

# Využití přírodních polymerních materiálů ve farmacii a lékařství

Monika Drgová

---

Bakalářská práce  
2017



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická  
Ústav inženýrství polymerů  
akademický rok: 2016/2017

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Monika Drgová**  
Osobní číslo: **T14337**  
Studijní program: **B2808 Chemie a technologie materiálů**  
Studijní obor: **Polymerní materiály a technologie**  
Forma studia: **prezenční**

Téma práce: **Využití přírodních polymerních materiálů ve farmacii a lékařství**

Zásady pro vypracování:

Cílem práce bude podat ucelený přehled nejčastěji používaných přírodních polymer-  
ních látek (proteinů, polysacharidů, apod.) využívaných pro medicínské, farmaceutické  
a lékařské aplikace.

Rozsah bakalářské práce:

Rozsah příloh:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

WOOL, Richard P. Bio-based polymers and composites. Amsterdam: Elsevier Academic Press, c2005, 620 s. ISBN 01-276-3952-7.

GENNADIOS, Aristippos. Protein-based films and coatings. Boca Raton: CRC Press, 2002, 650 s. ISBN 15-871-6107-9.

Odborné články z databází Web of science, Scopus, ScienceDirect, Knovel.

Vedoucí bakalářské práce:

**Ing. Ondřej Krejčí, PhD.**

Ústav inženýrství polymerů

Datum zadání bakalářské práce:

**2. ledna 2017**

Termín odevzdání bakalářské práce:

**17. května 2017**

Ve Zlíně dne 1. března 2017



doc. Ing. František Buňka, Ph.D.  
*děkan*



doc. Ing. Tomáš Sedláček, Ph.D.  
*ředitel ústavu*

Příjmení a jméno: DRGOVA MONIKA

Obor: 9MT

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že

- beru na vědomí, že odevzdáním diplomové/bakalářské práce souhlasím se zveřejněním své práce podle zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, bez ohledu na výsledek obhajoby <sup>1)</sup>;
- beru na vědomí, že diplomová/bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému dostupná k nahlédnutí, že jeden výtisk diplomové/bakalářské práce bude uložen na příslušném ústavu Fakulty technologické UTB ve Zlíně a jeden výtisk bude uložen u vedoucího práce;
- byl/a jsem seznámen/a s tím, že na moji diplomovou/bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3 <sup>2)</sup>;
- beru na vědomí, že podle § 60 <sup>3)</sup> odst. 1 autorského zákona má UTB ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- beru na vědomí, že podle § 60 <sup>3)</sup> odst. 2 a 3 mohu užit své dílo – diplomovou/bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- beru na vědomí, že pokud bylo k vypracování diplomové/bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tedy pouze k nekomerčnímu využití), nelze výsledky diplomové/bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- beru na vědomí, že pokud je výstupem diplomové/bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

Ve Zlíně 19. 5. 2017

Monika Drgová

<sup>1)</sup> zákon č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších právních předpisů, § 47 Zveřejňování závěrečných prací:

(1) Vysoká škola nevydávlečně zveřejňuje disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce, u kterých proběhla obhajoba, včetně posudků oponentů a výsledku obhajoby prostřednictvím databáze kvalifikačních prací, kterou spravuje. Způsob zveřejnění stanoví vnitřní předpis vysoké školy.

(2) Disertační, diplomové, bakalářské a rigorózní práce odevzdané uchazečem k obhajobě musí být též nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněny k nahlížení veřejnosti v místě určeném vnitřním předpisem vysoké školy nebo není-li tak určeno, v místě pracoviště vysoké školy, kde se má konat obhajoba práce. Každý si může ze zveřejněné práce pořizovat na své náklady výpisy, opisy nebo rozmnoženiny.

(3) Platí, že odevzdáním práce autor souhlasí se zveřejněním své práce podle tohoto zákona, bez ohledu na výsledek obhajoby.

<sup>2)</sup> zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 35 odst. 3:

(3) Do práva autorského také nezasahuje škola nebo školské či vzdělávací zařízení, užije-li nikoli za účelem přímého nebo nepřímého hospodářského nebo obchodního prospěchu k výuce nebo k vlastní potřebě dílo vytvořené žákem nebo studentem ke splnění školních nebo studijních povinností vyplývajících z jeho právního vztahu ke škole nebo školskému či vzdělávacímu zařízení (školní dílo).

<sup>3)</sup> zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, § 60 Školní dílo:

(1) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení mají za obvyklých podmínek právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla (§ 35 odst. 3). Odpírá-li autor takového díla udělit svolení bez vážného důvodu, mohou se tyto osoby domáhat nahrazení chybějícího projevu jeho vůle u soudu. Ustanovení § 35 odst. 3 zůstává nedotčeno.

(2) Není-li sjednáno jinak, může autor školního díla své dílo užit či poskytnout jinému licenci, není-li to v rozporu s oprávněnými zájmy školy nebo školského či vzdělávacího zařízení.

(3) Škola nebo školské či vzdělávací zařízení jsou oprávněny požadovat, aby jim autor školního díla z výdělku jím dosaženého v souvislosti s užitím díla či poskytnutím licence podle odstavce 2 přiměřeně přispěl na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložily, a to podle okolností až do jejich skutečné výše; přitom se přihlídně k výši výdělku dosaženého školou nebo školským či vzdělávacím zařízením z užití školního díla podle odstavce 1.

## **ABSTRAKT**

Tato bakalářská práce pojednává o přírodních polymerech, uplatňujících se ve farmacii a lékařství. Mezi takto nejčastěji používané přírodní polymery patří chitosan, alginát, kolagen, želatiny, kyselina hyaluronová a keratin. U jednotlivých polymerů jsou uvedeny důležité vlastnosti (biodegradabilita, biokompatibilita) nezbytné pro možné využití v daných odvětvích. V práci jsou také popsány konkrétní přírodní polymery, jejich získávání, aplikace, výroba a vlastnosti aplikací. Součástí práce je i charakteristika některých farmaceutických produktů, které jsou k dostání na českém trhu.

Klíčová slova: přírodní polymery, využití, farmacie, lékařství

## **ABSTRACT**

This bachelor thesis deals with natural polymers applied in pharmacy and medicine. The most commonly used natural polymers are chitosan, alginate, collagen, gelatine, hyaluronic acid and keratin. The important properties (biodegradability, biocompatibility) of these polymers, necessary for use in these industries, are listed here. In the work are described the specific natural polymers, their harvesting, applications then production and properties of these applications. Part of the work is a characterisation of some pharmaceutical products, which are available on the Czech market.

Keywords: natural polymers, utilization, pharmacy, medicine

Ráda bych poděkovala vedoucímu bakalářské práce Ing. Ondřeji Krejčímu, PhD. za odborné vedení, poskytnuté rady a věnovaný čas. Dále bych chtěla poděkovat mé rodině a mému příteli za podporu při studiu.

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

# OBSAH

<b>ÚVOD</b> .....	<b>10</b>
<b>1 POLYMERY</b> .....	<b>11</b>
1.1 SYNTETICKÉ POLYMERY .....	11
1.1.1 Termoplasty.....	11
1.1.2 Reaktoplasty.....	12
1.1.3 Syntetické kaučuky .....	12
1.2 PŘÍRODNÍ POLYMERY .....	13
1.2.1 Přírodní kaučuk .....	13
1.2.2 Polysacharidy .....	13
1.2.3 Proteiny .....	16
<b>2 POŽADAVKY NA PP A JEJICH POUŽITÍ</b> .....	<b>18</b>
2.1 BIODROPATIBILITA .....	18
2.2 BIODEGRADABILITA .....	18
2.3 NEJČASTĚJI VYUŽÍVANÉ PP A JEJICH POUŽITÍ .....	18
2.3.1 Výhody při použití PP.....	19
2.3.2 Nevýhody při použití PP .....	19
<b>3 CHITOSAN A JEHO APLIKACE</b> .....	<b>20</b>
3.1 APLIKACE CHITOSANU VE FARMACII .....	20
3.1.1 Antibakteriální aktivita.....	20
3.1.2 Antioxidační aktivita .....	21
3.1.3 Protinádorová aktivita .....	21
3.2 POSÍLENÍ CHITOSANOVÝCH FILMŮ VITAMINEM D.....	21
3.2.1 Extrakce chitinu .....	22
3.2.2 Deacetylace chitinu .....	22
3.2.3 Příprava filmů.....	23
<b>4 ALGINÁT A JEHO APLIKACE</b> .....	<b>24</b>
4.1 POUŽITÍ ALGINÁTU PŘI ENKAPSULACI .....	24
4.2 APLIKACE ALGINÁTU PŘI VÝROBĚ HYDROGELOVÝCH FILMŮ A MIKROKAPSLÍ .....	24
4.2.1 Příprava hydrogelů na bázi alginátu a sójového proteinu .....	25
4.2.2 Fyzikální a chemické vlastnosti filmů a mikrokapslí.....	26
4.3 ALGINÁTOVÉ OTISKOVACÍ HMOTY .....	27
4.3.1 Složení otiskovacích hmot .....	27
4.3.2 Vlastnosti alginátových hmot.....	27
<b>5 KOLAGEN A ŽELATINY</b> .....	<b>29</b>
5.1 VYUŽITÍ KOLAGENU V LÉKAŘSTVÍ .....	29
5.1.1 Roztok kolagenu a kolagen v podobě gelu .....	29
5.1.2 Kolagenová vlákna.....	29
5.1.3 Další možnosti aplikací kolagenu v medicíně.....	30
5.2 VYBRANÉ KOLAGENOVÉ PRODUKTY .....	30
5.3 VYUŽITÍ ŽELATIN VE FARMACII .....	33
5.3.1 Želatinové tobolky .....	33
<b>6 KYSELINA HYALURONOVÁ A JEJÍ APLIKACE</b> .....	<b>35</b>



6.1	HYDROGELY NA BÁZI KYSELINY HYALURONOVÉ .....	35
6.1.1	Stavba hydrogelů na bázi kyseliny hyaluronové.....	35
6.1.2	Modifikace HA hydrogelů pro regeneraci nervové soustavy .....	35
6.2	HYIODINE V LÉČBĚ CHRONICKÝCH RAN .....	36
<b>7</b>	<b>KERATIN A JEHO APLIKACE .....</b>	<b>37</b>
7.1	UMĚLE VYTVOŘENÉ TKÁNĚ.....	37
7.1.1	Metody výroby uměle vytvořených tkání .....	37
7.2	KERATIN-CHITOSANOVÉ KOMPOZITNÍ FILMY .....	38
7.2.1	Metody výroby kompozitních filmů .....	38
	<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>40</b>
	<b>SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK.....</b>	<b>46</b>
	<b>SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>	<b>47</b>

## ÚVOD

Cílem této práce je přiblížit použití přírodních polymerních materiálů v lékařství a farmacii. Přírodní polymerní materiály, jako chitosan, alginát, kolagen a želatiny, kyselina hyaluronová nebo keratin se v těchto odvětvích využívají při výrobě doplňků stravy, při transportu léčiv, enkapsulaci, k výrobě filmů, otiskovacích hmot nebo hydrogelů. Často se přírodní polymery aplikují také při hojení ran, kde se využívá například kyselina hyaluronová, která je obsažena ve výrobku Hyiodine. Využívají se hlavně díky svým vlastnostem, jako je biokompatibilita, biodegradabilita nebo jejich mechanické vlastnosti a poskytnutí lepšího povrchu pro přilnutí buněk. Nevýhodou při použití může být jejich nedostupnost, nestabilita v živém organismu, složité zpracování a také možný přenos nemocí.

