DOI: 10.53584/wiadchem.2024.05.9

WIADOMOŚCI chemiczne 2024, **78**, 5-6
PL ISSN 0043-5104

PRZEGLĄD I OCENA PERSPEKTYWICZNYCH MODYFIKACJI KOMPOZYTÓW HYDROŻELOWYCH KARBOKSYMETYLOCELULOZY STOSOWANYCH W MATERIAŁACH OPATRUNKOWYCH

REVIEW AND EVALUATION OF PROSPECTIVE MODIFICATIONS OF CARBOXYMETHYL CELLULOSE HYDROGEL COMPOSITES USED IN DRESSING MATERIALS

Aleksandra Niedźwiecka[1], Przemysław Talik[2,*]

[1] Uniwersytet Opolski, Wydział Chemii i Farmacji, ul. Oleska 48, 45-052 Opole
[2] Wydział Farmaceutyczny UJ CM, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków
**e-mail: przemyslaw.talik@uj.edu.pl*

Abstract
Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń
Wprowadzenie
1. Modyfikacje czynnika sieciującego
2. Modyfikacje z wykorzystaniem biomolekuł i polimerów
3. Modyfikacje z wykorzystaniem materiałów nieorganicznych
4. Wnioski
Uwagi końcowe
Piśmiennictwo cytowane

Aleksandra Niedźwiecka studentka V roku farmacji na Wydziale Chemii i Farmacji Uniwersytetu Opolskiego. Pracę magisterską wykonuje w Katedrze Farmacji i Chemii Ekologicznej pod kierunkiem dra hab. n. farm. Przemysława Talika. Jej zainteresowania naukowe koncentrują się wokół tematyki kompozytów hydrożelowych na bazie karboksymetylocelulozy.

https://orcid.org/0000-0003-1132-5559

Dr hab. Przemysław Talik Jest absolwentem Wydziału Matematyki, Fizyki i Chemii Wyższej Szkoły Pedagogicznej w Opolu, który ukończył w 1988 roku zdobyciem tytułu zawodowego magistra chemia o specjalności agrobiochemia. Stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych w zakresie chemii leków uzyskał w 2008 roku na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie na podstawie rozprawy, której promotorem był prof. dr hab. Maciej Pawłowski. Wyniki późniejszych badań analitycznych leków z zastosowaniem niektórych uwodnionych polisacharydów (HPC, HPMC) stały się podstawą rozprawy habilitacyjnej i uzyskania w 2022 roku stopnia doktora habilitowanego nadanego przez Radę Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne UJ w Krakowie.

Od 1994 związany zawodowo z Wydziałem Farmaceutycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie. Obecnie adiunkt w Zakładzie Analityki Farmaceutycznej tegoż Wydziału.

Zainteresowania naukowe koncentrują się wokół tematyki transportu masy, a w szczególności wody, w matrycach kontrolowanego uwalniania leku a także wokół modyfikowanych hydrożelowych nanokompozytów polimerowych o niskim stopniu usieciowania.

https://orcid.org/0000-0002-5624-9302

ABSTRACT

Dressing materials are an important element in the wound healing process. They form a physical barrier protecting them from infection (or superinfection) and further mechanical damage. The ideal dressing should provide a moist wound healing environment, thereby promoting fibroblast proliferation, accelerating the process of re-epithelialization, reducing the sensation of pain, discomfort, and the likelihood of infection. Other important characteristics are tissue compatibility, non-toxicity, biodegradability at a rate compatible with wound healing, adequate antimicrobial activity, mechanical strength, sterility, and ease of use (including seamless removal after healing) [1,2,3]. Carboxymethyl cellulose (CMC) is a cellulose derivative used in a variety of industries. It has been selected for use in the production of hydrogels as wound dressings due to, among other things, its ability to adapt easily to irregularly shaped wounds, absorb exudates, keep the wound moist, and promote autolytic wound debridement. CMC improves wound healing in in vivo models. Nevertheless, it does not meet all the requirements considering all phases of healing such as tunable mechanical properties (like stiffness, flexibility, and elasticity) as well as lack of antimicrobial activity (desirable in dressings) [3,8,10]. That's why it does not constitute a dressing material on its own and additions of other substances (not necessarily polymeric), as well as functionalization of the composite, are necessary. In this article, an attempt is made to detail modifications of carboxymethyl cellulose hydrogel composites that are considered prospective. Modifications using biomolecules, polymers, inorganic materials, as well as crosslinking agents were considered.

Keywords: Carboxymethyl cellulose (CMC), Wound healing, Wound dressing, Hydrogel, Composite

Słowa kluczowe: Karboksymetyloceluloza (CMC), Leczenie ran, Opatrunki, Hydrożel, Kompozyt

