

PŮVODNÍ PRÁCE

Filmové krytí na rány s dexpanthenolem – příprava a hodnocení**Film wound dressing containing dexpanthenol – preparation and evaluation**

Kateřina Tenorová • Ruta Masteiková • Klára Kostelanská • David Vetchý

Došlo 13. února 2019 / Přijato 18. února 2019

Souhrn

V současné době se k terapii ran používá velké množství krycích prostředků různého složení i účinků. Patří mezi ně i krytí filmová, kde je jedním z perspektivních materiálů pro přípravu sodná sůl karboxymethylcelulosa (NaCMC) jako látka přírodního původu s výbornými filmotvornými vlastnostmi. Uplatnění nachází zejména v oblasti absorpčních krytí; filmy na rány z tohoto materiálu zatím využití v praxi nemají. Nevyužitý potenciál nabízí rovněž dexpanthenol, látka hojně využívaná v dermatologii. Proto cílem této práce byla příprava filmů z textilní NaCMC s dexpanthenolem metodou odpaření rozpouštědla a jejich následné fyzikálně-chemické hodnocení. Přítomnost mikrofibrilárních vláken částečně substituované karboxymethylcelulosa společně s její kyselou formou (HCMC), vznikající během přípravy, zajistila optimální parametry pro aplikaci na ránu jako je nasákavost, pH a mechanické vlastnosti. Filmy vykazovaly vyhovující hmotnostní, a ty s dexpanthenolem také obsahovou stejnoměrnost.

Klíčová slova: karboxymethylcelulosa • dexpanthenol • krytí na rány • filmy

Summary

Currently, a wide variety of wound dressings of varying composition and effects is used to treat wounds. These include also film dressings where one of the promising materials for its preparation is sodium carboxymethylcellulose (NaCMC) as a material of natural origin with excellent film-forming properties. Its application is particularly in the field of absorbent dressings, films for wounds from this material are not used in practice yet. Hidden potential offers also dexpanthenol, a substance widely used in dermatological practice.

Therefore, the aim of this research was to prepare films from textile NaCMC with dexpanthenol by the solvent evaporation method and their subsequent physicochemical evaluation. The presence of microfibrillar fibers of partially substituted carboxymethylcellulose together with HCMC has ensured optimal parameters for wound application such as pH, swelling and mechanical properties. The films showed satisfactory mass content uniformity and those with dexpanthenol also drug content uniformity.

Key words: carboxymethylcellulose • dexpanthenol • wound dressing • films

Úvod

Terapie ran a management péče o rány se staly nedílnou součástí moderní medicíny. Historie hojení ran se vyvíjela společně s naší civilizací a přístup lidstva k ní se během jednotlivých století měnil^{1–3}. Postupem času byly tradiční krycí prostředky, jako je gáza či vata, vytlačeny moderními, jejichž cílem je udržet vlhké prostředí v ráně, které je optimální pro správné hojení – v důsledku pak krytí rány nejenom chrání, ale podporuje a urychluje její regeneraci^{4, 5}.

V současné době existuje velké množství krytí na rány různého charakteru i materiálového složení a z toho vyplývajícího účinku⁶. Výběr konkrétního prostředku závisí především na specifických vlastnostech rány⁷. Jednu z možností při výběru představují filmová krytí. Jedná se o tenké, transparentní a flexibilní prostředky určené převážně k ochraně rány proti mechanickému poškození. Nejčastěji používanými materiály pro jejich výrobu jsou syntetické polymery, obvykle polyuretany (PU), pro tyto účely mohou však být použity i jiné materiály^{8–10}. Výzkum v této oblasti se zaměřuje na materiály přírodního charakteru, které jsou pro lidský organismus přívětivější^{11, 12}. Zkoumaly se především filmy na bázi alginátů¹³, chitosanu¹⁴, želatiny¹⁵, celulosy a kolagenu¹⁶. Značný potenciál pro výrobu filmového krytí skýtá karboxymethylcelulosa (CMC) charakteristická svými výbornými filmotvornými vlastnostmi a dobrým toxikologickým profilem^{17, 18}. Navíc, na rozdíl od PU, umožňuje poměrně snadné zapracování účinné látky a tak vytvoření aktivního filmového krytí, které současně na trhu chybí¹⁸.

