], odlikuje izvrsna biokompatibilnost, te je prvo biostakalo koje je pronašlo primjenu u inženjeringu tvrdog tkiva. Stoga će sinteza, struktura i bioaktivnost biti objašnjena na spomenutom staklu.

Nadalje, osim kao materijal u funkciji implantata, točnije premaza na metalnim implantatima, mezoporozna stakla imaju velik potencijal kao biomedicinski materijali koji istovremeno mogu inducirati regeneraciju tkiva i kontrolirano otpuštanje terapijskih molekula. Njihova povećana poroznost, velike površine i velike zapremine pora olakšavaju interakciju između biomaterijala i bioloških tekućina. Štoviše, terapijski ioni i molekule mogu se ugraditi u mezopore i kontrolirano otpustiti.

VRSTE BIOSTAKALA

SILIKATNA BIOAKTIVNA STAKLA

Najpoznatiji predstavnik silikatnih bioaktivnih stakala je već spomenuto 45S5 staklo, čiji se sastav temelji na $\text{SiO}_2 - \text{P}_2\text{O}_5 - \text{CaO} - \text{Na}_2\text{O}$ sustavu, točnije 45 wt% SiO_2 - 24,5 wt% CaO - 24,5 wt% Na_2O - 6 wt% P_2O_5 . Jedan od nedostataka 45S5 stakla je temperatura staklišta, koja je vrlo blizu temperature kristalizacije. Time je vrlo teško sinterirati 45S5 staklo da ne dođe do kristalizacije (2). Kako bi se riješio taj problem došlo je do razvitka mnogih varijacija 45S5 biostakla koja su također temeljena na SiO_2 . Jedno od takvih stakala je staklo komercijalnog naziva 13-93 sastava: 53 wt% SiO_2 - 6 wt% Na_2O - 20 wt% CaO - 12 wt% K_2O - 5 wt% MgO - 4 wt% P_2O_5 kojeg su razvili Brink i sur. (3). Uspoređujući 13-93 i 45S5, 13-93 kompleksniji je sustav gdje su prisutni i K_2O i MgO , te je temperaturni raspon između staklišta i temperature kristalizacije proširen.

FOSFATNA BIOAKTIVNA STAKLA

P_2O_5 je staklotvorac koji se otapa u vodenom mediju, kao što su tjelesne tekućine. Sama brzina otapanja varira, ovisno o sastavu stakla, od nekoliko sati do nekoliko mjeseci. Brzina otapanja fosfatnih stakala može se modificirati dodavanjem malih količina iona metala, poput stroncija, koji također imaju korisna svojstva za regeneraciju kostiju,.

Stroncijevi ranelati (složene soli stroncija) klinički se koriste za liječenje osteoporoze već dugi niz godina (4,5). Zbog sličnosti između stroncija i kalcijevih iona, ljudsko tijelo apsorbira stroncij u kostima kao da je kalcij. Abou Neel i sur. (6) zamjenom Na_2O sa SrO (do 5 mol.%) značajno su povećali brzinu otapanja stakla, gustoću stakla i temperaturu staklenog prijelaza. Veća topljivost ovog stakla posljedica je činjenice da se SrO ugrađuje u fosfatnu mrežu, povećavajući broj jedinica Q^1 i Q^3 i smanjujući jedinice Q^2 . Povećana brzina razgradnje također dovodi do povećanja ionskog oslobađanja. Razine Na^+ , Ca^{2+} i raznih fosfatnih aniona (npr. PO_4^{3-} , $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$) u otopini povećavaju se proporcionalno brzini otapanja. Kontrola brzine otapanja korisna je i za ograničavanje promjene unutar pH otopine (fiziološka vrijednost oko 7,4) jer bi prebrza ili prevelika varijacija pH mogla biti toksična za stanice.

Nadalje, osim stroncija mogu se dodati metalni oksidi, poput TiO_2 , CuO ili Fe_2O_3 . Svojstva otapanja fosfatnih stakala mogu se također iskoristiti za postizanje kontroliranog otpuštanja i *in situ*

isporuke biološki aktivnih iona. Antibakterijski elementi, kao što su bakar, srebro, galij i cink, mogu se ugraditi u staklenu mrežu i stoga se oslobađaju kao terapijski ioni tijekom otapanja stakla.

BORATNA BIOAKTIVNA STAKLA

Boratna i borosilikatna stakla reaktivnija su od silikatnih sustava u kontaktu s vodenim medijima kao što su tjelesne tekućine, stoga su manje izdržljiva i stoga pokazuju brži bioaktivni odgovor od tradicionalnih bioaktivnih stakala na osnovi SiO_2 . U principu, mehanizam bioaktivnosti sličan je mehanizmu silikatnih stakala i uključuje stvaranje sloja gela bogatog boratima, usporedivog sa silikagelom. Stakla na bazi borata privlačna su s tehnološkog gledišta jer imaju niže staklište od materijala na bazi silikata. Seriju boratnih i borosilikatnih stakala dobili su Huang i sur.(7) zamjenjujući djelomično ili u potpunosti sadržaj SiO_2 u staklu 45S5 s B_2O_3 i zadržavajući istu količinu CaO i Na_2O .

