



**Kauno technologijos universitetas**  
Cheminės technologijos fakultetas

**Polimerinių plėvelės pavidalo tvarsčių gavimas ir tyrimas**  
Baigiamasis magistro projektas

---

**Gabrielė Kaminskienė**  
Projekto autorė

**Doc. dr. Odeta Baniukaitienė**  
Vadovė

---

**Kaunas, 2021**



**Kauno technologijos universitetas**

Cheminės technologijos fakultetas

## **Polimerinių plėvelės pavidalo tvarsčių gavimas ir tyrimas**

Baigiamasis magistro projektas

Pramoninė biotechnologija (6211FX010)

---

**Gabrielė Kaminskiė**

Projekto autorė

**Doc. dr. Odeta Baniukaitienė**

Vadovė

**Lekt. dr. Vesta Navikaitė -  
Šnipaitienė**

Recenzentė

---

**Kaunas, 2021**



**Kauno technologijos universitetas**

Cheminės technologijos fakultetas

Gabrielė Kaminskiene

## **Polimerinių plėvelės pavidalo tvarsčių gavimas ir tyrimas**

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad:

1. baigiamąjį projektą parengiau savarankiškai ir sąžiningai, nepažeisdama(s) kitų asmenų autorius ar kitų teisių, laikydamasi(s) Lietuvos Respublikos autorių teisių ir gretutinių teisių įstatymo nuostatų, Kauno technologijos universiteto (toliau – Universitetas) intelektinės nuosavybės valdymo ir perdavimo nuostatų bei Universiteto akademinės etikos kodekse nustatytų etikos reikalavimų;
2. baigiamajame projekte visi pateikti duomenys ir tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti teisėtai, nei viena šio projekto dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar elektroninių šaltinių, visos baigiamojo projekto tekste pateiktos citatos ir nuorodos yra nurodytos literatūros sąrašė;
3. įstatymų nenumatytų piniginių sumų už baigiamąjį projektą ar jo dalis niekam nesu mokėjęs (-usi);
4. suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo ar kitų asmenų teisių pažeidimo faktui, man bus taikomos akademinės nuobaudos pagal Universitete galiojančią tvarką ir būsiu pašalinta(s) iš Universiteto, o baigiamasis projektas gali būti pateiktas Akademinės etikos ir procedūrų kontrolieriaus tarnybai nagrinėjant galimą akademinės etikos pažeidimą.

Gabrielė Kaminskiene

*Patvirtinta elektroniniu būdu*

Kaminskienė, Gabrielė. Polimerinių plėvelės pavidalo tvarščių gavimas ir tyrimas. Magistro studijų baigiamasis projektas / vadovė doc. dr. Odetė Baniukaitienė; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas.

Studijų kryptis ir sritis (studijų krypčių grupė): Biotechnologijos, Technologijų mokslai.

Reikšminiai žodžiai: polimerinis tvarstis, pektinas, hidroksietilceliuliozė, hialurono rūgštis

Kaunas, 2021. 66 p.

### Santrauka

Bioaktyvūs polimeriniai tvarščiai – viena perspektyviausių priemonių žaizdoms gydyti. Tvarščiai formuojami iš gamtinių, sintetinių polimerų ar jų mišinių, o jų funkcionalizavimui imobilizuojami bioaktyvūs komponentai, kurie pasižymi priešuždegiminėmis, antibakterinėmis, skausmą malšinančiomis ar audinių regeneraciją skatinančiomis savybėmis.

Šio projekto metu buvo suformuoti bioaktyvūs plėvelės pavidalo tvarščiai žaizdoms gydyti. Sukurta 18 kompozicijų plėvelės pavidalo tvarščiams gauti. Nustatyta, kad kompozicijose turi būti: 0,2–0,4 % hidroksietilceliuliozės, 0,1–0,3 % pektino, 0,05–0,1 % hialurono rūgšties, 0,3 % D-pantenolio ir vandens iki 100 %, kitu atveju – plėvelės pavidalo tvarščiai nesiformuoja. Nustatyta, kad hidroksietilceliuliozės ir pektino procentinė sudėtis kompozicijose turi įtakos tvarščių storiui, skaidrumui, drėgmės kiekiui ir mechaninėms savybėms. Didėjant polimerinių tvarščių storiui, didėja juose esantis drėgmės kiekis, o susiformavę tvarščiai yra elastingesni ir mažiau pralaidūs šviesai. Tvarščių funkcionalizavimui pasirinkti aktyvūs komponentai: oktenidino dihydrochloridas, lidokaino hidrochloridas ir saldymedžio šaknų ekstraktas. Nustatyta, kad tirpalų tvarščiams gauti sudėtyje turi būti 0,2–0,3 % hidroksietilceliuliozės, 0,2–0,3 % pektino, 0,2 % polivinilpirolidono, 0,05–0,1 % hialurono rūgšties, 0,3 % D-pantenolio, 0,025–0,5 % aktyvių komponentų ir vandens iki 100 %. Suformuoti ploni ir pakankamai skaidrūs polimeriniai tvarščiai su bioaktyviais komponentais. Nustatyta, kad bioaktyvių tvarščių storis yra intervale nuo  $0,09 \pm 0,01$  mm iki  $0,12 \pm 0,01$  mm, o šviesos pralaidumas yra 79–94 %. Ištyrus aktyvių junginių atsipalaidavimo kinetiką *in vitro* nustatyta, kad visiškas lidokaino hidrochlorido atpalaidavimas iš tvarščių pasiekiamas po 6 val. Tuo tarpu oktenidino dihydrochlorido atpalaiduojama tik 92 %, dėl sudaryto kompleksu su hialurono rūgšties karboksigrupėmis. Antibakterinis polimerinių tvarščių aktyvumas buvo tiriamas prieš gramneigiamas *Escherichia coli* bakterijas. Nustatyta, kad stipriausiu antibakteriniu poveikiu pasižymi tvarstis su oktenidino dihydrochloridu, jo inhibicinė zona prieš *Escherichia coli* bakterijas yra didžiausia ir siekia  $14 \pm 1$  mm.

Kaminskienė, Gabrielė. Preparation and Characterization of Polymeric Film Based Wound Dressings. Master's Final Degree Project / supervisor assoc. prof. Odeta Baniukaitienė; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology.

Study field and area: Biotechnology, Technological Sciences.

Keywords: polymer dressing, pectin, hydroxyethylcellulose, hyaluronic acid.

Kaunas, 2021. 66.

### Summary

Bioactive polymeric dressings are one of the most effective materials for wound healing. Dressings are formed from natural or synthetic polymers or their mixtures and for functionalization bioactive components are immobilized what provides polymeric film dressing anti-inflammatory, antibacterial, analgesic or tissue regeneration properties.

Bioactive film base dressings for wound healing were formed during this project. 18 compositions of wound dressings were created. It has been determined that compositions should contain: 0.2–0.4% hydroxyethylcellulose, 0.1–0.3% pectin, 0.05–0.1% hyaluronic acid, 0.3% D-panthenol and water up to 100% because otherwise – film base dressing does not form. It was found that the percentage of hydroxyethylcellulose and pectin in compositions had the biggest effect on thickness, transparency, moisture content and mechanical properties of the dressings. As the thickness of the polymer dressing increases, the moisture content in them increases too and the dressings are more elastic and less transparent to light. For dressings functionalization several active components were selected: octenidine dihydrochloride, lidocaine hydrochloride and licorice root extract. It has been determined, that solutions for polymer dressings should contain 0.2–0.3% hydroxyethylcellulose, 0.2–0.3% pectin, 0.2% polyvinylpyrrolidone, 0.05–0.1% hyaluronic acid, 0.3% D-panthenol, 0.025–0.5% active components and water up to 100%. Thin and sufficiently transparent polymer wound dressings with bioactive components were formed. The thickness of bioactive dressings ranged from  $0.09 \pm 0.01$  mm to  $0.12 \pm 0.01$  mm and the light transmittance was 79–94%. *In vitro* release kinetics of the active compounds showed that complete release of lidocaine hydrochloride from the dressing was achieved after 6 hours. Meanwhile, only 92% of octenidine dihydrochloride was released due to the formation of a complex with hyaluronic. The antibacterial activity of polymer dressings was tested against Gram-negative *Escherichia coli* bacteria. The wound dressing with octenidine dihydrochloride was found to have the strongest antibacterial effect, the inhibition zone against *Escherichia coli* bacteria was the largest and reached up to  $14 \pm 1$  mm.

## Turinys

<b>Lentelių sąrašas.....</b>	<b>8</b>
<b>Paveikslų sąrašas.....</b>	<b>9</b>
<b>Santrumpų ir terminų sąrašas.....</b>	<b>11</b>
<b>Įvadas .....</b>	<b>12</b>
<b>1. Literatūros apžvalga .....</b>	<b>13</b>
1.1. Žaizdos ir jų gijimo etapai .....	13
1.2. Tvarsčių klasifikacija ir pagrindinės jų savybės .....	14
1.3. Polimerai, naudojami bioaktyviems tvarsčiams gaminti.....	15
1.3.1. Chitinas ir chitozanas .....	15
1.3.2. Kolagenas ir želatina .....	17
1.3.3. Alginatas ir pektinas.....	18
1.3.4. Hialurono rūgštis.....	20
1.3.5. Celiuliozė.....	22
1.4. Aktyvūs junginiai.....	23
1.4.1. Lidokaino hidrochloridas.....	23
1.4.2. Oktenidino dihidrochloridas .....	25
1.4.3. Paprastasis saldymedis .....	27
1.5. Literatūros apžvalgos apibendrinimas.....	28
<b>2. Medžiagos ir tyrimų metodai.....</b>	<b>29</b>
2.1. Naudotos medžiagos .....	29
2.2. Tvarsčių formavimas.....	29
2.3. Tirpalų pH matavimas .....	30
2.4. Tirpalų klampos matavimas.....	30
2.5. Tvarsčių storio matavimas.....	30
2.6. Drėgmės kiekio nustatymas tvarsčiuose.....	31
2.7. Tvarsčių šviesos pralaidumo tyrimas .....	31
2.8. Tvarsčių stabilumo tyrimas.....	32
2.9. Mechaninių savybių tyrimas.....	32
2.10. Skenuojančioji elektroninė mikroskopija .....	33
2.11. Furje transformacijos infraraudonųjų spindulių spektroskopija .....	33
2.12. Imobilizuotų aktyvių junginių atpalaidavimo iš tvarsčių tyrimai .....	33
2.12.1. Lidokaino hidrochlorido atpalaidavimo tyrimas.....	33
2.12.2. Oktenidino dihidrochlorido atpalaidavimo tyrimas .....	34
2.13. Fenolinių junginių kiekio nustatymas .....	35
2.14. Flavonoidų kiekio nustatymas .....	35
2.15. Antibakterinių savybių tyrimas.....	36
2.16. Statistinė duomenų analizė .....	36
<b>3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas .....</b>	<b>37</b>
3.1. Plėvelės pavidalo polimerinių tvarsčių kompozicijų sudarymas .....	37
3.2. Pradinių tirpalų ir tvarsčių charakterizavimas .....	39
3.3. Funkcionalizuotų plėvelių pavidalo tvarsčių kompozicijų sudarymas .....	41
3.4. Funkcionalizuotų plėvelės pavidalo tvarsčių gavimas ir savybių tyrimas .....	43
3.5. Tvarsčių spektrinė analizė .....	48

3.6. Polimerinių tvarsčių stabilumo įvertinimas .....	50
3.7. Imobilizuotų aktyvių junginių atpalaidavimo tyrimai.....	51
3.7.1. Lidokaino hidrochlorido atpalaidavimas iš tvarsčių .....	51
3.7.2. Oktenidino dihidrochlorido atpalaidavimas iš tvarsčių.....	52
3.8. Funkcionalizuotų tvarsčių antibakterinės savybės .....	53
<b>4. Rekomendacijų dalis.....</b>	<b>54</b>
<b>Išvados .....</b>	<b>56</b>
<b>Literatūros sąrašas.....</b>	<b>57</b>
<b>Publikacijų sąrašas .....</b>	<b>66</b>

## Lentelių sąrašas

<b>2.1 lentelė.</b> Tyrimams naudotos medžiagos .....	29
<b>2.2 lentelė.</b> PBS sudėtis .....	32
<b>3.1 lentelė.</b> Pradinės tirpalų kompozicijos tvarsčiams formuoti .....	38
<b>3.2 lentelė.</b> Funkcionalizuotų tirpalų kompozicijos tvarsčiams formuoti .....	42
<b>3.3 lentelė.</b> Polimerinių tvarsčių antibakterinis aktyvumas .....	53
<b>4.1 lentelė.</b> Medžiagų ir įrenginių sąrašas.....	54

## Paveikslų sąrašas

1.1 pav. Žaizdų gijimo etapai.....	13
1.2 pav. Tvarsčių privalumai ir trūkumai .....	14
1.3 pav. Chitozano gavimo iš chitino schema.....	15
1.4 pav. Kolageno struktūrinės formulės fragmentas.....	17
1.5 pav. Algino rūgšties cheminės struktūros fragmentas .....	18
1.6 pav. Pektino struktūrinės formulės fragmentas .....	19
1.7 pav. Hialurono rūgšties cheminės struktūros fragmentas .....	20
1.8 pav. Celiuliozės cheminės struktūros fragmentas .....	22
1.9 pav. Celiuliozės darinių struktūrinės formulės.....	22
1.10 pav. LIDHCL cheminė struktūra.....	24
1.11 pav. OKDHCL struktūrinė formulė.....	26
1.12 pav. Glicirizino struktūrinė formulė .....	27
2.1 pav. pH-metras .....	30
2.2 pav. Viskozimetras .....	30
2.3 pav. Stormatis .....	30
2.4 pav. Drėgmės analizatorius .....	31
2.5 pav. Kolorimetras .....	31
2.6 pav. Tempimo mašina.....	32
2.7 pav. Skenuojantis elektroninis mikroskopas .....	32
2.8 pav. Spektrometras .....	33
2.9 pav. Spektrofotometras .....	33
2.10 pav. LIDHCL gradavimo grafikas .....	34
2.11 pav. OKTDCL gradavimo grafikas .....	34
2.12 pav. Galo rūgšties gradavimo grafikas.....	35
2.13 pav. Rutino gradavimo grafikas .....	36
3.1 pav. Polimerinio tvarsčio sandaros schema ir naudojimo instrukcija.....	37
3.2 pav. Formos neišlaikantis polimerinis tvarstis Nr. 10 ir Nr. 13 .....	39
3.3 pav. Pradinių tirpalų klampa .....	39
3.4 pav. Plėvelės pavidalo tvarsčių storis .....	40
3.5 pav. Tvarsčių, pažymėtų numeriais nuo 1 iki 9, drėgmės kiekis.....	40
3.6 pav. Tvarsčių $\sigma_B$ .....	41
3.7 pav. Išmatuotų tirpalų klampa .....	43
3.8 pav. Funkcionalizuotų tvarsčių storis .....	44
3.9 pav. Funkcionalizuotuose tvarsčiuose esantis drėgmės kiekis.....	45
3.10 pav. Funkcionalizuotų tvarsčių šviesos pralaidumas.....	46
3.11 pav. Bioaktyvių tvarsčių $\sigma_B$ .....	47
3.12 pav. Bioaktyvių tvarsčių paviršiaus morfologija, didinimas 2000 kartų .....	48
3.13 pav. FT-IR spektrai: kontrolės ir T1 <sub>LIDHCL</sub> .....	48
3.14 pav. FT-IR spektrai: kontrolės ir T1 <sub>OKDHCL</sub> .....	49
3.15 pav. FT-IR spektrai: kontrolės ir T1 <sub>SDE</sub> .....	50
3.16 pav. Bioaktyvių tvarsčių masės pokytis.....	51
3.17 pav. LIDHCL atpalaidavimo iš polimerinio tvarsčio kinetika .....	52
3.18 pav. OKDHCL atpalaidavimo iš tvarsčių kinetika.....	52
3.19 pav. Tvarsčių antibakterinio aktyvumo inhibicijos zonos .....	53

<b>4.1 pav.</b> Polimerinių plėvelės pavidalo tvarščių principinė gamybos schema.....	54
---	----

## Santrumpų ir terminų sąrašas

FT-IR – Furje transformacijos infraraudonoji spektroskopija;  
HEC<sub>D</sub> – hidroksietilceliuliozė, didesnės molekulinės masės;  
HEC<sub>M</sub> – hidroksietilceliuliozė, mažesnės molekulinės masės;  
HR – hialurono rūgštis;  
HR<sub>D</sub> – hialurono rūgštis, didesnės molekulinės masės;  
HR<sub>M</sub> – hialurono rūgštis, mažesnės molekulinės masės;  
HPMC – hidroksi propilmetilceliuliozė;  
KMC – karboksietilceliuliozė;  
LIDHCL – lidokaino hidrochloridas;  
OKDHCL – oktenidino dihydrochloridas;  
PBS – fosfatinis buferinis fiziologinis tirpalas;  
PVP – polivinilpirolidonas;  
SDE – saldymedžio šaknų ekstraktas;  
SEM – skenuojančioji elektroninė mikroskopija;  
 $\sigma_B$  – tempiamasis stipris.

## Įvadas

Žaizdos – tai gleivinės, odos ir giliau esančių audinių sužalojimai, kurie gali atsirasti dėl nušalimų, nudegimų, nubrozdinimų, įpjovimų ar kitų priežasčių. Lietuvos ir užsienio rinkoje yra įvairių medicininių preparatų (serumų, emulsijų, tepalų), skirtų žaizdoms gydyti, tačiau pastarieji neretai apsunkina žaizdų gijimo procesą. Skystos konsistencijos preparatai dažniausiai yra tepami pirštais, todėl iškyla didžiulė žaizdos infekcijos rizika. Taip pat preparatai gali patekti į akis, nosį ar virškinamąjį traktą ir sukelti audinių pažeidimus.

Bioaktyvūs polimeriniai tvarsčiai yra viena perspektyviausių priemonių įvairioms žaizdoms gydyti. Jie ne tik padengia žaizdą, bet ir saugo nuo žalingų mikroorganizmų, malšina skausmą, pasižymi priešuždegiminiu ir antivirusiniu poveikiu, suteikia tinkamą terpę audinių regeneracijai ir neleidžia susiformuoti šašui. Jie prisitaiko prie odos nelygumų ir sukuria itin glaudų kontaktą su audiniais. Be to, bioaktyvūs plėvelės pavidalo tvarsčiai yra ploni, skaidrūs, todėl galima nuolatos sekti žaizdos gijimo etapus.

Bioaktyvūs tvarsčiai yra formuojami iš gamtinių polimerų, tokių kaip chitinas, chitozanas, želatina, alginatas, pektinas, celiuliozė. Tvarsčių funkcionalizavimui yra imobilizuojami tiek sintetiniai, tiek gamtiniai bioaktyvūs komponentai, kurie pasižymi priešuždegiminėmis, antibakterinėmis, antivirusinėmis, skausmą malšinančiomis ar audinių regeneraciją skatinančiomis savybėmis.

Projekto tikslas – suformuoti bioaktyvius plėvelės pavidalo polimerinius tvarsčius ir ištirti jų savybes.

Šiam tikslui pasiekti išsikelti uždaviniai:

1. sukurti tirpalų kompozicijas, skirtas polimeriniams tvarsčiams gauti ir pagal jas suformuoti bioaktyvius tvarsčius su imobilizuotais aktyviais junginiais: lidokaino hidrochloridu, oktenidino dihidrochloridu ir saldymedžio šaknų ekstraktu;
2. nustatyti suformuotų plėvelės pavidalo tvarsčių storį, drėgmės kiekį, pralaidumą šviesai, ištirti jų stabilumą ir mechanines savybes;
3. ištirti imobilizuotų aktyvių junginių atpalaidavimo kinetiką *in vitro* modelinėje sistemoje;
4. įvertinti antibakterinį tvarsčių aktyvumą.

## 1. Literatūros apžvalga

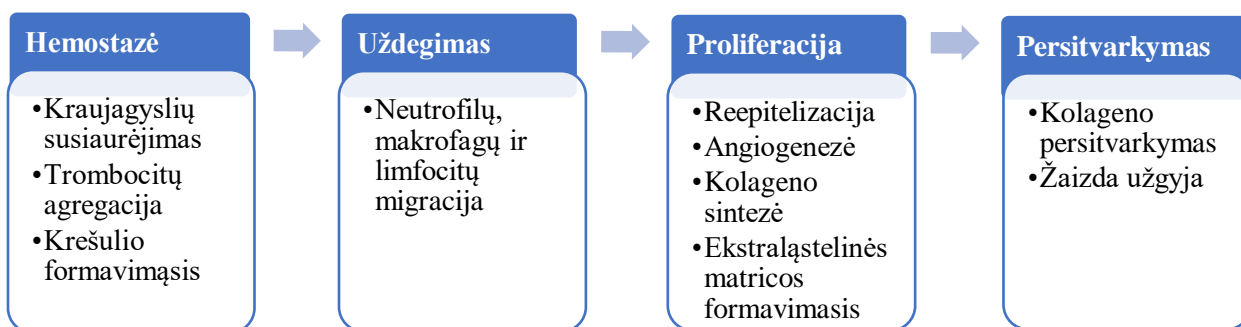
Siekiant kuo išsamiau išanalizuoti temą, apžvelgiamos žaizdos ir jų gijimo etapai, žaizdoms gydyti naudojami tvarsčiai, išskiriamos svarbiausios jų savybės, gavimo metodai, funkcionalizavimo būdai. Darbe apžvelgiami polimerai ir aktyvūs junginiai tvarsčiams gauti, išskiriant jų svarbiausias fizikines bei chemines savybes, gavimo būdą.

### 1.1. Žaizdos ir jų gijimo etapai

Žaizdos – tai gleivinės, odos ir giliau esančių audinių mechaninis, cheminis, terminis ar kitoks sužalojimas. Žaizdų atsiradimo priežastis gali būti įvairi: nušalimai, nudegimai, nubrozdinimai, įpjovimai, chirurginės operacijos ir t.t.

Žaizdos klasifikuojamos į dvi grupes – lėtines ir ūmines, atsižvelgiant į jų gijimo trukmę ir proceso pobūdį [1]. Lėtines žaizdas – tai biologinių audinių sužalojimai, kurie labai sunkiai ir lėtai gyja. Tokių žaizdų gijimo procesas yra sutrikęs ir net ilgai gydant (ilgiau nei tris mėnesius) nepavyksta iki galo atkurti audinio vientisumo. Lėtinių žaizdų priežastimi gali būti cukrinis diabetas, venų nepakankamumas, arterinės kraujotakos sutrikimai ir kita. Ūminės žaizdos atsiranda dėl atsitiktinio sužalojimo ar chirurginių procedūrų ir užgyja per 8–12 savaites [2].

Galima išskirti keturis žaizdų gijimo etapus: hemostazė, uždegimas, proliferacija ir persitvarkymas (žr. 1.1 pav.).



1.1 pav. Žaizdų gijimo etapai

Hemostazės etapas prasideda iš karto po sužeidimo. Šio etapo metu apie žaizdą esančios smulkiosios kraujagyslės susitraukia, trombocitai sulimpa tarpusavyje ir susiformuoja krešulys. Taip pat vyksta uždegiminių citokinų - augimo faktorių išskyrimas [3].

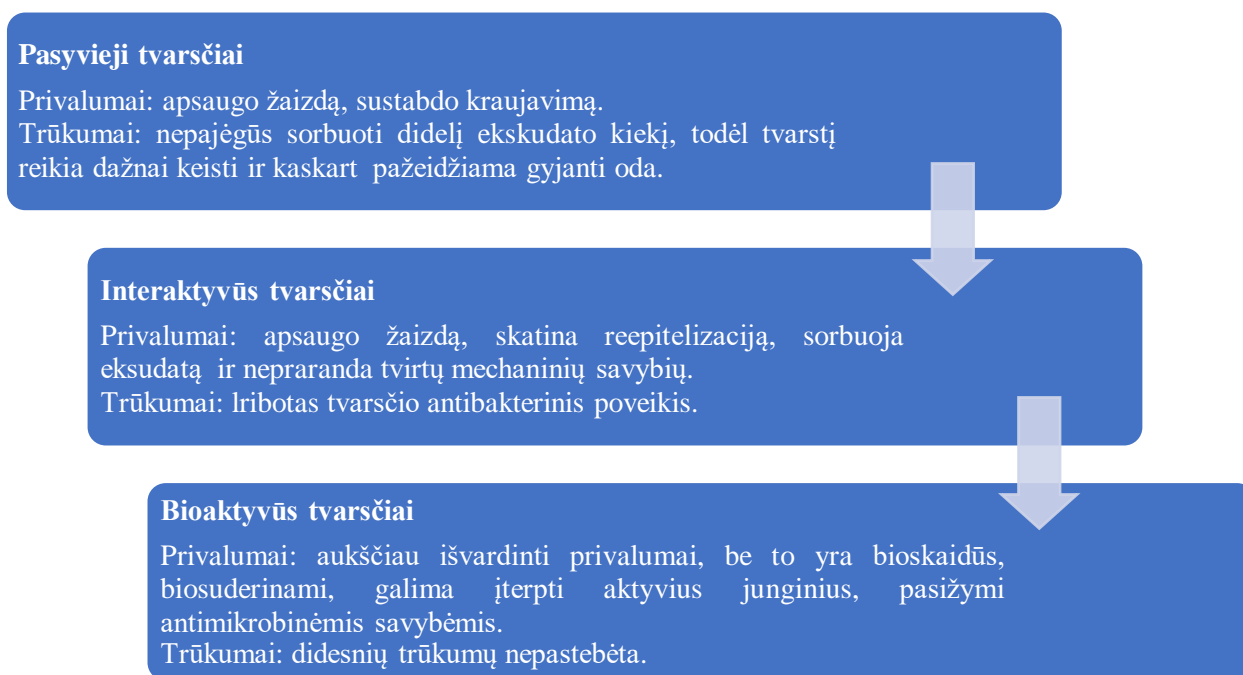
Toliau pereinama prie uždegimo fazės, kuriai būdinga nuosekli neutrofilų, makrofagų bei limfocitų migracija į žaizdą. Pagrindinė neutrofilų funkcija – pašalinti iš žaizdos visus svetimkūnius. Pašalinant patogenus žaizda yra apsaugoma nuo mikrobiologinės infekcijos rizikos ir sukuriama reikiama aplinka greitesniam žaizdos gijimo procesui. Epitelio ląstelės įsiskverbia į žaizdos aplinką, kad pakeistų nefunkcionuojančias ląsteles [4].

Proliferacijos fazės metu intensyviai vyksta epitelizacija, angiogenezė ir granuliacinio audinio (naujo jungiamojo audinio) formavimasis, kurie yra itin svarbūs barjerinės funkcijos atstatymui. Pirmiausiai prasideda epitelizacijos procesas, kai epitelio ląstelės migruoja susidariusio krešulio link. Ląstelės migruoja tol, kol visame žaizdos paviršiuje susidaro vientisas monoslauksnis. Taip pat vyksta angiogenezė, kurios metu formuojamas naujas kraujagyslių tinklas iš greta žaizdos esančių

kraujagyslių [5]. Šio žaizdos gijimo etapo metu vyksta ir fibroblastų plitimas, tarpląstelinės medžiagos kaupimasis, kolageno gamyba. [6]. Persitvarkymas yra galutinis žaizdos gijimo etapas, kurio metu formuojasi skersiniai ryšiai tarp atskirų kolageno skaidulų, žaizda susitraukia.

## 1.2. Tvarsčių klasifikacija ir pagrindinės jų savybės

Siekiant apsaugoti žaizdą, nuslopinti uždegimą, skatinti jos gijimą, naudojami tvarsčiai. Visoms žaizdoms, tiek ūminėms, tiek lėtinėms yra reikalingas tinkamas gydymas, siekiant užgydyti pažeistą odos vietą nesukeliant komplikacijų. Priklausomai nuo tvarsčių paskirties, jie skirstomi į tris grupes: pasyviuosius, interaktyvius ir bioaktyvius tvarsčius (žr. 1.2 pav.)



1.2 pav. Tvarsčių privalumai ir trūkumai

Pasyvieji tvarsčiai naudojami žaizdoms uždengti ir kraujavimui sustabdyti. Jie apsaugo žaizdas nuo išorinio fizinio poveikio, nuo žaizdų užteršimo, eksudato pratekėjimo [7, 8]. Dažniausiai naudojamas pasyviųjų tvarsčių pavyzdys – medicininė marlė, pagaminta iš 100 % medvilnės. Pagrindinis tokio tipo tvarsčių trūkumas yra tas, kad jie nėra pritaikyti sorbuoti žaizdos išskiriamą eksudatą. Sušlapusį tvarstį reikia dažnai keisti, o tai gali dar labiau pažeisti odą. Be to, drėgna aplinka tampa palanki terpė vystytis mikrobams ir taip sukelti įvairias komplikacijas.

Interaktyvūs žaizdų tvarsčiai apsaugo žaizdą, sorbuoja žaizdos išskiriamą eksudatą, mažina mikrobinės infekcijos riziką bei pagerina audinių atsinaujinimą. Interaktyvūs tvarsčiai yra aktyvi, gaminami tiek iš natūralių, tiek iš sintetinių polimerų [9]. Dažniausiai jų gamybai naudojami polimerai: poli(pieno rūgštis), poli(glikolio rūgštis), poli(laktidas-ko-glikolidas), želatina, kalcio alginatas ar chitozanas [10]. Polimerai suteikia tvirtumo ir elastingumo, o tai yra labai svarbi tvarsčių charakteristika. Kuo elastingesnis tvarstis, tuo geriau jis prisitaiko prie odos paviršiaus nelygumų ir tolygiai uždengia pažeistą vietą. Vienas nedidelis šios tvarsčių grupės trūkumas yra tas, kad antibakterinis aktyvumas nėra didelis ir tam tikrais atvejais reikia ieškoti papildomų būdų, kaip apsaugoti žaizdą nuo mikrobinio užkrato [11].