Mgr. Kateřina Tenorová (✉), R. Masteiková, K. Kostelanská, D. Vetchý

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Palackého 1/3, 612 42 Brno

e-mail: tenorovak@vfu.cz

Povaha filmového krytí naznačuje, jaké vlastnosti účinných látek by byly pro tento typ prostředku žádoucí. Jelikož filmové krytí velmi často slouží k ochraně rány v konečném stadiu hojení, nabízejí se látky stimulující epitelizaci a zlepšující hydrataci nově vzniklých tkání^{8, 9}). Mezi takové látky lze zařadit dexpanthenol, který nachází uplatnění především v dermatologii již od padesátých let 20. století¹⁹). Dexpanthenol významně podporuje regeneraci pokožky, působí také jako humektant – zlepšuje hydrataci rohové vrstvy, snižuje transepidermální ztrátu vody a udržuje pokožku hebkou a elastickou^{20–23}). Vykazuje příznivý účinek při hojení ran, přestože mechanismus jeho působení je znám pouze částečně^{23, 24}). Po chemické stránce se jedná o alkoholový analog biologicky aktivní kyseliny pantotenové (vitaminu B₅), která je esenciální pro syntézu koenzymu A (CoA) u rostlin a živočichů^{25, 26}). Dexpanthenol je využíván v dermatologii, stomatologii a otorinolaryngologii při léčbě onemocnění kůže a sliznic, a to především v topických lékových formách²³). Uplatnění nachází i v systémové léčbě při rozsáhlých slizničních lézích, střevních atoniích nebo při deficienci kyseliny pantotenové^{23, 27}). Je součástí řady hromadně vyráběných léčivých přípravků, k dispozici je také jako surovina pro magistraliter přípravu²⁴).

Přestože není pochyb o tom, že má dexpanthenol v dermatologii svoje nenahraditelné místo a pro léčbu onemocnění kůže je stále velmi používán, neexistuje v současné době krytí na rány, které by ho obsahovalo. Potenciál této látky tedy zůstává prozatím nevyužitý, ačkoliv se jedná o cenově nenáročnou, běžně dostupnou a bezpečnou surovinu^{23, 24}). Po zabudování do vhodné aplikační formy, např. filmového krytí, by tak vznikl prostředek podporující rychlejší epitelizaci rány v závěrečné fázi hojení a proto cílem našeho experimentu byla příprava filmového krytí na rány na bázi CMC s dexpanthenolem.

Pokusná část

Materiál

Pro přípravu polymerních filmů byla použita sodná sůl karboxymethylcelulosity (NaCMC) v podobě netkané textilie se stupněm substituce (DS) 0,385–0,402, kterou dodala firma Holzbecher, spol. s r. o., barevna a bělidlo Zlích. Dexpanthenol lékopisné kvality pocházel od firmy FAGRON, a.s. Pro testování vlastností připravených filmů sloužil lékopisný (ČL 2017) fyziologický tlumivý roztok o pH 7,2 (FTR 7,2). Chemikálie použité k přípravě tohoto roztoku měly lékopisnou kvalitu a byly běžně komerčně dostupné. Čištěná voda lékopisné kvality byla připravena pomocí přístroje Rodem 4.

Metodika

Příprava filmů

Filmy byly připraveny metodou odpaření rozpouštědla a lišily se použitým změkčovadlem a hmotností disperze odlité na Petriho misku. Jako změkčovadla sloužily makrogol 300 nebo glycerol 85%. Odlévala se dvě rozdílná množství disperze – 20 a 25 g. Po standardizaci pracovního postupu u filmů bez účinné látky byl do nich zapracován dexpanthenol.

Filmy bez účinné látky se připravily následujícím postupem. V první fázi byla vytvořena 1% disperze NaCMC ve směsi s 2 % daného změkčovadla a čištěné vody tak, že se netkaná textilie nastříhala na malé kousky a nechala se po dobu 3 hodin nabobtnat na vodní lázni o teplotě 80 °C. Po vychladnutí se disperze zhomogenizovala pomocí přístroje ULTRA-TURRAX® (T 25 basic, IKA®-Werke GmbH & Co. KG, Německo). V dalším kroku byla disperze okyselována na hodnotu pH 3 s použitím 5% a 1% roztoku kyseliny chlorovodíkové (HCl). Okyselená disperze se odlila na Petriho misku o průměru dna 10 cm. Následovalo sušení v horkovzdušné sušárně při 70 °C. Vzniklé filmy se poté okyselovaly 5% roztokem HCl, a to tak, že se na film v Petriho misce nalilo 20 ml HCl a nechalo se působit po dobu 20 minut. Po uplynutí tohoto času se roztok kyseliny slil, film se řádně promyl čištěnou vodou a následovalo oplachování – třikrát za sebou se na film v Petriho misce nalilo 20 ml kapaliny (dvakrát čištěná voda a naposledy 5% roztok daného změkčovadla) a nechalo se opět působit 20 minut. Na závěr se filmy sušily v sušárně při teplotě 70 °C po dobu 30 minut a dosušovaly se při pokojové teplotě. Po usušení, odstranění z Petriho misek a organoleptickým zhodnocení se filmy uchovávaly v uzavřených obalech.