Nejčastěji využívanými přírodními polymery jsou již výše zmíněné chitosan, alginát, kyselina hyaluronová, kolagen, želatiny nebo keratin. Chitosan se využívá především ve farmacii pro cílení léčiva jeho řízené uvolnění. Dále se může využívat jako zubní implantát, enkapsulační materiál nebo při výrobě kontaktních čoček.

Dalším hojně využívaným přírodním polymerem je alginát, který využívá například při enkapsulaci léčiv, ale především při výrobě alginátových otiskovacích hmot. Tyto hmoty se využívají ve stomatologii a ortodoncii.

Ve farmacii a lékařství se také využívá kolagen. Využívá se v různých podobách, například v podobě roztoku, gelu nebo vláken. Hydrolýzou kolagenu získáme želatiny, které se rovněž využívají ve farmacii a lékařství. Můžeme je využít při výrobě želatinových kapslí, tobolek, tablet nebo pastilek.

Velmi používaným přírodním polymerem je výše zmíněná kyselina hyaluronová, která je schopna regenerace poškozených tkání lidského organismu. Vyrábí se z ní hydrogely, které jsou vysoce pružné a jsou velmi podobné lidské tkáni. Využívá se pro náhradu nervové tkáně, konkrétně pro regeneraci míchy a mozku.

Výše zmíněné polymery se kombinují s jinými. Z těchto kombinací se vyrábí kompozitní lešení nebo kompozitní filmy. Nejčastěji se kombinuje keratin s chitosanem a želatinou.

## 1 POLYMERY

Polymery jsou látky, které jsou složené z více než 10 makromolekul. Makromolekuly vznikají spojováním opakujících se částí, které nazýváme mery. Polymery dělíme na syntetické a přírodní. [1]

### 1.1 Syntetické polymery

Syntetické polymery se nevyskytují v přírodě. Vznikají činností člověka. Název syntetické je odvozen od přípravy těchto polymerů – chemická syntéza. [2]

#### 1.1.1 Termoplasty

Plasty, které působením vyšší teploty můžeme uvést z tuhého stavu do plastického stavu. Po ochlazení opět tvrdnou, nemění se jejich chemické složení. Tato změna je vratná. [2]

Do termoplastů řadíme polyolefiny, fluoroplasty, vinylové polymery, styrenové a akrylové polymery, polyestery, polyethery, polyamidy a polyuretany. [3]

Pod pojmem polyolefiny rozumíme homopolymery a kopolymery alkenů, tj. uhlovodíků, které ve své struktuře obsahují jednoduché vazby. Do této skupiny patří např. polyetylen, polypropylen, polybuten. [3]

Fluoroplasty jsou názvem pro deriváty polyolefinů. V jejich molekulách je vodík nahrazen atomy fluoru nebo chloru. Řadíme sem polytetrafluorethylen, polyvinylfluorid. [3]

Vinylové polymery patří mezi nejdůležitější polymery, které se získávají polymerací monomerů s obecným vzorcem  $\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{R}$ . Do této skupiny patří polyvinylchlorid, polyvinylalkohol, polyvinylacetát. Někdy se do této skupiny řadí také polystyren, který se ale také řadí mezi styrenové polymery. [3]

Styrenové polymery jsou homopolymery a kopolymery styrenu. Akrylové polymery jsou ty, mezi které řadíme homopolymery a kopolymery kyseliny akrylové a metakrylové. Mezi tyto polymery řadíme polystyren, kyselinu polyakrylovou, polyalkylakryláty, polyakrylonitril, kyselinu polymetakrylovou, polyalkylmetakryláty. [3]

Polyestery obsahují v hlavním řetězci esterovou skupinu. Lze je rozdělit na lineární termoplasty a rozvětvené reaktoplasty. Patří zde polyethylentereftalát a polykarbonáty. [3]

Polyethery jsou malou skupinou polymerů. V hlavním řetězci obsahují etherovou skupinu. Patří zde polyoxymetylen, polyetylenoxid a polyfenylenoxid. [3]

Polyamidy jsou lineární polymery, které v hlavním řetězci obsahují skupiny -CO-NH- a -CH<sub>2</sub>- (tyto dvě skupiny se střídají). Patří zde polykaprolaktam označovaný jako polyamid 6, poly( $\omega$ -aminoundekanová) kyselina označovaná jako polyamid 11. [3]

Polyuretany řadíme do skupiny polyesteramidů, které jsou kombinací polyesterů a polyamidů.

### 1.1.2 Reaktoplasty

Reaktoplasty při chemické reakci podléhají nevratné změně. Přejíždí z lineárního stavu do stavu síťovaného. Tuto změnu můžeme označit jako vytvrzování. Do reaktoplastů řadíme fenoplasty, aminoplasty, epoxidové pryskyřice, polyesterové pryskyřice. [2]

Fenoplasty jsou označovány jako první syntetické pryskyřice. Do této skupiny řadíme polykondenzáty aldehydů. [3]

Aminoplasty nebo také aminopryskyřice jsou reakční produkty aminosloučenin (močovina, melamin, anilin). Působením tepla nebo katalyzátoru přechází na vytvrzené makromolekulární hmoty. Řadíme sem čisté aminoplasty, směsné aminoplasty, modifikované aminoplasty. [3]

Epoxidové pryskyřice obsahují v řetězcích několik epoxidových skupin. Epoxidová skupina reaguje s velkým počtem sloučenin, což vede k sesíťovaným produktům. [3]

Polyesterové pryskyřice jsou nejvíce využívané nenasycené polyesterové pryskyřice (roztoky lineárních nenasycených polyesterů v monomerech). Přípravují se polykondenzací směsi nenasycených a nasycených dikarboxylových kyselin [4]. Dobré mechanické, elektrické a chemické vlastnosti. [5]

Silikonové pryskyřice jsou tepelně odolné a chemicky neutrální. Z důvodu kondenzační reakce trifunkčních silanolů podléhají síťování. [3]

### 1.1.3 Syntetické kaučuky

První syntetický kaučuk byl syntetizován ve 20. století v Německu. Jsou velmi důležité v gumárenském průmyslu, kde nahrazují přírodní kaučuk, protože mohou mít lepší mechanické vlastnosti. [2]

## 1.2 Přírodní polymery

Přírodní polymery (PP) našly jako první z makromolekulárních látek technické využití. Mezi tyto látky řadíme ty, které získáváme z rostlin a zvířat.

### 1.2.1 Přírodní kaučuk

Přírodní kaučuk se získává z rostlin ve formě tekutiny podobné mléku. Tuto tekutinu nazýváme latex. K těžbě kaučuku se využívá strom kaučukovník brazilský (*Hevea brasiliensis*), který se pěstuje na plantážích a řadíme jej do čeledi pryžcovitých (*Euphorbiaceae*). [3]

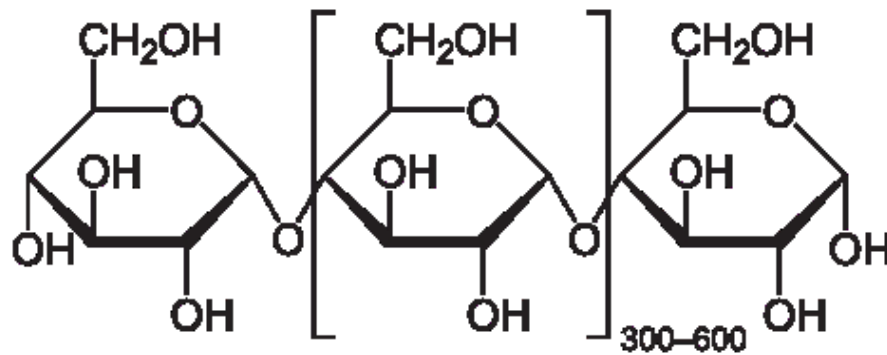
Latex získáváme z trubkovitých buněk, které se nachází ve spodní vrstvě kůry stromu. Získává se tzv. čepováním. V kůře stromu je vytvořen šikmý zářez, pod který se umístí nádoba, do které latex stéká vlivem vnitřního tlaku. Složení latexu není stálé, ale vždy obsahuje kaučukový uhlovodík, vodu, bílkoviny, pryskyřice, popel a cukry. [3]

### 1.2.2 Polysacharidy

Makromolekuly těchto přírodních polymerů se skládají z molekul monosacharidů, které jsou navzájem spojeny. Polysacharidy jsou složeny z mnoha monosacharidových jednotek. Mají dvě funkce a to funkci zásobní a stavební. Do zásobních polysacharidů patří škrob, glykogen a inulin, do stavebních polysacharidů patří např. celulóza a chitin. [3]

#### **Škrob**

Škrob je rezervní látka, která se hromadí v rostlinách ve formě škrobových zrn. Zrna jsou složena ze dvou složek a to amylosa a amylopektin. Amylosa je lineární a je rozpustná v horké vodě. Amylopektin je rozvětvený a ve vodě nerozpustný. V běžném škrobu se nachází asi 80 % amylopektinu. Z toho důvodu se škrobová zrna ve studené vodě nerozpouští a v teplé botnají. Při delším zahřívání na teplotu asi 65 °C přechází do koloidního roztoku, který známe jako škrobový maz. Ochlazením získáme škrobový gel. Škrob snadno podléhá hydrolyze, oxidaci, tepelnému a mechanickému odbourávání. Strukturální vzorec škrobu se nachází na obrázku 1. [3]

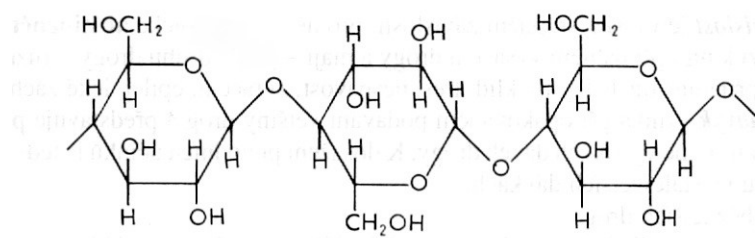


Obr. 1: Strukturální vzorec škrobu [6]

### Celulóza

Celulóza patří mezi nejrozšířenější organické látky na Zemi. Základní řetězce je nerozvětvená  $\alpha$ -D-glukopyranóza. Ty jsou mezi sebou spojeny glykosidovou vazbou  $\beta$  (1-4). Strukturální vzorec celulózy je znázorněna na obrázku 2. Základní stavební jednotkou celulózy je celobióza. Celulóza je nerozpustná látka, která se nachází ve vyšších rostlinách. Slouží jako stavební materiál. Vyskytuje se také v buněčných stěnách buněk rostlin, kde slouží k ochraně buňky. Celulózu získáváme ze stromů (přírodní celulóza) a „vylepšenou“ celulózu získáváme z bavlníku (technická celulóza). [6]