Bioaktyvūs tvarsčiai yra tinkami gydyti tiek ūmines, tiek lėtines žaizdas. Šie tvarsčiai yra gaminami iš gamtoje plačiai randamų polimerų: celiuliozės, chitozano, alginato, pektino. Tvarsčiai ne tik yra

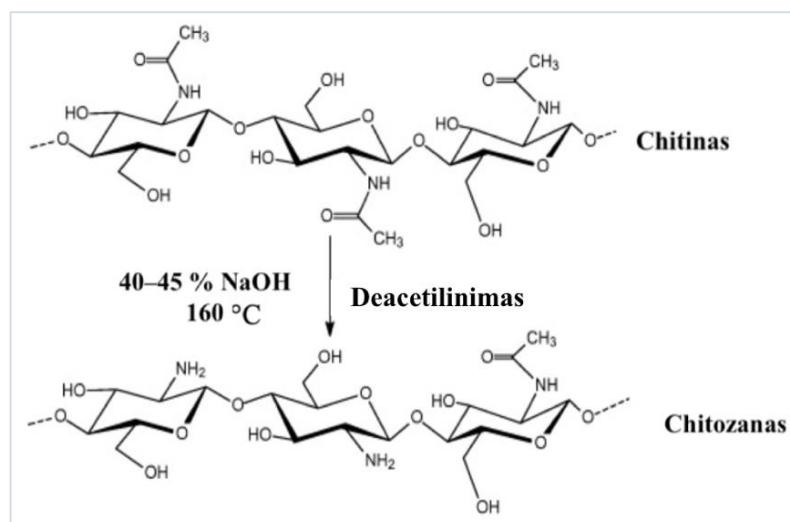
bioskaidūs, bet ir biosuderinami, nesukelia neigiamo šalutinio poveikio sąlytyje su pažeistais audiniais [12]. Be to, tvarsčiuose yra bioaktyvių junginių (antimikrobinių, antioksidacinių, priešuždegiminių komponentų, augimo faktorių ir kt.), kurie užtikrina audinių anatomicinio vientisumo atnaujinimą.

### 1.3. Polimerai, naudojami bioaktyviems tvarsčiams gaminti

Bioaktyviems tvarsčiams gauti gali būti naudojami tiek sintetiniai, tiek ir gamtiniai polimerai. Dėl biosuderinamumo, bioskaidumo, netoksiškumo [13] ir gerų fizikinių bei mechaninių savybių gydomiesiems tikslams dažniausiai renkamosi gamtinius polimerus. Bioaktyvūs tvarsčiai yra kuriami iš tokių polimerų kaip chitinas, chitozanas, želatina, alginatas, pektinas, celiuliozė, hialurono rūgštis, kolagenas bei jų dariniai [14]. Tolesniuose skyreliuose bus išsamiai aptartos šių polimerų savybės, gavimas ir jų pritaikymas gaminant tvarsčius.

#### 1.3.1. Chitinas ir chitozanas

Chitinas sudarytas iš N-acetil-2-amino-2-deoksi-D-gliukopiranozės liekanų, tarpusavyje sujungtų  $\beta$ -1-4 glikozidiniais ryšiais. Pagrindiniai chitino šaltiniai yra vėžiagyvių ir voragyvių skeletai. Chitino taip pat randamas grybų, žaliųjų dumblių ir mielių ląstelių sienelėse. Chitinui būdingos trys kristalinės polimorfines formos –  $\alpha$ ,  $\beta$  ir  $\gamma$  [15]. Kiekvienoje formoje yra skirtingos mikrofibrilių orientacijos:  $\alpha$ -chitinas turi antiparalelines grandines,  $\beta$ -chitinas turi lygiagrečias grandines, o  $\gamma$ -chitinas – lygiagrečių ir anti-lygiagrečių grandinių mišinį [16]. Skirtinga orientacija nulemia skirtingas chitino savybes, tačiau bendru atveju chitinas netirpsta vandenyje bei įprastuose organiniuose tirpikliuose, o tai sumažina polimero panaudojimo galimybes. Pramoniniams tikslams naudojamas svarbiausias chitino darinys – chitozanas [17].



1.3 pav. Chitozano gavimo iš chitino schema

Chitozanas yra gamtinis polisacharidas, sudarytas iš pasikartojančių D-gliukozamino ir N-acetil-D-gliukozamino vienetų, sujungtų  $\beta$ -1-4 glikozidiniais ryšiais. Chitozanas yra gaunamas deacetylėnimo proceso metu iš chitino. Deacetylėnimas vykdomas, kuomet chitinas yra veikiamas stipriu šarmo tirpalu aukštoje temperatūroje ir bedeguoninėje aplinkoje apie 1–3 val. (žr. 1.3 pav.) [18]. Nuo chitino molekulių šoninių radikalų pašalinamos acetilgrupės ir į jų vietą prijungiamos pirminės aminogrupės. Kai deacetylėnimo laipsnis yra didesnis nei 50 %, biopolimeras tampa tirpus rūgščiuose vandeniniuose

tirpaluose ir elgiasi kaip katijoninis polielektrolitas dėl aminogrupių protonizavimo esant vandenilio jonams [19].

Galimybė panaudoti chitozaną pramonėje, ypač medicinoje, kuriant plėvelių tipo tvarsčius žaizdoms gydyti, priklauso nuo jo molekulinės masės ir deacetilinimo laipsnio, nes abu šie parametrai nepriklausomai veikia antimikrobinį chitozано aktyvumą. Pagal mokslininko M. Kong'o tyrimą [20], mažesnės molekulinės masės chitozanas efektyviai slopina pasirinktų mikroorganizmų (*Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ir kt.) augimą bei dauginimąsi [20]. Analizuojant tyrimus, susijusius su chitozано deacetilinimo laipsniu, pastebėta, kad kuo deacetilinimo laipsnis didesnis, tuo labiau pasireiškia antimikrobinis poveikis prieš grybus (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus parasiticus*, *Candida albicans*) bei bakterijas (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* ir kt.) [21].

Antimikrobinis chitozано aktyvumas yra grindžiamas teorija, kad tarp teigiamai įkrautos chitozано molekulinės ir neigiamai įkrautos mikrobu ląstelių membranos susidaro sąveika, kurią sąlygoja elektrostatinė sąveika [22]. Ši elektrostatinė sąveika sukelia dvigubus trikdžius. Yra skatinami membranos sienelių pralaidumo savybių pokyčiai, taip išprovokuojant vidinį osmosinį disbalansą ir dėl to slopinamas mikroorganizmų augimas [21]. O taip pat yra hidrolizuojama mikroorganizmų sienelė, dėl kurios prarandami viduląsteliniai elektrolitai, tokie kaip kalio jonai ir kitos mažos molekulinės masės sudedamosios dalys (pvz., gliukozė ar laktato dehidrogenazė). Taigi gaunamas vidinio bakterijų slėgio sumažėjimas bei įvyksta membranos lizė.

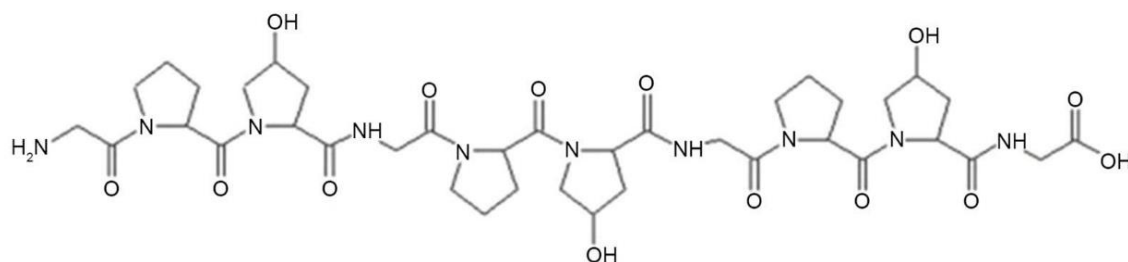
Chitozanas dėl efektyvumo, saugumo ir biosuderinamumo yra plačiai naudojamas farmacijos pramonėje. Pagrindinis trūkumas tas, kad suformuoti polimeriniai tvarsčiai iš chitozано pasižymi prastomis mechaninėmis savybėmis, todėl dažnai chitozanas yra derinamas su kitomis medžiagomis [23]. Viena tokių – tanino rūgštis, priklausanti polifenolių grupei. Tanino rūgštis pasižymi antimutageniniu, priešnavikiniu ir antioksidantiniu poveikiu [24]. Tanino rūgštis naudojama medicinoje siekiant gydyti nudegimus [25]. Lenkijos mokslininkų komanda atliko tyrimą [26], kurio tikslas buvo suformuoti plonus polimerinius plėvelių pavidalo tvarsčius iš chitozано ir tanino rūgšties ir įvertinti tokių tvarsčių savybes. Plėvelės buvo paruoštos liejimo būdu, jų storis siekė  $0,035 \pm 0,003$  mm. Mokslininkai patvirtino, kad tanino rūgšties ir chitozано derinys pagerina mechanines savybes. Buvo atlikti mechaniniai tyrimai, kurių rezultatai parodė, kad tanino rūgšties pridėjimas prie chitozано pagerina plėvelių elastingumą (padidino tempiamąjį stiprį).

Mokslininkė M. Michalska-Sionkowska su kolegomis atliko tyrimą [27], kurio tikslas buvo sukurti gydomąsias plėveles iš chitozано, kolageno ir hialurono rūgšties, į plėveles įmobilizavus gentamicino sulfatą. Gentamicinas – aminoglikozidinis antibiotikas, dažniausiai naudojamas kaulų ir minkštųjų audinių infekcijoms gydyti, ypač sukeltų gramneigiamų bakterijų [28]. Kolagenas, chitozanas ir hialurono rūgštis pasirinkti kaip perspektyvūs polimerai, skirti naudoti medicinoje dėl plėvelių formavimo galimybės, biologinio aktyvumo, biologinio suderinamumo ir biologinio skaidumo. Tyrimo metu buvo sumaišyti chitozано, kolageno ir hialurono rūgšties tirpalai ir pridėta gentamicino sulfato ( $0,4 \text{ mg/cm}^2$  plėvelės). Plėvelės buvo gautos liejimo būdu, jų storis buvo intervale  $0,011$ – $0,013$  mm. Ištirtos gautų plėvelių fizikinės savybės bei buvo atlikti antimikrobiniai tyrimai. Rezultatai parodė, kad gamtinių polimerų pagrindu pagamintos plėvelės yra bioskaidžios ir nesukelia jokių alerginių reakcijų, sugeba užtikrinti drėgną aplinką, slopina gramneigiamų bakterijų augimą ir gali būti naudojamos žaizdų gijimui.

### 1.3.2. Kolagenas ir želatina

Kolagenas yra pagrindinis ekstraląstelinio matriksio komponentas odos jungiamajame audinyje, kuris formuoja skaidulų tinklą, suteikiantį struktūrinį vientisumą dermoje. Kolagenas išgaunamas iš įvairių šaltinių – galvijų, kiaulių, paukščių ir jūrinių gyvūnų. Iki šiol nustatytos 29 kolageno rūšys, bet I tipo kolagenas yra gausiausias ir lengviausiai išgaunamas iš žinduolių jungiamojo audinio (odos, sausgyslių) [29]. Taip pat kolagenas išgaunamas iš žuvų (odos, pelekų, žvynų, kaulų ar plaukiojimo pūslių). Kolageno ekstrahavimas netirpiose bei tirpiose rūgštyse ar neutraliame druskos tirpale yra pagrįstas paprasta chemine ar fermentine hidrolize [30].

Nepriklausomai nuo gyvulinės kilmės, t.y. sausumos ar jūrų, I rūšies ekstrahuotas kolagenas turi tipinę struktūrą su dviem  $\alpha 1$  grandinėmis ir viena  $\alpha 2$  grandine, tačiau jis skiriasi savo sudėtimi (pirmine struktūra) ir konformacija (antrine ir tretine struktūra) [31]. Tą patvirtina ir tyrimas, kuriame lyginant I tipo kolageną, išgautą iš galvijų bei kolageną, išgautą iš rykliaus pastebėti aminorūgščių skirtumai [32]. Kolagenas turi pasikartojančią Gly-X-Y aminorūgščių seką, kur X ir Y dažniausiai yra prolinas ir hidroksiprolinas (žr. 1.4 pav.). Iš galvijų audinių išgauti kolagenai, tiesiogiai koreliuodami su prolino ir hidroksiprolino kiekiu, pasižymi aukštesne denatūracijos temperatūra ir geresniu stabilumu, palyginti su jūriniu kolagenu.



1.4 pav. Kolageno struktūrinės formulės fragmentas

Želatina yra biopolimeras, gaunamas iš kaulų ir odos, apdorojant kolageną rūgštimis ar šarmais. Želatina pasižymi geromis plėvelės formuojančiomis savybėmis, yra netoksiška, biologiškai skaidoma ir biologiškai suderinama [33]. Dėl šių savybių ir gebėjimo gerai maišytis su skirtingais biopolimerais, želatina plačiai naudojama biomedicinoje kaip vaistų nešiklis [34].

Dažniausiai kuriant tvarščius, kurių pagrindą sudaro želatina, naudojamas tinklinimas [35], siekiant pagerinti polimero mechanines savybes, sumažinti tirpumą bei skilimo greitį vandeninėje aplinkoje. Priklausomai nuo tinklinimo pobūdžio ir laipsnio, želatina gali įgauti įvairias fizines formas (nuo amorfinių gelių iki pusiau standžių polimerinių lakštų). Itin svarbu teisingai pasirinkti tinklinimo agentus ir reakcijos sąlygas. Siekiant užtikrinti greitą ir efektyvų žaizdų gijimą, želatiną galima sumaišyti su kitu plačiai naudojamu natūraliu polimeru – chitozanu [36, 37].

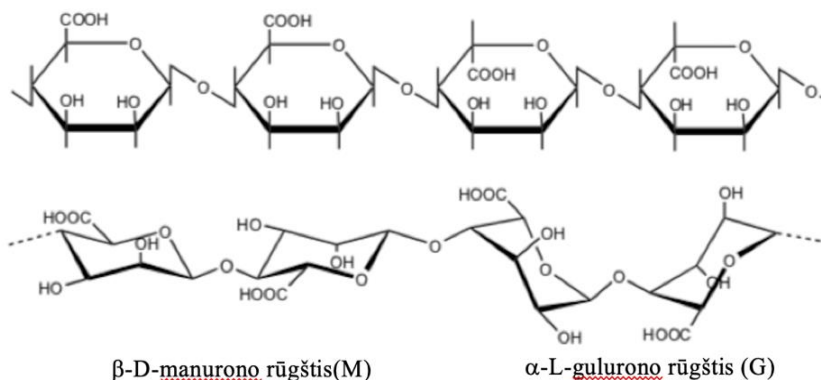
Mokslininkų komanda iš Ispanijos ir Didžiosios Britanijos atliko tyrimą [38], kurio tikslas buvo gauti dvisluoksnį želatinos-chitozано tvarstį, tinkamą žaizdoms gydyti. Viršutinis sluoksnis buvo gautas želatiną sutinklinus su laktoze siekiant gauti tvirtą standų sluoksnį, galintį užtikrinti mechaninį tvarščio stiprumą. Apatinis sluoksnis gautas želatiną sutinklinus su citrinos rūgštimi, gaunant plėvelės pavidalo tvarstį, galintį absorbuoti didesnę tūrį eksudato. Be to, chitozanas buvo pridėtas į apatinio sluoksnio receptūrą, siekiant pagerinti žaizdų gijimą. Furje transformacijos infraraudonoji spektroskopija ir skenuojamo elektroninio mikroskopo analizė parodė, kad laktozės pridėjimas pakeitė antrinę želatinos struktūrą, todėl viršutinis tvarščio sluoksnis tapo kompaktiškesnis ir lygesnis

lyginant su apatiniu sluoksniu, kuris buvo tinklintas su citrinos rūgštimi. Tyrimo metu įvertintas hidrofiliškumas, vandens garų pralaidumas, o atliktas citotoksiškumo tyrimas su L-929 fibroblastų ląstelėmis. Analizuojant rezultatus pastebėta, kad šio tvarsčio viršutinis sluoksnis buvo mechaniškai stabilus ir skirtas žaizdų apsaugai, o apatinis sluoksnis užtikrino reikalingą drėgmę

Plačiu gydomuoju poveikiu pasižymintis želatinos ir kolageno mišinys yra gerai žinomas ir plačiai taikomas žaizdoms gydyti [30]. Akytosios kolageno ir želatinos matricos absorbuoja išskiriamą eksudatą, tuo pačiu palaiko drėgną aplinką ir taip stimuliuoja žaizdų gijimo procesą. Keli tyrimai įrodė kolageno, išskirto iš galvijų, tvarsčių biologinį suderinamumą ne tik *in vitro* [39–41], bet ir *in vivo*. Iš žuvų odos išskirto jūrinio kolageno pagrindu pagaminti tvarsčiai taip pat pagreitino žaizdų gijimo procesą *in vivo*.

### 1.3.3. Alginatas ir pektinas

Algino rūgštis yra linijinis polisacharidas, išgaunamas iš rudųjų dumblių ir bakterijų. Rudųjų jūros dumblių ląstelių sienelėse algino rūgštis sudaro iki 30 % visos dumblių sausos medžiagos masės [42]. Algino rūgštį sudaro  $\alpha$ -L-gulurono rūgšties (G) ir  $\beta$ -D-manurono rūgšties (M) liekanų blokai, sujungti  $\beta$ -1,4 glikozidiniais ryšiais (žr. 1.5 pav.). Polimeras gali būti sudarytas tik iš nuosekliai sujungtų G arba M liekanų (GGGGGG arba MMMMMM), arba iš kintamų G ir M liekanų (GMGMGM). Nuo G ir M liekanų santykio priklauso pagrindinės polimero savybės.



1.5 pav. Algino rūgšties cheminės struktūros fragmentas

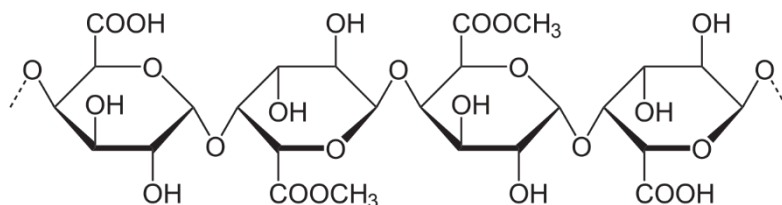
Komerciniais tikslais plačiau naudojama algino rūgšties druska, vadinama alginatu. Alginatas pasižymi geromis fizinėmis, cheminėmis ir mechaninėmis savybėmis [43]. Vandenyje tirpus alginatas pasižymi reikšmingomis reologinėmis savybėmis: formuoja gelius, užtikrina klampą, stabilizuoja dispersijas. Alginatas yra bioskaidus, biosuderinamas, netoksiškas ir nebrangus polimeras [44]. Šios savybės palengvina polimero pritaikomumą daugeliui pažangių klinikinių ir biomedicininų tikslų pasiekimui. Iš alginato gaminami mikrokapsulių apvalkalai, įvairių pavidalų žaizdų tvarsčiai, geliai, gydančios veido kaukės ir daugelis kitų produktų [45].

Alginatas pasižymi biologiniu suderinamumu su organizmo sistemomis ir yra naudojamas tvarsčiams formuoti. Alginatas gali suaktyvinti makrofagus ir stimuliuoti monocitus gaminant interleukiną-6 (IL-6) ir navikų nekrozės faktorių  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), kad paspartintų lėtinį žaizdų gijimą [46]. Alginatiniai tvarsčiai yra porėti, gerai absorbuoja eksudatą ir palaiko reikiamą dujų apykaitą. Pagrindinis trūkumas tas, kad alginatas pasižymi silpnu antimikrobiniu poveikiu [47]. Siekiant pagerinti alginatinių tvarsčių

pritaikyma gydomiesiems tinklams, dažnai alginatas yra derinamas su kitais gamtiniais polimerais ar papildomais bioaktyviais junginiais.

Mokslininkė H. Mndlovu tvarsčiams formuoti rinkosi alginatą ir chitozaną [48]. Alginato karboksigrupės suteikia polimerui anijoninį pobūdį ir dėl to galima sąveika su katijoninėmis chitozono aminogrupėmis, suformuojant stiprų joninį ryšį. Tyrimo metu, panaudojant tinklinimo agentus, abu polimerai buvo sutinklini atskirai ir tuomet jungiami kartu, siekiant gauti geriausiomis fizikinėmis savybėmis pasižymintį plėvelės pavidalo tvarstį. Tuo tarpu L. Xing'as su komanda iš alginato ir chitozono pagamino skaidrias membranas [49], į kurias buvo imobilizuoti aktyvūs antibakteriniai junginiai: antibiotikai klindamicinas ir sidabro sulfodiazinas. Tyrimo metu buvo išanalizuotas membranų tvirtumas, atsparumas tempimui, vandens garų pralaidumas, taip pat įvertinta aktyviųjų junginių atsipalaidavimo kinetika. Tam tikslui atliktas antibakterinis tyrimas prieš *Escherichia coli* ir *Staphylococcus aureus* bakterijas. Rezultatai parodė sumažėjusį tempimo stiprį, padidėjusį vandens garų pralaidumo greitį ir stiprų bakterijų augimo slopinimą, todėl tokios membranos dėl teigiamų savybių tikrai yra tinkamos gydant bakterines infekcijas, susidariusias žaizdose.

Pektinas yra augalinės kilmės anijoninis biopolimeras, išgaunamas iš sausomos augalų ląstelių sienelių (daugiausia iš citrusinių vaisių ir obuolių žievelių). Pektinas yra metilintas poligalakturono rūgšties esteris, kurį sudaro nuo 300 iki 1000 galakturono rūgšties vienetų, sujungtų  $\alpha$ -1,4-glikozidiniais ryšiais (žr. 1.6 pav.). Likusią molekulės dalį sudaro sacharidai ramnozė, galaktozė, arabinozė, fruktozė ir ksilozė [50]. Biochemiškai pektinas yra apibūdinamas kaip polisacharidų grupė, kurią sudaro keturios struktūros: homogalakturonas, ramnogalakturonas-I, ramnogalakturonas-II, ir ksilogalakturonas.



1.6 pav. Pektino struktūrinės formulės fragmentas

Pektinas yra skirstomas į dvi grupes: daug metoksi grupių turintį pektiną (> 50 %) ir mažai metoksi grupių turintį pektiną (< 50 %). Nuo šio skirstymo priklauso svarbiausios pektino savybės [51]. Viena iš svarbiausių pektino funkcijų yra ta, kad jis gali formuoti gelį. Mažai metoksi grupių turintis pektinas formuoja gelį, kuomet tirpale yra divalenčių katijonų, dažniausiai kalcio, ir kuomet tirpalo pH yra nuo 2 iki 6 [52–53]. Mažai metoksi grupių turinčio pektino gelio formavimo gebėjimas didėja, mažėjant metilinimo laipsniui. Daug metoksi grupių turintis pektinas gali formuoti gelį, kuomet pH < 3,5 ir kuomet yra didelė cukrų koncentracija (> 55 %) [54].

Farmacijos pramonėje pektinas yra naudojamas žaizdoms gydyti. Polimeriniai plėvelių pavidalo tvarsčiai iš pektino pasižymi pakankamu kietumu, geromis bioadhezinėmis savybėmis ir veikia kaip deguonies barjeras. Nustatyta, kad tvarsčiai iš pektino sorbuoja žaizdos išskiriamą eksudatą ir taip užkerta kelią pertekliniam skysčių kaupimuisi. Tuo pačiu metu užtikrinamos palankios sąlygos kolageno sintezei ir ląstelių diferenciacijai [51]. Pektino disociacija taip pat sukuria rūgštinę aplinką,

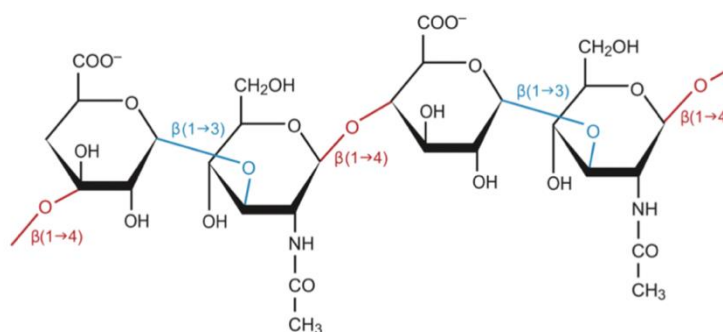
ribojančią mikrobu aktyvumą, o sudėtyje su kitais bioaktyviais junginiais pektinas gali kontroliuoti žaizdų gijimą ir audinių regeneracijos procesus [55].

Pektinas tvarsčių receptūrose gali būti derinamas su kitais gamtiniais polimerais, o suformuoti tvarsčiai gali būti funkcionalizuojami pridedant papildomų aktyvių junginių. K. Z. M. Valle su kolegomis tyrė alantoino poveikį pektino pagrindu pagamintų tvarsčių sudėtyje [56]. Tyrimo tikslas buvo panaudoti du natūralius ingredientus ir sukurti naują biomedžiagą, skirtą odos traumų sukeltoms žaizdoms gydyti, skatinti audinių regeneraciją. Alantoinas pasirinktas kaip veiklioji medžiaga, plačiai naudojama kosmetikos ir farmacijos pramonėje, nes stimuliuoja ląsteles bei aktina granuliacinio audinio formavimąsi ir yra efektyvus gydant lengvus nudegimus ir negilias žaizdas. Tyrimo rezultatai ne tik parodė puikias tokio tvarsčio fizikines savybes, bet taip pat pastebėtos ir geresnės gydomosios savybės, nes tiriamųjų žiurkių odoje buvusios žaizdos sugijo greičiau (bendra gijimo trukmė sumažėjo maždaug 25 %).

Kita gausi mokslininkų komanda iš Italijos [57] suformavo pektino ir medaus plėvelę, skirtą žaizdoms gydyti. Medus pasirinktas kaip stiprus antimikrobinis ir priešuždegiminis agentas, skatinantis žaizdos gijimo procesą. Medus stimuliuoja audinio regeneraciją, pašalina negyvas audinio ląsteles, sumažina tinimą ir randėjimą, stimuliuoja angiogenezę. Jo sudėtyje esantis glicinas, metioninas bei prolinas yra būtini kolageno formavimuisi. 2 mm storio plėvelė buvo paruošta liejimo būdu. Tyrimo rezultatai parodė, kad per plėvelės poras galėjo laisvai vykti dujų mainai, plėvelė sorbavo nemažą drėgmės kiekį bei nepasižymėjo citotoksiškumu fibroblastų atžvilgiu. Taip pat pastebėtas teigiamas antibakterinis poveikis prieš reikšmingus patogenus, įskaitant *Staphylococcus aureus* ir *Escherichia coli* bakterijas. Mokslininkai pateikė išvadą, kad nesudėtingu ir sąlyginai nebrangiu gamybos procesu pagaminti pektino ir medaus plėvelių pavidalo tvarsčiai gali būti naudojami chirurginių žaizdų gijimui ir komplikacijų prevencijai.

#### 1.3.4. Hialurono rūgštis

Hialurono rūgštis (HR) yra gamtinis linijinis polisacharidas, susidedantis iš N-acetil-D-gliukozamino ir D-gliukurono rūgšties liekanų, sujungtų  $\beta$ -(1,3) ir  $\beta$ -(1,4) glikozidinėmis jungtimis (žr. 1.7 pav.). Šis polimeras yra hidrofilinis, geba absorbuoti didelius vandens kiekius, pasižymi biosuderinamumu ir bioskaidumu. HR yra pagrindinis ekstraląstelinės matricos komponentas, pasižymintis puikiomis gydomosiomis savybėmis ir yra dažnai naudojamas audinių regeneracijai bei žaizdų gijimui skatinti [58, 59].



1.7 pav. Hialurono rūgšties cheminės struktūros fragmentas

HR daugiausiai yra randama žmogaus akies stiklakūnyje, sąnariuose, virkštelėje ir odoje, taip pat gali būti gaunama atliekant mikrobu fermentaciją. HR gaunama skirtingos molekulinės masės: gali būti nuo  $1 \times 10^4$  Da iki  $6 \times 10^6$  Da [60]. Skirtinga polimero molekulinė masė nulemia skirtingas savybes. Esant fiziologiniam pH kiekviena HR karboksigrupė yra neigiamo krūvio ir dėl to geba sudaryti vandenilinius ryšius su vandens molekulėmis ir taip stabilizuoti antrinę šio polimero struktūrą. Šių ryšių susidarymas priklauso nuo HR molekulinės masės: didesnės molekulinės masės HR ( $HR_D$ ) yra stabilesnė, pasižymi didesne klampa ir viskoelastingumu nei lyginant su mažesnės molekulinės masės HR ( $HR_M$ ). Tačiau pakitus pH (ties pH=4 arba ties pH=11), HR yra suskaidoma dėl hidrolizės ir dėl to sumažėja polisacharido klampa bei molekulės vientisumas [61].

Skirtingos molekulinės masės HR turi skirtingą poveikį žaizdos gijimui.  $HR_D$  ne tik skatina nuolatinį drėkinimą, bet ir pasižymi priešuždegiminiu poveikiu, šiek tiek kontroliuoja citokinų gamybą ir kamieninių ląstelių migraciją [62]. Stipresniu poveikiu pasižymi aktyvesnė  $HR_M$ , kuri sąveikauja su ląstelių paviršiaus receptoriais ir turi teigiamos įtakos svarbiems biologiniams procesams: angiogenezei, proliferacijai, adhezijai su tarpląstelinės matricos komponentais, skatina reaktyvaus deguonies šalinimą, reguliuoja ląstelių atsaką į augimo faktorius bei mažina DNR pažeidimus [63]. Dažnai tyrimuose siekiant maksimalaus efekto naudojama skirtingų molekulinų masių HR [64, 65].

Analizuojant literatūroje pateiktas tvarčių receptūras, dažnai HR būna derinama su kitais polimerais ar aktyviais junginiais, siekiant gauti maksimaliai geras tvarsčio fizikines savybes ir pasiekti maksimalų gydymąjį poveikį. Tam chemiškai modifikuojamos HR molekulės šoninės aktyvios funkcinės grupės, tokios kaip karboksigrupės, hidroksigrupės ar acetilamino grupės.

