

POLITECHNIKA ŁÓDZKA
WYDZIAŁ TECHNOLOGII MATERIAŁOWYCH I WZORNICTWA
TEKSTYLIÓW

FUNKCJONALIZACJA POWIERZCHNI MATERIAŁÓW
WŁÓKIENNICZYCH SUPRAMOLEKULARNYMI
POLIMERAMI I KOPOLIMERAMI O RÓŻNEJ TOPOLOGII
NA BAZIE POLILAKTYDU
DO ZASTOSOWAŃ BIOMEDYCZNYCH

ROZPRAWA DOKTORSKA

mgr inż. Aneta Kopańska

PROMOTORZY

dr hab. inż. Zbigniew Draczyński, prof. uczelni

dr hab. inż. Marek Brzeziński

Najserdeczniejsze podziękowania składam:

Promotorom

dr hab.inż. Zbigniewowi Draczyńskiemu, prof. uczelni

oraz **dr hab. inż. Markowi Brzezińskiemu;**

dr inż. Bartłomiejowi Kostowi i mgr inż. Bartoszowi Kopce

z Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych
Polskiej Akademii Nauk;

dr Weronice Gonciarz

z Katedry Immunologii i Biologii Infekcyjnej
Uniwersytetu Łódzkiego

za pomoc w realizacji badań
i nieustające wsparcie merytoryczne.

Spis treści

1. Wstęp.....	4
Hipoteza badawcza	5
Cel i zakres pracy.....	5
Układ pracy.....	6
2. Celuloza i polilaktyd w medycynie regeneracyjnej.....	8
Struktura i właściwości celulozy	8
Opatrunki z pochodnych celulozy	18
Polilaktyd w medycynie regeneracyjnej	20
Systemy polilaktydowo-celulozowe	23
Modyfikacja powierzchni materiałów celulozowych	23
Modyfikacja powierzchniowa włókien polilaktydowych.....	26
Kompatybilizacja materiałów celulozowych z polimerem hydrofobowym	27
Podsumowanie	39
3. Wytwarzanie materiałów celulozowo-polilaktydowych	41
Przydatność tkaniny bawełnianej do łączenia z polilaktydem.....	42
Wpływ rozpuszczalników polilaktydu na strukturę tkaniny bawełnianej	42
Obróbka wstępna tkaniny bawełnianej	46
Polimeryzacja L,L-laktydu na powierzchni bawełny	50
Weryfikacja skuteczności polimeryzacji laktydu w podejściu 1 i 2	52
Inny sposób polimeryzacji. Podejście 3.....	55
Porównanie efektywności trzech polimeryzacji w spektrofotometrii w podczerwieni.....	55
Masy cząsteczkowe polilaktydów	57
Test zwilżalności.....	59
Podsumowanie	60

4.	Warstwa aktywna.....	62
	Charakterystyka Ibuprofenu	62
	Polimery przeznaczone do przenoszenia leku	64
	Metoda nakładania warstwy aktywnej na zmodyfikowaną tkaninę bawełnianą .	66
	Profil uwalniania leku.....	67
	Krzywa kalibracyjna.....	68
	Obserwacja uwalniania ibuprofenu	68
	Całkowita ilość uwolnionego ibuprofenu	70
	Zwilżalność opatrunków z zaimplementowanym ibuprofenem	72
	Podsumowanie	73
5.	Testy <i>in vitro</i>	75
	Hodowla komórkowa.....	75
	Cytotoksyczność w bezpośrednim kontakcie	76
	Właściwości przeciwzapalne opatrunków - zewnątrzkomórkowe wydzielanie cytokin przeciwzapalnych.	77
	Analiza statystyczna	77
	Biokompatybilność fibroblastów mysich i ludzkich narażonych na działanie badanych opatrunków.....	77
	Działanie przeciwzapalne	79
	Podsumowanie	81
6.	Dyskusja końcowa.....	83
	Bibliografia.....	86
	Spis ilustracji	110
	Spis tabel.....	111
	STRESZCZENIE.....	112
	ABSTRACT	114

1. Wstęp

Opatrunki celulozowe jako forma leczenia ran obecne są w praktyce medycznej od starożytności. Literatura starożytna przedstawia opatrunki jako jeden z etapów pielęgnacji rany [1]. Tekstylna wykonana z naturalnych włókien roślinnych, takie jak lniane bandaże, często nasączone substancjami leczniczymi i antybakteryjnymi, były używane już w starożytnym Egipcie [2–4]. W XX wieku rozwój przemysłu tworzyw sztucznych zaowocował wprowadzeniem włókien syntetycznych, równoległe ze wzrostem oferty do zaopatrywania ran, od klasycznych opatrunków tkanych, dzianych i włókninowych po nowoczesne pianki [5,6], hydrożele [7–10], hydrokoloidy [11,12] oraz cienkie membrany [13]. Opatrunki kompozytowe łączą wiele funkcji w jednym produkcie, a ich postać różni się w zależności od użytych surowców i oczekiwanego działania [14].

W obliczu długiej historii opatrunków celulozowych polilaktyd występuje jako produkt dość nowy, jednak znany jest od lat. Polilaktyd (PLA) jest biodegradowalnym i biokompatybilnym polimerem [15–17] i jest uznawany za bezpieczny przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków. Dlatego PLA przyciągnął znaczną uwagę jako kandydat zdolny do zastąpienia polimerów na bazie ropy naftowej ze względu na dobre właściwości przetwórcze i mechaniczne [18]. PLA jest proponowany do różnych zastosowań przemysłowych, farmaceutycznych i związanych ze środowiskiem naturalnym. Wśród tych wielu dziedzin wykorzystanie PLA w medycynie jest jednym z najczęściej proponowanych [19].

Wydaje się, że zarówno celuloza, jak i polilaktyd jako materiał do zastosowań medycznych mogą obecnie pełnić podobne funkcje. Jednak tradycyjne opatrunki celulozowe nadal mają mocną pozycję na rynku, również ze względów ekonomicznych. Wzbogacenie ich o polilaktyd w formie aktywnej, np. jako nośnik leków, mogłoby być relatywnie tanim i skutecznym sposobem ich unowocześnienia, a jednocześnie zaspokojenia specyficznych potrzeb pacjentów. To może być najprostszy sposób na wprowadzenie PLA na rynek, ponieważ stosowanie opatrunków w życiu codziennym nie wymaga konsultacji lekarskich, ale musi być niedrogi i łatwy w aplikacji. Połączenie obu polimerów w jednym materiale

(na przykład poprzez szczepienie lub polimeryzację) może dać możliwość nowych modyfikacji fizyko-chemicznych, biorąc pod uwagę ich różne właściwości fizyczne i chemiczne, zdolność do różnych reakcji chemicznych z innymi związkami, a także zdolność do degradowania ze wszystkimi tego konsekwencjami. Na koniec warto zbadać, czy cechy systemów PLA/Cel są prostą sumą cech ich komponentów, czy wręcz przeciwnie, składniki wzajemnie się uzupełniają, dając nową jakość, niedostępną, gdy działają osobno.

Hipoteza badawcza

Hipoteza badawcza proponowanego doktoratu zakłada możliwość wytworzenia układu hybrydowego/kompozytu, w którym biodegradowalny polilaktyd i jego kopolimery o różnej topologii będzie zdeponowany w sposób trwały na podłożu z konwencjonalnego materiału tekstylnego z włókien celulozowych. Praca ma wykazać, że funkcjonalność warstwy polilaktydowej przyłączonej do materiału celulozowego jest taka sama, jak w przypadku układu wyłącznie polilaktydowego, a utworzony kompozyt znajduje zastosowanie w medycynie regeneracyjnej.

Cel i zakres pracy

W celu realizacji założonej hipotezy wykonano badania potwierdzające mechanizm procesu fizykochemicznego, depozycji polilaktydu i jego kopolimerów na podłożu włókien celulozowych w zależności od rodzaju układu inicjującego lub katalizującego proces szczepienia.

Temat niniejszej rozprawy doktorskiej obejmuje opracowanie nowych materiałów tekstylnych do zastosowań biomedycznych. W tym celu powierzchnie tekstyliów zostały funkcjonalizowane materiałami biodegradowalnymi złożonymi z polimerów i kopolimerów o różnych topologiach, zawierających polilaktyd i dodatkowo usieciowanych poprzez stereokompleksację. W proponowanej innowacyjnej metodzie polimery i kopolimery polilaktydu tworzą warstwę wierzchnią podłoża tekstyliów z włókien celulozowych. Jednocześnie osadzanie polilaktydu na powierzchni włókien naturalnych jest utrudnione ze względu na małe powinowactwo do wody. Dlatego w pierwszym etapie prace skupiły się na mody-

fikacji właściwości powierzchniowych podłoża, a następnie funkcjonalizacji poprzez ko(polimery) polilaktydowe, przy użyciu metod o jak najmniejszym negatywnym wpływie na środowisko. W ramach kompatybilizacji aktywnej warstwy polilaktydowej z materiałem celulozowym, zaprojektowano modyfikację powierzchni tkaniny bawełnianej, której efektem będzie trwałe związanie podłoża z funkcjonalną warstwą wierzchnią. Dodatkowo modyfikacja grubości warstwy PLA na podłożu lub jej usieciowanie poprzez stereokompleksację, posłużyła do moderowania uwalniania substancji bioaktywnych w środowisku aktywnym biologicznie. Obniżenie kosztów produkcji tak opracowanego materiału pozwoli na większą dostępność innowacyjnych produktów opatrunkowych.

Układ pracy

Praca składa się z 6 rozdziałów. Rozdział 1 stanowi wstęp do niniejszej rozprawy.

W rozdziale 2 przedstawione jest aktualne podsumowanie wiedzy na temat celulozy i polilaktydu jako materiałów przydatnych w medycynie regeneracyjnej. Duża część poświęcona jest przeglądowi metod kompatybilizacji i łączenia obu tych polimerów, ze szczególnym uwzględnieniem warunków koniecznych do spełnienia w przypadku zastosowania w wyrobach medycznych.

Rozdział 3 poświęcony jest metodzie wytworzenia tkaniny bawełnianej modyfikowanej powierzchniowo laktydem i zmiany właściwości jej powierzchni z hydrofilowej na hydrofobową. Rezultatem modyfikacji jest warstwa polilaktydu złączona trwale z makrocząsteczkami celulozy poprzez grupy wodorotlenowe. Przedstawione są wyniki potwierdzające obecność PLA na bawełnie oraz jego krótka charakterystyka.

W rozdziale 4 omówiona jest warstwa aktywna projektowanego opatrunku, składająca się z polilaktydów i kopolimerów polilaktydu o różnej topologii, mających działać jako nośniki leku, i leku przeciwzapalnego (ibuprofenu). Podana jest charakterystyka leku oraz metoda implementowania leku do nośnika, a następnie nośnika na zmodyfikowaną tkaninę bawełnianą. Na koniec wyznaczona jest kinetyka uwalniania ibuprofenu z dwóch wybranych próbek, a także całkowita ilość uwolnionego leku z próbek.

Rozdział 5 poświęcony jest badaniom cytotoksyczności i właściwościom przeciwzapalnym wytworzonych opatrunków. Omówione są wyniki testów biologicznych na fi-

broblastach mysich i ludzkich fibroblastach w korelacji z różnymi metodami przygotowania opatrunków (pod względem obróbki wstępnej bawełny, polimeryzacji laktydu i struktury warstwy powierzchniowej z zaimplementowanym lekiem).

Rozdział 6 stanowi podsumowanie całości badań i prognozy kierunku dalszych poszukiwań.

2. Celuloza i polilaktyd w medycynie regeneracyjnej

Niniejsza część poświęcona jest rozważaniom nad materiałami na nowoczesne wyroby dla medycyny regeneracyjnej, złożone z celulozy i polilaktydu. Zawiera dzisiejszy stan wiedzy na temat tych dwóch polimerów i ich połączenia do zastosowań medycznych, jednak z dużym naciskiem na opatrunki. Szuka również odpowiedzi na pytanie, czy układy polilaktyd/celuloza (PLA/Cel) mają jakieś szczególne zalety w stosunku do tych polimerów działających samodzielnie. Aby zrozumieć ich wzajemne interakcje, omówiono wiele punktów, w tym kwestie strukturalne, funkcjonalne i inżynieryjne. Jednym z największych problemów związanych z łączeniem PLA i celulozy jest różne powinowactwo do wody. Polilaktydy są hydrofobowe, a celuloza hydrofilowa, więc celem jest ich modyfikacja w taki sposób, aby wzmocnić oddziaływania międzyfazowe PLA/Cel i poprawić właściwości mechaniczne ich kompozytów. Celuloza jest najbardziej klasycznym i najlepiej znanym naturalnym polimerem. Od najdawniejszych czasów leczenia ran była obecna jako element wyposażenia medycznego i do dziś nie straciła wielkiego zainteresowania w świecie naukowym. Jak można zauważyć, uniwersalność celulozy znacznie wzrosła wraz z rozwojem inżynierii materiałowej i chemicznej, choć klasyczne tkaniny bawełniane nie odeszły w zapomnienie w medycynie i szpitalach [13]. Dążenie do opracowania nowych rozwiązań prowadzi poprzez aktywizację wyrobów medycznych, które wcześniej były pasywne, jak gazy bawełniane i bandaże [13,20], konstruowanie nowoczesnych form opatrunków wzmocnianych bawełną [20], aż do projektowania materiałów z czystej nanocelulozy i jej pochodnych [21–23]. Ponadto rozważa się również celulozę bakteryjną jako inteligentny materiał, który ma pewne zalety w porównaniu z celulozą pochodzenia roślinnego [24,25].

Struktura i właściwości celulozy

Głównym budulcem włókna bawełnianego jest celuloza, której jakość i struktura decydują o jego najważniejszych właściwościach. Bawełna ma najwyższą zawartość polimeru celulozy z całkowicie naturalnych źródeł, sięgającą aż 96% suchej masy [26], po-

przedzając włókna szałwi i liści ananasa [27]. Celuloza, polisacharyd o wzorze sumarycznym $(C_6H_{10}O_5)_n$, jest polimerem o dużej strukturze cząsteczkowej, powstałym w wyniku naturalnej polikondensacji. Łańcuch makrocząsteczek celulozy zbudowany jest z jednostek β -D-glukopiranozy połączonych wiązaniami 1,4- β -glikozydowymi. Powtarzającą się jednostką jest reszta glukozy [28]. Nieredukujący koniec łańcucha celulozy składa się z grupy hydroksylowej, podczas gdy koniec redukujący jest hemiacetalem. Obecność grup hydroksylowych w cząsteczce determinuje reaktywność celulozy, chociaż grupy te, ze względu na położenie w strukturze przestrzennej, nie są tak samo reaktywne. Najbardziej reaktywną grupą jest ta znajdująca się przy C2, a następnie przy węglu C6. Grupy hydroksylowe, ponieważ charakteryzują się polarnością, tworzą między makrocząsteczkami wiązania wodorowe, co z kolei powoduje usztywnienie łańcucha i powstawanie silnie uporządkowanych struktur przestrzennych – tzw. fazy krystalicznej we włóknie.

Aby opisać właściwości polimeru celulozowego, należy określić takie cechy, jak:

- średni stopień polimeryzacji;
- średni stopień krystaliczności;
- budowa ogniwa elementarnego w fazie krystalicznej.

Charakterystyczną cechą celulozy wyizolowanej ze źródeł naturalnych jest duży rozrzut masy molowej. Celuloza natywna składa się z makrocząsteczek o różnym stopniu polimeryzacji, przy czym średni stopień polimeryzacji jest różny dla materiałów celulozowych różnego pochodzenia (np. dla celulozy bawełnianej i celulozy drzewnej). Podobne zróżnicowanie można zaobserwować w stopniu krystaliczności. Różne źródła podają wartość: według Urbańczyka, stopień krystaliczności celulozy pochodzącej z włókien roślinnych sięga 60-80%, według „Handbook of Polymers” wynosi 75% dla bawełny (która jest najczystszy źródłem celulozy I), natomiast według „Comprehensive Cellulose Chemistry” wynosi około 60 %, przy czym dotyczy to włókien bawełnianych poddawanych wstępnej obróbce fizykochemicznej [29–31].

Komórka elementarna kryształu to najmniejsza jednostka sieci krystalicznej, której można użyć metaforycznie do zbudowania kryształu poprzez proste powtórzenie komórki elementarnej wzdłuż osi X, Y i Z kryształu. Sześć podstawowych parametrów znajduje się w układzie osi XYZ sieci: (a, b, c) - odległości, w których elementy komórki się powtarzają, oraz kąty między osiami (α , β , γ). Jednakowoż wskaźniki Millera (h, k, l) definiują płaszczyzny krystalograficzne, które dają różne piki intensywności fotonów na obrazie

dyfrakcyjnym. Te cechy są różne dla każdej postaci polimorficznej celulozy [32]. Obróbka chemiczna i fizykochemiczna ma istotny wpływ na kształt komórki elementarnej, odmianę krystalograficzną oraz zawartość materiału krystalicznego we włóknie. Przykładem może być proces merceryzacji, w którym w określonych warunkach natywna celuloza I jest przekształcana w celulozę II, której parametry struktury komórki elementarnej krystalicznej różnią się od wyjściowego materiału [33]. Inny kształt komórki elementarnej niesie więc ze sobą zmianę parametrów fizykochemicznych, takich jak zmiana gęstości materiału, różnice we właściwościach mechanicznych, a także zdolności wiązania barwników. Inne formy polimorficzne celulozy to celuloza III, którą można otrzymać w wyniku działania amoniakiem na celulozę I lub II, oraz celuloza IV, efekt działania siły i ciepła na inne odmiany celulozy [30]. Stopień krystaliczności celulozy zmienia się wraz z pochodzeniem materiału i obróbką, jakiej został poddany, ponadto właściwości przekształconych polimorfów zależą od struktury macierzystej [34]. Innym pytaniem jest, czy te konwersje są odwracalne. Hindi wymienia siedem wzajemnie przekształcających się polimorfów celulozy, a mianowicie I_{α} , I_{β} , II , III , IV_I i IV_{II} oraz stwierdza, że celulozy II i III powracają do swoich poprzednich postaci pod wpływem wysokiej temperatury i w wilgotnym środowisku [35]. Rewersja jest możliwa również w przypadku celulozy IV.

Celuloza bakteryjna

Chociaż celuloza II jest zazwyczaj wynikiem merceryzacji (za pomocą wodorotlenku sodu, NaOH) lub rozpuszczenia i następnie regeneracji, jak w procesach wiskozy lub z udziałem N-tlenku N-metylomorfoliny (NMMO) znane są jej naturalne źródła. Substancja ta występuje w algach morskich z gatunku *Halicystis* w pewnych rzadkich warunkach. Zmutowane bakterie wytwarzały również celulozę II. Celuloza bakteryjna (CB) w postaci celulozy II jest najczęściej wytwarzana przez szczep *Gluconacetobacter xylinus* [36]. Natomiast typową celulozą bakteryjną i algową jest celuloza I, a dokładniej I_{α} [37–39]. Jak wykazały badania nad *Acetobacter xylinum* ATCC23769, strukturę krystalograficzną celulozy (I lub II) można modyfikować w warunkach hodowli [40]. Inne szczepy bakterii wykorzystywane do produkcji celulozy to *Agrobacterium* i *Sarcina*. Jakość celulozy bakteryjnej można różnicować poprzez kontrolowanie źródeł składników odżywczych (czyli źródeł węgla) i warunków hodowli szczepów bakterii [41,42]. Wpływ pH, tempera-

tury i dostępu światła UV badań S.C. Lazarini na *Gluconacetobacter hansenii*. Warianty *G. hansenii* hodowane w różnych warunkach pH i UV wykazały niższą zdolność do produkcji CB w porównaniu z oryginalnym *G. hansenii* ATCC 23769 [43]. W przeglądzie celulozy bakteryjnej do zastosowań w gojeniu ran [44], CB ogólnie charakteryzuje się większą czystością, zdolnością do wchłaniania wody i porowatością (tab. 1). Autorzy omawiają także właściwości mechaniczne CB oraz jej moduł Younga i wytrzymałość na rozciąganie porównywalne z włóknami aramidowymi i wskazują go jako wzmocnienie w kompozytach. Ponadto CB jest obiecującym materiałem medycznym, który nie wymaga wstępnego, czasochłonnego i kosztownego oczyszczania. Natomiast Naomi szczegółowo opisuje celulozę bakteryjną i roślinną [45]. Według tej pracy główne różnice CB w porównaniu z celulozą roślinną to:

1. Czystość materiału (bez obecności hemicelulozy, ligniny, wosków i innych zanieczyszczeń).
2. Właściwości mechaniczne (moduł Younga, wytrzymałość na rozciąganie) korzystne dla struktury rusztowania tkankowego.
3. Wyższy stopień krystaliczności (powyżej 80%).
4. Wysoka absorpcja wody, ale stosunkowo niski stopień przepuszczania pary wodnej.
5. Brak odpowiedzi immunologicznej, brak reakcji zapalnej po kontakcie z żywą tkanką.
6. Łatwość kształtowania dzięki modułowi o dużej elastyczności.
7. Znacznie większa porowatość, a także większy rozmiar porów.
8. Wyższa hydrofilowość.

Różnice te, zwłaszcza właściwości mechaniczne i nasiąkliwość, zależą jednak od składu podłoża produkcyjnego, np. od stężenia cukru. Jak podano, CB z płynnych odpadów sago wykazywała wytrzymałość na rozciąganie 44,2-87,3 MPa, moduł Younga 0,86-1,64 GPa i zdolność zatrzymywania wody na poziomie 85,9-98,6 g g⁻¹. Zaobserwowano również, że zwiększona wytrzymałość mechaniczna jest powiązana z niższą zdolnością zatrzymywania wody [46]. Warto również wspomnieć, że nie tylko sposób uprawy wpływa na właściwości CB, ale także modyfikacje mechaniczne [47]. Jak widać wiele czynników wpływających na ostateczną formę CB decyduje o jej uniwersalności w różnych zastosowaniach. Przydatność lecznicza i biokompatybilność z tkankami ludzkimi wydaje się jednak być na podobnym poziomie jak celuloza roślinna – skuteczność usprawniania procesów regeneracji, adhezji komórek i działania hemostatycznego zależy głównie od modyfi-

kacji i obecności dodatkowych związków leczniczych. Niektórzy autorzy podkreślają jednak, że jej naturalna struktura może imitować wiele biologicznych właściwości tkanek (np. włókien kolagenowych tkanki kostnej i skóry), ma zdolność regulowania adhezji komórek oraz zdolność immobilizacji antygenów do zastosowań w biosensorach [48].

Tabela 1. Parametry celulozy bakteryjnej, celulozy roślinnej i nanowłókien PLA.

	Celuloza bakteryjna	Celuloza natywna	PLA (nanowłókna)
Wytrzymałość na rozciąganie (MPa)	20 – 300	25 – 200	50-192
Young's modulus (MPa)	130000	2.5 – 0.170	1000-3900
Zdolność zatrzymywania wody (water holding capacity) (%)	> 95	25 – 35	-
Długość włókien (nm)	20-100	wymiary mikrometryczne	50-943
Stopień krystaliczności (%)	74 – 96	40 – 85	5-35
Stopień polimeryzacji	14000 – 16000	300 – 10000	1300-230000
Porowatość (%)	> 85	< 75	<92 (w zależności od warunków elektroprzędzenia)
Powierzchnia całkowita (m²/g)	> 150	< 10	Zależy od średnicy włókna; np. 4,7 dla 282 nm
Źródło	[49]		[50–53]

Obecnie celulozę bakteryjną wykorzystuje się w różnych aspektach medycyny regeneracyjnej, począwszy od leczenia ran, poprzez stosowanie systemów podawania leków, działanie przeciwbakteryjne, aż po odbudowę tkanek (tab. 2). CB występuje w różnych postaciach, zarówno w skali mikro, jak i nanoskali – jako membrany, włókna (i wykonane

z nich materiały, najczęściej włókniny), hydrożele i kompozyty. Komercyjnym przykładem jest opatrunek membranowy Dermafill® (wcześniej znany jako Biofill®), który działa jak tymczasowy substytut skóry [54], ale na rynku jest więcej produktów i jeszcze więcej rozwiązań jest w fazie badań, co dowodzi przydatności tego materiału [55].

Tabela 2. Obszary zastosowania BC w medycynie regeneracyjnej.

Zastosowanie	Działanie	Cechy	Postać	Źródło
Dostarczanie leków	przeciwzapalne	CB z diklofenakiem	hydrożel	(Adepu & Khandelwal, 2020)
		CB z ibuprofenem	membrana	(Ossowicz-rupniewska et al., 2021)
	przeciwnowotworowe	CB z cisplatyną	nośnik leku	(K.-Y. Lee et al., 2012)
	antyseptyczne	CB z octenidyną	opatrunek włókninowy	(Moritz et al., 2014)
		CB chemisorbowane z cząsteczkami antyseptycznymi: oktenidyną, poliheksanidem, powidonem jodowanym, chlorheksydną, mleczanem etakrydyny i roztworami podchloranymi	opatrunek na rany przewlekłe	(Dydak et al., 2021)
	antyutleniające	CB z ekstraktem wierzbowca (<i>Epilobium angustifolium</i> (L.))	membrana	(Nowak et al., 2021)
	przeciwmikrobowe	Papaina unieruchomiona na czystej CB i CB usieciowanym aldehydem glutarowym	membrana kompozytowa	(Asanarong et al., 2021)
		CB z odwodornionym polimerem alkoholu koniferylowego (DHP) pochodzącym z ligniny	kompozytowy hydrożel	(Zmejkoski et al., 2018)

		Synteza in situ nanocząstek srebra symultanicznie z produkcją CB	nanokompozytowy hydrożel	(Fadakar Sarkandi et al., 2021)
		Nanocząstki złota modyfikowane 4,6-diamino-2-pirymidynotiolem (DAPT) (Nanocząsteczki Au-DAPT)	opatrunek membranowy	(Ying Li et al., 2017)
Regeneracja tkanek	Utrzymywanie wilgotnego otoczenia lezonego miejsca	CB z gliceryną jako plastyfikatorem, o ulepszonych właściwościach nawilżających	membrana	(Almeida et al., 2014)
		CB usieciowana kwasem cytrynowym wraz z katalizatorami, takimi jak fosforan disodowy, wodorowęglan sodu, wodorowęglan amonu	opatrunek typu "super-aborbent"	(Ciecholewska-Juśko et al., 2021)
	Wzmacnianie biokompatybilności	CB z wakaryną promująca proliferację tkanki śródbłonkowej	membrana	(Qiu et al., 2016)
Wsparcie proliferacji komórek i regeneracji tkanek		Wzmocnienie kolagenu	rusztowania kompozytowe	(Noh et al., 2019)
		CB z b-glukanem, nanocząsteczkami hydroksyapatytu i tlenkiem grafenu	rusztowanie z działaniem antybakteryjnym	(Umar Aslam Khan et al., 2021)
		CB utleniona do dialdehydowej celulozy bakteryjnej (DBC) poprzez regioselektywne utlenianie, a następnie połączona z peptydem kolagenowym (Col-p)	kompozytowa membrana	(Wen et al., 2015)
		Mikropatterning powierzchni CB za pomocą niskoenerge-	hydrożel	(Y. Hu et al., 2019)

		tycznej litografii laserowej CO2 i ukierunkowane unieruchomienie tetrapeptydu składającego się z argininy-glicyny-kwasu asparaginowego-seryny (H-Arg-Gly-Asp-Ser-OH, RGDS)		
--	--	--	--	--

Naturalne materiały celulozowe i tradycyjne opatrunki

Opatrunki włókniste, niezależnie od rodzaju występujących w nich włókien (zarówno naturalnych, jak i sztucznych/syntetycznych), występują w postaci tkanej, dzianej i włókninowej. Struktury, takie jak wata opatrunkowa, weszły do użytku stosunkowo późno (w porównaniu ze światową historią leczenia ran) – około 200 lat temu. Wata składała się z pranych, luźnych i czesanych włókien bawełny, dlatego miała zastąpić klasyczne szarpane, lniane pasy [56].

Chociaż ostatnie kilkadziesiąt lat umożliwiło rozwój zaawansowanych technologii opatrunków wspomagających leczenie ran, nadal najbardziej typowym i powszechnie dostępnym opatrunkiem celulozowym jest gaza, tkanina bielona, luźno tkana o splocie płóciennym (rys. 1). Początkowo produkowana była wyłącznie z naturalnych włókien bawełnianych, ale obecnie na rynku dostępne są również gazy wykonane ze sztucznych włókien celulozowych lub mieszanek bawełniano-wiskozowych. Opatrunki z gazy spełniają jedynie podstawowe zadania, takie jak ochrona rany przed środowiskiem zewnętrznym oraz wchłanianie wysięku. O ich właściwościach decyduje ilość nitek osnowy, im większa tym bardziej chłonny staje się opatrunek. Odpowiednio mocny skręt przędzy i inne parametry przędzenia są również ważne, aby zapobiec niepożądanemu rozwłóknianiu opatrunku podczas usuwania go z rany. Gaza, jako okład, wchłania krew i płyny ustrojowe, w postaci bandaża stosowana jest również jako opatrunek wtórny, podtrzymujący i przykrywający opatrunek pierwotny (czynny). Prostota i relatywnie niski koszt produkcji standardowej gazy, a także łatwość dostosowania do specyficznych potrzeb pacjenta sprawiają, że jej popularność prawdopodobnie utrzyma się na wysokim poziomie przez długi czas.

Ciekawą próbę wzbogacenia funkcjonalności gazy w szerokim zakresie przedstawił Said (2021). Zaprojektowana gaza poprzez sukcesywne nakładanie hydroksyapatytu, nanocząstek srebra i olejku imbirowego na powierzchnie wstępnie zmodyfikowanej przez kationizację chitozanem lub karboksymetylację anionową, uzyskała działanie przeciwpalne, przeciwdrobnoustrojowe oraz barierę przed promieniowaniem UV. Inną strategią było zmodyfikowanie powierzchni gazy poprzez wszczepienie poli(kwasu metakrylowego) (PMAA), a następnie poddanie jej badaniom na dwa sposoby: poprzez nadanie funkcji antibakteryjnej i przeciwdrobnoustrojowej za pomocą wprowadzonych nanocząstek ZnO oraz dodanie kwasu nalidyksowego w celu zbadania profilu uwalniania leku. W porównaniu z niemodyfikowaną gazą wykazano działanie antibakteryjne w wyniku implementacji samego PMAA. Uzyskane wyniki były spowodowane właściwościami bakteriobójczymi polimerów kwasu akrylowego. Wyjaśnieniem jest to, że kwaśne środowisko zaburza homeostazę pH cytoplazmy, podczas gdy grupy kwasowe zmniejszają adhezję bakterii. Jednak 100% efekt inhibicji bakterii *S. epidermidis* uzyskano jedynie po dodaniu ZnO [58]. Procesy hemostazy mogą być wspomagane gazą ze szczepionym karboksymetylochitozanem i pokrywane żelatyną i alginianem metodą Layer-By-Layer, czyli techniką wytwarzania cienkich warstw przez nakładanie odpowiednio przeciwnie naładowanych materiałów [59]. Stosunkowo prostym sposobem na poprawę funkcjonalności jest zastosowanie dostępnej na rynku gazy bawełnianej (klasycznej i pokrytej woskiem antyadhezyjnym) do aplikacji 2-deoksy-D-rybozy (2dDR), która wspierałaby angiogenezę [60]. W przypadku hydrofobowego opatrunku woskowego konieczne było zbudowanie nośnika z parafiny, etanolu i glikolu polietylenowego (PEG) w różnych konfiguracjach lub wdrożenie 2dDR w częściowo rozcieńczonej osłonie woskowej. Innym sposobem modyfikacji konwencjonalnej tkaniny bawełnianej było zaszczepienie na powierzchni L-cysteiny (Cys), a następnie wprowadzenie nanocząstek miedzi w obecności kwasu cytrynowego. Taki materiał wykazywał zadowalającą aktywność wobec bakterii i doskonałą odporność na pranie [61].



Rysunek 1. Typowa gaza bawełniana o 13 nitkach (po lewej) i 17 nitkach (po prawej).

W ostatnich latach przedmiotem szerszego zainteresowania stała się bawełna *greige*, czyli niebielona bawełna, jako materiał opatrunkowy sprzyjający procesom hemostycznym w otwartych ranach. W badaniach Edwardsa okazało się, że wysoko oczyszczona i sterylna niebielona bawełna ze względu na swoje składniki może w pewnym stopniu wytwarzać nadtlenek wodoru. Ponadto może być modulowana kwasem askorbinowym poprzez impregnację klasyczną metodą pad-dry, co skutkuje właściwościami antybakteryjnymi [62]. Z ekologicznego i ekonomicznego punktu widzenia korzystne jest pominięcie etapu bielenia bawełny oraz unikanie stosowania niezbędnych w tym procesie chemikaliów (takich jak środki zwilżające, wybielające na bazie nadtlenu wodoru lub związków chloru). Warto podkreślić, że na włóknach pozostają naturalnie występujące substancje – pektyny, białka, woski, hemiceluloza, tłuszcze, a także śladowe ilości związków nieorganicznych zwanych popiołem. Pozostawienie ich na włóknie wpływa na hydrofobowość i polaryzację powierzchni, a to stwarza środowisko sprzyjające krzepnięciu krwi. Z drugiej strony opatrunki składające się wyłącznie z szarej bawełny mogą nie wchłaniać wystarczająco wysięku z dokładnie tych samych powodów [63].

Oprócz bawełny podejmuje się próby adaptacji innych naturalnych włókien celulozowych do potrzeb leczenia ran. Podobnie jak w przypadku bawełny *greige*, materiałem celulozowym z naturalnym dodatkiem specyficznych substancji wspomagających leczenie

jest len (*Linum L.*). Z ostatnich badań wynika, że opatrunki lniane mają właściwości lecznicze na rany nie tylko dzięki zawartości celulozy i naturalnie z nią występujących polimerów (hemiceluloza, lignina, pektyna), ale także dzięki obecności substancji potencjalnie bioaktywnych, takich jak wanilina, kwas 4-hydroksybenzoesowy, kwas ferulowy, kwas kumarowy, aldehyd syryngowy, olihydroksy maślan/hydroksy maślan i poliaminy. Badając linie komórkowe imitujące model ludzkiej skóry *in vitro* oraz linię komórkową mysich fibroblastów wykazano, że modyfikowane genetycznie włókna lniane, różniące się od włókien niemodyfikowanych podwyższoną zawartością wyżej wymienionych związków, przyspieszały aktywność proliferacyjną uszkodzonej tkanki [64].

Opatrunki z pochodnych celulozy

Obecność grup hydroksylowych w makrocząsteczkach celulozy powoduje wysoką reaktywność polimeru i duże możliwości modyfikacji do celów medycznych. Typowe reakcje z grupami OH to eteryfikacja, estryfikacja, acetalizacja i utlenianie. Niektóre z otrzymanych pochodnych (zwłaszcza estry i etery) są dobrze znane i od dawna produkowane komercyjnie [30].