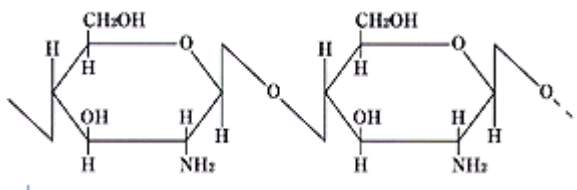
Využíváme ji k výrobě papíru, viskóзовého hedvábí a celofánu, nitrátů celulózy a acetátového hedvábí. [7]



Obr. 2: Strukturální vzorec celulózy [8]

### Chitosan

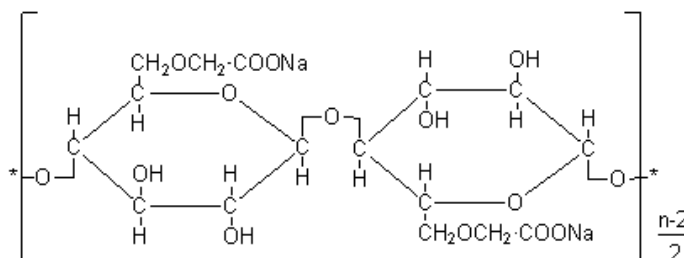
Chitosan neboli (1 $\rightarrow$ 4)-2-amino-2-deoxy- $\beta$ -D-glukan je polysacharid, jehož strukturální vzorec je na obrázku 3. Získává se alkalickou deacetylací chitinu, chitin se vaří spolu s hydroxidem sodným, nebo se využívá enzymatického působení N-deacetylasy. Stupeň deacetylace se pohybuje v rozmezí 60 – 100 %. Tento polysacharid má vynikající biologické vlastnosti, je biodegradabilní, biokompatibilní a také netoxický. [9, 10]



Obr. 3: Strukturální vzorec chitosanu [9]

### Alginát

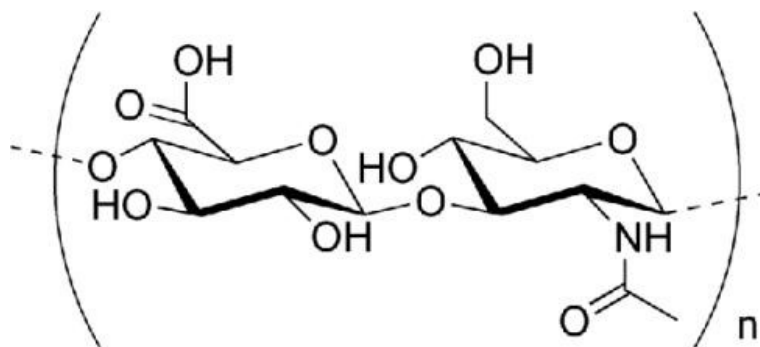
Alginát je polysacharid, který patří mezi lineární kopolymery. Je složen z kyseliny  $\beta$ -D-manuronové a jejím C5-epimerem  $\alpha$ -L-guluronovou kyselinou. Tyto jednotky jsou spojeny  $\beta$ -1,4-glykosidickou vazbou. Strukturální vzorec je vyobrazen na obrázku 4. [12, 13]



Obr. 4: Strukturální vzorec alginátu [10]

### Kyselina hyaluronová

Kyselina hyaluronová (HA) je lineární polysacharid, konkrétně glykosaminoglykan. Opakují se v ní disacharidové jednotky. Za fyziologických podmínek se HA vyskytuje ve formě soli, je známá také pod názvem hyaluronát nebo hyaluronan. Molekulová hmotnost této kyseliny dosahuje hodnot až  $10^7$  Da. Díky molekulové hmotnosti, jejímu uspořádání a reologickým vlastnostem je tato kyselina schopna v živém organismu plnit důležité funkce. Její strukturální vzorec nalezneme na obrázku 5. [11]



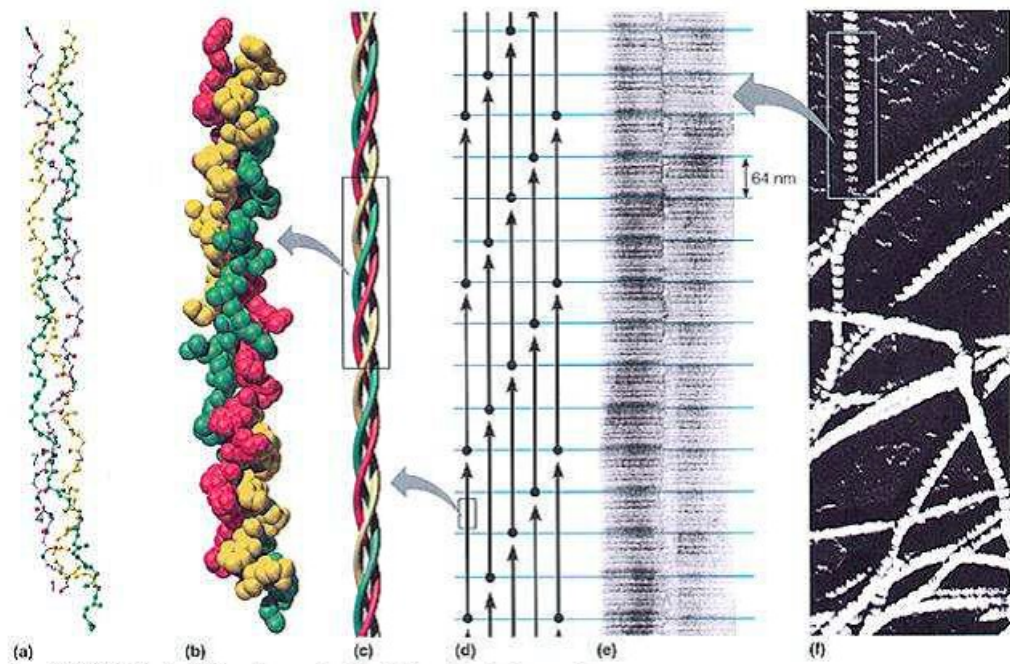
Obr. 5: Strukturální vzorec kyseliny hyaluronové [12]

### 1.2.3 Proteiny

Proteiny neboli bílkoviny jsou látky, které jsou obsažené ve všech živých organizmech. Patří mezi látky, které nazýváme jako biomakromolekuly. Pro jejich vznik je důležitý složitý syntetický aparát, který při syntéze ovlivňuje složení proteinu. Bílkoviny zajišťují biochemické a fyziologické funkce. V procesu života jsou však funkce bílkovin rozšířeny. Účastní se většiny biochemických pochodů. Základními jednotkami bílkovin jsou aminokyseliny, které mají různé chemické vlastnosti a tím určují různorodost funkcí proteinů [13]. Bílkoviny dělíme na vláknité a globulární. [3]

#### Kolagen

Molekula kolagenu je tvořena trojřetězcovou šroubovicí a je velmi pevná. Kolagen má sekundární, terciární i kvartérní strukturu. Kolagen je vláknitý protein, jenž je nerozpustný ve vodě. Tvoří základ pojivových tkání, mezi které patří vaziva, chrupavky a kosti. Existuje několik typů kolagenu, které jsou znázorněny na obrázku 6. [18, 19]



Obr. 6: a, b, c, trojšroubovice kolagenu; d, kolagenní fibrily se čtvrtinovým posunutím; e, kolagenní vlákno s příčným žiháním; f, kolagenní vlákna v elektronovém mikroskopu [14]

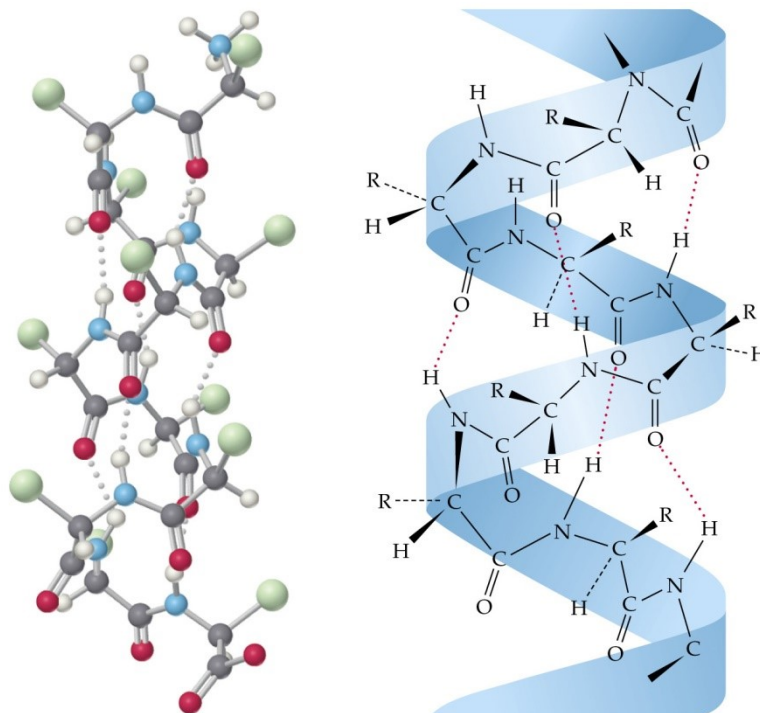


## Želatina

Želatina je živočišná bílkovina, která se získává hydrolýzou kolagenu [15]. Je to ve vodě rozpustný polypeptid a získává se z kůže skotu, hovězích kostí a vepřového masa. [16]

## Keratin

Keratin je vláknitá bílkovina, která je součástí vlny, vlasů, nehtů, kopyt savců, peří ptáků a je nerozpustná ve vodě. Řadíme jej mezi skleroproteiny. Strukturální vzorec se nachází na obrázku 7. [17]



Obr. 7: Strukturální vzorec keratinu [18]

## 2 POŽADAVKY NA PP A JEJICH POUŽITÍ

Přírodní polymery, které využíváme ve farmacii a medicíně, musí splňovat určité požadavky, aby mohly být v této oblasti využívány.

### 2.1 Biokompatibilita

Tento pojem chápeme jako snášenlivost v biologickém prostředí. Biokompatibilita zaručuje, že hostitelská tkáň přijme cizí implantát. Pro určení biologické reakce slouží zóna mezi implantátem a tkání. Pokud by materiál nebyl biokompatibilní, došlo by k reakci imunitního systému. To by způsobilo nežádoucí reakce na materiál, jako například zánětlivé reakce nebo chronické problémy. Tyto reakce se mohou projevit ihned, nebo po nějakém čase. Implantáty dělíme podle doby aplikace na dlouhodobé aplikace a krátkodobé aplikace. Biokompatibilní materiály také posuzujeme podle interakce s prostředím. Tyto materiály nesmí působit cytotoxicky, nesmí vyvolávat toxikologické, alergické, karcinogenní, teratogenní a mutagenní reakce. Materiál také musí být kvalitně biodegradovatelný [19]. Biokompatibilita může být také povrchová, která nám udává vhodnost použití implantátu na povrch tkáně, strukturální, která určuje přizpůsobivost implantátu k tkáni. Dále může být biokompatibilita látková, funkční a tvarová. Testovat biokompatibilitu lze při testech in vivo nebo in vitro. [24, 25]

### 2.2 Biodegradabilita

Biodegradabilita neboli biorozložitelnost je přirozený proces, při kterém se organické látky rozkládají na jednodušší sloučeniny. U polymerů, jde o schopnost v živém prostředí degradovat. To se projevuje úbytkem hmoty, poklesem užitečných vlastností materiálu. Biodegradabilní polymer využívaný v medicíně se označuje jako bioabsorbovatelný nebo bioresorbovatelný. [20]

### 2.3 Nejčastěji využívané PP a jejich použití

Z přírodních polymerů se nejčastěji využívají celulóza a její deriváty, alginát, chitosan, hyaluronan a kolagen. Přírodní polymery se nejčastěji využívají jako krytí externích a interních ran, v očním lékařství, na výrobu umělých tkání (zvané lešení, scaffold) využívané ve tkáňovém inženýrství, jako systémy pro cílenou distribuci léků a nosiče pro genovou terapii.