Filmy s dexpanthenolem byly připraveny totožným postupem s výjimkou závěrečné fáze přípravy. Po slití roztoků změkčovadel se na film v Petriho misce nalilo 5 g 5% roztoku dexpanthenolu (koncentrace účinné látky na plochu krytí 4 mg/cm²) a sušení probíhalo pouze při teplotě místnosti.

Hodnocení připravených filmů

Organoleptické a mikroskopické hodnocení

Organoleptická kontrola filmů probíhala během celé jejich přípravy. Filmy viditelně odchlípnuté od okrajů Petriho misky nebo jakkoliv poškozené byly z hodnocení vyřazeny. Za pomoci elektronového mikroskopu Mira 3 (TESCAN Brno, s.r.o., Česká republika) byly pořízeny snímky připravených filmů.

Stupeň nasákavosti

Pro stanovení stupně nasákavosti sloužil námi vytvořený model rány²⁸) představující Petriho misku s vloženou savou houbičkou po celé ploše misky zalitou 20 ml FTR 7,2. Při zkoušce se na povrch houbičky položil zvážený čtvereček filmu o rozměrech 25 × 25 mm tak, aby povrch filmu určený ke kontaktu s ránou směřoval k houbičce (ráně). Petriho miska se přikryla víčkem k zamezení odpařování média a v intervalech 30 min, 1 hod., 3 hod., 5 hod. a 8 hod. byl vzorek pomocí pinzety oddělen od modelu rány a po krátkém odkapání zvážen na analytických vahách. Stupeň nasákavosti S_n (g/g) byl vypočten dle následujícího vzorce:

$$S_n = (m_m - m_s) / m_s,$$

kde m_m je hmotnost nasáklého vzorku a m_s hmotnost vzorku suchého.

pH výluhu

Čtvereček filmu o rozměrech 25 × 25 mm se vložil do Erlenmayerovy baňky s 20 ml čerstvě převařené čisté vody o teplotě 37 °C a ta se pak umístila na 2 hodiny do vodní lázně vytemperované na teplotu 37 °C. Po uplynutí stanovené doby bylo změřeno pH (pH-metr pH 3210 a elektroda SenTix 41, Wissenschaftlich-Technische Werkstätten GmbH, Německo).

Povrchové pH po navlhčení

Na vzorek filmu se nakápla kapka čerstvě převařené čisté vody a po jejím vsáknutí bylo změřeno povrchové pH obou stran filmu pomocí kontaktní skleněné elektrody (FlaTrode, Hamilton Company, USA).

Změny povrchového pH v čase

Pro hodnocení změn byly vzorky filmů dostatečné velikosti umístěny na model rány, kde setrvaly po dobu 15 minut a 8 hodin. Po uplynutí stanovené doby se vzorek z modelu rány odstranil a po krátkém odkapání bylo pomocí kontaktní elektrody změřeno pH povrchu filmu ze strany přiléhající k houbičce (ráně).

Hmotnostní stejnoměrnost

Pomocí kovového razidla bylo z každé řady filmů vyraženo deset vzorků o rozměrech 25 × 25 mm, které se zvažily na analytických vahách. Ze získaných hodnot se pak vypočítala průměrná hmotnost filmů a odchylky od této hmotnosti.

Obsahová stejnoměrnost

K provedení zkoušky se do baněk s 20 ml čisté vody umístil čtvereček filmu o velikosti 5 × 5 cm a ponechal se tam po dobu 24 hodin. Po uplynutí doby se z baňky odebraly 2 ml výluhu a stanovil se obsah dexpanthenolu ve vzorku metodou HPLC. Samotné stanovení probíhalo na

přístroji YL9100 HPLC System (Young Lin Instrument Co., Ltd, Jižní Korea), mobilní fázi tvořila směs methanolu a 20 mmol H₃PO₄ v poměru 20 : 80. Stacionární fázi tvořila kolona Venusil XBP C18 (Bonna-Agela Technology, Inc, USA) o rozměrech 4,6 × 150 mm s velikostí částic 3 μm. Před vlastním měřením byla pomocí kalibračních roztoků obsahujících dexpanthenol sestrojena kalibrační křivka.