W przeglądzie celulozy i jej pochodnych do leczenia ran Tudoroiu wymienia takie estry celulozy jak octan celulozy (CA), octanomaślan celulozy (CAB), octanoftalan celulozy (CAP), trimelitan octanu celulozy (CAT), ftalan hydroksypropylometylocelulozy (HPMCP), i octanobursztynian hydroksypropylometylocelulozy (HPMCAS). Wśród eterów znajdują się karboksymetyloceluloza sodowa (NaCMC), hydroksypropylometyloceluloza (HPMC), metyloceluloza (MC), hydroksyetyloceluloza (HEC), etyloceluloza (EC), hydroksypropylometyloceluloza (HPC), hydroksyetylometyloceluloza (HEMC) i benzyloceluloza (BC). Pochodne występują również w kombinacjach dwóch lub więcej i zwykle zawierają aktywne składniki farmaceutyczne [65]. Zwykle większość doniesień wspomina również o celulozie bakteryjnej, chociaż jej produkcja znacznie się różni od typowych związków celulozy.

Pochodne celulozy ze względu na swoje specyficzne właściwości wpływające na łatwość formowania różnych form opatrunków i zachowania lecznicze (samodzielnie lub z innymi składnikami) są materiałami wszechstronnymi i elastycznymi. Główną zaletą w porównaniu z czystą celulozą jest lepsza rozpuszczalność w wodzie, z pewnym wyjątkiem

np. etylocelulozy lub octanu celulozy. Ponadto właściwości nanocząstek na bazie celulozy mogą wydłużać krążenie nośników leków w organizmie, a tym samym zwiększać ich biodostępność lub pełnić rolę biosensorów i narzędzia terapii celowanej [66]. Jako biosensory mogą być przydatne do wykrywania takich biomolekuł jak mocznik, mleczan, glukoza, geny, aminokwasy, cholesterol i proteiny [67]. Z klinicznego punktu widzenia omówiono również pochodne celulozy, w szczególności karboksymetylocelulozę (CMC), octan celulozy i celulozę bakteryjną. Niektóre z nich są następujące:

- octan celulozy - doskonały biomateriał rusztowania do dostarczania leków o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, przeciwutleniającym, przeciwzapalnym i przeciwwirusowym do leczenia ran,
- karboksymetyloceluloza – zdolność do tworzenia hydrożeli w obecności jonów metali,
- celuloza bakteryjna - duża powierzchnia aktywna i hydrofilowy charakter, który nadaje jej dużą pojemność dla pochłaniania cieczy, zdolność do przenoszenia leków, dobre właściwości mechaniczne i oddychalność [48]

W ostatnich latach materiały opatrunkowe na bazie CMC były szeroko rozważane ze względu na ich biokompatybilność, biodegradowalność, niski koszt i inne właściwości, takie jak podobieństwo do tkanki i nietoksyczność [68]. Możliwe są różne formy i praktyczne zastosowanie opatrunków.

Niektóre opatrunki CMC są już obecne na rynku, takie jak Aquacel®, który, jak udowodniono, zamyka potencjalnie chorobotwórcze bakterie w swojej żelowej strukturze podczas pokrywania rany [69]. Podstawowy Aquacel® składa się wyłącznie z karboksymetylocelulozy sodowej przędzonej we włókna, a następnie formowanej w opatrunek. Z aplikowany na ranę wchłania wysięk do wnętrza włókien, utrzymując go z dala od tkanki. Jednocześnie zmienia strukturę na żel i utrzymuje wilgotne środowisko rany dla optymalnego gojenia [70]. Podjęto próby wykorzystania celulozy bawełnianej z odpadów pozostałych po procesach produkcyjnych CMC i stworzenia hydrożelowych opatrunków na rany. Odzyskane włókna bawełniane zostały pocięte i oczyszczone z zanieczyszczeń w 20% roztworze wodorotlenku sodu, a następnie wybielone w 6% roztworze podchlorynu sodu. W kolejnym etapie CMC zsyntetyzowano przez eterowanie różnymi ilościami monochlorooctanu sodu (SMCA). Hydrożel otrzymano w wyniku reakcji sieciowania w obecności epichlorohydryny (ECH). Zastosowano różne kombinacje celulozy i CMC w celu uzyska-

nia pożądaných rezultatów, czyli odpowiedniej absorpcji wysięku, odwodnienia rany i optymalnego środowiska regeneracji tkanek [71].

Hydroksypropylceluloza (HPC) została zastosowana jako matryca do filmów nanokompozytowych wzbogaconych tlenkiem grafenu (GO) i szczepionych nanocząstkami tlenku cynku pokrytymi srebrem (Ag/ZnO) (Rysunek 3). Te tak zwane nanowypełniacze AGO pozytywnie wpłynęły na wytrzymałość mechaniczną, odporność na promieniowanie UV i właściwości antybakteryjne [72]. Jako inne rozwiązanie materiału o właściwościach przeciwbakteryjnych został zaproponowany poliheksametylenochlorowodorek guanidyny (PHMG) szczepiony na powierzchni opatrunku z dwuocianu celulozy (CDA) w reakcji amidowej. Opatrunek posiadał niewłóknistą strukturę wykonaną metodą elektroprzędzenia, co dodatkowo zwiększało hydrofilowość, wchłanianie wody i chłonność [73]. Opatrunek z dwuocianu celulozy może wspomagać hemostazę i przeciwdziałać nadmiernej utracie krwi [74].

Hydroksypropylometyloceluloza (HPMC) w połączeniu z kolagenem wzbogaconym jodopowidonem i uformowana w rusztowania skutecznie ułatwiała proliferację komórek fibroblastów bez działania toksycznego [75]. Kombinacja nanowłókien etylometylocelulozy/hydroksypropylometylocelulozy została wzbogacona ekstraktem z aloesu i uformowana w matę opatrunkową do gojenia ran, która wykazywała zwiększoną proliferację, adhezję i działanie przeciwbakteryjne [76].

Polilaktyd w medycynie regeneracyjnej

Badania nad zastosowaniem polilaktydu w medycynie, w tym medycynie regeneracyjnej, prowadzone są z dużą intensywnością od kilkadziesiąt lat [77]. Pod koniec XX wieku Bendix (1998) podawał zastosowanie PLA i jego kopolimerów (takich jak glikolid, węglan trimetyleny i kaprolakton) głównie jako śruby, szpilki i płytki w chirurgii i ortopedii (homopolimery, PDLA, kopolimery L- i D, L-laktydu), a także systemy uwalniania leków, komponenty nici chirurgicznych i inne medyczne materiały włókiennicze (PLA i jego kopolimery z glikolidem i TMC). Obecnie zakres zastosowań polilaktydu znacznie się rozszerzył. W roku 2016 Tyler podaje takie dziedziny medycyny jak:

- ortopedia (regeneracja kości, nerwów obwodowych i rdzenia kręgowego, śruby resorbowalne),

- kardiologia (stenty),
- stomatologia (regeneracja tkanek, wypełniacze),
- chirurgia, w tym chirurgia plastyczna (siatki przepuklinowe, nici chirurgiczne, nici liftingujące, wypełniacze, przeszczepy skóry),
- ginekologia (siatki stabilizujące),
- radiologia (obrazowanie teranostyczne),
- onkologia (systemy dostarczania leków, szczepionki) [79].

Do niedawna poliestry (zarówno aromatyczne, jak i alifatyczne) nie były głównym składnikiem szeroko rozumianych opatrunków, lecz były stosowane jako dodatek wzmacniający. Przykładem jest opatrunek Silflex® wykonany z siateczki poliestrowej, którego funkcjonalność opiera się na zewnętrznej, powlekającej warstwie silikonu. Na rynku są już opatrunki z polilaktydem. Suprathel® to elastyczna i przepuszczalna dla gazów i cieczy membrana zawierająca takie składniki jak polilaktyd, węgiel trimetylenowy i ϵ -kaprolakton. Suprathel® przeznaczony jest do leczenia oparzeń, a dzięki zdolności do biodegradacji pozwala uniknąć bolesnych zmian opatrunku, ponieważ rozkłada się bezpośrednio w ranie. Przeprowadzone badania wśród pacjentów z przewlekłymi ranami związanymi z cukrzycą (np. Stopą cukrzycową) wykazały również jego skuteczność w zmniejszaniu rozmiaru leczonych ran przewlekłych nie mniej niż w przypadku ran niecukrzycowych [80]. Pozytywny wpływ polilaktydu na rany potwierdzają również inne badania, w których nanowłókniste włókniny polilaktydowe poddano testom na modelu świńskim [81]. Wykazano również *in vivo*, że produkt PLA wzmacniał fazę proliferacyjną w leczeniu ran w porównaniu z tkaninami chitozanowymi o podobnej strukturze [82]. Pokazuje to, że w przypadku materiałów opatrunkowych polilaktyd jest wciąż stosunkowo nowym materiałem, a możliwości zastosowania polilaktydowych materiałów opatrunkowych są wciąż poznane i wymagają dalszych badań.

Podjęmowane są próby modyfikowania jego właściwości bez udziału dodatkowych substancji, np. plazmy. W badaniu z 2015 r. plazmie niskotemperaturowej poddano dwa rodzaje włóknin, *spun-bonded* i igłowane, które zostały wytworzone z D-laktydu. Działanie plazmy prowadzono w dwóch wariantach, w obecności powietrza atmosferycznego i perfluoroheksanu C₆F₁₄. Działanie plazmy z powietrza zwiększyło właściwości sorpcyjne włókien polilaktydowych, co według autorów badań predestynuje otrzymany materiał do kategorii superabsorbentów. Z kolei perfluoroheksan w wyniku obróbki plazmowej zwiększy-

szył swoją hydrofobowość. Wadą modyfikacji może być jej nietrwałość, gdyż zmiany aktywności powierzchniowej włókien znikają po kilku miesiącach [83].

Przedmiotem zainteresowania jest polilaktyd i jego kopolimery, najczęściej w postaci nanowłókien wytwarzanych metodą elektroprzędzenia [84]. Nanowłókna, ze względu na specyficzne wymiary i znaczną przewagę powierzchni nad objętością, są materiałami o zwiększonej aktywności powierzchniowej wpływającej na interakcje w leczonym obszarze i mogą naśladować właściwości macierzy zewnątrzkomórkowej (Extracellular Matrix, ECM), w szczególności nanowłókna peptydowe i z kwasu hialuronowego [85].

Włókniny polilaktydowe mogą być modyfikowane do specjalnych zastosowań już na etapie produkcji, poprzez parametry produkcji, czy poprzez zmianę parametrów roztworu przędzalniczego, w tym dodanie substancji aktywnych i leków. Na ostateczną formę i funkcjonalność wpływa kilka czynników [86,87]. Parametry produkcji decydują o właściwościach fizycznych, termicznych i mechanicznych włókien, natomiast dodatki nadają przede wszystkim właściwości lecznicze, antyseptyczne i antybakteryjne, choć powyżej pewnego stężenia wymagają również dostosowania warunków przędzenia ze względu na wpływ na właściwości roztworu przędzalniczego (poprzez zmianę lepkości, obecność środków dyspergujących). Obecność kopolimerów wpływa również na postać włókien, porowatość i wymiary poprzeczne. Wiadomo również, że kopolimery wpływają na skuteczność opatrunków. W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że membrana z mieszanki PLA/PVA/SA poprawia proliferację fibroblastów i zmniejsza odpowiedź zapalną na wczesnym etapie gojenia w porównaniu z błonami z czystego PLA, natomiast efekt odkładania się kolagenu jest wyraźniejszy w przypadku tego drugiego [88]. Jednak na skuteczność uwalniania leków ma wpływ krystaliczność polimeru ze względu na utrudniony dostęp cząsteczek wody do fazy krystalicznej. Zastosowanie nanowłókien z aktywnymi związkami medycznymi do leczenia ran jest już przedmiotem kilku badań [89–91]. Typowymi aktywnymi dodatkami do roztworu przędzalniczego stosowanymi w różnych kombinacjach są ekstrakty naturalne, nanocząstki metali, peptydy, antybiotyki, czynniki wzrostu, zarówno w postaci cząsteczkowej, jak i kapsułkowane, lub mieszanina kopolimerów, co podsumowano w tabeli 3.

Tabela 3. Przykłady polilaktydowych materiałów włóknistych w opatrunkach i do regeneracji tkanek.

Funkcja	Struktura
antybakteryjna	<ul style="list-style-type: none"> • poli(ϵ-kaprolakton [PCL])/poli(kwas mlekowy [PLA]) z ekstraktem z <i>Nigella Sativa</i> [87] • czwartorzędowanie (quaternizacja) PMTA we włóknach PLA/PMTA [92] • włókna wzbogacone ekstraktem z kory brzozy [93] • Włókna z ekstraktem z propolisu i nanocząsteczkami srebra [94] • Nanowłókna PDLA zawierające amoksycylinę [95]
przeciwdrobnoustrojowa i wspomagająca proces gojenia	<ul style="list-style-type: none"> • Włókna PVP/PLA-PEO zawierające kapsułkowany kolagen i cefazolinę [96]
wspomagająca proces gojenia	<ul style="list-style-type: none"> • nanowłókna typu core-shell na bazie PLA i γ-PGA [97] • Rusztowanie z nanowłókien polidopaminy-PLGA/bFGF/ponerycyny G1 [98] • Włókniste maty PLGA z lizozymem [99]
przeciwutleniacz	<ul style="list-style-type: none"> • Nanowłókna PLA z innymi kopolimerami wzbogacone likopenem [100] • maty z polilaktydu/poli[(R,S)-3-hydroksymaślanu] (P(D,L)LA/a-PHB) z proantocyjanidynami [101]

Systemy polilaktydowo-celulozowe

Modyfikacja powierzchni materiałów celulozowych

Reaktywność celulozy związana jest z obecnością grup hydroksylowych w makrocząsteczce i ich dostępnością do reakcji, która zależy od stopnia krystaliczności polimeru. Gęsto upakowane struktury uniemożliwiają reagentom dostęp do całej objętości, dlatego często podstawowym zadaniem przed główną modyfikacją celulozy jest jej przekształcenie w postać spęcznioną, a następnie ewentualnie w stan rozpuszczony. Podstawowym i najbardziej wszechstronnym związkiem, umożliwiającym modyfikację kształtu makrocząste-

czek w celulozie, jest wodorotlenek sodu, dzięki któremu przy odpowiednim doborze czasu modyfikacji, stężenia roztworu oraz temperatury można sterować procesem relaksacji i odbudowy struktury celulozy. Obszerny przegląd dotyczący rozpuszczalników celulozowych na bazie wodnych roztworów wodorotlenku sodu opublikowała Budtova [102]. Jednym z efektów obróbki NaOH jest zmiana postaci celulozy krystalicznej w postać krystaliczną celulozy II, zwanej także celulozą regenerowaną. Proces obróbki tekstyliów wodnymi roztworami wodorotlenku sodu nazywany jest merceryzacją i może być prowadzony z naprężeniem lub bez, co wiąże się z różnymi właściwościami fizykochemicznymi, takimi jak wytrzymałość mechaniczna, połysk, stopień krystaliczności, wewnętrzna orientacja włókien, zdolność barwienia i podatność do hydrolizy enzymatycznej [103]. Z tych powodów odzież wykonana z włókien bawełny merceryzowanej charakteryzuje się większą trwałością i komfortem użytkowania. Podczas merceryzacji, dzięki efektowi relaksacji (pęcznienia) włókna, istnieje również możliwość wprowadzenia substancji aktywnych do wnętrza włókien i uzyskania w ten sposób tekstyliów funkcjonalnych. W ten sposób został zaimplementowany chitozan [104]. Praca wykorzystuje standardową tkaninę bawełnianą i mieszkankową z bawełny i poliestru. W pierwszym etapie zastosowano kąpiel w wodnym roztworze 20% wodorotlenku sodu z surfaktantem w temperaturze 25 °C. W drugim etapie kąpiel składała się ze sproszkowanego chitozanu z dodatkiem kwasu cytrynowego, monohydratu podfosforanu sodu i detergentu. Następnie tkaniny wypłukano i doprowadzono kąpiel do odczynu obojętnego. Ostatnim etapem było suszenie i kondycjonowanie. Tkaniny przygotowane w ten sposób i prane 5 razy nadal wykazywały działanie przeciwdrobnoustrojowe. Co ciekawe, skuteczność w zwalczaniu *Candida* zaobserwowano tylko w przypadku tkaniny mieszanej, co sugeruje, że nie tylko chitozan i środki towarzyszące mają wpływ na aktywność tworzonego materiału, ale także jego struktura bazowa, obecność zarówno poliestru, jak i produktów hydrolizy włókien poliestrowych, które prawdopodobnie powstały w wyniku obróbki NaOH.

Proces merceryzacji można rozwinąć za pomocą kationizacji, metody szeroko opisanej w literaturze [105]. Jest to proces chemiczny z wykorzystaniem czwartorzędowych związków amoniowych (tzw. QACs lub quats), który powoduje zmianę ładunku powierzchniowego z ujemnego na dodatni, co służy głównie do zwiększenia efektywności barwienia tekstyliów barwnikami anionowymi oraz pozwala na zmniejszenie ilości soli (NaCl) podczas procesu. Dotyczy to zarówno włókien celulozowych natywnych, jak i regenerowanych [106,107]. Kationizacja podczas merceryzacji oznacza oddziaływanie na

materiał tekstylny solą amonową bez uprzedniego wypłukania z roztworu merceryzującego, a następnie odłożenie do dojrzewania w plastikowych torebkach na 24 godziny [108]. W wyniku połączonych procesów merceryzacji i kationizacji następuje eteryfikacja celulozy II i znacznie zwiększa się adsorpcja wody, a zużycie środków powierzchniowo czynnych i barwników wskazuje, że liczba dostępnych grup hydroksylowych przewyższa wyniki samej merceryzacji [109].

Jakkolwiek w powyższych przykładach autorzy skupiają się na związkach amoniowych głównie jako środkach pomocniczych w przemyśle farbiarskim, *quats* odgrywają znaczącą rolę w medycynie jako środki dezynfekujące, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, antywirusowe [110]. Z tego powodu podejmuje się próby wykorzystania ich właściwości do modyfikacji tekstyliów i ocenia się ich funkcjonalność, choć stosowanie quatów w opatrunkach może być dyskusyjne ze względu na silny, negatywny wpływ na środowisko i organizmy żywe [111,112]. H. Han opracował pokrycie tkaniny bawełnianej z dimetylododecylo[3-(trimetoksylilo)propylo]chlorkiem amonu (CDDA) i wykazał, że antybakteryjna aktywność bawełny wzrasta wraz ze stężeniem CDDA. Jednocześnie stwierdzono obniżenie komfortu użytkowania, w tym zwiększoną hydrofobowość powierzchni, sztywność i szorstkość tkaniny. Ponadto efekt antybakteryjny systematycznie spadał po praniu w detergentach anionowych. Aby uniknąć niepożądanych efektów, dodano zmodyfikowaną L-argininę z podwójnym wiązaniem węgiel-węgiel (M-Arg). Oba związki CDDA i M-Arg szczepiono na powierzchni bawełny odpowiednio w wyniku polikondensacji i polimeryzacji wolnorodnikowej, uzyskując w ten sposób powierzchnie odporne na wielokrotne pranie [113].

Sole amoniowe są stosowane jako środki do wstępnego przygotowania materiału pod dalsze modyfikacje. Badania z 2017 roku dotyczące gazy modyfikowanej kationowo i anionowo z dodatkiem nanocząstek srebra i chlorowodoru oksytetracykliny wykazały przydatność gazy poddanej kationizacji na rany, natomiast gazy modyfikowane anionowo działały na stany zapalne skóry [114]. Wynikało to z odmiennego zachowania się materiału w środowiskach o różnym pH. Ponadto profil uwalniania leku z gazy „kationowej” charakteryzował się brakiem początkowego wzrostu w porównaniu z wersją „anionową”. Wyniki te wykorzystał Montaser do przygotowania gazy modyfikowanej chlorkiem 3-chloro-2-hydroksypropylotrimetyloamoniowym (Quat 188), nanosrebrem i chlorowodorkiem oksytetracykliny, a następnie pokrycia jej biopolimerem salicylo-imino-chitozanowym metodą wyczerpywania z kąpieli [115]. Badania *in vivo* na szczurach wykazały, że chociaż gaza

kationizowana z dodatkiem srebra i oksytetracykliny ma większą skuteczność w leczeniu oparzeń niż gaza klasyczna (powierzchnia uszkodzonej skóry po 12 dniach terapii zmniejszyła się odpowiednio o 50,8% i 32%), ale i tak jest mniej skuteczna niż dostępna na rynku maść (Dermazin®). Natomiast maści dorównała gaza pokryta biopolimerem (zmiana oparzeń o 91,2%).

Kationowa i anionowa modyfikacja powierzchni gazy bawełnianej była wstępem do aplikacji nanocząstek hydroksyapatytu (Hap) i srebra (Ag NP) z olejkim imbirowym [57]. Modyfikacja kationowa polegała na ultradźwiękowej kąpeli próbek gazy z dodatkiem chitozanu, a następnie kondycjonowaniu ich w podwyższonej temperaturze. Metoda modyfikacji anionowej polegała natomiast na częściowej karboksymetylacji kwasem monochlorooctowym poprzedzonej merceryzacją. Procedury te poprawiły osadzanie HAp i Ag NP na gazie bawełnianej. Jednak zwiększoną barwę, ochronę przed promieniowaniem UV i właściwości przeciwdrobnoustrojowe uzyskano przez osadzanie nanocząstek srebra, w przeciwieństwie do hydroksyapatytu, a badania wykazały, że obróbka wstępna wpłynęła na jednorodność aktywnej warstwy srebra i liczbę wprowadzonych NP.

Modyfikacja powierzchniowa włókien polilaktydowych

Produkty polilaktydowe, takie jak nanowłókna, pianki i folie, niezależnie od tego, czy zostały wzbogacone w procesie produkcyjnym, podlegają dalszym modyfikacjom. W inżynierii tkankowej zmiana właściwości powierzchni ma na celu zwiększenie powinowactwa do komórek organizmu. Na adhezję polimerów ma wpływ powinowactwo do wody, swobodna energia powierzchniowa, ładunek powierzchniowy, a także budowa chemiczna warstwy zewnętrznej i jej morfologia. Materiał silnie adhezyjny do tkanki jest szorstki, hydrofilowy, o dużej energii powierzchniowej i ładunku powierzchniowym ze znakiem przeciwnym do powierzchni komórek. O wartościach powyższych parametrów decydują specyficzne potrzeby [116].

Zwiększenie hydrofilowości produktów polilaktydowych jest przedmiotem dużego zainteresowania. Zwykle osiąga się to metodami fizycznymi i chemicznymi, poprzez napromieniowanie promieniami γ [117], hydrolizę powierzchni [118–120], obróbkę plazmatyczną lub laserową [121–125], a wybór metody wpływa również na inne właściwości powierzchni, takie jak chropowatość (morfologia powierzchni) czy powinowactwo do komór-

rek. Plazma jest metodą najbardziej wszechstronną, a jej oddziaływanie powoduje różne interakcje z materiałem: czyszczenie, trawienie, aktywację poprzez tworzenie grup funkcyjnych, szczepienie, polimeryzację [126]. Na etapie przedzenia włókien w roztworze przedzalniczym stosuje się domieszki kopolimerów hydrofilowych, w tym glikolu polietylenowego [127,128]. W badaniach zwilżania (poprzez pomiar kąta zwilżania) wykazano, że wartość kąta zwilżania maleje proporcjonalnie do wzrostu udziału PEG w mieszaninie [129,130]. Innym rozwiązaniem jest impregnacja materiału polilaktydowego kopolimerami glikolu polietylenowego. Membrany PDLL nasycone amfifilowym monometoksylopoli(glikolem etylenowym)-b-poli(D,L-laktydem) (PEG-PDLLA) wykazywały zmiany kąta zwilżania od 74,5 do 50°, w zależności od stężenia roztworu [131]. Sposób łączenia PEG z PLA (mieszanie lub szczepienie na powierzchnię) jest istotny z punktu widzenia właściwości mechanicznych i parametrów roztworu przedzalniczego, ponieważ dodatek PEG powoduje obniżenie wytrzymałości mieszanki i zwiększa lepkość roztworu przedzalniczego [132,133]. Zhu zmodyfikował folie z poli-L-laktydu o dużej masie cząsteczkowej, nasycając je roztworami z niskocząsteczkowego poli-D-laktydu i kopolimeru poli(kwasu D-mlekowego-ko-glukozy) (PDLAG) rozpuszczonymi w chloroformie [134]. Zanurzenie w roztworze na dłużej niż 3 minuty powodowało pęcznienie folii i w dalszym etapie jej destabilizację. W rezultacie na powierzchni folii tworzyły się stereokompleksowe kryształy, a wewnątrz folii jednorodne kryształy, a hydrofilowość poprawiła się z powodu obecności glukozy. Kolejnym sposobem łączenia grup hydrofilowych PEG jest utworzenie trójelementowej struktury (rusztowania), w której kopolimer blokowy PLA-b-PEG jest swego rodzaju „klejem” wiążącym się z hydrofobowym PLA i hydrofilowym PEG. Rozpuszczoną mieszaninę powoli wlewano do sproszkowanego NaCl, który następnie po rozpuszczeniu polimeru i termicznej rekrytalizacji wypłukał się, uzyskując w ten sposób porowatą strukturę rusztowania [135]

Kompatybilizacja materiałów celulozowych z polimerem hydrofobowym

Aby poprawić kompatybilność hydrofilowej celulozy z polimerem hydrofobowym, modyfikuje się właściwości powierzchniowe celulozy, zarówno w postaci makro, jak i nanocelulozy [136,137]. O wyborze modyfikacji decyduje oczekiwana trwałość połączenia obu materiałów. W przypadku, gdy kompozyt ma być używany pod obciążeniem

mechanicznym, kompatybilność oparta na reakcjach chemicznych i wytwarzaniu trwałych wiązań kowalencyjnych między polimerami zapewni większą trwałość. W przypadku materiałów o krótkim cyklu życia i użytkowanych w środowisku nieniszczącym (nie tylko pod względem mechanicznym, ale i chemicznym) proste fizyczne metody łączenia polimerów, takie jak impregnacja, mogą być wystarczające. Drugą kwestią do rozważenia jest czystość materiału do zastosowań medycznych, którą można osiągnąć stosując do produkcji wyłącznie bezpieczne substancje i pozabawiając go resztek środków pomocniczych, które przy dłuższej ekspozycji mogą wykazywać działanie drażniące lub chorobotwórcze. Dlatego nie każde rozwiązanie, stosowane przy produkcji kompozytów i łączeniu celulozy z polimerem hydrofobowym, jest możliwe w medycynie regeneracyjnej ze względu na brak zgodności składników opatrunku z żywym organizmem.

Metody fizyczne obejmują rozciąganie, kalandrowanie, oddziaływanie energią cieplną, wyładowania elektryczne (koronowe, plazma niskotemperaturowa), merceryzację, adsorpcję metodą layer-by-layer lub cieczą lub żelami - impregnacja z dyspersji lub rozworu polimeru kompatybilnego z powierzchnią hydrofobową.

Metody chemiczne obejmują:

- Modyfikacje anionowe i kationowe mające na celu nadanie określonych właściwości elektrostatycznych oraz poprawę trwałości nakładanych warstw funkcjonalnych [138,139]
- Estryfikacja związkami zawierającymi grupy acetylowe.
- Nanoszenie środków wiążących - substancji tworzących sieciowe powierzchnie międzyfazowe zwiększające zwilżanie poprzez zmianę napięcia powierzchniowego podłoża lub tworzenie wiązań kowalencyjnych jednocześnie z włóknem celulozowym i hydrofobowym polimerem.
- Hydrofobizacja materiału celulozowego
- Kopolimeryzacja szczepiona

Podział metod został oparty na klasyfikacjach dostępnych w literaturze, warto jednak zaznaczyć, że jest on w dużej mierze umowny, gdyż często ta sama technika modyfikacji może być zaklasyfikowana do więcej niż jednej metody (tab. 4 i 5).

Kompatybilizatory i środki kompatybilizujące to warstwy o właściwościach pośrednich między polimerami. Poprzez ich obecność zmieniają się właściwości przestrzeni międzyfazowej w mieszaninach materiałów o różnej charakterystyce. Takimi materiałami mo-

gą być kopolimery składające się z dwóch polimerów przeznaczonych do połączenia w kompozycie. Coltelli przedstawił propozycję “grzebieniowej” (“*comb-like*”) syntezy kopolimerów octanu celulozy i oligo(kwasu mlekowego) (OLA) o różnych proporcjach z użyciem środka wiążącego zawierającego diepoksyd (EJ40). Badania wykazały, że celuloza w kompatybilizatorze została częściowo deacetylowana, a udział OLA nie ma większego znaczenia dla właściwości kopolimeru, a bardziej dla łatwości jego otrzymania. Działanie kompatybilizatora w mieszankach włókien PLA i AC zostało potwierdzone w badaniach wytrzymałościowych. Zmianę wytrzymałości oparto na istotnie zwiększonym module Younga, co sugeruje zwiększoną adhezję elementów kompozytowych [140].

Środki wiążące, podobnie jak kompatybilizatory, działają w przestrzeniach międzyfazowych kompozytów. W tym przypadku wzrost przyczepności i wzmocnienia osnowy uzyskuje się dzięki obecności grup funkcyjnych i ich zdolności do tworzenia wiązań chemicznych z podłożami. W kompozytach celulozowo-polilaktydowych najczęściej stosowanymi w medycynie są silany (Ghalia & Dahman, 2017).

Chitozan jest powszechnym, naturalnym polimerem stosowanym do modyfikacji powierzchni materiałów celulozowych. Ze względu na właściwości antybakteryjne, przeciwdrobnoustrojowe, przeciwutleniające i przeciwzapalne oraz łatwość modyfikacji dzięki obecności hydroksylowych i aminowych grup funkcyjnych jest przedmiotem zainteresowania w obszarze medycyny regeneracyjnej, a także jako nośnik leków [142]. Jako modyfikator powierzchni chitozan i jego pochodne stosuje się najczęściej metodą impregnacji lub metodą pad-dry [57], jak również poprzez estryfikację celulozy [143–145]. Technika powlekania została wykorzystana do osadzania hydrożelu chitozanu jako warstwy funkcjonalnej na tkaninie bawełnianej [146]. Podłoże bawełniane zostało poddane wstępnej obróbce kationowej i anionowej. Grupy kationowe powstały poprzez barwienie próbek barwnikiem poliazowym, a następnie redukcję ditionianem sodu w środowisku alkalicznym. Anionizacja zachodziła przez acetylowanie celulozy kwasem chlorooctowym.

Tabela 4. Metody chemiczne łączenia celulozy z PLA.

Badania kompatybilizacji celulozy z polilaktydem i innymi polimerami hydrofobowymi dla różnych zastosowań. Metody chemiczne.	
	źródło
Kationizacja i anionizacja	<ul style="list-style-type: none"> • Sole amoniowe jako środki powierzchniowo czynne [147] • Tkaniny wiskozowe utleniane za pomocą TEMPO lub powlekanie nanowłóknami celulozy utlenianymi TEMPO [148] • Celuloza bakteryjna modyfikowana anionowo poli(kwasem akrylowym) techniką „grafting-from” w celu usieciowania kationowym chitozanem [149]
Estryfikacja	<ul style="list-style-type: none"> • Nanokryształy celulozy estryfikowane bezwodnikiem maleinowym (CNC_{MA}), co zaowocowało wyższą stabilnością nanocząstek celulozy w zawiesinach wodnych, niższą stabilnością termiczną i wyższą hydrofilowością powierzchni utworzonego kompozytu Cel/PLA [150] • Nanokryształy celulozy (CNC) modyfikowane za pomocą immobilizowanej lipazy (Novozyme 435) w celu katalizowania tworzenia grup estrowych laurynianów na powierzchni CNC [151] • Jednoetapowa modyfikacja zarówno estryfikacji Fischera, jak i kwasowej hydrolizy celulozy [152] • Nanofibryle celulozowe (CNF) modyfikowane przez katalizowaną estryfikację kwasu mlekowego w środowisku wodnym z SnCl₂ jako katalizatorem [153] • Estryfikacja kwasem walerianowym [154] • miejscowo specyficzna reakcja między pierwszorzędowymi powierzchniowymi grupami hydroksylowymi (C6-OH) celulozy i acyloimidazoli [155]
Kompatybilizatory	<ul style="list-style-type: none"> • Polimery trioctan celulozy/PLLA szczepione, syntetyzowane w obecności 1,8-diazabicyklo(5.4.0)undek-7-enu (DBU) [156] • długołańcuchowe hiperrozgałęzione polimery (LCHBPs) [157] • kwas oleinowy jako kompatybilizator w bezkatalizatorowej estryfikacji szczawianu celulozy (COX) i celulozy mikrokryształicznej (MCC) [158] • Octan celulozy-g-poli(kwas L-mlekowy) (CA-g-PLA) [159] • <i>Comb-like</i> kopolimery octanu celulozy (AC) i oligo(kwasu mlekowego) OLA otrzymywane na drodze syntezy chemicznej w rozpuszczalniku lub reaktywnego wytlaczenia w stopie, z zastosowaniem diepoksydu jako środka wiążącego do kompatybilizacji mieszanek poli(kwasu mlekowego) i plastyfikowanego octanu celulozy [140] • Diizocyjanian metylenodifenylu (MDI) w kompozycie z celulożą mikrofibrylowaną (MFC)/PLA [160] • Laktyd szczepiony mąką bambusową [161]

Środki wiążące	<ul style="list-style-type: none"> • Bambusowe <i>nanowhiskersy</i> modyfikowane silanami [162] • Bakteryjne nanowłókna celulozowe modyfikowane silanami w macierzy PEG/PLA [141] • Celuloza mikrokrystaliczna pokryta tytanianowym środkiem wiążącym jako wzmocnienie filamentu PLA do druku 3D [163] • PLA szczepiony bezwodnikiem maleinowym (MA-g-PLA) [164] • Środki wiążące zawierające SiO i silany do kompozytów juta/PLA [165]
Szczepienie	<ul style="list-style-type: none"> • Oligoestry zawierające reaktywne grupy końcowe na bazie poli(kwasu DL-mlekowego) PDL-LA, poli(ε-kaprolaktonu) PCL i poli(3-hydroksyalkanonianu) PHA szczepione na celulozie metodą estryfikacji [166] • Szczepienie polilaktydu (PLA) na nanowłóknie celulozy (CNF) (CNF-g-PLA) przygotowanym metodą ekstruzji reaktywnej in situ z użyciem nadtlenu dikumylu (DCP) jako inicjatora wolnorodnikowego [167] • Powierzchnia CNC zmodyfikowana metodą utleniania TEMPO (rodnikiem 2,2,6,6-tetrametylopiperydino-1-oksylowym), a następnie szczepienie powierzchni CNC utlenionej TEMPO (TOCNC) z użyciem glikolu polietylenowego (PEG) [147]
Hydrofobizacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dimer alkiloketenu (AKD) jako środek wiążący pomiędzy włóknem celulozowym a matrycą PLA [168] • Galusan oktylu (OG), galusan dodecyłu (DG) i galusan okta-decyłu (OCG) szczepione na tkaninie jutowej w obecności peroksydazy chrzanowej [169] • Alkilowanie nanokryształów celulozy bromkiem alkilu [170] • Hydrofobizacja nanocelulozy bambusowej z wykorzystaniem rarasaponin [171] • Modyfikacja tkanin jutowych poprzez kowalencyjne szczepienie akrylanem butylu (BA) i metakrylanem 2,2,3,4,4,4-heksafluorobutylu (HFBMA) katalizowane peroksydazą chrzanową (HRP) [172] • Celuloza mikrokrystaliczna (MCC) modyfikowana 2,4-diizocyjanianem toluenu (TDI) w tetrahydrofuranie (THF) [173]

Tabela 5. Metody fizyczne łączenia celulozy z PLA.