### **2.3.1 Výhody při použití PP**

Při použití přírodních polymerů v medicíně a farmacii je největší výhodou jejich přirozené štěpení pomocí enzymů. Enzymy zaručují metabolizování implantátu pomocí fyziologických mechanismů. Další výhodou při použití PP jsou jejich mechanické vlastnosti a výborná biokompatibilita. PP také zajišťují přirozenější povrch pro lepší napojení buňky. [24, 26]

### **2.3.2 Nevýhody při použití PP**

Velkou nevýhodou při použití PP je obtížná dostupnost, nestabilita a také nelehká zpracovatelnost. Při využití těchto polymerů může dojít také k přenosu nemocí. Z nevýhod můžeme jmenovat také jejich tendenci se v biologickém prostředí měnit. [21]

### 3 CHITOSAN A JEHO APLIKACE

V přírodě se chitosan vyskytuje pouze v několika málo typech hub. Jedná se o houby rodu *Aspergillus* a *Mucor*. Můžeme jej ale také získat z korýšů, konkrétně z krabů a krevet. Využívá se v biomedicíně, kosmetice, agrochemii nebo k čištění vody. Často se také využívá v podobě doplňků stravy na snížení hladiny cholesterolu a rovněž na redukci váhy. [9,10]

V molekule chitosanu nalezneme 3 reaktivní centra, a to primární aminoskupinu, primární a sekundární hydroxyskupinu. Primární aminoskupina snadno podléhá kvarterizaci, což umožňuje lepší rozpustnost chitosanu ve vodě, kde tvoří komplexy s ionty kovů. Primární hydroxyskupina bývá často substituována spojovacími články, které nazýváme spacery, na které se váže aktivní složka (léčivo nebo skupina, která zajišťuje cílení léčiva nebo také lepší rozpustnost ve vodě). Sekundární hydroxyskupina zajišťuje rozpouštění chitosanu ve vodě. [22]

#### 3.1 Aplikace chitosanu ve farmacii

Chitosan lze ve farmacii využít k transportu léčiv. Hlavními znaky tohoto transportu jsou cílení léčiv a jejich řízené uvolnění. U tohoto využití požadujeme optimální odpověď receptoru, minimální vedlejší účinky a delší efekt léčiva [22]. Dále se využívají při čištění krve a jako potravinové doplňky, zajišťující vázání tuků. Samotný polymer může být léčivem pouze za předpokladu, že sám vykazuje farmakologickou aktivitu.

Systémy zajišťující cílené uvolňování léčiv jsou v dnešní době studovány v rámci biomedicínských aplikací. Zahrnují nosní, oční, ušní a další přípravky, jejichž hlavním znakem je řízené uvolňování léčiv. Potenciálními biomedicínskými aplikacemi nejsou pouze prostředky pro řízené uvolňování léčiv pro lidi a zvířata, ale také chirurgické stehy, zubní implantáty, umělá kůže, obnova kosti, enkapsulační materiál a kontaktní čočky. [23]

##### 3.1.1 Antibakteriální aktivita

Chitosan má antibakteriální účinnost proti většině gram pozitivních i gram negativních bakterií a také houbám při pH menším než 6. Předpokládá se, že při antimikrobiální účinnosti dochází k interakci kladně nabitých aminoskupin glukosaminových jednotek s negativně nabitými komponentami mikrobiálních buněčných membrán. Tím mění propustnost a únik intracelulárního obsahu vede k rozpadu buněk. Dalším předpokladem této aktivity je penetrace nízkomolekulárního chitosanu do buňky, kde se váže na DNA a způsobuje částečnou inhibici RNA a proteinové syntézy.

Biologickou aktivitu chitosanu ovlivňuje mnoho faktorů, které vedou ke studiu jeho modifikací a přípravě vhodných aplikací. Do těchto faktorů patří relativní molekulová hmotnost, stupeň deacetylace chitinu, typ substituce a velikost a poloha substituentů na chitosanovém skeletu, pH roztoku a rozpustnost. [22]

### 3.1.2 Antioxidační aktivita

Oxidaci oxidovatelných buněčných substrátů brání nebo zpomalují látky nazývané antioxidanty. Zachytávají radikály a reaktivní formy kyslíku (ROS), které obsahují reaktivní kyslíkové atomy zahrnující hydroxylový radikál, superoxidový radikál a peroxid vodíku. Radikály jsou velmi nestabilní a jejich rychlou reakcí s jinými látkami dochází k poškození buněk a tkání. Proti tvorbě volných radikálů a ROS působí právě antioxidanty a mohou také aktivovat detoxikující proteiny.

Antioxidační působení chitosanu závisí na velikosti molekuly a také na stupni deacetylace. Za přírodní antioxidant lze považovat nízkomolekulární N-acetylovaný chitosan, který je acetylován pouze částečně a je rozpustný ve vodě. U antioxidační aktivity se předpokládá, že aminoskupiny a hydroxyskupiny reagují s radikály, díky kterým vznikají stabilnější polymerní radikály. [22]

### 3.1.3 Protinádorová aktivita

Tato aktivita záleží na molekulové hmotnosti, rozpustnosti a také na obsahu acetylových skupin v molekule chitosanu. Pro tuto aktivitu je třeba chitosan, který má nižší molekulovou hmotnost. Chitosan vykazuje protinádorovou aktivitu po rozštěpení aktivním enzymem, kterým je v tomto případě chitanasa. Po štěpení chitosanu chitanasou dojde ke vzniku hexamerů, které jsou schopny tuto účinnost vykazovat. Touto aktivitou zpomalují růst karcinogenních buněk a indukují apoptózu (programovanou buněčnou smrt).

Hlavním cílem při zkoumání tohoto polymeru je popsání vlastností nízkomolekulárních typů chitosanu, jejich působení na inhibici angiogeneze a indukce apoptózy. Tyto výzkumy se provádí například na buněčné linii 293. [22]

## 3.2 Posílení chitosanových filmů vitamínem D

K posílení chitosanu získávaného z odpadu, který vzniká při zpracování hub, se používá vitamin D. Odpad z hnědých hub *Agaricus bisporus* je ošetřován UV-B zářením, což způsobuje vyšší obsah vitamínu D<sub>2</sub>. Chitosan pro tuto aplikaci je získáván z chitinu, ten je na

chitosan přeměněn N-deacetylací. Díky tomu se mohou připravovat filmy, a to buď s vysokou a nízkou molekulovou hmotností, nebo filmy z chitosanu obsahující plísně. Tyto typy filmů jsou podobné svou hustotou, porézností a také fungují jako bariéry pro vodní páry. Filmy obsahující plísně jsou však více hydrofobní a rovněž méně flexibilní než chitosanové filmy s vysokou a nízkou molekulovou hmotností. [24]

Účinky vitamínu D jsou spojovány se snížením rizika vzniku rakoviny prsu, tlustého střeva, prostaty a také autoimunitních a kardiovaskulárních onemocnění. Příjem vitamínu D zajišťuje sluneční záření. Lidské tělo je schopné na vitamin D přeměnit cholesterol. Tato přeměna probíhá v pokožce. Vitamin D existuje ve dvou podobách, první podobou je vitamin D<sub>3</sub>, který nazýváme cholekalciferol a je obsažen v mastných rybách a hovězích játrech. Druhou formou je vitamin D<sub>2</sub> neboli ergokalciferol, který je obsažen v kvasinkách a houbách. [24]

Filmy na bázi chitosanu vykazují antimikrobiální aktivitu vůči gram pozitivním i gram negativním bakteriím a také plísním. [24]

### 3.2.1 Extrakce chitinu

Vysušený houbový odpad se homogenizuje 96 % etanolem. Supernatant se odstředuje v centrifuze po dobu 15 minut. K němu se poté přidá sodný roztok a vzorek se nechá v místnosti o teplotě 23 °C. Vzorek se poté znovu vloží do centrifugy a odstředuje se. Zbytek po centrifugaci se promývá deionizovanou vodou, aby se dosáhla vzorku hodnoty pH 7. Vzorek se smíchá s roztokem hydroxidu sodného a zahřeje se na teplotu 56 °C. Při této teplotě se vzorek ponechá 2 hodiny. Směs se poté odstředí a odstředuje se. Po odstředění se vzorek promývá deionizovanou vodou. K nerozpustné fázi se přidá roztok hydroxidu sodného a poté se přidává peroxid vodíku. Směs se kontinuálně míchá při teplotě 45 °C půl hodiny. Surový chitin se získává centrifugací. [24]

### 3.2.2 Deacetylace chitinu

K extrahovanému chitinu se přidá roztok hydroxidu sodného, tato směs se poté vaří 2 hodiny za teploty 104 °C. Během varu se přidává deionizovaná voda na původní objem. Směs se poté ochladí na pokojovou teplotu a pevná fáze se oddělí centrifugací. K pevné fázi se přidává kyselina chlorovodíková na hodnotu pH 8,5. Proběhne reakce, díky níž se vysráží chitosan. Získá se centrifugací a promývá se deionizovanou vodou na hodnotu pH 5,7. Chitosan se vysuší lyofilizací. [24]

### 3.2.3 Příprava filmů

Připraví se čtyři různé filmotvorné roztoky, a to roztok chitosanu s nízkou molekulovou hmotností, chitosanu s vysokou molekulovou hmotností, chitosanu s plísněmi a plísňového chitosanu s obsahem houbových částic. Roztoky jsou připraveny dispergací chitosanu v kyselině mléčné. Poté se k tomuto roztoku přidává glycerol. Za použití vakua se z roztoku odstraní plyny, aby se zabránilo vzniku mikrobublin. Z tohoto roztoku se odlijí desky a nechávají se schnout při pokojové teplotě. [24]

## 4 ALGINÁT A JEHO APLIKACE

Alginát je přírodní látka, kterou získáváme z hnědých mořských řas. Tyto řasy patří do rodů *Laminaria* a *Macrocystis*. Alginát ale získáváme také díky působení bakterií. Bakteriální výroba je ale dražší než výroba z mořských řas. Hlavní rozdíl mezi těmito typy alginátů je v tom, že alginát vyrobený z řas není acetylovaný. Bakteriální výrobou však získáváme molekuly o přesně daných parametrech. Mezi bakterie, které jsou schopny této výroby, patří bakterie rodu *Azotobacter* a *Pseudomonas*. Produkují jej jako exopolymerní polysacharid.

