

University of Groningen

## Functional Nanogel Coatings as Antifouling and Antibacterial Surfaces

Keskin, Damla

DOI:  
[10.33612/diss.177415746](https://doi.org/10.33612/diss.177415746)

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2021

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*  
Keskin, D. (2021). *Functional Nanogel Coatings as Antifouling and Antibacterial Surfaces*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.177415746>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

# SAMENVATTING

Vandaag de dag worden biomedische implantaten, zoals stemprothesen, heup en borstimplantaten, en urinekatheters door vele mensen gebruikt, en deze hebben een significante impact op de kwaliteit van leven van patiënten. Tijdens de operationele handeling en het inbrengen van een biomateriaal in het menselijk lichaam kunnen bacteriën aanhechten op het oppervlak, wat uiteindelijk tot een infectie en ontstekingsreactie kan leiden rondom het implantaat. Dit zorgt ervoor dat het implantaat niet meer functioneert zoals bedoeld en kan het leven van een patiënt ernstig in gevaar brengen. Tijdens dit project was het doel om de grote uitdaging van bacterie-gerelateerde infecties op huidige biomedische implantaten te overkomen, door het ontwikkelen van een breed toepasbare oppervlaktecoating. **Hoofdstuk I** van dit proefschrift biedt een beknopte introductie in biofilmformatie en biomateriaal-gerelateerde infecties. De focus ligt specifiek op de unieke eigenschappen van nanogelen en de synthese en applicaties van nanogel coatings in het biomedische veld. Het probleem van infectie is zeer uitdagend om te overwinnen, in het tegengaan van biomateriaal-gerelateerde infecties en het behoud van het goed functioneren van medische implantaten. Daarom is het van groot belang om de initiële aanhechting van bacteriën op het oppervlak van biomaterialen tegen te gaan.

**Hoofdstuk II** biedt een overzicht van verschillende methoden die worden toegepast in het proberen tegen te gaan van initiële bacteriële adhesie en groei op biomedische implantaatoppervlakten. De implementatie van nanotechnologie in de ontwikkeling van efficiënte, antimicrobiële systemen heeft een significante impact op de vooruitzichten in het biomedische veld. Nanogelen zijn zachte polymeerdeeltjes met een intern vernet structuur, welke zich gedragen als hydrogelen en omkeerbaar kunnen worden gehydrateerd/gedehydrateerd (opzwellen/krimpen) door het dispersiemiddel en externe stimuli. De excellente eigenschappen van nanogelen, zoals biocompatibiliteit, colloïdale stabiliteit, hoge waterinhoud, wenselijke mechanische eigenschappen, afstembare chemische functionaliteiten en interne gel-achtige netwerk voor het incorporeren van biomoleculen, maken ze fascinerend in het veld van biologische/biomedische applicaties. In dit hoofdstuk passeren strategieën van verschillende invalshoeken de revue en worden ze vergeleken met de nieuw ontwikkelde nanogeltechnologie, met betrekking tot efficiëntie en toepasbaarheid, om zo hun potentiële rol in het tegengaan van infecties in het biomedische veld, inclusief implantaat-gerelateerde infecties, te verifiëren.

De mechanische eigenschappen van coatings en hun invloed op de karakteristieken van het substraat spelen een belangrijke rol in het reguleren van coating parameters voor een gewenste biomedische applicatie. In **Hoofdstuk III** zijn hydrogel coatings gemaakt op polydimethylsiloxaan (PDMS) oppervlaktes, om oppervlaktevervuiling tegen te gaan. Dit is gedaan via UV-gemedieerde vrije radicaalpolymerisatie, waarbij benzofenon als initiator diende. PDMS is een siliconen materiaal, op basis van elastomeer, welke in verscheidene applicaties gebruikt wordt; inclusief coatings, slangen, microfluidica en medische implantaten. We hebben de eigenschappen van de hydrogelcoatings en hun invloed op de