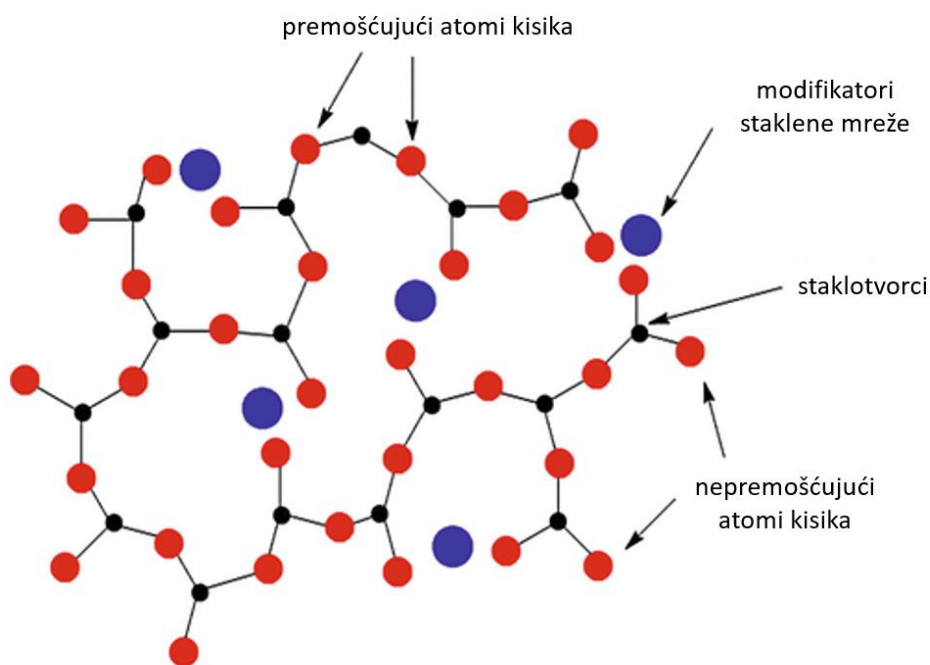
Jedan od problema koji se pojavljuje kod *in vitro* ispitivanja bioaktivnih boratnih stakala jest to što je poznato da su visoke koncentracije $(\text{BO}_3)^{3-}$ iona otrovne za stanice te su neki *in vitro* testovi dokazali da boratna stakla mogu biti citotoksična. Kada se ispitivanja provode u dinamičnom stanju ili *in vivo*, citotoksični učinak više nije prisutan zahvaljujući razrjeđivanju boratnih iona. Daljnjim istraživanjima dokazano je da pri određenoj koncentraciji (0,65 mM) nema toksičnog učinka na stanice i stakla na bazi borata mogu podržati rast i diferencijaciju osteoblastičnih stanica. Nadalje, zdraviji uvjeti za kulturu tkiva ili implantaciju mogu se postići poticanjem kristalizacije hidroksiapatita na staklu prije implantacije samog stakla (predpotapanjem u simuliranu tjelesnu tekućinu) (8).

CRNA STAKLA

Crna stakla su amorfni materijali na bazi silicijevog oksikarbida (Si-O-C) (9). Ova vrlo posebna vrsta stakla nastaje djelomičnom zamjenom kisikovih iona ugljikovim ionima u amorfnoj strukturi na bazi SiO_2 . Zamjena dva dvovalentna iona kisika jednim četverovalentnim ugljikovim ionom uzrokuje povećanje nekih vrlo važnih tehničkih svojstava kao što su toplinska i kemijska stabilnosti čak i u korozivnom okruženju, i električna otpornost. Trenutno je u literaturi zabilježena samo jedna studija u kojoj su slojevi crnog stakla predloženi kao visokokvalitetni premazi na titanskim implantatima za biomedicinsku primjenu (10).

STRUKTURA STAKLA

Osnovna građevna jedinica silikatnog stakla jest SiO_4 tetraedar sa Si atomom u sredini te atomima kisika u svakom kutu. Tetraedri su međusobno povezani preko atoma kisika koji se naziva premošćujući kisik. U čistim silikatnim staklima svaki atom kisika je premošćujući kisik, dok kod stakala gdje su prisutni modifikatori mreže, najčešće oksidi alkalijskih i zemnoalkalijskih elemenata, neke veze između SiO_4 tetraedara su prekinute, slika 1. Prisutnost modifikatora mreže dovodi do nastanka nepremošćujućih kisika i depolimerizacije staklene mreže. U 45S5 biostaklu, koncentracija nepremošćujućih kisika je visoka zbog velikog udjela modifikatora mreže, točnije Na_2O i CaO , posljedično, biokemijska stakla pokazuju lošu kemijsku stabilnost i visoku tendenciju kristalizacije (11). Strukturna mreža 45S5 uglavnom se sastoji od Q^2 jedinica (70%) i Q^3 jedinica. Nadalje, iako je i P_2O_5 staklotvorac, strukturnom analizom biostakla nisu uočene $\text{Si} - \text{O} - \text{P}$ veze, čime je zaključeno da su fosfati prisutni u staklu u obliku ortofosfata ($[\text{PO}_4]^{3-}$).



Slika 2. Primjer strukturne mreže stakla uz prisustvo modifikatora.