Tato látka nachází využití v nejrůznějších průmyslových odvětvích. Využívá se jako potravinová přísada, v medicíně při hojení ran, ve farmacii při dávkování léků nebo při transplantacích. [25, 26]

### 4.1 Použití alginátu při enkapsulaci

Enkapsulace je proces, při kterém dojde k zachycení látky vnitřním prostředím látky jiného druhu. Při tomto ději se vytvoří částice, jejíž velikost se pohybuje v řádech nanometrů až milimetrů. Tato částice se skládá ze dvou fází, a to vnější a vnitřní fáze. Vnější fáze se často nazývá také jako nosič, kapsle, matrice nebo membrána a umožňuje obalení, opouzdření látky, která tvoří vnitřní fázi. Vnější fáze může být tvořena nejen alginátem, ale také chitosanem nebo celulózou. Vnitřní fáze je tedy látka enkapsulovaná, může být označena jako účinná látka nebo výplň. [27]

Pojmem enkapsulace rozumíme zachycení a opouzdření živých buněk do mikrokapsul. Toho se využívá při léčbě řady nemocí, jako jsou například záněty střev, onemocnění ledvin, onemocnění zažívacího traktu nebo rakovina. Živé buňky jsou zachyceny v alginát-chitosan-alginátových kapsulích a aplikovány orální cestou. Buňky musí být aplikovány v kapsulích z důvodu schopnosti přežít v prostředí trávicího traktu, škodlivá metabolická aktivita, riziko systémových infekcí apod. K enkapsulaci se využívá alginát sodný. [19, 20]

### 4.2 Aplikace alginátu při výrobě hydrogelových filmů a mikrokapslí

Při výrobě hydrogelových filmů a mikrokapslí využíváme kombinaci izolátu sójového proteinu a výše zmíněný alginát. Výhodou sójového proteinu je jeho nízká imunogenicita, biologická rozložitelnost a nízká cena. [28]



Hydrogely se stále více využívají v nejrůznějších biomedicínských aplikacích. Nachází využití ve tkáňovém inženýrství, při podávání léků a také při enkapsulaci. Poskytují také vodné prostředí pro buňky, čímž je chrání. Toto prostředí umožňuje transport živin do buněk a také transport odpadních látek z buněk. [28]

Sójový protein využívaný při této výrobě získáváme izolací ze sójových bobů. Sójové bílkoviny obsahují enzymy a inhibitory (např. trypsin, papain, proteázu...). [13] Sója má vyšší hladinu isoflavonů (fytoestrogeny), zajišťující podporu hojení ran, snížení hladiny cholesterolu v krvi a také inhibují aterosklerózu (onemocnění cév vlivem ukládání tuku do jejich stěn). [12, 32]

Pokud sójový protein kombinujeme s alginátem, získáme hydrogelové filmy a mikrokapsule, které nachází uplatnění v měkkém tkáňovém inženýrství. Z této kombinace se také připravují vlákna a používají se při transportu léčiv. [28]

#### **4.2.1 Příprava hydrogelů na bázi alginátu a sójového proteinu**

Tato kapitola pojednává o přípravě hydrogelů na bázi alginátu a sójového proteinu. Tyto hydrogely jsou připravovány sonochemický asistovaným procesem. Pro jejich přípravu není potřebný pouze alginát sodný z mořské hnědé řasy a izolát sójového proteinu, ale také glycerol a dihydrát chloridu vápenatého. [28]

##### **Sonochemická příprava hydrogelů**

Izolát sójového proteinu rozpustíme spolu s glycerolem ve vodě. Teplota vody je přibližně 60 °C, rozpouštění probíhá přibližně 45 minut. Mezitím se připraví roztok alginátu sodného. Alginát sodný se rozpustí v Dulbeccově fyziologickém roztoku o hodnotě pH od 7 do 7,3 a teplotě 37 °C. Před i po přidání alginátu ve fyziologickém roztoku do roztoku izolátu sójového proteinu musí proběhnout ultrazvukové ošetření. [28]

##### **Příprava hydrogelových filmů**

Roztok byl převeden do Petriho misky o průměru 8 cm. V této misce byl ponechán 30 minut při 37 °C. Poté se k vytvořené hydrogelové fólii přidá 0,1 M roztok chloridu vápenatého. Tento roztok se přidává z důvodu proběhnutí želatinace. Ta probíhá asi 15 minut a poté se filmy promývají ultračistou vodou. [28]

## Výroba mikrokapslí

Výroba mikrokapslí probíhá pneumatickým vytlačováním. Hydrogely jsou přeneseny do vytlačovací patrony a připojeny k dávkovači, který umožňuje vysokou přesnost při dávkování tekutiny. Mikrokapsle jsou tvořeny z různých tlaků vzduchu, většinou při hodnotě tlaku 220 000 Pa a 280 000 Pa, shromažďují se v kádince, ve které je obsažen 0,1 M roztok chloridu vápenatého. V tomto roztoku se udržuje po dobu 10 minut, aby došlo k želatinaci. Po želatinaci jsou mikrokapsle vytaženy a několikrát promyty za účelem odstranění roztoku chloridu vápenatého. [28]

### 4.2.2 Fyzikální a chemické vlastnosti filmů a mikrokapslí

#### Příjem vody

Schopnost hydrogelových filmů a mikrokapslí přijímat vodu byla zkoumána s využitím dvou různých médií. Prvním médiem bylo Dulbeccovo modifikované médium, druhým médiem bylo Hanksův vyvážený solný roztok. Do těchto médií byly filmy a kapsle namočené na 3 dny při teplotě 37 °C. Během těchto 3 dnů byly nabotnalé vzorky z médií odstraněny v různých časových bodech. Po promytí ultračistou vodou a jejím odstranění byly vzorky zváženy. Jejich procentuální schopnost absorbovat vodu lze vypočítat dle vztahu (1), kde  $W_w$  a  $W_d$  jsou hmotnosti nabotnalých vzorků a vysušených vzorků: [28]

$$(\%) = \frac{W_w - W_d}{W_w} \cdot 100 \quad (1)$$

#### Ztráta hmotnosti

Stanovení ztráty hmotnosti se zkoumá podobně jako schopnost příjmu vody hydrogelovým filmem nebo mikrokapslí. Vzorky se na dobu 21 dní ponoří do výše zmíněných médií. Tento proces probíhá za teploty 37 °C. Po této době se vzorky vysuší, zváží a jejich hmotnost se srovná s původní hmotností. Procentuální ztráta hmotnosti se vypočítá dle vztahu (2), kde  $W_i$  je počáteční a  $W_d$  je hmotnost po vysušení: [28]

$$(\%) = \frac{W_i - W_d}{W_i} \cdot 100 \quad (2)$$

### 4.3 Alginátové otiskovací hmoty

Tyto otiskovací hmoty jsou z historického hlediska druhým materiálem, který se využívá v zubním lékařství. Alginátové hmoty nazýváme chemoplastickými, protože pokud vytvoří gel, již jej nezmění na sol. Z tohoto důvodu je označujeme jako ireverzibilní hydrokoloidy. Využívají se především k hlavním, pomocným a studijním otiskům. Hlavní využití nalézají ve snímatelné protetice. Významně se využívají také v ortodoncii, ale také při výrobě provizorních, fixních a snímatelných protéz. [25]

#### 4.3.1 Složení otiskovacích hmot

Při výrobě alginátových otiskovacích hmot vycházíme ze sodné, draselné nebo trietanolaminové soli kyseliny algové. Tato kyselina je polymerní sloučenina, kterou získáváme z buněčných stěn mořských řas. Řasy mohou být červené nebo hnědé. Sama kyselina se ve vodě nerozpouští, ale její soli (algináty) ano. K výrobě se využívá bílý prášek zvaný algin. Prášek se v této výrobě začal využívat až ve 40. letech 20. století. Tuhnutí hmot začíná po přidání vápenatých solí do vodného roztoku alginátu sodného. Po přidání zmíněných solí přejde vodný roztok alginátu v nerozpustný gel alginátu sodnovápenatého. Proces tuhnutí je velmi rychlý, proto se někdy kvůli zpomalení této reakce přidává do roztoku fosforečnan sodný. Dle množství přidaného fosforečnanu sodného rozlišujeme 2 typy otiskovacích hmot. I. typem jsou rychle tuhnoucí (menší množství zpomalovače) a II. typem jsou hmoty normálně tuhnoucí. [25]

Alginátové hmoty se vyrábí ve formě prášku. Před použitím se prášek mísí s vodou, čímž vznikne alginátová hmota. Množství vody potřebné k vytvoření hmoty určuje výrobce. Prášek může být různě ochucován a parfémován. Někteří výrobci přidávají k prášku barviva, která způsobují změnu barvy otiskovací hmoty během použití. To značí, že proběhla reakce potřebná k tuhnutí. [25]

#### 4.3.2 Vlastnosti alginátových hmot

Ztuhlé hmoty jsou mírně pružné. Pružnost je ovlivněna trvalou deformací. Míra pružnosti je také ovlivněna množstvím vody, kterou používáme při přípravě hmot. Vyšší obsah vody způsobí, že vznikne měkčí hmota. [25] Výhodou u této otiskovací hmoty je dobrá biologická tolerance, snadná příprava a jejich následné použití, rychlé tuhnutí a v neposlední řadě jejich nízká cena. [26]

Problémem u ztuhlých otiskovacích hmot je jejich objemová nestálost. Jelikož jsou tyto materiály hydrokoloidní, vypařuje se z nich na vzduchu voda, čímž se jejich objem zmenšuje. Vypařování lze pouze zmírnit, a to uskladněním otiskovacích hmot v uzavřené nádobě s vlhkou řídkou obvazovou tkaninou (mul) nebo ve vzduchotěsných obalech. [25] Nevýhodou při zpracování těchto hmot je jejich horší rozměrová stabilita, menší mechanická odolnost a také náchylnost k deformacím, jež jsou u těchto hmot nevratné. V případě odlitku může být horší kvalita jeho povrchu. [26]

Alginátových hmot se na trhu nachází několik druhů. Otiskovací hmota na obrázku 8 se snadno míchá, její doba použitelnosti je až 5 let a má vysokou pevnost a pružnost.