bulkeigenschappen van PDMS onderzocht onder verschillende bereidingscondities, zoals het type en de concentratie monomeer, en de tijd van blootstelling aan UV licht. Monomeren op acrylaatbasis zijn gebruikt voor de vrije radicaalpolymerisatie op de PDMS oppervlaktes onder de verschillende reactiecondities. Deze strategie bood inzichten in de relatie tussen de hydrogel coating en de bulkeigenschappen van PDMS. Het variëren van de UV polymerisatietijd en de monomeerconcentratie resulteerde in verschillen in morfologie met verschillende ruwheid en dikte van de hydrogel coatings, alsmede in verschillen in de stijfheid van het bulkmateriaal. De oppervlaktemorfologie van het gecoate PDMS is gekarakteriseerd met AFM. De doorsnede en dikte van de coatings werden onderzocht met een rasterelektronenmicroscop (SEM) gekoppeld met energiedispersieve röntgenspectroscopie (EDS). Hoe de coatingontwikkeling afhangt van het type monomeer en de verschillende concentraties werd geëvalueerd door te kijken naar oppervlakthehydrofiliciteit, gemeten met een watercontacthoekmeter. Treksterkteanalyse onthulde dat specifieke reactiecondities de bulkeigenschappen beïnvloedden, wat resulteerde in bros PDMS. Om deze reden zijn randvoorwaarden geïdentificeerd die een hoge kwaliteit hydrogelcoatingformatie garanderen, waarbij de bulkeigenschappen van het materiaal niet worden beïnvloed. Monomeren op acrylaatbasis, zoals N-isopropylacrylamide, hydroxyethylmethacrylaat, en acrylamide zijn covalent gebonden aan het oppervlak, onder verschillende reactiecondities.

In het voorgaande hoofdstuk hebben we bewezen dat het van cruciaal belang is dat er een hydrogel coating wordt gemaakt, welke de integriteit van het bulkmateriaal niet beïnvloedt. Met dit in het achterhoofd beschrijven we in **Hoofdstuk IV** het ontwerpen van hydrogelcoatings, bestaande uit nanogelen, welke het bulkmateriaal niet beïnvloeden. Bacteriële infecties zijn een groot probleem, in het bijzonder als zij betrekking hebben op biomedische applicaties. In **Hoofdstuk IV** is gedemonstreerd dat microgelen op basis van poly-N-isopropylmethacrylamide effectief bacteriële adhesie tegengaan. Het aanbrengen van de coating via een spraymethode bewees een simpele, kostenefficiënte en tijdsefficiënte manier te zijn om een homogene en dichte microgel monolaag te creëren. Meer specifiek is de invloed van vernetdichtheid, microgelgrootte en coatingsdikte op de initiële bacteriële adhesie onderzocht. Adhesie van *Staphylococcus aureus* ATCC 12600 is gevisualiseerd door middel van een stromingskamer tussen parallelle platen, wat inzichten bood in het totaal aantal aanhechtende bacteriën per oppervlakte-eenheid en de initiële bacteriële aanhechtingssnelheid. Alle microgelcoatings waren succesvol en bewerkstelligden een 98% reductie van bacteriële adhesie. Bacteriële adhesie hangt af van zowel vernetdichtheid/stijfheid van de microgelen en de dikte van de microgelcoating. Bacteriële adhesie nam af wanneer een lagere vernetdichtheid werd gebruikt bij eenzelfde coatingsdikte, en bij eenzelfde vernetdichtheid met een dikkere microgelcoating. De hoogste reductie in het aantal aanhechtende bacteriën werd bereikt met microgelen welke de dikste coating produceerden ( $h = 602$  nm) en tegelijkertijd de laagste vernetdichtheid hadden. De resultaten die in dit hoofdstuk worden gepresenteerd indiceren dat microgelcoatings als een interessante en makkelijk toepasbare strategie kunnen fungeren en dat zij nauwkeurig kunnen worden afgesteld door zowel de laagdikte als de stijfheid van de microgelcoating te manipuleren. Daarnaast, bewezen de coatings stabiel te zijn onder experimentele condities,

gezien de nanogel laag nog steeds aanwezig was na stroningsexperimenten. Aldus, hebben wij succesvol de invloed van deze parameters geëvalueerd en hebben we nieuwe inzichten verkregen voor de doorontwikkeling en verbetering van niet-vuilende oppervlaktekarakteristieken voor biomedische implantaten.