Badania kompatybilizacji celulozy z polilaktydem i innymi polimerami hydrofobowymi dla różnych zastosowań. Metody fizyczne.	
Mieszanie	<ul style="list-style-type: none"> • mieszanki przygotowane przez zmieszanie kwasu polimlekowego (PLA) z trioctanem celulozy i spieniane nadkrytycznym CO₂ (ScCO₂) [174] • Nanowłókna kompozytowe PLA/Cel wytworzone z roztworu chloroformu metodą elektroprzędzenia [175] • Przedmieszka CNF/PEG z nanowłókien celulozy jako medium kompatybilizujące do mieszania w stanie stopionym z PLA [176] • wodna zawiesina na bazie CNF w obecności glikolu polietylenowego (PEG) do mieszania w stanie stopionym z PLA [177]
Powlekanie	<ul style="list-style-type: none"> • Włókna sizalowe powlekane nanowłóknami celulozy bakteryjnej metodą zanurzeniową [178] • Powlekanie PLA na powierzchni włókien lnianych poddanych obróbce alkalicznej lub silanowej w procesie zanurzania w roztworze [179] • Modyfikacja powierzchni włókien lnianych roztworami ligniny i garbników metodą dip-coating [180] • celuloza bakteryjna powleczona PLA i chlorkiem benzalkoniowym do leczenia ostrych ran [181]
Obróbka plazmatyczna	<ul style="list-style-type: none"> • cienkie warstwy celulozy poddane działaniu plazmy tlenowej i zanurzone w roztworze L-laktydu do szczepienia w różnych warunkach [182]
Produkcja addytywna (druk 3D)	<ul style="list-style-type: none"> • Filament PLA drukowany bezpośrednio na pranej i niepranej tkaninie bawełnianej o różnej strukturze [183]

Rola i znaczenie TEMPO

TEMPO, czyli 2,2,6,6-tetrametyloksydyń-1-oksyl, jest rodnikiem do produkcji nanocelulozy metodą „top-down” poprzez zmianę obciążenia sił elektrostatycznych zachodzących pomiędzy mikrofibrylami [184]. W wyniku utleniania celulozy w pozycji C6 powstają grupy karboksylowe, co otwiera drogę do dalszych modyfikacji. W przemyśle me-

dycznym celuloza utleniona (oksyceuloza, OC) zarówno typu I (naturalna) jak i II (rege-nerowana) jest wytwarzana w procesie utleniania tlenkiem azotu i wykorzystywana jest m.in. do produkcji wchłanialnej gazy hemostatycznej oraz wchłanialnych nici chirurgicznych. Efekt hemostatyczny pojawia się, ponieważ kwaśna grupa karboksylowa łączy się z jonem Fe^{3+} w hemoglobinie i w ten sposób przyspiesza tworzenie się skrzepu i blokowanie krwawienia [185]. Celuloza utleniana TEMPO, a przede wszystkim celuloza bakteryjna utleniana TEMPO, może być podłożem do wprowadzania substancji antybakteryjnych, takich jak nanocząsteczki srebra [186,187] lub sulfodiazyny srebra [188], ponieważ kationy srebra mogą trwale łączyć się jonowo z anionową powierzchnią celulozy. F. Cheng (2017) podaje sposób wytwarzania nanokryształów celulozy utlenianej TEMPO: Dyspersję wodną CN poddaje się kąpeli ultradźwiękowej przez 15 minut. Następnie wodny roztwór TEMPO i bromku sodu stopniowo wkrapla się do cieczy z celulozą, a następnie dodaje się 12% roztwór podchlorynu sodu $NaClO$ w celu zainicjowania utleniania. pH mieszaniny (10,8) reguluje się za pomocą $NaOH$. Reakcję kończy dodanie 1 ml etanolu i kwasu solnego obniżając pH do wartości 7. Na koniec zmodyfikowane kryształy przemywa się kilkakrotnie wodą destylowaną i suszy do postaci proszku. Z tak zmodyfikowanego materiału wykonano opatrunki kompozytowe z alginianem sodu wspomagającym procesy hemostazy. Ocenę przeprowadzono na modelowej ranie wątroby królika i ranie ucha, mierząc objętość utraconej krwi i czas krzepnięcia. Jako punkty odniesienia zastosowano opatrunek z czystego alginianu i klasyczną gazą. Zarówno w przypadku opatrunków w postaci folii, jak i opatrunków w postaci gąbek, nowe kompozyty wykazały istotnie lepszą skuteczność w zatrzymywaniu krwawienia w porównaniu z gazą i czystym alginianem sodu, niezależnie od procentowej zawartości modyfikowanych nanokryształów w objętości opatrunku. Objętość krwawienia była skorelowana, a czas krwawienia był istotnie krótszy w przypadku opatrunków kompozytowych. Z drugiej strony różnice w skuteczności w zależności od struktury opatrunku (pianka/membrana) okazały się stosunkowo niewielkie, więc można przypuszczać, że największą rolę w procesach hemostatycznych odgrywa obecność TEMPO-oksyceulozy.

Szczepienie i polimeryzacja

Ciekawym pomysłem jest połączenie celulozy i polilaktydu w prosty sposób, poprzez szczepienie polimeru lub polimeryzacji monomeru na powierzchni drugiego, uzysku-

jąc w ten sposób trwałą, hybrydowy materiał o wypadkowych właściwościach obu składników. W poprzednim rozdziale podano kilka przykładów takich materiałów jako kompatybilnych z kompozytami PLA/Cel, jednak mogą one stanowić główny produkt poddany późniejszej funkcjonalizacji, zarówno strukturalnej, jak i powierzchniowej. Ze względu na łatwość tworzenia polimeru polilaktydu, zwykle to właśnie celuloza jest podstawą polimeryzacji laktydu i szczepienia polilaktydu. Funkcję inicjatora polimeryzacji pełnią najczęściej grupy wodorotlenkowe cząsteczek celulozy. Z kolei typowym katalizatorem polimeryzacji laktydu jest oktanian cyny (SnOct_2), chociaż jego zastosowanie w wyrobach mechanicznych może być problematyczne ze względu na cytotoksyczność i trudność wypłukania powstałego materiału [190]. Stąd proponowane są nowe katalizatory, takie jak L-prolina cynku [191], guanidyna cynku [192], lub kompleksy innych metali [193]. Celuloza jako baza występuje w różnych formach: nanocząstek (kryształów i fibryli), włókien (np. włókien bawełnianych), przędzy, maty, folii, tkanin lub dzianin. Im wyższy stopień przetworzenia celulozy, tym większym wyzwaniem jest połączenie z nią polilaktydu bez produktu ubocznego w postaci wolnego polimeru. Znaczenie modyfikacji celulozy do szczepienia przedstawił Zhou w krótkim przeglądzie [194].

W ostatniej dekadzie pojawiło się niewiele publikacji na temat modelowania materiału PLA/Cel za pomocą szczepienia i/lub polimeryzacji. Y. Zhang przeprowadził kopolimeryzację szczepioną *in situ* Cel-g-PLA, a następnie wytworzył bezpośrednio włókna ze stopu, aby zbadać ich właściwości mechaniczne. Środowiskiem reakcji był chlorek 1-allilo-3-metyloimidazoliowy ([AMIM]Cl), a oktanian cyny (II) użyto jako inicjatora [195]. Celuloza w postaci nanokryształów została zmodyfikowana powierzchniowo poprzez szczepienie z L-laktydu w toluenie w celu lepszego rozproszenia w hydrofobowych matrycach polimerowych. Kształt nanokryształów po modyfikacji pozostał niezmienny [196]. Innym przykładem są nanowłókna celulozowe szczepione poli(kwasem mlekowym) (PLA-g-CNF) otrzymane poprzez polimeryzację z otwarciem pierścienia w dyspersji toluen/aceton, również z oktaniem cyny(II) jako inicjatorem. Głównym celem była poprawa właściwości rozciągających i wytrzymałościowych takich włókien zmieszanych z czystą matrycą PLA do wytworzenia filamentów do druku 3D [197]. Wcześniej Braun (2006) pokazał, że lepsze właściwości mechaniczne uzyskuje się, gdy na etapie polimeryzacji laktyd miesza się z już wytworzonym polilaktydem. Eksperyment obejmował trzy warianty: (1) włókno bawełniane zmieszane z komercyjnym PLA bez dodatkowej polimeryzacji laktydu, (2) włókno, na którym polimeryzowano laktyd, (3) włókno jednocześnie zmieszane z PLA o dużej masie cząsteczkowej i polimeryzowane z laktydem. Katalizatorem był

oktanian cyny (II) z kokatalizatorami: izopropanolanem tytanu (IV) (TIP) i trifenylfosfina (PPh₃). Proces polimeryzacji poprzedzony był 6-godzinną obróbką wstępną włókien celulozowych w roztworze wodorotlenku sodu w temperaturze 37°C. Włókna uległy częściowemu zniszczeniu, ale jednocześnie uzyskano zwiększoną porowatość, a tym samym zwiększoną dostępność grup hydroksylowych na powierzchni.

W nanoskali nanomateriały CNC-PLLA zsyntetyzowano poprzez polimeryzację L-laktydu z otwarciem pierścienia in situ w obecności CNC, uzyskując hydrofobową, jednorodną mieszaninę CNC-szczepionego PLLA i wolnego homopolimeru PLLA. Wolny PLLA działał jako środek przeciwko agregacji PLLA-g-CNC i kompatybilizator w mieszaninach z innymi polimerami [199]. W tym przypadku katalizatorem był SnOct₂ lub tlenek cynku (ZnO), a inicjatorem alkohol benzytowy.

Rozważając mieszanie pochodnych celulozy i polilaktydu, Y. Luan proponuje „jednonaczyniowy” kopolimer termoplastyczny octanu celulozy szczepionego poli-L-laktydem wykorzystujący niezmodyfikowaną celulozę [200]. W procesie tym najpierw acetyluje się celulozę bezwodnikiem octowym w cieczy jonowej chlorku 1-allylo-3-metyloimidazoliowego (AmimCl), po drugie w tym samym roztworze przeprowadza się kopolimeryzację szczepioną L-laktydu z otwarciem pierścienia z resztkowych grup hydroksylowych CA jako inicjatory z użyciem 4-dimetyloaminopirydyny (DMAP) jako katalizatora. To samo środowisko wszystkich etapów przetwarzania może uprościć modyfikacje, obniżyć koszty i poprawić kontrolę nad warunkami reakcji.

Druk 3D

Zarówno celuloza i jej pochodne, jak i polilaktyd mogą być medium do druku trójwymiarowego (3DP), samodzielnie lub z innymi składnikami. Chociaż opatrunki i preparaty do miejscowej pielęgnacji skóry wykonane w technologii 3DP mają silną reprezentację w literaturze naukowej, wciąż brakuje rozwiązań opartych na samym polilaktydzie lub układach PLA/Cel. Istnieją jednak dostępne włókna do metody FDM (*Fused Deposition Modeling*), które w rzeczywistości są kompozytami polilaktydowymi wzmocnionymi celulożą [201]. De Oliveira w swojej recenzji poświęconej opatrunkom 3DP opisuje tylko drukowanie nanocelulozy i nie wspomina o polilaktydzie [202]. Jak wspomniano w poprzednich rozdziałach, PLA na chwilę obecną nie wydaje się być materiałem opatrunkowym pierwszego wyboru, choć warto podkreślić, że sprawdza się również w innych dziedzinach

medycyny regeneracyjnej. Skuteczność wykorzystania obiektów 3D z polilaktydu została już podsumowana i oceniona klinicznie, chociaż nadal potrzebne są oceny długoterminowe. Próby były ukierunkowane głównie dla celów chirurgicznych [203]. Mimo wszystko w 3DP pojawiają się nowe rozwiązania do leczenia ran, w których ważną rolę odgrywa PLA. Na przykład w kompozycji z elastycznym termoplastycznym poliuretanem (TPU) został zaproponowany jako filament do produkcji antybakteryjnych opatrunków na rany metodą *Fused Filament Fabrication* (FFF) z dodatkiem antybiotyku (amikacyny) [204]. Siatki wykonane z filamentu PLA wstępnie zmieszanego z ligniną, tetracykliną i dodatkiem kurkuminy zostały zaprojektowane do opatrywania ran i wykazały, że wymiary strukturalne mają wpływ na przenikanie kurkuminy. Te obserwacje mogą predestynować siatki jako opatrunki na zamówienie „custom-made” [205]. Innym rozwiązaniem inżynierii tkankowej jest rusztowanie kompozytowe, w którym różne ilości kwasów polimlekowych są drukowane na bakteryjnych membranach celulozowych w celu precyzyjnego zbudowania struktury warstwy PLA. Kontrolowanie parametrów drukowania skutkowałoby lepszą adhezją i proliferacją komórek [206].

Z drugiej strony celuloza i jej pochodne, takie jak metyloceluloza, hydroksypropylceluloza (HPC), etyloceluloza (EC), octanobursztynian hydroksypropylometylocelulozy (HPMCAS) i celuloza mikrokryształiczna zostały ocenione jako odpowiednie polimery do zastosowań w systemach dostarczania leków 3DP [207]. W przypadku opatrunków lub gojenia ran, nanoceluloza, metyloceluloza i ich mieszanki z innymi składnikami to biotusz/żywice służące jako nadająca się do druku baza dla aktywnych dodatków w inteligentnych bandażach hydrożelowych [208].

Jeśli przedmiotem zainteresowania jest wiązanie PLA z celulozą w jednym hybrydowym materiale opatrunkowym, gdzie jeden służy jako tusz, a drugi jako podłoże, nadal rozważana jest adhezja między tymi dwoma polimerami. Gorlachova zbadała właściwości adhezyjne obiektów 3D wykonanych z poliamidu 6.6 (nylon) i polilaktydu naniesionych na 6 różnych tkanin bawełnianych. Próbkę scharakteryzowano, określając szorstkość za pomocą laserowej mikroskopii skaningowej oraz hydrofilowość za pomocą testu kropłowego. W celu określenia przyczepności zastosowano test prostopadły, mierząc siłę potrzebną do oddzielenia drukowanych obiektów od podłoża. W przypadku polilaktydu wyniki pokazują, że prędkość drukowania wpływa na przyczepność, która wzrasta przy mniejszej prędkości. Dodatkowo wpływ temperatury filamentów jest wyraźny w przeciwieństwie do stosunkowo niskiego wpływu temperatury stołu drukarskiego. Przyczepność zmienia się również w zależności od przygotowania tkaniny wyjściowej (jeśli była prana lub nie), a także

grubości i struktury próbki – grubsza bawełna wykazuje większe wiązanie z filamentem polimlekowym, co jest związane z odległością podłoża od głowicy drukującej. Grubsze próbki są kompresowane podczas drukowania, co sprawia, że płynny polimer mechanicznie wtapia się w struktury tkaniny. Podobna korelacja występuje w przypadku masy powierzchniowej próbek. Większa masa sprzyja wzrostowi przyczepności. W podsumowaniu autorzy wskazują, że dla nylonu w każdym przypadku przyczepność druku była większa w porównaniu z drukiem PLA, ze względu na większą hydrofobowość PLA, a co za tym idzie mniejszą kompatybilność z bawełną hydrofilową [183].

Kierunek druku ma również znaczenie dla uzyskania lepszego wiązania zadrukowanego polilaktydu z bawełnianym podłożem. W testach kierunków druku siła potrzebna do zerwania powłoki drukowanej pod kątem 45° była o 75% większa w porównaniu do powłoki drukowanej pod kątem 90° [209].

Nanokompozyty PLA/Cel

Termin nanotechnologia jest znany od lat 70. XX wieku i jest używany do rozważania materiałów i metod inżynierii materiałowej, które można osiągnąć z nanometryczną precyzją. Od początku lat 90-tych wydzielono część poświęconą leczeniu ludzi i zachowaniu zdrowia i nazwano ją nanomedycyną [210]. W przypadku leczenia ran nanotechnologia proponuje do klasycznych opatrunków nanocząsteczki o właściwościach wspomagających ten proces, produkcję kontrolowanych nośników leków, a także zupełnie nowe struktury, takie jak rusztowania, nanowłókna, pianki i cienkie warstwy [211]. Nanokryształy celulozy i nanofibryle celulozowe zostały omówione jako hydrożele do zastosowań medycznych, takich jak dostarczanie leków, inżynieria tkankowa i gojenie się ran [212]. Nanowłókna i wykonane z nich wyroby, takie jak włókniny, posiadają szczególną właściwość, jaką jest duża powierzchnia zewnętrzna w stosunku do objętości, dzięki czemu są produktem aktywnym i zdolnym do wchłaniania stosunkowo dużych ilości płynu z rany, a także umożliwiają przepływ powietrza. W ten sposób imitują funkcjonalność macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM). Wytwarzane są głównie metodą elektroprzędzenia, a surowcem mogą być zarówno polimery naturalne, jak i syntetyczne, natomiast warunkiem jest uzyskanie roztworu/płynu przędzalniczego o odpowiednich parametrach. W opatrunkach z nanowłóknien często wprowadza się substancje pochodzenia roślinnego, takie jak oleje, ekstrakty, czy czyste związki (tab. 6) [213]. Poprawia to głównie ochronę przeciwdrobnoustrojową i

antybakteryjną. Innymi substancjami aktywnymi wprowadzonymi w membrany nanowłókniste są peptydy i metale (złoto, tlenek miedzi, srebro, tlenek cynku), a ich działanie może zmniejszyć zapotrzebowanie na antybiotyki [214]. Jednak antybiotyki są nadal w użyciu. Nanowłókna PLA zawierające hydroksypropylometylocelulozę (HPMC) i chlorowodorek tetracykliny (THC) poddano przędzeniu z rozdmuchem, aby stworzyć materiał skuteczny przeciwko bakteriom. Co ciekawe, dodatek HPMC poprawił działanie antybakteryjne materiału w porównaniu do czystych nanowłókien PLA [215].

Tabela 6. Rośliny w opatrunkach na rany.

Rodzaje roślin do zastosowania w opatrunkach (wg Fatehi)	
ekstrakty	<i>Centella asiatica</i> , sorgo, spirulina, zielona herbata, <i>Coptis chinensis</i> , <i>Hypericum perforatum</i> , soursop, <i>Melilotus officinalis</i> , guma arabska, <i>C. Officinali</i> , gymnema, henna, <i>Tridax procumbens</i> , nasiona winogron, <i>Aloe vera</i> , moringa, mangostan, <i>Zataria multiflora</i> , <i>Quercus infectoria</i> , rumianek, <i>Juniperus chinensis</i> , <i>Beta vulgaris</i> , β -glukan, <i>Biophytum sensitivum</i> , <i>Azadirachta indica</i> , Nila, <i>Memecylon edule</i> , <i>Myristica andamanica</i>
olejki eteryczne	lawendowy, cynamonowy, <i>Zataria multiflora</i> , trawa cytrynowa, mięta pieprzowa
związki	kurkumina, szikonina, alkanina, astragalozyd, tymol

Przykładem opatrunku nanokompozytowego są maty nanowłókniste wykonane z mieszaniny polilaktydu i octanu celulozy. Ponadto do rusztowań wprowadzono środek przeciwdrobnoustrojowy tymochinon (TQ) w celu ochrony przed infekcjami i przyspieszenia gojenia [216]. Nanokompozytowa powłoka z matrycy PLA i 3 materiałów aktywnych (nanocząsteczki tlenku cynku i miedzi oraz kwas traneksamowy) została osadzona na konwencjonalnej sterylnej gazie bawełnianej i zbadana pod kątem hamowania wzrostu bakterii [217]. W innym badaniu przygotowano asymetryczne wielowarstwowe maty z nanowłókien polilaktydowych (AMPN) i zaobserwowano jednostronny i przedłużony profil uwalniania hydrofilowego barwnika lub oksaliplatyny. Takie rozwiązanie ma mieć zastosowanie w terapii przeciwnowotworowej [218]. Zaprojektowane multiwarstwy miały

opóźnić uwalnianie leku, a zewnętrzna folia z PLA zapobiegała przyleganiu opatrunku do tkanki. Ta nieporowata błona chroniła również uwalnianie leku przed rozchodzeniem się w niepożądanym kierunku.

Podsumowanie

Dzisiejsze potrzeby w zakresie leczenia ran wzrosły wraz z rosnącą wiedzą na temat ludzkiego ciała i rozwojem technologii. Znaczenie ma nie tylko ochrona przed czynnikami zewnętrznymi i samo wchłanianie wysięku z dodatkami przeciwbakteryjnymi, ale także pełne odtworzenie utraconej tkanki i środowiska sprzyjającego rekonwalescencji. W tym celu proponuje się wiele rozwiązań, w tym próby tworzenia produktów na zamówienie, odpowiedzi na indywidualne problemy czy półprodukty, które tuż przed użyciem wzbogacane są lekami. Podsumowując, mają to być ściśle dobrane opatrunki z najwyższą kontrolą leczonych obszarów ludzkiego ciała. Dlatego czynione są starania, aby stare znane materiały nabrały nowej postaci w zupełnie innej skali, mierzącej w skali makro do nanometrów i łatwej do modyfikacji. Istnieją dwa różne sposoby rozwoju. Jednym z nich jest udoskonalanie klasycznych opatrunków, takich jak gaza bawełniana z określonymi warstwami pokrywającymi, drugim jest stworzenie nanomateriału i rozpoczęcie budowy opatrunku z najmniejszych cząsteczek, uzyskując unikalne właściwości, niedostępne wcześniej. Celuloza działa w obie strony, więc staje się bardziej wszechstronna niż kiedykolwiek wcześniej, będąc aktywną częścią systemów uwalniania leków, rusztowań i leczenia ran. Ponadto jej wszechstronność zwiększona jest przez możliwość produkcji celulozy bakteryjnej, niezależnie od uprawy bawełny i innych roślin, które mogą obciążać środowisko naturalne. Ponieważ polilaktyd jest polimerem syntetycznym, którego wielką zaletą jest biodegradowalność i biokompatybilność, może spełniać podobne funkcje z wyjątkiem konwencjonalnych opatrunków. To jednak może się zmienić, ponieważ nadal prowadzone są badania nad opatrunkami wykonanymi głównie z polilaktydu i oceniane jest jego zachowanie w warunkach klinicznych. Jak wskazano w tym przeglądzie, obecnie PLA odgrywa znaczącą rolę jako nośnik leków, zwłaszcza w terapii przeciwnowotworowej, jako budulec rusztowań i wzmacniacz tkanek, chociaż często działa z innymi polimerami, takimi jak glikol polietylenowy (PEG), co poprawia jego hydrofilowość. Ważne wyniki poka-

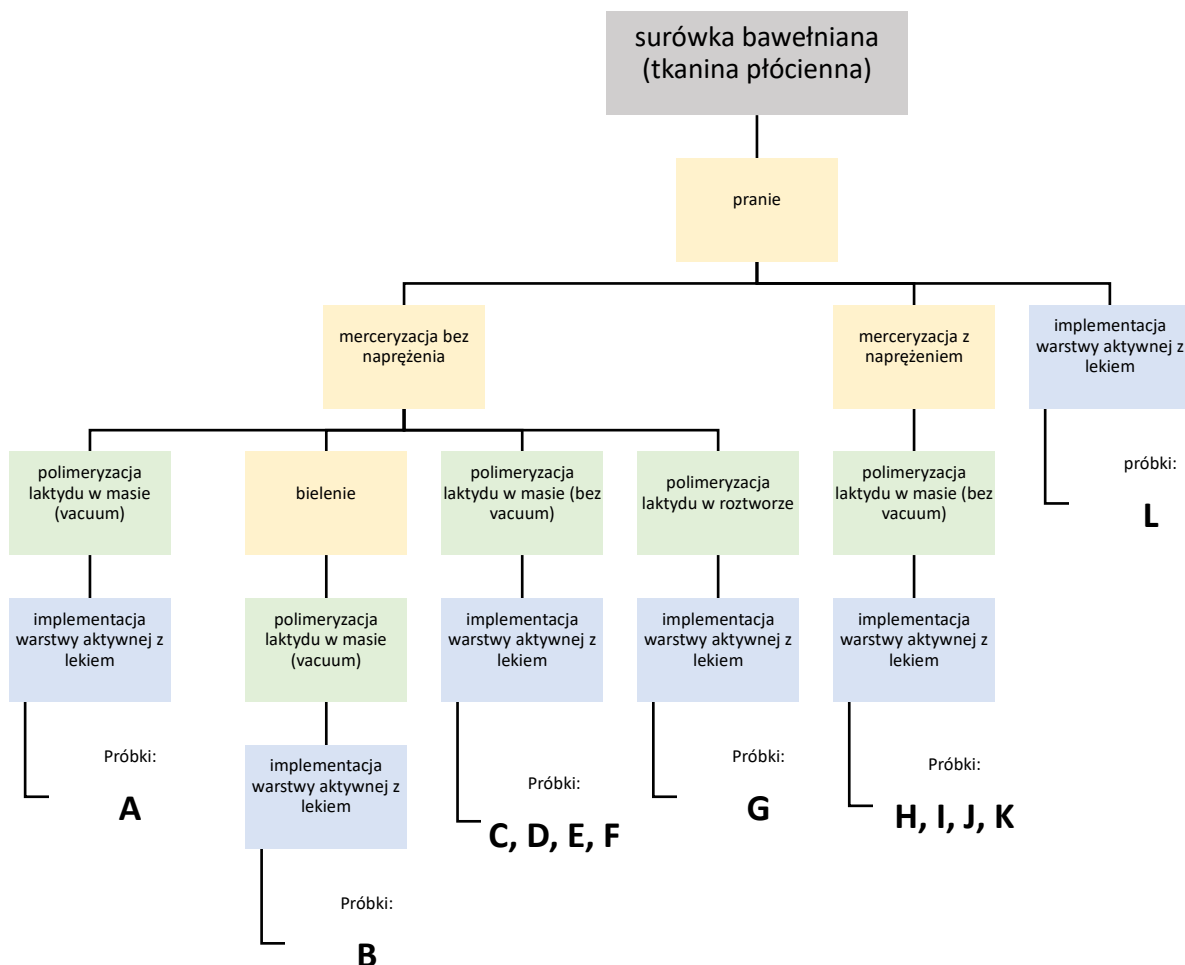
zały, że pozostawienie go w ranie może przynieść dodatkowe korzyści, nawet w przypadku biodegradacji.

Powstaje pytanie, czy istnieją przesłanki do łączenia polilaktydu i celulozy w jednym produkcie do celów medycznych. Po pierwsze, oba mogą uzupełniać wzajemne braki, co często obserwuje się w kompozytach. Jednak trudność pojawia się, gdy myśli się o trwałym wiązaniu tych dwóch polimerów ze względu na ich różne powinowactwo do wody, a czasami z powodu konieczności stosowania środków pomocniczych do sprzęgania lub polimeryzacji. Główną kwestią jest czystość medyczna i brak toksyczności wszystkich składników. Po drugie, ich połączenie może prawdopodobnie poprawić wzajemne działanie, jak wykazano w opisanych badaniach z tkaninami bawełniano-poliestrowymi. Może to być szansą na nowe trendy w opatrunkach, w których polilaktydy częściowo zastąpią także konwencjonalne produkty bawełniane i wzmocnią ich właściwości w stronę bardziej proaktywną.

3. Wytwarzanie materiałów celulozowo-polilaktydowych

Wszystkie używane odczynniki, o ile nie zaznaczono inaczej, zostały zakupione od Merck KGAA (Darmstadt, Niemcy). Płócienna tkanina bawełniana została uprzejmie dostarczona przez PTB (Pabianice, Polska). Głównym celem eksperymentu było zbadanie wpływu przygotowania materiału podstawowego (tkaniny bawełnianej) na działanie leku i skuteczność opatrunku. Dlatego wykonano szeroki zakres próbek, z różnymi wariantami procesu przygotowania, jak pokazano na rysunku 2. Przed etapem polimeryzacji surowa bawełniana tkanina została poddana obróbce wstępnej, którą obejmowało pranie, wybielanie i merceryzacja. W kolejnym etapie, na powierzchni tkaniny L, L-laktyd był polimeryzowany na trzy różne sposoby, przy wykorzystaniu grup wodorotlenowych celulozy jako inicjatora reakcji. W ostatnim kroku wytwarzania opatrunku materiał zaimpregnowano polilaktydową warstwą aktywną przy użyciu metody wyczerpywania z kąpielii („exhausting method”), szeroko omawianej przez Bonet [219]. Szczegóły każdego etapu opisano w kolejnych akapitach, w tym zastosowane związki chemiczne i rutynowe modyfikacje. W najdłuższej ścieżce próbki bawełniane prano, bielono, merceryzowano, modyfikowano laktydem i napawano nośnikiem zawierającym lek (próbka B). W najkrótszej wersji jedna z próbek (próbka L) była tylko wyprana i następnie bezpośrednio napawana dyspersją z substancją czynną.

W niniejszym rozdziale omawiane są 2 pierwsze etapy wytwarzania opatrunku, czyli przygotowanie hydrofobizowanej tkaniny bawełnianej jako medium do nakładania hydrofobowych (polilaktydowych bądź z kopolimerów PLA) warstw. Przedstawiona jest także weryfikacja skuteczności powziętych eksperymentów. Jako wstęp do wszystkich działań przeprowadzono testy odporności bawełny na rozpuszczalniki polilaktydu, aby w toku kolejnych działań uniknąć ewentualnego, niepożądanego spadku wytrzymałości mechanicznej bazowej tkaniny.



Rysunek 2. Ogólny schemat różnych ścieżek funkcjonalizowania powierzchni bawełny. Kolor pomarańczowy przedstawia etap obróbki wstępnej tkaniny, zielony polimeryzację laktydu, a niebieski – wprowadzenie warstwy PLA z ibuprofenem.

Przydatność tkaniny bawełnianej do łączenia z polilaktydem

Wpływ rozpuszczalników polilaktydu na strukturę tkaniny bawełnianej

Polilaktyd jest poliestrem alifatycznym rozpuszczającym się głównie w związkach polarnych aprotowych, nie rozpuszcza się natomiast w rozpuszczalnikach polarnych protonowych (takich jak woda, formamid) oraz niepolarnych (np. w heksanie, oktanie,

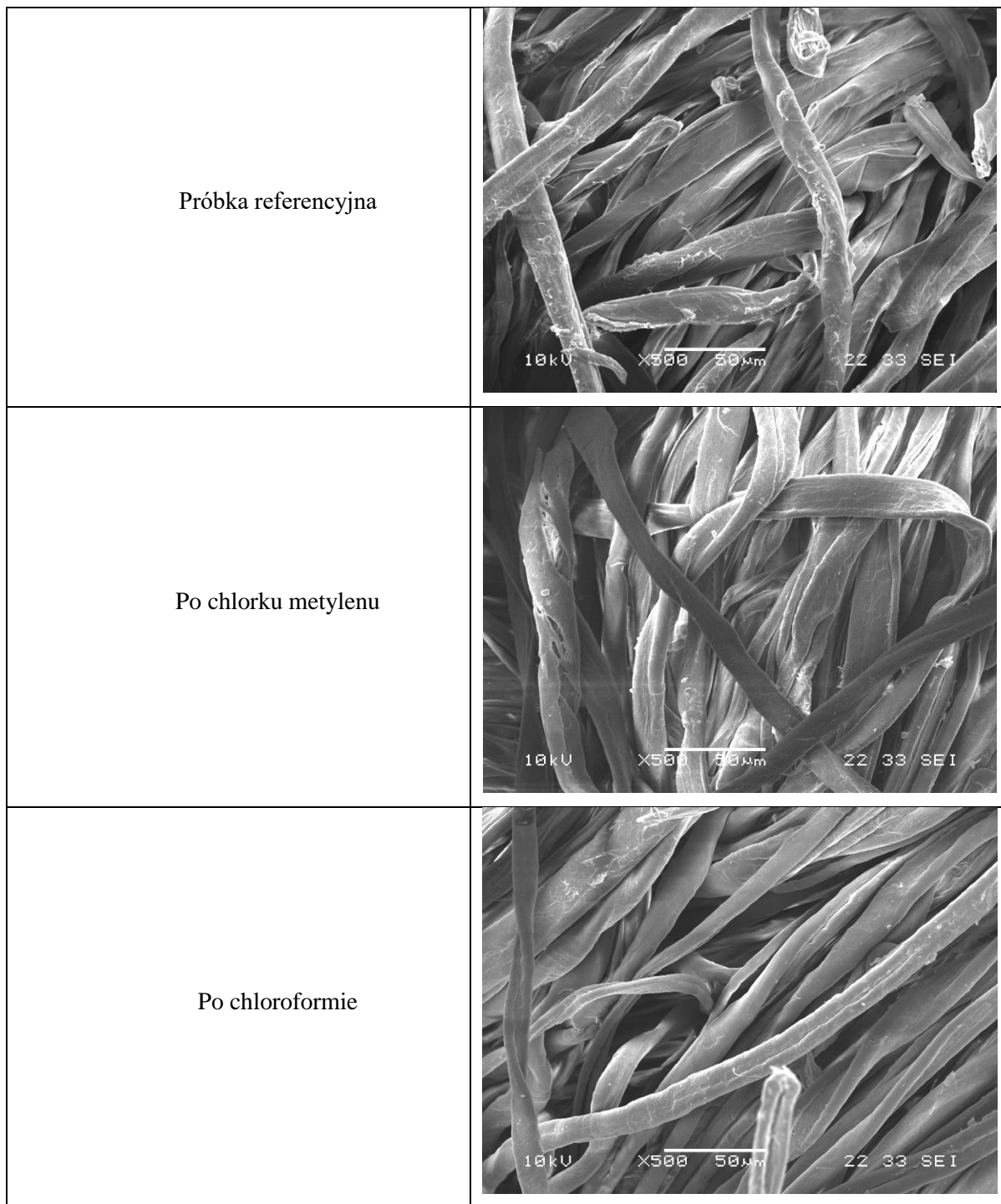
etylobenzenie) [220]. Warunkiem przeprowadzenia prawidłowej polimeryzacji laktydu na włóknie bawełnianym jest zastosowanie rozpuszczalnika polilaktydu, który nie będzie wchodził w reakcję chemiczną z celulozą i nie będzie wpływał na jej strukturę przestrzenną w znaczący sposób. Dlatego też wytypowano 4 popularne rozpuszczalniki polilaktydu do określenia ich wpływu na bazową tkaninę bawełnianą. Schemat działania przedstawia tabela 7. Zastosowano następujące rozpuszczalniki w czystej postaci, bez żadnych domieszek:

- chlorek metylenu (dichlorometan, CH_2Cl_2),
- chloroform (CHCl_3),
- dimetylosulfotlenek (DMSO, $\text{C}_2\text{H}_6\text{OS}$),
- aceton ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$).