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

CMC	– karboksymetyloceluloza (ang. *Carboxymethyl cellulose*)
Na-CMC	– karboksymetyloceluloza sodowa (ang. *Sodium Carboxymethyl Cellulose*)
DS	– stopień podstawienia (ang. *Degree of Substitution*)
NPH	– hydrożele z polimerów naturalnych (ang. *Natural Polymer Hydrogels*)
SPH	– hydrożele z polimerów syntetycznych (ang. *Synthetic Polymer Hydrogels*)
HH	– hydrożele hybrydowe (ang. *Hybrid Hydrogels*)
CA	– kwas cytrynowy (ang. *Citric Acid*)
CSN	– chitozan (ang. *Chitosan*)
CMCMA	– metakrylan karboksymetylocelulozy (ang. *Carboxymethyl Cellulose Methacrylate*)
HAMA	– metakrylan kwasu hialuronowego (ang. *Hyaluronic Acid Methacrylate*)
HA	– kwas hialuronowy (ang. *Hyaluronic Acid*)
PVA	– poli(alkohol winylowy) (ang. *Polyvinyl Alcohol*)
PEG	– poli(tlenek etylenu) (ang. *Polyethylene Glycol*)
RGD	– kwas arginyloglicyloasparaginowy (ang. *arginylglycylaspartic acid*)
β-CD	– beta-cyklodekstryna (ang. *beta-Cyclodextrin*)
SA	– alginian sodu (ang. *Sodium Alginate*)
AgNPs	– nanocząstki srebra (ang. *Silver Nanoparticles*)
GO	– tlenek grafenu (ang. *Graphene Oxide*)
MMT	– montmorylonit (ang. *Montmorillonite*)

WPROWADZENIE

Materiały opatrunkowe stanowią istotny element w procesie gojenia się ran. Tworzą barierę fizyczną chroniąc je przed zakażeniem (czy też nadkażeniem) i dalszymi uszkodzeniami mechanicznymi. Najstarszymi rodzajami są opatrunki tradycyjne takie jak wata czy gaza, niestety przyklejają się one łatwo do rany i nie tworzą odpowiedniego środowiska dla jej gojenia. Na popularności zyskują za to nowoczesne materiały, których podział jest dość ruchomy, Nguyen i wsp. wskazują na hydrokoloidy, alginiany, hydrożele, pianki i filmy [1]. Idealny opatrunek powinien zapewnić wilgotne środowisko gojenia się rany, wspierając tym proliferację fibroblastów, przyspieszając proces reepitelializacji, zmniejszając odczuwanie bólu, dyskomfortu oraz prawdopodobieństwo infekcji [2,3]. Zjawiskiem towarzyszącym jest powstawanie wysięku, cechuje ono fazę zapalną procesu gojenia się rany. Składa się głównie z płynu surowiczego, który oprócz wody zawiera elektrolity, białka, czynniki wzrostu, białe krwinki, płytki krwi i metaloproteiny macierzy, które są niezbędnymi składnikami w procesie odbudowy tkanki. Nadmierny wysięk może utrudniać gojenie się ran i powodować uszkodzenia przyległych do nich obszarów, z kolei ograniczony wysięk może prowadzić do odwodnienia rany i upośledzenia migracji komórkowej [1,4,5]. Również zmiany w składzie wysięku mogą zakłócać proces gojenia, co obserwuje się w przypadku ran przewlekłych. Dlatego dobry opatrunek powinien posiadać zdolność sorpcyjną nadmiaru płynów oraz cechować się dobrą wymianą gazową. Innym parametrem jest stosunek przenikalności i przepuszczalności gazów. Odgrywa ważną rolę w gojeniu się ran – przy wysokim współczynniku przenikalności rana staje się zbyt sucha, z kolei nadmierny wysięk może prowadzić do infekcji rany. Kolejnymi istotnymi cechami są: kompatybilność tkankowa, nietoksyczność, biodegradowalność w tempie zgodnym z gojeniem się rany, odpowiednia aktywność przeciwbakteryjna, wytrzymałość mechaniczna, sterylność, łatwość użytkowania (w tym bezproblemowe usunięcie po wygojeniu) i ekonomia stosowania [2-7].

Karboksymetyloceluloza (CMC) jest pochodną celulozy, wytwarzaną dwuetapowo: poprzez zanurzenie w roztworze wodorotlenku sodu (następuje wtedy aktywacja alkaliczna celulozy), a następnie przez dodanie chlorooctanu sodu [4,8]. Powstaje w ten sposób karboksymetyloceluloza sodowa (Na-CMC), która w zależności od parametrów procesu będzie mieć różny stopień podstawienia (DS), zazwyczaj w granicach 0,6-1,0 [9]. Im wyższy stopień podstawienia, tym lepsza rozpuszczalność w roztworze wodnym i mniejsza lepkość [4,10]. Ze względu na posiadane ugrupowania karboksymetylowe (–CH_2COOH) i hydroksylowe (–OH) CMC może oddziaływać jako polielektrolit anionowy z substancjami o ładunku dodatnim. Grupy te będą odgrywały także ważną rolę w funkcjonalizacji CMC, a w konsekwencji ukierunkowywaniu jej działania [8,11,12]. Karboksymetyloceluloza ze względu na swoje właściwości oraz relatywnie niski koszt, jest stosowana w przeróżnych gałęziach przemysłu. Wykazuje doskonałe właściwości pęcznienia i wrażliwość na pH, co czyni ją dobrym składnikiem hydrożeli, filmów,

nanokompozytów, a także matryc uwalniania leków. Jest nietoksyczna dla ludzi, wykazuje wysoką biokompatybilność, jest biodegradowalna [4,9].