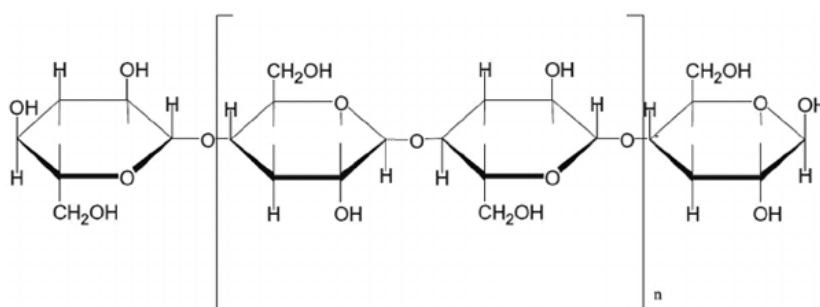
Z. Lin'as su komanda [66] sukūrė polimerinį tvarstį iš alginato, HR ir kolageno. Alginatas pasirinktas dėl savybės sukelti makrofagų aktyvumą ir padidinti žaizdoje esančių citokinų kiekį.  $HR_{DMM}$ , kaip pagrindinis tarpląstelinės medžiagos komponentas, pasirinktas siekiant užtikrinti nuolatinį drėkinimą ir stimuliuoti angiogenezės procesą. O kolagenas, turintis mažą antigeniškumą ir gerą biologinį suderinamumą, pasirinktas skatinti žaizdų gijimą, palengvinant ląstelių migraciją ir dauginimąsi. A. Sionkowska panašioje tvarsčių receptūroje alginatą pakeitė į chitozaną [67], kuris dėl teigiamai įkrautos aminogrupės sąveikauja su neigiamai įkrautomis mikrobu ląstelių membranomis, slopindamas mikrobu augimą. Šioje receptūroje esantys kolagenas ir HR tik pagerina tvarsčio gydymąsias savybes. Dar vienas polimeras, tinkamas tvarsčių receptūroje ir dažnai sutinkamas su HR yra želatina [68, 69]. Pagrindinis želatinos privalumas – tvirtos standžios plėvelės formavimas ir tvirtos mechaninės tokio tvarsčio savybės.

A. Eskandariniaa su kolegomis atliko tyrimą [70], kurio tikslas buvo sukurti žaizdų gijimą skatinančius tvarsčius iš kukurūzų krakmolo, HR ir propolio ir ištirti tokių tvarsčių pagrindines savybes. Krakmolo sudėtyje esanti amilozė pagerina plėvelės formavimo ir mechanines savybes. Tą patvirtina ir ankščiau atlikti tyrimai – didėjantis amilozės kiekis gerina plėvelių pavidalo tvarsčių stiprumą bei tvirtumą [71]. Be to, kukurūzų krakmolai padeda užtikrinti žaizdai būtiną drėgną aplinką ir gerą žaizdos eksudato absorbciją. Pagrindinis trūkumas, kad pats krakmolai nepasižymi gydymosiomis ar antimikrobinėmis savybėmis ir taip nėra apsaugoma nuo galimos žaizdos infekcijos. Dėl tos priežasties pasirinkta tvarsčio receptūrą papildyti HR, kuri sustiprina fibroblastų dauginimąsi, ir propolio, kuris pasižymi antibakterinėmis savybėmis ir yra tinkamas daugelio gramteigiamų ir gramneigiamų bakterijų augimo slopinimui. Tyrimo metu plėvelių pavidalo tvarsčiai buvo sukurti liejimo būdu. Pastebėta, kad sukurti tvarsčiai pasižymėjo antibakteriniu aktyvumu prieš *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ir *Staphylococcus epidermidis* bakterijas. Visos plėvelės neparodė citotoksiškumo L929 fibroblastų ląstelėms, o plėvelė, kurioje buvo daugiausia propolio, veiksmingai pagreitino tiriamųjų žiurkių odoje įpjautos žaizdos gijimą per 14 dienų. Pateikta išvada

tik patvirtino, kad bendras krakmolo, HR ir propolio poveikis yra veiksmingas ir jų pagrindu sukurtas polimerinis tvarstis gali būti sėkmingai naudojamas medicinoje.

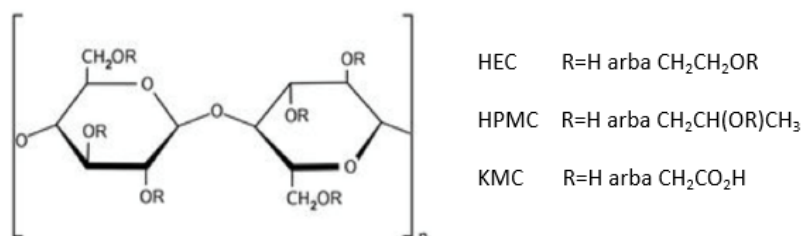
### 1.3.5. Celiuliozė

Celiuliozė yra didelės molekulinės masės, nešakotos struktūros polimeras, sudarytas iš pasikartojančių D-gliukopiranozės vienetų, sujungtų  $\beta$ -(1,4) glikozidiniais ryšiais ir laikoma gausiausia organine medžiaga Žemėje (žr. 1.8 pav.). Kiekviename pasikartojančiame vienetė yra trys hidroksigrupės, kurių kiekis ir gebėjimas užmegzti vandenilinius ryšius tarp celiuliozės grandinių apsprendžia pagrindines polimero savybes. Susidarę tarpmolekuliniai ryšiai tarp hidroksigrupių ir gretimų žiedų deguonies atomų stabilizuoja visą celiuliozės struktūrą, nulemia linijinę polimero grandinės konfigūraciją [72]. Šis biologiškai skaidomas polisacharidas išgaunamas iš daugybės šaltinių [73]: augalų ląstelių sienelių, tam tikrų rūšių bakterijų ir dumblių, taip pat iš gaubtagyvių (lot. *Urochordata*), kurie yra vieninteliai žinomi gyvūnai, sudėtyje turintys celiuliozės [74].



1.8 pav. Celiuliozės cheminės struktūros fragmentas

Celiuliozė pasižyminti puikiomis mechaninėmis savybėmis – polimero pagrindu pagaminti produktai yra itin lankstūs, tamprūs ir elastiški. Dėl mažos kainos ir didelės gausos celiuliozė naudojama įvairiose pramonės srityse: nuo popieriaus ir tekstilės gamybos iki biomedicininų produktų, naudojamų audinių inžinerijoje, vaistų tiekimo sistemose ar žaizdų gydyme [75]. Pagrindinis trūkumas – grynos celiuliozės molekulėje veikia stiprūs ryšiai, dėl kurių polisacharidas nesilydo, netirpsta vandenyje ir tai sumažina panaudojimo galimybes. Todėl dažniausiai celiuliozės molekulė yra modifikuojama hidroksigrupes pakeičiant įvairiomis funkcinėmis grupėmis [76].



1.9 pav. Celiuliozės darinių struktūrinės formulės

Karboksimetilceliuliozė (KMC) yra vandenyje tirpūs, bekvapiai baltos arba gelsvos spalvos milteliai, gaunami celiuliozės molekulėje hidroksigrupes pakeičiant karboksimetilgrupėmis [77]. Iš pradžių celiuliozė yra apdorojama natrio hidroksidu ir tuomet šarminė celiuliozė reaguoja su monochloracto rūgštimi. KMC plačiai naudojamas įvairiose pramonės srityse, tarp jų – ir medicinoje [78]. Liuyun‘as

tyrinėjo naujo tipo karkasų, sudarytų iš nano-hidroksiapatito, chitozano ir KMC, biologines savybes ir pritaikomumą kaulinio audinio regeneracijai [79]. Tyrimo rezultatai atskleidė, kad sukurta medžiaga gavosi porėtos struktūros, išliko stabilu, atspari gniuždymui ir tempimui, biosuderinama su organizmo audiniais ir dėl to turi didelį potencialą būti naudojama kaulinio audinio inžinerijoje. Poulami sukūrė KMC ir polietilenglikolio pagrindu pagamintas plėveles, tinkamas nudegimų paveiktai odai atstatyti [80]. Gydomasis poveikis buvo įvertintas plėveles uždėjus ant nudegimų, atliktų tiriamųjų žiurkių odoje. Rezultatai parodė, kad pilna pažeistos odos reepitelizacija įvyko per 22 dienas, o tai yra sąlyginai trumpas laikotarpis. Su šia kompozicija nutarta tęsti kitus ikiklinikinius tyrimus.

Hidroksipropilmetilceliuliozė (HPMC) yra balti ar geltonai balkšvi bekvapiai milteliai, tirpūs šaltame vandenyje ir stabilūs plačiame pH intervale. HPMC gaunama kuomet šarminė celiuliozė reaguoja su metilchloridu ir propileno oksidu ir įprastos hidroksigrupės yra pakeičiamos metilo ir hidroksipropilo pakaitais [81]. HPMC plačiai naudojama farmacijoje: kaip elastinius tvarsčius formuojanti medžiaga, kaip tirštiklis tablečių gamyboje, kaip kapsules formuojanti medžiaga. Taip pat šis polimeras dažnai sutinkamas oftalmologinių preparatų sudėtyje [82], yra naudojamas transderminei vaistų pernašai palengvinti. S. Nogami analizavo želatinos ir HPMC geliuose imobilizuotų vaistinių preparatų atsipalaidavimą [83]. Tyrimo metu buvo keičiamos aplinkos sąlygos, tačiau bendrai išvadoje pabrėžta, kad HPMC ir želatinos gelis aktyvius junginius atpalaidavo lėtai ir tolygiai ir tokia polimerų kompozicija būtų tinkama naudoti prailgintam medžiagų atsipalaidavimui įvertinti. Mokslininkas M.N.D. Silva įvertino pagamintų bioskaidžių HPMC ir kurkumino plėvelių mechaninį tvirtumą ir stabilumą [84], o mokslininkas T. Jayaramudu sukūrė žaizdų tvarsliaivą iš HPMS ir vario nanodalelių [85]. Rezultatai parodė, kad pastaroji plėvelė pasižymėjo stipriu antibakteriniu poveikiu prieš *Escherichia coli* ir *Staphylococcus aureus* bakterijas ir gali būti naudojama gydomiesiems tikslams.

Hidroksietilceliuliozė (HEC) yra balti arba baltai pilkšvi bekvapiai milteliai, gerai tirpūs vandenyje. Gaunami kuomet šarminė celiuliozė reaguoja su etileno oksidu ir hidroksigrupes pakeičiamos hidroksietil radikalais. Šis polimeras plačiai pritaikomas įvairiose pramonės srityje kaip stabilizatorius, tirštiklis ar plėvelės tipo danga [86]. E. Kızılkonca su komanda pagamino mechaniškai stiprias, lanksčias plėveles iš chitozano, HEC ir polietilenglikolio [87], o siekiant užtikrinti antibakterinį poveikį prieš patogenus, į plėveles buvo imobilizuotas cerio oksidas. Kitas mokslininkas, G.F.E. Fawal'as, taip pat analizavo HEC galimybes medicinoje ir sukūrė skaidrų plėvelės pavidalo tvarstį skirtą gydyti įvairaus tipo žaizdas (nubrozdinimus, nudegimus, nušalimus) [88]. Priešuždegiminių ir antibakterinių poveikiui užtikrinti receptūra buvo papildyta volframo oksidu. Gauti rezultatai parodė, kad tokio tipo tvarstis buvo porėtas, išliko tamprus ir mechaniškai patvarus ir pasižymėjo stipriu neigiamu poveikiu prieš *Salmonella sp.* bakterijas.

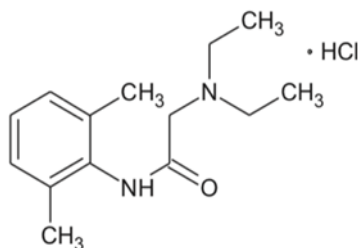
#### **1.4. Aktyvūs junginiai**

Siekiant padidinti plėvelių pavidalo tvarsčių panaudojimo galimybes, į pagamintus tvarsčius imobilizuojamos biologiškai aktyvios medžiagos, pasižymėjęs antigrybeliniu, antibakteriniu, anesteziniu, priešuždegiminiu poveikiu.

##### **1.4.1. Lidokaino hidrochloridas**

Lidokaino hidrochloridas (LIDHCL) arba 2-dietilamino-N-(2,6-dimetilfenil)-etanamido hidrochloridas yra greito poveikio vidutinio intensyvumo anestetikas, skirtas sumažinti skausmą. Tai balti bekvapiai kristalai, gerai tirpūs vandenyje, etanolyje ir organiniuose tirpikliuose. LIDHCL

naudojamas paviršinei, vietinei ir regioninei anestezijai sukelti [89], taip pat gali būti naudojamas kaip antiaritmikas.



**1.10 pav.** LIDHCL cheminė struktūra

Kad skausmo signalas patektų į smegenis, tarp neurono aksono ir dendrito turi laisvai vykti įtampą turinčių jonų transportavimas. Anestezinis LIDHCL veikimo mechanizmas paremtas grįžtamųjų nervinių impulsų plitimo blokavimu. LIDHCL yra infiltruojamas šalia nervo ir dėl difuzijos patenka per membranas į nervų ląsteles. LIDHCL jungiasi su natrio kanalais ir sukelia konformacinį pokytį užkertamas kelias laikinam natrio jonų transportavimui [90]. Blokuojant natrio jonų transportavimą iš priešsinapsinės membranos į sinapsinį plyšį postsinapsinės membranos link yra slopinamas nervinis impulsas. Visa ši nervinių impulsų blokada priklauso nuo LIDHCL koncentracijos, dozės, paciento amžiaus ir organizmo būklės ir gali tęstis iki 5 valandų [91].

LIDHCL yra veiksmingas, saugus ir efektyvus vaistas, todėl yra plačiai naudojamas medicininiais tikslais ir rinkoje yra įvairių formų preparatai. „Posterisan acut“ tepalas<sup>1</sup> (Dr. Kade Pharmazeutische Fabrik GmbH, Vokietija), kuriame LIDHCL koncentracija 50 mg/g, naudojamas išangės srities niežuliui bei skausmui malšinti, kuris atsiranda dėl tiesiosios žarnos uždegimų, išangės įtrūkimų, hemorojaus mazgų. „Dentinox“ burnos gleivinės gelis<sup>2</sup> (Dentinox, Jungtinė Karalystė) su LIDHCL ir vaistinių ramunėlių tinktūra slopina uždegimą, mažina dantenų skausmą ir gali būti naudojamas pieninių dantų dygimo negalavimams slopinti. Burnos ir ryklės uždegimo gydymui bei stipriam ryklės skausmui malšinti naudojamos LIDHCL turinčios kietosios pastilės „Inovox“<sup>3</sup> (USP Zdrowie Sp. z o.o., Lenkija), „Orofar“<sup>4</sup> (Novartis Pharma, Šveicarija), „Trachilid“<sup>5</sup> (Engelhard Arzneimittel GmbH & Co, Vokietija). „Otipax“ ausų lašai<sup>6</sup> (Biocodex, Prancūzija) su LIDHCL ir ferazonu skirti mažinti ūminius ausies uždegimo simptomus.

Medicinoje LIDHCL į organizmą dažniausiai patenka per veną arba hipoderminės injekcijos metu, tačiau pastarieji būdai yra skausmingi ir sukelia diskomfortą [92]. Be to, yra dar vienas trūkumas – tokiu būdu vaistas suveikia tik praėjus maždaug 30 minučių po atliktos injekcijos ir dėlto nėra tinkamas esant skubioms procedūroms. Todėl pastaraisiais metais gilinamasi į alternatyvų šio vaisto patekimo būdą – transderminę pernašą [93]. Plėvelės tipo tvarstis su imobilizuotu LIDHCL būtų

<sup>1</sup>Posterisan. [Žiūrėta 2021-03-11]. Prieiga per: <https://www.posterisan.de/>

<sup>2</sup>Dentinox: Teething Gel. [Žiūrėta 2021-03-11]. Prieiga per: <https://dentinox.co.uk/Products/TeethingGel>

<sup>3</sup>Inovox. [Žiūrėta 2021-03-11]. Prieiga per: <https://inovox.pl/>

<sup>4</sup>Novartis. [Žiūrėta 2021-03-11]. Prieiga per: <https://www.novartis.com/our-company/global-product-portfolio>

<sup>5</sup>Trachilid. [Žiūrėta 2021-03-11]. Prieiga per: <https://www.engelhard.de/en/therapeutic-applications-and-products/respiratory-diseases/trachilid>

<sup>6</sup>Otipax. [Žiūrėta 2021-03-11]. Prieiga per: <https://www.otipax.com/>

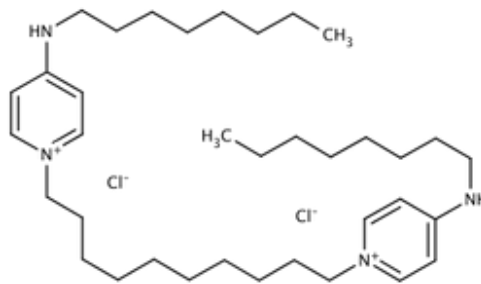
patogus skausmo malšinimo būdas, aplikuojamas tiesiai ant probleminės vietos ir užtikrinantis tikslesnį veikliosios medžiagos patekimą į organizmą.

Jungtinėse Amerikos Valstijose beveik puse milijono moterų kasmet dėl nutukimo negali pagimdyti vaiko natūraliu būdu ir į pagalbą turi būti pasitelkiama Cezario pjūvio operacija. Chirurginio skausmo malšinimui dažniausiai naudojami acetaminofenas, nesteroidiniai vaistai ir opioidai, tačiau pastariesiems bent 1 % moterų tampa priklausomos. Mokslininko K. M. Antony ir komandos tikslas buvo įvertinti galimybę sumažinti didelę opioidų koncentraciją ir papildomai panaudoti saugesnę vaisto formą - transderminius LIDHCL pleistrus [94]. Tyrimo metu pasirinkta imtis buvo padalinta į dvi grupes: viena grupė moterų gavo 5 % LIDHCL transderminį pleistrą, o kita - placebą (hidrokolidinį pleistrą). Pleistrai buvo užklijuoti virš cezario pjūvio ir iš pjūvio šonų. Rezultatai parodė kad naudojant LIDHCL pleistrus per pirmąsias 24 valandas opioidų vartojimas moterims buvo sumažintas apie 10 %, vidutinis skausmo balas sumažėjo apie 15 % lyginant su placebo grupės rezultatais. Taip pat tyrime dalyvavusios moterys buvo patenkintos transderminiu pleistru, kaip paprasta ir neskausminga vaisto forma. Mokslininkai siekdami pagerinti gautus rezultatus nuspėdė tyrimą tęsti toliau ir kita rezultatų dalimi dalintis kelių metų bėgyje.

D.M.L. Oliveira ir komandos tyrimo tikslas [95] – sukurti dviejų sluoksnių biotvarstį, kuris, atpalaiduodamas aktyvius junginius, skatintų žaizdų gijimą. Tikslui pasiekti buvo paruoštos keturios skirtingų koncentracijų receptūros ir tvarstis buvo gautas liejimo būdu. Pirmąjį biotvarsčio sluoksnį sudarė chitozanas, HPMC ir LIDHCL, o antrąjį – natrio alginatas ir antibiotiko polimiksino B sulfatas. Ištirtos gauto tvarsčio pagrindinės savybės: storis buvo nuo 0,01 mm iki 0,02 mm, elongacija – nuo 0,160 % iki 8,286 %, Jungo modulis apskaičiuotas nuo 1163 MPa iki 2923 MPa, įtempis nuo 33 MPa iki 247 MPa. Tvirtą vaistų ir atitinkamų polimerų funkcinių grupių sąveiką patvirtino Furjė transformacijos infraraudonųjų spindulių spektroskopija, terminė analizė ir rentgeno difrakcija. Gauto tvarsčio paviršiaus lygumą patvirtino skenuojamoji elektroninė spektroskopija. Atlikti mikrobiologiniai tyrimai parodė didelį antimikrobinį aktyvumą, kai polimiksinas B veikė prieš *Staphylococcus aureus* ir *Pseudomonas aeruginosa* padermes. *In vivo* tyrimas su suaugusių žiurkių patinėliais leido vizualizuoti žaizdų gijimą ir įsitikinti, kad pilnai žaizda užgyja per 21 tyrimo dieną. Rezultatai patvirtino, kad gautas dviejų sluoksnių tvarstis yra efektyvus ir tinkamas naudoti pažeistų odos audinių atstatymui ir regeneravimui.

#### **1.4.2. Oktenidino dihidrochloridas**

Oktenidino dihidrochloridas (OKDHCL) antiseptikas, skirtas dezinfekuoti odą, gleivinę ir įvairias žaizdas. Tai dažniausiai balti arba gelsvi milteliai, tirpūs vandenyje, metanolyje, dimetilsulfoksido. Pirmą kartą šis cheminis junginys pradėtas naudoti prieš kelis dešimtmečius [96]. Iki šiol surinkta nemažai žinių apie OKDHCL: atlikti *in vitro* tyrimai, priemonės veiksmingumas išbandytas su gyvūnais, o pačio junginio saugumą ir efektyvumą pagrindžia ne vienus metus daryti klinikiniai tyrimai.



1.11 pav. OKDHCL struktūrinė formulė

Veikimas pagrįstas tuo, kad OKDHCL molekulė turi teigiamą krūvį ir sąveikaudama su neigiamo krūvio mikroorganizmų ląstelės sienele, naikina viską gaubiančią membraną ir suardo ląstelę [97]. Ląstelei žuvus, kartu žūva ir visos jos organelės, nesusidarant jokiems toksiniams junginiams ir neišsiskiriant jokiems mikroorganizmų veiklos produktams. OKDHCL yra veiksmingas prieš daugelį gramteigiamų ir gramneigiamų bakterijų, o taip pat esant mažoms koncentracijoms (iki 0,1 %) palaiko antigrybelinį [98] ir antivirusinį aktyvumą [99]. OKDHCL molekulė yra gana didelė, todėl per odą, gleivinę ar audinius toliau į kraujotaką nepatenka – veikia pagal paskirtį tik tam tikroje vietoje.

Komerciniu požiūriu OKDHCL randamas vaistiniame preparate „Octenisept“ (Schülke & Mayr GmbH, Vokietija). Tai antibakteriniu ir antigrybeliniu poveikiu pasižymintis odos tirpalas, kurio sudėtyje yra 0,1 % OKDHCL ir 2 % fenoksietanolio. „Octenisept“ naudojamas antiseptiniam odos paruošimui prieš diagnostines ir chirurgines procedūras ir taip pat trumpalaikiam antiseptiniam žaizdų gydymui. J. Stahl įvertino šio antiseptiko poveikį kiaulės odai [100]. Tirtas „Octenisept“ poveikis žaizdos gijimui ir aktyviųjų junginių atsipalaidavimo kinetika, panaudojant Franco tipo difuzinę celę ir kiaulės odos mėginį. Nors analizuojant rezultatus pastebėta, kad nors preparatas ir nepagreitino žaizdos gijimo, tačiau veiksmingai prasiskverbė į gilesnius odos sluoksnius, užtikrino antimikrobinę aplinką ir odos reakcija į „Octenisept“ išliko stabili. Dėl didelio antimikrobinio poveikio ir gero biologinio suderinamumo „Octenisept“ išlieka veiksmingu ir plačiai naudojamu antiseptiku.

Rinkoje randami ir kiti produktai, pagamintų OKDHCL pagrindu. Ta pati vokiečių kompanija (Schülke & Mayr GmbH) yra sukūrusi antibakterinį „Octenisan“ kūno prausiklį, „Octenidol md“ burnos skalavimo skystį, „Octenisan md“ gelį nosies gleivinės žaizdoms gydyti<sup>7</sup>. „Zotobac“ tepalas<sup>8</sup> (Ajanta Pharma Ltd., Indija), kurio sudėtyje yra 0,05 % OKDHCL, naudojamas bakterinėms odos infekcijoms gydyti. Antiseptinis tepalas sustabdo infekciją sukeliančių bakterijų dauginimąsi ir padeda greičiau užgyti įvairiems odos pažeidimams. „Perio-Dent“<sup>9</sup> (Prudentix, Izraelis) prekės ženklo priemonių sudėtyje esantis OKDHCL veiksmingai apsaugo burnos ertmę nuo uždegimų. Burnos skalavimo skystis, kurio sudėtyje taip pat yra HPMC, apsaugo dantenas nuo apnašų ir veikia antimikrobiškai prieš mikroorganizmus *Fusobacterium nucleatum*, *Candida albicans* ir *Streptococcus mutans*, kurie tarpdančiuose formuoja kolonijas [101].

<sup>7</sup>Octenisan, Octenidol, Octenisal Md. [Žiūrėta 2021-03-12]. Prieiga per: [https://www.schuelke.com/media/docs/International/Customers/FOLDER\\_Gesamt\\_Hospital\\_ENG\\_2105\\_SCREEN\\_LOW\\_brosch.pdf](https://www.schuelke.com/media/docs/International/Customers/FOLDER_Gesamt_Hospital_ENG_2105_SCREEN_LOW_brosch.pdf)

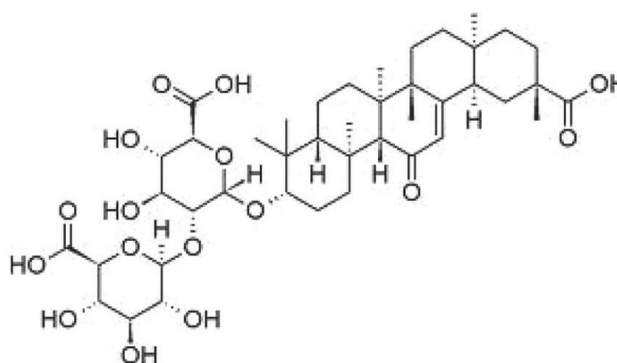
<sup>8</sup>Zotobac. [Žiūrėta 2021-03-12]. Prieiga per: [www.ajantapharma.com/branded-generics.html](http://www.ajantapharma.com/branded-generics.html)

<sup>9</sup>Perio-Dent. [Žiūrėta 2021-03-12]. Prieiga per: [www.prudentix.com/](http://www.prudentix.com/)

### 1.4.3. Paprastasis saldymedis

Paprastasis saldymedis (lot. *Glycyrrhiza glabra L.*) – ankštinių (Fabaceae) šeimos daugiametis žolinis augalas, daugiausiai auginamas Europoje ir Vidurinėje Azijoje. Bendrinis pavadinimas *Glycyrrhiza*, iš graikų kalbos išvertus, reiškia „saldi šaknis“. Būtent augalų šaknis yra sukaupusios didelį kiekį biologiškai aktyvių medžiagų [102], kurios lemia augalo antivirusinį, antioksidacinį, antimutageninį, imunostimuliacinį bei fitoestrogeninį poveikį. Taip pat yra žinomas gydomasis saldymedžio poveikis. Mokslininkas M.M. Oloumi su kolegomis atliko tyrimą su žiurkėmis, kurio tikslas buvo išsiaiškinti, ar saldymedis skatina žaizdų gijimą [103]. Gyvūnų nugaroje buvo atlikti nedideli chirurginiai įpjovimai ir jiems užgydyti septynias dienas buvo tepamas saldymedžio šaknų ekstraktas. Rezultatai parodė greitesnę žaizdos susitraukimą, padidėjusį fibroblastų skaičių ir suaktyvėjusią kolageno sintezę pažeistoje odoje. Dėl šių gydomųjų savybių saldymedis yra itin vertinamas medicinoje [104].

Saldymedžių šaknyse gausu įvairiausių junginių: saponinų, glikozidų, flavonoidų, kumarinų, kvapiųjų medžiagų, polisacharidų, aminorūgščių ir daugelio kitų medžiagų [105]. Triterpeniniai saponinai sudaro didžiąją dalį – iki 20 % visos šaknies masės. Pagrindinė biologiškai aktyvi medžiaga glicirizinas yra sudarytas iš glicirizino rūgšties kalcio/kalio druskų mišinio ir dviejų gliukurono rūgšties molekulių.



1.12 pav. Glicirizino struktūrinė formulė

Komercinėje rinkoje yra nemažai įvairiausių formų preparatų, kurių sudėtyje yra saldymedžio šaknų ekstraktas (SDE). Kadangi ši vaistažolė skatina gijimą, ji yra tinkama gydyti nedideles burnos ertmės opas [106], nudegimus [107] ir kitas paviršines žaizdas. Skystos konsistencijos „ZQ-II žaizdų pleistras“<sup>10</sup> (Zhuhai Yasha Biotechnology Co. Ltd, Honkongas) užtepus ant odos išdžiūva, suformuodamas itin ploną plėvelę, kuri apsaugo žaizdą nuo aplinkos poveikio ir skatina reepitelizaciją. Šis produktas naudojamas atopinio dermatito simptomams mažinti, vabzdžių įkandimų paveiktai odai raminti. Natūrali kosmetika, kurios sudėtyje yra saldymedžio, turi teigiamos įtakos aknės gydymui. „Krauter Vital“ veido šveitiklis<sup>11</sup> (Charlotte Meentzen, Vokietija) šalina negyvas odos ląsteles, sutraukia poras, mažina uždegimą. Tos pačios kompanijos „Regeneration“ linija<sup>12</sup>, kartu su HR, mažina pigmentines dėmes, skatina nuolatinę odos apsaugą ir drėkinimą.

<sup>10</sup>ZQ-II. [Žiūrėta 2021-04-10]. Prieiga per: <http://www.yashaderma.com/pd.jsp?id=27>

<sup>11</sup>Krauter Vital. [Žiūrėta 2021-04-10]. Prieiga per: <https://meentzen.de/en/facial-care/type-of-skincare/cleansing/62/krautervital-cream-peeling>

<sup>12</sup>Regeneration. [Žiūrėta 2021-04-10]. Prieiga per: <https://meentzen.de/en/facial-care/type-of-skincare/eye-care/168/regeneration-eye-contour-cream-gel>

„Amarelli Licorice” dantų pasta<sup>13</sup> (*Marvis*, Italija) su saldymedžiu veiksmingai pašalina apnašas ir apsaugo dantenas nuo ėduonies, akmenų, išlaikoma antimikrobinė burnos aplinka.