Strukturna mreža bioaktivnog stakla, a time i bioaktivnost samog stakla, može se predvidjeti samom kompozicijom stakla. Povezanost mreže može se izraziti kao:

$$N_c = \frac{4[\text{SiO}_2] - 2[\text{M}_2^I\text{O} + \text{M}^{II}\text{O}] + 6[\text{P}_2\text{O}_5]}{[\text{SiO}_2]}$$

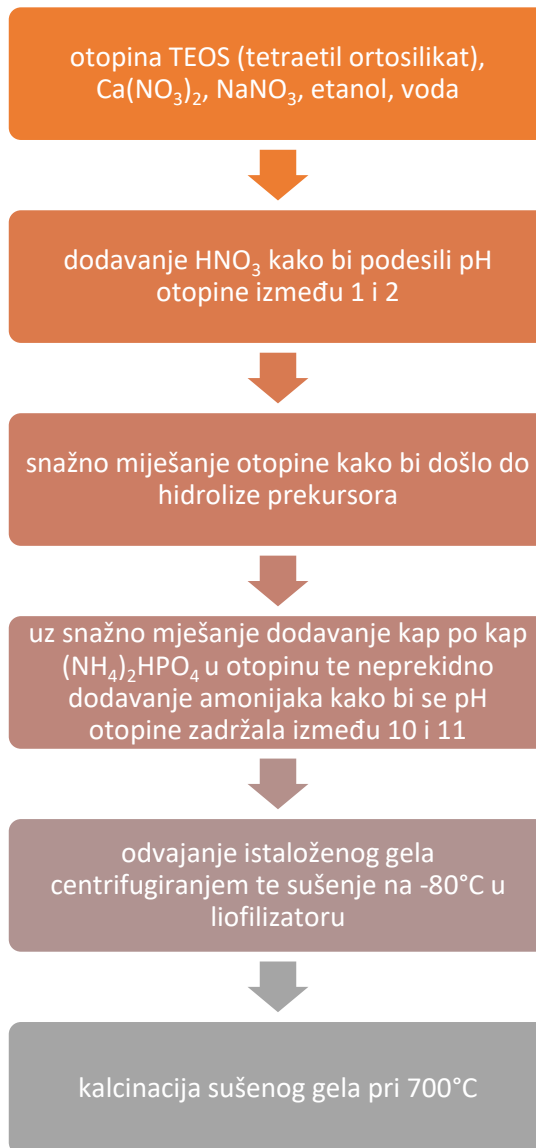
gdje je N_c broj premošćujućih atoma kisika po atomu silicija, a M_2^IO i M^{II}O su modifikatori mreže prisutni u staklu. Kako bi staklo bilo bioaktivno, N_c vrijednosti moraju biti u rasponu od 1,8 do 2,6.

SINTEZA BIOSTAKLA

Uz, klasičnu metodu pripreme stakla naglim hlađenjem taline, sol – gel sinteza jedan je od načina pripreme biostakla. Sinteza biostakla hlađenjem iz taline uključuje taljenje odgovarajućih oksida prekursora te naglo hlađenje taline. Kako bi se dobila stakla veće čistoće, te kako bi se izbjegli moguća prerana kristalizacija stakla, kao način pripreme biostakla koristi se i sol – gel metoda.

Sol – gel metoda pripreme stakla uključuje hidrolizu i kondenzaciju metal – alkoksidne otopine kako bi nastala sol koja se podvrgava procesu geliranja, shema 1. Kako bi se dobilo staklo, dobiveni gel se suši te se termičkom obradom uklanja organska faza. U prvom koraku do hidrolize prekursora dolazi u kiselom mediju te kondenzacije u alkalnom mediju. Nakon sušenja zamrzavanjem, nastali gel podvrgava se kalcinaciji na 700 °C te se dobiva staklo. Promjenama uvjeta sinteze, te omjera reaktanata moguće je utjecati na morfologiju nastalog stakla (12).

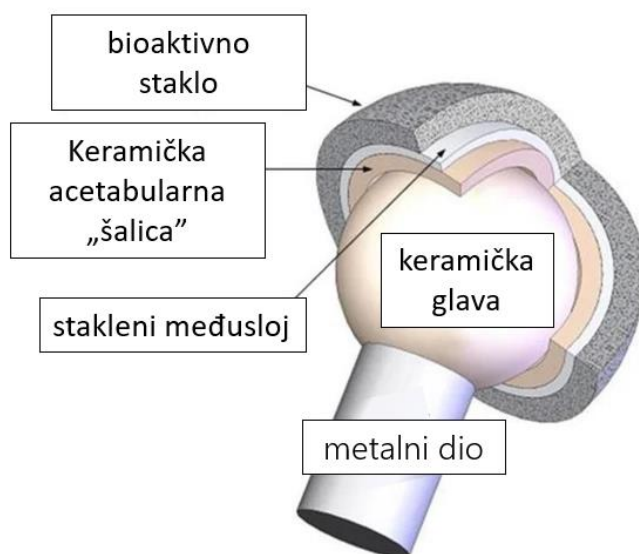
Prednosti sol – gel sinteze su homogenost i velika čistoća stakla, jednostavno dodavanje novog metalnog prekursora, kontrola poroznosti i veličine pora. Neki od nedostataka su citotoksičnost preostale otopine, visoka temperatura kalcinacije te mala iskoristivost reakcije.



Shema 1. Sol – gel sinteza biostakla 45S5.

PREMAZIVANJE IMPLANTATA

Metode premazivanja presudne su za biokompatibilnost metala i bioaktivnog stakla. Glavna svrha nanošenja premaza, uz bolje prijanjanje implantata na tkivo, je i produžiti životni vijek samog implantata. Metode premazivanja uključuju sol-gel tehniku, emajliranje, elektroforetsko taloženje i lasersko oblaganje.



Slika 6. Prikaz metalnog implantata obloženog biostaklom.