Mianem kompozytów hydrożelowych natomiast określa się trójwymiarowe, hydrofilowe struktury złożone z co najmniej dwóch polimerów, czynnika sieciującego i rozpuszczalnika, wiążące spore ilości wody, a jednocześnie pozostające nierozpuszczalnymi w wodzie [10,11]. Hydrożele dzieli się zwykle na trzy główne klasy: hydrożele z polimerów naturalnych (NPH), hydrożele z polimerów syntetycznych (SPH) i hydrożele hybrydowe (HH). NPH są wykonane z naturalnych polimerów (biopolimerów) lub półprzetworzonych biopolimerów, w tym celulozy i jej pochodnych, proteoglikanów, polipeptydów, białek (np. kolagenu, żelatyny, fibryny, keratyny), agarozy, chitozanu, kwasu hialuronowego i innych. NPH zwykle łatwo poddają się modyfikacji i oferują wiele korzystnych właściwości w porównaniu z SPH, takich jak: biokompatybilność, biodegradowalność, nietoksyczność, możliwość pozyskiwania ze źródeł odnawialnych i zwykle niski koszt otrzymywania [10]. Spośród naturalnie pozyskiwanych polimerów półprzetworzona karboksymetyloceluloza (CMC) została wybrana do produkcji hydrożeli jako sztucznej skóry i opatrunków na rany. Łatwo dostosowuje się do ran o nieregularnych kształtach, posiada wysoką zdolność do wchłaniania wysięków, utrzymuje wilgoć rany i wspomaga jej autolityczne oczyszczanie. Wykazano, że CMC poprawia gojenie się ran w modelach *in vivo* [4,8,10]. Co więcej, CMC znacząco promuje regulację przezskórnej utraty wody i wykazuje znaczną zdolność pochłaniania wysięku, co minimalizuje utratę wilgoci w mikrośrodowisku rany. Cechy te sprawiły, że CMC jest preferowanym kandydatem do zastosowań biomedycznych i farmaceutycznych, w tym wcześniej wspomnianych opatrunków na rany. Wykazuje natomiast niską wytrzymałość mechaniczną i brak aktywności przeciwbiologicznej (pożądanej w opatrunkach), dlatego nie stanowi samodzielnie materiału opatrunkowego, a wchodzi w skład kompozytów [4,8,10,11,13,14].

1. MODYFIKACJE CZYNNIKA SIECIUJĄCEGO

Poprzez sieciowanie rozumie się wytworzenie wiązań poprzecznych między makrocząsteczkami, prowadzące do utworzenia trójwymiarowej sieci [11]. Sieciowanie może być chemiczne – przebiegające z utworzeniem trwałego wiązania kowalencyjnego w wyniku na przykład reakcji ze środkami chemicznymi lub sieciowania wolnorodnikowego, a także fizyczne – przebiegające z utworzeniem słabych wiązań wodorowych, jonowych, oddziaływań hydrofobowych, Van der Waals'a czy też regionów krystalicznych w wyniku na przykład ogrzewania, chłodzenia, zamrażania czy obniżenia pH. Rodzaj sieciowania wywiera określony wpływ na cechy fizykochemiczne uzyskanego kompozytu. W wyniku sieciowania chemicznego powstają hydrożele trwałe, nieodwracalne, natomiast w wyniku sieciowania fizycznego – odwracalne, mogące być łatwo przekształcanymi z zolu w żel. Stosowane czynniki chemiczne mogą być otrzymywane syntetycznie (np.

epichlorohydryna) lub być pochodzenia naturalnego (np. kwas cytrynowy) [9,14,15]. Na cechy hydrożelu wpływ będzie mieć również ilość użytego środka sieciującego – jeśli jest zbyt mała, wówczas hydrożel staje się rozpuszczalny w wodzie, gdy natomiast jest go zbyt dużo, to wysoki stopień usieciowania spowoduje niski stopień spęcznienia [10,11]. Sieciowanie może uelastycznić polimer, zmniejszyć jego lepkość, zwiększyć stabilność termiczną, wytrzymałość i twardość, a także przekształcić tworzywa termoplastyczne w termoutwardzalne [9]. Usieciowana Na-CMC jest zdolna do pochłaniania dużych ilości wody, tworząc chłonne hydrożele, które wykazują lepsze właściwości mechaniczne i lepkosprężyste w porównaniu z innymi usieciowanymi hydrożelami na bazie pochodnych celulozy. Różne rodzaje polimerów i czynników sieciujących dają razem praktycznie nieograniczone możliwości wytwarzania hydrożeli o szerokim zakresie właściwości [1,9,15].

Pierwszą wartą uwagi grupą są kwasy organiczne pochodzenia naturalnego. Ten rodzaj związków z reguły wykazuje lepszą biokompatybilność i mniejszą toksyczność, czym powoduje coraz większą przychylność autorów badań. Przeprowadzenie sieciowania w odpowiednich warunkach powoduje zajście reakcji estryfikacji i otrzymywanie hydrożeli, które są całkowicie bezpieczne podczas procesu produkcyjnego i mają dobre właściwości pęcznienia i biodegradacji [12,14]. Najbardziej reprezentatywnym przykładem stosowanej substancji sieciującej tego typu jest kwas cytrynowy (CA). W publikacjach wskazuje się, że nieusieciowane próbki referencyjne są rozpuszczalne w wodzie, natomiast usieciowane – nie [7,9]. Wskazuje się również na niższą absorpcję wody przez hydrożele wobec zastosowanych wyższych stężeń kwasu [7,12,14]. Uyanga i wsp. [14] eksperymentalnie ustalili, że kompozyt o składzie: CMC~CA~2CSN (karboksymetyloceluloza, kwas cytrynowy, chitozan; stosunek molowy 1:1:2) wykazał na tle innych analizowanych próbek maksimum spęcznienia wraz z dobrym stopniem usieciowania, superabsorbcją (stopień spęcznienia: 2200%, absorbcja wody: 1229,7%) i zwiększoną stabilnością hydrolityczną (zawartość frakcji żelowej na poziomie 84,7%), w porównaniu do kompozytu CMC~CA~CSN (stopień spęcznienia: 495%, absorbcja wody: 177%). W innym badaniu Ounkaew i wsp. [16] zastosowali kwas taninowy. Jego dodatek w stężeniu 0,5% polepszył wytrzymałość mechaniczną i pęczliwość (im wyższe stężenie kwasu, tym zdolność do pęcznienia była mniejsza). Wykazano także działanie bakteriobójcze na *E. coli* i *S. aureus*. Inny zespół badaczy zastosował kwas fumarowy, również wykazując pożądane cechy otrzymanych hydrożeli – zwiększenie elastyczności, gęstsze usieciowanie i poprawienie mikrostruktury [12].