Dar viena panaudojimo sritis – *Herpes* virusinės infekcijos, kitaip žinomos kaip pūslelinės, gydymui. Šią infekciją sukelia kelių tipų *Herpes* virusai: pirmo tipo virusas pažeidžia burnos ir lūpų gleivinę, o antro tipo *Herpes* virusas pažeidžia genitalijas ir odą aplink jas. Mokslininkas M. S. Ghannad'as su kolegomis tyrė saldymedžio šaknų ekstrakto efektyvumą prieš pirmo tipo *Herpes* virusą [108]. Tai buvo kelių dalių *in vitro* tyrimas su *Vero* ląstelėmis (Afrikos žaliųjų beždžionių inkstų epitelio ląstelėmis). Pirmoje dalyje *Herpes* virusas buvo paveiktas citotoksine saldymedžio ekstrakto koncentracija (0,2 mg/ml) ir po inkubacijos buvo bandoma užkrėsti *Vero* ląsteles. Antra tyrimo dalis analizavo antivirusinį saldymedžio poveikį, kai *Herpes* virusas buvo jau užkrėtęs *Vero* ląsteles. Abiejų dalių rezultatai parodė stiprų saldymedžio antivirusinį aktyvumą. Saldymedžio ir *Herpes* viruso sąveika nulemia viruso inaktyvavimą ir prisijungimo prie *Vero* ląstelių slopinimą. Be to, ekstrakte esantis glicirizinas stabdo *Herpes* viruso augimą [109], todėl yra tinkamas variantas gydant pūslelinę. Komerciniu požiūriu pūslelinei gydyti itin populiarius tik iš natūralių ingredientų sukurtas „Lip Q Liquorice“ lūpų balzamas<sup>14</sup> (*Skin Shop*, Jungtinė Karalystė).

### 1.5. Literatūros apžvalgos apibendrinimas

Apžvelgus mokslinę literatūrą pastebėta, kad pažeistų audinių gydymui tinkamiausi būtų bioaktyvūs polimeriniai tvarsčiai. Iš gamtinių polimerų suformuoti tvarsčiai yra tvirti, tamprūs ir elastiški. Tvarsčiai pilnai uždengia pažeistus audinius ir apsaugo žaizdą nuo žalingų mikroorganizmų, nesukeliant jokio toksinio poveikio. Taip pat tvarsčiai prisitaiko prie odos nelygumų ir sukuria itin glaudų kontaktą su oda. Funkcionalizuojant tvarsčius į juos įterpiami įvairūs aktyvūs junginiai, kurie pasižymi antibakteriniu, antivirusiniu, antioksidaciniu, priežuždegiminiu ar skausmą malšinančiu poveikiu ir taip skatina greitesnį žaizdų gijimą. Atlikta literatūros apžvalga paskatino plačiau pasidomėti apie bioaktyvių plėvelės pavidalo tvarsčių gamybą, aktyvių junginių imobilizavimą ir pagrindinių tvarsčių charakterizavimo tyrimus.

---

<sup>13</sup>Amarelli Licorice. [Žiūrėta 2021-04-10]. Prieiga per: <https://www.marvis.com/>

<sup>14</sup>Lip Q Liquorice. [Žiūrėta 2021-04-10]. Prieiga per: <https://www.skinshop.co.uk/lipq/liquorice-balm>

## 2. Medžiagos ir tyrimų metodai

Šioje dalyje pateikiamos projektui pasirinktos naudoti medžiagos, aprašomi tyrimo metodai, nurodomi naudoti prietaisai.

### 2.1. Naudotos medžiagos

Projekto metu naudotos medžiagos, kurios papildomai nebuvo grynintos, pateiktos 2.1 lentelėje.

2.1 lentelė. Naudotos medžiagos

Medžiagos pavadinimas, charakteristikos	Gamintojas arba tiekėjas
Acto rūgštis, analitiškai gryna, konc. 99,8–100,5 %	Sigma-Aldrich, Vokietija
Aliuminio chlorido heksahidratas, chemiškai švarus, 99,99 %	Sigma-Aldrich, Vokietija
D-pantenolis, konc. 75 %	Brenntag, Vokietija
Druskos rūgštis, konc. 1 mol/l	Eurochemicals, Lietuva
Etilo alkoholis, konc. 96,3 %	Stumbras, Lietuva
Folin-Ciocalteu (FC) regentas	Sigma-Aldrich, Vokietija
Galo rūgštis, chemiškai švari, 98 %	Sigma-Aldrich, Vokietija
Heksametilentetraaminas, chemiškai švarus, 99,5 %	Sigma-Aldrich, Vokietija
Hialurono rūgštis (HR), 20000–100000 Da arba 1100000 Da	Soliance, Prancūzija
Hidroksietilceliuliozė (HEC), 1300000 Da arba 720000 Da	Sigma-Aldrich, Vokietija
Kalio chloridas, chemiškai švarus, 99 %	Merck, Vokietija
Kalio dihidrofosfatas, chemiškai švarus, 99 %	Merck, Vokietija
Lidokaino hidrochloridas (LIDHCL), chemiškai grynas, 99 %	Sigma-Aldrich, Vokietija
Natrio citratas, chemiškai švarus 99 %	Farmalabor, Italija
Natrio chloridas, chemiškai švarus, 99,5 %	Chempur, Lenkija
Natrio hidrofosfatas, bevandenis, analitiškai grynas 99 %	Eurochemicals, Lietuva
Natrio karbonatas, chemiškai švarus, 99,8 %	Sigma-Aldrich, Vokietija
Oktenidino dihidrochloridas, chemiškai švarus, 98 %	Tokyo Chemical Industry, Japonija
Pektinas, Galakturono rūgšties 74 %	Sigma-Aldrich, Vokietija
Polivinilpirolidonas (PVP)	Sigma-Aldrich, Vokietija
Rutinas, chemiškai grynas, 95 %	Sigma-Aldrich, Vokietija
Saldymedžio šaknų ekstraktas (SDE)	Fagron, Olandija

### 2.2. Tvarsčių formavimas

Polimerinių plėvelės pavidalo tvarsčių formavimui paruošiami tirpalai, kurių sudėtyje yra 0,2–0,4 % HEC, 0,1–0,3 % pektino, 0,05–0,1 % HR, 0,3 % D-pantenolio ir vandens iki 100 %.

Analitinėmis svarstyklėmis *Kern ABJ 220-4NM* (Kern & Sohn GmbH, Vokietija) pasveriamos medžiagos ir užpilamas reikiamas kiekis distiliuoto vandens. Tirpalai maišomi ant magnetinės maišyklės *IKA RCT* (IKA, Vokietija), palaikant 300 aps./min. greitį ir 40 °C temperatūrą. Po 24 val. tirpalai išpilstomi į silikonines formeles (12 × 4,5 cm). Formelės su tirpalais talpinamos į krosnelę

*Binder ED53* (Binder, Vokietija) ir džiovinamos 40 °C temperatūroje 48 val. Po džiovinimo susiformavusios plėvelės išimamos iš formelių ir talpinamos į eksikatorių.

Tvarsčių funkcionalizavimui pasirinkti aktyvūs komponentai: oktenidino dihydrochloridas, lidokaino hydrochloridas ir saldymedžio šaknų ekstraktas. Oktenidino dihydrochlorido į atrinktas tirpalų kompozicijas pridedama tiek, kad sudarytų 0,025 %, lidokaino hydrochlorido – 0,5 %, o saldymedžio šaknų ekstrakto – 0,1 %.

### 2.3. Tirpalų pH matavimas

Tirpalų, kurie skirti polimeriniams tvarsčiams formuoti, pH matuojamas pH-metru *Thermo Scientific Orion Star a111* (Thermo Fisher Scientific Inc., JAV) (žr. 2.1 pav.).



2.1 pav. pH-metras <sup>15</sup>



2.2 pav. Viskozimetras <sup>16</sup>



2.3 pav. Stormatis <sup>17</sup>

Matavimai yra kartojami tris kartus. Prieš kiekvieną matavimą elektrodas yra nuplaunamas distiliuotu vandeniu ir gerai nusausinamas popierine servetėle. Rezultatuose pateikiamas apskaičiuotas aritmetinis vidurkis.

### 2.4. Tirpalų klampos matavimas

Tirpalų, kurie skirti plėvelių pavidalo polimeriniams tvarsčiams formuoti, klampa matuojama rotaciniu viskozimetru *Fungilab smart* (Fungilab, Ispanija) (žr. 2.2 pav.). Matavimams naudojama *L2* geometrija ir 40 ml kiekvieno tirpalo. Geometrija *L2* pritvirtinama rotacinio viskozimetro kaištyje, panardinama į tiriamąjį tirpalą ir nustatomas 10 aps./min greitis. Matavimai atliekami kambario temperatūroje (20 ± 1 °C). Po kiekvieno matavimo geometrija *L2* nuplaunama ir nusausinama popierine servetėle. Rezultatuose pateikiamas trijų matavimų aritmetinis vidurkis.

### 2.5. Tvarsčių storio matavimas

Plėvelės pavidalo tvarsčių storis matuojamas stormačiu *Mitutoyo 547-400s* (Mitutoyo Co, Japonija) 0,01 mm tikslumu (žr. 2.3 pav.). Storiai išmatuojami dešimtyje tvarsčio vietų ir rezultatuose pateikiamas gautų duomenų apskaičiuotas aritmetinis vidurkis.

<sup>15</sup>Thermo Scientific Orion Star a111. [Žiūrėta 2020-10-27]. Prieiga internetą: [https://www.fondriest.com/pdf/thermo\\_a1-1\\_manual.pdf](https://www.fondriest.com/pdf/thermo_a1-1_manual.pdf)

<sup>16</sup>Fungilab smart. [Žiūrėta 2020-10-27]. Prieiga per: <http://www.directindustry.com/prod/fungilab/product-18371-635310.html>

<sup>17</sup> Mitutoyo 547-400s. [Žiūrėta 2020-10-27]. Prieiga per: <https://ecatalog.mitutoyo.com/Thickness-Gages-Series-547-Flat-Anvil-Type-Digital-Type-C1247.aspx>

## 2.6. Drėgmės kiekio nustatymas tvarsčiuose

Drėgmės kiekis tvarsčiuose nustatomas drėgmės analizatoriumi *Kern MRS 120-3* (Kern & Sohn GmbH, Vokietija) (žr. 2.4 pav.). Mėginys, kurio masė apie 0,025 g, džiovinamas 105–110 °C temperatūroje tol, kol jo masė nebekinta.



2.4 pav. Drėgmės analizatorius <sup>18</sup>



2.5 pav. Kolorimetras <sup>19</sup>

Tyrimams naudojami trys tos pačios grupės mėginiai. Rezultatuose pateikiamas gautų duomenų apskaičiuotas aritmetinis vidurkis.

## 2.7. Tvarsčių šviesos pralaidumo tyrimas

Tvarsčių šviesos pralaidumas yra tiriamas kolorimetru *Byk Spectro-guide 45/0 gloss* (Byk Gardner GmbH, Vokietija) (žr. 2.5 pav.). Kolorimetru yra nustatomos spalvos koordinatės vienodo kontrasto spalvų erdvėje (CIELab). Tyrimo metu pasirinkta matuoti spalvos rodiklį *L*, kuris parodo baltos ir juodos spalvos santykį.

Prieš tyrimą prietaisas yra kalibruojamas pagal reikalavimus naudojant gamintojo standartus. Matavimai yra atliekami, kuomet prietaisas yra ant horizontalaus paviršiaus. Tyrimo pradžioje atskirai išmatuojami baltas ir juodas fonai. Tuomet polimerinis tvarstis uždedamas ant balto fono ir skirtingose tvarsčio vietose išmatuojamas spalvos rodiklis *L*. Analogiškai atliekami matavimai tvarsčiui esant ant juodo fono. Visi matavimai atliekami turint po 2 tos pačios grupės mėginius ir kiekvienos grupės mėginį matuojant keturiuose skirtingose vietose. Rezultatuose pateikiamas matavimų aritmetinis vidurkis.

Šviesos pralaidumas matuojamas NBS vienetais, kurie parodo vieną spalvos skiriamosios gebos slenkstį (mažiausią spalvos skirtumą, kurį gali užfiksuoti žmogaus akis). Pagal turimus rezultatus, apskaičiuojamas mėginio pralaidumas šviesai *P* pagal 1 formulę:

$$P = \frac{BP-JP}{B-J} \cdot 100 \% \quad (1)$$

čia: *BP* – tvarsčio šviesumas ant balto fono, %; *JP* – tvarsčio šviesumas ant juodo fono, %; *J* – juodo fono šviesumas, %; *B* – balto fono šviesumas, %.

<sup>18</sup>Byk Spectro-guide 45/0 gloss. [Žiūrėta 2020-10-27]. Prieiga per: <http://dok.kern-sohn.com/manuals/files/English/MRS-BA-e-1112.pdf>

<sup>19</sup>Kern ABJ 220-4NM. [Žiūrėta 2020-10-27]. Prieiga per: [https://www.byk.com/fileadmin/byk/support/instruments/manuals/color/250020858\\_E\\_1105.pdf](https://www.byk.com/fileadmin/byk/support/instruments/manuals/color/250020858_E_1105.pdf)

## 2.8. Tvarsčių stabilumo tyrimas

Plėvelės pavidalo tvarsčių stabilumo tyrimas atliekamas biuksuose. Prieš tyrimą biuksai yra pasveriami ant svarstyklių *Kern ABJ 220-4NM* (Kern & Sohn GmbH, Vokietija). Iš tvarsčių išsikerpami 1 cm<sup>2</sup> mėginiai ir taip pat pasveriami. Tuomet į biuksus sudedami mėginiai ir užpilama 2 ml fosfatinio buferinio fiziologinio (PBS) tirpalo (pH = 7,4). PBS sudėtis pateikiama 2.2 lentelėje.

2.2 lentelė. PBS sudėtis<sup>20</sup>

Naudojama druska	Koncentracija, g/l
Kalio chloridas (KCl)	0,2
Kalio dihidrofosfatas (KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> )	0,24
Natrio chloridas (NaCl)	8,0
Natrio hidrofosfatas (Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> )	1,44

Biuksai sustatomi į vandens vonelę, kurioje palaikoma pastovi 37 °C temperatūra. Po 30 min, 1, 2, 3, 4, 5 ir 6 val. PBS tirpalas nupilamas, plėvelės praplaunamos distiliuotu vandeniu ir biuksai dedami 12 val. į krosnelę, kurioje palaikoma 105 °C temperatūra. Praėjus tam laikui, biuksai išimami, atvėsunami ir pasveriami. Rezultatuose pateikiamas plėvelės masės pokytis. Tyrimams naudojama po tris kiekvienos rūšies mėginius. Rezultatuose pateikiamas matavimų aritmetinis vidurkis.

## 2.9. Mechaninių savybių tyrimas

Iš pagamintų tvarsčių iškerpami 2 × 7 cm mėginiai. Bandymas atliekamas tempimo mašina *Zwick/Roell BDO-FB O.5 TH* (Zwick, GmbH & Co, Ulm, Vokietija) (žr. 2.6 pav.). Tiriamojo mėginio galai įtvirtinami tarp gnybtų ir tempiami 1 mm/s greičiu kol nutrūksta. Tyrimo metu matuojama tempiamasis stipris ( $\sigma_B$ ).



2.6 pav. Tempimo mašina<sup>21</sup>



2.7 pav. Skenuojantis elektroninis mikroskopas<sup>22</sup>

<sup>20</sup>PBS. [Žiūrėta: 2020-04-06]. Prieiga per: <https://www.aatbio.com/resources/buffer-preparations-and-recipes/pbs-phosphate-buffered-saline>

<sup>21</sup>Zwick/Roell BDO-FB O.5 TH. [Žiūrėta 2021-04-02]. Prieiga per: <https://apcis.ktu.edu/CTF/lt/site/katalogas?more=9370>

<sup>22</sup>S-3400N. [Žiūrėta 2021-04-02]. Prieiga per: <https://cmrf.research.uiowa.edu/hitachi-s-3400n>

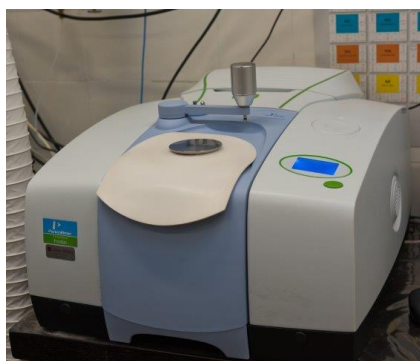
Tyrimams naudojama po 4 kiekvienos rūšies mėginius. Rezultatuose pateikiamas matavimų aritmetinis vidurkis.

## 2.10. Skenuojančioji elektroninė mikroskopija

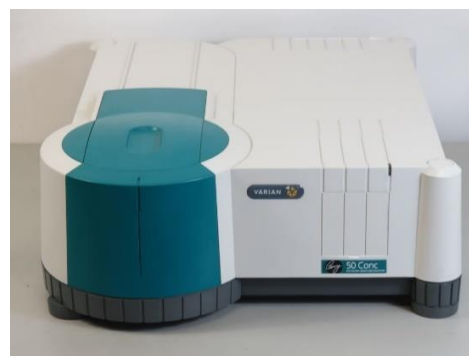
Plėvelės pavaldalo tvarsčių morfologija tiriama aukštos skiriamosios gebos skenuojančiu elektroniniu mikroskopu (SEM) *S-3400N* (Hitachi, Japonija) (žr. 2.7 pav.). Tvarsčių paviršiaus tolygumas stebimas vaizdą padidinus 2000 kartų.

## 2.11. Furje transformacijos infraraudonųjų spindulių spektroskopija

Furje transformacijos infraraudonųjų spindulių (FT-IR) visiško vidinio atspindžio spektrai užrašyti spektrometru *Perkin Elmer Frontier* (Perkin Elmer, JAV).



2.8 pav. Spektrometras<sup>23</sup>



2.9 pav. Spektrofotometras<sup>24</sup>

Medžiaga patalpinama ant deimantinio kristalo plokštelės, prispaudžiama ir bangų srities intervale nuo  $4000\text{ cm}^{-1}$  iki  $650\text{ cm}^{-1}$  užrašomas spektras (skenavimų skaičius – 5, skiriamoji geba – 4) (žr. 2.8 pav).

## 2.12. Imobilizuotų aktyvių junginių atpalaidavimo iš tvarsčių tyrimai

Aktyvių junginių atpalaidavimo iš tvarsčių tyrimams *in vitro* atlikti pasirenkama Franco difuzinė celė. Tyrimo metu celė užpildoma PBS tirpalu, o jos išorinis apvalkalas užpildomas  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  temperatūros distiliuotu vandeniu, kuris tiekiamas silikoninėmis žarnelėmis iš termostatuojamos vonelės *Dr.Lange LTG013* (Dr. Bruno Lange GmbH, Vokietija). Atvira celės dalis uždengiama membrana ant kurios patalpinamas polimerinis tvarstis. Po 1, 2, 3, 4, 5, 6 ir 24 val. imami mėginiai ir tiriama spektrofotometriškai. Tyrimams naudojami ne mažiau 2 tos pačios grupės mėginiai. Rezultatuose pateikiamas matavimų aritmetinis vidurkis.

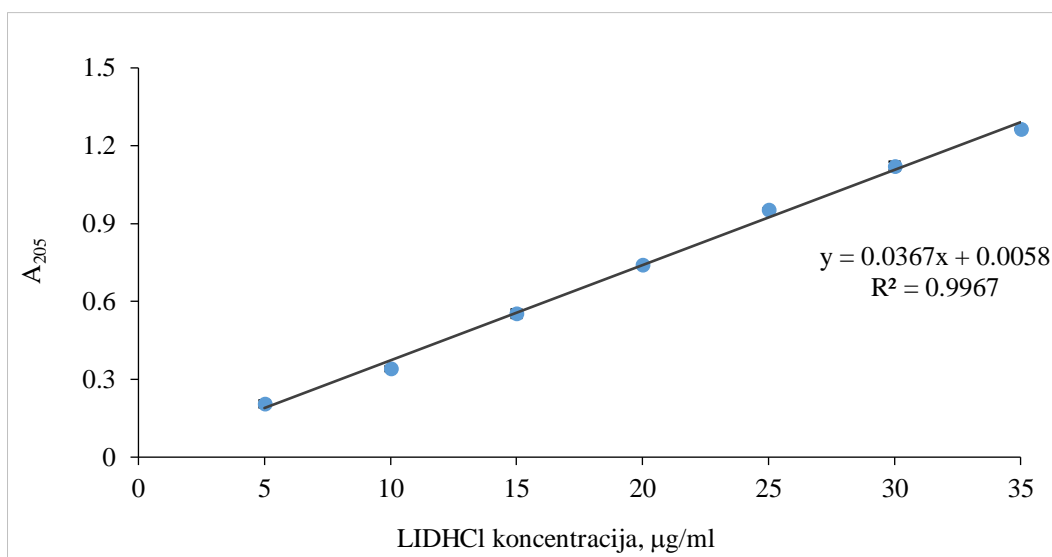
### 2.12.1. Lidokaino hidrochlorido atpalaidavimo tyrimas

Paruošiamas pradinis  $100\text{ }\mu\text{g/ml}$  LIDHCL tirpalas, kuris toliau naudojamas skirtingos koncentracijos ( $5, 10, 15, 20, 25, 30, 35\text{ }\mu\text{g/ml}$ ) tirpalų ruošimui, siekiant sudaryti gradavimo grafiką. Tirpalų šviesos

<sup>23</sup>Perkin Elmer Frontier. [Žiūrėta 2020-10-27]. Prieiga per: [https://www.byk.com/fileadmin/byk/support/instruments/manuals/color/250020858\\_E\\_1105.pdf](https://www.byk.com/fileadmin/byk/support/instruments/manuals/color/250020858_E_1105.pdf)

<sup>24</sup>Cary 50 UV-Vis. [Žiūrėta 2021-04-02]. Prieiga per: <https://www.agilent.com/cs/library/brochures/Cary%2050%20UV-Vis-brochure.pdf>

sugertis matuojama spektrofotometru *Cary 50 UV-Vis* (Varian Inc., JAV)(žr. 2.9 pav), esant 205 nm bangos ilgiui.

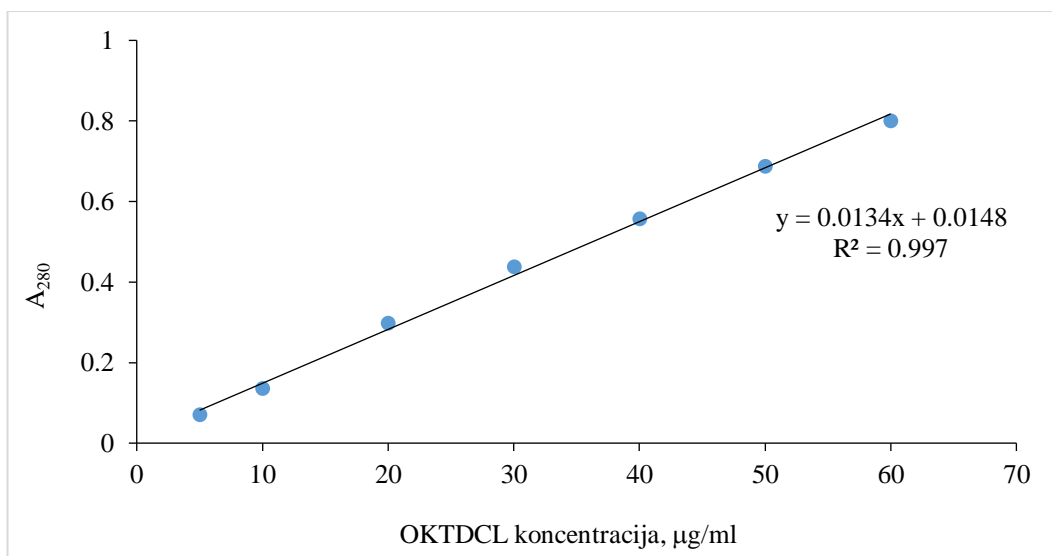


**2.10 pav.** LIDHCl gradavimo grafikas

Skaičiavimams naudojama tiesinė regresijos lygtis (žr. 2.10 pav.).

### 2.12.2. Oktenidino dihidrochlorido atpalaidavimo tyrimas

Paruošiamas pradinis 100 µg/ml OKDHCL tirpalas, kuris toliau naudojamas skirtingos koncentracijos (5, 10, 20, 30, 40, 60 µg/ml) tirpalų ruošimui, siekiant sudaryti gradavimo grafiką. Tirpalų šviesos sugertis matuojama spektrofotometru *Cary 50 UV-Vis* (Varian Inc., JAV), esant 208 nm bangos ilgiui.



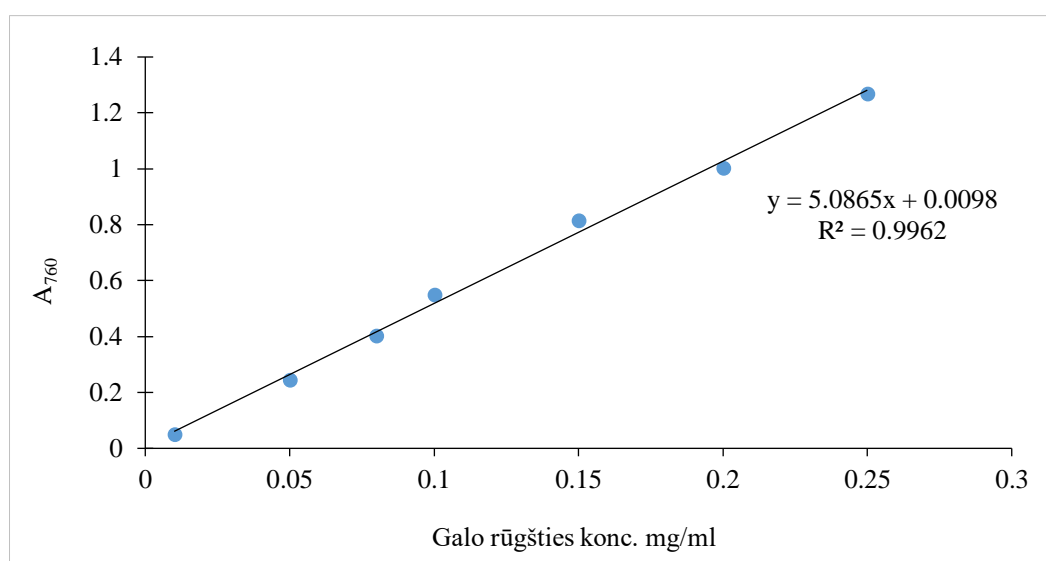
**2.11 pav.** OKTDCL gradavimo grafikas

Skaičiavimams naudojama tiesinė regresijos lygtis (žr. 2.11 pav.).

### 2.13. Fenolinių junginių kiekio nustatymas

Fenoliniams junginiams tirti paruošiami galo rūgšties tirpalai. Galo rūgšties koncentracija 0,01–0,4 mg/ml. Taip pat darbo metu pasiruošiamas 7,5 % natrio karbonato tirpalas. *Folin-Ciocalteu* reagentas praskiedžiamas dešimt kartų. Tyrimui paimama 0,17 ml tiriamojo mėginio, 0,85 ml pasiruošto *Folin-Ciocalteu* tirpalo ir 0,68 ml pasiruošto 7,5 % natrio karbonato tirpalo. Mišinys sumaišomas ir 1 val. laikomas tamsoje. Identiškai pasiruošiamas ir palyginamasis tirpalas, tik vietoje galo rūgšties įpilamas distiliuotas vanduo.

Spektrofotometru *Cary 50 UV-Vis* (Varian Inc., JAV) matuojama tirpalų šviesos sugertis esant 760 nm bangos ilgiui. Pagal gautus rezultatus sudaromas gradavimo grafikas, kuris vaizduoja šviesos sugerties  $A$  priklausomybę nuo galo rūgšties koncentracijos  $c$ :  $A=f(c)$ .



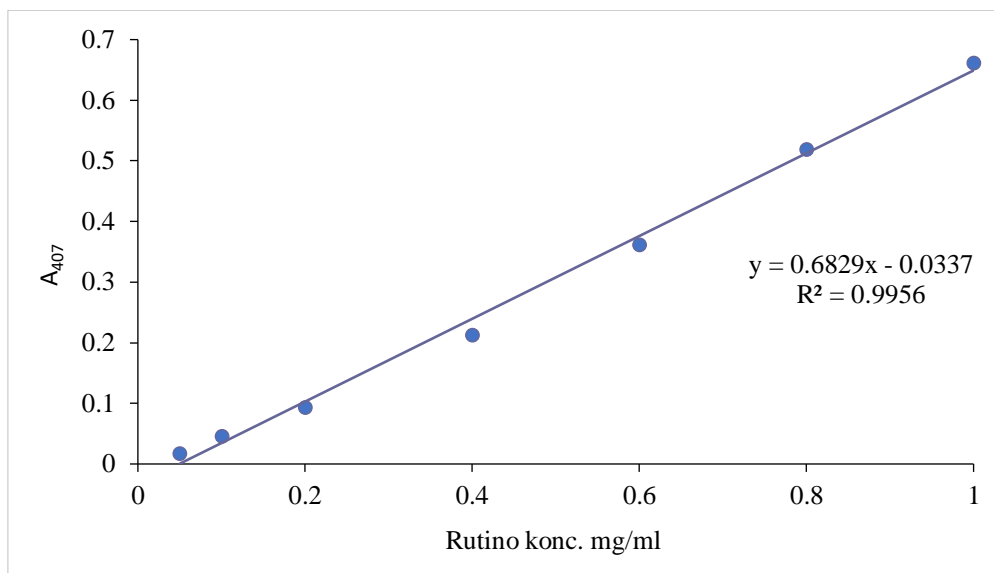
2.12 pav. Galo rūgšties gradavimo grafikas

Skaičiavimams naudojama tiesinė regresijos lygtis (žr. 2.12 pav.).

### 2.14. Flavonoidų kiekio nustatymas

Paruošiami rutino tirpalai, kurių koncentracija 0,05–1 mg/ml. Taip pat pasiruošiamas pradinis reagentas, kurį sudaro 30 ml 96,3 % etilo alkoholio, 1,5 ml 33 % acto rūgšties, 6 ml 5 % heksametilentetramino, 9 ml 10 % aliuminio chlorido heksahidrato ir 30 ml distiliuoto vandens. Pasiruoštas reagentas laikomas šaldytuve. Tyrimo metu paimama 1,920 ml paruošto pradinio reagento ir 0,08 ml tiriamojo mėginio. Mišinys sumaišomas ir paliekamas 30 minučių 6 °C temperatūroje tamsoje. Palyginamasis tirpalas ruošiamas identišškai, bet vietoje rutino įpilama 70 % etilo alkoholio.