Mechanické vlastnosti

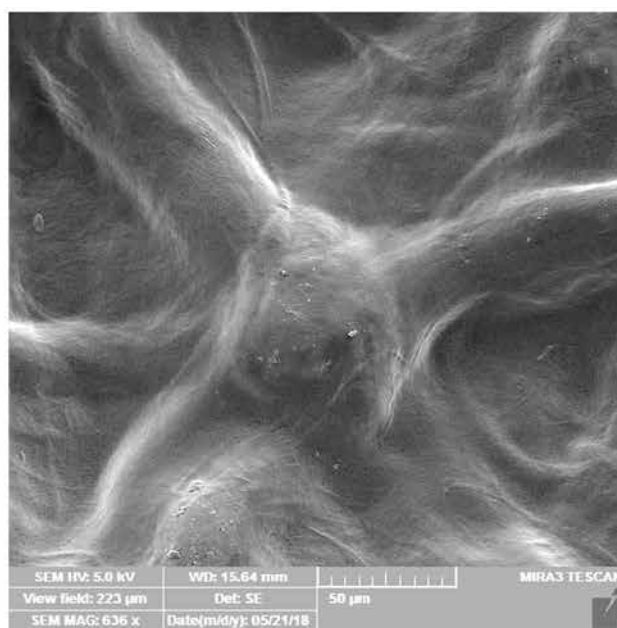
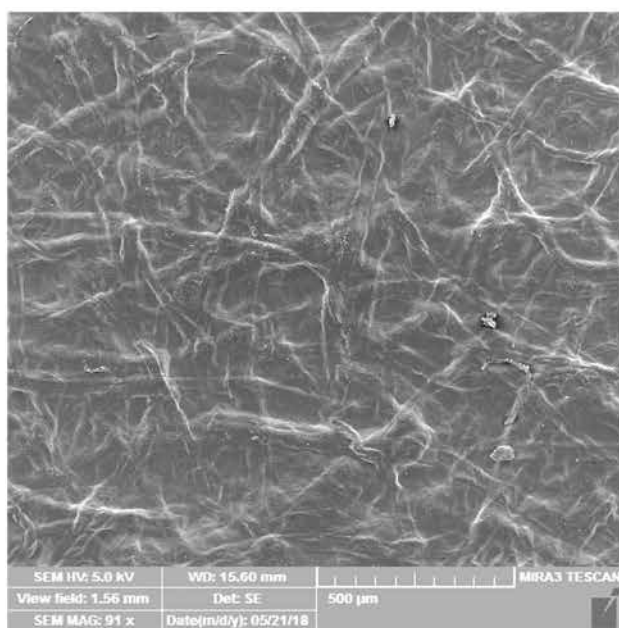
Hodnocení mechanických vlastností filmů se provádělo na přístroji Texture analyzer (Texturometr CT3 4500, Brookfield Engineering Laboratories, USA) pomocí programu TexturePro CT. Testovaly se vlastnosti filmů v suchém stavu a po namočení do FTR 7,2 po dobu 1 hodiny. Proužek filmu o velikosti 10 × 40 mm byl upevněn do čelistí přístroje TA-DGA. Po spuštění přístroje se čelisti pohybovaly od sebe ve svislém směru rychlostí 2 mm/s, dokud nedošlo k přetržení vzorku. Výslednými parametry měření byly deformace (mm), zátěž (g) vzniklá v momentě přetržení vzorku (g) a vykonaná práce (mJ). Z hodnot zátěže se dále vypočítala síla F (N) nutná k přetržení vzorku:

$$F = Z \cdot g/1000,$$

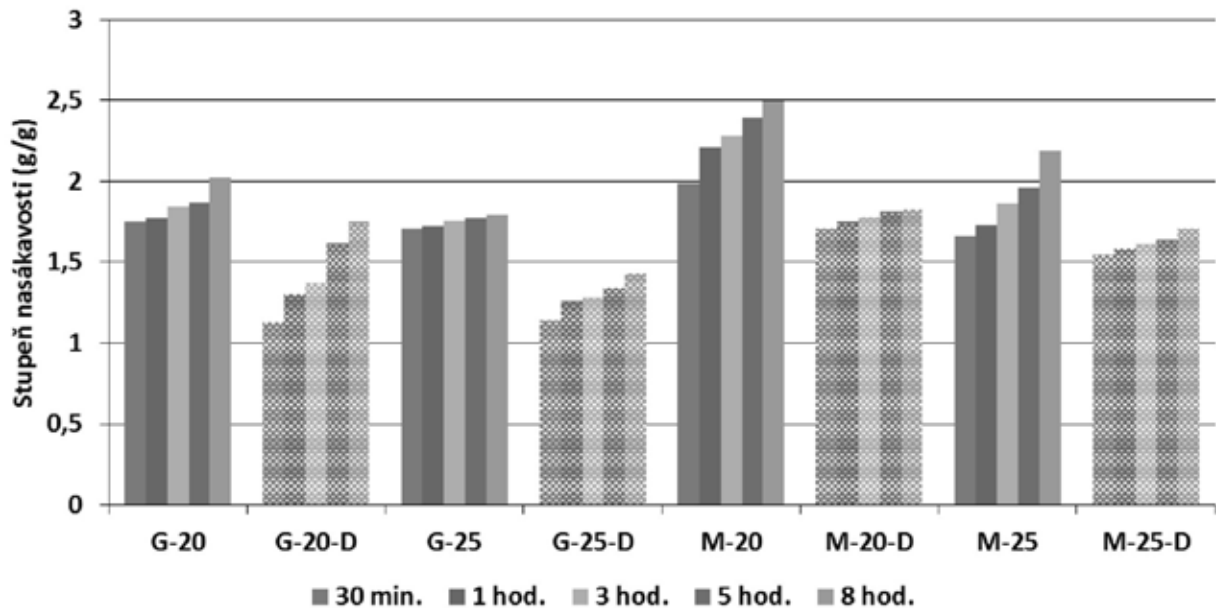
kde Z je zátěž v gramech a g je tíhové zrychlení 9,81 m/s².

Výsledky a diskuze

Filmy byly připraveny z NaCMC v podobě netkané textilie (Hcel® NaT) z důvodu zlepšení jejich mechanických a aplikačních vlastností. Přítomnost mikrofibrilárních vláken částečně substituované CMC (obr. 1) vede k vyšší pevnosti filmů po navlhčení, což bylo prokázáno



Obr. 1. Mikroskopický vzhled povrchu připravených filmů – snímky z elektronového mikroskopu při přiblížení 500 μm (vlevo) a 50 μm (vpravo)



Obr. 2. Změny nasákavosti krytí v čase ve FTR 7,2

v předchozích experimentech^{29, 30}). Avšak v případě aplikace na větší plochu či pro manipulaci pomocí kovových nástrojů, např. pinzety, nemusí být tato pevnost postačující. Dodatečné zpevnění filmu lze zajistit přidáním podpurného materiálu, jako je např. sanatylová mřížka³⁰, nebo okyselením, což bylo provedeno v našem případě. Okyselení filmu vede ke vzniku kyselé formy CMC (HCMC), která je ve vodě nerozpustná. Výsledkem přeměny části rozpustné NaCMC na nerozpustnou HCMC je film s lepšími mechanickými vlastnostmi po navlhčení, z čehož vyplývá snazší manipulace a větší soudržnost i u filmů větší plochy²⁹).

Významnou vlastností krytí vypovídající o schopnosti pohlcovat exsudát a zajistit vlhké prostředí v ráně je nasákavost (bobtnavost)²⁸). Obecně se od filmových krytí neočekávají vysoké absorpční hodnoty, avšak přiměřená účinnost v této oblasti je žádoucí i u nich. Jedním z parametrů popisujících absorpční vlastnosti krytí je stupeň nasákavosti. Jak je vidět na obrázku 2, byly hodnoty u všech filmů poměrně nízké. U filmů bez účinné látky

vyšší nasákavosti dosahovaly filmy s nižší hmotností/tloušťkou (20 g odlité disperze na Petriho misku) obsahující makrogol 300 jako změkčovadlo. U těchto filmů byly též výraznější změny v čase. Filmy s dexpanthenolem měly nasákavost nižší než filmy bez účinné látky, což lze vysvětlit snadnou rozpustností dexpanthenolu a vyplavením z krytí během zkoušky.

Významným faktorem ovlivňujícím vlastní proces hojení je hodnota pH v ráně. Ta je v první řadě důležitá z hlediska inhibice růstu mikroorganismů, pro které jsou nepříznivé nižší hodnoty pH. Působí též na aktivitu matrixových metaloproteináz (MMPs), tkáňových inhibitorů MMPs, ale i proliferaci keratinocytů, mikrobiální proliferaci a také imunologické reakce v ráně³¹). Snížení pH v ráně obecně vede k jejímu lepšímu hojení, tudíž rány s alkalickým pH mají nižší schopnost hojení ve srovnání s ránami, jejichž hodnoty pH jsou neutrální až kyselé³²). Z tohoto důvodu je žádoucí, aby krytí bylo schopné prostředí v ráně modulovat.