Obr. 8: Alginátová otiskovací hmota [29]

## 5 KOLAGEN A ŽELATINY

V současné je známo 27 typů kolagenu. Je významnou složkou cévních stěn, bazálních membrán, rohovek a dalších orgánů. Jeho patologické a degradační formy způsobují nemoci pojivových tkání. Tyto nemoci nazýváme kolagenové choroby. Kolagen zajišťuje správnou funkci pojivových tkání. Vytváří bílé vláknité útvary, které jsou neprůhledné. Tyto útvary jsou obaleny proteoglykany a jinými bílkoviny a vlákna jsou příčně pruho-  
vaná. [14]

Želatiny jsou dostupné suroviny s nízkou cenou, a proto se hojně využívají v mnoha aplikacích. Vynikají vysokou biokompatibilitou, biodegradabilitou a jsou také netoxické. Z želatin se vyrábí jedlé fólie a používají se také jako nosiče bioaktivních složek. [15]

### 5.1 Využití kolagenu v lékařství

Díky své vláknité podstatě, stabilitě v tahu a možnostem rozkladu enzymy lidského těla nalézají kolageny využití v medicíně. V těchto aplikacích je ale vyžadována vysoká čistota kolagenu. Proto je po izolaci z kůží a šlach zbaven veškerých nekolagenních složek. Čištění kolagenu je uskutečňováno enzymovou degradací nekolagenních složek. Koncovým produktem tohoto čištění jsou tyčinkovité útvary, což jsou molekuly tropokolagenu. Kolagen využívaný v medicínských aplikacích je typu I a pochází z hovězích kůží. Nachází využití ve formě roztoku, gelu, prášku, vláken, filmů a dalších podobách. Kolagen pro lékařské aplikace musí být biokompatibilní. [30]

#### 5.1.1 Roztok kolagenu a kolagen v podobě gelu

Tento roztok se získává rozložením nerozpustného vlákna kolagenu působením enzymu pepsinu ve vodném prostředí. Při tom dochází ke štěpení telopeptidů, což jsou zesíťované části kolagenu. Rozpustnost je ovlivněna podmínkami prostředí, ve kterém rozpouštění probíhá, a to pH, teplotou a molekulovou hmotností. Roztoky kolagenu se v medicíně využívají například jako nosiče léčiv nebo při injekční úpravě kosmetických nedostatků. [30]

Gely vznikají úpravou pH roztoků nad nebo pod isoelektrický bod kolagenu. V této formě se kolagen využívá jako náhrada sklivce. [30]

#### 5.1.2 Kolagenová vlákna

Vlákna se připravují extruzními (vytlačovacími) metodami. Kolagen se vytlačuje z předem připraveného kolagenního roztoku. Vytlačuje se do koacervační lázně, ve které je obsažen

roztok soli nebo vodný roztok, jehož hodnota pH je rovna isoelektrickému bodu kolagenu. Vlákna mají velkou pevnost, a proto se využívají například na cévní náhrady, materiál k šití. [30]

### **5.1.3 Další možnosti aplikací kolagenu v medicíně**

Kolagen se dále v různých formách aplikuje v medicínských prostředcích. Využívá se k tomu například ve formě fólií, jež se získávají štípáním kůží a využívají se při výrobě netkaných textilií pro krytí ran. Dále se mohou medicínské aplikace vyrábět z kolagenních membrán. [30]

Kolagen se využívá k výrobě náhrad rohovky, kontaktních čoček, umělých ledvin, krytí ran, náhrad kostních chrupavek, lékařských tamponů, laparotomických vycpávek a dalších aplikací. Využívá se například v neurochirurgii, ortopedii, chirurgii, urologii, dermatologii, zubním lékařství a gynekologii. [30]

## **5.2 Vybrané kolagenové produkty**

Kolagen se využívá ve farmaceutickém průmyslu na výrobu kolagenových tablet nebo kolagenových injekcí. [31]

### **Priessnitz kloubní výživa**

Produkt na obrázku 9 obsahuje glukosamin, vitaminy C, K a D, kadidlovník pilovitý (strom z čeledě březulovitých) a také kolagenový komplex, který se skládá ze dvou typů kolagenu a to kolagen I a kolagen II. Obsažený kadidlovník pilovitý podporuje hybnost a pružnost kloubů, vitaminy C, K a D zase vedou k tvorbě kolagenu pro správnou funkci chrupavek a také udržení přirozeného stavu kostí. Tento produkt vyrábí firma Simply You Pharmaceuticals a.s. [32]



Obr. 9: Kloubní výživa Priessnitz [32]

### Kolagenová maska

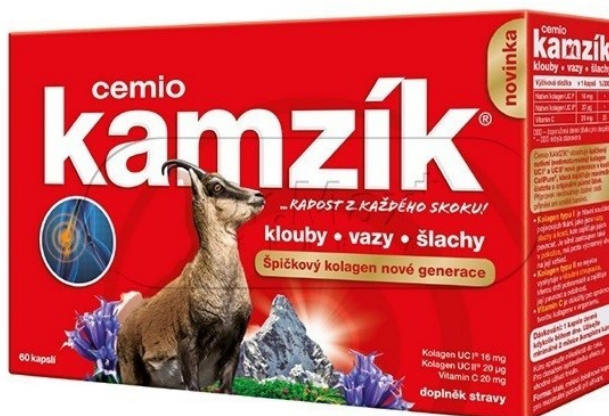
Obsažený kolagen v této masce zpevňuje pokožku a zvyšuje její elasticitu, pružnost a také redukuje vrásky. Pokožka je po aplikaci této masky jemná a měkká. Produkt na obrázku 10 obsahuje výtažky ze šruchy zelené (*Portulaca Oleracea*), která podporuje syntézu kyseliny hyaluronové. V masce jsou rovněž obsaženy aktivní látky, jež jsou dokonale absorbovány a pronikají do hlubších vrstev pokožky. [33]



Obr. 10: Kolagenová maska [33]

### CEMIO Kamzík

Produkt znázorněný na obrázku 11 obsahuje jak kolagen typu I, tak kolagen typu II. kromě těchto dvou složek je obohacen také o vitamin C. Cemio Kamzík je vyráběn ve formě želatinových tablet, což umožňuje snadnější polykání. Výrobek je vhodný jak pro diabetiky, tak pro osoby alergické na laktózu a lepek, protože neobsahuje cukr, laktózu ani lepek. [34]



Obr. 11: Cemio Kamzík [34]

### Proenzi 3 plus

Tento doplněk stravy obsahuje glukosamin sulfát a chondroitin sulfát, jež jsou stavební složkou kloubní chrupavky a dalších pojivových tkání. Tyto dvě látky podporují chrupavku v odolnosti proti tlaku. Dále tento výrobek vyobrazený na obrázku 12 obsahuje Unique MSM a také ExPur complex, který se skládá z kolagenu typu II a vitamínu C. Při užívání působí v kolenních, kyčelních kloubech a kloubech ruky. [35]



Obr. 12: Proenzi 3 plus [35]



### GS Condro Diamant

Produkt na obrázku 13 je složen z glukosamin sulfátu a komplexu Fortescin. Komplex Fortescin je složen z aescinu, který přispívá ke správnému obohacování kloubního pouzdra, šlach a vazů krví, a vitamínu C, který podporuje správnou tvorbu pevné kolagenní sítě chrupavek a menisků. [36]



Obr. 13: GS Condro diamant [36]

## 5.3 Využití želatin ve farmacii

Ve farmacii se využívá želatina k výrobě želatinových kapslí pro obalení práškových léčiv a také jako pojivo při výrobě tablet. Můžeme ji také využít k zastavení vnitřního krvácení nebo k tvrzení obvazů na ranách [37]. Z želatin se vyrábí tobolky, perly, čípky, tablety, pastilky a můžeme je také využít jako nosiče léčivé látky. [38]

### 5.3.1 Želatinové tobolky

V tobolce se želatina nachází spolu s glycerolem nebo sorbitolem, vodou a barvivou ve stěně. Každá složka stěny tobolky má svou funkci. Voda je zde jako rozpouštědlo, glycerol nebo sorbitol působí jako změkčovadla. Tobolka musí být rozpustná ve šťávách trávicího systému, aby bylo umožněno uvolnění léčivé látky. Želatinové tobolky jsou buď měkké, tvrdé, enterosolventní (rozpouštějící se ve střevě) a s řízeným uvolňováním. [38]

#### Tvrdé tobolky

Skládají se ze dvou válcovitých částí, které do sebe lze zasunout. Léčivo uvnitř tobolky je buď v práškové formě, nebo ve formě granulátu. [38]

**Měkké tobolky**

Tyto tobolky jsou buď kulovité, nebo podlouhlé a skládají se ze dvou částí. Léčivá složka v nich obsažená je v kapalné formě. Na rozdíl od tvrdých tobolek může být léčivá látka obsažena i ve stěně tobolky. [38]

**Enterosolventní tobolky**

Tento typ tobolek se připravuje z tvrdých nebo měkkých tobolek a to obalením tobolky filmem, který odolává žaludečním šťávám. Je to proto, že takto připravené tobolky slouží k uvolnění účinné látky až v tenkém střevě. [38]

**Použití želatiny v tabletách**

V tabletách se želatina využívá jako zvlhčovač, pojivo a také látka, která zajistí rozpad tablety. Při této výrobě se používají želatinové roztoky. [38]

## 6 KYSELINA HYALURONOVÁ A JEJÍ APLIKACE

HA je schopna vázat vodu a tím chrání klouby a svaly v těle. Vyskytuje se v pojivových tkáních, epitelu, kůži nebo očním sklivci. HA se využívá při výrobě přípravků pro péči o kůži, jako výplňový materiál, ve tkáňovém inženýrství, při hojení ran nebo při transportu léčiv. Pro tyto aplikace se HA poprvé izolovala z hovězího sklivce. Následně byly nalezeny jiné zdroje HA, a to kohoutí hřebínek, lidská pupeční šňůra, synoviální tekutina, lidská moč a také plazma. [15, 42]

### 6.1 Hydrogely na bázi kyseliny hyaluronové

Hydrogely na bázi HA jsou polymerní sítě obsahující velké množství vody. Tyto hydrogely jsou vysoce pružné. Tvoří nabobtnalé trojrozměrné prostředí, které je velmi podobné nativní tkáni. To umožňuje zapouzdření buněk a zprostředkování buněčné aktivity za fyziologických podmínek. Toto podporuje migraci buněk, proliferaci a diferenciaci. Díky těmto vlastnostem se využívají pro aplikace v tkáňovém inženýrství. Jelikož jsou měkké, porézní a elastické, využívají se pro nervové tkáně, a to speciálně pro regeneraci mozku a míchy. [39]

#### 6.1.1 Stavba hydrogelů na bázi kyseliny hyaluronové

Návrh dobrého hydrogelového lešení je důležitým krokem, protože jeho vlastnosti, jako jsou mechanické vlastnosti nebo degradace, souvisí se strukturou hydrogelu. Pro tvorbu hydrogelů je HA získávána různými technikami. Při těchto technikách se používají různá síťovadla. Síťovadla způsobují, že molekula HA je lineární. Je to stabilní porézní struktura s velkým obsahem vody. HA hydrogely jsou kompatibilní s tkáněmi a buňkami. Poskytují prostředí pro přežití, růst a diferenciaci buněk. Díky fyzikálním blokům z částic a také chemickým integracím biologických molekul HA hydrogely tvoří sekundární konstrukce. Modifikované HA hydrogely poskytují prostředí, které je velmi podobné svými fyzikálně chemickými vlastnostmi extracelulárnímu matrixu. [39]

#### 6.1.2 Modifikace HA hydrogelů pro regeneraci nervové soustavy

Při zranění nebo nemoci centrální nervové soustavy dochází k patologickým následkům. Regenerace nervové soustavy u dospělého člověka je proto velmi obtížná. Neurony, které byly poškozeny nelze nijak nahradit. Proliferaci (bujení) a diferenciaci (rozlišení) nervových buněk v místě poškození lze podpořit vylepšením prostředí, ve kterém se nachází.

Prostředí vhodné pro proliferaci a diferenciaci vytvoří ve tkáňovém inženýrství hojně využívaná HA. Ta do prostředí dodává buňkám užitečné látky po dobu potřebnou k jejich proliferaci a diferenciaci.