Spektrofotometru *Cary 50 UV-Vis* (Varian Inc., JAV) matuojama tirpalų šviesos sugertis esant 407 nm bangos ilgiui. Pagal gautus rezultatus sudaromas gradavimo grafikas, kuris vaizduoja šviesos sugerties  $A$  priklausomybę nuo rutino koncentracijos  $c$ :  $A=f(c)$ .



**2.13 pav.** Rutino gradavimo grafikas

Skaičiavimams naudojama tiesinė regresijos lygtis (žr. 2.13 pav.).

### 2.15. Antibakterinių savybių tyrimas

Polimerinių tvarsčių antibakterinių savybių tyrimas atliekamas *Petri* lėkštelėse. Pasiruošiamos keturios *Petri* lėkštelės su agaru terpe (Thermo Fisher, JAV), ant kurių užsėjamos *Escherichia coli* (DH5α štamo) bakterijos. Kiekvieno tipo plėvelės ( $n=3$ ) išspaudžiamos panaudojant 7 mm skersmens biopsijos kirtiklį. Kontroliniam bandymui naudojamas filtrinis popierius (analogiškai 7 mm skersmens mėginiai). Teigiama kontrolė – filtro popierėlis su 2 μg/ml ampicilinu (Thermo Fisher, JAV), neigiama kontrolė –popierėlis. Bakterijos auginamos inkubatoriuje 37 °C temperatūroje 24 valandas. Po paros antibakterinis poveikis vertinamas pagal susiformavusias skaidrias inžibicines zonas aplik mėginius. Rezultatuose pateikiamos nuotraukos ir išmatuotų inžibicinių zonų plotai.

### 2.16. Statistinė duomenų analizė

Darbo metu siekiant tikslesnių duomenų, rezultatai pateikiami apskaičiuavus aritmetinį vidurkį  $A$  pagal 2 formulę:

$$A = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n a_i \quad (2)$$

čia:  $n$  – reikšmių skaičius,  $a$  – nario reikšmė,  $i$  – aibės duotasis narys.

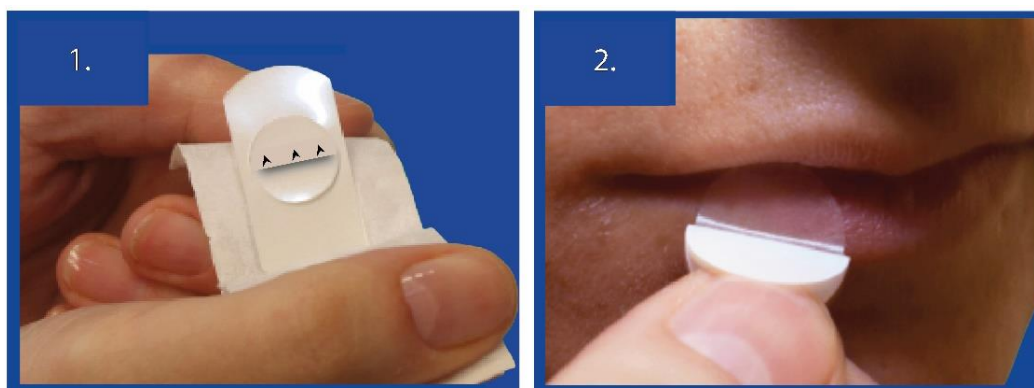
Standartinis nuokrypis  $SN$  apskaičiuojamas pagal 3 formulę:

$$SN = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (a_i - A)^2} \quad (3)$$

### 3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

Šio projekto tikslas – sukurti bioaktyvius plėvelės pavidalo polimerinius tvarščius ir ištirti jų savybes.

Principinė tokių tvarščių sandara ir naudojimo instrukcija pateikta 3.1 pav.



3.1 pav. Polimerinio tvarščio sandaros schema ir naudojimo instrukcija

Tvarstį sudaro: apsauginis apvalkalas (įpakavimas), skaidri lipni polimerinė plėvelė su imobilizuotais aktyviais junginiais ir išorinis sluoksnis, dengiantis plėvelę iš abiejų pusių. Apsauginis apvalkalas bei išorinis sluoksnis užtikrina produkto sterilumą ir lipnumą.

Prieš plėvelės naudojimą švariai nuvalomi pažeisti audiniai (pvz., fiziologiniu tirpalu). Naudotojas tvarščio įpakavimą nuplėšia ir ištraukia plėvelės pavidalo polimerinį tvarstį, padengtą išoriniu sluoksniu (žr. 3.1 pav., 1 dalis). Viena ranka prilaikant už apatinio išorinio sluoksnio, o kita ranka atsargiai patraukiant už trikampiu pažymėtos viršutinio sluoksnio dalies, pašalinamas apatinis išorinis sluoksnis. Atvira polimerinio tvarščio dalis yra klijuojama ant žaizdos. Kai viena tvarščio dalis tvirtai prilimpa, pirštais atsargiai traukiant žemyn pašalinamas visas tvarstį dengiantis viršutinis sluoksnis (žr. 3.1 pav., 2 dalis) ir pažeista vieta pilnai uždengiama polimeriniu tvarščiu.

#### 3.1. Plėvelės pavidalo polimerinių tvarščių kompozicijų sudarymas

Projekto metu plėvelės pavidalo polimerinių tvarščių formavimui pasirinktas pektinas, HR, HEC ir D-pantetolis. Pektinas yra gamtinis hidrofilinis polimeras, netoksiškas ir gerai suderinamas su organizmo sistemomis [110]. HEC pasirinktas kaip plėvelę formuojantis komponentas. HR, priklausomai nuo molekulinės masės, pasižymi dvejopu poveikiu: HR<sub>M</sub> skatina žaizdos gijimą, tuo tarpu HR<sub>D</sub> užtikrina nuolatinį audinių drėkinimą, pasižymi priešuždegiminiu poveikiu. D-pantenolis (kitai – B<sub>5</sub> provitaminas), gerai drėkina audinius, skatina epidermio ląstelių dalijimąsi, pagreitina žaizdų gijimą [111].

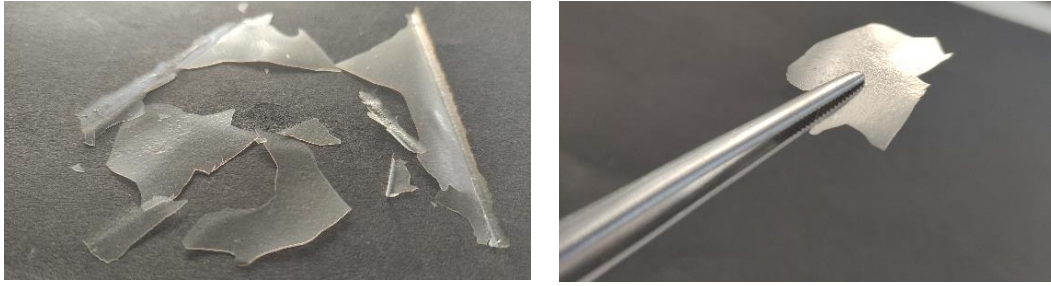
Polimeriniams tvarščiams formuoti sukurtos 18 įvairios sudėties tirpalų kompozicijos. Jos pateiktos 3.1 lentelėje.

**3.1 lentelė.** Pradinės tirpalų kompozicijos tvarsčiams formuoti

Tirpalo/ tvarsčio Nr.	Masės dalis, %						Vanduo
	HR <sub>D</sub>	HR <sub>M</sub>	D-pantenolis	Pektinas	HEC <sub>D</sub>	HEC <sub>M</sub>	
1	0,1	0,05	0,3	0,1	0,2	-	Iki 100
2	0,1	0,05	0,3	0,1	0,3	-	
3	0,1	0,05	0,3	0,1	0,4	-	
4	0,1	0,05	0,3	0,2	0,2	-	
5	0,1	0,05	0,3	0,2	0,3	-	
6	0,1	0,05	0,3	0,2	0,4	-	
7	0,1	0,05	0,3	0,3	0,2	-	
8	0,1	0,05	0,3	0,3	0,3	-	
9	0,1	0,05	0,3	0,3	0,4	-	
10	0,1	0,05	0,3	0,1	-	0,2	
11	0,1	0,05	0,3	0,1	-	0,3	
12	0,1	0,05	0,3	0,1	-	0,4	
13	0,1	0,05	0,3	0,2	-	0,2	
14	0,1	0,05	0,3	0,2	-	0,3	
15	0,1	0,05	0,3	0,2	-	0,4	
16	0,1	0,05	0,3	0,3	-	0,2	
17	0,1	0,05	0,3	0,3	-	0,3	
18	0,1	0,05	0,3	0,3	-	0,4	

Visų pradinių tirpalų sudėtyje buvo HR<sub>D</sub> (0,1 %), HR<sub>M</sub> (0,05 %), D-pantenolio (0,3 %) ir pektino (0,1–0,3 %). Tirpaluose Nr. 1–9 buvo pridėta HEC<sub>D</sub> (0,2–0,4 %), o tirpaluose Nr. 10–18 buvo pridėta HEC<sub>M</sub> (0,2–0,4 %).

Plėvelių pavidalo tvarsčių susiformavimas buvo vertinamas vizualiai. Pastebėta, kad visi tvarsčiai, kurių tirpalų sudėtyje buvo HEC<sub>M</sub>, susiformavo itin trapūs, lengvai lūžtantys ir nesugebantys išlaikyti formos (žr. 3.2 pav.). Visos plėvelės suiro bandant jas išimti iš formelių. Manoma, taip galėjo nutikti dėl per mažos tirpalų klampos. Mažesnės molekulinės masės HEC sudaro mažiau klampus tirpalus, lyginant su didesnės molekulinės masės HEC tirpalais. Mažesnė tirpalų klampa nulemia mažesnę drėgmės kiekį tvarsčiuose ir kietesnes bei trapesnes susiformavusias plėveles. Būtent dėl šios priežasties nuspręsta, kad HEC<sub>M</sub> yra netinkamas medžiaga tvarčiams formuoti ir tolesniems tyrimams nutarta iš karto atmesti tirpalų receptūras Nr. 10–18.

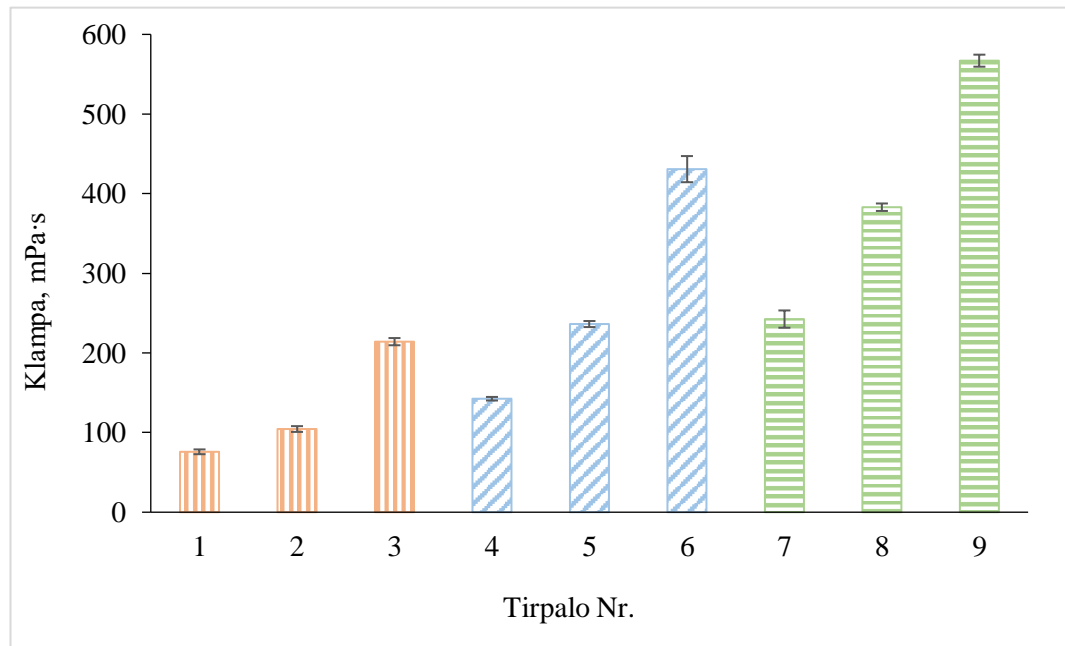


**3.2 pav.** Formos neišlaikantis polimerinis tvarstis Nr. 10 ir Nr. 13

Iš tirpalų Nr. 1–9, kurių sudėtyje buvo skirtingos koncentracijos HEC<sub>D</sub>, susiformavo ploni, elastiški ir skaidrūs plėvelių pavidalo tvarščiai. Siekiant išrinkti geriausiai tinkančias tirpalų kompozicijas, buvo atlikti tirpalų ir tvarščių savybių tyrimai.

### 3.2. Pradinių tirpalų ir tvarščių charakterizavimas

Buvo atlikti plėvelės pavidalo tvarščius formuojančių tirpalų (Nr. 1–9) klamos matavimai. Rezultatai pateikti 3.3 pav.

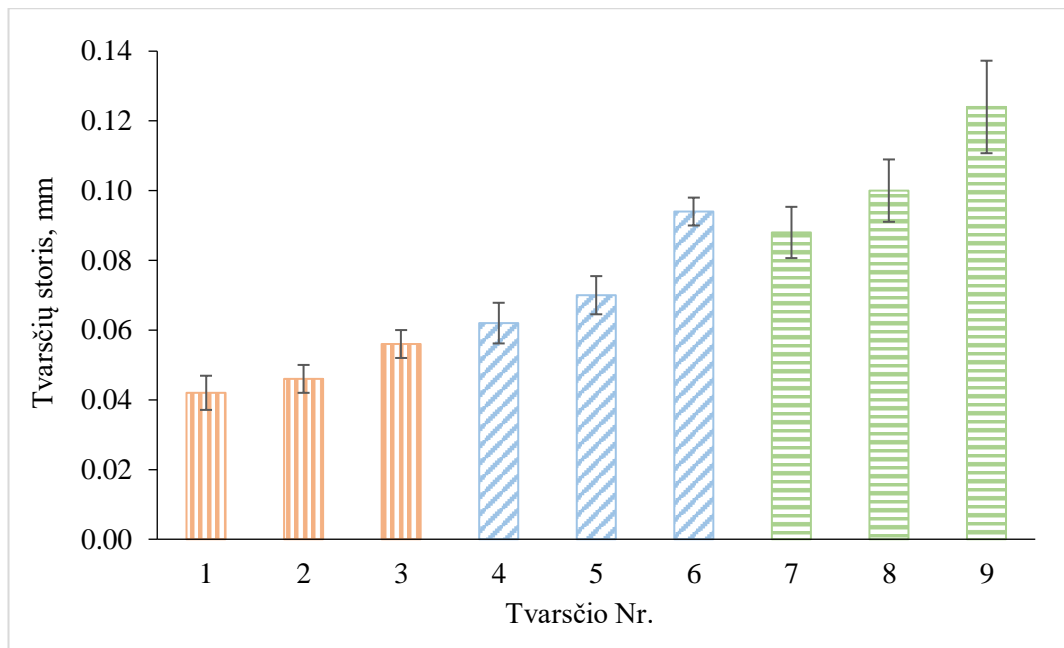


**3.3 pav.** Pradinių tirpalų klampa

Paveiksle pateiktus duomenis galima suskirstyti į tris grupes: tirpalų Nr. 1–3 klamos, tirpalų Nr. 4–6 klamos ir tirpalų Nr. 7–9 klamos. Tirpaluose, kurie pažymėti Nr. 1–3, pektino yra 0,1 %. Tirpaluose, kurie pažymėti Nr. 4–6, pektino yra 0,2 %, o paskutinės grupės tirpaluose pektino yra 0,3 %. Išmatuotų tirpalų klampa yra intervale nuo  $76 \pm 3$  mPa·s iki  $567 \pm 8$  mPa·s. Iš 3.3. pav. pateiktų duomenų matyti, kad tirpalų klampai įtakos turi pektino ir HEC koncentracija. Didėjant pektino ir HEC koncentracijai tirpalų klamos didėja.

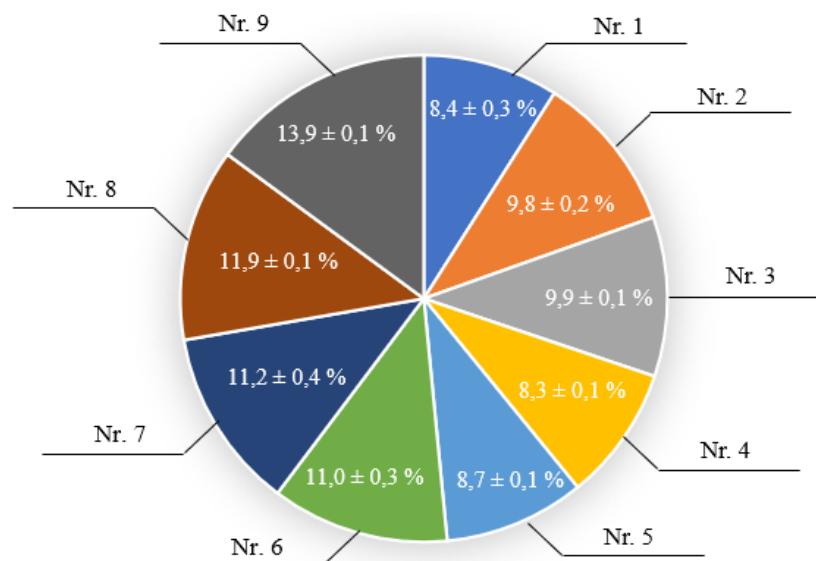
Lyginant susiformavusius tvarščius ir analizuojant jų savybes dėmesys kreipiamas į pagrindines tvarščių savybes. Polimerinis tvarstis turi būti sąlyginai plonas, skaidrus ir mechaniškai patvarus.

Išmatuotas tvarščių storis, rezultatai pateikti 3.4 pav.



**3.4 pav.** Plėvelės pavidalo tvarsčių storis

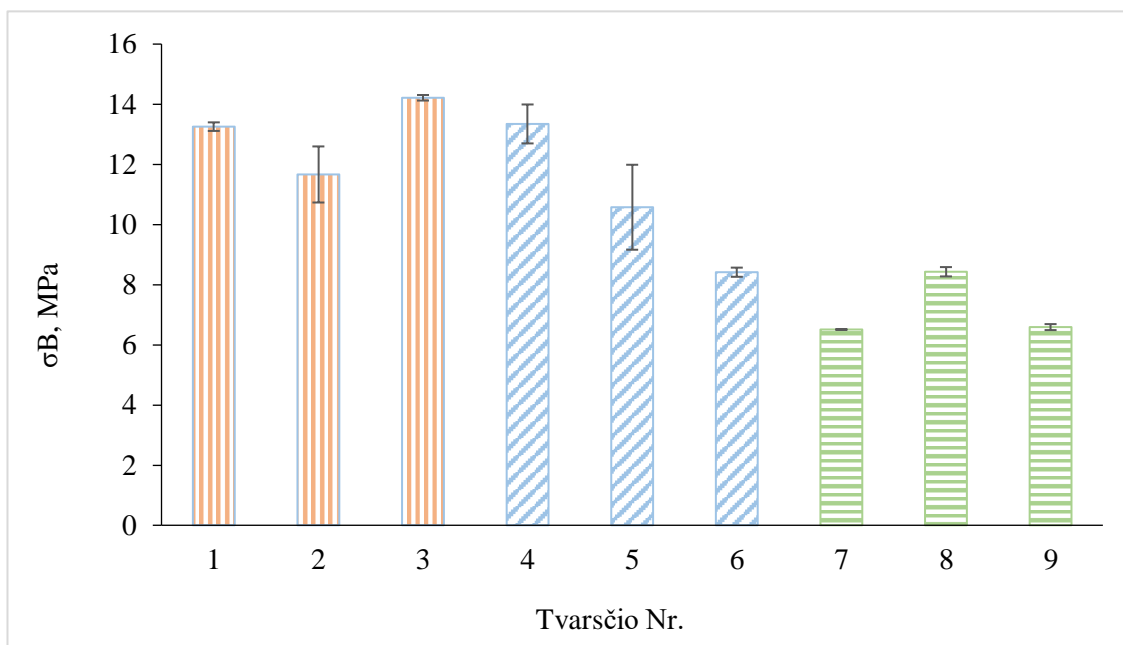
Skirtingas susiformavusių tvarsčių storis priklauso nuo juose esančio drėgmės kiekio. Nustatyto drėgmės kiekio tvarsčiuose rezultatai pateikti 3.5 pav.



**3.5 pav.** Tvarsčių, pažymėtų numeriais nuo 1 iki 9, drėgmės kiekis

Gautų tvarsčių storiui ir juose esančiam drėgmės kiekiui įtakos turi pradinių tirpalų klampa, kuri priklauso nuo tirpalų sudėties ir tolygiai didėja, didėjant HEC ir pektino koncentracijai (žr. 3.3 pav.). Klampai didėjant, susidaro daugiau vandenilinių ryšių tarp molekulių ir tvarčiai sugeba savyje išlaikyti didesnę drėgmės kiekį, o esant didesniai drėgmės kiekiui formuojasi storesni tvarsčiai. Tvarsčių, kurių sudėtyje yra 0,1 % pektino, storis siekia  $0,05 \text{ mm} \pm 0,01 \text{ mm}$ , o išmatuotas drėgmės kiekis yra  $9,4 \pm 0,4 \%$ . Tvarsčių, kurių sudėtyje yra 0,2 % pektino, išmatuotas storis yra  $0,07 \pm 0,01 \text{ mm}$ , o drėgmės kiekis siekia  $9,5 \pm 0,4 \%$ . Tvarsčių, kurių sudėtyje yra 0,3 % pektino, storis yra  $0,1 \pm 0,01 \text{ mm}$ , o drėgmės kiekis šiuose tvarsčiuose siekia  $12,3 \pm 0,6 \%$ .

Analizuojant polimerinius tvarsčius atkreipiamas dėmesys ir į jų mechanines savybes. Naudojimo metu tvarstis turi išlaikyti savo formą, turi būti lankstus ir tamprus, kad priglusdamas prie žaizdos nesuplyštų, galėtų lengvai prisitaikyti prie jos nelygumų bei judesių. Projekto metu buvo atliktas mėginių tempimo bandymas ir pasirinkta analizuoti svarbiausią parametą – tempiamąjį stiprį ( $\sigma_B$ ), kuris parodo tvarsčio gebėjimą priešintis jį veikiančiai jėgai. Rezultatai pateikti 3.6 pav.



3.6 pav. Tvarsčių  $\sigma_B$

Analizuojant pateiktus duomenis matyti, kad didėjant HEC ir pektino koncentracijai, didėja tvarsčių tamprusmas, nes jie mažiau priešinasi tempimo jėgai ir dėl tos priežasties  $\delta_B$  reikšmės yra mažiausios (didžiausiu tamprumu pasižymi tvarsčiai Nr. 6–9). Manoma, kad tvarsčių mechaninėms savybėms įtakos turi tiek tirpalų klampa, tiek ir tvarčiuose esantis drėgmės kiekis. Kuo tirpalų klampa ir drėgmės kiekis tvarsčiuose didesni, tuo tampresni yra plėvelių pavidalo polimeriniai tvarsčiai.

Išmatavus plėvelės pavidalo tvarsčių skaidrumą nustatyta, kad šviesos pralaidumas visų tvarsčių yra panašus. Jų šviesos pralaidumas yra intervale nuo  $92 \pm 1 \%$  iki  $94 \pm 1 \%$ . Galima daryti išvadą, kad visi tvarsčiai yra skaidrūs.

Tolesniam darbui nutarta pasirinkti tik geriausias tvarsčių tirpalų kompozicijas. Nuspręsta, kad tvarsčiai Nr. 1–3, kurių sudėtyje yra 0,1 % pektino, buvo per ploni ir per mažai elastingi, su jais sudėtinga dirbti, todėl jie atmetami. Tvarsčiuose Nr. 4 ir Nr. 5, kurių sudėtyje yra 0,2 % pektino, buvo per mažas drėgmės kiekis (nesiekė net 10 %) ir manoma, kad tai turėjo įtakos silpnesnėms mechaninėms savybėms – plėvelės itin lengvai trūko. Tvarsčiai Nr. 7 ir Nr. 9, kurių sudėtyje buvo 0,3 % pektino, taip pat buvo atmesti, nes susiformavo netolygiai, Nr. 9 buvo per storas. Taigi, tolimesniems tyrimams pasirinktos tvarsčių Nr. 6 ir Nr. 8 tirpalų kompozicijos. Naudojant minėtų tvarsčių tirpalus galima suformuoti sąlyginai panašaus storio, tvirtus, elastiškus, skaidrius tvarsčius.

### 3.3. Funkcionalizuotų plėvelių pavidalo tvarsčių kompozicijų sudarymas

Atrinkus optimaliomis savybėmis pasižyminčias tvarsčių kompozicijas (žr. 3.1 lentelę, Nr. 6 ir Nr. 8) nuspręsta jas papildyti polivinilpirolidonu (PVP) ir imobilizuoti aktyvius komponentus. Iš literatūros duomenų yra žinoma, kad PVP yra plačiai naudojamas farmacinėje pramonėje - kaip rišiklis tablečių

gamyboje ir kapsulių apvalkalų formavime. PVP taip pat pasižymi plėvelės formuojančiomis savybėmis ir padidina plėvelių elastingumą [112]. Pradines kompozicijas papildžius PVP, jos toliau tekste žymimos T1 ir T2.

Iš aktyvių junginių pasirinkta imobilizuoti tris skirtingas medžiagas. Pirmos grupės mėginiuose imobilizuotas LIDHCL, nes aktyviai blokuoja skausmo signalo plitimą. Antros grupės mėginiuose pasirinkta imobilizuoti OKDHCL, kuris pasižymi stipriu antibakteriniu veiksmingumu, o esant mažoms koncentracijoms dar pasižymi antigrybeliniu ir antivirusiniu poveikiu. Į trečios grupės mėginius imobilizuotas SDE, kuris pasižymi antivirusiniu, antioksidaciniu ir priešuždegiminiu poveikiu. Tikslios mėginių kompozicijos pateiktos 3.2 lentelėje.

**3.2 lentelė.** Funkcionalizuotų tirpalų kompozicijos tvarsčiams formuoti

Tirpalo pavadinimas	Masės dalis, %									
	HR <sub>D</sub>	HR <sub>M</sub>	D-pantenolis	Pektinas	HEC <sub>b</sub>	PVP	LIDHCL	OKDHCL	SDE 20%	Vanduo
<b>T1 (kontrolė)</b>	0,1	0,05	0,3	0,2	0,2	0,2	-	-	-	Iki 100
<b>T1<sub>LIDHCL</sub></b>	0,1	0,05	0,3	0,2	0,2	0,2	0,5	-	-	
<b>T1<sub>OKDHCL</sub></b>	0,1	0,05	0,3	0,2	0,2	0,2	-	0,025	-	
<b>T1<sub>SDE</sub></b>	0,1	0,05	0,3	0,2	0,2	0,2	-	-	0,1	
<b>T2 (kontrolė)</b>	0,1	0,05	0,3	0,3	0,3	0,2	-	-	-	
<b>T2<sub>LIDHCL</sub></b>	0,1	0,05	0,3	0,3	0,3	0,2	0,5	-	-	
<b>T2<sub>OKDHCL</sub></b>	0,1	0,05	0,3	0,3	0,3	0,2	-	0,025	-	
<b>T2<sub>SDE</sub></b>	0,1	0,05	0,3	0,3	0,3	0,2	-	-	0,1	

Nustatyta, kad kompozicijose, skirtose tvarsčiams gauti, turi būti 0,2–0,3 % HEC, 0,2–0,3 % pektino, 0,05–0,1 % HR, 0,3 % D-pantenolio, 0,2 % PVP, 0,025–0,5 % aktyvių komponentų ir vandens iki 100 %.

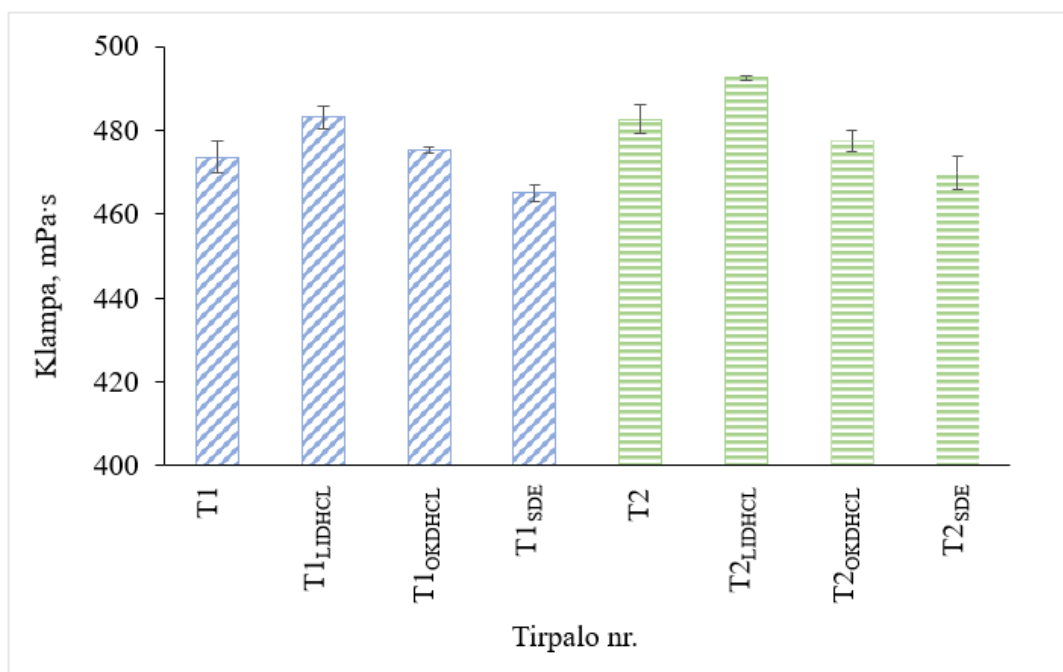
Pagal pasirinktas aktyvių junginių koncentracijas apskaičiuota, kad susiformavusiuose polimeriniuose tvarsčiuose T1<sub>LIDHCL</sub> ir T2<sub>LIDHCL</sub> turi būti 3 mg/cm<sup>2</sup> LIDHCL, o tvarsčiuose T1<sub>OKDHCL</sub> ir T2<sub>OKDHCL</sub> turi būti 0,15 mg/cm<sup>2</sup> OKDHCL. Projekto metu taip pat buvo apskaičiuota, koks kiekis fenolinių junginių ir flavonoidų yra tvarsčiuose, kurių sudėtyje imobilizuotas SDE. Pagal galo rūgšties ekvivalentą apskaičiuotas bendras fenolinių junginių kiekis ir nustatyta, kad 1 cm<sup>2</sup> tvarsčių T1<sub>SDE</sub> ir T2<sub>SDE</sub> yra 4,53 ± 0,1 mg fenolinių junginių. Pagal rutino ekvivalentą apskaičiuotas bendras flavonoidų kiekis ir nustatyta, kad 1 cm<sup>2</sup> tvarsčių T1<sub>SDE</sub> ir T2<sub>SDE</sub> yra 1,57 ± 0,3 mg flavonoidų.