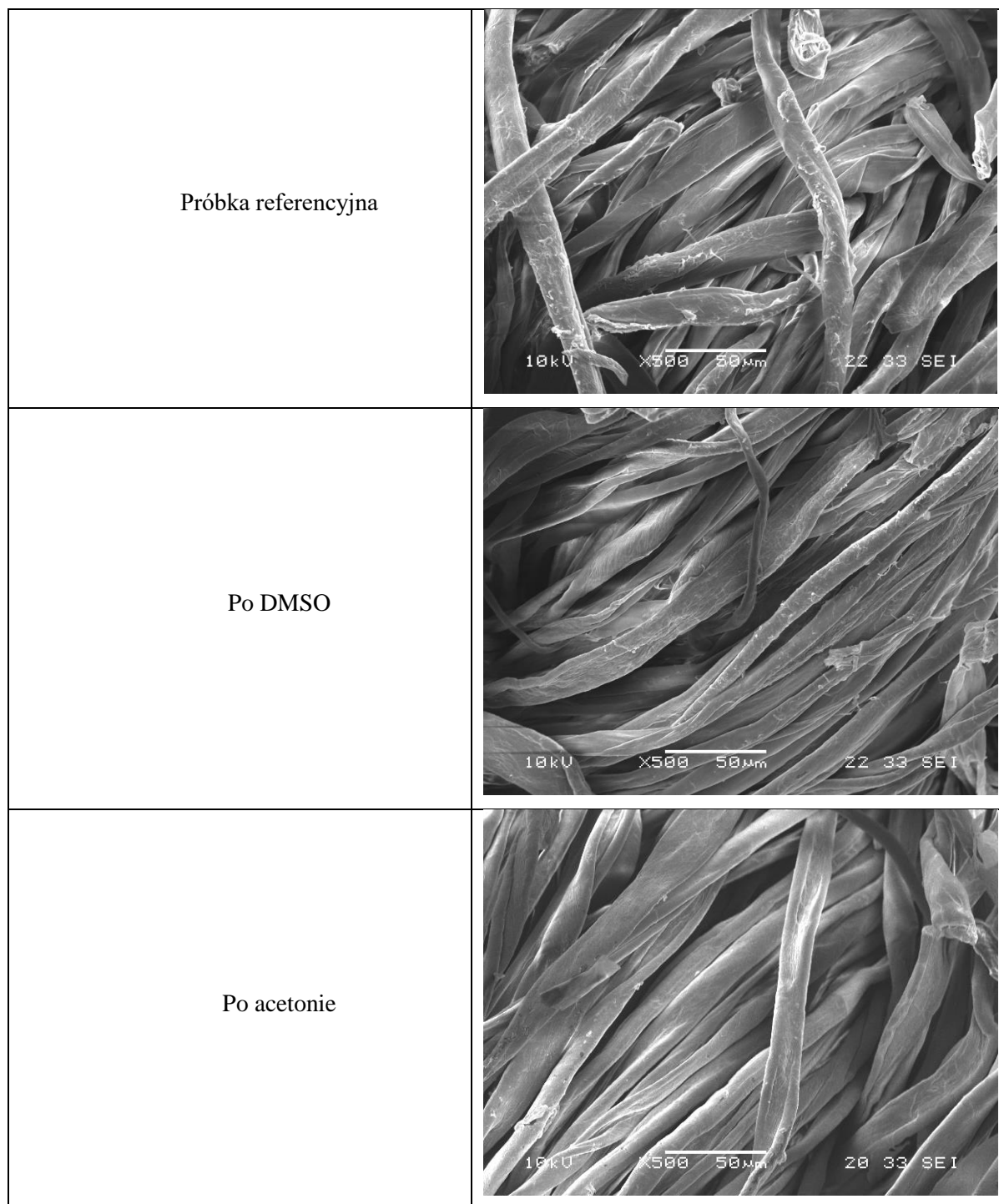
Wyniki analizowano za pomocą zdjęć SEM po 96 godzinach kąpieli w temperaturze pokojowej. Wykorzystano skaningowy mikroskop elektronowy JEOL 6010LA (JEOL, Japonia).

Tabela 7. Parametry badania wpływu rozpuszczalników PLA na tkaninę bawełnianą.

Próba oddziaływania rozpuszczalników PLA ma tkaninę bawełnianą	
Masa próbki	2 g
Objętość rozpuszczalnika	150 ml (do całkowitego zanurzenia próbki)
Czas oddziaływania	96 h
temperatura	20-22 °C
Czynności końcowe	Próbki zostały odcisnięte z nadmiaru cieczy i pozostawione w temperaturze pokojowej do całkowitego wyschnięcia.
Weryfikacja	Skaningowy mikroskop elektronowy Jeol 6010LA w niskiej próżni



Rysunek 3. Efekty oddziaływania chlorku metylenu i chloroformu na bawełnę.



Rysunek 4. Efekty oddziaływania dimetylosulfotlenku i acetonu na bawełnę.

Zdjęcia z elektronowego mikroskopu skaningowego (rys. 3 i 4) nie wykazały znaczących różnic w strukturze powierzchniowej włókna bawełny. Brak wyraźnych oznak spęczenia włókien, jako że nadal zachowały naturalną, wstążeczkową formę. W żadnym przypadku nie zaobserwowano uszkodzeń powierzchni (czarnych kropek lub skaz) wskazujących na całościowe działanie niszczące medium. Częściowa fibrylizacja, widoczna na

niektórych zdjęciach po działaniu rozpuszczalników, jest też zauważalna na próbce referencyjnej. Wyjątkiem jest bawełna po acetonie. Jej powierzchnia jest wyraźnie gładsza i pozbawiona nanowłókienek. W związku z powyższym uznano, że wyselekcjonowane rozpuszczalniki polilaktydu są dla bawełny bezpieczne. Spośród nich wybrano do dalszych badań chlorek metylenu, z uwagi na łatwość odprowadzania go z układu.

Obróbka wstępna tkaniny bawełnianej

Pranie

Tkaninę bawełnianą prano w anionowym detergencie Roksol M7 (PCC Exol SA, Brzeg Dolny, Polska) w proporcji 10 g detergentu na 1 l wody przez 1 godzinę. Temperatura kąpieli wynosiła 60°C. Następnie materiał przepłukano zimną wodą, lekko odcisnięto i pozostawiono do swobodnego wyschnięcia w temperaturze pokojowej.

Merceryzowanie

Merceryzacja to proces modyfikacji struktury włókien bawełny roztworem wodorotlenku sodu, w wyniku którego powstają pewne zmiany fizyczne, takie jak zwiększenie wytrzymałości, powinowactwa do wody, a także reaktywność chemiczna [221]. W tym przypadku merceryzacja pozwoliła na zwielokrotnienie centrów aktywnych na powierzchni tkaniny bawełnianej, dzięki czemu następująca po niej polimeryzacja laktydu miałyby łatwiejszy dostęp do inicjujących grup OH. W tym celu przygotowano 17% roztwór wodorotlenku sodu (NaOH) z dodatkiem Roksolu M7 jako środka zwilżającego w proporcji 2 g na 1 litr roztworu. Modyfikację prowadzono w średniej temperaturze 20-22°C, przez 0,5, 1, 2, 3, 5, 10, 20 lub 30 minut. W trakcie procesu część próbek było również poddawane naprężeniu (jak pokazano na rysunku 2). Po upływie ustalonego czasu próbki zubożono 3% kwasem octowym, przepłukano i wysuszono w temperaturze pokojowej.

Wpływ merceryzacji bawełny na dostępność grup wodorotlenowych na powierzchni tkaniny

Jednym z celów modyfikacji powierzchniowej tkaniny bazowej było zwiększenie dostępności grup wodorotlenowych obecnych w makrocząsteczce celulozy. W tym celu wykonano merceryzację. Aby zweryfikować efektywność tego procesu i wytypować

warianty obróbki mogące spełniać założenia projektowanych opatrunków (czyli tym samym zdolne przyłączyć szczepiony PLA i następnie warstwę wypełnioną substancją aktywną), wykonano barwienie testowe próbek barwnikiem reaktywnym. Cząsteczki łączą się z grupami wodorotlenowymi celulozy wiązaniami kowalencyjnymi, zatem założono, iż większa intensywność barwy otrzymanej w procesie barwienia oznacza większą ilość dostępnych grup OH.

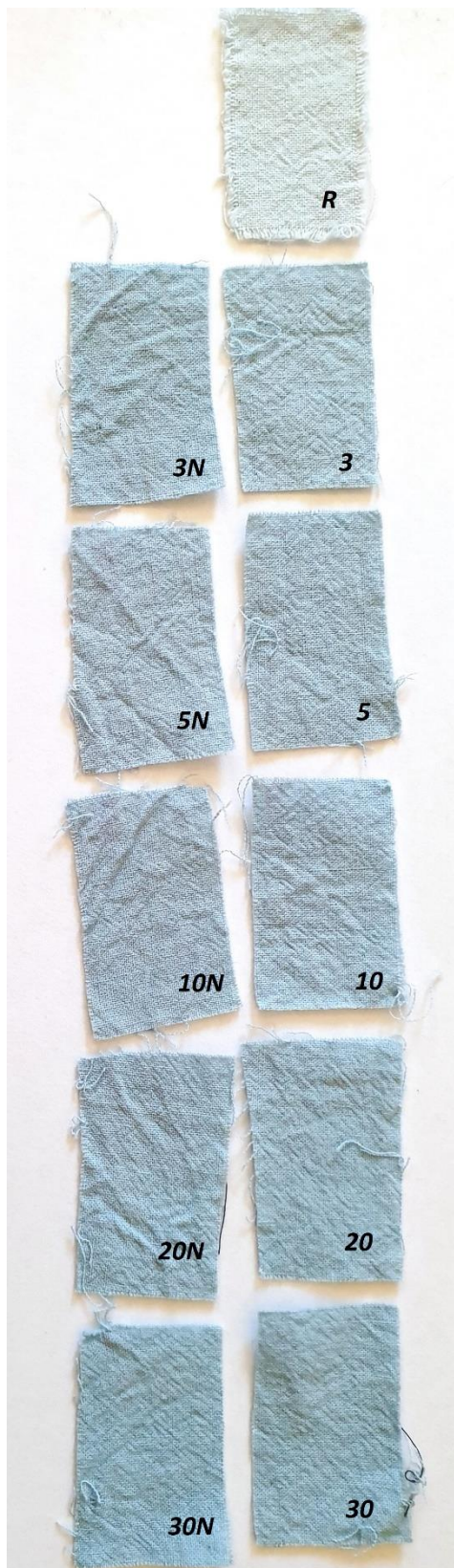
Do procesu barwienia wykorzystano barwnik reaktywny Kayacelon React Blue CN-MG (Nippon Kayaku, Tajlandia). Przy łącznej masie próbek wynoszącej 5 g, receptura kąpieli barwiącej zawierała:

- wodę destylowaną 250 ml (co odpowiada krotności kąpieli 1:50, czyli 1 części masy barwionego materiału do 50 części wody)
- barwnik o łącznej masie wynoszącej 2% masy próbek (0,1 g),
- środek powierzchniowo czynny Roksol M7 w ilości 5 g (co odpowiada 2% objętości roztworu, różnice w gęstości dodawanych płynów są pomijane),
- elektrolit – chlorek sodu NaCl 50 g.

Barwienie wykonano w 40 °C na mieszadło magnetycznym. W pierwszym etapie przygotowano kąpiel i doprowadzono ją do docelowej temperatury, następnie umieszczono w niej próbki i w dalszym ciągu mieszając pozostawiono na 1 h. Następnie próbki wyjęto, wypłukano i pozostawiono do wysuszenia w temperaturze pokojowej (rys. 5).

Oceny wybarwień przeprowadzone zostały w przestrzeni barwnej CIELab, obejmującej wszystkie barwy z widzialnego zakresu promieniowania ultrafioletowego. Różnicę barw E można określić za pomocą zależności przedstawionej na równaniu 1:

$$\Delta E = \sqrt{(\Delta L)^2 + (\Delta a)^2 + (\Delta b)^2} \quad (1)$$



Rysunek 5. Różnice w wybarwieniu próbek w zależności od warunków merceryzacji. Liczby oznaczają czas merceryzacji [min], N oznacza, że zastosowano naprężenie, R - próbka referencyjna.

gdzie:

L – jasność barwy

a – barwa w zakresie od zielonej do magenty

b – barwa w zakresie od niebieskiej do żółtej

Przyjmuje się, że przeciętny obserwator nie rozróżnia barw, gdy ΔE wynosi poniżej 2, zaś wartość mniejsza niż 1 daje wrażenie tej samej barwy nawet u doświadczonego obserwatora.

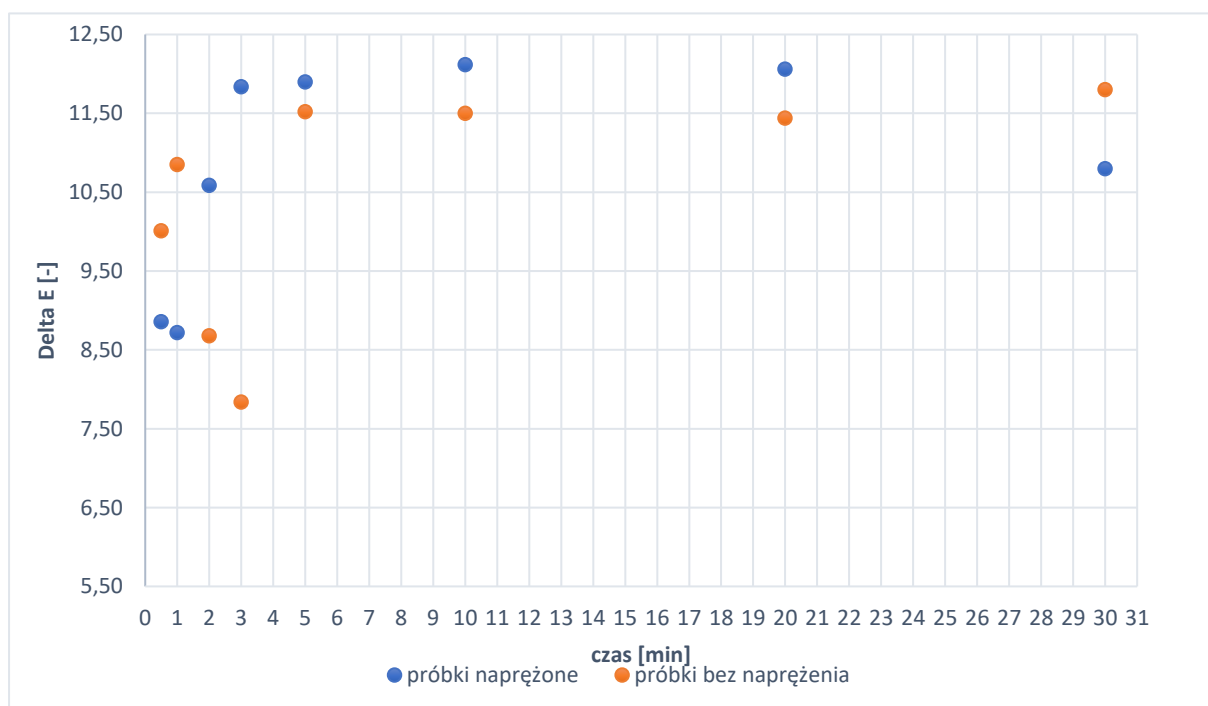
Urządzeniem wykorzystanym do pomiarów był spektrofotometr UV-Vis-NIRV-670 firmy Jasco (Japonia), przy iluminancie D65, będącym odpowiednikiem dziennego światła północnego nieba w Europie.

Tabela 8 i rysunek 6 odzwierciedlają wyniki przeprowadzonego eksperymentu. Już 0,5-minutowa merceryzacja znacząco zwiększa dostępność grup OH, niezależnie od tego, czy zastosowano naprężenie. Delta E przekracza 8, zatem różnice w intensywności barwy są widoczne dla przeciętnego obserwatora. Z upływem czasu różnica w stosunku do niemerceryzowanej próbki zwiększa się, by osiągnąć maksimum po 20 minutach i następnie spadać w przypadku próbki merceryzowanej w naprężeniu. Spadek prawdopodobnie był spowodowany wykorzystaniem dostępnych grup OH oraz zwiększonym uporządkowaniem struktury celulozy wynikającym z zastosowanych sił rozciągających. Próbką nienaprężoną podczas merceryzacji osiągnęła maksimum po 30 minutach, jednakże należy zakładać, że barwnik został przyłączony również w sposób mecha-

niczny ze względu na luźną strukturę tkaniny (w odniesieniu do tkaniny naprężonej). Pomijając wyniki z najkrótszych czasów merceryzacji, można zaobserwować wyraźny trend wskazujący na przewagę próbek naprężonych, jeśli chodzi o intensywność barwy, czyli tym samym w zakładanej większej ilości grup wodorotlenowych potrzebnych do inicjacji polimeryzacji laktydu. Dlatego też do dalszych eksperymentów wytypowano warianty merceryzowane 3 i 20 minut (zarówno wersje nienaprężone, jak i merceryzowane w naprężeniu).

Tabela 8. Różnica barwy względem próbki niemerceryzowanej (parametr DeltaE [-])

Czas merceryzacji [min]	0,5	1	2	3	5	10	20	30
Próbki naprężone	8,86	8,72	10,59	11,84	11,90	12,12	12,06	10,80
Próbki bez naprężenia	10,01	10,85	8,68	7,84	11,52	11,50	11,44	11,80



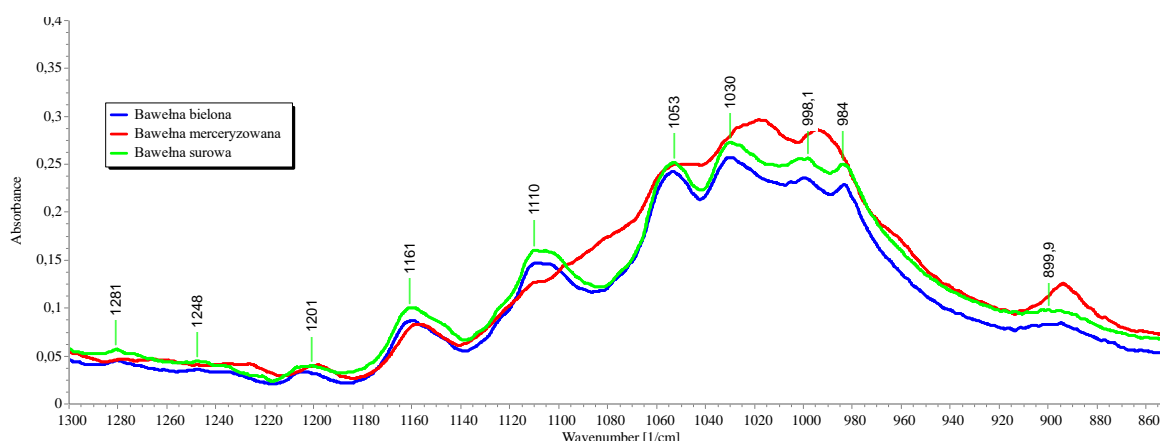
Rysunek 6. Zmiana intensywności barwy w zależności od czasu merceryzacji i jej warunków.

Wybielanie

Kierując się wytycznymi Hausnera do standardowych metod wybielania, zastosowano następującą recepturę: próbki umieszczono w ogrzanej do 80°C kąpeli zawierającej 30% nadtlenek wodoru (H₂O₂ w proporcji 30 ml/l), Roksol M7 (2 g/l), NaOH (1,5 g/l) i 5-wodnego krzemianu sodu (Na₂SiO₃ x 5H₂O, 8 g/l). Po 1 godzinie kąpeli próbki przepłukano zimną wodą i pozostawiono do wyschnięcia w temperaturze pokojowej.

Weryfikacja obróbki wstępnej w obrazie IR

W celu obserwacji zmian strukturalnych na powierzchni bawełny, wyznaczono widma spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FTIR), za pomocą spektrometru Nicolet 6700 (Zeiss, Niemcy). Widoczne jest charakterystyczne spłaszczenie pików na 1110 cm⁻¹, oraz pojawienie się pików na 894 cm⁻¹. To odpowiada zmianom spowodowanym merceryzacją.



Rysunek 7. Zmiany w widmie IR bawełny po bieleniu i merceryzowaniu.

Polimeryzacja L,L-laktydu na powierzchni bawełny

Aby zmniejszyć właściwości hydrofilowe powierzchni tkaniny bawełnianej i zwiększyć kompatybilność z warstwą polilaktydu wzbogaconego IBU, szczepienie L,L-laktydu przeprowadzono trzema różnymi metodami. Dwie pierwsze metody są odzwierciedleniem metod polimeryzacji laktydu szeroko opisywanych w literaturze [222], jednakże główna różnica polega na wykorzystaniu grup wodorotlenowych celulozy jako inicjato-

ra i tym samym spowodowaniu trwałego połączenia powstałego PLA z włóknami bawełny [198]. Polimeryzację w masie w próżni przeprowadzono wykorzystując oktanian cyny (II) ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$) jako katalizator, natomiast polimeryzację kationową (w roztworze) z kwasem trifluorometanosulfonowym (kwas triflowy, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$). Trzecia metoda polega na polimeryzacji laktydu w masie, ale bez użycia próżni i została wstępnie opracowana na potrzeby niniejszej pracy. Przed rozpoczęciem syntezy L,L-laktyd był początkowo destylowany, krystalizowany z suchego 2-propanolu i sublimowany, natomiast próbki bawełny poddane wstępnej obróbce były kondycjonowane przez 24 godziny w temperaturze 130°C w celu usunięcia nadmiaru wilgoci.

Podsumowanie dwóch pierwszych metod odzwierciedla tabela 9. Trzecia metoda (polimeryzacja w masie bez próżni) została opisana w dalszych rozdziałach.

Podejście 1. Polimeryzacja „w masie (vacuum)”

5 g L, L-laktydu i dwie próbki bawełny o wymiarach 2 x 2 cm umieszczono w szklanej ampułce i suszono pod zmniejszonym ciśnieniem w ciągu 3 godzin. Następnie dodano 10 mg $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ i szklane naczynie zamknięto palnikiem pod wysoką próżnią. Ampułkę trzymano w piecu w temperaturze 130°C w ciągu 24 godzin, aż nowo utworzony polimer osiągnął stan stały.

Podejście 2. Polimeryzacja „w roztworze”

Dwie próbki bawełny (2x2 cm) i 5 g (0,035 mola) L,L-laktydu umieszczono w kolbie Schlenka. Kolbę odgazowano pod zmniejszonym ciśnieniem, napełniono argonem i zamknięto silikonową przegrodą. Następnie dodano 10 ml osuszonego CH_2Cl_2 . Po całkowitym rozpuszczeniu laktydu przez przegrodę wprowadzono 50 μl kwasu triflowego i polimeryzację prowadzono w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Na koniec każdej procedury próbki dwukrotnie przepłukano dichlorometanem w celu usunięcia niezwiązanego polimeru, który następnie wytrącono w metanolu w celu dalszych badań. Natomiast próbki suszono swobodnie w temperaturze pokojowej bez dodatkowego oczyszczania.

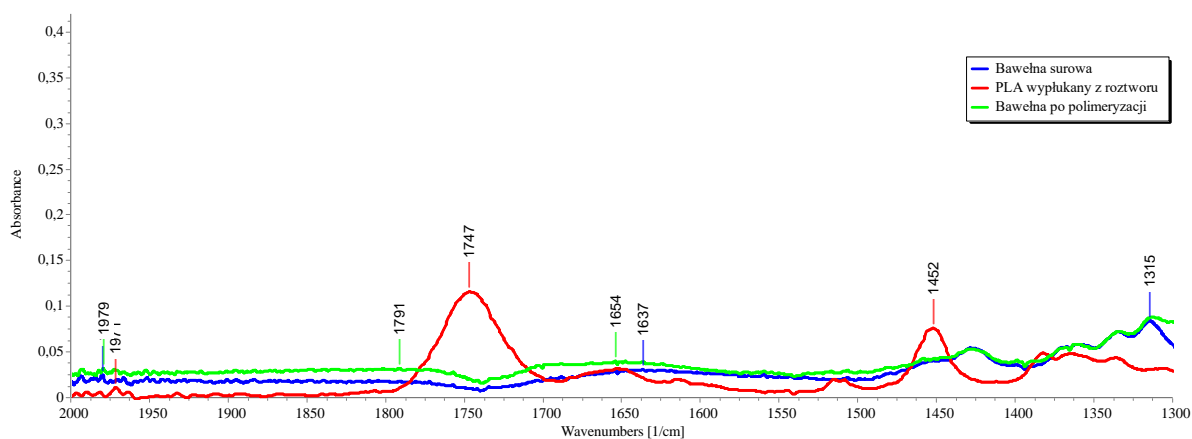
Tabela 9. „Klasyczne” receptury polimeryzacji laktydu z użyciem grup OH celulozy jako inicjatora.

Polimeryzacja w masie (vacuum)	Polimeryzacja kationowa (w roztworze)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wsuszyć próbkę 2. W hermetycznej ampule umieścić 5-7 g L-laktydu 3. Włożyć próbkę 4. Usunąć resztki wilgoci z układu 5. Dodać katalizator 6. Vacuum 7. Ogrzewać w 130 °C aż do przejścia polimeru w fazę stałą 8. Wypłukać próbkę z nieprzyłączonego polimeru, suszyć w temperaturze pokojowej 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wsuszyć próbkę 2. Sporządzić roztwór 5 g of L-laktydu w 10 ml chlorku metylenu 3. Włożyć próbkę do roztworu 4. Vacuum 5. Dodać katalizator (oktanian cyny) 6. Prowadzić mieszanie w atmosferze azotu przez kolejne 24 h 7. Wyjąć próbkę, wypłukać z nieprzyłączonego polimeru, suszyć w temperaturze pokojowej

Weryfikacja skuteczności polimeryzacji laktydu w podejściu 1 i 2

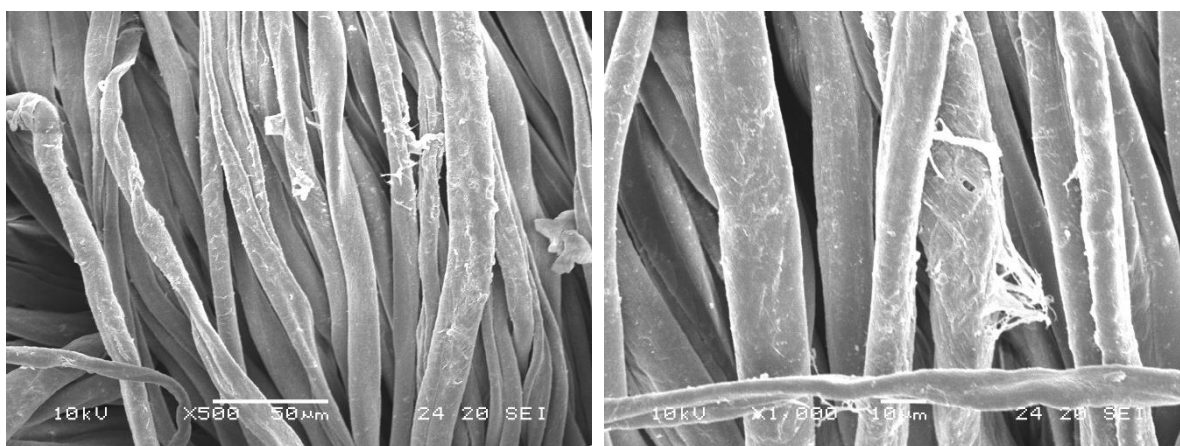
W tym przypadku pomiary widm również wykonano za pomocą spektrometru Nicolet 6700. Zdjęcia SEM wykonano mikroskopem Jeol 5500 w niskiej próżni.

W przypadku polimeryzacji w roztworze (podejście 2), w pomiarach nie zaobserwowano zmian w postaci widm, świadczących o pojawieniu się na powierzchni bawełny polilaktydu (rys. 8). Charakterystyczny pik przy 1747 cm^{-1} widoczny jest jedynie w obrazie wytrąconego z roztworu PLA. Jest to jednak dowód, iż reakcja zaszła. Istnieje prawdopodobieństwo, że ilość szczepionego PLA na tkaninie okazała się tak mała, że nie przekroczyła dolnej granicy czułości aparatu.



Rysunek 8. Widmo bawełny surowej, bawełny po polimeryzacji w roztworze i polilaktydu wytrąconego z roztworu.

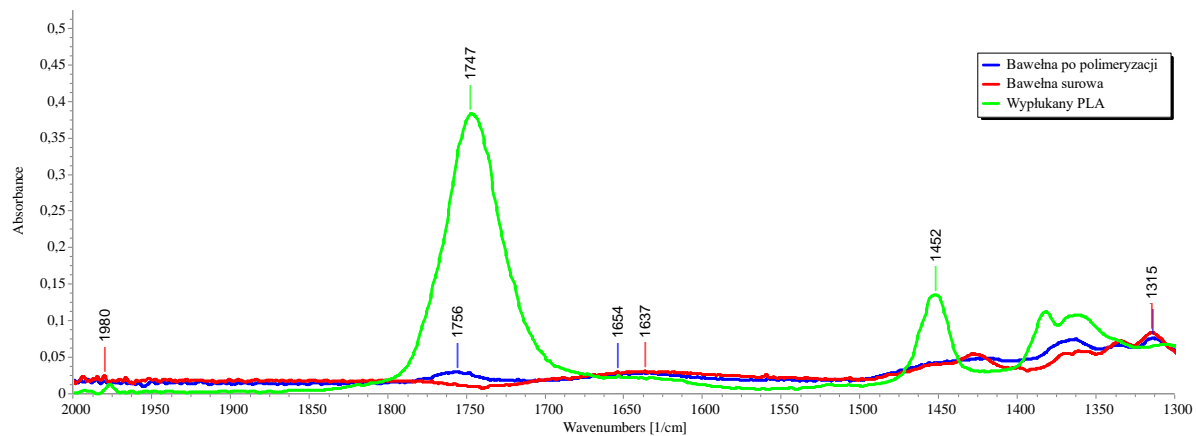
Natomiast na zdjęciach SEM są zauważalne niewielkie zmiany na powierzchni włókien, aczkolwiek są niewielkie i występują lokalnie, nie równomiernie w całej powierzchni badanej próbki. Można dostrzec, że zmiany te nie dotknęły włókien obecnych w głębi struktury tkaniny. Zatem o ewentualnej depozycji PLA można mówić w przypadku włókien położonych najbliżej powierzchni, tam gdzie następowała największa penetracja roztworu.



Rysunek 9. Zdjęcia SEM bawełny po polimeryzacji w roztworze.

W przypadku polimeryzacji w masie (podejście 1) obecność zaszczipionego PLA na powierzchni bawełny jest wyraźny. W widmie obecny jest pik przy 1756 cm^{-1} (drżania

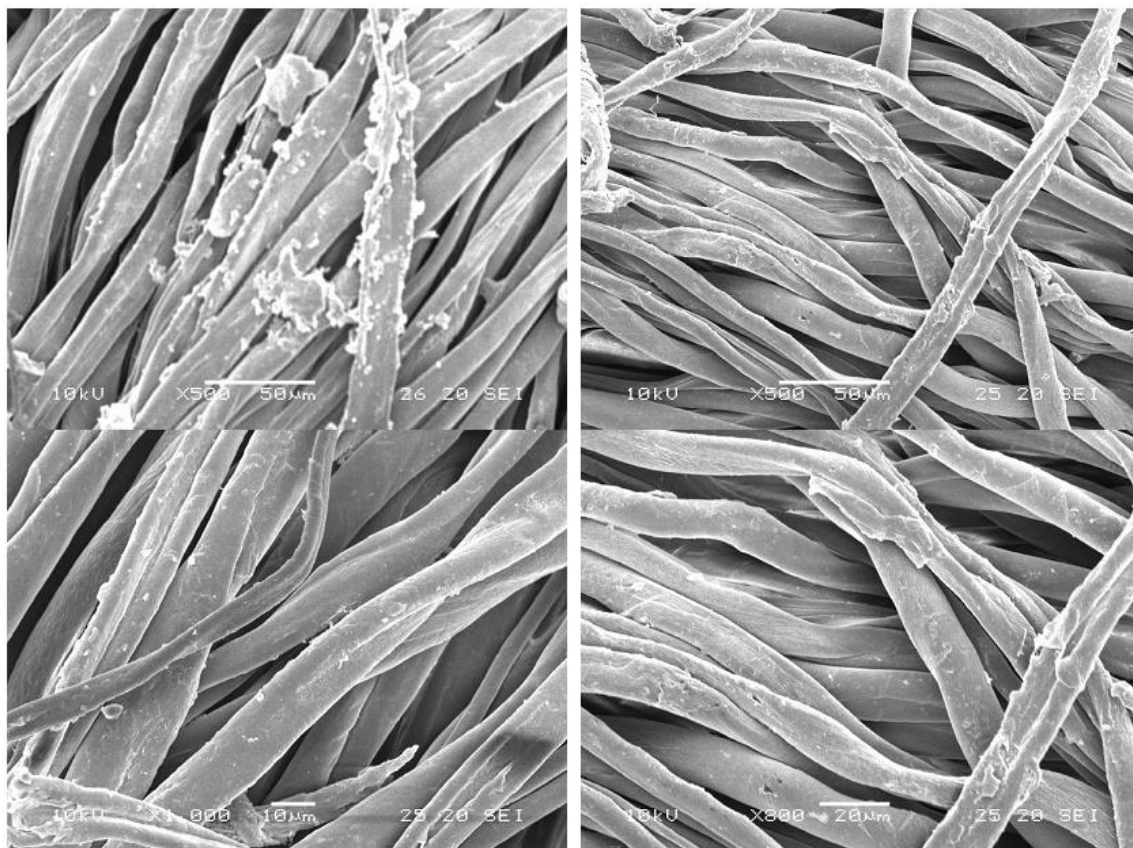
walencyjne C=O liniowego estru). Intensywność tego pików jest jednak wyraźnie mniejsza niż w widmie polilaktydu wyplukanego z próbki po skończonej reakcji (rysunek 10).



Rysunek 11. Rysunek 10. Widma surowej bawełny, bawełny merceryzowanej po polimeryzacji w masie i wyplukanego PLA.

Bawełna merceryzowana

Bawełna bielona i merceryzowana



Rysunek 10. Zdjęcia SEM po polimeryzacji w masie.