Emajliranje je vrsta površinske obrade kojom se mljeveno staklo taljenjem nanosi na metalnu podlogu. Prah se tali, te hlađenjem nastaje čvrsta staklena prevlaka na metalnoj površini. Prednosti emajliranja uključuju nisku cijenu obrade te jednostavnost izrade.

Uz prednost niske cijene, visoke čistoće, relativno dobrog prijanjanja na složenu podlogu i ujednačenosti sloja premaza, sol-gel postaje jedna od najpopularnijih metoda premazivanja za bioaktivno staklo (12).

Elektroforetsko taloženje (EPD, *engl. Electrophoretic Deposition*) izuzetno prikladna metoda koja može proizvesti razne prevlake poput keramičkih polimera i kompozita za brojne primjene. Proces EPD sastoji se od taloženja čestica koje su suspendirane u stabilnom otapalu. Elektroforeza

se događa kretanjem nabijenih čestica ili molekula, dok se taloženje sastoji od zgrušavanja i taloženja tih čestica i molekula na površini elektrode. Prednosti ovog postupka uključuju jednostavnost postupka, mogućnost izrade premaza na podlogama složenog oblika, mogućnost nanošenja temperaturno osjetljivih premaza na sobnoj temperaturi, postizanje homogene prevlake visoke čistoće, mogućnost postizanja poroznih i teksturiranih prevlaka, kratku obradu te mogućnost manipulacije debljinom premaza (13) .

U usporedbi s konvencionalnim tehnikama nanošenja prevlake biostakla na metalni implantat, laserska tehnika provodi brzu modifikaciju površine s visokom rezolucijom. Mljeveni prah biostakla pomiješa se organskim otapalom na bazi vode. Gusta smjesa praha i otapala zatim se rasprši na podlogu pomoću pištolja za prskanje pod pritiskom zraka. Nanešeni sloj biostakla suši se 24 sata na zraku kako bi se uklonila voda te se nakon toga izlaže laserskim zrakama. Ovdje treba naglasiti da se izlaganje laserskim zrakama izvodi u kontroliranim uvjetima budući da fokusirano i kratkotrajno osvjetljavanje malog područja laserskim snopom visoke energije može stvoriti lokalizirano zagrijavanje, topljenje i isparavanje na površini materijala. Nadalje, uzimajući u obzir kratko vrijeme interakcije laserskog snopa i materijala (milisekunde do nekoliko sekundi), lako je stvoriti mikropukotine unutar premaza (14) .

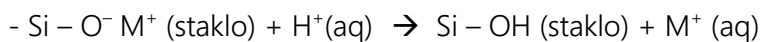
BIOAKTIVNOST

Mehanizam reakcije biostakla sa fiziološkom tekućinom bit će objašnjen na najpoznatijem biostaklu kompozicije 45 wt% SiO₂ - 24,5 wt% CaO - 24,5 wt% Na₂O - 6 wt% P₂O₅, već spomenutom 45S5 Bioglass® .

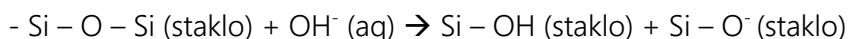
Nakon implantacije, biostaklo reagira s fiziološkom tekućinom što rezultira nastankom hidroksiapatita dopiranog karbonatnim skupinama (HCA) kao sloja na površini stakla. Sloj HCA sličnog je sastava kao hidroksiapatit, mineralna faza koštanog tkiva, što omogućuje jaku interakciju i integraciju s kosti.

Interakcija biostakla s tjelesnom tekućinom traje nekoliko sati, ali samo sraštavanje stakla s kosti može trajati od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci. Interakciju biostakla s tjelesnom tekućinom možemo podijeliti na 5 koraka, slika 2:

1. Alkalijski ioni (Na^+ i Ca^{2+}) na površini stakla izmjenjuju se s vodikovim ionima iz okolne tjelesne tekućine te pH otopine raste.



2. Zbog povećanja koncentracije OH^- na površini stakla dolazi do otapanja silikatne mreže stakla, točnije prekidanje $\text{Si}-\text{O}-\text{Si}$ veza i nastanka $\text{Si}(\text{OH})_4$ te na površini stakla dolazi do stvaranja silanola ($\text{Si}-\text{OH}$).