Warto również wspomnieć o fotopolimeryzacji. Umożliwia tworzenie w sposób szybki i kontrolowany hydrożeli usieciowanych *in situ*. W tej technice światło widzialne jest wykorzystywane do interakcji z fotoinicjatorami i przekształcenia

ciekłego monomeru lub makromeru w hydrożel. Huang i wsp. [17] przygotowali mieszaninę metakrylanu karboksymetylocelulozy (CMCMA) i metakrylanu kwasu hialuronowego (HAMA). Nastepnie roztwór poddano działaniu światła widzialnego o długości fali 400 nm przez 3 minuty w celu fotosieciowania. Celem autorów było stworzenie opatrunku opony twardej (twardówki) przygotowywanego *in situ* w miejscu poddawanym operacji. Wykazano, że fotosieciowany hydrożel HA~CMC jest biokompatybilny, degradowalny (po zakończeniu gojenia może ulec całkowitej resorpcji) i wytrzymały mechanicznie. Metoda ta ma kilka zalet nad konwencjonalnymi technikami polimeryzacji, takich jak przestrzenna i czasowa kontrola nad procesem, szybkie tempo utwardzania w temperaturze pokojowej lub fizjologicznej oraz minimalne wytwarzanie ciepła [17,18].

2. MODYFIKACJE Z WYKORZYSTANIEM BIOMOLEKUŁ I POLIMERÓW

Pierwszym omawianym polimerem, powstającym w wyniku częściowej deacetylacji chityny, jest chitozan (CSN). Cechuje się nietoksycznością, biokompatybilnością, a także wykazuje właściwości przeciwbakteryjne, dzięki czemu wpisuje się w ideę idealnego składnika materiału opatrunkowego [1,12,13,19]. Sieciowanie anionowej CMC z kationowym CSN zachodzi w wyniku oddziaływań jonowych. Połączenie CSN~CMC znacznie zwiększa integralność strukturalną, elastyczność i sprężystość materiału [12,17,20]. Uyanga i wsp. [12] wskazują, że pęcznienie hydrożelu jest wprost proporcjonalne do zawartości CMC, ale odwrotnie proporcjonalne do zawartości CSN. Ponadto im wyższe stężenie chitozanu, tym mniejsze pory i gładsza, bardziej homogenna struktura (CSN wprowadza więcej grup aminowych, które oddziałują z grupami karboksylowymi CMC), natomiast im więcej CMC (więcej grup hydroksylowych i karboksylowych CMC, a mniej grup aminowych CSN), tym większa chłonność kompozytu, ale gorsza struktura – mniej integralna i o niższej gęstości usieciowania [14]. Badania reologiczne wskazują ponadto na wzrost elastyczności kompozytu po dodaniu chitozanu oraz wzrost wytrzymałości na zadane naprężenia. Wykazano także spadek przyczepności kompozytu wraz ze wzrostem stężenia chitozanu oraz obniżenie temperatury żelowania (ułatwienie powstawania hydrożeli) [13,20].

PVA jest polimerem winylowym otrzymywanym w wyniku hydrolizy poli(octanu winylu). Jest przyjazny dla środowiska, a oddziaływania CMC z PVA opierają się głównie na wiązaniach wodorowych. PVA wykazuje odporność mechaniczną, wspiera adhezję i migrację komórek, co czyni go dobrym składnikiem kompozytów hydrożelowych. Nie wykazuje jednak samodzielnie aktywności przeciwdrobnoustrojowej, nie przyspiesza także gojenia się ran, dlatego między

innymi nie występuje jako samodzielny środek opatrunkowy, a wchodzi w skład hyrożeli [10,21]. Mansur i wsp. [7] wskazują na znaczącą poprawę wytrzymałości mechanicznej, stabilności termicznej, a także elastyczności kompozytów po dodaniu PVA. Poli(alkohol winylowy) dostarcza grup hydroksylowych, które między innymi powodują wzrost lepkości hydrożelu, co wpływa także na jego zdolności adhezyjne [7,11].

Poli(tlenek etylenu) również cechuje się biokompatybilnością i nietoksycznością. Danych dotyczących modyfikacji kompozytów hydrożelowych CMC z w wykorzystaniem PEG jest jednak niewiele. Uyanga i wsp. [12] wskazują na użyteczność PEG w osiągnięciu termowrażliwości ze względu na jego wysoką entalpię przemiany fazowej. Hydrożel z dodatkiem PEG będzie pęcznieć przy absorbcji ciepła lub będzie się kurczyć celem wydzielenia związanej wody (chłodzenie poprzez parowanie). Ponadto PEG znajduje zastosowanie jako substancja porotwórcza, umożliwiająca wytworzenie struktur makroporowych [22]. Li i wsp. [21] donoszą o syntezie dwuwarstwowego kompozytu, w którym PEG był nie tyle substancją porotwórczą, co pełnił rolę separatora faz. Ideą było wytworzenie opatrunku, który będzie się cechował różną wielkością porów (od największych na górnej warstwie do najmniejszych na dolnej).