W przypadku tej polimeryzacji, do badania wybrano bawełnę merceryzowaną oraz bawełnę merceryzowaną i bieloną. Analizując zdjęcia z mikroskopu elektronowego (rysunek 11), wydaje się, że sama merceryzacja mocniej sprzyja szczepieniu PLA w większych, wyraźnych skupiskach, aczkolwiek, podobnie jak w polimeryzacji w roztworze, mają one charakter lokalny i nie tworzą jednolitej warstwy na powierzchni tkaniny. Tutaj również reakcja nie posunęła się w głąb struktury tkaniny i efekty polimeryzacji mają charakter wyłącznie powierzchniowy.

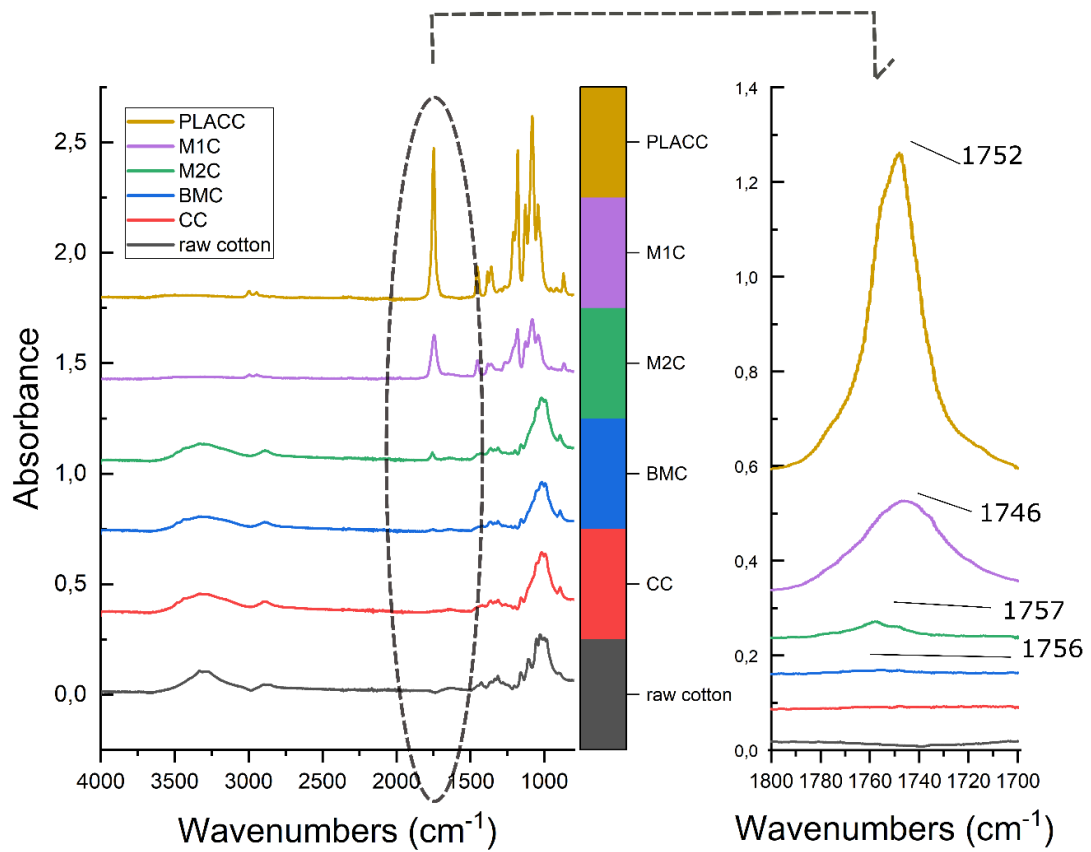
W przypadku bawełny uprzednio merceryzowanej i bielonej, szczepiony PLA ma postać drobnych skupisk, natomiast zmiany dotknęły grubszej warstwy powierzchniowej. Prawdopodobnie dodatkowe bielenie spowodowało zwiększenie ośrodków aktywnych inicjujących reakcje polimeryzacji. Poskutkowało to zmniejszeniem masy cząsteczkowej wypłukanego polimeru.

Inny sposób polimeryzacji. Podejście 3.

Próbki o wymiarach 5x5 cm zanurzone w 20 ml roztworu destylowanego dichlorometanu (CH_2Cl_2) zawierającego 25 mg $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ w atmosferze argonu i mieszano w temperaturze pokojowej przez 0,5 godziny. Następnie usunięto dichlorometan i próbki suszono pod próżnią przez 1 godzinę. Przygotowaną próbkę 5 g L,L-laktydu dokładnie rozprowadzono tak, aby uzyskać cienką warstwę, która w trakcie topienia stopniowo wnikała w strukturę tkaniny. W tym wariantcie podczas polimeryzacji nie stosowano próżni i nie dokonano zmian w pozostałych warunkach (130°C i 24 godziny).

Porównanie efektywności trzech polimeryzacji w spektrofotometrii w podczerwieni

Widma spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FTIR) mierzono za pomocą spektrometru Nicolet 6700 w celu obserwacji zmian strukturalnych na powierzchni bawełny.



Rysunek 12. Widma IR zsyntetyzowanego PLA i zmodyfikowanej bawełny.

Na rysunku 12 pokazano w kolejności od góry: (PLACC) PLA z polimeryzacji kationowej, (M1C) bawełna merceryzowana ze szczepionym PLA, (M2C) bawełna merceryzowana po wypłukaniu z niezwiązanego PLA, (BMC) bawełna merceryzowana i bielona ze szczepionym PLA po wypłukaniu z niezwiązanego PLA, bawełna (CC) z PLA syntetyzowanym kationowo i dwukrotnie płukanym oraz surowa bawełna jako odniesienie.

Jak wykazały widma IR, niewielka ilość polilaktydu utworzyła się i związała z powierzchnią bawełny. W przypadku polimeryzacji w masie, porównując obraz merceryzowanej bawełny z PLA przed i po wypłukaniu z nadmiaru polimeru, proporcje PLA i celulozy zmieniają się prawie na przeciwne (M1C i M2C, rys. 12). Jednakże obecność PLA jest widoczna ze względu na pik przy 1746 cm^{-1} (M1C) i 1757 cm^{-1} (M2C). Pasma w tym obszarze wykazują drgania walencyjne C=O estru alifatycznego [223]. Intensywność tego piku jest jeszcze mniejsza w przypadku bawełny, która została wcześniej merceryzowana i bielona, a następnie modyfikowana poprzez polimeryzację laktydu w próżni (BMC, 1756 cm^{-1}). Najsłabsze wyniki uzyskano po polimeryzacji kationowej, gdzie po wypłukaniu nadmiaru niezwiązanego polimeru na IR nie wykryto PLA, a widmo odpowiadało widmom merceryzowanej bawełny. Jednakże w polimerze, który przepłukano i wytrącono w metanolu, obecny był polilaktyd (PLACC). Pozostałe zmiany, w tym obecność monomeru, są w większości nierozpoznawalne i trudne do jednoznacznego określenia ze względu na silny wpływ celulozy.

Masy cząsteczkowe polilaktydów

Istotną częścią badań było stworzenie funkcjonalnej warstwy polilaktydowej, która będzie pośrednikiem pomiędzy celulozą a wierzchnią warstwą IBU/PLA i połączy je na tyle, aby zapewnić długotrwałe działanie opatrunków. Z tego powodu wybrano 3 metody polimeryzacji szczepionej, a wśród nich jest polimeryzacja w masie w warunkach atmosferycznych. Ten rodzaj syntezy nie jest techniką powszechną ze względu na trudność usunięcia wody i tlenu, a tym samym osiągnięcie wysokiego poziomu masy cząsteczkowej PLA [222]. Jeżeli jednak masa cząsteczkowa nie stanowi problemu, może ona nadal być atrakcyjna ze względów ekonomicznych i względnej łatwości wykonania.

Masę cząsteczkową zsyntetyzowanego PLA określono metodą chromatografii wykluczania (SEC) przy użyciu pompy Agilent Pump 1100 Series z kolumnami 2 X PLGel 5 mikronów MIXED-C i chlorkiem metylenu jako rozpuszczalnikiem.

Zależność warunków polimeryzacji od długości łańcucha makrocząsteczki polilaktydu można potwierdzić analizując masę cząsteczkową polimeru otrzymanego każdą techniką (polimeryzacja w masie w próżni lub bez niej oraz polimeryzacja kationowa w roztworze, tabela 10). Spadek masy molowej jest znaczny w przypadku polimeryzacji atmosferycznej i można go powiązać ze zwiększoną liczbą centrów inicjujących z wilgoci otoczenia. Ponadto badania organoleptyczne wykazały niestały, lepki charakter otrzymanej warstwy i jej niezdolność do zestalenia, co jest bardziej charakterystyczne dla oligomeru PLA. Natomiast najniższą polidispersyjność wykazywała masa cząsteczkowa, głównie 1,2 (1,3), z wyjątkiem materiału wypłukanego z bawełny merceryzowanej w naprężeniu w ciągu 3 minut (próbki H, J, polidispersyjność 1,7). Największy rozrzut mas zaobserwowano w przypadku polimeryzacji w próżni (próbki A i B) równoległe z największymi długościami łańcuchów; jednakże w tym przypadku wcześniejsze bielenie bawełny obniżyło wszystkie te wartości, co widać w próbce B.

Tabela 10. Masy cząsteczkowe wytworzonego polilaktydu.

Próbka	Polimeryzacja	M_w (średnia masa cząsteczkowa)	M_p (najwyższa wartość masy cząsteczkowej)	Rozrzut mas cząsteczkowych
A	w masie (vacuum)	142,000	77,000	3,1
B	w masie (vacuum)	84,000	52,000	2,1
G	kationowa w roztworze	27,000	27,000	1,8
I, K	w masie (bez vacuum)	1,700	1,200	1,2
F, D	w masie (bez vacuum)	1,700	1,300	1,3
H, J	w masie (bez vacuum)	2,900	2,600	1,7
E, C	w masie (bez vacuum)	1,500	1,300	1,2
L	w masie (bez vacuum)	1,500	1,300	1,2

Test zwilżalności

W celu wykazania stopnia hydrofobizacji powierzchni tkaniny bawełnianej po polimeryzacji laktydu przeprowadzono próbę zwilżania powierzchni bawełny. W badaniach tych wyznaczono statyczny kąt zwilżania wody metodą „sessile drop”. Pomiary wykonano goniometrem DSA100 firmy Kruss (Niemcy). Wbudowana kamera fotografowała kroplę umieszczoną na powierzchni tkaniny, a kąt wyznaczał i obliczał automatycznie.

Tabela 11. Zwilżalność powierzchni tkaniny bawełnianej po polimeryzacji laktydu.

Próbka	Obróbka wstępna	Polimeryzacja	Kąt zwilżania po polimeryzacji laktydu
A	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 20 minut)	w masie (vacuum)	130
B	washing, mercerization (no tension, 20 minutes), bleaching	w masie (vacuum)	112
C	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 3 minuty)	w masie (bez vacuum)	0 (wchłania się natychmiast)
D	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 20 minut)	w masie (bez vacuum)	0 (wchłania się natychmiast)
E	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 3 minuty)	w masie (bez vacuum)	86
F	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 20 minut)	w masie (bez vacuum)	0 (wchłania się natychmiast)
G	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 20 minut)	w roztworze	126
H	pranie, merceryzacja (z naprężeniem, 3 minuty)	w masie (bez vacuum)	92
I	pranie, merceryzacja (z naprężeniem, 20 minuty)	w masie (bez vacuum)	95
J	pranie, merceryzacja (z naprężeniem, 3 minuty)	w masie (bez vacuum)	101
K	pranie, merceryzacja (z naprężeniem, 20 minuty)	w masie (bez vacuum)	103
L	pranie	nie	-
raw (próbka referencyjna)	pranie	nie	0

Uzyskane wyniki wykazały interesujące zmiany w pomiarze statycznego kąta zwilżania po polimeryzacji (tab. 11). Wartość graniczna pomiędzy właściwościami hydrofilowymi i hydrofobowymi materiału wynosi 90° . Kąty przekraczające tę wartość wskazują na materiał hydrofobowy, a im większy kąt, tym większa pojawia się hydrofobowość próbki. Podobnie dla wartości poniżej 90° , im niższa wartość, tym większa hydrofilowość materiału, do tego stopnia, że pomiar kąta jest niemożliwy ze względu na wchłanianie cieczy

przez bawełnę. Badanie to, ze swoimi ograniczeniami [224], posłużyło jako pomocnicza informacja dotycząca kompatybilności bawełny z warstwami polilaktydowymi. Dla próbek A, B i G uzyskano wysoki poziom hydrofobizacji tkaniny bawełnianej i można zaobserwować silną korelację pomiędzy wartościami kąta zwilżania a masą cząsteczkową (M_w) szczepionego PLA. Wyniki pośrednio potwierdzają obecność PLA na bawełnie po polimeryzacji kationowej, która była niewykrywalna spektrofotometrem. Niskocząsteczkowy PLA wykazywał zróżnicowane efekty hydrofobizacji, od braku zmian (gdy kropla wody natychmiast wnika w tkaninę, jak w przypadku surowej bawełny) do wartości nieco przekraczających 90° , kończąc na 100° w przypadku bawełny merceryzowanej pod naprężeniem i wnikania kropli w strukturę tkaniny po kilku sekundach.

Podsumowanie

W tabeli 12 zestawiono trzy wykonane polimeryzacje na bazowej tkaninie bawełnianej i uzyskane efekty hydrofobizacji (wyniki testów zwilżania), jak również masy cząsteczkowe zsyntetyzowanego polilaktydu. Z wykonanych doświadczeń płynie wniosek, że nie tylko obecność powietrza i wilgoci wpływa na masę cząsteczkową PLA, ale także obróbka wstępna bawełny – w tym przypadku bielenie.

Tabela 12. Modyfikacja bawełny poprzez polimeryzację laktydu, procedury i uzyskane efekty.

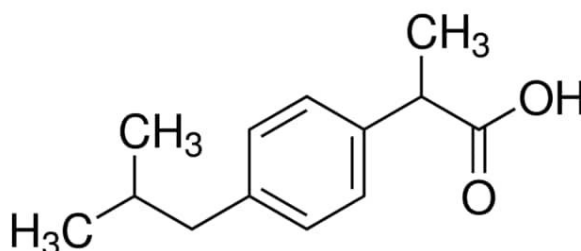
Polimeryzacja	Warunki	Efekt
w roztworze	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wsuszyć próbkę 2. Sporządzić roztwór 5 g of L-laktydu w 10 ml chlorku metylenu 3. Włożyć próbkę do roztworu 4. Vacuum 5. Dodać katalizator (oktanian cyny) 6. Prowadzić mieszanie w atmosferze azotu przez kolejne 24 h 7. Wyjąć próbkę, wypłukać z nieprzyłączonego polimeru, suszyć w temperaturze pokojowej 	<ol style="list-style-type: none"> 8. W badaniu IR brak znaczącej obecności polilaktydu 9. Tkanina bawełniana staje się hydrofobowa 10. Masy cząsteczkowe polimeru wytrąconego z roztworu 15000-103000)
w masie (vacuum)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wsuszyć próbkę 2. W hermetycznej ampule umieścić 5-7 g L-laktydu 3. Włożyć próbkę 4. Usunąć resztki wilgoci z układu 5. Dodać katalizator 6. Vacuum 7. Ogrzewać w 130 °C aż do przejścia polimeru w fazę stałą 8. Wypłukać próbkę z nieprzyłączonego polimeru, suszyć w temperaturze pokojowej 	<ol style="list-style-type: none"> 9. Obecność PLA w badaniu IR 10. Powierzchnia tkaniny hydrofobowa 11. Masy cząsteczkowe wytrąconego PLA po opłukaniu próbek 45000-68000)
w masie (bez vacuum)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wsuszyć próbkę 2. Umieścić próbkę w przedestylowanym chlorku metylenu 3. Dodać katalizator w atmosferze argonu, mieszać przez 0,5 h, wyjąć próbki z cieczy i suszyć pod próżnią przez 1 h 4. Pokryć powierzchnię próbek jednostronnie l-laktydem 5. Ogrzewać w 130 °C aż do przejścia polimeru w fazę stałą 	<ol style="list-style-type: none"> 6. Obecność PLA w badaniu IR 7. Powierzchnia tkaniny hydrofilowa 8. Masy cząsteczkowe wskazują powstanie oligomerów i obecność monomeru

4. Warstwa aktywna

Niniejsza część rozprawy poświęcona jest wytworzeniu warstwy polimerowej z zaimplementowanym w niej lekiem, nałożeniu jej na zmodyfikowaną bawełnianą bazę, a następnie zweryfikowaniu obecności substancji aktywnej w opatrunku i jej uwalniania z upływem czasu.

Charakterystyka Ibuprofenu

Ibuprofen (kwas 2-(p-izobutylofenylo)propionowy) należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i stosowany jest do leczenia bólu, gorączki i stanów zapalnych. Hamuje produkcję prostaglandyn poprzez zmniejszenie aktywności enzymu cyklooksygenazy konstytutywnej (COX-1) i indukowanej (COX-2) [225].



Rysunek 13. Wzór strukturalny ibuprofenu.

Jednak podanie doustne może wiązać się z pewnymi niekorzystnymi skutkami ubocznymi żołądkowo-jelitowymi [226], dlatego badane są alternatywne sposoby dostarczania IBU [227]. i zastosowania miejscowe są wśród nich [228]. Niektóre rozwiązania opatrunkowe zostały już wprowadzone na rynek, a przykładem może być Biatain® Ibu Non-adhesive lub Biatain® Ibu Soft-Hold (Coloplast A/S, Dania), opatrunek z pianki poliuretanowej zawierający 0,5 mg ibuprofenu na 1 cm². Wysiłek z rany, który pianka stopniowo wchłania, wpływa na uwalnianie leku z opatrunku [229]. W badaniach in vivo u pacjentów z różnego rodzaju ranami zaobserwowano redukcję bólu [230–233].

Tabela 13. Właściwości ibuprofenu (na podstawie karty charakterystyki produktu).

Ibuprofen (Ibuprofenum)	
Pełna nazwa	α -Methyl-4-(isobutyl)phenylacetic acid, (\pm)-2- (4-Isobutylphenyl)propanoic acid
Synonimy	IB, IBU
Wzór chemiczny	$C_{13}H_{18}O_2$
masa cząsteczkowa	206,29 g/mol
Nr CAS	15687-27-1
Nr WE (EINECS)	239-784-6
stan fizyczny	ciało stałe
postać chemiczna	mieszanina racemiczna 50:50 (S)-(+)-Ibuprofenu (deksy-buprofenu) i (R)-(-)-Ibuprofenu
barwa	bezbarwny
zapach	b.d.
temp. topnienia	75 - 77 °C (1013 hPA)
temp. wrzenia	154 - 157 °C (5,32 hPA)
rozpuszczalność	- w wodzie: 0,011 g/l w 25 °C - w innych rozpuszczalnikach: aceton: łatwo; metanol: łatwo; chlorek metylenu: łatwo
palność	tak, możliwe powstawanie niebezpiecznych oparów i gazów
reaktywność	tak, może gwałtownie reagować z mocnymi środkami utleniającymi
Stabilność chemiczna	tak, w temperaturze pokojowej
toksyczność	- Działa szkodliwie po połyknięciu. - Działa drażniąco na oczy. - Może powodować podrażnienie dróg oddechowych. - Nie ma właściwości powodujących zaburzenia endokrynologiczne zgodnie z kryteriami określonymi w rozporządzeniu delegowanym Komisji UE 2017/2100 lub w rozporządzeniu Komisji UE 2018/605 - Znikoma ekotoksyczność.

Oprócz pianki poliuretanowej zbadano inne materiały polimerowe, takie jak PLGA lub kolagen, pod kątem zastosowania ibuprofenu w celu gojenia ran. Formowano je w postaci folii [234], hydrożeli [235,236] lub membran [237]. Z kolei w przypadku polilaktydu,

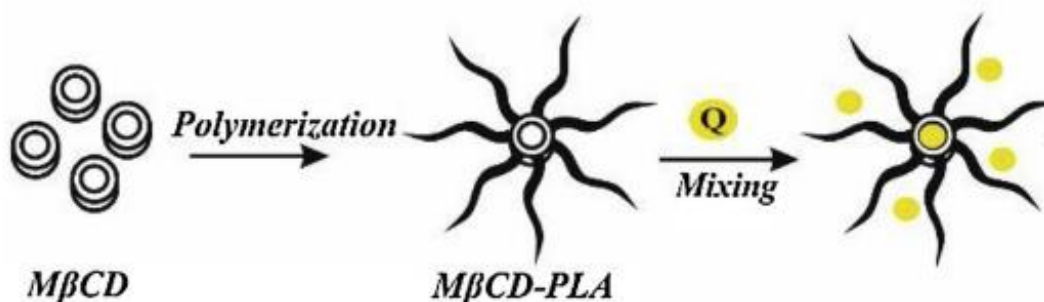
przy tworzeniu aktywnych opatrunków ibuprofen często stosuje się jako dodatek do roztworu przewodzącego do elektroprzędzonych włókien, które następnie przetwarzane są na maty, membrany i rusztowania [238–240]. W przypadku celulozy i jej pochodnych przykładem są nanofibryle celulozowe, które w procesie estryfikacji zaszczerpiono ibuprofenem. Ten system dostarczania leku osiągnął skuteczność na poziomie 151,38 mg/g ibuprofenu w materiale [241]. Kolejnym jest celuloza bakteryjna pełniąca rolę nośnika estrów IBU, ibuprofenian estru izopropylowego L-waliny oraz ibuprofenian estru izopropylowego L-leucyny [242]. Natomiast celulozę utlenioną TEMPO formowano w hydrożel z dodatkiem jonów Ca^{2+} , a następnie inkorporowano wolny ibuprofen lub ibuprofen skompleksowany z β -cyklodekstryną [243].

Do potrzeb badań zastosowano ibuprofen zakupiony w Pol-Aura (Morąg, Polska). IBU ten jest mieszaniną racemiczną enancjomerów (S)-(+)-ibuprofenu (deksibuprofenu) oraz R-(-)-ibuprofenu. Cechy produktu: obecność metali ciężkich ≤ 20 ppm, obecność wody $\leq 1,0\%$; czystość 98,0 - 102,0% (zasada suszona). Podsumowanie właściwości zawiera tabela 13.

Polimery przeznaczone do przenoszenia leku

Polimery gwiazdziste charakteryzują się pojedynczym punktem rozgałęzienia, z którego wychodzą łańcuchy liniowe. Funkcjonalność tego punktu określa się liczbą wychodzących z niego ramion (łańcuchów liniowych). Polimery w kształcie gwiazdy wytwarza się metodą zbieżną („arm-first”, lub „arm-in”), rozbieżną („core-first”, „arm-out”) lub metodą szczepienia [244]. Gwiazdzisty PLLA pochodzi z Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi i został otrzymany metodą polimeryzacji z otwarciem pierścienia, z metylowaną β -cyklodekstryną jako inicjatorem i oktanianem cyny ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$) jako katalizatorem, jak opisano w literaturze [245–247]. 7-ramienny polimer, uprzejmie dostarczony do badań zawartych w niniejszej rozprawie, otrzymano metodą polimeryzacji w masie w wysokiej próżni i w temperaturze 130°C z L,L-laktydu (Corbion, Amsterdam, Holandia), następnie rozpuszczono w chlorku metylenu, wytrącono w metanolu, przesączono i wysuszono pod próżnią.

Rozgałęziony polilaktyd (nazywany w dalszej części pracy star-PLA) wykorzystywany jest jako nośnik leku. Przykładem może być star-PLA z kwercetyną jako element włókniny z elektroprzędzonych włókien (rysunek 14) [248].



Rysunek 14. Star-PLA z rdzeniem z β -cyklodekstryny i implementowanie kwercetyny. Źródło [248] za pozwoleniem Elsevier

Kopolimery PEG/PLA są już znane jako elementy systemów dostarczania leków [21,249–251]. Przeprowadzono także badania *in vivo* [252,253]. Ponadto ważną cechą kopolimerów PLA-PEG jest zwiększona zwilżalność powierzchniowa wykonanych z nich materiałów [131]. Dlatego też w przypadku tkaniny bawełnianej, na której nie szczepiono polilaktydu, kopolimer PLA/PEG jest zastosowany jako dodatkowa warstwa pośrednia kompatybilizująca cechy hydrofobowe i hydrofilowe łączonych materiałów celulozowych i polilaktydowych.

Do badań zawartych w tej pracy i implementowania ibuprofenu wykorzystano kopolimer również wytworzony przez CBMM PAN w Łodzi. Kopolimer mPEG-PLA-OH zsyntezowano metodą polimeryzacji kationowej, zgodnie z procedurą opisaną przez Baśko i Kubisę [254]. L,L-laktyd (5,70 g, 40 mmol) polimeryzowano w chlorku metylenu, tetrahydrofuranie (THF) w temperaturze 25°C z kwasem trifluorometanosulfonowym jako katalizatorem, oktanianem cyny $Sn(Oct)_2$ (1 ml 0,25 mola roztworu L-1 w suchy THF) jako inicjatorem i w obecności mPEG-OH (0,25 g, 1,25 mmol) [255].

Metoda nakładania warstwy aktywnej na zmodyfikowaną tkaninę bawełnianą

Do dalszych badań zastosowano metodę wyczerpywania z kąpeli („exhausting method”). Polega na stopniowym przeniesieniu substancji aktywnej rozpuszczonej (bądź rozproszonej) w kąpeli na materiał. Proces można regulować poprzez modyfikację:

- a) składników kąpeli/roztworu napawającego oraz ich stężenia
- b) parametrów procesu (temperatura, czas, ciśnienie),
- c) objętości kąpeli.

Zastosowano 2 metody nakładania warstwy aktywnej (napawania) na powierzchnię bazowej tkaniny: 1-etapową i 2-etapową.

1. W jednoetapowym nanoszeniu warstwy aktywnej 0,2 g IBU i 0,4 g PLA w kształcie gwiazdy dodano do 100 ml dichlorometanu i mieszano przez 15 minut w celu przygotowania roztworu nośnika leku. Następnie w kąpeli umieszczono próbki o masie całkowitej 2,2 g i mieszano przez 24 godziny w temperaturze pokojowej. Na ostatnie 15 minut temperaturę podniesiono do 50°C. Tę samą procedurę określono dla PLA-PEG. Stosunek polimeru do ilości IBU ponownie utrzymywano na poziomie 2:1.
2. Aplikacja dwuetapowa polegała najpierw na mieszaniu próbek w 150 ml dichlorometanu z 0,2 g PLA-PEG w temperaturze pokojowej, a następnie dodaniu do układu 0,2 g IBU i 0,2 g PLA w kształcie gwiazdy rozpuszczonych wcześniej w 50 ml dichlorometanu i mieszanie przez kolejne 24 godziny. Ostatnie 15 minut przebiegało w temperaturze 50°C, podobnie jak w metodzie 1-etapowej.

Wszystkie próbki następnie suszono na płasko, bez płukania. Założono, że teoretyczna ilość implementowanego ibuprofenu wynosi 1 mg/cm² tkaniny i na tej podstawie wyliczono proporcję leku umieszczonego w roztworze napawającym. Szczegóły procedury dla każdej z próbek (wraz z krótkim opisem poprzednich etapów) przedstawia tabela 13.

Tabela 14. Podsumowanie powierzchniowej funkcjonalizacji tkaniny bawełnianej z zaimplementowanym ibuprofenem.

Próbka	Obróbka wstępna	Polimeryzacja laktydu	Metoda nakładania warstwy aktywnej/rodzaj nośnika leku
A	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 20 minut)	w masie (vacuum)	1-etap. (star PLA)
B	washing, mercerization (no tension, 20 minutes), bleaching	w masie (vacuum)	1-etap. (PLA-PEG)
C	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 3 minuty)	w masie (bez vacuum)	1-etap. (PLA-PEG)
D	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 20 minut)	w masie (bez vacuum)	1-etap. (PLA-PEG)
E	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 3 minuty)	w masie (bez vacuum)	1-etap. (star PLA)
F	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 20 minut)	w masie (bez vacuum)	1-etap. (star PLA)
G	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 20 minut)	w roztworze	1-etap. (star PLA)
H	pranie, merceryzacja (z naprężeniem, 3 minuty)	w masie (bez vacuum)	1-etap. (PLA-PEG)
I	pranie, merceryzacja (z naprężeniem, 20 minuty)	w masie (bez vacuum)	1-etap. (PLA-PEG)
J	pranie, merceryzacja (z naprężeniem, 3 minuty)	w masie (bez vacuum)	1-etap. (star PLA)
K	pranie, merceryzacja (z naprężeniem, 20 minuty)	w masie (bez vacuum)	1-etap. (star PLA)
L	pranie	nie	2-etap. (PLA-PEG + star PLA)
raw (próbka referencyjna)	pranie	nie	nie

Profil uwalniania leku

Do tej części badań wybrano dwie próbki, oznaczone kodami C i E. Obie próbki przygotowano identycznie, uwzględniając obróbkę wstępną bawełny, polimeryzację i nałożenie warstwy aktywnej. Jediną różnicą był zastosowany nośnik leku, którym dla próbki C był PLA-PEG, a dla próbki E star-PLA. Pozwoliło to na wiarygodne porównanie obu nośników pod względem szybkości uwalniania leku oraz porównanie ilościowe uwolnionego ibuprofenu w roztworze PBS.

Krzywa kalibracyjna

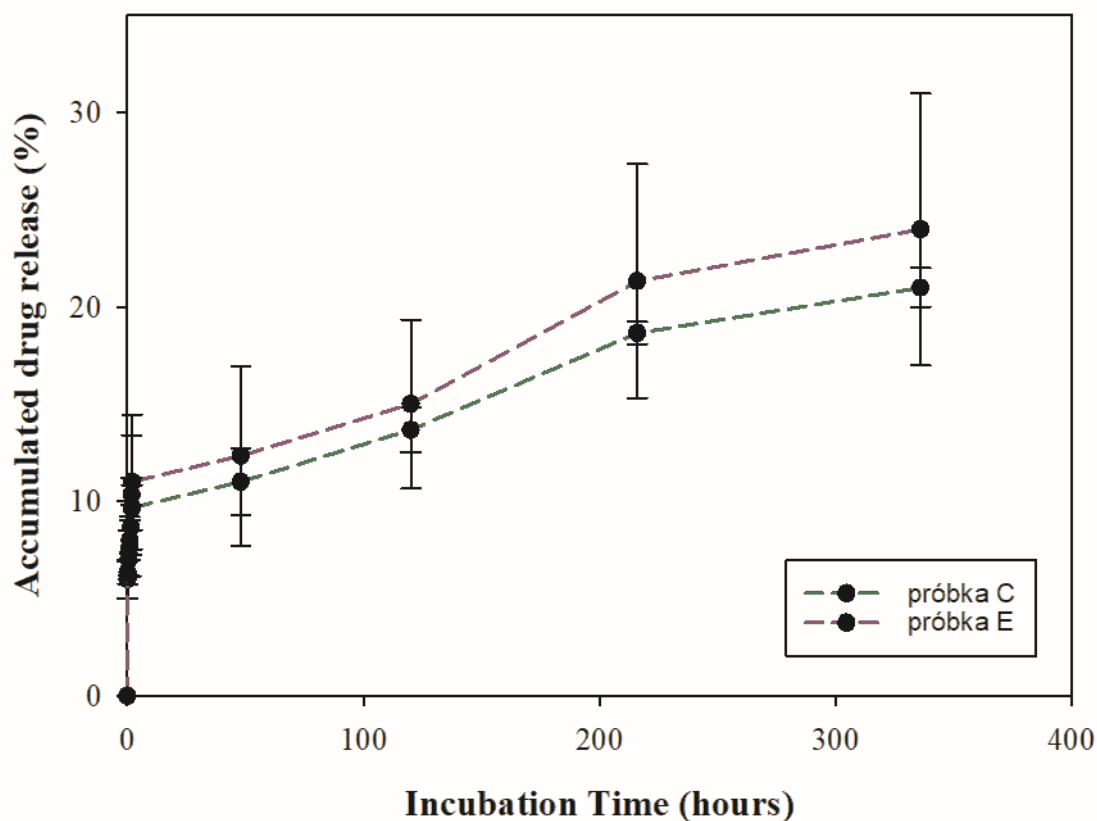
W celu określenia uwalniania ibuprofenu z opatrunków przygotowano próbki o wymiarach 1x1 cm i umieszczono je w 20 ml soli fizjologicznej buforowanej fosforanami (PBS 0,1 M, pH 7,4) w temperaturze pokojowej. Profil uwalniania IBU w PBS zbadano rejestrując widma UV-VIS przy 220 nm przy użyciu spektrofotometru Thermo Scientific™ Evolution 220 (USA) z oprogramowaniem Insight. Próbki mierzono trzykrotnie w każdym punkcie, a obliczenia przeprowadzono w celu ustalenia średniej z pomiarów. Krzywą kalibracyjną sporządzono z dokładnością 0,99, a długość fali dla pomiarów stężenia leku wynosiła 220 nm.

Obserwacja uwalniania ibuprofenu

Doświadczenie prowadzono do 14 dni (tab. 15, rys. 15). Przyjęto, że maksymalna ilość przyłączonego ibuprofenu nie jest wyższa niż 1 mg/cm²; dlatego też zawartość procentowa jest podawana w odniesieniu do tej wartości. Wszystkie dane porównano z krzywą kalibracyjną, utworzoną wcześniej przy użyciu tego samego buforu PBS i ibuprofenu.