Nervové buňky produkují neurotrofní a růstové faktory, což jsou velké proteinové molekuly. Tyto faktory umožňují růst buněk, jejich přežití a dělení, stejně jako růst neuritů a regeneraci. Z důvodu velikosti těchto molekul slouží k jejich přenosu právě hydrogely na bázi HA. [39]

## 6.2 Hyiodine v léčbě chronických ran

Hyiodine je přípravek využíváný při léčbě chronických ran. Jeho základní složkou je kyselina hyaluronová, která je schopna regenerace živých tkání. HA na sebe váže velké množství tekutin, což je důležité při hojení ran. Proces hojení podporuje vázání tekutin, růstových a výživových faktorů na HA. Důležitou složkou tohoto přípravku je také jódový komplex, který umožňuje použít tento přípravek při hojení infikovaných ran. Množství jódu v tomto produktu nezpůsobuje alergickou reakci. Produkt je vhodný pro léčbu diabetických vředů, ran po operacích, bércových vředů, proleženin nebo akutních ran. [40]



Obr. 14: Hyiodine – přípravek pro léčbu chronických ran [40]

## 7 KERATIN A JEHO APLIKACE

Keratin se využívá ve tkáňovém inženýrství, kde se pro výrobu různých aplikací kombinuje s jinými PP. Kombinuje se například s chitosanem a želatinou.

### 7.1 Uměle vytvořené tkáně

Uměle vytvořené tkáně se nazývají scaffoldy (česky buněčné lešení). Tato tkáň je konstruována tak, aby vyhovovala potřebám pacienta a je vyrobena z kombinace keratinu a chitosanu, nebo z kombinace keratinu a želatiny. Hrají klíčovou roli při rekonstrukci živých tkání, zlepšují buněčné vazby, proliferaci a organizovaný vývoj nativních struktur. Ideální buněčné lešení musí mít dobré mechanické vlastnosti, aby nedošlo k jeho poškození mechanickým působením v místě aplikace. Dále také musí být biodegradabilní, protože vytváří novou extracelulární (mimobuněčnou) matici. Keratiny využívané v těchto aplikacích jsou schopny vytvářet struktury, které regulují buněčné rozpoznávání a jejich chování. Díky těmto vlastnostem se využívají při výrobě keratinových biomateriálů, které slouží při hojení ran nebo cílení léčiv. Jak již bylo zmíněno výše, keratin se pro tyto aplikace kombinuje s jinými PP. Používají se jak proteiny, tak polysacharidy. Z polysacharidů je to například chitin, HA, celulóza a dextran, z proteinů kolagen, želatina, fibrin a albumin. Lešení z kombinace keratinu s chitosanem se využívá v lékařství při hojení ran, jako systém pro cílení léčiv nebo ve tkáňovém inženýrství. Takovéto lešení nazýváme kompozitní a mají dobré nejen biologické vlastnosti, ale také fyzikální vlastnosti. [41]

#### 7.1.1 Metody výroby uměle vytvořených tkání

Pro výrobu umělých tkání na bázi keratinu se používá močovina, 2-merkaptóetanol, dodecylsulfát sodný (SDS), kyselina octová, chitosan a želatina. Nejprve se získává redukováný keratin ze surového rohu. Roh je zpracován na moučku, která je poté promývána, vysušena a odtučněna. Takto upravená moučka se smíchá s močovinou a 2-merkaptóetanolem v baňce s kulatým dnem a tato směs se protřepává po dobu 12 hodin při teplotě 60 °C. Po této době se ze směsi extrahuje keratin. Z takto extrahovaného keratinu můžeme připravit kompozitní lešení buď v kombinaci s chitosanem nebo želatinou. [41]

### **Keratin-chitosanové kompozitní lešení**

Chitosan se míchá v kyselině octové při pokojové teplotě do získání homogenního roztoku. Tento roztok se poté smíchá s roztokem redukováného keratinu. Ze směsi roztoků se poté odstraní plyny, směs se nalije do Petriho misek a zmrazí se na  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , aby došlo k lyofilizaci za vzniku lešení. Takto získané lešení se promývá fyziologickým roztokem, kterým může být fosfátový pufr (PBS), aby se odstranily zbytky močoviny, 2-merkaptoetanolu a SDS. [41]

### **Keratin-želatinové kompozitní lešení**

Želatina se míchá v teplé vodě po dobu 30 minut, po uplynutí této doby získáme homogenní roztok. Tento roztok se smíchá s roztokem redukováného keratinu a poté se ze směsi roztoků odstraní plyny. Poté se směs nalije do Petriho misek, ve kterých se směs zmrazí na  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , dojde k lyofilizaci a vzniku lešení. Aby se odstranily zbytky močoviny, 2-merkaptoetanolu a SDS, promývá se takto vzniklé lešení fyziologickým roztokem PBS. [41]

## **7.2 Keratin-chitosanové kompozitní filmy**

Keratin je bohatý na cysteinové zbytky, které jsou oxidovány za vzniku mezimolekulární disulfidové vazby, což vede k mechanicky silné trojrozměrné síti keratinových vláken. Keratinové filmy se připravují odléváním keratinového roztoku. Filmy připravené pouze z keratinu jsou křehké, proto se do roztoku keratinu přidává glycerol, aby vylepšil vlastnosti filmu. Po přidání glycerolu jsou filmy průhledné, pevné a biologicky odbouratelné. [42]

### **7.2.1 Metody výroby kompozitních filmů**

K výrobě kompozitních filmů se používá močovina, 2-merkaptoethanol, SDS, kyselina octová, bacto-trypton, kvasnicový extrakt, bacto-agar, chitosan, hovězí fibrin, LB médium, které se připravuje rozpuštěním bacto-tryptonu ve směsi kvasnicového extraktu a roztoku chloridu sodného a jehož pH je upravováno hydroxidem sodným. Dále se používají LB destičky, které se připravují přidáváním bacto-agaru do LB média, a myší fibroblasty, minimální médium a fetální (plodové) hovězí sérum. Minimální médium se skládá ze solí a glukózy. [42]

**Příprava keratinového roztoku**

Vlna je namočena do vodného roztoku, který obsahuje močovinu, SDS a 2-merkaptoetanol. Tato směs se protřepává po dobu 16 hodin při teplotě 50 °C a poté se filtruje. Filtrát je poté dialyzován destilovanou vodou. Takto získaný keratinový roztok se před použitím skladuje při teplotě 41 °C. [42]

**Příprava keratin-chitosanového kompozitního filmu**

Chitosan se míchá s kyselinou octovou za pokojové teploty do vzniku homogenního roztoku. Do keratinového roztoku se přidává ledová kyselina octová, čímž se získá roztok, který se mísí s roztokem chitosanu. Tento roztok se odlévá do polypropylenové formy a suší se při teplotě 50 °C. Tloušťka takto získaného filmu se pohybuje od 0,01 mm do 0,02 mm. [42]

## ZÁVĚR

Cílem této práce bylo podat ucelený přehled o nejčastěji používaných přírodních polyme-  
rech v lékařství a farmacii. Po studiu materiálů zabývajících se tímto odvětvím bylo zjiště-  
no, že tyto polymery jsou hojně využívány díky svým vlastnostem, z nichž můžeme jme-  
novat biokompatibilitu a biodegradabilitu. Velkou výhodou je také jejich velká podobnost  
s přírodní tkání. Naopak nevýhodou PP je na rozdíl od syntetických polymerů těžší zpra-  
covatelnost a těžší dostupnost, která je dána různorodostí materiálu.

Často používaným PP ve výše zmíněných odvětvích je polysacharid chitosan, který získá-  
váme z hub. Využívá se ve farmacii k transportu léčiv, pro výrobu doplňků stravy využí-  
vané na redukci váhy a také snížení hladiny cholesterolu. Nalézá uplatnění rovněž  
v biomedicínských aplikacích, kde se používá ve směsích při nahrazování kůže, obnově  
kosti nebo na výrobu kontaktních čoček.

Mnohdy se v medicíně využívá také polysacharid alginát. Je to látka, ze které se vyrábí  
otiskovací hmoty a ty se využívají při získávání otisků ve stomatologii a ortodoncii. Algi-  
nát se ale využívá i při enkapsulaci léčiv a výrobě filmů k hojení ran, při dávkování léků a  
transplantacích. Existují rovněž hydrogely na bázi tohoto polysacharidu, který se ale pro  
tuto aplikaci kombinuje se sójovým proteinem.

Často využívanými přírodními polymery jsou kolagen a z něj získávané želatiny. Kolagen  
je látka, která nalézá uplatnění v mnoha aplikacích. Využíváme jej při výrobě netkaných  
textilií pro krytí ran, jako náhradu rohovky a kostních chrupavek, nebo na výrobu kolage-  
nových tablet a kolagenových injekcí. Na trhu existuje několik typů kolagenových doplňků  
stravy. Jedná se především o produkty, které podporují kloubní výživu nebo zvyšují elasti-  
citu kůže apod. Z kolagenu se hydrolýzou získávají želatiny, jež nachází uplatnění při vý-  
robě tobolek, kde tvoří obal aktivní nebo léčivé látky.

Dále se ve zmíněných odvětvích hojně využívá kyselina hyaluronová, z níž se vyrábí hyd-  
rogely, jenž zajišťují regeneraci poškozených tkání, a také produkty, díky nimž můžeme  
léčit chronické rány. Proces hojení zajišťuje to, že kyselina hyaluronová je schopna na sebe  
vázat tekutiny, což je významným faktorem při hojení ran.

V této bakalářské práci byly také uvedeny uměle vytvořené tkáně a filmy na bázi keratinu.  
Ten se pro výrobu těchto aplikací kombinuje z želatinou a chitosanem. Metody výroby  
těchto aplikací jsou téměř identické, využívají se při hojení ran nebo fungují jako náhrada  
poškozených tkání.