Inny zespół eksperymentatorów poddał sieciowane kwasem cytrynowym kompozyty CMC~PVA funkcjonalizacji, celem zwiększenia ich właściwości adhezyjnych i poprawy zdolności gojenia się ran. W tym celu zmodyfikowano hydrożele aminokwasem: L-argininą i RGD (peptyd argininowo-glicynowo-asparaginowy; aktywna sekwencja peptydowa, wpływająca na przyłączanie komórek; w badaniu kompozyt referencyjny). Autorzy tłumaczą wybór użycia L-argininy jako modyfikatora tym, że oprócz sprzyjania bioadhezji, oczekiwano, że *in vivo* przyczyni się do produkcji tlenku azotu (NO), który może wspierać unaczynienie i wykazywać dobrą aktywność przeciwzakrzepową (czego w badaniu ostatecznie nie dowiedziono). W obu przypadkach otrzymano hybrydową sieć polimerową o wysokiej retencji wody, hydrofobowości, zwilżalności, przepuszczalności, cyto- i hemokompatybilności (niehemolizujące), z przyłączonymi biomolekułami zwiększającymi adhezję. Stwierdzono, że kąt zwilżania i inne właściwości nie zostały znacząco zmienione w porównaniu do analogów bez funkcjonalizacji. Tym samym wysnuto wniosek, że kompozyt funkcjonalizowany L-argininą jest obiecującym, wykonalnym i opłacalnym ekonomicznie materiałem do zastosowań w leczeniu ran przewlekłych i inżynierii tkankowej skóry (materiały modyfikowane RGD stanowiły w badaniu próbę referencyjną, natomiast z użytku wykluczyłby je aspekt ekonomiczny – byłyby znacznie droższe niż analogi z L-argininą) [7].

Uyanga i wsp. [14] postanowili zmodyfikować sieciowany kwasem cytrynowym kompozyt CMC~CSN beta-cyklodekstryną (β-CD). Jest to naturalny polimer o dobrej biokompatybilności, nietoksyczności, słabej rozpuszczalności w wodzie, ale wykazujący niewielką aktywność przeciwdrobnoustrojową. Używana jest przeważnie do polepszenia pęczliwości i wzmacniania właściwości mechanicznych kompozytów oraz przedłużania uwalniania substancji aktywnych z matryc [23]. Eksperymentalnie stwierdzono, że dla CMC~CA~CSN (stosunek molowy 1:1:1) zawartość frakcji żelowej wzrasta z 63% do 82% po dodaniu β-CD. Charakterystyka właściwości hydrolitycznych pokazała, że β-CD w matrycach hydrożelowych zwiększyła stabilność hydrolityczną hydrożeli oraz pęcznienie i chłonność wody [14]. Stwierdzono, że β-CD poprawiła stopień usieciowania hydrożeli (ograniczyła rozpuszczalność), poprawiła mikrostrukturę, odporność na ciepło, a także zwiększyła stopień przylegania opatrunku do rany [14,23].

Alginian sodu jest materiałem często wykorzystywanym w technice biodruku 3D. Możliwość precyzyjnej kontroli tej techniki skutkuje jednolitą strukturą porów w opatrunkach na rany. Ta z kolei zapewnia wilgotne, oddychające środowisko gojenia i miejsca adhezji umożliwiające proliferację komórek [24]. Zhang i wsp. [25] wytworzyli sztuczną skórę z alginianu sodu (SA) i CMC z wykorzystaniem techniki biodruku 3D. *In vivo* wykonano 6 prób, w których porównywano opatrunki z autologicznym przeszczepem skóry oraz z samoistnie gojącą się raną (brakiem jakiejkolwiek ingerencji). Eksperymentalnie ustalono, że hydrożel SC4:1 (alginian sodu i karboksymetyloceluloza w stosunku masowym 4:1) może osiągnąć efekt regeneracji podobny do autologicznego przeszczepu skóry. Zgodnie z ogólną obserwacją, od pierwszego do trzeciego tygodnia średnica powierzchni rany w grupie badanej znacznie się zmniejszyła (z 2,5 cm do około 0,8 cm), a szybkość kurczenia była zgodna z szybkością degradacji materiału kompozytowego *in vitro*. Badania histologiczne również dostarczyły jednoznacznych informacji, że kompozyt o wyżej wymienionym składzie powodował szybsze odnowienie mieszków włosowych, gruczołów łojowych, potowych, a tym samym jest odpowiedni, jeśli chodzi o wytwarzanie sztucznej skóry jako materiał opatrunkowy. Kompozyt może być wykorzystywany jako wypełnienie ubytku rany i może odgrywać pewną rolę wspierającą, w celu zapobiegnięcia nadmiernemu skurczowi skóry, podczas tworzenia się blizny.

3. MODYFIKACJE Z WYKORZYSTANIEM MATERIAŁÓW NIEORGANICZNYCH

Oprócz stosowania antybakteryjnych biomolekuł i polimerów, hydrożele mogą być funkcjonalizowane za pomocą nieorganicznych nanocząstek. Nanocząstki srebra (AgNPs) są preferowanym wyborem wśród nanomateriałów nieorganicznych.