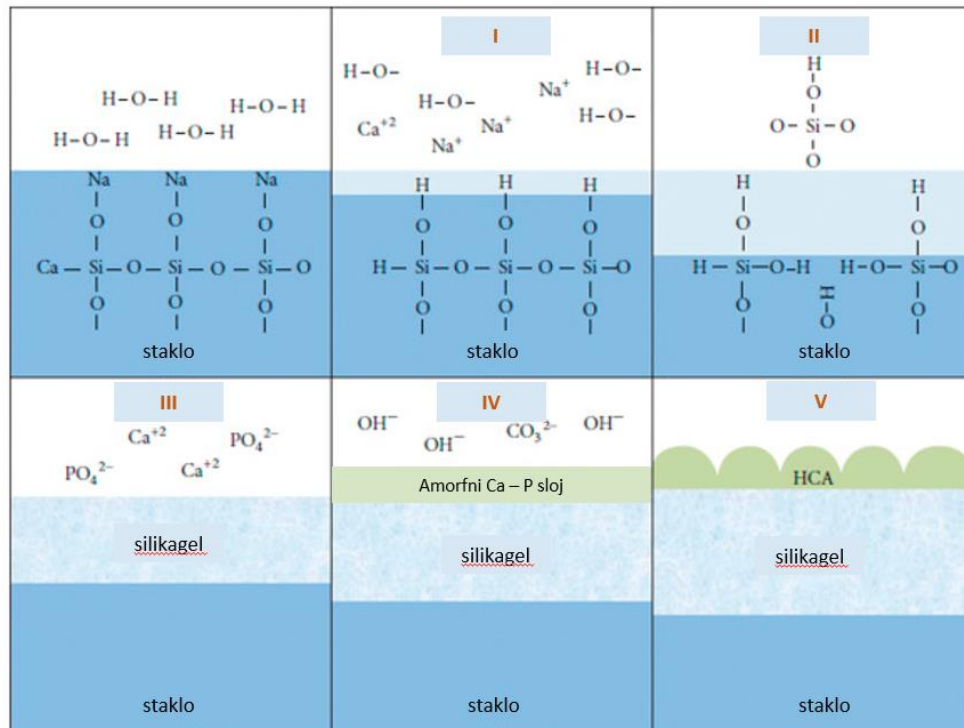


3. Skupine silanola na površini materijala se kondenziraju i ponovno polimeriziraju što rezultira nastankom silikagela na površini stakla. Nastali silikagel pruža velik broj mjesta za heterogenu nukleaciju kalcijevih fosfata u sljedećim fazama reakcije.



4. Ca^{2+} i PO_4^{3-} ioni prisutni u biostaklu te okolnoj tekućini migriraju te se nakupljaju na novonastalom silikagelu na površini stakla te time nastaje amorfni $\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5$ sloj iznad samog sloja silikagela.

5. Sloj $\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5$ ugrađuje OH^- i CO_3^{2-} ione iz tjelesne tekućine čime dolazi do kristalizacije HCA.



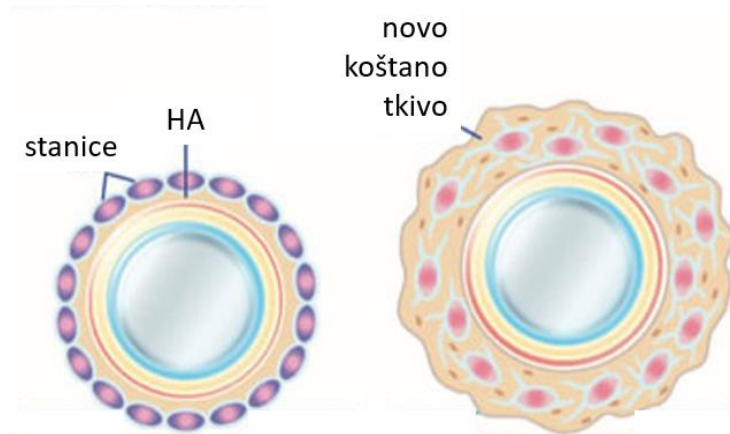
Slika 2. Interakcija biostakla s tjelesnom tekućinom.

Nakon interakcije slijedi sraštanje stakla s kosti koju također možemo podijeliti na nekoliko koraka, slika 3 i slika 4:

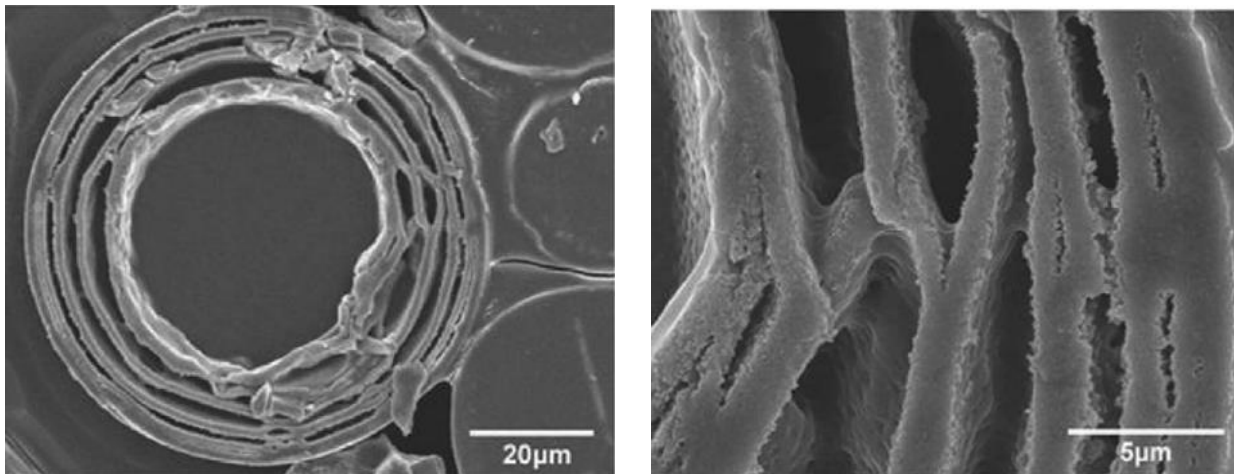
6. Zbog kemijske sličnosti s hidroksiapatitom, faktori rasta adsorbiraju se na površini stakla.
7. Adsorbirani faktori rasta uzrokuju aktivaciju M2 makrofaga koji potiču zacjeljivanje rana i pokreću migraciju progenitornih stanica na mjesto ozljede. (suprotno tome M1 makrofagi se aktiviraju kada se ugradi nekompatibilni materijal, što pokreće upalni odgovor).
8. Potaknute aktivacijom makrofaga M2, mezenhimske matične stanice i osteoprogenitorne stanice migriraju na površinu biostakla i vežu se na sloj HCA.
9. Matične stanice i osteoprogenitorne stanice na površini HCA diferenciraju se i postaju osteogene stanice tipično prisutne u koštanom tkivu, posebno osteoblastima.
10. Priključeni i diferencirani osteoblasti generiraju i talože komponente izvanstaničnog matriksa, prvenstveno kolagen tipa I, glavnu proteinsku komponentu kosti.