Tab. 1. Hodnocení pH filmů – porovnání

Vzorek	pH výluhu	pH po navlhčení	Změny pH v čase na modelu rány	
			pH po 15 min	pH po 8 hod.
G-20	6,37 ± 0,12	2,75 ± 0,08	3,87 ± 0,08	6,41 ± 0,04
G-20-D	6,64 ± 0,08	4,59 ± 0,04	6,50 ± 0,18	6,85 ± 0,04
G-25	6,23 ± 0,18	2,82 ± 0,08	3,67 ± 0,03	6,49 ± 0,10
G-25-D	6,56 ± 0,05	4,60 ± 0,05	6,31 ± 0,33	6,84 ± 0,02
M-20	5,32 ± 0,14	2,79 ± 0,06	3,53 ± 0,01	6,44 ± 0,06
M-20-D	6,70 ± 0,03	4,58 ± 0,05	6,42 ± 0,16	6,83 ± 0,06
M-25	5,22 ± 0,11	2,81 ± 0,10	3,36 ± 0,02	6,39 ± 0,02
M-25-D	6,67 ± 0,06	4,56 ± 0,05	6,26 ± 0,24	6,77 ± 0,05

průměr ze tří měření

Tab. 2. Hmotnostní stejnoměrnost filmů

Vzorek	Průměrná hmotnost filmů (mg)	Dolní – horní hranice hmotnosti ($\pm 10\%$)	Nejnižší – nejvyšší hmotnost filmů ve vzorku
G-20	24,02 \pm 1,03	21,62 – 26,42	22,30 – 26,00
G-20-D	63,03 \pm 4,73	56,73 – 69,33	56,80 – 69,30
G-25	29,53 \pm 0,80	26,58 – 32,48	27,60 – 30,50
G-25-D	67,64 \pm 4,58	60,87 – 74,40	61,00 – 73,50
M-20	27,85 \pm 1,34	25,07 – 30,64	26,00 – 30,20
M-20-D	62,39 \pm 3,03	56,15 – 68,63	56,40 – 67,40
M-25	34,29 \pm 1,43	30,86 – 37,72	31,00 – 35,90
M-25-D	66,79 \pm 4,24	60,11 – 73,47	60,30 – 73,40

průměr z deseti měření

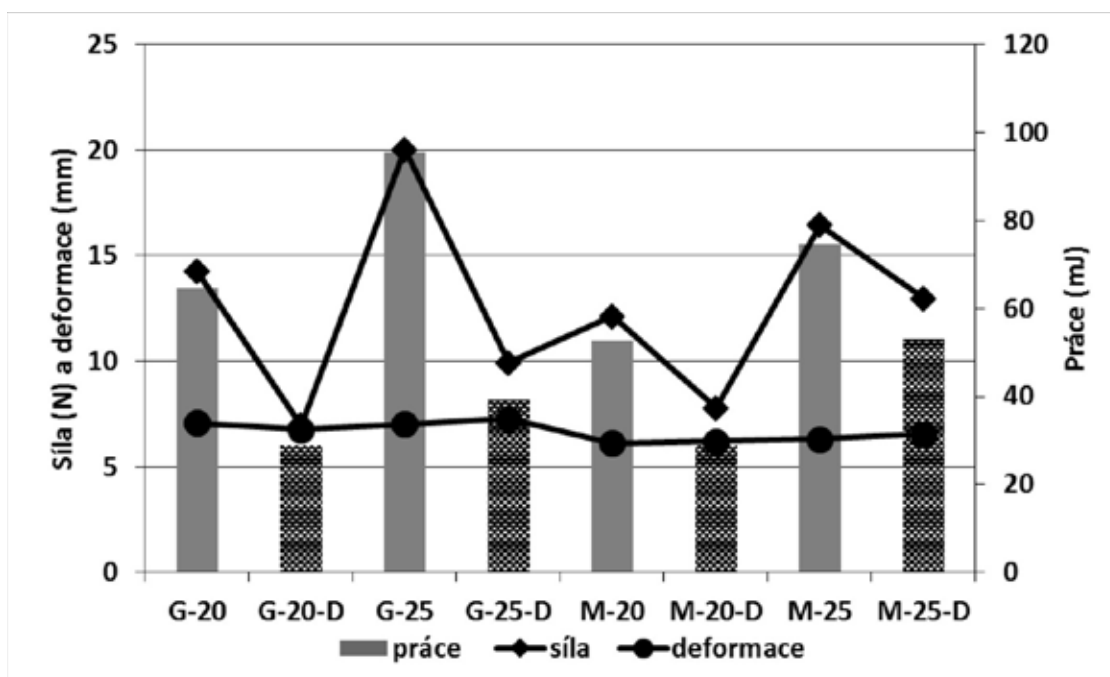
Tab. 3. Obsahová stejnoměrnost filmů s dexpanthenolem