Cieszą się dużym zainteresowaniem między innymi ze względu na ich właściwości przeciwbakteryjne [11,16,26,27]. Ponadto literatura wskazuje, że dodatek nanocząstek poprawia właściwości mechaniczne hydrożeli [9,16]. Capanema i wsp. [11] przygotowali AgNPs przy użyciu wodnego, przyjaznego dla środowiska, procesu wytwarzania *in situ*. Wyniki otrzymane w testach *in vivo* pokazały, że w przeciwieństwie do hydrożeli referencyjnych (bez nanosrebra), które wykazywały wysoką cyto- i hemokompatybilność, kompozyty hydrożelowe funkcjonalizowane AgNPs przejawiały cytokompatybilność i hemokompatybilność zależną od stężenia nanosrebra. Wykazywały także aktywność przeciwbakteryjną wobec czterech różnych szczepów referencyjnych, Gram-dodatnich (*E. faecalis* i *S. aureus*) i Gram-ujemnych (*E. coli* i *P. aeruginosa*). Stwierdzono, że dodatek AgNPs nie spowodował zmian w stopniu pęcznienia (przyjmującym wartości: 75-80%) oraz w zawartości frakcji żelowej (będącej wyższą niż 98%). Ponadto polimerowe matryce hydrożelowe charakteryzowały się hydrofilowością i przepuszczalnością zgodną z charakterystyką opatrunku dla rany cukrzycowej w zakresie utrzymywania równowagi wilgoci i usuwania nadmiaru wysięku, co autorzy podają jako szczególny dalszy kierunek rozwoju. Inny zespół: Ounkaew i wsp. [16] wytworzyli kompozyt o składzie: CMC, kwas taninowy, AgNPs, wyciąg z aloesu (*Aloe vera*; został wykorzystany jako reduktor do otrzymania nanocząstek). Kwas taninowy oprócz wcześniej wspomnianego działania jako czynnik sieciujący, wykazał wraz z nanocząstkami srebra synergistyczne działanie przeciwbakteryjne na *E. coli* oraz *S. aureus*. Badania wskazały na nietoksyczność kompozytu i wzmożenie działania proliferacyjnego fibroblastów. Inny zespół do kompozytów hydrożelowych CMC~SA~AgNPs dodał tlenek grafenu (GO) [26]. Ustalono, że wraz ze wzrostem stężenia GO wzrastała odporność termiczna i mechaniczna kompozytu. Ponadto wykazano znaczne zahamowanie wzrostu bakterii *E. coli* oraz *S. aureus* w porównaniu do kompozytów referencyjnych (bez GO oraz bez i AgNPs i GO), a także, że dodatek tlenku grafenu ustabilizował sieć polepszając dystrybucję nanocząstek srebra [26,27]. Wymagającym uwagi aspektem jest brak jednoznacznych danych co do bezpieczeństwa stosowania nanocząstek. Mimo zatwierdzonych przez Europejską Agencję Leków sposobów określania toksyczności, wskazuje się na ich niekompletność i potrzebę wprowadzenia dodatkowych badań. Istnieją bowiem doniesienia o kumulacji w organizmie (między innymi w wątrobie, nerkach, płucach, śledzionie), a także obawy co do sposobu starzenia się nanocząstek. Przez to możliwe jest wywieranie potencjalnie szkodliwego końcowego (długoterminowego) wpływu na zdrowie człowieka i powinno być przedmiotem szczególnej uwagi eksperymentatorów [28,29,30].

Inną, wartą uwagi możliwością modyfikacji, jest dodanie substancji z grupy glinokrzemianów, na przykład montmorylonitu (MMT). Weerawan i wsp. [31]

zsyntezowali hydrożel o składzie: PVA, MMT, CMC, który jak donoszą, posiada zdolność do samoregeneracji w ciągu 10 dni. Było to możliwe dzięki wytworzeniu wiązań wodorowych między wszystkimi trzema składowymi kompozytu, ze względu na posiadane ugrupowania hydroksylowe i silanolowe. Na podstawie zbadanych właściwości mechanicznych stwierdzono, że kompozyty z MMT regenerowały się z wyższą skutecznością (do ~93% swojej pierwotnej wytrzymałości) w porównaniu do kompozytów bez MMT (do ~60%). Stwierdzono również, że wzrost zawartości PVA obniżał zdolność odnawiania się kompozytu. Inny zespół donosi, że wraz ze wzrostem stężenia MMT w kompozycie i większej dyspersji glinki w matrycy obniżeniu ulega temperatura żelowania. Stwierdzono również znaczący spadek pęcznienia materiałów wraz ze wzrostem stężenia MMT (montmorylonit dostarczając grup silanolowych powoduje silniejsze oddziaływania polimerów z glinką, przez co struktura staje się bardziej zbita). Powoduje to utratę elastyczności sieci polimerowej i obniżenie zdolności do utrzymywania wody w sieci hydrożelowej [32].