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, žaizdų gijimas vyksta greičiau, kai terpės pH yra intervale 5,5–7,0 [113]. Silpnai rūgštinėje terpėje fibroblastai aktyviau dauginasi ir žaizdos gijimo procesas stimuliuojamas greičiau<sup>25</sup>. Remiantis šiais literatūros duomenimis tirpalų pH buvo pakoreguotas su

<sup>25</sup> Prieiga per internetą:

<https://www.smith-nephew.com/belgique/produits-old/cadesorb-/cadesorb--simple-science/the-relationship-between-ph-and-wound-healing/> [Žiūrėta 2021-04-05]

natrio citrato dehidratu iki pH=5,8. Paruoštų tirpalų klampos buvo išmatuotos rotaciniu viskozimetru, gauti rezultatai pateikiami 3.7 pav.



3.7 pav. Išmatuotų tirpalų klampa

3.7 pav. pateiktus duomenis galima suskirstyti į dvi grupes: tirpalus, kurių kompozicijose yra 0,2 % pektino ir HEC (T1) ir tirpalus, kurių kompozicijose yra 0,3 % pektino ir HEC (T2). Iš pateiktų duomenų matyti, kad didėjant polimerų koncentracijai kompozicijose, didėja tirpalų klampa. Dėl tos priežasties tirpalai, kurių sudėtyje yra 0,3 % polimerų yra klampesni už tirpalus, kurių sudėtyje yra 0,2 % polimerų [114].

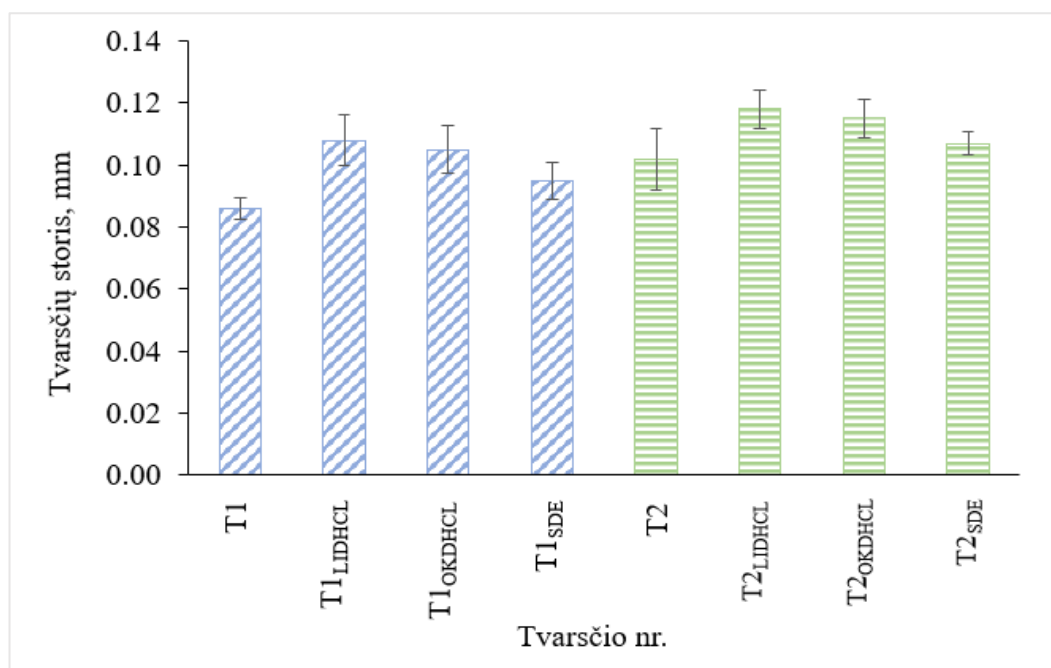
Analizuojant duomenis pastebėta, kad tirpalų klampa mažėja, mažėjant aktyvių junginių koncentracijai. T1<sub>LIDHCL</sub> ir T2<sub>LIDHCL</sub> kompozicijose buvo 0,5 % LIDHCL. Šių tirpalų klampa buvo didžiausia (intervale nuo  $492 \pm 1$  mPa·s iki  $483 \pm 3$  mPa·s). Tirpaluose T1<sub>OKDHCL</sub> ir T2<sub>OKDHCL</sub>, kuriuose buvo 0,025 % OKDHCL, tirpalų klampa buvo intervale nuo  $475 \pm 1$  mPa·s iki  $477 \pm 3$  mPa·s. Mažiausia išmatuota klampa buvo tirpalų T1<sub>SDE</sub> ir T2<sub>SDE</sub>, kurių sudėtyje buvo 0,02 % SDE (intervale nuo  $470 \pm 4$  mPa·s iki  $465 \pm 2$  mPa·s).

Pagal kompozicijas (žr. 3.2 lentelę) suformuoti bioaktyvūs plėvelės pavidalo tvarsčiai, kurių žymėjimas atitinka tirpalų pavadinimus.

### 3.4. Funkcionalizuotų plėvelės pavidalo tvarsčių gavimas ir savybių tyrimas

Ankstesniuose skyriuose minėta, kad siekiant sukurti idealų polimerinį tvarstį, labai svarbu atkreipti dėmesį į pagrindines tvarsčių savybes. Plėvelės pavidalo tvarstis turi būti plonas ir elastiškas, kad nesutrūktų ir žaizdos gijimo metu lengvai prisitaikytų prie paviršiaus nelygumų. Tvarstis turi būti skaidrus, kad būtų galima stebėti žaizdą ir sekti jos gijimo etapus. Taip pat polimerinis tvarstis turi suteikti tinkamą terpę audinių regeneracijai. Sudėtyje esantys aktyvūs junginiai turi būti netoksiški, biosuderinami, pasižymėti antimikrobinu poveikiu ir skatinti žaizdų gijimą [115].

Darbo metu buvo išmatuotas susiformavusių polimerinių tvarsčių storis. Rezultatai pateikti 3.8 pav.



**3.8 pav.** Funkcionalizuotų tvarščių storis

Iš pateiktų rezultatų matyti, kad pagamintų tvarščių storis tarpusavyje kito nežymiai (intervale nuo  $0,09 \pm 0,01$  mm iki  $0,12 \pm 0,01$  mm) ir atitiko tą pačią priklausomybę, kaip ir išmatuota tirpalų klampa (žr. 3.7 pav.). Didėjant polimerų koncentracijai, didėjo tirpalų klampa, todėl polimeriniai tvarščiai susiformavo storesni.

Komercinių tvarščių storis stipriai kinta ir priklauso nuo žaizdos tipo. Gilių ir pūlingų žaizdų gydymui rekomenduojama rinktis „Medifoam® N”<sup>26</sup> (Genewel Co., Pietų Korėja) tvarstį, kurio storis siekia 5 mm ir kuris užtikrina maksimalią žaizdos išskiriamo eksudato absorbciją [116]. Skaidrių „Tegaderm™”<sup>27</sup> (3M, JAV) ir „Hydrofilm®”<sup>28</sup> (Hartmann Group, Vokietija) plėvelių pavidalo tvarščių storis sieki 1,5 mm. Šie tvarščiai lengvai prilimpa prie odos ir apsaugo atvirą žaizdą nuo galimo mikroorganizmų patekimo. „Tegaderm™” tvarščiai taip pat gali būti naudojami intraveniniams kateteriams fiksuoti. „Mepore®” tvarščio<sup>29</sup> (Mölnlycke Health Care, Švedija) storis siekia 2 mm, jis skirtas mažai eksuduojančioms žaizdoms perrišti (chirurginėms žaizdoms, įpjovimams, nubrozdinimams).

Paviršutiniams odos pažeidimams gydyti rekomenduojama rinktis plonesnius tvarščius. „Smart Polymeric”<sup>30</sup> (Starmed, JAV) plėvelės storis siekia 0,12 mm ir ji skirta įvairiems odos uždegimams mažinti – nuo aknės spuogelių iki lūpų pūslelinės. „DermaPlast® EFFECT” pleistro<sup>31</sup> (Hartmann Group, Vokietija), skirto gydyti lūpų pūslelinę, storis šiek tiek mažesnis ir siekia 0,1 mm. Tuo tarpu „COMPEED®” lūpų pūslelinę gydantis pleistras<sup>32</sup> (HRA Phama, Didžioji Britanija) yra tik 0,015 mm storio. Visi šie komerciniai tvarščiai turi daug privalumų, tačiau susiduriama su pagrindiniu

<sup>26</sup>Medifoam® N. [Žiūrėta 2021-05-08]. Prieiga per: [http://www.genewel.com/en/product\\_info/medical.php](http://www.genewel.com/en/product_info/medical.php)

<sup>27</sup>Tegaderm™. [Žiūrėta 2021-04-10]. Prieiga per: <https://multimedia.3m.com/mws/media/1282910/tegaderm-and-tegaderm-hp-transparent-dressings.pdf>

<sup>28</sup>Hydrofilm®. [Žiūrėta 2021-04-10]. Prieiga per: <https://www.hartmann.info/de-de/>

<sup>29</sup>Mepore®. [Žiūrėta 2021-04-10]. Prieiga per: <https://www.molnlycke.lt/produktai-sprendimai/mepore-film-and-pad/>

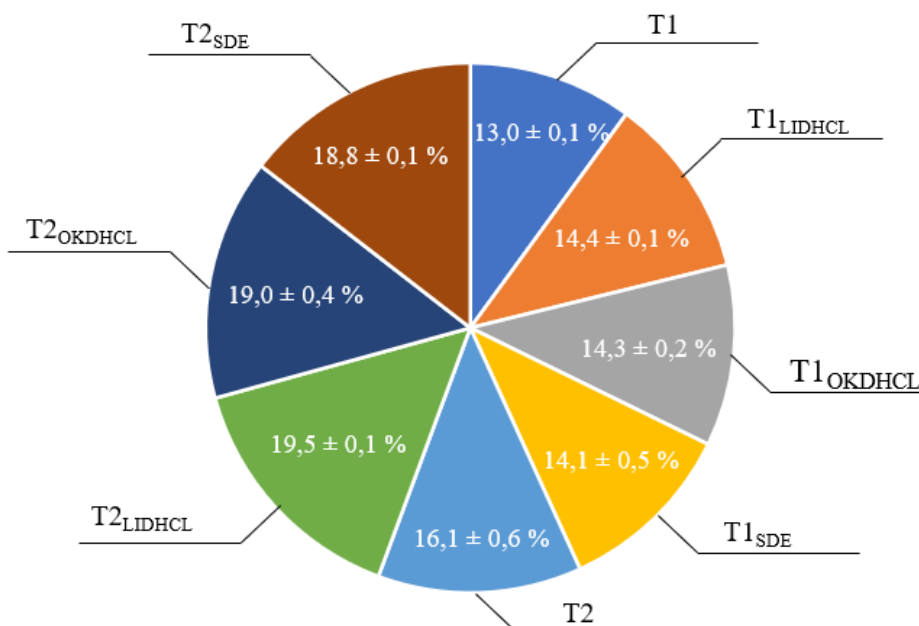
<sup>30</sup>Smart Polymeric. [Žiūrėta 2021-04-10]. Prieiga per: <https://www.smartmed.us/>

<sup>31</sup>DermaPlast® EFFECT. [Žiūrėta 2021-05-08]. Prieiga per: <https://www.hartmann.info/de-de/produkte>

<sup>32</sup>COMPEED®. [Žiūrėta 2021-04-10]. Prieiga per: <https://www.compeed.lt>

trūkumu – tvarsčius po tam tikro laiko reikia pakeisti ir tuo metu galima dar labiau pažeisti gyjančius audinius. Dėl tos priežasties šiame projekte pasirinkta kurti plonus ir pilnai absorbuojančius polimerinius tvarsčius, kurie pilnai uždengia pažeistus audinius, mažina uždegimą ir skatina žaizdų gijimą.

Projekto metu buvo išmatuotas suformuotų tvarsčių drėgmės kiekis (žr. 34 pav.).

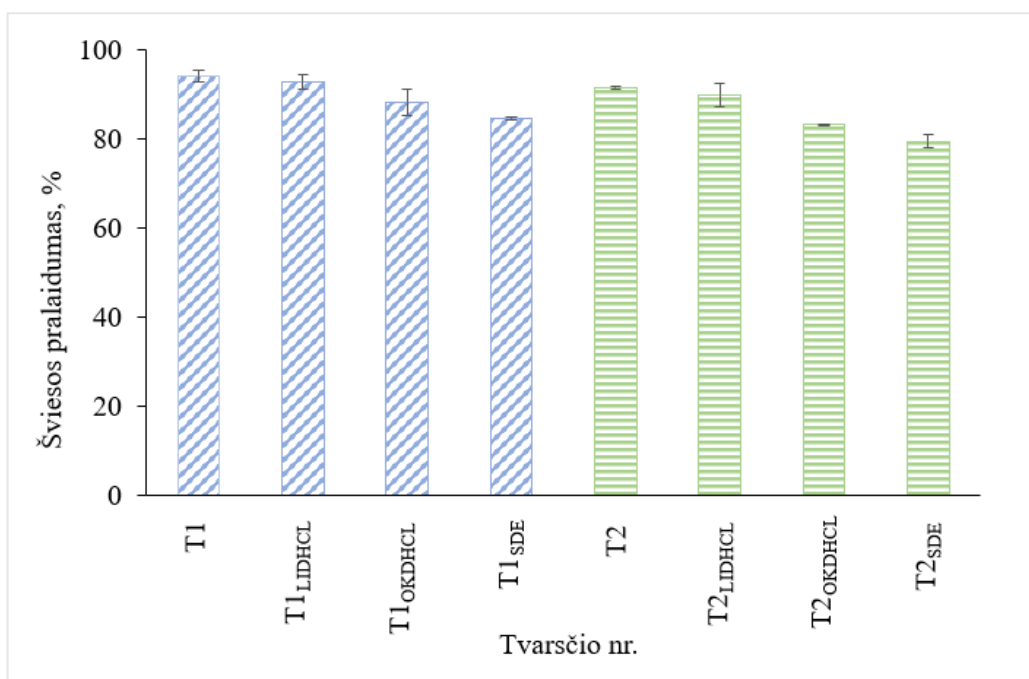


**3.9 pav.** Funkcionalizuotuose tvarsčiuose esantis drėgmės kiekis

Iš pateiktų duomenų matyti, kad drėgmės kiekis tolygiai didėjo. Didėjimas aiškinamas ta pačia priklausomybe: didėjant pektino ir HEC koncentracijai kompozicijose nuo 0,2 % iki 0,3 %, didėja tirpalų klampa, nes susiformuoja didesnis vandenilinių ryšių kiekis. Didesnis ryšių kiekis nulemia tai, kad tvarsčiai sugeba savyje išlaikyti didesnę vandens kiekį ir patys tvarsčiai dėl to susiformuoja storesni. Todėl tirpalai, kurių sudėtyje yra 0,3 % pektino ir HEC (T1) buvo klampiausi (žr. 3.7 pav.), susiformavę tvarsčiai buvo storiausi (žr. 3.8 pav.) ir juose buvo nustatytas didžiausias drėgmės kiekis intervale nuo 16,1 ± 0,6 % iki 19,5 ± 0,1 %.

Drėgmės kiekis yra labai svarbus gyjant žaizdoms. Žaizdos be drėkinimo džiūsta, formuojasi šašai, gali išsivystyti nekrozė. Šašų susidarymas slopina ląstelių gebėjimą migruoti į žaizdos centrą ir gijimas lėtėja. Tuo tarpu drėgna žaizdos aplinka skatina kolageno sintezę, citokinų ir chemokinų veikimą, pagreitina ląstelių augimo procesą ir skatina tiek ūminių, tiek lėtinių žaizdų gijimą [117]. Atkreipiamas dėmesys, kad drėgmės perteklius gali sukelti audinio patinimą, pabrinkimą ir pakenkti gijimo procesui, nes drėgna aplinka tampa palankia terpe mikroorganizmų dauginimuisi. Todėl šiuo atveju svarbu išlaikyti teisingą balansą.

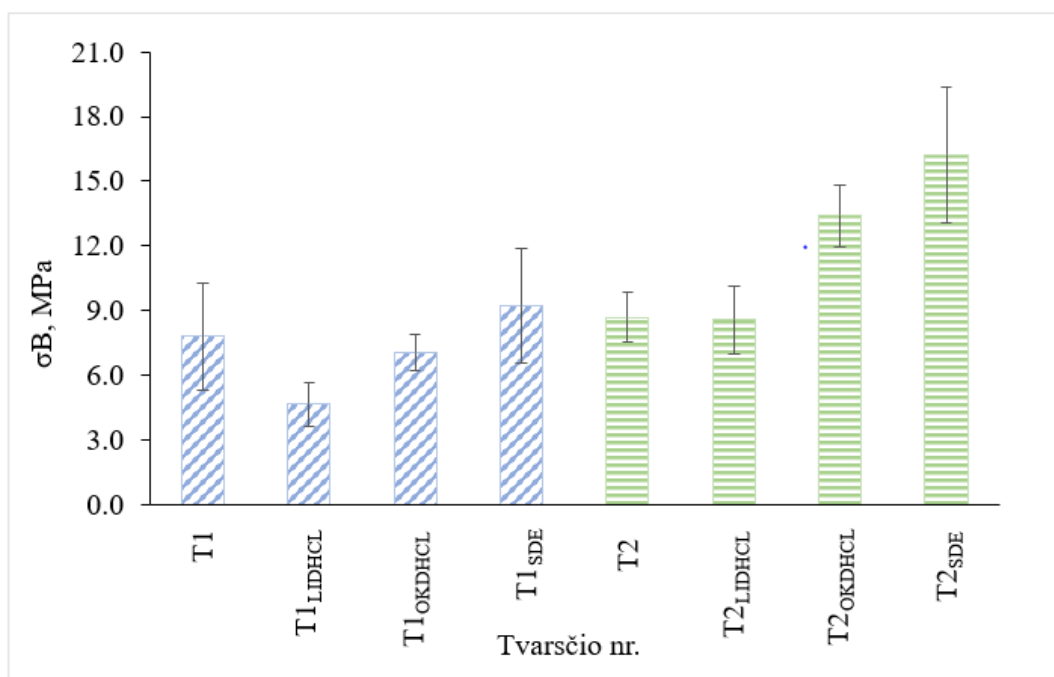
Skaidrumas yra dar viena svarbi tvarsčių savybė. Suformuotas polimerinis tvarstis turi būti skaidrus, kad būtų galima stebėti žaizdą ir įsitikinti, kad žaizda nepūliuoja, nekraujuoja, nesusidaro šašas. Tam tikslui darbo metu buvo išmatuotas tvarsčių šviesos pralaidumas. Rezultatai pateikiami 3.10 pav.



**3.10 pav.** Funkcionalizuotų tvarsčių šviesos pralaidumas

Iš gautų rezultatų matyti, kad visi suformuoti polimeriniai tvarsčiai buvo skaidrūs ir jų pralaidumas šviesai buvo intervale nuo  $79 \pm 2 \%$  iki  $94 \pm 1 \%$ . Tvarsčiai, kurių sudėtyje buvo 0,2 % pektino (T1), pasižymėjo didesniu skaidrumu nei tie tvarsčiai, kurių sudėtyje buvo 0,3 % pektino (T2). Tarpusavyje lyginant bioaktyvius tvarsčius pastebėta, kad tvarsčių T1<sub>LIDHCL</sub> ir T2<sub>LIDHCL</sub> šviesos pralaidumas buvo panašus į kontrolę ir buvo intervale nuo  $90 \pm 3 \%$  iki  $93 \pm 2 \%$ . Tvarsčiai T1<sub>OKDHCL</sub> ir T2<sub>OKDHCL</sub> buvo pilkesni ir mažiau pralaidūs, šviesos pralaidumas buvo intervale nuo  $83 \pm 1 \%$  iki  $88 \pm 2 \%$ . Manoma, OKDHCL galėjo sudaryti kompleksą su HR, kuris ir nulėmė pakitusią tvarsčio spalvą. Tvarsčiai T1<sub>SDE</sub> ir T2<sub>SDE</sub> buvo gelsvi, mažiausiai skaidrūs ir jų pralaidumas buvo intervale nuo  $80 \pm 2 \%$  iki  $84 \pm 1 \%$ .

Polimerinis tvarstis turi būti tamprus ir elastiškas, kad tempimo metu nesutrūktų ir prisitaikytų prie paviršiaus nelygumų. Dėl to projekto metu ištirtos tvarsčių mechaninės savybės, didžiausią dėmesį skiriant tempiamajam stipriui. Matavimų rezultatai pateikiami 3.11 pav.

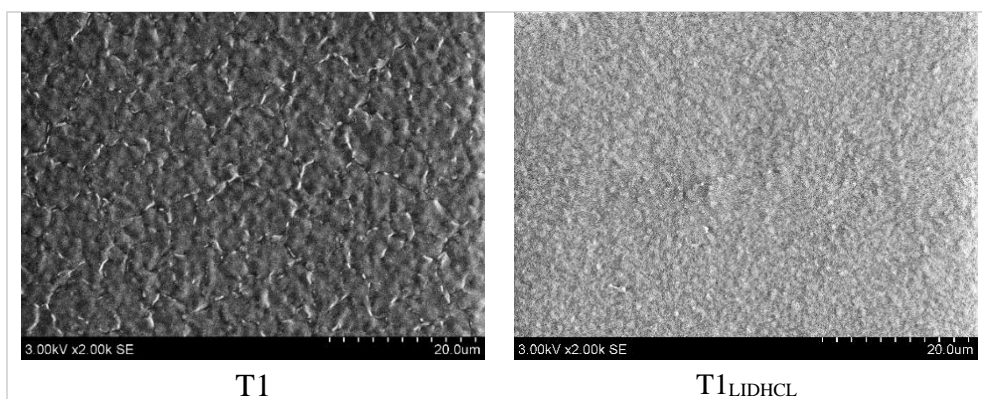


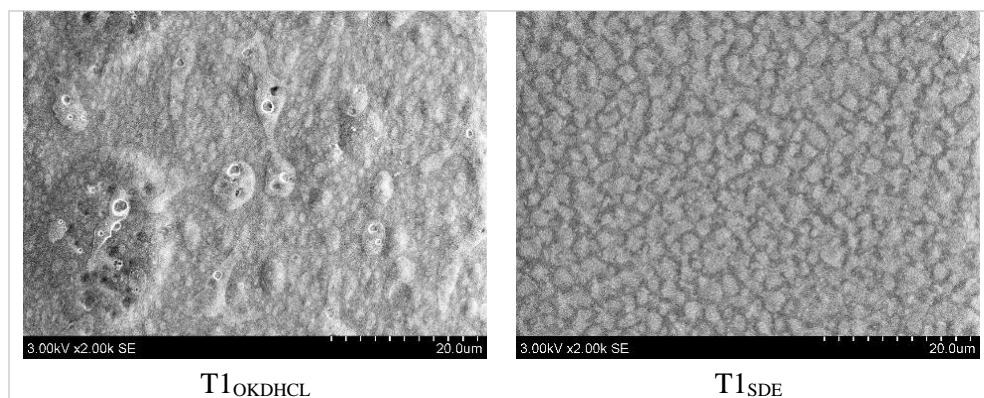
**3.11 pav.** Bioaktyvių tvarsčių  $\sigma_B$

Iš gautų rezultatų matyti, kad tvarsčiai, kurių sudėtyje buvo 0,2 % polimerų (T1), buvo elastiškesni ir mažiau priešinosi tempimo jėgai, todėl jų  $\sigma_B$  reikšmės buvo mažesnės: intervale nuo  $4,7 \pm 1$  MPa iki  $9,2 \pm 2,6$  MPa. Tvarsčiai, kurių sudėtyje buvo 0,3 % polimerų (T2), nors ir pasižymėjo didesniu drėgmės kiekiu ir didesne pradinių tirpalų klampa, tačiau susiformavo storesni ir kietesni. Bandymo metu pastebėtos prastesnės mechaninės tvarsčių savybės - tvarsčiai greitai trūko ir jų  $\sigma_B$  reikšmės buvo intervale nuo  $8,6 \pm 1,6$  MPa iki  $16,2 \pm 3,1$  MPa. Manoma, kad mažą tvarsčių tamprumą nulėmė galimai susiformavę kompleksai.

Atlikus pagrindinius funkcionalizuotų tvarsčių charakterizavimo tyrimus nutarta tolesniam projektui pasirinkti tik geriausiai tinkančias tvarsčių kompozicijas. Palyginus visus rezultatus nuspręsta, kad tvarsčiai, kurių sudėtyje yra 0,3 % polimerų (T2), pasižymi blogesnėmis savybėmis - yra per stori, per kieti ir mažiau elastiški, blogiau praleidžia šviesą. Dėl tos priežasties juos atmesti ir projektą tęsti su tais tvarsčiais, kurių sudėtyje buvo 0,2 % polimerų (T1).

Siekiant įvertinti suformuotų tvarsčių morfologiją, buvo atlikta SEM analizė. Pasirinktus 2000 kartų didinimą mėginių SEM nuotraukos pateiktos 3.12 pav.



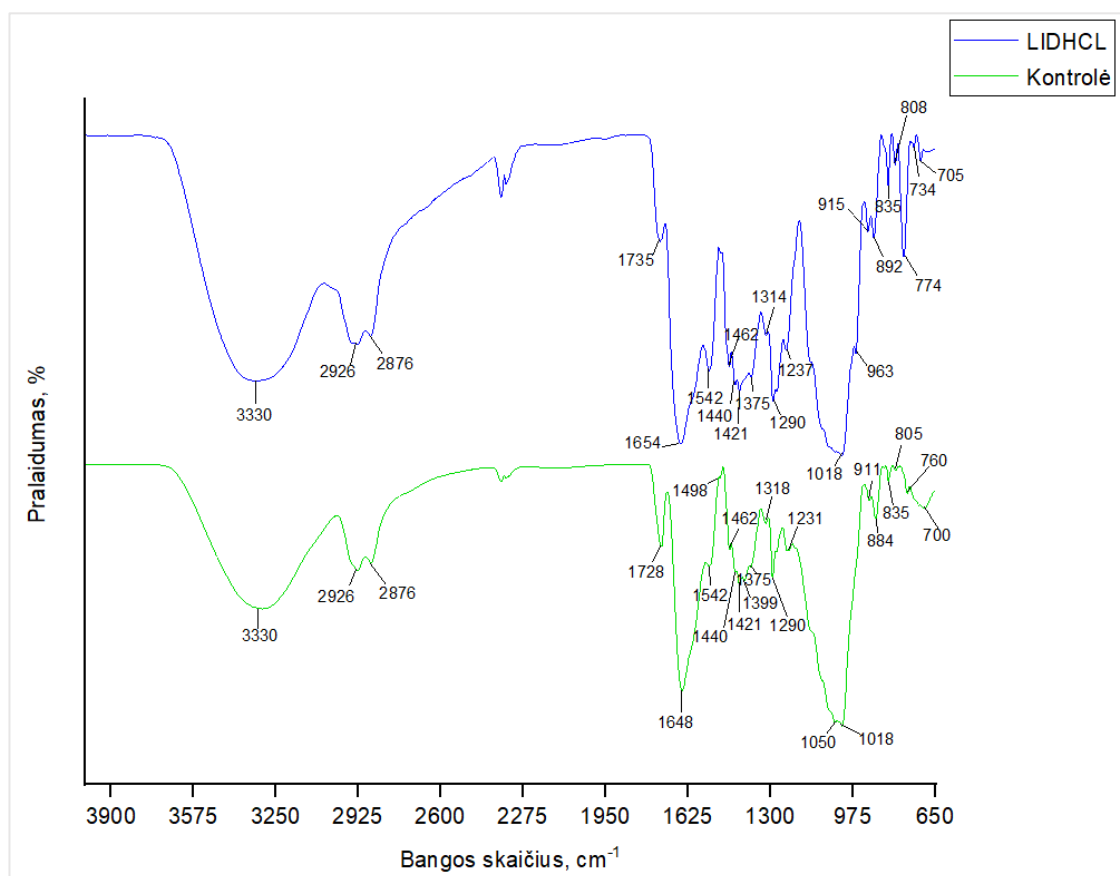


**3.12 pav.** Bioaktyvių tvarsčių paviršiaus morfologija, didinimas 2000 kartų

Iš gautų rezultatų matyti, kad formuojant polimerinius tvarsčius liejimo būdu gaunamas tolygus paviršius. Išskiriamas tvarstis T1OKDHCL, kurio paviršiuje, lyginant su kontrole, susidarę nelygumai, manoma, yra susiję dėl galimai sudaryto kompleksu su HR karboksigrupėmis.