Początkowo zaobserwowano szybkie uwalnianie leku do podłoża. Po dwóch minutach wykryto 64 µg ibuprofenu, a po 120 minutach ilość leku wzrosła około 1,8-krotnie do wartości 97 µg (z próbki C, z warstwą PLA-PEG) i 106 µg dla próbki star-PLA. Zjawisko to znane jest w literaturze jako „burst release”, czyli szybkie i często niekorzystne uwalnianie leku do środowiska zewnętrznego [256]. Wang podaje, że efekt ten jest często spowodowany dużą zawartością leku, niewystarczającym związaniem leku z matrycą, dyfuzją leku na powierzchnię podczas procesów produkcyjnych oraz większym polem powierzchni w stosunku do objętości materiału [257]. W tym przypadku wszystkie te punkty są możliwymi przyczynami początkowego wyrzutu ibuprofenu do bufora. Po pierwsze, do nasycenia modyfikowanej tkaniny bawełnianej przewidywano 1 mg leku na centymetr kwadratowy próbki, co stanowi dwukrotność ilości dostępnego w handlu opatrunku (Biatain®). Warto zaznaczyć, iż niektórzy badacze wykazali większą skuteczność w pokrywaniu materiałów bawełnianych substancją leczniczą, gdy kąpiel w metodzie wyczerpywania była przesycona substancją czynną [219]; jednakże wiąże się to z jego zwiększoną utratą w ściekach. Po drugie, sama tkanina ma rozszerzoną strukturę fizyczną, która pozwala skład-

nikom kąpieli wnikać i wiązać je chemicznie i mechanicznie (poprzez uwięzienie „entraping”). Również kształt próbek (a więc tkanin płaskich) sprzyjał powierzchniowemu wiązaniu ibuprofenu. Ze względu na specyficzne warunki stosowania eksperymentu, które łączą właściwości włókien bawełnianych i modyfikacje tkaniny, przy identycznych warunkach przygotowania, zrozumiałe jest, że w pierwszej fazie uwalniania leku oba nośniki zachowują się zasadniczo tak samo, co można wytłumaczyć poprzez większy wpływ struktury całego opatrunku niż właściwości wierzchniej warstwy aktywnej. Jednakże dalsze obserwacje uwalniania ibuprofenu wykazały niewielką przewagę gwiazdzistego PLA, który po dwóch tygodniach uwolnił o 30 μg więcej niż PLA-PEG. Na koniec okresu pomiarowego ilość uwolnionego leku osiągnęła 209 $\mu\text{g/g}$ dla próbki C i 239 $\mu\text{g/g}$ dla próbki E, co stanowi odpowiednio 21 i 24% teoretycznej podaży leku. Warto wspomnieć, że po początkowym wyrzucie leku linia kinetyki rosła płynnie i można ostrożnie przewidzieć, że przewaga star-PLA w uwalnianiu ilości IBU mogła z czasem wzrastać. Taki wynik może świadczyć o tym, że polimery gwiazdziste pozwalają na przedłużone działanie i lepszą kontrolę leku w obszarze gojenia.



Rysunek 15. kinetyka uwalniania IBU z próbek C i E.

Tabela 15. Zestawienie dwutygodniowego uwalniania IBU dla próbek C i E.

czas	procentowe średnie uwalnianie leku dla próbki C [%]	procentowe średnie uwalnianie leku dla próbki E [%]	średnie uwalnianie leku dla próbki C [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	średnie uwalnianie leku dla próbki E [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
2 min.	6	6	63	64
30 min.	7	7	69	72
60 min.	8	8	80	77
90 min.	9	9	87	86
105 min.	10	10	97	103
2 godz.	10	11	97	106
48 godz.	11	12	111	123
5 dni	14	15	135	151
9 dni	19	21	188	214
14 dni	21	24	209	239

Całkowita ilość uwolnionego ibuprofenu

Dla pełnego obrazu zachowania leku w odniesieniu do wszystkich analizowanych wariantów opatrunków i sposobów ich przygotowania, próbki tych opatrunków (w tym również próbki opatrunków C i E, które testowano pod kątem kinetyki uwalniania IBU) o wymiarach 1x1 cm umieszczono w szczelnych pojemnikach i zalano buforem PBS (7 ml na każdą próbkę). Następnie przechowywano je w temperaturze pokojowej przez 6 kolejnych miesięcy. Po półrocznym leżakowaniu wyznaczono ilość uwolnionego ibuprofenu z wykorzystaniem wcześniej obliczonej krzywej kalibracyjnej. Widma UV-VIS przy 220 nm zarejestrowano przy użyciu spektrofotometru Thermo Scientific™ Evolution 220 (USA) z oprogramowaniem Insight. Procentowa ilość uwolnionego leku, podobnie jak przy wyznaczaniu kinetyki uwalniania, odnosi się do teoretycznej ilości leku nałożonego na opatrunek wynoszącej 1 mg/cm².

Tabela 16. Ilość uwolnionego leku po 6 miesiącach.

próbka	Obróbka wstępna/polimeryzacja	Metoda nakładania warstwy aktywnej/rodzaj nośnika leku	procentowa ilość uwolnionego leku [%]	ilość uwolnionego leku [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]
A	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 20 minut)/w masie (vacuum)	1-etap. (star PLA)	20	198
B	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 20 minut), bielenie/w masie (vacuum)	1-etap. (PLA-PEG)	28	284
C	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 3 minuty)/w masie (bez vacuum)	1-etap. (PLA-PEG)	33	329
D	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 20 minut) w masie (bez vacuum)	1-etap. (PLA-PEG)	31	306
E	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 3 minuty) w masie (bez vacuum)	1-etap. (star PLA)	28	285
F	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 20 minut) w masie (bez vacuum)	1-etap. (star PLA)	17	166
G	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 20 minut)/w roztworze	1-etap. (star PLA)	27	273
H	pranie, merceryzacja (z naprężeniem, 3 minuty) w masie (bez vacuum)	1-etap. (PLA-PEG)	24	241
I	pranie, merceryzacja (z naprężeniem, 20 minuty) w masie (bez vacuum)	1-etap. (PLA-PEG)	29	286
J	pranie, merceryzacja (z naprężeniem, 3 minuty) w masie (bez vacuum)	1-etap. (star PLA)	14	144
K	pranie, merceryzacja (z naprężeniem, 20 minuty) w masie (bez vacuum)	1-etap. (star PLA)	15	153
L	pranie/bez polimeryzacji	2-etap. (PLA-PEG + star PLA)	29	292

Jak widać w tabeli 15 najwięcej ibuprofenu uwolniło się z próbki C (33% teoretycznej podaży, $329 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) oraz z próbki D (31% teoretycznej podaży, $306 \mu\text{g}/\text{cm}^2$). Obu próbkach zaimplementowano lek w tym samym nośniku (kopolimerze PLA-PEG), a jedyną różnicą w procedurach obróbki wstępnej i polimeryzacji był czas merceryzacji bez naprężenia (3 minuty dla próbki C i 20 minut dla próbki D). Z kolei próbka I merceryzowana 20 minut pod naprężeniem i bez zmian pozostałych parametrów uwolniła 29% teoretycznej podaży IBU ($286 \mu\text{g}/\text{cm}^2$).

Próbka E, prana, merceryzowana bez naprężenia 3 minuty, po polimeryzacji bez vacuum i z nałożonym nośnikiem star-PLA, uwolniła 28% podaży IBU ($285 \mu\text{g}/\text{cm}^2$). Analizując to badanie wraz z badaniem kinetyki (tabela 14), można zauważyć, że choć próbka E przez dwa tygodnie uwolniła więcej IBU niż próbka C (z PLA-PEG), to po kilku miesiącach łączna ilość IBU była znacznie mniejsza w porównaniu z uwolnionym IBU z próbki C. Co więcej, najgorsze wyniki (najmniej uwolnionego IBU) zaobserwowano w przypadku próbek opatrunków pokrytych star-PLA (F, J, K, odpowiednio 17, 14 i 15%).

Próbka L jest szczególnym przypadkiem, ponieważ polimer z lekiem nakładano na bawełnę typu „greige” (praną, lecz nie oczyszczoną poprzez bielenie i merceryzację), na której nie szczepiono również polilaktydu. W tym wypadku warstwą kompatybilizującą hydrofilową bawełnę i hydrofobowy star-PLA była warstwa kopolimeru PLA-PEG. Próbka uwolniła 29% teoretycznej podaży IBU, co oznacza $292 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ leku.

Badanie nie uwzględniało pomiarów śródkresowych, zatem nie wiadomo, kiedy zakończyło się uwalnianie leku z poszczególnych opatrunków.

Zwilżalność opatrunków z zaimplementowanym ibuprofenem

Podobnie jak w poprzednim etapie przygotowania opatrunków, wyznaczono statyczny kąt zwilżania wody metodą „sessile drop”. Pomiarów wykonano goniometrem DSA100 firmy Kruss (Niemcy).

Po zaimplementowaniu polimerowego nośnika leku z IBU, zwilżalność powierzchni próbki pozostały właściwie taka sama jak przed nakładaniem aktywnej warstwy (tabela 15). Hydrofobowość tylko nieznacznie wzrosła, z wyjątkiem próbek C, D i F. Główną różnicą było zachowanie próbek bawełny merceryzowanych bez naprężenia i to niezależnie od czasu merceryzacji. Jediną próbką, która pozostała hydrofilowa, była próbka L, wykonana z surowej bawełny (nie merceryzowana, nie bielona i bez szczepionego PLA). Wszystkie te wyniki pokazują znaczenie nie tylko metody szczepienia polilaktydu na bawełnie, ale także jej wstępnej obróbki, która w konsekwencji wpływa na właściwości polilaktydu uzyskanego w wyniku polimeryzacji laktydu na bawełnie.

Tabela 17. Różnice w kącie zwilżania próbek przed i po implementacji ibuprofenu.

Próbka	Obróbka wstępna	Polimeryzacja	Kąt zwilżania po polimeryzacji laktydu	Kąt zwilżania po implementacji ibuprofenu
A	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 20 minut)	w masie (vacuum)	130	131
B	washing, mercerization (no tension, 20 minutes), bleaching	w masie (vacuum)	112	115
C	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 3 minuty)	w masie (bez vacuum)	0 (wchłania się natychmiast)	91
D	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 20 minut)	w masie (bez vacuum)	0 (wchłania się natychmiast)	99
E	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 3 minuty)	w masie (bez vacuum)	86	90
F	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 20 minut)	w masie (bez vacuum)	0 (wchłania się natychmiast)	91
G	pranie, merceryzacja (bez naprężenia, 20 minut)	w roztworze	126	125
H	pranie, merceryzacja (z naprężeniem, 3 minuty)	w masie (bez vacuum)	92	95
I	pranie, merceryzacja (z naprężeniem, 20 minuty)	w masie (bez vacuum)	95	94
J	pranie, merceryzacja (z naprężeniem, 3 minuty)	w masie (bez vacuum)	101	99
K	pranie, merceryzacja (z naprężeniem, 20 minuty)	w masie (bez vacuum)	103	103
L	pranie	nie	-	0 (wchłania się natychmiast)
raw (próbka referencyjna)	pranie	nie	0	0

Podsumowanie

Warstwa aktywna przeznaczona do pokrycia bawełnianej bazy jest kluczowym elementem projektowanych opatrunków, bo od niej zależy praktyczne, lecznicze działanie wytworzonego materiału. Z tego względu nie ograniczono się do jednego nośnika leku ale wytypowano dwa: hydrofobowy polilaktyd gwiaździsty i kopolimer polilaktydu i poli(glikolu etylenowego), który dzięki obecności PEG ma zwiększone właściwości hydrofilowe w stosunku do czystego PLA. Jako substancję aktywną wybrano ibuprofen, lek przeciwnowotworczy, który nałożono metodą napawania. Nowe prototypy opatrunków zweryfikowano pod kątem ilości zaimplementowanego leku (pośrednio, poprzez pomiar ilości uwolnionego IBU po 6 miesiącach), a także pod kątem kinetyki uwalniania IBU (2-tygodniowe pomiary). Zaobserwowano, iż działanie warstwy aktywnej zależy od tego, w jaki sposób

została przygotowana wcześniej tkanina bawełniana i od właściwości polilaktydu szczepionego do jej powierzchni. Być może zachodzi związek pomiędzy ilością szczepionego PLA i jego masą cząsteczkową (co jest pochodną głównie merceryzacji) oraz wynikłymi z tego zmianami powinowactwa do wody powierzchni bawełny, a polimerami warstwy aktywnej i ich właściwościami i powinowactwem do wody. Optymalne wyważenie tych dwóch czynników może skutkować skutecznością w utrzymywaniu ibuprofenu w strukturze opatrunku, a także wpływać na jego dystrybucję do otoczenia.

5. Testy *in vitro*

Jak wynika z poprzednich części, wytworzono prototypy opatrunków z zaimplementowanym ibuprofenem. Każdy etap produkcji przeprowadzany był z nacelnym założeniem, by zaplanowane efekty (czyli aktywny, hybrydowy materiał przeciwzapalny) zostały osiągnięte możliwie najprostszymi środkami (ze względu na ekonomię produkcji) i bez użycia potencjalnie szkodliwych substancji pomocniczych. Dalsze prace skupiły się zatem na sprawdzeniu cytotoksyczności (wobec mysich fibroblastów L929) i działania przeciwzapalnego (wobec ludzkich fibroblastów Hs68) w oparciu o wydzielanie cytokin prozapalnych IL-1 β i TNF- α .

Cytotoksyczność oznacza uszkodzenie struktury lub funkcji komórki [258]. Cytokiny prozapalne to rozpuszczalne białka reagujące na uszkodzenie komórki oraz wzbudzające proces zapalny na tym obszarze [259]. Badania przeprowadzono w Katedrze Immunologii i Biologii Infekcyjnej Uniwersytetu Łódzkiego (Polska). Poniższe wyniki i wnioski stały się częścią artykułu naukowego „Compatibilizing of cotton fabric with hydrophobic drug cover layer for anti-inflammatory performance with the implementation of ibuprofen.” (aut. Aneta Kopańska, Marek Brzeziński, Weronika Gonciarz, Bartłomiej Kost, Zbigniew Draczyński; <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3773667/v1>).

Hodowla komórkowa

Referencyjne fibroblasty mysie L929 (LGC Standards, Middlesex, Wielka Brytania) i ludzkie fibroblasty skóry Hs68 (CRL-1635TM, kultury komórek typu amerykańskiego (ATCC), Rockville, MD, USA). Fibroblasty mysiego L929 hodowano w temperaturze 37°C w 5% CO₂ w pożywce Roswell Park Memorial Institute (RPMI)-1640 uzupełnionej 10% płodową surowicą bydlęcą inaktywowaną termicznie (FBS) i standardowymi antybiotykami: penicyliną (100 U/ml) i streptomycynę (100 μ g/ml), podczas gdy linię komórkową Hs68 hodowano w podłożu RPMI-1640 o wysokiej zawartości glukozy, zawierającym 10% FBS, 100 U/ml penicyliny i 100 μ g/ml streptomycyny (wszystkie składniki hodowli komórkowej pochodziły z Biowest, Nuaille, Francja). Hodowle komórkowe uzupełniano

świeżą pożywką dwa lub trzy razy w tygodniu, aby utrzymać je w fazie log. Zlewając się monowarstwę traktowano 0,25% roztworem trypsyny-EDTA (Biowest, Nuaille, Francja) do pasażu.

Cytotoksyczność w bezpośrednim kontakcie

Test cytotoksyczności w kontakcie bezpośrednim badanych materiałów, bawełny rzędowej i A-L przeprowadzono przy użyciu linii komórkowych L929 i Hs68 (gęstość 2×10^5 komórek/ml) zgodnie z normą ISO 10993–5 (International Organisation for Standardization, 2009; Biologiczna ocena wyroby medyczne – Część 5: Badania cytotoksyczności in vitro), z wykorzystaniem opisanego w dalszej części testu redukcji bromku 3-(4,5-dimetylotiazol-2-ilo)-2,5-difenylo-tetrazoliowego (MTT) [260]. W warunkach aseptycznych każdy badany materiał umieszczono w osobnej studzience nieprzylegającej 24-studzienkowej płytki hodowlanej Nunclon Delta Surface (Nunc, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) w czterech powtórzeniach każda. Podczas 24-godzinnej inkubacji w 1 ml pożywki hodowlanej w temperaturze 34°C i 5% CO₂, badane materiały wchłonęły ciecz. Następnie badane materiały, próbki bawełny rzędowej i próbki A-L, pocięto na małe kawałki i przeniesiono na 96-dołkową płytkę do hodowli komórkowej zawierającą wcześniej przygotowane komórki L929 i Hs68. Hodowle komórkowe w samej pożywce, bez badanych materiałów, zastosowano jako kontrolę pozytywną (PC) żywotności komórek, natomiast komórki traktowane 0,03% H₂O₂ zastosowano jako kontrolę ujemną (NC), tj. 100% martwych komórek w wyniku lizy oraz dodatkowo jako kontrolę – bawełna surowa (niemodyfikowana). Absorbancję mierzono spektrofotometrycznie przy użyciu czytnika płytek Multiskan EX (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) przy 570 nm. Redukcję MTT odniesiono do komórek nietraktowanych (%) = (absorbancja komórek traktowanych/absorbancja komórek nietraktowanych × 100%) × 100%.

Właściwości przeciwzapalne opatrunków - zewnątrzkomórkowe wydzielanie cytokin przeciwzapalnych.

W celu oceny działania zapalnego badanych materiałów, próbek surowej bawełny i A-L, oceniano poziom cytokin przeciwzapalnych (IL-1 β i IL-8). Komórki Hs68 hodowano przez 24 godziny z samymi testowanymi materiałami oraz z testowanymi materiałami w połączeniu z lipopolisacharydem (LPS) z *E. coli* (1 μ g/ml) w celu oceny potencjału przeciwzapalnego ekstraktów. Proces zapalny w liniach komórkowych indukowano leczeniem LPS z *E. coli* (1 μ g/ml), natomiast według Batool (2018) samym ibuprofenem (50 μ g/ml) oraz w połączeniu z LPS z *E. coli* (1 μ g/ml) zastosowano jako kontrolę działania przeciwzapalnego. Poziom stężenia cytokin IL-1 β i IL-8 w supernatantach hodowli komórkowych badano przy użyciu komercyjnego testu ELISA (Invivogen Houston, Teksas, USA), który przeprowadzono zgodnie z protokołem producenta (Invivogen Houston, Teksas, USA). Czułość testu wynosiła 1,5 pg/ml dla IL- β i 1,7 pg/ml dla TNF α .

Analiza statystyczna

Dane przedstawiono jako wartości średnie \pm odchylenie standardowe (SD). Do oceny różnic pomiędzy badanymi zmiennymi wykorzystano program Statistica 13 PL (<https://statistica.software.informer.com/13.3software>, Kraków, Polska) za pomocą nieparametrycznego testu U Manna-Whitneya (porównanie statystyczne dwóch grup) lub testu Kruskala – Test Wallisa (porównanie statystyczne pomiędzy różnymi grupami). Wyniki uznawano za istotne statystycznie, gdy $p < 0,05$.

Biokompatybilność fibroblastów mysich i ludzkich narażonych na działanie badanych opatrunków.

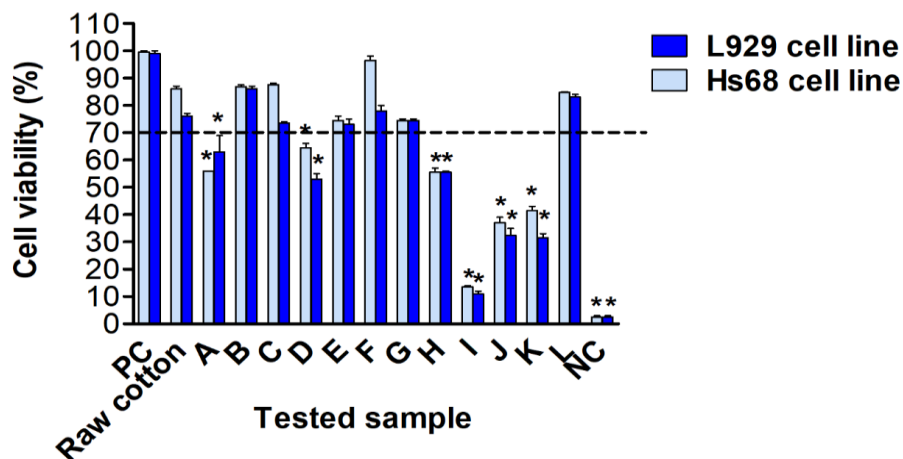
Biomateriały do zastosowań medycznych przeznaczone do implantacji lub kontaktu z tkankami, już na wczesnych etapach optymalizacji kompozytów, musiały spełniać określone kryteria cytokompatybilności *in vitro* (ISO 10993-5:2009). W tym badaniu, oprócz standardowych fibroblastów mysich L929, które są zalecane przez normy ISO do oceny

biokompatybilności badanych materiałów, zbadano także bawełnę surową oraz próbki opatrunków A-L przy użyciu ludzkich fibroblastów Hs68. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa biomateriałów przedstawiono na rysunku 16. Wpływ wszystkich badanych materiałów na żywotność referencyjnych fibroblastów myszy L929 i fibroblastów Hs68 oceniano za pomocą testu redukcji MTT opartego na pomiarze aktywności dehydrogenazy mitochondrialnej w obecności lub braku badanych substancji. Intensywność barwy rozpuszczonych kryształów formazanu odpowiada aktywności metabolicznej badanych fibroblastów.

. Badane próbki: surowa bawełna („raw”), A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K i L dodano do hodowli komórkowych fibroblastów L929 lub ludzkich fibroblastów Hs68. Żywotność komórek oszacowano jako procent komórek, które były zdolne do redukcji soli tetrazolowej (bromku 3-(4,5-dimetylotiazol-2-ilo)-2,5-difenylo-tetrazoliowego) (MTT). NC – kontrola negatywna (komórki traktowane 0,03% H₂O₂), kontrola dodatnia PC (komórki w samej pożywce), surowa bawełna – materiały testowane przed aplikacją IBU. Wyniki przedstawiono jako średnią ± SD. Czarna linia wskazuje minimalny procent żywych komórek (70%) wymagany do potwierdzenia, że biomateriał jest niecytotoksyczny na poziomie *in vitro*. Dla każdego wariantu eksperymentu przeprowadzono trzy doświadczenia w trzech powtórzeniach. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą nieparametrycznego testu U Manna-Whitneya z istotnością $p < 0,05$ (*komórki niestymulowane vs. komórki stymulowane).

Żywotność komórek L929 i Hs68 inkubowanych w obecności badanej surowej bawełny oraz samych B, C, E, F, G i L wynosiła ponad 70%, spełniając normę bezpieczeństwa biologicznego (rys. 15). Pozostałe materiały badawcze: A, D, H, I, J, K nie spełniają normy biokompatybilności (żywotność obu typów fibroblastów poniżej 70%). Ze względu na sposób przygotowania próbki do tej grupy zaliczają się próbki merceryzowane pod naprężeniem (H, I, J, K), próbki merceryzowane i polimeryzowane w masie w próżni (A) oraz próbki z długotrwałej (20 minut) merceryzacji (D). Przypadki te sugerują znaczenie warunków przeprowadzenia etapu merceryzacji. Merceryzacja prowadzona w bardziej rygorystycznych warunkach spowodowała większą dostępność grup hydroksylowych pełniących rolę inicjatora polimeryzacji, tworząc bardziej jednolitą warstwę kompatybilizującą dla warstwy leku polilaktydowego. Następnie polimeryzacja w masie w próżni, która umożliwia wytworzenie wielkocząsteczkowego PLA, prawdopodobnie doprowadziła do włączenia większej liczby nośników do ibuprofenu. Można zatem ostrożnie postawić hipotezę, że za cytotoksyczność odpowiada sam ibuprofen, chociaż niektóre doniesienia po-

twierdzą jego bezpieczeństwo we włókninach do stężenia 1 mg/ml [227]. Problemem może być jednak początkowy wyrzut leku oraz właściwości bariery skórnej, przez którą przenika IBU, ze względu na różne aspekty biologiczne [261].



Rysunek 16. Wpływ wszystkich badanych materiałów na żywotność komórek w teście redukcji MTT

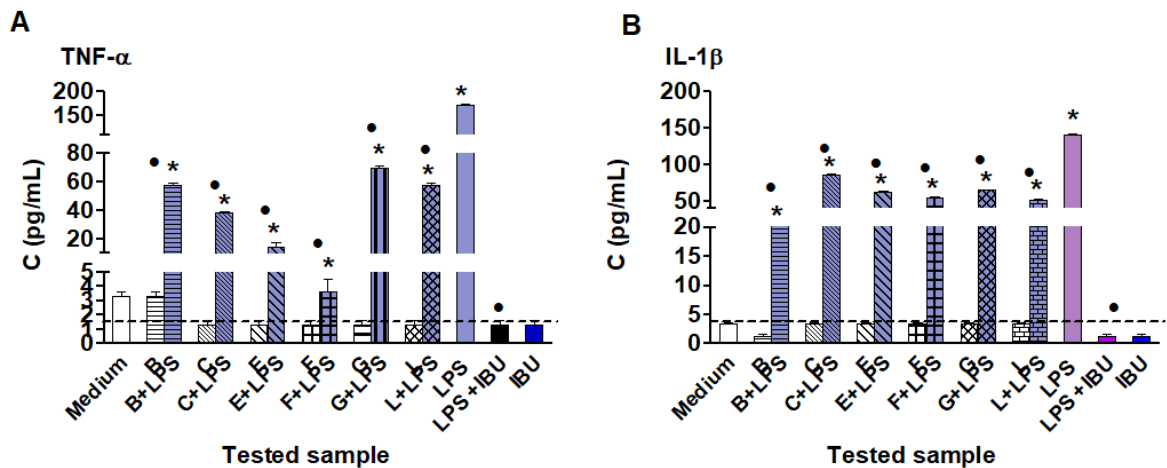
Działanie przeciwzapalne

Występowanie ran przewlekłych wzrasta wraz ze starzeniem się społeczeństwa w świecie zachodnim. Pacjenci z ranami przewlekłymi często odczuwają ból podczas zmiany opatrunku [262], a samo zdjęcie opatrunku może wiązać się z reakcją zapalną. Powodów, dla których rany przewlekłe nie goją się, jest kilka i są ze sobą powiązane – rany są często słabo unaczynione i niedotlenione, często ulegają zapaleniu, często są zainfekowane, a co za tym idzie, agresywne i odporne na gojenie. Dlatego ważną kwestią było określenie, czy opatrunek bawełniany z warstwą na bazie biodegradowalnego PLA z dodatkiem ibuprofenu może działać przeciwzapalnie. Ibuprofen można stosować w celu złagodzenia bólu u pacjentów i zmniejszenia nadmiernego stanu zapalnego łożyska rany, który może utrudniać gojenie. W pracy sprawdzono potencjał przeciwzapalny badanych materiałów, które spełniały kryterium biokompatybilności: B, C, E, F, G i L w modelach in vitro ludzkich fibroblastów Hs68, a także wykluczyły działanie cytotoksyczne na tej linii. Do testów wytypowano fibroblasty, aby sprawdzić działanie przeciwzapalne badanych biomateriałów, po-

nieważ są to komórki niezbędne w fazach zapalenia, proliferacji i dojrzewania podczas normalnego gojenia się ran, biorąc udział w tworzeniu kilku składników macierzy zewnątrzkomórkowej, w tym kolagenu [263,264].

Ludzkie fibroblasty Hs68 stymulowano samym LPS z *E. coli*, jak również samymi próbkami B, C, E, F, G i L lub próbkami w połączeniu z LPS z *E. coli* (1 $\mu\text{g/ml}$) lub samym IBU oraz z LPS z *E. coli* w połączeniu z ibuprofenem (IBU. 50 $\mu\text{g/ml}$). Komórki kontrolne hodowano w samej pożywce. Supernatanty zebrano w celu oceny interleukiny (IL)-1 β lub IL-TNF- α za pomocą testu immunoenzymatycznego (ELISA). Wyniki przedstawiono jako wartości średnie \pm SD. Dla każdego wariantu eksperymentu przeprowadzono trzy doświadczenia w trzech powtórzeniach. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą nieparametrycznego testu U Manna-Whitneya z istotnością $p < 0,05$ (*komórki niestymulowane vs. komórki stymulowane); lub test Kruskala-Wallisa (opatrunki „LPS vs LPS+).

Wyniki pokazują, że wytwarzanie prozapalnych cytokin IL-1 β i TNF- α przez ludzki fibroblast indukowane przez LPS z *E. coli* było znacząco zmniejszone w środowisku B, C, E, F, G i L, w zależności od badanego biomateriału. Próbki B, C, E, F, G i L nie stymulowały fibroblastów HS68 do wytwarzania TNF- α (rys. 16A) ani IL-1 β (rys. 16B). Komórki te traktowane LPS *E. coli* wytwarzały TNF- α w stężeniu 175 pg/ml i IL-1 β w stężeniu 150 pg/ml . Produkcja obu cytokin napędzana przez LPS *E. coli* została zahamowana przez ibuprofen i znacząco obniżona w środowisku próbek B, C, E, F, G i L. Najlepsze właściwości przeciwzapalne wykazała próbka L, która charakteryzowała się zredukowaną obróbką wstępną – była jedynie prana i z IBU implementowanym w dwuetapowej procedurze. Wyniki te pokazują zdolność badanych próbek B, C, E, F, G i L do negatywnego modulowania wytwarzania cytokin prozapalnych TNF- α i IL-1 β fibroblastów traktowanych LPS *E. coli*.



Rysunek 17. Produkcja prozapalnych TNF-a (A) i IL-B (B) przez ludzkie fibroblasty Hs68.

Podsumowanie

Podczas gdy wciąż badane są nowe sposoby pozaustnego podawania NLPZ, opracowano opatrunek działający przeciwbólowo i przeciwzapalnie, charakteryzujący się elastycznością wynikającą ze struktury tkaniny i łatwością użycia. W pracy zbadano różne techniki uzyskania aktywnego materiału na bazie tkaniny bawełnianej o właściwościach przeciwzapalnych, uzyskanego poprzez zaimplementowanie IBU w warstwie PLA lub PLA-PEG. Eksperyment obejmował wstępne przygotowanie tkaniny bawełnianej, jej kompatybilizację z polilaktydowymi nośnikami leków, podanie ibuprofenu i sprawdzenie jego właściwości w czasie. Sześć z 12 wersji różniących się warunkami modyfikacji i rodzajem nośnika ibuprofenu obniżało produkcję cytokin TNF-a i IL-1 β fibroblastów traktowanych LPS z *E. coli*. Pozostałe próbki wykazywały właściwości cytotoksyczne, najprawdopodobniej spowodowane „burst release”, dużą początkową dawką uwolnionego ibuprofenu. Ponieważ w każdym przypadku teoretyczna ilość leku aplikowanego na opatrunek była stała i niezmienna (1 mg/cm²), a także nie ma korelacji między całkowitą ilością uwolnionego ibuprofenu a działaniem przeciwzapalnym opatrunków, prowadzi to do wniosku, że pierwotną przyczyną cytotoksyczności była modyfikacja materiału przeprowadzona w sposób sprzyjający powierzchniowemu uwolnieniu IBU. Wyniki sugerują, że

na przywiązanie leku wpływa połączenie merceryzacji, wybielania i szczepienia polilaktydem, przy czym im bardziej rygorystyczne warunki nałożone są na poszczególne etapy przygotowania opatrunku (takie jak merceryzacja pod naprężeniem, polimeryzacja próżniowa, pominięcie wybielania), tym większa prawdopodobieństwo cytotoksyczności.

Reasumując, niniejsze badanie nie wyczerpuje tematu opatrunków bawełnianych, szczególnie w zakresie dokładnych warunków określonych przy ich sporządzaniu, gdyż nadal pozostaje miejsce na badania nad unikaniem skutków ubocznych wprowadzenia leku na skórę w taki sposób. Istnieją jednak pewne argumenty przemawiające za tym, że mają one potencjał do opracowania jako materiały przeciwbólowe i przeciwzapalne o przedłużonym działaniu, stosowane w gojeniu ran lub przezskórnym dostarczaniu leków.

6. Dyskusja końcowa

Istnieje szereg wymagań dotyczących wyrobów medycznych, w tym wyrobów opatrunkowych. Konieczne jest rozważenie szeregu niuansów, począwszy od rodzaju wykorzystanych surowców, ich struktury i przewidywanego przeznaczenia (a zatem ich odporności na czynniki zewnętrzne, odpowiedniej wytrzymałości mechanicznej i fizycznej), poprzez ich bezpieczeństwo (nietoksyczność, biokompatybilność, brak zanieczyszczeń) na warunkach produkcji skończywszy [265]. W niniejszej rozprawie doktorskiej przedstawiono ideę biodegradowalnego, hybrydowego materiału celulozowo-polilaktydowego przeznaczonego na opatrunki. W tym celu płócienną tkaninę bawełnianą poddano szeregowi modyfikacji powierzchniowych mających na celu zmniejszenie jej hydrofilowości. Następnie nałożono na nią aktywną warstwę wierzchnią z polilaktydu lub kopolimeru polilaktydu i poli(glikolu etylenowego). W warstwie tej został umieszczony niesteroidowy lek przeciwbólowy i przeciwzapalny – ibuprofen. Każdy etap wytwarzania opatrunków został zaprojektowany tak, aby zminimalizować użycie potencjalnie szkodliwych substancji.

Reasumując całość badań nad opatrunkami, można stwierdzić, że:

1. Jest możliwa hydrofobizacja powierzchni tkaniny bawełnianej poprzez polimeryzację na jej powierzchni laktydu z zastosowaniem grup wodorotlenowych celulozy jako inicjatora reakcji. Proces polimeryzacji można w pewien sposób regulować nie tylko poprzez warunki polimeryzacji (środowisko reakcji, temperatura, obecność powietrza atmosferycznego), ale także poprzez obróbkę wstępną bawełny. Szczególną rolę pełni tu merceryzacja, powodująca wzrost dostępności grup wodorotlenowych makrocząsteczek celulozy na powierzchni tkaniny i tym samym zwiększenie liczby ośrodków aktywnych do rozpoczęcia reakcji polimeryzacji.
2. Pomimo iż obecność powietrza atmosferycznego (a co za tym idzie, wilgoci) w układzie podczas polimeryzacji laktydu skutkuje gorszymi parametrami uzyskanego PLA (niższe masy cząsteczkowe, zanieczyszczenie nieprzereagowanym monomerem), wciąż jest możliwe w tym samym procesie zaszczerpienie takiego polilaktydu na powierzchni tkaniny z włókien bawełny. Do dalszej dys-

kusji pozostaje, jak można zmodyfikować warunki, aby poprawić wydajność reakcji i ograniczyć straty materiału.

3. Zarówno polilaktyd gwiaździsty jak i kopolimer PLA-PEG może stanowić nośnik substancji aktywnej. Inkorporacja ibuprofenu na powierzchnię opatrunków w warstwach z nich wykonanych wyniosła od 144 do 329 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ tkaniny bazowej. Jednak żaden z nich nie zahamował początkowego „burst release”, czyli nagłego wyrzutu leku do środowiska (jakim był w tym przypadku roztwór soli fizjologicznej buforowanej fosforanami), co zostało zaobserwowane podczas wyznaczania kinetyki uwalniania ibuprofenu.
4. Część próbek okazała się cytotoksyczna, natomiast część próbek bezpiecznych w bezpośrednim kontakcie nie wykazała działania przeciwzapalnego. Najskuteczniejsze działanie hamujące cytokiny prozapalne wykazały próbki opatrunków oznaczone kodami B, C, E, F, G i L. Nie zaobserwowano bezpośredniej korelacji pomiędzy cytotoksycznością opatrunków a całkowitą ilością ibuprofenu (zmierzonego na podstawie wydzielania do bufora przez okres 6 miesięcy). Natomiast być może istnieje związek pomiędzy cytotoksycznością a sposobem merceryzacji – przedłużonej do 20 minut, a przede wszystkim przeprowadzanej pod naprężeniem.
5. W przypadku zaniechania obróbki wstępnej bawełny pod kątem zwiększania dostępności grup OH na powierzchni tkaniny i rezygnacji z polimeryzacji laktydu, dwuwarstwowe nakładanie leku w takiej kolejności, że pierwszą warstwę stanowi IBU zaimplementowany w kopolimerze PLA-PEG, który stanowi warstwę kompatybilizującą pomiędzy hydrofilową celulozą a hydrofobowym gwiaździstym PLA (czyli warstwą wierzchnią, ostatnią), opatrunek w ten sposób wykonany (o kodzie L) wykazuje najlepsze właściwości przeciwzapalne, nie jest cytotoksyczny i jest zdolny przyłączyć znacznie więcej leku niż opatrunek merceryzowany, polimeryzowany i pokryty star-PLA. Takimi opatrunkami (dodatkowo cytotoksycznymi) są przykładowo opatrunki J lub K.