11. Potom dolazi do mineralizacije kolagena koji sada zajedno sa kristalima hidroksiapatita tvori sloj na površini implantata.

12. Rast kostiju se nastavlja te dolazi do razgradnje biostakla.



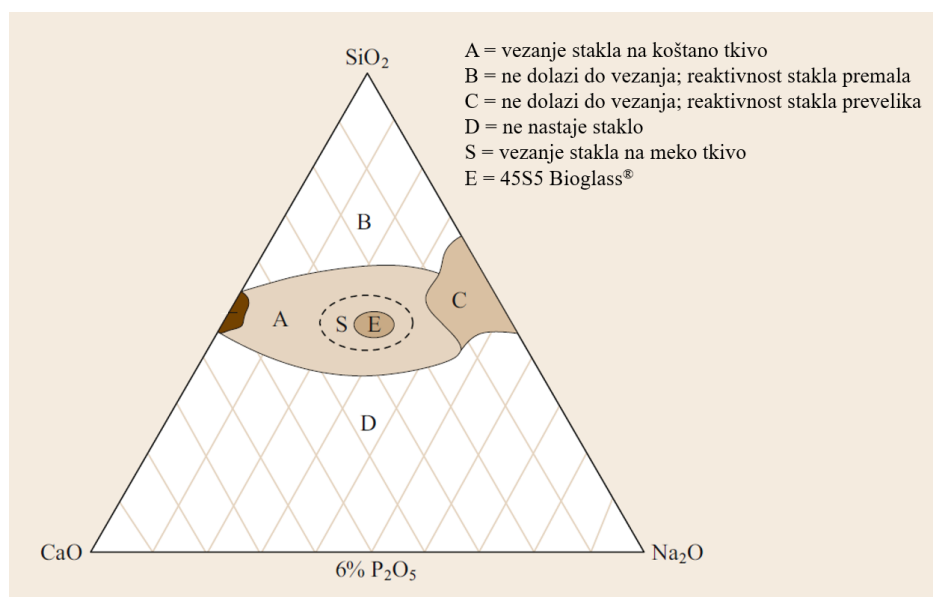
Slika 3. Integracija stakla i nastanak novog koštanog tkiva.



Slika 4. SEM slika integracije stakla i novonastalog koštanog tkiva.

Samo nastajanje kristaliničnog hidroksiapatitnog sloja vremenski možda dugo traje, ali nukleacija prvih kristala hidroksiapatita je prilično brza te uvelike ovisi o udjelu SiO_2 u staklu. Ako je udio SiO_2 manji od 53 mol%, do kristalizacije HA dolazi unutar 2 sata nakon implantacije, te se staklo

može vezati na kost ili meka tkiva. Povećanjem udjela SiO_2 do 58 mol%, da bi došlo do kristalizacije potrebno je otprilike 2 dana i takav tip stakla veže se samo na koštano tkivo. Ako je udio SiO_2 veći od 60 mol%, staklo više nije bioaktivno i ne veže se na koštano ni meko tkivo. Na slici 5 prikazan je fazni dijagram koji pokazuje granice između područja sastava stakala koja pokazuju različitu sposobnosti vezivanja tkiva, svi sastavi sadrže 6% P_2O_5 .



Slika 5. Ternarni fazni dijagram koji pokazuje granice između područja sastava stakala različitih sposobnosti vezivanja tkiva, svi sastavi sadrže 6% P_2O_5 .

Bioaktivna stakla sposobna su aktivirati i stimulirati stanične procese bez ikakvih dodanih kemijskih suplemenata, te ioni iz stakala utječu ne samo na osteogenezu (stvaranje kostiju), već i na angiogenezu (stvaranje krvnih žila u rastućem tkivu). Također je utvrđeno da staklo razgradnjom djeluje antibakterijski ili bakteriostatski na aerobne i anaerobne mikroorganizme. Sve veće znanje o bitnoj ulozi određenih metalnih iona u staničnim procesima potaknulo je ugradnju metalnih iona kao terapijskih sredstava u bioaktivno staklo. U idealnom slučaju, biostakla isporučuju kontroliranu dozu metalnih iona potrebnu za željeni terapijski učinak.

BIOLOŠKA ULOGA DOPIRAJUĆIH ELEMENATA

Svestranost bioaktivnih stakala u pogledu fizikalno-kemijskih i bioloških svojstava uvelike ovisi o njihovom sastavu, koji se može fino podesiti kako bi se postigao željeni učinak (npr. brzo

otapanje, visoka kinetika stvaranja HA) za predviđenu primjenu. Male količine elemenata u tragovima mogu se ugraditi u sastav stakla tako da, nakon što se oslobode, mogu postići odgovarajući terapijski učinak *in situ*.