Gebaseerd op het platform ontwikkeld in **Hoofdstuk IV** onderzochten we in **Hoofdstuk V** de combinatie van het niet-vuilende vermogen van nanogelcoatings met quaternaire amoniumverbindingen (QACs) en Triclosan voor het introduceren van bacteriedodende eigenschappen. Multifunctionele nanogelcoatings bieden een veelbelovende antimicrobiële strategie tegen medisch implantaat-gerelateerde infecties. Nanogelen kunnen een gehydrateerde oppervlaktelaag bewerkstelligen, welke een effectieve niet-vuilende werking hebben. Verdere modificatie van de nanogelen met QACs versterkte antimicrobiële activiteit, wat toegewezen kon worden aan hun positieve lading, gepaard gaande met de aanwezigheid van membraan-intercalerende alkylketens. Dit hoofdstuk heeft effectief gedemonstreerd dat poly (N-isopropylacrylamide-co-N-[3(dimethylamino) propyl] methacrylamide) P(NIPAM-co-DMAPMA)-gebaseerde nanogelcoatings een hoog niet-vuilend effect vertoonden tegen *S. aureus* ATCC 12600, een Grampositieve bacterie. Door het tertiair amine in het DMAPMA co-monomer zijn de nanogelen gequaterniseerd met een 1-bromo-dodecaanketen via een N-alkylering. De alkylering introduceerde de antibacteriële werking, door de bacteriële membraanbinding en het intercalerend vermogen van de alifatische QAC. Hierop volgend, maakten de gequaterniseerde nanogelen de formatie van intra-partikel, hydrofobe domeinen mogelijk, door de intra-partikel hydrofobe interacties van de alifatische ketens, wat de incorporatie van Triclosan mogelijk maakte. De coatings van met Triclosan geladen nanogelen vertoonden een dodingseffectiviteit van aanhechtende bacteriën op het oppervlak tot aan 99,99%, vergeleken met niet-gequaterniseerde nanogelcoatings, terwijl de niet-vuilende activiteit gewaarborgd bleef. Van deze krachtige, multifunctionele coating voor het bestrijden van biomateriaal-gerelateerde infecties wordt verwacht dat ze een zeer grote impact zal hebben in het ontwerpen van toekomstige, klinisch toepasbare coatings. Alles bij elkaar genomen, bewijzen deze resultaten niet alleen dat oppervlakte-coatende nanogelen een veelbelovende strategie bieden voor het tegengaan van bacteriële adhesie aan het oppervlak, maar demonstreerden ook de mogelijkheid voor het incorporeren van Triclosan in de nanogelcoatings voor een zeer krachtig antimicrobieel effect. Daartoe, werden de coatings, die zowel bacterieafstotend als bacteriedodend werken, ontwikkeld gebaseerd op nanogel chemie. We hebben niet-vuilende nanogelcoatings ontworpen, zodat de initiële bacteriële adhesie op het implantaatoppervlak kan worden voorkomen. Bovendien, werden door middel van chemische modificatie van de nanogelen ook bacteriedodende eigenschappen bereikt. Er wordt voorzien dat deze innovatieve nanogelcoatings het risico op infecties significant verminderen.

In **Hoofdstuk VI** wordt de algemene discussie beschreven en worden de bevindingen in dit proefschrift gemarkeerd, aangaande de verschillende hoofdstukken en het huidige, voortdurende onderzoek. Daarnaast worden ook de huidige opvattingen en

toekomstperspectieven, met betrekking tot het ontwikkelen van multifunctionele nanogel oppervlaktecoatings, bediscussieerd.