Závěrem lze říct, že výše zmíněné přírodní polymery jsou výborným prvkem pro léčbu ran, náhradu poškozených tkání a také vhodné pro výrobu potravinových doplňků a jiných aplikací.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] STOKLASA, Karel. *Makromolekulární chemie I.* [online]. 1. vydání. Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, 2005 [cit. 2017-04-01]. Dostupné z: [https://nanoed.tul.cz/pluginfile.php/939/mod\\_resource/content/2/Skripta\\_MMCH\\_I.pdf](https://nanoed.tul.cz/pluginfile.php/939/mod_resource/content/2/Skripta_MMCH_I.pdf)
- [2] ŠKUTEK, Bohumil. *Vliv použité technologie na vlastnosti gumárenských směsí* [online]. Zlín, 2012 [cit. 2017-04-01]. Dostupné z: [http://digilib.k.utb.cz/bitstream/handle/10563/23408/%C5%A1kutek\\_2012\\_bp.pdf?sequence=1](http://digilib.k.utb.cz/bitstream/handle/10563/23408/%C5%A1kutek_2012_bp.pdf?sequence=1). Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně.
- [3] DUCHÁČEK, Vratislav. *Polymery - výroba, vlastnosti, zpracování, použití* [online]. 2. vydání. Praha: VŠCHT Praha, 2006 [cit. 2017-04-01]. ISBN 80-7080-617-6. Dostupné z: [http://147.33.74.135/knihy/uid\\_isbn-80-7080-617-6/pages-img/001.html](http://147.33.74.135/knihy/uid_isbn-80-7080-617-6/pages-img/001.html)
- [4] PROKOPOVÁ, Irena. *Makromolekulární chemie* [online]. 2. vydání. Praha: VŠCHT Praha, 2007 [cit. 2017-04-01]. ISBN 978-80-7080-662-3. Dostupné z: [http://147.33.74.135/knihy/uid\\_isbn-978-80-7080-662-3/pdf/172.pdf](http://147.33.74.135/knihy/uid_isbn-978-80-7080-662-3/pdf/172.pdf)
- [5] Materiály a vlastnosti. *Koral* [online]. Tišnov: Koral, 2004 [cit. 2017-04-01]. Dostupné z: <http://www.koral.biz/materialy-a-vlastnosti.htm>
- [6] *Biochemie - přednášky: Polysacharidy* [online]. Brno: Mendelova univerzita v Brně, b.r. [cit. 2017-04-01]. Dostupné z: [http://web2.mendelu.cz/af\\_291\\_projekty2/vseo/print.php?page=1662&typ=html](http://web2.mendelu.cz/af_291_projekty2/vseo/print.php?page=1662&typ=html)
- [7] *Celulóza* [online]. Ústní nad Labem, b.r. [cit. 2017-04-01]. Dostupné z: <http://chemistry.ujep.cz/userfiles/files/Celuloza.pdf>. Univerzita J. E. Purkyně.
- [8] *ELUC: Chemické složení papíru* [online]. Olomouc, b.r. [cit. 2017-05-05]. Dostupné z: <https://eluc.kr-olomoucky.cz/verejne/lekce/2540>
- [9] *Swicofil: Chitosan* [online]. In: . b.r. [cit. 2017-05-09]. Dostupné z: <http://www.swicofil.com/products/055chitosan.html>
- [10] *IRO Group Inc.: Alginát sodný* [online]. In: . b.r. [cit. 2017-05-09]. Dostupné z: <http://cz.iroidustry.com/alginate/alginate-salt/sodium-alginate.html>

- [11] SEDLÁČKOVÁ, Michaela. *Dermální výplně na bázi kyseliny hyaluronové*. Zlín, 2013. Bakalářská práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně.
- [12] *Solutio - informační server pro lékárny: Kyselina hyaluronová* [online]. In: . b.r. [cit. 2017-05-09]. Dostupné z: <http://www.medon-solutio.cz/online2012/index.php?linkID=txt19&lang=1>
- [13] ŠÍPAL, Zdeněk, Pavel ANZENBACHER, Pavel PEČ, Jiří POSPÍŠIL a Ivan RŮŽIČKA. *Biochemie* [online]. 1. vydání. Praha: Státní pedagogické nakladatelství, 1992 [cit. 2017-04-01]. ISBN 80-04-21736-2. Dostupné z: <http://biochemie.upol.cz/doc/skripta/bch/biochemie.pdf>
- [14] HODÁKOVÁ, Jarmila. *Vliv nativního a oxidativně modifikovaného kolagenu na funkční vlastnosti profesionálních fagocytů* [online]. Brno, 2007 [cit. 2017-04-01]. Dostupné z: [https://is.muni.cz/th/77759/prif\\_m/Jarmila\\_Hodakova.pdf](https://is.muni.cz/th/77759/prif_m/Jarmila_Hodakova.pdf). Diplomová práce. Masarykova univerzita v Brně.
- [15] ETXABIDE, Alaitz a Jone URANGA. Development of active gelatin films by means of valorisation of food processing waste: A review. *Food Hydrocolloids*. 2016, (68), 192–198.
- [16] CAI, Luyun, Jianhui FENG a Joe REGENSTEIN. Confectionery gels: Effects of low calorie sweeteners on the rheological properties and microstructure of fish gelatin. *Food Hydrocolloids*. 2017, (67), 157–165.
- [17] BARATI, Danial, Safaa KADER a Seyedsina MOEINZADEH. Synthesis and Characterization of Photo-Cross-Linkable Keratin Hydrogels for Stem Cell Encapsulation. *Biomacromolecules*. 2017, (18), 398–412.
- [18] *The Role of Chemistry in History: Keratin* [online]. In: . b.r. [cit. 2017-05-09]. Dostupné z: <http://itech.dickinson.edu/chemistry/?cat=69>
- [19] HNÁTKOVÁ, Eva. *Využití biologicky rozložitelných polymerů pro konstrukční prvky v oblasti medicíny*. Zlín, 2010. Bakalářská práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně.
- [20] NEČASOVÁ, Veronika. *Bioresorbovatelné polymery pro zdravotnické aplikace*. Zlín, 2013. Bakalářská práce.

- [21] PARKÁN, Martin. *Syntetické polymery pro využití v biomedicíálních aplikacích - využití při léčbě chronických ran*. Zlín, 2011. Bakalářská práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně.
- [22] VAVŘÍKOVÁ, Eva a Jarmila VINŠOVÁ. *Chemické listy: Chitosan a jeho farmaceutické aplikace*. 1. vydání. Hradec Králové: Farmaceutická fakulta UK, 2008.
- [23] HEIMOVÁ, Darina. *Studium komplexů chitosanu s ionickým tenzidem*. Zlín, 2015. Diplomová práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně.
- [24] BILBAO-SAINZ, Cristina, Bor-Sen CHIOU, Tina WILLIAMS a Delilah WOOD. Vitamin D-fortified chitosan films from mushroom waste. *Carbohydrate Polymers*. 2017, (167), 97–104.
- [25] VOŠZ a SZŠ Hradec Králové: Protetická technologie. : *Alginátové otiskovací hmoty* [online]. Hradec Králové: VOŠZ a SZŠ Hradec Králové, b.r. [cit. 2017-04-01]. Dostupné z: <http://ptc.zshk.cz/vyuka/alginatove.aspx>
- [26] BRADNA, Pavel. *Otiskovací hmoty* [online]. In: . Praha: Ústav lékařské biochemie 1. LF UK a Výzkumný ústav stomatologický v Praze, b.r. [cit. 2017-04-01]. Dostupné z: [http://che1.lf1.cuni.cz/html/Otiskovaci\\_hmoty.pdf](http://che1.lf1.cuni.cz/html/Otiskovaci_hmoty.pdf)
- [27] VRTNÁ, Monika. *Enkapsulace mléčných bakterií* [online]. Brno, 2014 [cit. 2017-04-01]. Dostupné z: [https://dspace.vutbr.cz/bitstream/handle/11012/31385/BP\\_Vrtna.pdf?sequence=1](https://dspace.vutbr.cz/bitstream/handle/11012/31385/BP_Vrtna.pdf?sequence=1). Bakalářská práce. VUT v Brně.
- [28] TANSAZ, Samira, Ann-Katrin DURMANN, Reiner DETSCH a Aldo BOCCACCINI. Hydrogel films and microcapsules based on soy protein isolate combined with alginate. *Journal of applied polymer science*. 2017, (4).
- [29] *Bome s. r. o.: Cavex Cream alginate* [online]. In: . b.r. [cit. 2017-05-05]. Dostupné z: <http://www.bome.cz/eshop-cavex-cream-alginate-53-912>
- [30] MOKREJŠ, Pavel a Ferdinand LANGMAIER. *Aplikace přírodních polymerů*. 1. vydání. Zlín: Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, 2008. ISBN 978-80-7318-674-6.
- [31] *Kolageny* [online]. b.r. [cit. 2017-04-01]. Dostupné z: <https://www.kolageny.cz/co-je-kolagen>

- [32] *Dr. Max: Priessnitz Kloubní výživa* [online]. b.r. [cit. 2017-05-05]. Dostupné z: <https://www.drmax.cz/priessnitz-kloubni-vyz-forte-kolageny>
- [33] *Dr. Max: Kolagenová maska* [online]. b.r. [cit. 2017-05-05]. Dostupné z: <https://www.drmax.cz/maska-kolagenova-23ml>
- [34] *Dr. Max: Cemio Kamzík* [online]. b.r. [cit. 2017-05-05]. Dostupné z: <https://www.drmax.cz/cemio-kamzik-cps-162>
- [35] *Dr. Max: Proenzi 3 plus* [online]. b.r. [cit. 2017-05-05]. Dostupné z: <https://www.drmax.cz/proenzi-3-120tbl-2016-dr-max-cze>
- [36] *Dr. Max: GS Condro Diamant* [online]. b.r. [cit. 2017-05-05]. Dostupné z: <https://www.drmax.cz/gs-condro-diamant-tbl-323>
- [37] MLÁDEK, Milan. *Zpracování odpadů kožedělného průmyslu*. 1. vydání. Praha: Nakladatelství technické literatury, 1971.
- [38] HRDOVÁ, Lenka. *Želatina – vlastnosti, metody charakterizace a její použití v potravinářském a farmaceutickém průmyslu* [online]. Zlín, 2008 [cit. 2017-05-09]. Dostupné z: [https://digilib.k.utb.cz/bitstream/handle/10563/7731/hrdov%C3%A1\\_2008\\_bp.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://digilib.k.utb.cz/bitstream/handle/10563/7731/hrdov%C3%A1_2008_bp.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Bakalářská práce. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně.
- [39] COLLINS, Maurice. *Hyaluronic acid for biomedical and pharmaceutical applications*. Shropshire, United Kingdom: Smithers Rapra, 2014. ISBN 978-1909030770.
- [40] *Hyiodine* [online]. b.r. [cit. 2017-05-10]. Dostupné z: <https://www.hyiodine.cz/>
- [41] KUMAR, Ramadhar a Prachi KAKKAR. Preparation and comparative characterization of keratin-chitosan and keratin-gelatin composite scaffolds for tissue engineering applications. *Materials Science and Engineering C*. 2012, (32), 975–982.
- [42] TANABE, Toshizumi a Naoya OKITSU. Preparation and characterization of keratin-chitosan composite film. *Biomaterials*. 2002, (23), 817–825.

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

PP	Přírodní polymery
HA	Kyselina hyaluronová
ROS	Reaktivní formy kyslíku
PBS	Fosfátový pufr
SDS	Dodecylsulfát sodný

**SEZNAM OBRÁZKŮ**

Obr. 1: Strukturní vzorec škrobu [6].....	14
Obr. 2: Strukturní vzorec celulózy [8].....	14
Obr. 3: Strukturní vzorec chitosanu [9].....	15
Obr. 4: Strukturní vzorec alginátu [10].....	15
Obr. 5: Strukturní vzorec kyseliny hyaluronové [12].....	15
Obr. 6: a, b, c, trojšroubovice kolagenu; d, kolagenní fibrily se čtvrtinovým posunutím; e, kolagenní vlákno s příčným žiháním; f, kolagenní vlákna v elektronovém mikroskopu [14].....	16
Obr. 7: Strukturní vzorec keratinu [18].....	17
Obr. 8: Alginátová otiskovací hmota [29].....	28
Obr. 9: Kloubní výživa Priessnitz [32].....	31
Obr. 10: Kolagenová maska [33].....	31
Obr. 11: Cemio Kamzík [34].....	32
Obr. 12: Proenzi 3 plus [35].....	32
Obr. 13: GS Condro diamant [36].....	33
Obr. 14: Hyiodine – přípravek pro léčbu chronických ran [40].....	36