4. WNIOSKI

Chociaż kompozyty hydrożelowe CMC mogą znacząco poprawiać proces gojenia się ran, nie spełniają wszystkich wymagań (biorąc pod uwagę wszystkie fazy gojenia) umożliwiających w pełni naśladowanie tkanek skóry. Dlatego niezbędne są dodatki innych substancji (niekoniecznie polimerowych), a także funkcjonalizacja kompozytu. Na podstawie przeprowadzonego przeglądu można stwierdzić, że:

- kwasy organiczne pochodzenia naturalnego są dobrą alternatywą dla środków syntetycznych. Dzięki niskiej toksyczności i biodegradowalności jest to modyfikacja mająca potencjał (zwłaszcza w dobie ekologii). Literatura dostarcza informacji przede wszystkim o kwasie cytrynowym, dlatego reszta kwasów może z powodzeniem stanowić przedmiot dalszej dyskusji.
- modyfikowanie kompozytów poprzez fotosieciowanie jest perspektywicznym procesem, stanowiącym z jednej strony tańszą alternatywę dla sieciowania radiacyjnego, a z drugiej umożliwiającym utwardzenie hydrożelu *in situ* w krótkim czasie, w łatwo kontrolowalnych warunkach. Literatura nie dostarcza wiele informacji na temat fotosieciowania CMC, dlatego temat ten stanowi perspektywiczną niszę badawczą.
- chitozan jest substancją biokompatybilną, nietoksyczną, wykazującą aktywność przeciwbakteryjną. Jego dodatek ujednolica i uelastycznia strukturę kompozytu. Z tych powodów jest bardzo chętnie wykorzystywanym w modyfikacji hydrożeli CMC polimerem. Dzięki temu również bardzo dobrze wpisuje się w koncepcję składnika idealnego opatrunku. Jedyną wadą jest jego dość wysoka cena.

• PVA i PEG nie posiadają właściwości przeciwbakteryjnych, a badania nie donoszą o ich zdolności do przyspieszania procesu gojenia się ran. Ze względu na swoją budowę chemiczną dostarczają grup hydroksylowych, czym zwiększają lepkość syntezowanych kompozytów. Wpływają także na inne cechy hydrożeli jak uwodnienie, wytrzymałość mechaniczna, czy wielkość wytworzonych w kompozycie porów. Są nietoksyczne, biodegradowalne i relatywnie tanie. Choć nie nadają się do samodzielnego użytku, to mogą z powodzeniem wchodzić w skład kompozytów hydrożelowych na bazie CMC.

• funkcjonalizacja aminokwasami i peptydami kompozytów stanowi bardzo obiecujący obszar eksperymentalny, pozwalający na precyzyjne uzyskiwanie określonych cech przy jednocześnie zachowanym wysokim stopniu biokompatybilności. Jest to jedna z najbardziej perspektywicznych nisz badawczych, choć niestety na ten moment wiążąca się ze sporymi kosztami.

• literatura dość dobrze dokumentuje ogólny użytek β-cyklodekstryny. Nie ma już natomiast zbyt wielu informacji na temat jej wykorzystania w materiałach opatrunkowych, a zwłaszcza tych opartych na CMC. Autorom przytoczonych prac udało się udowodnić, że ten cykliczny oligosacharyd może stanowić bardzo perspektywiczną, opłacalną modyfikację, polepszającą właściwości opatrunku.

• technika biodruku 3D jest relatywnie nową, dynamicznie rozwijającą się dziedziną. Ze względu na wysoką kontrolę procesu pozwala na tworzenie opatrunków o ściśle określonych cechach fizycznych. Przeszkodą jest to, że otrzymane struktury, są statyczne, nieożywione i niezdolne do przekształcania się wraz z dynamicznymi zmianami w środowisku wewnętrznym organizmu, a należy pamiętać, że jedną z najbardziej pożądanych cech idealnego opatrunku jest dostosowywanie się do poszczególnych etapów gojenia rany, w tym do zmiennych naprężeń mechanicznych i środowiska biochemicznego.

• coraz chętniej kompozyty modyfikowane są przy użyciu nanocząstek. Przeszkodami w otrzymaniu idealnego hydrożelu są skłonność do tworzenia się aglomeratów nanocząstek, dbanie o otrzymywanie odpowiedniej dyspersji oraz zależna od stężenia (w przypadku AgNPs) cyto- i hemokompatybilność. Niewątpliwymi zaletami natomiast są aktywność przeciwdrobnoustrojowa i brak zmian profilu hydrolitycznego przy odpowiednio dobranym stężeniu NPs. Również perspektywiczne jest to, że coraz więcej metod zakłada ekologiczną (zieloną) syntezę nanocząstek (bez użycia toksycznych reduktorów). Warto również wspomnieć, że hydrożele z wypełniaczami nieorganicznymi, np. glinką, tlenkiem grafenu, posiadają lepsze właściwości mechaniczne. Cząstki te mogą sieciować się z matrycą polimerową poprzez oddziaływania fizyczne, co poprawia właściwości mechaniczne i zdolność do samoregeneracji. Ponadto tlenek grafenu wykazuje aktywność przeciwustrojową i może działać synergistycznie wraz z AgNPs.

Niewątpliwą wadą jest potencjalna toksyczność i brak możliwości jednoznacznego określenia długoterminowego wpływu nanocząstek na organizm człowieka.

UWAGI KOŃCOWE

Choć w ostatnim czasie zagadnienie zyskuje na zainteresowaniu naukowców, a także przybywa coraz więcej publikacji, to temat zdaje się dalej pozostawać *terra incognita*. Zgodnie z naszą najlepszą wiedzą opatrunek idealny nie powstał. W powyższej pracy przedstawiony został zaledwie niewielki ułamek możliwych do wykonania i opublikowanych modyfikacji, co wskazuje, że w poprzednim zdaniu brakuje słowa „jeszcze" i stanowi zaproszenie do dalszej pracy badawczej.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