Vzorek	Průměrný obsah účinné látky (mg/cm^2)	Dolní – horní hranice obsahu ($\pm 15\%$)	Nejnižší – nejvyšší obsah filmů ve vzorku
G-20-D	4,26 \pm 0,34	3,62 – 4,90	3,85 – 4,86
G-25-D	4,13 \pm 0,35	3,51 – 4,75	3,57 – 4,55
M-20-D	4,14 \pm 0,25	3,52 – 4,76	3,78 – 4,52
M-25-D	3,99 \pm 0,28	3,39 – 4,59	3,65 – 4,44

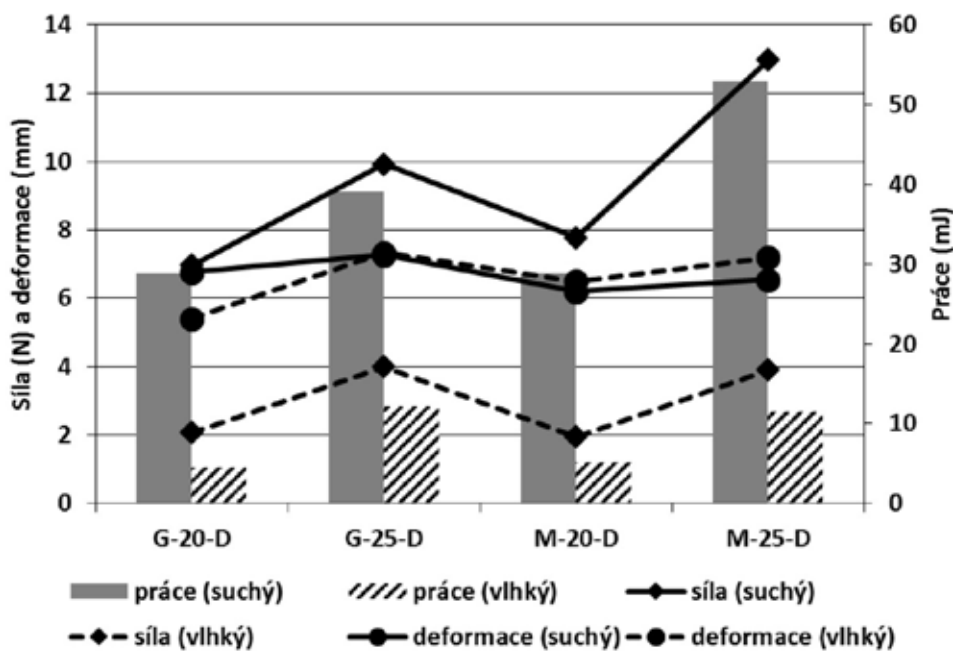
průměr z deseti měření

Jak je patrné z tabulky 1, filmy měly hodnoty pH v kyselých oblastech, a to jak u pH výluhu, tak u povrchového pH po navlhčení. Více vypovídající o schopnostech ovlivnit prostředí v rání je hodnocení změn povrchového pH v čase. Z tabulky 1 je zřejmé, že přesto, že působením FTR 7,2 se hodnoty pH časem zvyšovaly, byly připravené filmy schopné udržet pH v mírně kyselých oblastech, proto je můžeme považovat za pH modulující krytí. Vyšší hodnoty pH u filmů s dexpanthenolem jsou způsobeny jeho spíše bazickou povahou, která může dosahovat až pH 10,5 (ČL 2017), stabilitu pak vykazuje při pH 4–7²⁴).