Praca nie wyczerpuje wszystkim zagadnień związanych z materiałami w opisanym wyżej kształcie, zaplanowanych jako przeciwbólowe i antyzapalne materiały tekstylne. Przykładowo, nie został podjęty temat trwałości opatrunków. Z pełną świadomością pominięto testowanie materiałów pod kątem wytrzymałości na pranie, przede wszystkim dlatego iż tego typu materiały są jednorazowego użytku. Stąd też przełożono na dalszą przy-

szłość testy wytrzymałości mechanicznej gotowego opatrunku, zakładając, iż jego wytrzymałość nie będzie się znacząco (lub wcale) różnić od wytrzymałości bazowej tkaniny. Aczkolwiek rzetelna wiedza w tym zakresie jest niezbędna do zyskania pełnego obrazu hybrydowego materiału i określenia zakresu jego użyteczności. Brakuje informacji na temat trwałości opatrunku, określenia okresu, kiedy jego zdolności lecznicze pozostają aktywne, a także obserwacji jego biodegradacji w środowisku najlepiej imitującym te naturalne, związane z dotkniętymi chorobowo tkankami. Jednakże, wydaje się, że przedstawione w pracy liczne warianty opatrunków mogą stanowić istotny przyczynek do dalszych badań w temacie aktywnych opatrunków.

Bibliografia

- [1] Nicoli Aldini, N., Fini, M. & Giardino, R. From Hippocrates to tissue engineering: Surgical strategies in wound treatment. *World J. Surg.* **32**, 2114–2121 (2008).
- [2] Sipos, P., Győry, H., Hagymási, K., Ondrejka, P. & Blázovics, A. Special Wound Healing Methods Used in Ancient Egypt and the Mythological Background. *World J. Surg.* **28**, 211–216 (2004).
- [3] Thomas, S. & Uzun, M. in *Adv. Text. Wound Care* 23–54 (Elsevier Ltd, 2019). doi:10.1016/b978-0-08-102192-7.00002-3
- [4] Wilkins, R. H. Neurosurgical classic—XVII. *J. Neurosurg.* **21**, 240–244 (1964).
- [5] Fogh, K. & Nielsen, J. Clinical utility of foam dressings in wound management: a review. *Chronic Wound Care Manag. Res.* **2**, 31 (2015).
- [6] Salisbury, A., Mullin, M., Foulkes, L., Chen, R. & Percival, S. L. Controlled-release iodine foam dressings demonstrate broad-spectrum biofilm management in several in vitro models. *Int. Wound J.* **19**, 1717–1728 (2022).
- [7] Shu, W. *et al.* Functional Hydrogel Dressings for Treatment of Burn Wounds. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **9**, 788461 (2021).
- [8] Zhang, L. *et al.* A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Effectiveness and Safety of Hydrogel Dressings in the Management of Skin Wounds. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **7**, 342 (2019).
- [9] Wu, H. *et al.* The Promising Hydrogel Candidates for Preclinically Treating Diabetic Foot Ulcer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv. wound care* **12**, 28–37 (2023).
- [10] Francesko, A., Petkova, P. & Tzanov, T. Hydrogel Dressings for Advanced Wound Management. *Curr. Med. Chem.* **25**, 5782–5797 (2018).
- [11] Thomas, S. Hydrocolloid dressings in the management of acute wounds: a review of the literature. *Int. Wound J.* **5**, 602–13 (2008).

- [12] Stoica, A. E., Chircov, C. & Grumezescu, A. M. Nanomaterials for Wound Dressings: An Up-to-Date Overview. *Molecules* **25**, (2020).
- [13] Graça, M. F. P., de Melo-Diogo, D., Correia, I. J. & Moreira, A. F. Electrospun Asymmetric Membranes as Promising Wound Dressings: A Review. *Pharmaceutics* **13**, 183 (2021).
- [14] Gupta & Edwards, J. V. in *Adv. Text. Wound Care* 55–104 (Elsevier, 2019). doi:10.1016/B978-0-08-102192-7.00003-5
- [15] Basu, A., Kunduru, K. R., Doppalapudi, S., Domb, A. J. & Khan, W. Poly(lactic acid) based hydrogels. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **107**, 192–205 (2016).
- [16] Gupta, A. P. & Kumar, V. New emerging trends in synthetic biodegradable polymers - Polylactide: A critique. *Eur. Polym. J.* **43**, 4053–4074 (2007).
- [17] Michalski, A., Brzezinski, M., Lapienis, G. & Biela, T. Star-shaped and branched polylactides: Synthesis, characterization, and properties. *Prog. Polym. Sci.* **89**, (2019).
- [18] Raquez, J. M., Habibi, Y., Murariu, M. & Dubois, P. Polylactide (PLA)-based nanocomposites. *Prog. Polym. Sci.* **38**, 1504–1542 (2013).
- [19] Sinha Ray, S. Polylactide-based bionanocomposites: A promising class of hybrid materials. *Acc. Chem. Res.* **45**, 1710–1720 (2012).
- [20] Lumbreras-Aguayo, A. *et al.* Poly(methacrylic acid)-modified medical cotton gauzes with antimicrobial and drug delivery properties for their use as wound dressings. *Carbohydr. Polym.* **205**, 203–210 (2019).
- [21] Liu, H. *et al.* Cellulose Nanofibrils-based Hydrogels for Biomedical Applications: Progresses and Challenges. *Curr. Med. Chem.* **27**, 4622–4646 (2020).
- [22] Alavi, M. & Nokhodchi, A. Antimicrobial and Wound Treatment Aspects of Micro- and Nanoformulations of Carboxymethyl, Dialdehyde, and TEMPO-Oxidized Derivatives of Cellulose: Recent Advances. *Macromol. Biosci.* **20**, e1900362 (2020).
- [23] Cidreira, A. C. M., de Castro, K. C., Hatami, T., Linan, L. Z. & Mei, L. H. I. Cellulose nanocrystals-based materials as hemostatic agents for wound dressings: a

- review. *Biomed. Microdevices* **23**, 43 (2021).
- [24] Rathinamoorthy, R. Recent trends in the development of smart bacterial cellulose wound dressings. *Indian J. Fibre Text. Res.* **47**, 30–44 (2022).
- [25] Portela, R., Leal, C. R., Almeida, P. L. & Sobral, R. G. Bacterial cellulose: a versatile biopolymer for wound dressing applications. *Microb. Biotechnol.* **12**, 586–610 (2019).
- [26] Segal, L. & Wakelyn, P. J. *Cotton fibres. Handb. Nat. fibres* (Woodhead Publishing Limited, 1985). doi:10.1533/9780857095503.1.9
- [27] Gassan, J., Chate, A. & Bledzki, A. K. Calculation of elastic properties of natural fibers. *J. Mater. Sci.* **36**, 3715–3720 (2001).
- [28] French, A. D. Glucose, not cellobiose, is the repeating unit of cellulose and why that is important. *Cellulose* **24**, 4605–4609 (2017).
- [29] Urbańczyk, G. W. *Nauka o włóknie*. (Wydawnictwa Naukowo-Techniczne, 1985).
- [30] Klemm, D. O., Philipp, B., Heinze, T., Heinze, U. & Wagenknecht, W. Comprehensive Cellulose Chemistry. Volume 1. Fundamentals and Analytical Methods. *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 8677–8677 (1999).
- [31] Wypych, G. in *Handb. Polym.* 25–29 (Elsevier, 2012). doi:10.1016/B978-1-895198-47-8.50010-2
- [32] French, A. D. Idealized powder diffraction patterns for cellulose polymorphs. *Cellulose* **21**, 885–896 (2014).
- [33] Takahashi, M. & Takenaka, H. Transition from cellulose i family to cellulose ii family. *Polym. J.* **19**, 855–861 (1987).
- [34] Wada, M., Heux, L. & Sugiyama, J. Polymorphism of cellulose I family: Reinvestigation of cellulose IVl. *Biomacromolecules* **5**, 1385–1391 (2004).
- [35] Hindi, S. S. Z. The interconvertibility of cellulose's allomorphs. *BioCrystal J.* **1**, 1–12 (2016).
- [36] Dufresne, A. in *Nanocellulose* 193–220 (De Gruyter, 2017). doi:10.1515/9783110480412-005

- [37] Picheth, G. F. *et al.* Bacterial cellulose in biomedical applications: A review. *Int. J. Biol. Macromol.* **104**, 97–106 (2017).
- [38] Rusdi, R. A. A. *et al.* Pre-treatment effect on the structure of bacterial cellulose from Nata de Coco (*Acetobacter xylinum*). *Polimery/Polymers* **67**, 110–118 (2022).
- [39] Wada, M., Okano, T. & Sugiyama, J. Allomorphs of native crystalline cellulose I evaluated by two equatorial d-spacings. *J. Wood Sci.* **47**, 124–128 (2001).
- [40] Hirai, A., Tsuji, M. & Horii, F. Culture conditions producing structure entities composed of Cellulose I and II in bacterial cellulose. *Cellulose* **4**, 239–245 (1997).
- [41] Abeer, M. M., Mohd Amin, M. C. I. & Martin, C. A review of bacterial cellulose-based drug delivery systems: Their biochemistry, current approaches and future prospects. *J. Pharm. Pharmacol.* **66**, 1047–1061 (2014).
- [42] Gullo, M. *et al.* Increased production of bacterial cellulose as starting point for scaled-up applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **101**, 8115–8127 (2017).
- [43] Lazarini, S. C. *et al.* Influence of chemical and physical conditions in selection of *Gluconacetobacter hansenii* ATCC 23769 strains with high capacity to produce bacterial cellulose for application as sustained antimicrobial drug-release supports. *J. Appl. Microbiol.* **125**, 777–791 (2018).
- [44] Ahmed, J., Gultekinoglu, M. & Edirisinghe, M. Bacterial cellulose micro-nano fibres for wound healing applications. *Biotechnol. Adv.* **41**, 107549 (2020).
- [45] Naomi, R., Idrus, R. B. H. & Fauzi, M. B. Plant-vs. Bacterial-derived cellulose for wound healing: A review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **17**, 1–25 (2020).
- [46] Yanti, N. A. *et al.* Characterization of bacterial cellulose produced by acetobacter xylinum strain lkn6 using sago liquid waste as nutrient source. *Pakistan J. Biol. Sci.* **24**, 335–344 (2021).
- [47] Betlej, I. *et al.* The impact of the mechanical modification of bacterial cellulose films on selected quality parameters. *Coatings* **11**, 1–12 (2021).
- [48] Abazari, M. F. *et al.* Recent advances in cellulose-based structures as the wound-healing biomaterials: A clinically oriented review. *Appl. Sci.* **11**, (2021).
- [49] Wang, J., Tavakoli, J. & Tang, Y. Bacterial cellulose production, properties and

- applications with different culture methods – A review. *Carbohydr. Polym.* **219**, 63–76 (2019).
- [50] Hrib, J. *et al.* Nanofibers for drug delivery - Incorporation and release of model molecules, influence of molecular weight and polymer structure. *Beilstein J. Nanotechnol.* **6**, 1939–1945 (2015).
- [51] Inai, R., Kotaki, M. & Ramakrishna, S. Structure and properties of electrospun PLLA single nanofibres. *Nanotechnology* **16**, 208–213 (2005).
- [52] Maleki, H., Azimi, B., Ismaeilimoghadam, S. & Danti, S. Poly(lactic acid)-Based Electrospun Fibrous Structures for Biomedical Applications. *Appl. Sci.* **12**, (2022).
- [53] Shen, W., Zhang, G., Li, Y. L. & Fan, G. Effects of the glycerophosphate-poly(lactic acid) copolymer formation on electrospun fibers. *Appl. Surf. Sci.* **443**, 236–243 (2018).
- [54] Castro, O. C., Ribeiro Filho, A. S. & Nogueira, V. . Cellulose membrane a temporary skin substitute. *HFA publicação técnico-científica, Bras.* **3**, 209–232 at (1988)
- [55] Zhong, C. Industrial-Scale Production and Applications of Bacterial Cellulose. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **8**, 1–19 (2020).
- [56] ELLIOTT, J. R. The development of cotton wool as a wound dressing. *Med. Hist.* **1**, 362–366 (1957).
- [57] Said, M. M. *et al.* Multifunctional hydroxyapatite/silver nanoparticles/cotton gauze for antimicrobial and biomedical applications. *Nanomaterials* **11**, 1–25 (2021).
- [58] Lumbreras-Aguayo, A. *et al.* Poly(methacrylic acid)-modified medical cotton gauzes with antimicrobial and drug delivery properties for their use as wound dressings. *Carbohydr. Polym.* **205**, 203–210 (2019).
- [59] Zheng, W. *et al.* Layer-by-layer coating of carboxymethyl chitosan-gelatin-alginate on cotton gauze for hemostasis and wound healing. *Surf. Coatings Technol.* **406**, 126644 (2021).
- [60] Andleeb, A. *et al.* Developing affordable and accessible pro-angiogenic wound dressings; incorporation of 2 deoxy D-ribose (2dDR) into cotton fibres and wax-coated cotton fibres. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* **14**, 973–988 (2020).

- [61] Xu, Q., Duan, P., Zhang, Y., Fu, F. & Liu, X. Double Protect Copper Nanoparticles Loaded on L-cysteine Modified Cotton Fabric with Durable Antibacterial Properties. *Fibers Polym.* **19**, 2324–2334 (2018).
- [62] Edwards, J. V. *et al.* Ascorbic Acid as an Adjuvant to Unbleached Cotton Promotes Antimicrobial Activity in Spunlace Nonwovens. *Int. J. Mol. Sci.* **23**, (2022).
- [63] Edwards, J. V. *et al.* Development of a Nonwoven Hemostatic Dressing Based on Unbleached Cotton: A De Novo Design Approach. *Pharmaceutics* **12**, 609 (2020).
- [64] Gębarowski, T. *et al.* Were our ancestors right in using flax dressings? Research on the properties of flax fibre and its usefulness in wound healing. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2020**, (2020).
- [65] Tudoroiu, E. E. *et al.* An overview of cellulose derivatives-based dressings for wound-healing management. *Pharmaceutics* **14**, (2021).
- [66] Hosny, K. M. *et al.* Recent Trends in Assessment of Cellulose Derivatives in Designing Novel and Nanoparticulate-Based Drug Delivery Systems for Improvement of Oral Health. *Polymers (Basel)*. **14**, (2022).
- [67] Kamel, S. & Khattab, T. A. Recent advances in cellulose-based biosensors for medical diagnosis. *Biosensors* **10**, 1–26 (2020).
- [68] Kanikireddy, V., Varaprasad, K., Jayaramudu, T., Karthikeyan, C. & Sadiku, R. Carboxymethyl cellulose-based materials for infection control and wound healing: A review. *Int. J. Biol. Macromol.* **164**, 963–975 (2020).
- [69] Walker, M., Hobot, J. A., Newman, G. R. & Bowler, P. G. Scanning electron microscopic examination of bacterial immobilisation in a carboxymethyl cellulose (AQUACEL®) and alginate dressings. *Biomaterials* **24**, 883–890 (2003).
- [70] Williams, C. An investigation of the benefits of Aquacel Hydrofibre wound dressing. *Br. J. Nurs.* **8**, 676–678 (1999).
- [71] Jirawitchalert, S., Mitaim, S., Chen, C. Y. & Patikarnmonthon, N. Cotton Cellulose-Derived Hydrogel and Electrospun Fiber as Alternative Material for Wound Dressing Application. *Int. J. Biomater.* **2022**, (2022).
- [72] Wang, Y. *et al.* Graphene Oxide-IPDI-Ag/ZnO@Hydroxypropyl Cellulose

- Nanocomposite Films for Biological Wound-Dressing Applications. *ACS Omega* **4**, 15373–15381 (2019).
- [73] Xiao, C. *et al.* Preparation of green cellulose diacetate-based antibacterial wound dressings for wound healing. *Front. Mater. Sci.* **16**, 220599 (2022).
- [74] Liang, W. *et al.* A multifunctional green antibacterial rapid hemostasis composite wound dressing for wound healing. *Biomater. Sci.* **9**, 7124–7133 (2021).
- [75] Kesavan, S. kumar *et al.* Fabrication of hybrid povidone-iodine impregnated collagen-hydroxypropyl methylcellulose composite scaffolds for wound-healing application. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **70**, 103247 (2022).
- [76] Mohebian, Z., Tajmohammadi, I., Yavari Maroufi, L., Ramezani, S. & Ghorbani, M. A Novel Aloe Vera-Loaded Ethylcellulose/Hydroxypropyl Methylcellulose Nanofibrous Mat Designed for Wound Healing Application. *J. Polym. Environ.* **30**, 867–877 (2022).
- [77] Li, G. *et al.* Synthesis and Biological Application of Polylactic Acid. *Molecules* **25**, (2020).
- [78] Bendix, D. Chemical synthesis of polylactide and its copolymers for medical applications. *Polym. Degrad. Stab.* **59**, 129–135 (1998).
- [79] Tyler, B., Gullotti, D., Mangraviti, A., Utsuki, T. & Brem, H. Polylactic acid (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **107**, 163–175 (2016).
- [80] Nischwitz, S. P. *et al.* The successful use of polylactide wound dressings for chronic lower leg wounds: A retrospective analysis. *Int. Wound J.* 1180–1187 (2021). doi:10.1111/iwj.13713
- [81] Menclová, K. *et al.* Nanofiber Wound Dressing Materials—A Comparative Study of Wound Healing on a Porcine Model. *Mil. Med.* **188**, e133–e139 (2023).
- [82] Menclová, K. *et al.* Regenerative abilities of a nanofiber wound dressing based on polylactide. *Perspect. Surg.* **100**, 435–439 (2021).
- [83] Urbaniak-Domagala, W., Krucinska, I., Wrzosek, H., Komisarczyk, A. & Chrzanowska, O. Plasma modification of polylactide nonwovens for dressing and

- sanitary applications. *Text. Res. J.* **86**, 72–85 (2016).
- [84] Kanmaz, D., Aylin Karahan Toprakci, H., Olmez, H. & Toprakci, O. Electrospun Polylactic Acid Based Nanofibers for Biomedical Applications. *Mater. Sci. Res. India* **15**, 224–240 (2018).
- [85] Mohiti-Asli, M. & Lobo, E. G. in *Wound Heal. Biomater.* 483–499 (Elsevier, 2016). doi:10.1016/B978-1-78242-456-7.00023-4
- [86] Toncheva, A., Spasova, M., Paneva, D., Manolova, N. & Rashkov, I. Polylactide (PLA)-based electrospun fibrous materials containing ionic drugs as wound dressing materials: A review. *Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.* **63**, 657–671 (2014).
- [87] Sharifi, M., Bahrami, S. H., Nejad, N. H. & Milan, P. B. Electrospun PCL and PLA hybrid nanofibrous scaffolds containing *Nigella sativa* herbal extract for effective wound healing. *J. Appl. Polym. Sci.* **137**, 49528 (2020).
- [88] Bi, H., Feng, T., Li, B. & Han, Y. In vitro and in vivo comparison study of electrospun PLA and PLA/PVA/SA fiber membranes for wound healing. *Polymers (Basel)*. **12**, (2020).
- [89] Ambekar, R. S. & Kandasubramanian, B. Advancements in nanofibers for wound dressing: A review. *Eur. Polym. J.* **117**, 304–336 (2019).
- [90] Arida, I. A., Ali, I. H., Nasr, M. & El-Sherbiny, I. M. Electrospun polymer-based nanofiber scaffolds for skin regeneration. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **64**, 102623 (2021).
- [91] Liu, M., Duan, X.-P., Li, Y.-M., Yang, D.-P. & Long, Y.-Z. Electrospun nanofibers for wound healing. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* **76**, 1413–1423 (2017).
- [92] Echeverría, C., Muñoz-Bonilla, A., Cuervo-Rodríguez, R., López, D. & Fernández-García, M. Antibacterial PLA Fibers Containing Thiazolium Groups as Wound Dressing Materials. *ACS Appl. Bio Mater.* **2**, 4714–4719 (2019).
- [93] Fan, T. & Daniels, R. Preparation and Characterization of Electrospun Polylactic Acid (PLA) Fiber Loaded with Birch Bark Triterpene Extract for Wound Dressing. *AAPS PharmSciTech* **22**, 205 (2021).
- [94] Adomavičiūtė, E. *et al.* Formation and Investigation of Electrospun PLA Materials

- with Propolis Extracts and Silver Nanoparticles for Biomedical Applications. *J. Nanomater.* **2017**, 1–11 (2017).
- [95] Ho, M. H. *et al.* The treatment response of barrier membrane with amoxicillin-loaded nanofibers in experimental periodontitis. *J. Periodontol.* **92**, 886–895 (2021).
- [96] Hajikhani, M., Emam-Djomeh, Z. & Askari, G. Fabrication and characterization of mucoadhesive bioplastic patch via coaxial polylactic acid (PLA) based electrospun nanofibers with antimicrobial and wound healing application. *Int. J. Biol. Macromol.* **172**, 143–153 (2021).
- [97] Fang, Y. *et al.* Biodegradable core-shell electrospun nanofibers based on PLA and γ -PGA for wound healing. *Eur. Polym. J.* **116**, 30–37 (2019).
- [98] Zhao, J. *et al.* Toward improved wound dressings: Effects of polydopamine-decorated poly(lactic-co-glycolic acid) electrospinning incorporating basic fibroblast growth factor and ponicin G1. *RSC Adv.* **9**, 33038–33051 (2019).
- [99] Liu, X. *et al.* Stability of lysozyme incorporated into electrospun fibrous mats for wound healing. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **136**, 240–249 (2019).
- [100] Hajikhani, M., Emam Djomeh, Z. & Askari, G. Lycopene loaded polylactic acid (PLA) and PLA/copolymer electrospun nanofibers, synthesis, characterization, and control release. *J. Food Process. Preserv.* **45**, e15055 (2021).
- [101] Zięba, M. *et al.* Bioresorbable electrospun mats of poly(D, L)-lactide/poly[(R, S)-3-hydroxybutyrate] blends for potential use in the treatment of difficult-to-heal skin wounds. *Eur. Polym. J.* **147**, 110334 (2021).
- [102] Budtova, T. & Navard, P. Cellulose in NaOH–water based solvents: a review. *Cellulose* **23**, 5–55 (2016).
- [103] Roy Choudhury, A. K. Acid–alkali finish. *Princ. Text. Finish.* 79–108 (2017). doi:10.1016/b978-0-08-100646-7.00005-9
- [104] Grgac, S. F., Tarbuk, A., Dekanic, T., Sujka, W. & Draczynski, Z. The chitosan implementation into cotton and polyester/cotton blend fabrics. *Materials (Basel)*. **13**, 1–19 (2020).
- [105] Correia, J., Rainert, K. T., Oliveira, F. R., de Cássia Siqueira Curto Valle, R. &

- Valle, J. A. B. Cationization of cotton fiber: an integrated view of cationic agents, processes variables, properties, market and future prospects. *Cellulose* **27**, 8527–8550 (2020).
- [106] Dong, W. *et al.* Low-salt dyeing of cotton fabric grafted with pH-responsive cationic polymer of polyelectrolyte 2-(N,N-dimethylamino)ethyl methacrylate. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **594**, 124573 (2020).
- [107] AP, P. Effect of PVAmHCl Pre-treatment on the Properties of Modal Fabric Dyed with Reactive Dyes: An Approach for Salt Free Dyeing. *J. Text. Sci. Eng.* **6**, 2 (2016).
- [108] Tarbuk, A., Grancaric, A. M. & Leskovac, M. Novel cotton cellulose by cationisation during the mercerisation process-part 1: Chemical and morphological changes. *Cellulose* **21**, 2167–2179 (2014).
- [109] Tarbuk, A., Grancaric, A. M. & Leskovac, M. Novel cotton cellulose by cationization during mercerization-part 2: The interface phenomena. *Cellulose* **21**, 2089–2099 (2014).
- [110] Rutala, W. A. & Weber, D. J. in *Mand. Douglas, Bennett's Princ. Pract. Infect. Dis.* 3294-3309.e4 (Elsevier, 2015). doi:10.1016/B978-1-4557-4801-3.00301-5
- [111] Zhang, C. *et al.* Quaternary ammonium compounds (QACs): A review on occurrence, fate and toxicity in the environment. *Sci. Total Environ.* **518–519**, 352–362 (2015).
- [112] Nałecz-Jawecki, G., Grabińska-Sota, E. & Narkiewicz, P. The toxicity of cationic surfactants in four bioassays. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **54**, 87–91 (2003).
- [113] Han, H. *et al.* Contact/release coordinated antibacterial cotton fabrics coated with n-halamine and cationic antibacterial agent for durable bacteria-killing application. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 1–14 (2020).
- [114] Rehan, M., Zaghoul, S., Mahmoud, F. A., Montaser, A. S. & Hebeish, A. Design of multi-functional cotton gauze with antimicrobial and drug delivery properties. *Mater. Sci. Eng. C* **80**, 29–37 (2017).
- [115] Montaser, A. S., Rehan, M., El-Senousy, W. M. & Zaghoul, S. Designing strategy for coating cotton gauze fabrics and its application in wound healing. *Carbohydr.*

- Polym.* **244**, 116479 (2020).
- [116] Wang, S., Cui, W. & Bei, J. Bulk and surface modifications of polylactide. *Anal. Bioanal. Chem.* **381**, 547–56 (2005).
- [117] Qi, Y. *et al.* Hydrophilic and Antibacterial Modification of Poly(lactic acid) Films by γ -ray Irradiation. *ACS Omega* **4**, 21439–21445 (2019).
- [118] Lee, S. H. & Yeo, S. Y. Improvement of hydrophilicity of polylactic acid (PLA) fabrics by means of a proteolytic enzyme from *Bacillus licheniformis*. *Fibers Polym.* **17**, 1154–1161 (2016).
- [119] Tham, C. Y., Abdul Hamid, Z. A., Ahmad, Z. & Ismail, H. Surface modification of poly (lactic acid) (PLA) via alkaline hydrolysis degradation. *Adv. Mater. Res.* **970**, 324–327 (2014).
- [120] Liu, S. *et al.* Enhanced surface hydrophilicity of polylactic acid sutures treated by lipase and chitosan. *Text. Res. J.* **89**, 3291–3302 (2019).
- [121] Kudryavtseva, V. L., Zhuravlev, M. V. & Tverdokhlebov, S. I. Surface modification of polylactic acid films by atmospheric pressure plasma treatment. *AIP Conf. Proc.* **1882**, (2017).
- [122] Mohsenimehr, S. *et al.* Surface modification of PLA scaffold using radio frequency (RF) nitrogen plasma in tissue engineering application. *Surf. Topogr. Metrol. Prop.* **8**, 015012 (2020).
- [123] Stoleru, E. *et al.* Novel procedure to enhance PLA surface properties by chitosan irreversible immobilization. *Appl. Surf. Sci.* **367**, 407–417 (2016).
- [124] Rytlewski, P., Mróz, W., Żenkiewicz, M., Czwartos, J. & Budner, B. Laser induced surface modification of polylactide. *J. Mater. Process. Technol.* **212**, 1700–1704 (2012).
- [125] Wan, Y. *et al.* Characterization of surface property of poly(lactide-co-glycolide) after oxygen plasma treatment. *Biomaterials* **25**, 4777–4783 (2004).
- [126] Cools, P., De Geyter, N. & Morent, R. *PLA enhanced via plasma technology: A review. New Dev. Polylactic Acid Res.* (2014).
- [127] Hendrick, E. & Frey, M. Increasing surface hydrophilicity in poly(lactic acid)

- electrospun fibers by addition of Pla-B-Peg co-polymers. *J. Eng. Fiber. Fabr.* **9**, 153–164 (2014).
- [128] Suzuki, A., Nagata, F., Inagaki, M. & Kato, K. Surface Modification of PLA Nanofibers for Coating with Calcium Phosphate. *Trans. Mater. Res. Soc. Japan* **43**, 271–274 (2018).
- [129] Athanasoulia, I. G. & Tarantili, P. A. Preparation and characterization of polyethylene glycol/poly(L-lactic acid) blends. *Pure Appl. Chem.* **89**, 141–152 (2017).
- [130] Athanasoulia, I. G. I., Christoforidis, M. N., Korres, D. M. & Tarantili, P. A. The effect of poly(ethylene glycol) mixed with poly(l-lactic acid) on the crystallization characteristics and properties of their blends. *Polym. Int.* **68**, 788–804 (2019).
- [131] Yang, Y. *et al.* Development of bioabsorbable polylactide membrane with controllable hydrophilicity for adjustment of cell behaviours. *R. Soc. Open Sci.* **5**, (2018).
- [132] Kruse, M. *et al.* Electro-spun PLA-PEG-yarns for tissue engineering applications. *Biomed. Tech.* **63**, 231–243 (2018).
- [133] Toncheva, A. *et al.* Antibacterial PLA/PEG electrospun fibers: Comparative study between grafting and blending PEG. *Eur. Polym. J.* **75**, 223–233 (2016).
- [134] Zhu, Q. *et al.* Surface modification of poly(L-lactic acid) through stereocomplexation with enantiomeric poly(D-lactic acid) and its copolymer. *Polymers (Basel)*. **13**, (2021).
- [135] Zhu, X., Zhong, T., Huang, R. & Wan, A. Preparation of hydrophilic poly(lactic acid) tissue engineering scaffold via (PLA)-(PLA-b-PEG)-(PEG) solution casting and thermal-induced surface structural transformation. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **26**, 1286–1296 (2015).
- [136] Bledzki, A. Composites reinforced with cellulose based fibres. *Prog. Polym. Sci.* **24**, 221–274 (1999).
- [137] Ng, H.-M., Sin, L. T., Bee, S.-T., Tee, T.-T. & Rahmat, A. R. Review of Nanocellulose Polymer Composite Characteristics and Challenges. *Polym. Plast. Technol. Eng.* **56**, 687–731 (2017).

- [138] Kittinaovarat, S., Hengprapakron, N. & Janvikul, W. Comparative multifunctional properties of partially carboxymethylated cotton gauze treated by the exhaustion or pad-dry-cure methods. *Carbohydr. Polym.* **87**, 16–23 (2012).
- [139] Sharma, R. & Sayed, U. Surface Modification of Cellulosic Fabric. *Int. J. Adv. Chem. Eng. Biol. Sci.* **3**, 90–96 (2016).
- [140] Coltelli, M. B. *et al.* Compatibilization of poly(Lactic acid) (PLA)/plasticized cellulose acetate extruded blends through the addition of reactively extruded comb copolymers. *Molecules* **26**, (2021).
- [141] Abu Ghalia, M. & Dahman, Y. Fabrication and enhanced mechanical properties of porous PLA/PEG copolymer reinforced with bacterial cellulose nanofibers for soft tissue engineering applications. *Polym. Test.* **61**, 114–131 (2017).
- [142] Aranaz, I. *et al.* Chitosan: An overview of its properties and applications. *Polymers (Basel)*. **13**, (2021).
- [143] Xu, Q. *et al.* Antibacterial cotton fabric with enhanced durability prepared using silver nanoparticles and carboxymethyl chitosan. *Carbohydr. Polym.* **177**, 187–193 (2017).
- [144] Xu, Q. *et al.* Surface modification by carboxymethyl chitosan via pad-dry-cure method for binding Ag NPs onto cotton fabric. *Int. J. Biol. Macromol.* **111**, 796–803 (2018).
- [145] Xu, Q. *et al.* One-pot fabrication of durable antibacterial cotton fabric coated with silver nanoparticles via carboxymethyl chitosan as a binder and stabilizer. *Carbohydr. Polym.* **204**, 42–49 (2019).
- [146] Benltoufa, S., Miled, W., Trad, M., Slama, R. Ben & Fayala, F. Chitosan hydrogel-coated cellulosic fabric for medical end-use: Antibacterial properties, basic mechanical and comfort properties. *Carbohydr. Polym.* **227**, 115352 (2020).
- [147] Pal, N., Banerjee, S., Roy, P. & Pal, K. Melt-blending of unmodified and modified cellulose nanocrystals with reduced graphene oxide into PLA matrix for biomedical application. *Polym. Adv. Technol.* **30**, 3049–3060 (2019).
- [148] Korica, M. *et al.* Chitosan Nanoparticles Functionalized Viscose Fabrics as Potentially Durable Antibacterial Medical Textiles. *Mater. (Basel, Switzerland)* **14**,

3762 (2021).