Utvrđeno je da silicij i silikatni ioni stimuliraju osteoblaste aktiviranjem odabranih obitelji gena koji sudjeluju u osteogenezi (15–17). Kalcij je, osim što igra aktivnu ulogu u procesu otapanja stakla, temeljni sastojak koštanog tkiva i može aktivirati pregradnju samog koštanog tkiva, točnije definicija same pregradnje jest aktivacija fiziološkog procesa razgradnje i ponovnoga odlaganja koštanoga matriksa radi obnove koštane strukture i funkcijske prilagodbe mehaničkomu opterećenju ili radi oslobađanja kalcija iz kosti u izvanstaničnu tekućinu. Visoka koncentracija kalcija aktivira posebne receptore koji su prisutni i na osteoblastima i na osteoklastima, ali dok u tvorbama kalcijevi ioni pojačavaju staničnu aktivnost, u osteoklastima to ograničavaju. Kao rezultat, kalcij potiče stvaranje novog koštanog tkiva (15–17). Međutim, previsoke koncentracije mogu biti toksične (18).

Cink i magnezij imaju gotovo iste učinke. Oni mogu spriječiti gubitak koštanog tkiva potičući proliferaciju i diferencijaciju osteoblasta, kao i njihovu sposobnost mineralizacije kostiju (19). Cink ima protuupalna svojstva i koristio se za proizvodnju staklenih polialkenoatnih ortopedskih i zubnih cementa koji izazivaju antibakterijski učinak (20). Magnezij je koristan tijekom procesa proizvodnje stakla jer može pospješiti prijanjanje koštanih stanica (21).

Sljedeći vrlo važan element koji se može koristiti u antibakterijske svrhe je srebro. Ako ima premalo srebra, nema učinaka, te ako je previše srebra prisutno u sastavu stakla, ono može biti vrlo toksično. Toksični učinak srebra najgori je za manje stanice, poput bakterija. Stoga je važno pažljivo kontrolirati koncentraciju srebra u staklu. Dvije su glavne strategije za inkorporiranje iona srebra u staklenu mrežu, tj. Miješanje čega? sa sirovinama i topljenje (22) ili ionska izmjena (23). Prisustvo Ag^+ iona utječe i na mehanizam bioaktivnosti stakla. Interakcijom biostakla sa staničnom tekućinom, već spomenutim mehanizmom, dolazi do izmjene iona između Na^+ koji se oslobađa iz stakla i H^+ iz otopine. Srebrni ioni obično zamjenjuju natrij u staklenoj mreži, stoga bioaktivna stakla dopirana srebrom pokazuju povećanu bioaktivnost jer je Ag^+ pokretniji kation od Na^+ , pa ga je tako lakše razmijeniti s H^+ ionima (23).

Sljedeće snažno antimikrobno sredstvo je galij, čiji su antibakterijski učinci rezultat činjenice da se Ga^{3+} može natjecati s Fe^{3+} ionima u raznim biokemijskim reakcijama i djeluje kao "trojanski konj" zbog sličnosti svog ionskog radijusa s onim Fe^{3+} (24). Bakterije nisu u stanju razlikovati Ga^{3+} od Fe^{3+} pa dolazi do inhibicije nekoliko bitnih bioloških reakcija poput sinteze DNA i proteina.

Bakar također pokazuje antibakterijska svojstva stvaranjem reaktivnih vrsta kisika (*engl. Reactive oxygen species, ROS*), peroksidacijom lipida, oksidacijom proteina i razgradnjom DNA (25), pa je stoga uključen u bioaktivna stakla kod liječenja infekcija (26). Nadalje, kontrolirano oslobađanje Cu^+ iz bioaktivnih stakla iskorišteno je za ubrzavanje zacjeljivanja rana *in vivo* (model štakora) (27).

Osim što djeluje antimikrobno (28), željezo je također ugrađeno u bioaktivna stakla za primjenu u liječenju malignih tumora koštanog tkiva.

ZAKLJUČAK

Od samih početaka i sinteze prvog bioaktivnog stakla 45S5 do danas postignut je značajan rast i razvoj različitih sustava bioaktivnih stakala, kao i primjena bioaktivnog stakla kao obloge na metalnim implantatima radi bolje biokompatibilnosti i različitih biomedicinskih primjena. Integracija metalnih implantata i bioaktivnih stakala pruža kombinaciju mehaničkih i bioloških prednosti. Ovisno o svojstvima stakla, metalnim podlogama i specifičnim primjenama, mogu se odabrati različite metode prevlačenja kako bi se poboljšala vjerojatnost nastanka prevlake s dobrom adhezijom uz održavanje bioaktivnosti. Štoviše, važno je uzeti u obzir i samu dinamiku ljudskog tijela, te je razumljivo da je različita vrsta implantata podvrgnuta različitom okruženju. Ugrađivanjem malih količina metalnih iona u staklenu mrežu mogu se postići odgovarajući terapijski učinci *in situ*. Znanje o biomolekulskim mehanizmima koji stoje iza učinaka ovih iona na stanice, tkiva i patogene i dalje je djelomično i nepotpuno. Genetski dizajn bioaktivnih stakala je na početku i predstavlja veliki izazov u znanosti o biomaterijalima, noseći velika obećanja za daljnja poboljšanja ljudskog zdravlja.