### 3.5. Tvarsčių spektrinė analizė

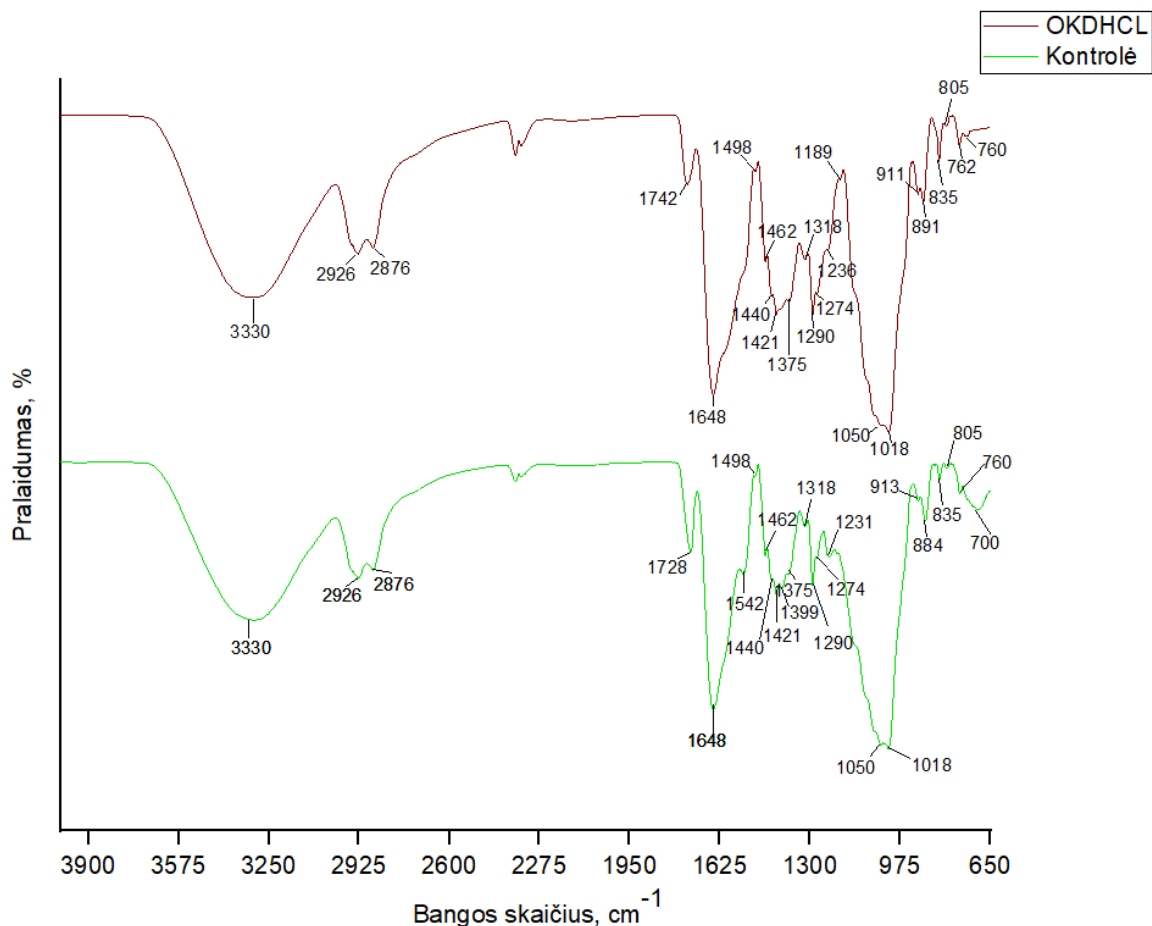
Tolesni tyrimai tęsimi tik su pasirinktais tvarsčiais. Užrašyti plėvelės pavidalo tvarsčių FT-IR spektrai pateikti 3.13–3.15 pav.



**3.13 pav.** FT-IR spektrai: kontrolės ir T1LIDHCL

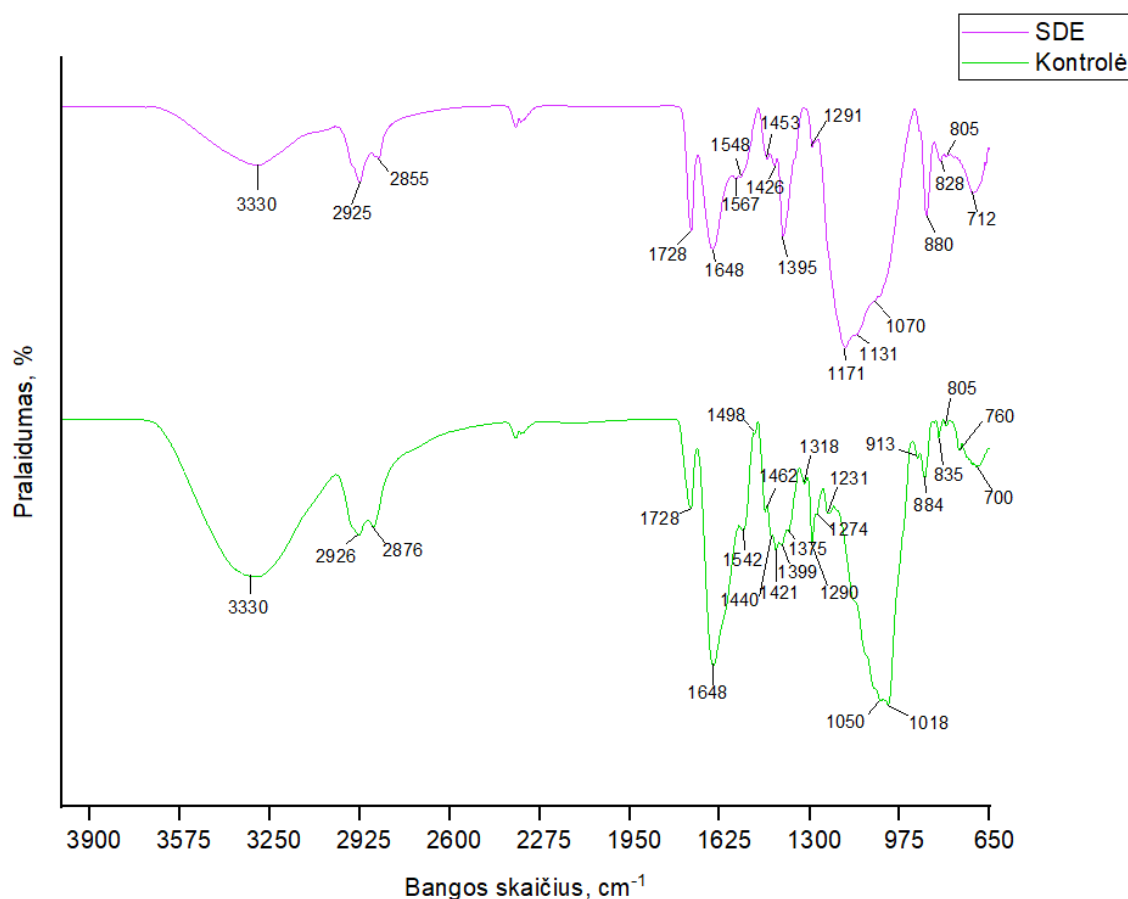
Abiejuose FT-IR spektruose, pateiktuose 3.13 pav., matyti didelio intensyvumo juosta intervale 3600–3100 cm<sup>-1</sup>, kuri priskiriama valentiniams O-H ryšio virpesiams. Šioje srityje taip pat yra fiksuojami ir azoto grupei būdingi N-H ryšio virpesiai, kurie persidengia su O-H ryšio virpesiais.

Smailės ties  $2926\text{ cm}^{-1}$  ir  $2876\text{ cm}^{-1}$  priskiriamos C-H ryšio virpesiams. Smailės, esančios intervale  $1750\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$ , spektro dalyje matomos dėl karbonilo grupės (C=O) buvimo. Smailės ties  $1735\text{ cm}^{-1}$  ir  $1728\text{ cm}^{-1}$  priskiriamos karboksigrūpei. Smailės ties  $1648\text{ cm}^{-1}$  ir  $1654\text{ cm}^{-1}$  priskiriamos N-H ryšio virpesiams. Dalyje tarp  $1400\text{--}1200\text{ cm}^{-1}$  išsidėstę C-H deformaciniai virpesiai. Absorbcijos smailės ties  $1050\text{ cm}^{-1}$ ,  $1018\text{ cm}^{-1}$  atsiranda dėl valentinių C-O ir C-C virpesių [118–121].



**3.14 pav.** FT-IR spektrai: kontrolės ir T1<sub>OKDHCL</sub>

FT-IR spektruose, pateiktuose 3.14 pav., matyti smailės, kurios jau buvo aptartos. Iš literatūros duomenų [122] yra žinoma, kad OKDHCL būdingos šios smailės:  $3377\text{ cm}^{-1}$  (N-H),  $1648\text{ cm}^{-1}$  (C=N),  $1220\text{ cm}^{-1}$  (C-N),  $722\text{ cm}^{-1}$  (C-Cl). Tvarsčių spektruose jos persidengia su minėtomis (žr. 38 pav.).

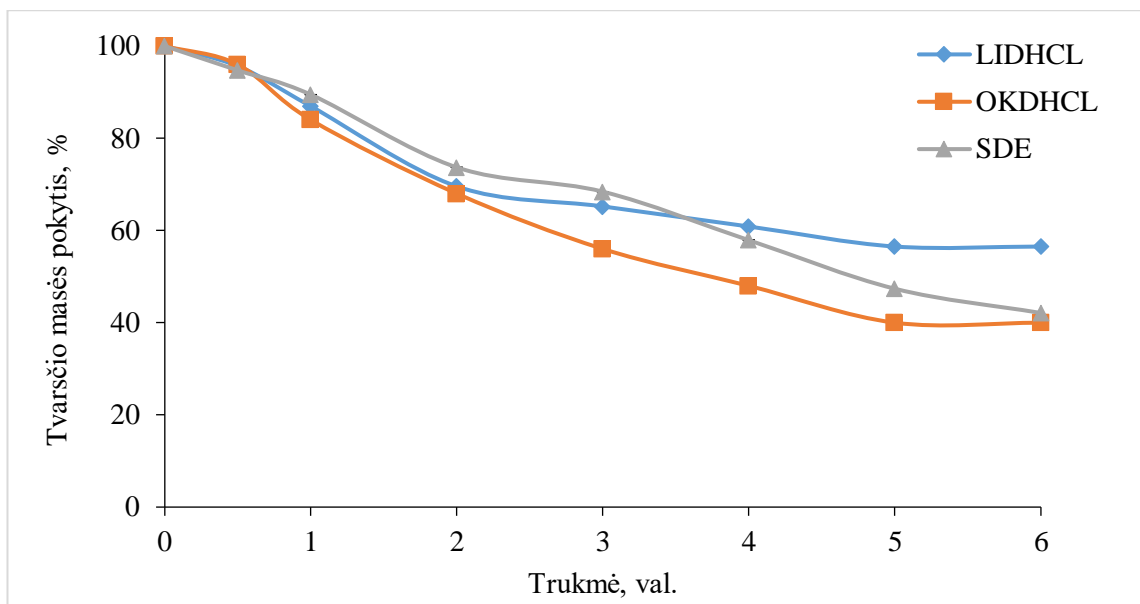


**3.15 pav.** FT-IR spektrai: kontrolės ir T1<sub>SDE</sub>

3.15 pav. pateiktuose FT-IR spektruose matyti smailės, kurios jau buvo aptartos. Iš literatūros duomenų yra žinoma, kad saldymedžio šaknų ekstrakto esantiems aktyviems junginiams yra priskiriamos šios FT-IR smailės: 3421 (O-H), 2937 (C-H), 1728 ir 1643 (C=O), 1170, 1031 ir 1058 (C-O ir C-C). Šios smailės spektruose galimai persidengia su HR, pektino ir HEC smailėmis [123–126].

### 3.6. Polimerinių tvarsčių stabilumo įvertinimas

Polimerinis plėvelės pavidalo tvarstis turi pilnai uždengti žaizdą, išsilaikyti maksimaliai ilgą laikotarpį ir apsaugoti pažeistus audinius nuo galimų infekcijų. Tvarsčio apsauginis poveikis priklausys nuo to, kokį kiekį eksudato išskirs žaizda ir kaip greitai tvarstis bus absorbuojamas. Dėl tos priežasties projekto metu buvo siekiama įvertinti, kiek laiko tvarstis, nuolat sąveikaudamas su fiziologiniu tirpalu, išliks stabilus. Tvarsčio mėginiai buvo mirkomi PBS tirpale skirtingą laikotarpį, džiovinami ir sveriami. Rezultatuose apskaičiuojamas tvastčių masės pokytis % per laiko vienetą. Rezultatai pateikiami 3.16 pav.



**3.16 pav.** Bioaktyvių tvarsčių masės pokytis

Iš 3.16 pav. pateiktų duomenų matyti, kad tvarsčio  $T_{LIDHCL}$  masė per pirmas 3 val. sumažėja apie 35 %, po 5 val. masės sumažėjimas siekia 56 % ir daugiau nebekinta. Tvarsčio  $T_{OKDHCL}$  per pirmas 3 val. sumažėja apie 45 %, po 5 val. masės sumažėjimas siekia 60 % ir daugiau nebekinta. Tvarsčio  $T_{SDE}$  masė per pirmas 3 val. sumažėjo 32 %, po 6 val. masės sumažėjimas siekia 58 % ir daugiau nebekinta.

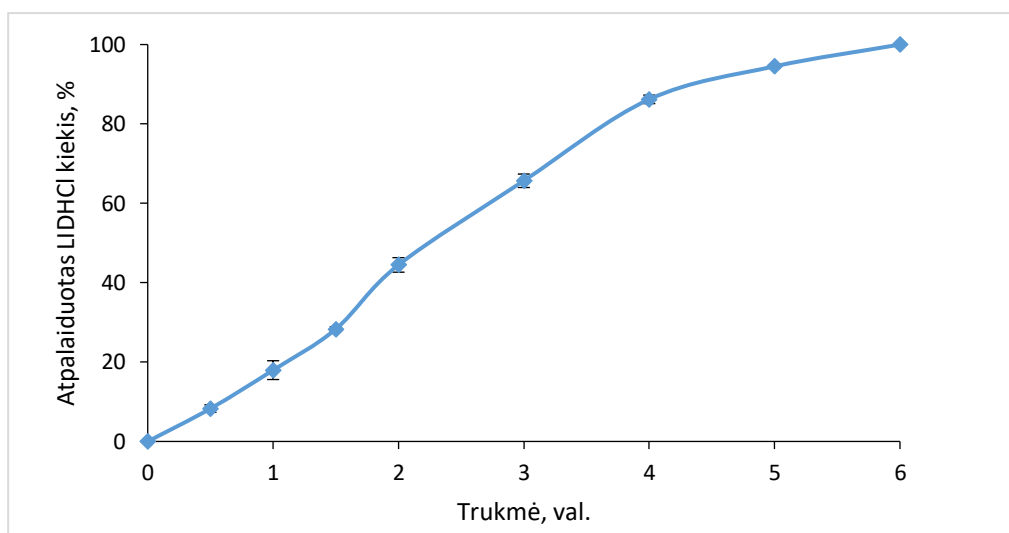
Manoma, kad jei toks polimerinis tvarstis būtų uždėtas ant tikros žaizdos, kuri išskirtų mažesnę skysčių kiekį nei buvo atliktas šis tyrimas, tvarstis lėčiau irtų ir lėčiau būtų sorbuojamas per audinius, dėl to apsauginis poveikis galėtų būti ilgesnis.

### 3.7. Imobilizuotų aktyvių junginių atpalaidavimo tyrimai

Imobilizuotų aktyvių junginių atpalaidavimas iš plėvelės pavidalo polimerinių tvarsčių atliktas modeline sistema pasirinkus Franco difuzinę celė. Tyrimo metu apskaičiuota, kiek % visų  $1 \text{ cm}^2$  tvarstyje esančių aktyvių junginių yra atpalaiduojama į fiziologinį tirpalą.

#### 3.7.1. Lidokaino hidrochlorido atpalaidavimas iš tvarsčių

Suformuotame plėvelės pavidalo tvarstyje LIDHCL koncentracija siekė  $3 \text{ mg/cm}^2$ . Tyrimo metu apskaičiuotas bendras atpalaiduoto LIDHCL kiekis iš tvarsčio. Rezultatai pateikti 3.17 pav.

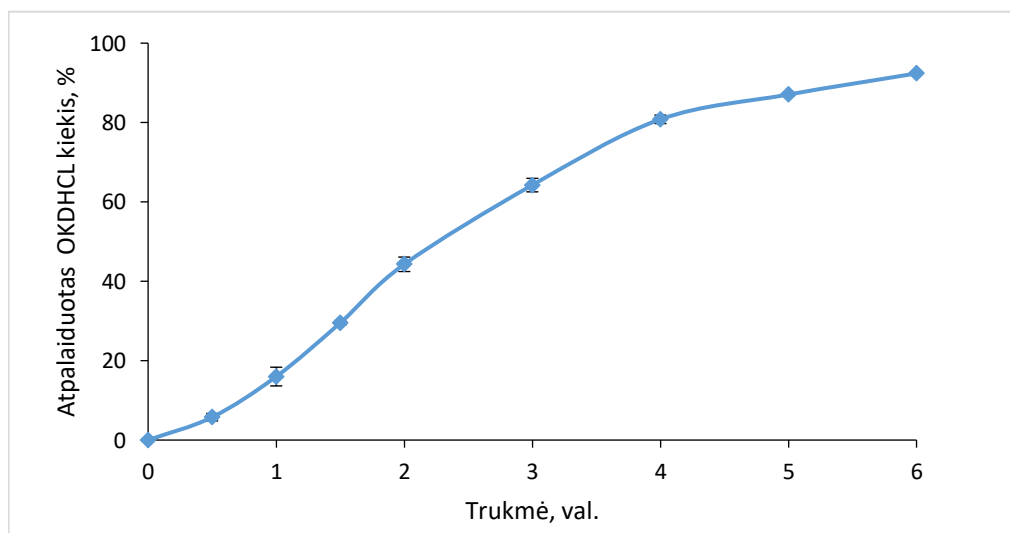


**3.17 pav.** LIDHCL atpalaidavimo iš polimerinio tvarsčio kinetika

Pagal 38 paveiksle pateiktą grafiką matyti, kad LIDHCL atpalaidavimas iš plėvelės pavidalo polimerinių tvarsčių vyko nuosekliai. Po 1 val. fiziologiniame tirpale atpalaiduoto LIDHCL kiekis siekė  $18 \pm 2$  %. Po 3 val. atpalaiduotas LIDHCL kiekis siekė jau  $66 \pm 2$  %. Visiškas LIDHCL atpalaidavimas iš tvarsčio pasiektas po 6 val.

### 3.7.2. Oktenidino dihidrochlorido atpalaidavimas iš tvarsčių

Suformuotame polimeriniame tvarstyje OKDHCL koncentracija siekė  $0,15 \text{ mg/cm}^2$ . Atlikto tyrimo metu apskaičiuotas bendras atspalaidavusio OKDHCL kiekis. Rezultatai pateikti 3.18 pav.



**3.18 pav.** OKDHCL atpalaidavimo iš tvarsčių kinetika

Po 1 val. OKDHCL iš polimerinių tvarsčių buvo atpalaiduota  $16 \pm 4$  %. Po 3 val. atpalaiduotas kiekis jau siekė  $64 \pm 4$  %, tačiau pilno atpalaidavimo pasiekti nepavyko. Po 6 val. bendrai iš plėvelės pavidalo polimerinio tvarsčio buvo atpalaiduota tik  $92 \pm 1$  %. Manoma, kad tai turėjo įtakos galimai susiformavęs kompleksas tarp OKDHCL ir HR. Po paros atliktas matavimas rezultatų nepakeitė.

Manoma, kad jei polimerinis tvarstis būtų uždėtas ant tikros žaizdos, kuri išskirtų mažesnę skysčių kiekį nei buvo panaudota modelinėje sistemoje, iš tvarščio lėčiau atsipalaiduotų aktyvūs junginiai ir poveikis būtų ilgesnis. Dėl tos priežasties būtina tolimesnius tyrimus ex vivo.

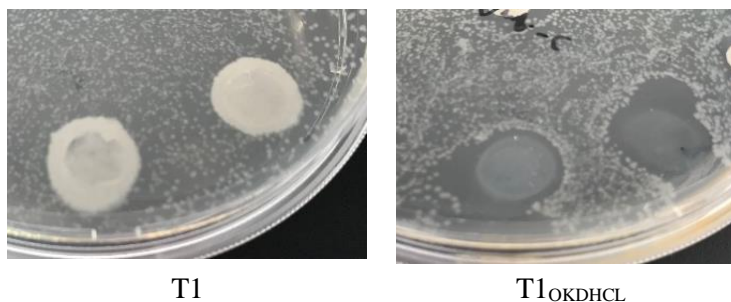
### 3.8. Funkcionalizuotų tvarščių antibakterinės savybės

Atvira žaizda yra palanki terpė daugintis mikroorganizmams: 36–37 °C kūno temperatūra ir besiskiriantis eksudatas užtikrina tinkamas sąlygas galimai infekcijai. Mokslininkai iš negiluminių žaizdų yra išskyrę 28 skirtingas mikrobu rūšis. Dažniausiai žaizdose yra aptinkamos *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ir *Proteus mirabilis* bakterijos [127]. Žaizdų gydymui renkantis polimerinius tvarščius, svarbu atkreipti dėmesį, kad tvarstis pasižymėtų antimikrobinu poveikiu. Darbo metu antibakterinių tvarščių aktyvumas buvo tiriamas prieš gramneigiamas (*Escherichia coli*) bakterijas. Tyrimo metu apskaičiuotų inhibicinių zonų rezultatai pateikiami 3.3 lentelėje.

3.3 lentelė. Polimerinių tvarščių antibakterinis aktyvumas

Tvarstis	Gramneigiamos bakterijos <i>Escherichia coli</i>
	Inhibicijos zona, mm
T1	-
T1 <sub>LIDHCL</sub>	-
T1 <sub>OKDHCL</sub>	14,1 ± 1,3
T1 <sub>SDE</sub>	3,2 ± 1,3

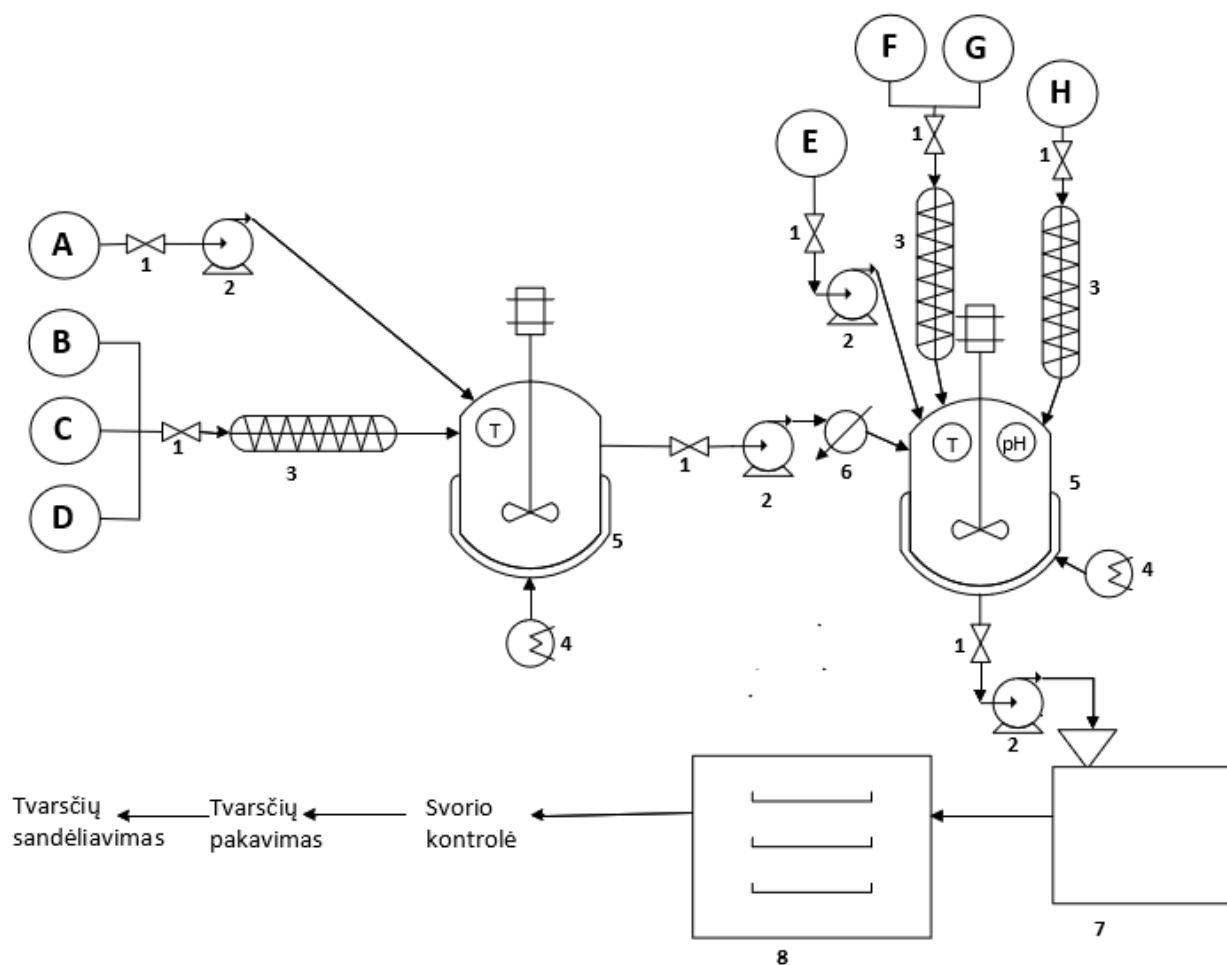
Susidariusių inhibicinių zonų nuotraukos pateiktos 3.19 pav.



3.19 pav. Tvarščių antibakterinio aktyvumo inhibicijos zonos

Iš pateiktų rezultatų matyti, kad stipriausiu antibakteriniu poveikiu pasižymėjo tvarstis Nr. T1OKDHCL, nes *Escherichia coli* jautrumas buvo didžiausias ir mėginio inhibicijos zona siekė net 14,1 ± 1,3 mm (žr. 37 pav.). Silpnesnėmis antibakterinėmis savybėmis pasižymėjo tvarstis Nr. T1SDE, inhibicijos zona siekė 3,2 ± 1,3 mm. Polimerinis tvarstis Nr. T1LIDHCL, kaip ir kontrolė Nr. T1, antibakteriniu poveikiu nepasižymėjo.

#### 4. Rekomendacijų dalis



4.1 pav. Polimerinių plėvelės pavidalo tvarsčių principinė gamybos schema.

4.1 lentelė. Medžiagų ir įrenginių sąrašas

Žymėjimas	Medžiaga/įrenginys
A	Distiliuoto vandens talpa
B	Hidroksietilceliuliozės talpa
C	Pektino talpa
D	Hialurono rūgšties talpa
E	D-pantenolio talpa
F	Polivinilpirolidono talpa
G	Aktyviųjų komponentų talpa: lidokaino hidrochlorido arba oktenidino dihydrochlorido arba saldymedžio šaknų ekstrakto 20 %
H	Natrio citrato talpa
pH	pH kontrolė
T	Temperatūrinė kontrolė
1	Sklandė
2	Išcentrinis siurblys

3	Sraigtinis transporteris
4	Kaitinimo elementas
5	Rezervuaras su maišykle
6	Šaldymo elementas
7	Dozatorius (į formeles)
8	Konvekcinė krosnelė

Į rezervuarą su maišykle (5) per sklendę (1) ir per išcentrinį siurblių (2) yra tiekiamas distiliuotas vanduo (A). Taip pat į maišyklę per sklendę (1) ir per sraigtinį transporterį (3) yra tiekami hidroksietilceliuliozė (B), pektinas (C) ir hialurono rūgštis (D). Kaitinimo elementas (4) palaiko mišinyje 60 °C temperatūrą. Mišinys maišomas tol, kol visos medžiagos pilnai ištirpsta. Tuomet mišinys per sklendę (1) ir per išcentrinį siurblių (2) yra tiekiamas į kitą rezervuarą su maišykle (5). Šiuo etapu mišinys yra atvėsinamas iki 40 °C temperatūros su šaldymo elementu (6). Į rezervuarą (5) per sklendę (1) ir per išcentrinį siurblių (2) patenka D-pantenolis (E), o polivinilpirolidonas (F) ir pasirinktas aktyvus komponentas (G) į rezervuarą yra tiekami per sklendę (1) ir per sraigtinį transporterį (3). Mišinys maišomas iki vienalytės masės. Viso proceso metu kaitinimo elementas palaiko mišinio temperatūrą 40 °C. Toliau atliekama pH kontrolė. Jei mišinio pH gaunasi per daug rūgštinis, per sklendę (1) ir per sraigtinį transporterį (3) iš talpos (H) patenka natrio citratas. Jis į maišyklę tiekiamas tol, kol mišinio pH tampa 5,8. Toliau visas mišinys per sklendę (1) ir per išcentrinį siurblių (2) patenka į dozatorių (7), kuriame yra išpilstomas į formeles. Formelės toliau talpinamos į konvekcinę krosnelę (4) ir džiovinamos 40 °C temperatūroje 48 val. Susiformavę plėvelių pavidalo tvarsčiai išimami iš formelių, pasveriami, supakuojami ir sandėliuojami.