- [149] Khamrai, M., Banerjee, S. L. & Kundu, P. P. Modified bacterial cellulose based self-healable polyelectrolyte film for wound dressing application. *Carbohydr. Polym.* **174**, 580–590 (2017).
- [150] Parize, D. D. da S. *et al.* Solution blow spun nanocomposites of poly(lactic acid)/cellulose nanocrystals from Eucalyptus kraft pulp. *Carbohydr. Polym.* **174**, 923–932 (2017).
- [151] Yin, Y., Lucia, L. A., Pal, L., Jiang, X. & Hubbe, M. A. Lipase-catalyzed laurate esterification of cellulose nanocrystals and their use as reinforcement in PLA composites. *Cellulose* **3**, (2020).
- [152] Spinella, S. *et al.* Modification of cellulose nanocrystals with lactic acid for direct melt blending with PLA MODIFICATION OF CELLULOSE NANOCRYSTALS WITH LACTIC ACID FOR DIRECT MELT BLENDING WITH PLA. **070019**, (2015).
- [153] Lafia-Araga, R. A., Sabo, R., Nabinejad, O., Matuana, L. & Stark, N. Influence of Lactic Acid Surface Modification of Cellulose Nanofibrils on the Properties of Cellulose Nanofibril Films and Cellulose Nanofibril-Poly(lactic acid) Composites. *Biomolecules* **11**, 1346 (2021).
- [154] Shojaeiarani, J., Bajwa, D. S. & Hartman, K. Esterified cellulose nanocrystals as reinforcement in poly(lactic acid) nanocomposites. *Cellulose* **26**, 2349–2362 (2019).
- [155] Beaumont, M. *et al.* Regioselective and water-assisted surface esterification of never-dried cellulose: nanofibers with adjustable surface energy. *Green Chem.* **23**, 6966–6974 (2021).
- [156] Volokhova, A. S., Waugh, J. B., Arrington, K. J. & Matson, J. B. Effects of graft polymer compatibilizers in blends of cellulose triacetate and poly(lactic acid). *Polym. Int.* **68**, 1263–1270 (2019).
- [157] Huang, Y. *et al.* Preparation and characterization of compatibilized and toughened polylactic acid/cellulose acetate films by long-chain hyperbranched polymers. *J. Appl. Polym. Sci.* **139**, 52097 (2022).
- [158] Huang, T., Dongfang, K. & Ek, M. Hydrophobization of cellulose oxalate using

- oleic acid in a catalyst-free esterification suitable for preparing reinforcement in polymeric composites. *Carbohydr. Polym.* **257**, 117615 (2021).
- [159] Choi, H. S., Lee, Y. & Kim, Y. H. Characteristics of Cellulose Acetate-g-Poly(L-lactic Acid) (CA-g-PLA) and Its Application as a Compatibilizer for CA/PLA Blends. *Polym. Korea* **44**, 309–317 (2020).
- [160] Lee, H. J., Kim, I. S. & Kim, S. H. Pretreatment of Microfibrillated Cellulose on Polylactide Composites. (2019). doi:10.1007/s13233-020-8016-1
- [161] Song, X., Wang, M., Weng, Y. & Huang, Z. Effect of Bamboo Flour Grafted Lactide on the Interfacial Compatibility of Polylactic Acid/Bamboo Flour Composites. *Polymers (Basel)*. **9**, 323 (2017).
- [162] Ma, Y. *et al.* Mechanical, thermal, and morphological properties of PLA biocomposites toughened with silylated bamboo cellulose nanowhiskers. *Polym. Compos.* **40**, 3012–3019 (2019).
- [163] Murphy, C. A. & Collins, M. N. Microcrystalline cellulose reinforced polylactic acid biocomposite filaments for 3D printing. *Polym. Compos.* **39**, 1311–1320 (2018).
- [164] Mohd Ghazali, A. E. & Pickering, K. L. The effect of fibre surface treatment and coupling agents to improve the performance of natural fibres in PLA composites. *J. Polym. Eng.* **41**, 842–853 (2021).
- [165] Song, X., Fang, C., Li, Y. & Wang, P. Characterization of mechanical properties of jute / PLA composites containing nano SiO₂ modified by coupling agents. *Cellulose* **29**, 835–848 (2022).
- [166] Samain, X., Langlois, V., Renard, E. & Lorang, G. Grafting biodegradable polyesters onto cellulose. *J. Appl. Polym. Sci.* **121**, 1183–1192 (2011).
- [167] Li, F., Yu, X., Huang, Z. & Liu, D. Interfacial improvements in cellulose nanofibers reinforced polylactide bionanocomposites prepared by in situ reactive extrusion. *Polym. Adv. Technol.* **32**, 2352–2366 (2021).
- [168] Caylak, S., Ertas, M., Donmez Cavdar, A. & Angin, N. Mechanical characteristics and hydrophobicity of alkyl ketene dimer compatibilized hybrid biopolymer composites. *Polym. Compos.* **42**, 2324–2333 (2021).

- [169] Dong, A. *et al.* Horseradish peroxidase-mediated functional hydrophobization of jute fabrics to enhance mechanical properties of jute/thermoplastic composites. *Polym. Eng. Sci.* **61**, 731–741 (2021).
- [170] Lee, J. H., Park, S. H. & Kim, S. H. Surface alkylation of cellulose nanocrystals to enhance their compatibility with polylactide. *Polymers (Basel)*. **12**, 1–16 (2020).
- [171] Wijaya, C. J., Ismadji, S., Aparamarta, H. W. & Gunawan, S. Hydrophobic Modification of Cellulose Nanocrystals from Bamboo Shoots Using Rarasaponins. (2020). doi:10.1021/acsomega.0c02425
- [172] Wu, H. *et al.* Hydrophobic functionalization of jute fabrics by enzymatic-assisted grafting of vinyl copolymers. *New J. Chem.* **41**, 3773–3780 (2017).
- [173] Olonisakin, K. *et al.* Effect of TDI-Assisted Hydrophobic Surface Modification of Microcrystalline Cellulose on the Tensile Fracture of MCC/PLA Composite, and Estimation of the Degree of Substitution by Linear Regression. (2021). doi:10.1021/acs.langmuir.0c03130
- [174] Zhang, C. *et al.* Preparation and properties of foamed cellulose acetate/polylactic acid blends. *Polym. Eng. Sci.* **61**, 3069–3081 (2021).
- [175] Yang, Z., Li, X., Si, J., Cui, Z. & Peng, K. Morphological, Mechanical and Thermal Properties of Poly(lactic acid) (PLA)/Cellulose Nanofibrils (CNF) Composites Nanofiber for Tissue Engineering. *J. Wuhan Univ. Technol. Sci. Ed.* **34**, 207–215 (2019).
- [176] Safdari, F., Carreau, P. J., Heuzey, M. C. & Kamal, M. R. Effects of poly (ethylene glycol) on the morphology and properties of biocomposites based on polylactide and cellulose nanofibers. *Cellulose* (2017). doi:10.1007/s10570-017-1327-5
- [177] Cailloux, J. *et al.* Melt-processing of cellulose nanofibril / polylactide bionanocomposites via a sustainable polyethylene glycol-based carrier system. *Carbohydr. Polym.* **224**, 115188 (2019).
- [178] Lee, K.-Y., Bharadia, P., Blaker, J. J. & Bismarck, A. Fabrication of oxidized bacterial cellulose by nitrogen dioxide in chloroform/cyclohexane as a highly loaded drug carrier for sustained release of cisplatin. *Compos. Part A Appl. Sci. Manuf.* **43**, 2065–2074 (2012).

- [179] Kodal, M., Topuk, Z. D. & Ozkoc, G. Dual effect of chemical modification and polymer precoating of flax fibers on the properties of short flax fiber/poly(lactic acid) composites. *J. Appl. Polym. Sci.* **132**, n/a-n/a (2015).
- [180] Bayart, M. *et al.* PLA / flax fiber bio-composites: effect of polyphenol-based surface treatment on interfacial adhesion and durability. *Compos. Interfaces* **00**, 1–22 (2020).
- [181] Foong, C. Y., Hamzah, M. S. A., Razak, S. I. A., Saidin, S. & Nayan, N. H. M. Influence of Poly(lactic acid) Layer on the Physical and Antibacterial Properties of Dry Bacterial Cellulose Sheet for Potential Acute Wound Healing Materials. *Fibers Polym.* **19**, 263–271 (2018).
- [182] Couturaud, B., Baldo, A., Mas, A. & Robin, J. J. Improvement of the interfacial compatibility between cellulose and poly(l-lactide) films by plasma-induced grafting of l-lactide: The evaluation of the adhesive properties using a peel test. *J. Colloid Interface Sci.* **448**, 427–436 (2015).
- [183] Gorlachova, M. & Mahltig, B. 3D-printing on textiles – an investigation on adhesion properties of the produced composite materials. *J. Polym. Res.* **28**, 1–10 (2021).
- [184] Wąchała, R., Ramięga, T., Pyć, R. & Antczak, T. Otrzymywanie włókien nanocelulozy. *Biotechnol. Food Sci.* **76**, 87–100 (2011).
- [185] Lao, J. & Deng, W. Research Progress of Absorbable Oxidized Regenerated Cellulose Hemostatic Materials. *Anesth. Clin. Res.* **12**, 1–2 (2021).
- [186] Wu, C.-N. *et al.* TEMPO-Oxidized Bacterial Cellulose Pellicle with Silver Nanoparticles for Wound Dressing. *Biomacromolecules* **19**, 544–554 (2018).
- [187] Ifuku, S., Tsuji, M., Morimoto, M., Saimoto, H. & Yano, H. Synthesis of silver nanoparticles templated by TEMPO-mediated oxidized bacterial cellulose nanofibers. *Biomacromolecules* **10**, 2714–7 (2009).
- [188] Khattak, S. *et al.* Permeation of Silver Sulfadiazine Into TEMPO-Oxidized Bacterial Cellulose as an Antibacterial Agent. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **8**, 616467 (2020).
- [189] Cheng, F. *et al.* Preparation and Characterization of 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO)-Oxidized Cellulose Nanocrystal/Alginate Biodegradable Composite Dressing for Hemostasis Applications. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **5**,

- 3819–3828 (2017).
- [190] Tanzi, M. C. *et al.* Cytotoxicity of some catalysts commonly used in the synthesis of copolymers for biomedical use. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **5**, 393–396 (1994).
- [191] Giram, P. S. Evaluation of biocompatibility of synthesized low molecular weight PLGA copolymers using zinc L-proline through green route for biomedical application. 1–14 (2021). doi:10.1002/pat.5452
- [192] Hermann, A. *et al.* Next Generation of Zinc Bisguanidine Polymerization Catalysts towards Highly Crystalline, Biodegradable Polyesters. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **59**, 21778–21784 (2020).
- [193] Bhattacharjee, J., Sarkar, A. & Panda, T. K. Alkali and Alkaline Earth Metal Complexes as Versatile Catalysts for Ring-Opening Polymerization of Cyclic Esters. 1–15 (2021). doi:10.1002/tcr.202100148
- [194] Zhou, L., Ke, K., Yang, M. B. & Yang, W. Recent progress on chemical modification of cellulose for high mechanical-performance Poly(lactic acid)/Cellulose composite: A review. *Compos. Commun.* **23**, 100548 (2021).
- [195] Zhang, Y. *et al.* In situ graft copolymerization of ϵ -lactide onto cellulose and the direct melt spinning. *RSC Adv.* **4**, 34584–34590 (2014).
- [196] Peltzer, M., Pei, A., Zhou, Q., Berglund, L. & Jiménez, A. Surface modification of cellulose nanocrystals by grafting with poly(lactic acid). *Polym. Int.* **63**, 1056–1062 (2014).
- [197] Dong, J. *et al.* The influence of grafted cellulose nanofibers and postextrusion annealing treatment on selected properties of poly(lactic acid) filaments for 3D printing. *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.* **55**, 847–855 (2017).
- [198] Braun, B., Dorgan, J. R. & Knauss, D. M. Reactively compatibilized cellulosic polylactide microcomposites. *J. Polym. Environ.* **14**, 49–58 (2006).
- [199] Miao, C. & Hamad, W. Y. In-situ polymerized cellulose nanocrystals (CNC)—poly(L-lactide) (PLLA) nanomaterials and applications in nanocomposite processing. *Carbohydr. Polym.* **153**, 549–558 (2016).
- [200] Luan, Y. *et al.* ‘One pot’ homogeneous synthesis of thermoplastic cellulose acetate-

- graft-poly(l-lactide) copolymers from unmodified cellulose. *Cellulose* **20**, 327–337 (2013).
- [201] Wang, Q. *et al.* 3D printing with cellulose materials. *Cellulose* **25**, 4275–4301 (2018).
- [202] de Oliveira, R. S., Fantaus, S. S., Guillot, A. J., Melero, A. & Beck, R. C. R. 3d-printed products for topical skin applications: From personalized dressings to drug delivery. *Pharmaceutics* **13**, (2021).
- [203] Diment, L. E., Thompson, M. S. & Bergmann, J. H. M. Clinical efficacy and effectiveness of 3D printing: A systematic review. *BMJ Open* **7**, (2017).
- [204] Szarlej, P. *et al.* Composite polyurethane-poly(lactide) (Pur/pla) flexible filaments for 3d fused filament fabrication (fff) of antibacterial wound dressings for skin regeneration. *Materials (Basel)*. **14**, (2021).
- [205] Domínguez-Robles, J. *et al.* Antioxidant pla composites containing lignin for 3D printing applications: A potential material for healthcare applications. *Pharmaceutics* **11**, 5–7 (2019).
- [206] Wu, Y., Wang, Y., Wang, F., Huang, Y. & He, J. Preparation of 3D Printed Poly(lactic Acid)/Bacterial Cellulose Composite Scaffold for Tissue Engineering Applications. *Polymers (Basel)*. **14**, 4756 (2022).
- [207] Giri, B. R., Poudel, S. & Kim, D. W. Cellulose and its derivatives for application in 3D printing of pharmaceuticals. *J. Pharm. Investig.* **51**, (2021).
- [208] Tsegay, F., Elsherif, M. & Butt, H. Smart 3D Printed Hydrogel Skin Wound Bandages: A Review. *Polymers (Basel)*. **14**, (2022).
- [209] Redondo, F. L. *et al.* Direct 3D Printing of Poly(lactic acid) on Cotton Fibers: Characterization of Materials and Study of Adhesion Properties of the Resulting Composites. *Macromol. Symp.* **394**, 1–7 (2020).
- [210] Freitas Jr, R. A. *Nanomedicine, Volume I: Basic Capabilities. Nanomedicine I*, (1999).
- [211] Stoica, A. E., Chircov, C. & Grumezescu, A. M. Nanomaterials for wound dressings: An Up-to-Date overview. *Molecules* **25**, (2020).

- [212] Du, H. *et al.* Cellulose nanocrystals and cellulose nanofibrils based hydrogels for biomedical applications. *Carbohydr. Polym.* **209**, 130–144 (2019).
- [213] Fatehi, P. & Abbasi, M. Medicinal plants used in wound dressings made of electrospun nanofibers. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* **14**, 1527–1548 (2020).
- [214] Zhang, Y., Yu, J., Zhang, H., Li, Y. & Wang, L. Nanofibrous dressing: Potential alternative for fighting against antibiotic-resistance wound infections. *J. Appl. Polym. Sci.* **139**, 52178 (2022).
- [215] Bilbao-Sainz, C. *et al.* Solution blow spun poly(lactic acid)/hydroxypropyl methylcellulose nanofibers with antimicrobial properties. *Eur. Polym. J.* **54**, 1–10 (2014).
- [216] Gomaa, S. F., Madkour, T. M., Moghannem, S. & El-Sherbiny, I. M. *New polylactic acid/ cellulose acetate-based antimicrobial interactive single dose nanofibrous wound dressing mats.* *Int. J. Biol. Macromol.* **105**, (Elsevier B.V., 2017).
- [217] Molapour Rashedi, S., Khajavi, R., Rashidi, A., Rahimi, M. karim & Bahador, A. Nanocomposite-Coated Sterile Cotton Gas Based on Polylactic Acid and Nanoparticles (Zinc Oxide and Copper Oxide) and Tranexamic Acid Drug with the Aim of Wound Dressing. *Regen. Eng. Transl. Med.* **7**, 200–217 (2021).
- [218] Liu, S. *et al.* Use of asymmetric multilayer polylactide nanofiber mats in controlled release of drugs and prevention of liver cancer recurrence after surgery in mice. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* **11**, 1047–1056 (2015).
- [219] Bonet, M. Á., Capablanca, L., Monllor, P., Díaz, P. & Montava, I. Studying bath exhaustion as a method to apply microcapsules on fabrics. *J. Text. Inst.* **103**, 629–635 (2012).
- [220] Sato, S., Gondo, D., Wada, T., Kanehashi, S. & Nagai, K. Effects of various liquid organic solvents on solvent-induced crystallization of amorphous poly(lactic acid) film. *J. Appl. Polym. Sci.* **129**, 1607–1617 (2013).
- [221] Hauser, P. *Fabric Finishing: Pretreatment/Textile Wet Processing.* *Text. Fash. Mater. Des. Technol.* (Elsevier Ltd, 2014). doi:10.1016/B978-1-84569-931-4.00018-0
- [222] Balla, E. *et al.* Poly(lactic acid): A versatile biobased polymer for the future with

- multifunctional properties—from monomer synthesis, polymerization techniques and molecular weight increase to PLA applications. *Polymers (Basel)*. **13**, (2021).
- [223] Nikolic, L. *et al.* Novel microwave-assisted synthesis of poly(D,L-lactide): The influence of monomer/initiator molar ratio on the product properties. *Sensors* **10**, 5063–5073 (2010).
- [224] Kwok, D. Y. & Neumann, A. W. *Contact angle measurement and contact angle interpretation. Adv. Colloid Interface Sci.* **81**, (1999).
- [225] Bushra, R. & Aslam, N. An overview of clinical pharmacology of ibuprofen. *Oman Med. J.* **25**, 155–161 (2010).
- [226] Castellsague, J., Riera-Guardia, N., Calingaert, B. *et al.* Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications. *Drug Saf.* **35**, 1127–1146 (2012).
- [227] Irvine, J., Afrose, A. & Islam, N. Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **44**, 173–183 (2018).
- [228] Manoukian, M. A. C., Migdal, C. W., Tembhekar, A. R., Harris, J. A. & DeMesa, C. Topical Administration of Ibuprofen for Injured Athletes: Considerations, Formulations, and Comparison to Oral Delivery. *Sport. Med. - Open* **3**, (2017).
- [229] Steffansen, B. & Herping, S. P. K. Novel wound models for characterizing ibuprofen release from foam dressings. *Int. J. Pharm.* **364**, 150–155 (2008).
- [230] Cigna, E. *et al.* Evaluation of polyurethane dressing with ibuprofen in the management of split-thickness skin graft donor sites. *In Vivo (Brooklyn)*. **23**, 983–986 (2009).
- [231] Gottrup, F. *et al.* Less pain with Biatain-Ibu: Initial findings from a randomised, controlled, double-blind clinical investigation on painful venous leg ulcers. *Int. Wound J.* **4**, 24–34 (2007).
- [232] Vogensen, H. Evaluation of Biatain Soft-Hold foam dressing. *Br. J. Nurs.* **15**, 1162–1165 (2006).
- [233] Jørgensen, B., Friis, G. J. & Gottrup, F. Pain and quality of life for patients with venous leg ulcers: Proof of concept of the efficacy of Biatain®-Ibu, a new pain reducing wound dressing. *Wound Repair Regen.* **14**, 233–239 (2006).

- [234] Aycan, D., Selmi, B., Kelel, E., Yildirim, T. & Alemdar, N. Conductive polymeric film loaded with ibuprofen as a wound dressing material. *Eur. Polym. J.* 109308 (2019). doi:10.1016/j.eurpolymj.2019.109308
- [235] Abbasi, K. *et al.* Effect of Collagen/Ibuprofen Hydrogel in Wound Healing: An In Vivo Study. *Adv. Mater. Sci. Eng.* **2022**, 1–7 (2022).
- [236] Andrgie, A. T. *et al.* Ibuprofen-loaded heparin modified thermosensitive hydrogel for inhibiting excessive inflammation and promoting wound healing. *Polymers (Basel)*. **12**, 1–18 (2020).
- [237] Lima, A. de F. *et al.* Ibuprofen-loaded biocompatible latex membrane for drug release: Characterization and molecular modeling. *J. Appl. Biomater. Funct. Mater.* **19**, (2021).
- [238] Cantón, I. *et al.* Development of an Ibuprofen-releasing biodegradable PLA/PGA electrospun scaffold for tissue regeneration. *Biotechnol. Bioeng.* **105**, 396–408 (2010).
- [239] Liu, S. *et al.* Prevention of peritendinous adhesions with electrospun ibuprofen-loaded poly(L-Lactic Acid)-polyethylene glycol fibrous membranes. *Tissue Eng. - Part A* **19**, 529–537 (2013).
- [240] Mohiti-Asli, M. *et al.* Ibuprofen loaded PLA nanofibrous scaffolds increase proliferation of human skin cells in vitro and promote healing of full thickness incision wounds in vivo. *J. Biomed. Mater. Res. - Part B Appl. Biomater.* **105**, 327–339 (2017).
- [241] Chen, T. *et al.* Synthesis and drug delivery properties of Ibuprofen-Cellulose nanofibril system. *Int. J. Biol. Macromol.* **182**, 931–937 (2021).
- [242] Ossowicz-rupniewska, P. *et al.* Transdermal delivery systems for ibuprofen and ibuprofen modified with amino acids alkyl esters based on bacterial cellulose. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 1–18 (2021).
- [243] Fiorati, A. *et al.* TEMPO-nanocellulose/Ca²⁺ hydrogels: Ibuprofen drug diffusion and in vitro cytocompatibility. *Materials (Basel)*. **13**, 183 (2020).
- [244] Yang, D. P., Oo, M. N. N. L., Deen, G. R., Li, Z. & Loh, X. J. Nano-Star-Shaped Polymers for Drug Delivery Applications. *Macromol. Rapid Commun.* **38**, 1–25

- (2017).
- [245] Biela, T., Duda, A., Rode, K. & Pasch, H. Characterization of star-shaped poly(L-lactide)s by liquid chromatography at critical conditions. *Polymer (Guildf)*. **44**, 1851–1860 (2003).
- [246] Kost, B. *et al.* Stereocomplexed micelles based on polylactides with β -cyclodextrin core as anti-cancer drug carriers. *Eur. Polym. J.* (2019). doi:10.1016/j.eurpolymj.2019.109271
- [247] Michalski, A., Makowski, T., Biedroń, T., Brzeziński, M. & Biela, T. Controlling polylactide stereocomplex (sc-PLA) self-assembly: From microspheres to nanoparticles. *Polymer (Guildf)*. **90**, 242–248 (2016).
- [248] Kost, B. *et al.* PLA/ β -CD-based fibres loaded with quercetin as potential antibacterial dressing materials. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* (2020). doi:10.1016/j.colsurfb.2020.110949
- [249] Azhari, Z., Smith, P., McMahon, S., Wang, W. & Cameron, R. E. Modulating Drug Release from Short Poly(ethylene glycol) Block Initiated Poly(L-lactide) Di-block Copolymers. *Pharm. Res.* (2022). doi:10.1007/s11095-022-03228-8
- [250] Ghasemi, R. *et al.* MPEG-PLA and PLA-PEG-PLA nanoparticles as new carriers for delivery of recombinant human Growth Hormone (rhGH). *Sci. Rep.* **8**, 1–13 (2018).
- [251] Shan, X., Yuan, Y., Liu, C., Xu, F. & Sheng, Y. Comparison of the PLA-mPEG and mPEG-PLA-mPEG copolymers nanoparticles on the plasma protein adsorption and in vivo biodistribution. *Soft Matter* **5**, 2875–2883 (2009).
- [252] Li, Y., Qi, X. R., Maitani, Y. & Nagai, T. PEG-PLA diblock copolymer micelle-like nanoparticles as all-trans-retinoic acid carrier: Invitro and invivo characterizations. *Nanotechnology* **20**, (2009).
- [253] Wang, R. & Xu, Y. Development and evaluation of nanoparticles based on mPEG-PLA for controlled delivery of vinpocetine: in vitro and in vivo studies. *Artif. Cells, Nanomedicine Biotechnol.* **45**, 157–162 (2017).
- [254] Baško, M. & Kubisa, P. Cationic polymerization of L,L-lactide. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **48**, 2650–2658 (2010).

- [255] Brzeziński, M. *et al.* Simultaneous Stereocomplexation of Polylactides during Polymerization of d-LA in the Presence of a PLLA Template. *Macromol. Chem. Phys.* **221**, 1–6 (2020).
- [256] Bhattacharjee, S. Understanding the burst release phenomenon: toward designing effective nanoparticulate drug-delivery systems. *Ther. Deliv.* **12**, 21–36 (2021).
- [257] Wang, S., Liu, R., Fu, Y. & Kao, W. J. Release Mechanisms and Applications of Drug Delivery Systems for Extended-Release. *Expert Opin. Drug Deliv.* **0**, (2020).
- [258] Duffus, J. H., Nordberg, M. & Templeton, D. M. Glossary of terms used in toxicology, 2nd edition (IUPAC recommendations 2007). *Pure Appl. Chem.* **79**, 1153–1344 (2007).
- [259] Zhang, J.-M. & An, J. Cytokines, Inflammation, and Pain. *Int. Anesthesiol. Clin.* **45**, 27–37 (2007).
- [260] Brzeziński, M. *et al.* Nanocarriers based on block copolymers of L-proline and lactide: The effect of core crosslinking versus its pH-sensitivity on their cellular uptake. *Eur. Polym. J.* **156**, (2021).
- [261] Singh, I. & Morris, A. Performance of transdermal therapeutic systems: Effects of biological factors. *Int. J. Pharm. Investig.* **1**, 4 (2011).
- [262] Noonan, L. & Burge, S. M. Venous leg ulcers: Is pain a problem? *Phlebology* **13**, 14–19 (1998).
- [263] Desjardins-Park, H. E., Foster, D. S. & Longaker, M. T. Fibroblasts and wound healing: An update. *Regen. Med.* **13**, 491–495 (2018).
- [264] Stunova, A. & Vistejnova, L. Dermal fibroblasts—A heterogeneous population with regulatory function in wound healing. *Cytokine Growth Factor Rev.* **39**, 137–150 (2018).
- [265] Budnicka, M., Gadomska-Gajadhur, A., Ruśkowski, P. & Synoradzki, L. Polimery biodegradowalne w leczeniu gruźlicy Cz. II. Wymagania i charakterystyka materiałów. *Polimery/Polymers* **63**, 3–9 (2018).

Spis ilustracji

Rysunek 1. Typowa gaza bawełniana o 13 nitkach (po lewej) i 17 nitkach (po prawej).....	17
Rysunek 2. Ogólny schemat różnych ścieżek funkcjonalizowania powierzchni bawełny. Kolor pomarańczowy przedstawia etap obróbki wstępnej tkaniny, zielony polimeryzację laktydu, a niebieski – wprowadzenie warstwy PLA z ibuprofenem.	42
Rysunek 3. Efekty oddziaływania chlorku metylenu i chloroformu na bawełnę. ...	44
Rysunek 4. Efekty oddziaływania dimetylosulfotlenku i acetonu na bawełnę.....	45
Rysunek 5. Różnice w wybarwieniu próbek w zależności od warunków merceryzacji. Liczby oznaczają czas merceryzacji [min], N oznacza, że zastosowano naprężenie, R - próbka referencyjna.	48
Rysunek 6. Zmiana intensywności barwy w zależności od czasu merceryzacji i jej warunków.....	49
Rysunek 7. Zmiany w widmie IR bawełny po bieleniu i merceryzowaniu.	50
Rysunek 8. Widmo bawełny surowej, bawełny po polimeryzacji w roztworze i polilaktydu wytrąconego z roztworu.	53
Rysunek 9. Zdjęcia SEM bawełny po polimeryzacji w roztworze.....	53
Rysunek 11. Zdjęcia SEM po polimeryzacji w masie.	54
Rysunek 10. Rysunek 10. Widma surowej bawełny, bawełny merceryzowanej po polimeryzacji w masie i wypłukanego PLA.....	54
Rysunek 12. Widma IR zsyntetyzowanego PLA i zmodyfikowanej bawełny.....	56
Rysunek 13. Wzór strukturalny ibuprofenu.	62
Rysunek 14. Star-PLA z rdzeniem z β -cyklodekstryny i implementowanie kwercetyny. Źródło [248] za pozwoleniem Elsevier.....	65
Rysunek 15. kinetyka uwalniania IBU z próbek C i E.	69
Rysunek 16. Wpływ wszystkich badanych materiałów na żywotność komórek w teście redukcji MTT.....	79
Rysunek 17. Produkcja prozapalnych TNF-a (A) i IL-B (B) przez ludzkie fibroblasty Hs68.	81

Spis tabel

Tabela 1. Parametry celulozy bakteryjnej, celulozy roślinnej i nanowłókien PLA.	12
Tabela 2. Obszary zastosowania BC w medycynie regeneracyjnej.	13
Tabela 3. Przykłady polilaktydowych materiałów włóknistych w opatrunkach i do regeneracji tkanek.	23
Tabela 4. Metody chemiczne łączenia celulozy z PLA.	30
Tabela 5. Metody fizyczne łączenia celulozy z PLA.	32
Tabela 6. Rośliny w opatrunkach na rany.	38
Tabela 7. Parametry badania wpływu rozpuszczalników PLA na tkaninę bawełnianą.	43
Tabela 8. Różnica barwy względem próbki niemercuryzowanej (parametr DeltaE [-])	49
Tabela 9. „Klasyczne” receptury polimeryzacji laktydu z użyciem grup OH celulozy jako inicjatora.	52
Tabela 10. Masy cząsteczkowe wytworzonego polilaktydu.	58
Tabela 11. Zwilżalność powierzchni tkaniny bawełnianej po polimeryzacji laktydu.	59
Tabela 12. Modyfikacja bawełny poprzez polimeryzację laktydu, procedury i uzyskane efekty.	61
Tabela 13. Właściwości ibuprofenu (na podstawie karty charakterystyki produktu).	63
Tabela 14. Podsumowanie powierzchniowej funkcjonalizacji tkaniny bawełnianej z zaimplementowanym ibuprofenem.	67
Tabela 15. Zestawienie dwutygodniowego uwalniania IBU dla próbek C i E.	70
Tabela 16. Ilość uwolnionego leku po 6 miesiącach.	71
Tabela 17. Różnice w kącie zwilżania próbek przed i po implementacji ibuprofenu.	73

STRESZCZENIE

W rozprawie założono, iż jest możliwość wytworzenia układu hybrydowego/kompozytu, w którym biodegradowalny polilaktyd i jego kopolimery o różnej topologii będzie zdeponowany w sposób trwały na podłożu z konwencjonalnego materiału tekstylnego z włókien celulozowych. Praca miała wykazać, że funkcjonalność warstwy polilaktydowej przyłączonej do materiału celulozowego jest taka sama, jak w przypadku układu wyłącznie polilaktydowego a utworzony kompozyt znajduje zastosowanie w medycynie regeneracyjnej. W tym celu wykonano badania potwierdzające mechanizm procesu fizykochemicznego, depozycji polilaktydu i jego kopolimerów na podłożu włókien celulozowych w zależności od rodzaju układu inicjującego lub katalizującego proces szczeplenia.

Powierzchnie tekstyliów zostały funkcjonalizowane materiałami biodegradowalnymi złożonymi z polimerów i kopolimerów o różnych topologiach, zawierających polilaktyd i dodatkowo usieciowanych poprzez stereokompleksację. W proponowanej innowacyjnej metodzie polimery i kopolimery polilaktydu tworzą warstwę wierzchnią podłoża tekstyliów z włókien celulozowych. W pierwszym etapie prace skupiły się na modyfikacji właściwości powierzchniowych podłoża, a następnie funkcjonalizacji poprzez ko(polimery) polilaktydowe, przy użyciu metody jak najmniejszym negatywnym wpływie na środowisko. W ramach kompatybilizacji aktywnej warstwy polilaktydowej z materiałem celulozowym zaprojektowano modyfikację powierzchni tkaniny bawełnianej, której efektem będzie trwałe związanie podłoża z funkcjonalną warstwą wierzchnią. Dodatkowo modyfikacja grubości warstwy PLA na podłożu lub jej usieciowanie poprzez stereokompleksację, posłużyła do moderowania uwalniania substancji bioaktywnych w środowisku aktywnym biologicznie.

Praca składa się z 6 rozdziałów. Rozdział 1 stanowi wstęp do rozprawy.

W rozdziale 2 przedstawione jest aktualne podsumowanie wiedzy na temat celulozy i polilaktydu jako materiałów przydatnych w medycynie regeneracyjnej. Duża część poświęcona jest przeglądowi metod kompatybilizacji i łączenia obu tych polimerów, ze szczególnym uwzględnieniem warunków koniecznych do spełnienia w przypadku zastosowania w wyrobach medycznych.

Rozdział 3 poświęcony jest metodzie wytworzenia tkaniny bawełnianej modyfikowanej powierzchniowo laktydem i zmiany właściwości jej powierzchni z hydrofilowej na hydrofobową. Rezultatem modyfikacji jest warstwa polilaktydu złączona trwale z makrocząsteczkami celulozy poprzez grupy wodorotlenowe. Przedstawione są wyniki potwierdzające obecność PLA na bawełnie oraz jego krótka charakterystyka.

W rozdziale 4 omówiona jest warstwa aktywna projektowanego opatrunku, składająca się z polilaktydów i kopolimerów polilaktydu o różnej topologii, mających działać jako nośniki leku, i leku przeciwzapalnego (ibuprofenu). Podana jest charakterystyka leku oraz metoda implementowania leku do nośnika, a następnie nośnika na zmodyfikowaną tkaninę bawełnianą. Na koniec wyznaczona jest kinetyka uwalniania ibuprofenu z dwóch wybranych próbek, a także całkowita ilość uwolnionego leku z próbek.

Rozdział 5 poświęcony jest badaniom cytotoksyczności i właściwościom przeciwzapalnym wytworzonych opatrunków. Omówione są wyniki testów biologicznych na fibroblastach mysich i ludzkich fibroblastach w korelacji z różnymi metodami przygotowania opatrunków (pod względem obróbki wstępnej bawełny, polimeryzacji laktydu i struktury warstwy powierzchniowej z zaimplementowanym lekiem).

Rozdział 6 stanowi podsumowanie całości badań i prognozy kierunku dalszych poszukiwań.

ABSTRACT

In the dissertation a thesis assumes that it is possible to produce a hybrid system or composite in which the biodegradable polylactide and its copolymers of different topology will be deposited in a durable way on the ground of conventional textile material made of cellulose fibers. The work was to show that the functionality of the polylactic layer connected to cellulose material is the same as in the case of a polylactide system and the created composite is useful in regenerative medicine. For this purpose, conducted studies confirmed the mechanism of the physicochemical process of polymerization on the cotton surface, polylactide deposition and its copolymers on cellulose fibers depending on the type of initiator or catalyst for the process of grafting PLA.

Textile surfaces have been functionalized with biodegradable materials consisting of polymers and copolymers of various topologies, containing polylactide and additionally crossed by stereocomplexation. In the proposed innovative method polylactide and polylactide copolymers form a top layer on cellulose fiber textiles. In the first stage, the work focuses on the modification of the surface properties of the cellulose substrate, followed by polylactide co(polymers) functionalization, using methods with possible negative impact on the environment. As part of the compatibilization of the active polylactic layer with cellulose material, a binding of the substrate with a functional outer layer was designed. Additionally, the modification of thickness of the PLA layer on the substrate or its cross-linking by stereocomplexation, will be used to moderate the release of bioactive substances in the biologically active environment.

The work consists of 6 chapters. Chapter 1 is an introduction to the trial.

Chapter 2 presents a current summary of knowledge about cellulose and polylactide as materials useful in regenerative medicine. A large part is devoted to a review of methods for compatible and connecting both polymers, with particular emphasis on the conditions necessary to be met in the case of use on medical devices.

Chapter 3 is dedicated to the method of producing a cotton fabric surface-modified with lactide and a change in the properties of its surface from hydrophilic to hydrophobic was assessed. The result of the modification is a polylactide layer, permanently connected to macromolecules of cellulose through hydroxyl groups. The results presented confirmed the presence of PLA on cotton and its short characteristics are added.

Chapter 4 discusses the active layer of the designed dressing, consisting of poly(lactide)s and poly(lactide) copolymers of various topologies, which are to act as drug carriers, with anti-inflammatory drug (ibuprofen). The characteristics of the drug are given as well as the method of implementing the drug to the carrier and then the carrier to a modified cotton fabric. Finally, kinetics of releasing ibuprofen is determined from two selected samples, and the total amount of released IBU from the samples is presented.

Chapter 5 is devoted to cytotoxicity and anti-inflammatory properties of produced dressings. The results of biological tests on mouse and human fibroblasts are discussed in correlation with various methods of preparing dressings (in terms of pre-processing of cotton, polymerization of lactide and structure of the surface layer with an implemented drug).

Chapter 6 is a summary of all research and forecasts of further investigation.