LITERATURA

1. Williams DF. *The Williams Dictionary of Biomaterials*. 1st ed. Liverpool: Liverpool University Press; 1999. 39–41 p.
2. Baino F. Bioactive glasses – When glass science and technology meet regenerative medicine. *Ceram Int* [Internet]. 2018;44(13):14953–66. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2018.05.180>
3. Brink M. The influence of alkali and alkaline earths on the working range for bioactive glasses. *J Biomed Mater Res*. 1997;36(1):109–17.
4. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2816–22.
5. Cianferotti L, D’asta F, Brandi ML. A review on strontium ranelate long-term antifracture efficacy in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013;5(3):127–39.
6. Abou Neel EA, Chrzanowski W, Pickup DM, O’Dell LA, Mordan NJ, Newport RJ, et al. Structure and properties of strontium-doped phosphate-based glasses. *J R Soc Interface*. 2009;6(34):435–46.
7. Huang W, Day DE, Kittiratanapiboon K, Rahaman MN. Kinetics and mechanisms of the conversion of silicate (45S5), borate, and borosilicate glasses to hydroxyapatite in dilute phosphate solutions. *J Mater Sci Mater Med*. 2006;17(7):583–96.
8. Fu H, Fu Q, Zhou N, Huang W, Rahaman MN, Wang D, et al. In vitro evaluation of borate-based bioactive glass scaffolds prepared by a polymer foam replication method. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2009;29(7):2275–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2009.05.013>
9. Pantano CG, Singh AK, Zhang H. Silicon oxycarbide glasses. *J Sol-Gel Sci Technol*. 1999;14(1):7–25.
10. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Antonucci E, Erba N, Poli D, et al. Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(1):42–9.
11. FitzGerald V, Pickup DM, Greenspan D, Sarkar G, Fitzgerald JJ, Wetherall KM, et al. A neutron and X-ray diffraction study of bioglass® with reverse Monte Carlo modelling. *Adv Funct Mater*. 2007;17(18):3746–53.
12. Boccaccini AR, Erol M, Stark WJ, Mohn D, Hong Z, Mano JF. Polymer/bioactive glass nanocomposites for biomedical applications: A review. *Compos Sci Technol* [Internet].

- 2010;70(13):1764–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.compscitech.2010.06.002>
13. Atiq Ur Rehman M, Bastan FE, Haider B, Boccaccini AR. Electrophoretic deposition of PEEK/bioactive glass composite coatings for orthopedic implants: A design of experiments (DoE) study. *Mater Des* [Internet]. 2017;130:223–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.matdes.2017.05.045>
 14. Kuo PH, Joshi SS, Lu X, Ho YH, Xiang Y, Dahotre NB, et al. Laser coating of bioactive glasses on bioimplant titanium alloys. *Int J Appl Glas Sci*. 2019;10(3):307–20.
 15. Xynos ID, Hukkanen MVJ, Batten JJ, BATTERY LD, Hench LL, Polak JM. Bioglass® 45S5 stimulates osteoblast turnover and enhances bone formation in vitro: Implications and applications for bone tissue engineering. *Calcif Tissue Int*. 2000;67(4):321–9.
 16. Xynos ID, Edgar AJ, BATTERY LDK, Hench LL, Polak JM. Gene-expression profiling of human osteoblasts following treatment with the ionic products of Bioglass® 45S5 dissolution. *J Biomed Mater Res*. 2001;55(2):151–7.
 17. Hench LL, Xynos ID, Polak JM. Bioactive glasses for in situ tissue regeneration. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2004;15(4):543–62.
 18. Farber JL. The role of calcium ions in toxic cell injury. *Environ Health Perspect*. 1990;84(d):107–11.
 19. Yamaguchi M. Role of zinc in bone formation and bone resorption. *J Trace Elem Exp Med*. 1998;11(23):119–35.
 20. Boyd D, Clarkin OM, Wren AW, Towler MR. Zinc-based glass polyalkenoate cements with improved setting times and mechanical properties. *Acta Biomater*. 2008;4(2):425–31.
 21. Zreiqat H, Howlett CR, Zannettino A, Evans P, Schulze-Tanzil G, Knabe C, et al. Mechanisms of magnesium-stimulated adhesion of osteoblastic cells to commonly used orthopaedic implants. *J Biomed Mater Res*. 2002;62(2):175–84.
 22. Bellantone M, Williams HD, Hench LL. Broad-spectrum bactericidal activity of Ag₂O-doped bioactive glass. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(6):1940–5.
 23. Vernè E, Di Nunzio S, Bosetti M, Appendino P, Vitale Brovarone C, Maina G, et al. Surface characterization of silver-doped bioactive glass. *Biomaterials*. 2005;26(25):5111–9.
 24. Minandri F, Bonchi C, Frangipani E, Imperi F, Visca P. Promises and failures of gallium as an antibacterial agent. *Future Microbiol*. 2014;9(3):379–97.
 25. Vincent M, Hartemann P, Engels-Deutsch M. Antimicrobial applications of copper. *Int J Hyg Environ Health* [Internet]. 2016;219(7):585–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.06.003>
 26. Ye J, He J, Wang C, Yao K, Gou Z. Copper-containing mesoporous bioactive glass coatings on orbital implants for improving drug delivery capacity and antibacterial activity. *Biotechnol Lett*. 2014;36(5):961–8.

27. Bi L, Rahaman MN, Day DE, Brown Z, Samujh C, Liu X, et al. Effect of bioactive borate glass microstructure on bone regeneration, angiogenesis, and hydroxyapatite conversion in a rat calvarial defect model. *Acta Biomater* [Internet]. 2013;9(8):8015–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2013.04.043>
28. Patel A, Knowles JC. Investigation of silica-iron-phosphate glasses for tissue engineering. *J Mater Sci Mater Med*. 2006;17(10):937–44.