## Išvados

1. Suformuoti polimeriniai plėvelių pavidalo tvarsčiai su lidokaino hidrochloridu, oktenidino dihidrochloridu ir saldymedžio šaknų ekstraktu. Nustatyta, kad tirpalo tvarsčiams gauti sudėtyje turi būti 0,05–0,1 % hialurono rūgšties, 0,2–0,3 % pektino, 0,2–0,3% hidroksietilceliuliozės, 0,2 % PVP, 0,3 % D-pantenolio, 0,025–0,5 % aktyvių komponentų ir vandens iki 100 %.
2. Nustatyta, kad suformuoti plėvelės pavidalo tvarsčiai su aktyviais junginiais yra pakankamai ploni ir skaidrūs, kad būtų galima sekti žaizdos gijimo etapus. Ištirta, kad tirpalų tvarsčiams formuoti klampa priklauso nuo tirpalų sudėties ir turi įtakos tvarsčių drėgmės kiekiui, jų storiui bei mechaninėms savybėms. Ištyrus tvarsčių stabilumą nustatyta, kad per pirmas 3 valandas tvarsčių masė sumažėja iki 45 %.
3. *In vitro* modelinėje sistemoje ištirtas tvarsčių aktyvių junginių atpalaidavimas. Nustatyta, kad visiškas lidokaino hidrochlorido atpalaidavimas iš tvarsčių pasiekiamas po 6 valandų. Maksimalus oktenidino dihidrochlorido atpalaidavimas nepasiekiamas, dėl sudaryto komplekso su hialurono rūgštimi.
4. Antibakterinis tvarsčių aktyvumas buvo tiriamas prieš gramneigiamas (*Escherichia coli*) bakterijas ir nustatyta, kad polimerinių tvarsčių su oktenidino dihidrochloridu inhibicinė zona šias bakterijas yra didžiausia ir siekia  $14,1 \pm 1,3$  mm.

## Literatūros sąrašas

1. DHIVYA, S., et al. Wound dressings – a review. *BioMedicine*. 2015. Vol. 5, no. 4, p. 9–22. ISSN 2211-8020.
2. RIVERA, A.E. and SPENCER, J.M. Clinical aspects of full-thickness wound healing. *Clinics in Dermatology*. 2007. Vol. 25, no. 1, p. 39–48. ISSN 0738-081X.
3. BIRANJE, S.S., et al. Hemostasis and anti-necrotic activity of wound-healing dressing containing chitosan nanoparticles. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019. Vol. 121, p. 936–946. ISSN 1879-0003.
4. BROUGHTON, G., 2nd et al. The Basic Science of Wound Healing. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006. Vol. 117, no. SUPPLEMENT, p. 12S–34S. ISSN 1529-4242.
5. HÄKKINEN, L., et al. Granulation tissue formation and remodeling. *Endodontic Topics*. 2011. Vol. 24, no. 1, p. 94–129. ISSN 1601-1538.
6. WANG, P.H., et al. Wound healing. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2018. Vol. 81, no. 2, p. 94–101. ISSN 1728-7731.
7. UPPAL, R., et al. Hyaluronic acid nanofiber wound dressing-production, characterization, and in vivo behavior. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2011. Vol. 97B, no. 1, p. 20–29. ISSN 1552-4981.
8. KENAWY, E., et al. Fabrication of biodegradable gelatin/chitosan/cinnamaldehyde crosslinked membranes for antibacterial wound dressing applications. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019. Vol. 139, p. 440–448. ISSN 1879-0003.
9. WELLER, C.D., et al. First-Line Interactive Wound Dressing Update: A Comprehensive Review of the Evidence. *Frontiers in Pharmacology*. 2020. Vol. 11. ISSN 1663-9812.
10. HUSSAIN, Z., et al. Recent Advances in Polymer-based Wound Dressings for the Treatment of Diabetic Foot Ulcer: An Overview of State-of-the-art. *Current Drug Targets*. 2018. Vol. 19, no. 5, p. 527–550. ISSN 1873-5592.
11. LIU, S., et al. Electrospun PLGA/collagen nanofibrous membrane as early-stage wound dressing. *Journal of Membrane Science*. 2010. Vol. 355, no. 1–2, p. 53–59. ISSN 0376-7388.
12. BIANCHERA, A., et al. The Place of Biomaterials in Wound Healing. *Wiley*, 2020: ISBN 9781-119433316.
13. KAMOUN, E.A., et al. A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings. *Journal of Advanced Research*. 2017. Vol. 8, no. 3, p. 217–233. ISSN 2090-1232.
14. PILEHVAR-SOLTANAHMADI, Y., et al. An Overview on Application of Natural Substances Incorporated with Electrospun Nanofibrous Scaffolds to Development of Innovative Wound Dressings. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 18, no. 5, p. 414–427. ISSN 1875-5607.
15. MEHRABANI, M.G., et al. Chitin/silk fibroin/TiO<sub>2</sub> bio-nanocomposite as a biocompatible wound dressing bandage with strong antimicrobial activity. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018. Vol. 116, p. 966–976. ISSN 0141-8130.

16. DARAGHMEH, N.H., et al. Chitin. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. Elsevier, 2011. Vol. 36, p. 35–102. ISSN 1871-5125.
17. KHAYROVA, A., et al. Obtaining chitin, chitosan and their melanin complexes from insects. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020. Vol. 167. p. 1319-1328 ISSN 1879-0003.
18. ISLAM, S., et al. Chitin and Chitosan: Structure, Properties and Applications in Biomedical Engineering. *Journal of Polymers and the Environment*. 2016. Vol. 25, no. 3, p. 854–866. ISSN 1572-8900.
19. VILAR JUNIOR, J.C., et al. Physicochemical and Antibacterial Properties of Chitosan Extracted from Waste Shrimp Shells. *International Journal of Microbiology*. 2016. Vol. 2016, p. 1–7. ISSN 1687-918X.
20. KONG, M, et. al. Antimicrobial properties of chitosan and mode of action: A state of the art review. *International Journal of Food Microbiology*. 2010. Vol. 144, no. 1, p. 51–63. ISSN 0168-1605.
21. GOY, R.C., et. al. A review of the antimicrobial activity of chitosan. *Polímeros*. 2009. Vol. 19, no. 3, p. 241–247. ISSN 1678-5169.
22. YILMAZ ATAY, H. Antibacterial Activity of Chitosan-Based Systems. *Functional Chitosan*. Springer Singapore, 2019. p. 457–489. ISBN: 978-981-15-0263-7
23. WANG, W., et. al. Chitosan Derivatives and Their Application in Biomedicine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, no. 2, p. 487. ISSN 1422-0067.
24. GÜLÇİN, İ., et. al. Radical scavenging and antioxidant activity of tannic acid. *Arabian Journal of Chemistry*. 2010. Vol. 3, no. 1, p. 43–53. ISSN 1878-5352.
25. CHOKOTHO, L., and VAN HASSELT, E. The use of tannins in the local treatment of burn wounds – a pilot study. *Malawi Medical Journal*. 2005. Vol. 17, no. 1, p 19–20. ISSN 1995-7262.
26. KACZMAREK, B., et. al. The characterization of thin films based on chitosan and tannic acid mixture for potential applications as wound dressings. *Polymer Testing*. 2019. Vol. 78, p. 106007. ISSN 0142-9418.
27. MICHALSKA-SIONKOWSKA, M., et. al. Antimicrobial activity of new materials based on the blends of collagen/chitosan/hyaluronic acid with gentamicin sulfate addition. *Materials Science and Engineering: C*. 2018. Vol. 86, p. 103–108. ISSN 0928-4931.
28. CHANG, H.-I., et. al. Delivery of the antibiotic gentamicin sulphate from precipitation cast matrices of polycaprolactone. *Journal of Controlled Release*. 2006. Vol. 110, no. 2, p. 414–421. ISSN 0168-3659.
29. PARENTEAU-BAREIL, R., et al. Collagen-Based Biomaterials for Tissue Engineering Applications. *Materials*. 2010. Vol. 3, no. 3, p. 1863–1887. ISSN 1996-1944.
30. GASPAR-PINTILIESCU, A., et al. Natural composite dressings based on collagen, gelatin and plant bioactive compounds for wound healing: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019. Vol. 138, p. 854–865. ISSN 0141-8130.

31. SILVA, T., et al. Marine Origin Collagens and Its Potential Applications. *Marine Drugs*. 2014. Vol. 12, no. 12, p. 5881–5901. ISBN 1660-3397
32. LIN, Y.K. and LIU, D.C. Comparison of physical–chemical properties of type I collagen from different species. *Food Chemistry*. 2006. Vol. 99, no. 2, p. 244–251. ISSN 0308-8146.
33. TONGNUANCHAN, P., et. al. Properties and antioxidant activity of fish skin gelatin film incorporated with citrus essential oils. *Food Chemistry*. 2012. Vol. 134, no. 3, p. 1571–1579. ISSN 0308-8146.
34. DONG, Y., et al. Injectable and Tunable Gelatin Hydrogels Enhance Stem Cell Retention and Improve Cutaneous Wound Healing. *Advanced Functional Materials*. 2017. Vol. 27, no. 24, p. 1606619. ISSN 1616-301X.
35. İNAL, M. and MÜLAZIMOĞLU, G. Production and characterization of bactericidal wound dressing material based on gelatin nanofiber. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019. Vol. 137, p. 392–404. ISSN 1879-0003.
36. DREIFKE, M.B., et. al. Current wound healing procedures and potential care. *Materials Science and Engineering: C*. 2015. Vol. 48, p. 651–662. ISSN 0928-4931.
37. PATRULEA, V., et. al. Chitosan as a starting material for wound healing applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015. Vol. 97, p. 417–426. ISSN 0939-6411.
38. GARCIA-ORUE, I., et. al. Development of Bioinspired Gelatin and Gelatin/Chitosan Bilayer Hydrofilms for Wound Healing. *Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11, no. 7, p. 314. ISSN 1999-4923.
39. MUNISSO, M.C. ir kt. Collagen/Gelatin Sponges (CGSs) Provide Both Protection and Release of bFGF: An In Vitro Study. *BioMed Research International*. 2019. Vol. 2019, p. 1–9. ISSN 2314-6141.
40. CHATTOPADHYAY, S. and RAINES, R.T. Collagen-based biomaterials for wound healing. *Biopolymers*. 2014. Vol. 101, no. 8, p. 821–833. ISSN 0006-3525.
41. IBRAHIM, N., et al. Wound Healing Properties of Selected Natural Products. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018. Vol. 15, no. 11, p. 2360. ISBN 1660-4601.
42. KUNDU, B., et al. Metastasis in three-dimensional biomaterials. *Biomaterials for 3D Tumor Modeling*. Elsevier, 2020. p. 191–216. ISBN 9780128181287.
43. CHANDIKA, P., et al. Marine-derived biological macromolecule-based biomaterials for wound healing and skin tissue regeneration. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2015. Vol. 77, p. 24–35. ISSN 1879-0003.
44. KITI, K. and SUWANTONG, O. Bilayer wound dressing based on sodium alginate incorporated with curcumin- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex/chitosan hydrogel. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020. Vol. 164, p. 4113–4124. ISSN 1879-0003.
45. ZHANG, M. and ZHAO, X. Alginate hydrogel dressings for advanced wound management. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020. Vol. 162, p. 1414–1428. ISSN 0141-8130.

46. KERSCHENMEYER, A., et al. Anti-oxidant and immune-modulatory properties of sulfated alginate derivatives on human chondrocytes and macrophages. *Biomaterials Science*. 2017. Vol. 5, no. 9, p. 1756–1765. ISSN 2047-4830.
47. NGECE, K., et al. Alginate-gum acacia based sponges as potential wound dressings for exuding and bleeding wounds. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021. Vol. 172, p. 350–359. ISSN 1879-0003.
48. MNDLOVU, H., et al. Development of a fluid-absorptive alginate-chitosan bioplatfrom for potential application as a wound dressing. *Carbohydrate Polymers*. 2019. Vol. 222, p. 114988. ISSN 1879-1344.
49. XING, L., et al. Alginate membrane dressing toughened by chitosan floccule to load antibacterial drugs for wound healing. *Polymer Testing*. 2019. Vol. 79, p. 106039. ISSN 0142-9418.
50. LOCHHEAD, R.Y. The Use of Polymers in Cosmetic Products. *Cosmetic Science and Technology*. Elsevier, 2017. p. 171–221. ISBN 9780128020050.
51. MOSLEMI, M. Reviewing the recent advances in application of pectin for technical and health promotion purposes: From laboratory to market. *Carbohydrate Polymers*. 2021. Vol. 254, p. 117324. ISSN 1879-1344.
52. PADIVAL, R.A., et al. Mechanism of gel formation by low methoxyl pectins. *International Journal of Food Science & Technology*. 2007. Vol. 14, no. 3, p. 277–287. ISSN 0950-5423.
53. YANG, X., et al. Low methoxyl pectin gelation under alkaline conditions and its rheological properties: Using NaOH as a pH regulator. *Food Hydrocolloids*. 2018. Vol. 79, p. 560–571. ISSN 0268-005X.
54. GAWKOWSKA, D., et al. Structure-Related Gelling of Pectins and Linking with Other Natural Compounds: A Review. *Polymers*. 2018. Vol. 10, no. 7, p. 762. ISSN 2073-4360.
55. BERMÚDEZ-ORIA, A., et al. Physical and functional properties of pectin-fish gelatin films containing the olive phenols hydroxytyrosol and 3,4-dihydroxyphenylglycol. *Carbohydrate Polymers*. 2017. Vol. 178, p. 368–377. ISSN 0144-8617.
56. VALLE, K.Z.M., et al. Natural Film Based on Pectin and Allantoin for Wound Healing: Obtaining, Characterization, and Rat Model. *BioMed Research International*. 2020. Vol. 2020, p. 1–7. ISSN 2314-6133.
57. GIUSTO, G., et al. Pectin-honey hydrogel: Characterization, antimicrobial activity and biocompatibility. *Bio-Medical Materials and Engineering*. 2018. Vol. 29, no. 3, p. 347–356. ISSN 1878-3619.
58. DUAN, Y., et al. Preparation and evaluation of curcumin grafted hyaluronic acid modified pullulan polymers as a functional wound dressing material. *Carbohydrate Polymers*. 2020. Vol. 238, p. 116195. ISSN 0144-8617.
59. CASTRO, K.C., et al. Hyaluronic acid electrospinning: Challenges, applications in wound dressings and new perspectives. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021. Vol. 173, p. 251–266. ISSN 0141-8130.

60. TAVIANATOU, A.G., et al. Hyaluronan: molecular size-dependent signaling and biological functions in inflammation and cancer. *The FEBS Journal*. 2019. Vol. 286, no. 15, p. 2883–2908. ISSN 1742-464X.
61. MIGUEL, S.P., et al. Production and characterization of electrospun silk fibroin based asymmetric membranes for wound dressing applications. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019. Vol. 121, p. 524–535. ISSN 0141-8130.
62. FALLACARA, A., et al. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers*. 2018. Vol. 10, no. 7, p. 701. ISBN 2073-4360.
63. GRAÇA, M.F.P., et al. Hyaluronic acid—Based wound dressings: A review. *Carbohydrate Polymers*. 2020. Vol. 241, p. 116364. ISSN 0144-8617.
64. SNETKOV, P., et al. Hyaluronic Acid: The Influence of Molecular Weight on Structural, Physical, Physico-Chemical, and Degradable Properties of Biopolymer. *Polymers*. 2020. Vol. 12, no. 8, p. 1800. ISSN 2073-4360.
65. CHISTYAKOV, D.V., et al. High and Low Molecular Weight Hyaluronic Acid Differentially Influences Oxylipins Synthesis in Course of Neuroinflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, no. 16, p. 3894. ISSN 1422-0067.
66. LIN, Z., et al. Biofunctions of antimicrobial peptide-conjugated alginate/hyaluronic acid/collagen wound dressings promote wound healing of a mixed-bacteria-infected wound. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019. Vol. 140, p. 330–342. ISSN 1879-0003.
67. SIONKOWSKA, A., et al. Preparation and characterization of collagen/hyaluronic acid/chitosan film crosslinked with dialdehyde starch. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020. Vol. 149, p. 290–295. ISSN 1879-0003.
68. ALEMDAR, N. Fabrication of a novel bone ash-reinforced gelatin/alginate/hyaluronic acid composite film for controlled drug delivery. *Carbohydrate Polymers*. 2016. Vol. 151, p. 1019–1026. ISSN 1879-1344.
69. HUANG, S., et al. Preparation of novel stable microbicidal hydrogel films as potential wound dressing. *Polymer Degradation and Stability*. 2020. Vol. 181, p. 109349. ISSN 0141-3910.
70. ESKANDARINIA, A., et al. Cornstarch-based wound dressing incorporated with hyaluronic acid and propolis: In vitro and in vivo studies. *Carbohydrate Polymers*. 2019. Vol. 216, p. 25–35. ISSN 0144-8617.
71. ALCÁZAR-ALAY, S.C. and MEIRELES, M.A.A. Physicochemical properties, modifications and applications of starches from different botanical sources. *Food Science and Technology (Campinas)*. 2015. Vol. 35, no. 2, p. 215–236. ISSN 1678-457X.
72. POLETTO, M., et al. Structural Characteristics and Thermal Properties of Native Cellulose. *Cellulose - Fundamental Aspects*. *InTech*. 2013. ISBN 978-953-51-1183-2
73. ARFIN, T. Cellulose and hydrogel matrices for environmental applications. Sustainable Nanocellulose and Nanohydrogels from Natural Sources. *Elsevier*, 2020. p. 255–274. ISBN 9780128167892.

74. YOUNESI, M., et al. Controlled mercerization of bacterial cellulose provides tunability of modulus and ductility over two orders of magnitude. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2019. Vol. 90, p. 530–537. ISSN 1751-6161.
75. ANSARI, F. and BERGLUND, L.A. Toward Semistructural Cellulose Nanocomposites: The Need for Scalable Processing and Interface Tailoring. *Biomacromolecules*. 2018, vol. 19, no. 7. p. 2341–2350. ISSN 1525-7797
76. SEDDIQI, H., et al. Cellulose and its derivatives: towards biomedical applications. *Cellulose*. 2021. Vol. 28, no. 4, p. 1893–1931. ISSN 1572-882X.
77. ALIZADEH ASL, S., et al. Synthesis and Characterization of Carboxymethyl Cellulose from Sugarcane Bagasse. *Journal of Food Processing & Technology*. 2017. Vol. 08, no. 08. ISSN 2157-7110.
78. KANIKIREDDY, V., et al. Carboxymethyl cellulose-based materials for infection control and wound healing: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020. Vol. 164, p. 963–975. ISSN 0141-8130.
79. LIUYUN, J., et al. Preparation and biological properties of a novel composite scaffold of nano-hydroxyapatite/chitosan/carboxymethyl cellulose for bone tissue engineering. *Journal of Biomedical Science*. 2009. Vol. 16, no. 1, p. 65. ISSN 1423-0127.
80. BASU, P., et. al. Characterization and Evaluation of Carboxymethyl Cellulose-Based Films for Healing of Full-Thickness Wounds in Normal and Diabetic Rats. *ACS Omega*. 2018. Vol. 3, no. 10, p. 12622–12632. ISSN 2470-1343.
81. TUNDISI, L.L., et. al. Hydroxypropyl methylcellulose: Physicochemical properties and ocular drug delivery formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021. Vol. 159, p. 105736. ISSN 0928-0987.
82. LYNCH, C.R., et. al. Hydrogel Biomaterials for Application in Ocular Drug Delivery. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020. Vol. 8. ISSN 2296-4185.
83. NOGAMI, S., et. al. Design of a pH-responsive oral gel formulation based on the matrix systems of gelatin/hydroxypropyl methylcellulose phthalate for controlled drug release. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021. Vol. 592, p. 120047. ISSN 1873-3476.
84. NASCIMENTO DA SILVA, M., et. al. Physical and morphological properties of hydroxypropyl methylcellulose films with curcumin polymorphs. *Food Hydrocolloids*. 2019. Vol. 97, p. 105217. ISSN 0268-005X.
85. JAYARAMUDU, T., et. al. Hydroxypropyl methylcellulose-copper nanoparticle and its nanocomposite hydrogel films for antibacterial application. *Carbohydrate Polymers*. 2021. Vol. 254, p. 117302. ISSN 0144-8617.
86. NOREEN, A., et. al. Structural elucidation and biological aptitude of modified hydroxyethylcellulose-polydimethyl siloxane based polyurethanes. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020. Vol. 150, p. 426–440. ISSN 0141-8130.
87. KIZILKONCA, E., et. al. Preparation and characterization of antibacterial nano cerium oxide/chitosan/hydroxyethylcellulose/polyethylene glycol composite films. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021. Vol. 177, p. 351–359. ISSN 1879-0003.

88. EL FAWAL, G.F., et. al. Hydroxyethyl cellulose hydrogel for wound dressing: Fabrication, characterization and in vitro evaluation. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018. Vol. 111, p. 649–659. ISSN 0141-8130.
89. SMITH, M.A., et. al. Provider Perspectives on Topical Analgesics. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. 2018. Vol. 32, no. 1, p. 44–48. ISSN 1536-0539.
90. HERMANN, H., et. al. Molecular mechanisms of action of systemic lidocaine in acute and chronic pain: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia*. 2019. Vol. 123, no. 3, p. 335–349. ISSN 0007-0912.
91. CLITHEROW, K.H., et. al. Mucoadhesive Electrospun Patch Delivery of Lidocaine to the Oral Mucosa and Investigation of Spatial Distribution in a Tissue Using MALDI-Mass Spectrometry Imaging. *Molecular Pharmaceutics*. 2019. Vol. 16, no. 9, p. 3948–3956. ISSN 1543-8392.
92. YANUCK, J., et. al. Pragmatic Randomized Controlled Pilot Trial on Trigger Point Injections With 1% Lidocaine Versus Conventional Approaches for Myofascial Pain in the Emergency Department. *The Journal of Emergency Medicine*. 2020. Vol. 59, no. 3, p. 364–370. ISSN 0736-4679.
93. O'BRIEN, D.C., et. al. Transdermal lidocaine as treatment for chronic subjective tinnitus: A pilot study. *American Journal of Otolaryngology*. 2019. Vol. 40, no. 3, p. 413–417. ISSN 0196-0709.
94. ANTONY, K.M., et. al. Lidocaine patches for postcesarean pain control in obese women: a pilot randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2021. Vol. 3, no. 1, p. 100281. ISSN 2589-9333.
95. OLIVEIRA, D.M.L., et. al. Double membrane based on lidocaine-coated polymyxin-alginate nanoparticles for wound healing: In vitro characterization and in vivo tissue repair. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020. Vol. 591, p. 120001. ISSN 1873-3476.
96. HÜBNER, N.-O., et. al. Octenidine Dihydrochloride, a Modern Antiseptic for Skin, Mucous Membranes and Wounds. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2010. Vol. 23, no. 5, p. 244–258. ISSN 1660-5535.
97. SZOSTAK, K., et. al. New lipid formulation of octenidine dihydrochloride. *Journal of Liposome Research*. 2017. Vol. 28, no. 2, p. 106–111. ISSN 1532-2394.
98. PONNACHAN, P., et. al. Antifungal activity of octenidine dihydrochloride and ultraviolet-C light against multidrug-resistant *Candida auris*. *Journal of Hospital Infection*. 2019. Vol. 102, no. 1, p. 120–124. ISSN 0195-6701.
99. DETTENKOFER, M., et. al. Skin disinfection with octenidine dihydrochloride for central venous catheter site care: a double-blind, randomized, controlled trial. *Clinical Microbiology and Infection*. 2010. Vol. 16, no. 6, p. 600–606. ISSN 1469-0691.
100. STAHL, J., et. al. The effect of a combination of 0.1% octenidine dihydrochloride and 2% 2-phenoxyethanol (octenisept®) on wound healing in pigs in vivo and its in vitro percutaneous permeation through intact and barrier disrupted porcine skin. *International Wound Journal*. 2010. Vol. 7, no. 1, p. 62–69. ISSN 1742-481X.
101. UZER CELIK, E., et. al. Antimicrobial activity of different disinfectants against cariogenic microorganisms. *Brazilian Oral Research*. 2016. Vol. 30, no. 1. ISSN 1807-3107.

102. TAARJI, N., et. al. Interfacial and emulsifying properties of purified glycyrrhizin and non-purified glycyrrhizin-rich extracts from liquorice root (*Glycyrrhiza glabra*). *Food Chemistry*. 2021. Vol. 337, p. 127949. ISSN 0308-8146.
103. OLOUMI, M.M., et. al. Healing potential of liquorice root extract on dermal wounds in rats. *Iranian Journal of Veterinary Medicine*. 2007. Vol. 1, no. 1. ISSN 2251-8894.
104. KAZEMI, M., et al. Deep skin wound healing potential of lavender essential oil and licorice extract in a nanoemulsion form: Biochemical, histopathological and gene expression evidences. *Journal of Tissue Viability*. 2020. Vol. 29, no. 2, p. 116–124. ISSN 0965-206X.
105. AL-ANI, B.M., et. al. Fungal interaction between *Trichoderma* spp. and *Pleurotus ostreatus* on the enriched solid media with licorice *Glycyrrhiza glabra* root extract. *Acta Ecologica Sinica*. 2018. Vol. 38, no. 3, p. 268–273. ISSN 1872-2032.
106. KHALIL, S. Liquorice Mouth Washes As Treatment For Mouth Ulcer. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018. Vol 05 (02), p. 916–921. ISSN 2349-7750.
107. TANIDEH, N., et al. The Healing Effect of Licorice on *Pseudomonas aeruginosa* Infected Burn Wounds in Experimental Rat Model. *World Journal of Plastic Surgery*. 2014. Vol 3,2, p. 99–106. ISSN 2228-7914.
108. SABOURI GHANNAD, M., et al. The Effect of Aqueous Extract of *Glycyrrhiza glabra* on Herpes Simplex Virus 1. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2014. Vol. 7, no. 7. ISSN 2008-3645.
109. WANG, L., et al. The antiviral and antimicrobial activities of licorice, a widely-used Chinese herb. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2015. Vol. 5, no. 4, p. 310–315. ISSN 2211-3835.
110. ZAITSEVA, O., et al. Pectins as a Universal Medicine. *Fitoterapia*. 2020, vol. 146. p. 104676. ISSN 0367-326X.
111. GORSKI, J., et al. Dexpanthenol in Wound Healing After Medical and Cosmetic Interventions (Postprocedure Wound Healing). *Pharmaceuticals*. 2020, vol. 13, no. 7. p. 138. ISSN 1424-8247.
112. HASAN, A., et. al. Fabrication and Characterization of Chitosan, Polyvinylpyrrolidone, and Cellulose Nanowhiskers Nanocomposite Films for Wound Healing Drug Delivery Application. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2017. Vol. 105, no. 9, p. 2391–2404. ISSN 1549-3296
113. VU, H., et al. A Device to Predict Short-Term Healing Outcome of Chronic Wounds. *Advances in Wound Care*. 2020. Vol. 9, no. 6, p. 312–324. ISSN 2162-1918.
114. FANG, J., et al. Thickness Dependent Effective Viscosity of a Polymer Solution near an Interface Probed by a Quartz Crystal Microbalance with Dissipation Method. *Scientific Reports*. 2015. Vol. 5, no. 1. ISSN 2045-2322.
115. KAMOUN, E.A., et al. A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings. *Journal of Advanced Research*. 2017. Vol. 8, no. 3, p. 217–233. ISSN 2090-1232.
116. LEE, S.M., et al. Physical, morphological, and wound healing properties of a polyurethane foam-film dressing. *Biomaterials Research*. 2016. Vol. 20, no. 1. ISSN 2055-7124.

117. OKAN, D., et al. The Role of Moisture Balance in Wound Healing. *Advances in Skin & Wound Care*. 2007. Vol. 20, no. 1, p. 39–53. ISSN 1527-7941.
118. BADAWI, H.M., et al. The Molecular Structure and Vibrational, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Spectra of Lidocaine Hydrochloride Monohydrate. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2016, vol. 152. p. 92–100. ISSN 1386-1425.
119. LIU, X., et al. Influence of Lidocaine Forms (Salt Vs. Freebase) on Properties of Drug-Eudragit® L100-55 Extrudates Prepared by Reactive Melt Extrusion. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018, vol. 547, no. 1-2. p. 291–302. ISSN 1873-3476.
120. ANACLETO, S.d.S., et al. Evaluation of Physicochemical Properties as Supporting Information on Quality Control of Raw Materials and Veterinary Pharmaceutical Formulations. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2018, vol. 8, no. 3. p. 168–175. ISSN 2095-1779.
121. RODRIGUES, N.V.S., et al. Analysis of Seized Cocaine Samples by using Chemometric Methods and FTIR Spectroscopy. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2013, vol.24, n.3, p. 507–517. ISSN 0103-5053.
122. LOHAR, R., et al. FT-IR Spectrophotometric Analysis of Octenidine Dihydrochloride and its Pharmaceutical Formulations. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2017, vol. 6. p. 1292–1304. ISSN 2278-4357.
123. SANTULLI, C., et al. Characterization of Licorice Root Waste for Prospective use as Filler in More Eco-Friendly Composite Materials. *Processes*. 2020. Vol. 8, no. 6, p. 733. ISBN 2227-9717.
124. YANG, F., et al. Quality Assessment of Licorice (*Glycyrrhiza Glabra* L.) from Different Sources by Multiple Fingerprint Profiles Combined with Quantitative Analysis, Antioxidant Activity and Chemometric Methods. *Food Chemistry*. 2020, vol. 324. p. 126854. ISSN 0308-8146.
125. KUMARI, A. and KUMAR, J. Phyto-Chemical Screening of Root Extracts of *Glycyrrhiza Glabra* by Spectroscopic Methods (UV-VIS Spectrophotometer, FTIR & HPLC). *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 2019, vol. 11, no. 6. ISSN: 0975-248X.
126. AL-RADADI, N.S. Facile One-Step Green Synthesis of Gold Nanoparticles (AuNp) using Licorice Root Extract: Antimicrobial and Anticancer Study Against HepG2 Cell Line. *Arabian Journal of Chemistry*. 2021, vol. 14, no. 2. p. 102956. ISSN 1878-5352.
127. BESSA, L.J., et al. Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern: some remarks about wound infection. *International Wound Journal*. 2013. Vol. 12, no. 1, p. 47–52. ISSN 1742-4801.

## Publikacijų sąrašas

### **MOKSLINIŲ TYRIMŲ REZULTATŲ SKELBIMAS KONFERENCIJOSE** **Konferencijų tezės nerecenzuojamuose leidiniuose**

KAMINSKIENĖ, G., GEČYS, D., NARAUSKAITĖ, D., BANIUKAITIENĖ, O. Polimerinių tvarsčių gavimas ir tyrimas. Studentų mokslinė konferencija „Chemija ir cheminė technologija 2021“ pranešimų medžiaga: respublikinė studentų mokslinė konferencija. Kauno technologijos universitetas. Cheminės technologijos fakultetas. Kaunas : Kauno technologijos universitetas. 2021. p. 158.