[1] H.M. Nguyen, T.T. Ngoc Le, A.T. Nguyen, H. Nguyen Thien Le, T.T. Pham, RSC Adv., 2023, **13**, 5509.
[2] K. Nuutila, E. Eriksson, Adv. Wound Care., 2021, **10**, 685.
[3] B. Cullen, A. Gefen, Int. Wound J., 2023, **20**, 1292.
[4] V. Kanikireddy, K. Varaprasad, T. Jayaramudu, C. Karthikeyan, R. Sadiku, Int. J. Biol. Macromol., 2020, **164**, 963.
[5] Q. Zeng, X. Qi, G. Shi, M. Zhang, H. Haick, ACS Nano, 2022, **16**, 1708.
[6] Z. Liang, P. Lai, J. Zhang, Q. Lai, L. He, Int. Wound J., 2023, **20**, 4410.
[7] A.A.P. Mansur, M.A. Rodrigues, N.S.V. Capanema, S.M. Carvalho, D.A. Gomes, H.S. Mansur, RCS Adv., 2023, **13**, 13156.
[8] L.W. Wong, M. Fahimizadeh, J.B. Lee Tan, Chapter 5 - Cellulose and cellulose derivatives-based nanosystems as therapeutic platform [online], Academic Press, [dostęp: 2024-03-02]. Dostępny w internecie: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B978032385656000022X
[9] H. Nasution, H. Harahap, N.F. Dalimunthe, M.H.S. Ginting, M. Jaafar, O.O.H. Tan, H.K. Aruan, A.L. Herfananda, Gels, 2022, **8**, 568.
[10] N.S.V. Capanema, A.A.P. Mansur, I.C. Carvalho, S.M. Carvalho, H.S. Mansur, Gels, 2023, **9**, 166.
[11] N.S.V. Capanema, A.A.P. Mansur, S.M. Carvalho, T. Martins, M.S. Gonçalves, R.S. Andrade, E.M.S Dorneles, L.C.D. Lima, E.L.F.C. da Fonseca, E.V.B. Marcos Augusto de Sá, A.P. Lage, Z.I.P. Lobato, H.S. Mansur, Polymers, 2023, **15**, 4542.
[12] K.A. Uyanga, W.A. Daoud, Int. J. Biol. Macromol., 2021, **181**, 1010.
[13] S. Feng, F. Liu, Y. Guo, M. Ye, J. He, H. Zhou, L. Liu, L. Cai, Y. Zhang, R. Li, Int. J. Biol. Macromol., 2021, **190**, 554.
[14] K.A. Uyanga, O.P. Okpozob, O.S. Onyekwerec, W.A. Daouda, React. Funct. Polym., 2020, **154**, 104682.
[15] K. Enoch, A.A. Somasundaram, Int. J. Biol. Macromol, 2023, **253** ,127481.
[16] A. Ounkaew, C. Jarensungnen, N. Jaroenthai, T. Boonmars, A. Artchayasawat, R. Narain, P. Chindaprasirt, P. Kasemsiri, J Polym Environ, 2023, **31**, 50.
[17] Y.-C. Huang, Z.-H. Liu, C.-Y. Kuo, J.-P. Chen, Int. J. Mol. Sci., 2022, **23**, 6177.

[18] K.L.M. Taaca, E.I. Prieto, M.R. Vasquez, Polymers, 2022, **14**, 2560.
[19] C. Ardean, C.M. Davidescu, N.S. Nemes, A. Negrea, M. Ciopec, N. Duteanu, P. Negrea, D. Duda-Seiman, V. Musta, Int. J. Mol. Sci., 2021, **22**, 7449.
[20] S. Alven, A. Aderibigbe, Int. J. Mol. Sci., 2020, **21**, 9656.
[21] Y. Li, C. Zhu, D. Fan, R. Fu, P. Ma, Z. Duan, X. Li, H. Lei, L. Chi, Macromol. Biosci. 2019, 19, 1800424.
[22] H. Yang, X. Lan, Y. Xiong, Gels, 2022, **8**, 279.
[23] F. Liu, Z. Wang, H. Guo, H. Li, Y. Chen, S.A. Guan, Molecules, 2023, **28**, 499.
[24] X. Wang, Y. Wang, Y. Teng, X. Guo, S. Hou, Q. Lv, Biomed. Mater, 2023, **18**, 052001.
[25] K. Zhang, Y. Wang, Q. Wei, X. Li, Y. Guo, S. Zhang, Gels, 2021, **7**, 115.
[26] M. Das, C. Sethy, C.-N. Kundu, J. Tripathy, Int. J. Biol. Macromol., 2023, **239**, 124185.
[27] M.K. Khairunnisa-Atiqah, K. Salleh, A. Hair, N. Mazlan, M. Mostapha, S. Zakaria, Int. J. Biol. Macromol., 2023, **238**, 124185.
[28] W. Najahi-Missaoui, R. Arnold, B. Cummings, Int J. Mol. Sci., 2021, **22**, 385.
[29] SCENIHR, European Commission, Guidance on the determination of potential health effects of nanomaterials used in medical devices [online], Directorate-General for Health and Consumers [dostęp: 2024-04-16]. Dostępny w internecie: https://data.europa.eu/doi/10.2772/41391
[30] W. Oualikene-Gonin, V. Sautou, E. Ezan, H. Bastos, E. Bellissant, L. Belgodère, P. Maison, J. Ankri and the Scientific Advisory Board of the ANSM, Front. Public Health, 2023, **11**, 1125577.
[31] N. Weerawan, J. Chalitangkoon, P. Monvisade, Biointerface Res. Appl. Chem., 2022, **12**, 4770.
[32] B.K. Bozoglan, O. Duman, S. Tunc, Int. J. Biol. Macromol.,2020, **162**, 781.

Praca wpłynęła do Redakcji 27 marca 2024 r.