Připravené filmy vyhovely jak zkoušce na hmotnostní (tab. 2), tak i obsahovou (tab. 3) stejnoměrnost. Jelikož lékopis neuvádí pro filmy zkoušku pro hodnocení hmotnostní stejnoměrnosti, byla k našim účelům použita mírně upravená zkouška 2.9.5 Hmotnostní stejnoměrnost pevných jednodávkových lékových forem dle ČL 2017, kde je pro přípravky s hmotností menší než 80 mg povolena 10% odchylka. Obsahová stejnoměrnost pro filmy s dexpanthenolem byla zhodnocena s použitím lékopisné zkoušky 2.9.6 Obsahová stejnoměrnost jednodávkových lékových forem. Zkouška sice neuvádí přímo povolené odchylky pro filmové krytí, avšak svojí povahou se naše filmy nejvíce blíží očním inzertům (Zkouška A. Tablety, prášky pro parenterální užití, oční inzerty, suspenze pro injekce) s povoleným obsahem léčiva v rozmezí 85–115% nebo transdermálním náplastem (Zkouška C. Transdermální náplasti) s povoleným rozmezím 75–125%. V prvním případě přípravek vyhovuje zkoušce, jestli nejvýše jeden jednotlivý obsah je mimo uvedenou hranici a žádný není mimo rozmezí 75–125% průměrného obsahu léčiva.



Obr. 3. Mechanické vlastnosti filmů v suchém stavu



Obr. 4. Mechanické vlastnosti filmů s dexpanthenolem

Mechanické vlastnosti krytí na rány hrají zvláště důležitou roli z aplikačního hlediska. Filmy určené pro použití na kůži/ránu by měly být dostatečně flexibilní, tedy schopné přizpůsobit se ohybům kůže. Zároveň však musí být dostatečně pevné a odolné proti oděru a působit příjemně po aplikaci. O pružnosti filmů a jejich flexibilitě nejvíce vypovídají hodnoty deformace. Čím jsou vyšší, tím pružnější je film a o to snadněji se přizpůsobuje kůži³³. Mechanickou odolnost filmů charakterizuje síla potřebná k roztržení i práce při tom vykonaná. Tyto vlastnosti jsou důležité u filmů v suchém stavu, avšak i po navlhčení by měl film zůstat soudržný, mělo by se s ním dít dobře manipulovat a zároveň by měl jít i snadno odstranit z rány³⁰. Z výsledků vyplývá, že v suchém stavu byly pevnější (síla a práce) filmy bez účinné látky (obr. 3), vyšší gramáže (25 g odlité disperze na Petriho misku) a s glycerolem v roli změkčovadla, avšak pružnost (deformace) se u nich výrazně nelišila. Mechanické vlastnosti ve vlhkém stavu se hodnotily pouze u filmů s dexpanthenolem, protože filmy bez účinné látky se po naložení do FTR 7,2 zkroutily a měření nebylo možné provést. Po hodinovém namočení do FTR 7,2 se pevnost těchto filmů snížila, avšak hodnoty deformace se zachovaly nebo se dokonce mírně zvýšily (obr. 4). Tato skutečnost značí dobré manipulační vlastnosti, pružnost a flexibilitu ve vlhkém stavu, což je zásadní právě pro aplikaci filmu na ránu.

Závěr

Z výsledků, které byly během experimentu získány, vyplývá, že uvedená metoda je vhodná pro přípravu filmových krytí na rány obsahujících jako účinnou látku dexpanthenol. Jako změkčovadlo lze použít jak makrogol 300, tak i glycerol 85%. Připravit lze filmy o hmotnosti odlité disperze 20 i 25 g. Hmotnost odlité disperze na Petriho misku 25 g se však jeví jako vhodnější díky

svým lepším mechanickým vlastnostem. Makrogol 300 se zdá být vhodnějším změkčovadlem ze subjektivního hlediska, neboť filmy s ním měly lepší vzhled a lépe se s nimi manipulovalo.

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. Peate I., Glencross W. Wound care at a glance. Oxford: Wiley-Blackwell 2015.
2. Broughton G., Janis J. E., Attinger C. E. A brief history of wound care. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2006; 117(Suppl 7), 6–11.
3. Powers J. G., Higham C., Broussard K., Phillips T. J. Wound healing and treating wounds. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2016; 74(4), 607–625.
4. Boateng J. S., Matthews K. H., Stevens H. N. E., Eccleston G. M. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. *J. Pharm. Sci.* 2008; 97(8), 2892–2923.
5. Han G., Ceilley R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Advances in Therapy* 2017; 34(3), 599–610.
6. Dhivyaa S., Padmab V. V., Santhina E. Wound dressings – a review. *BioMedicine* 2015; 5(4), 24–28.
7. Bell D., Hyam D. Choosing an appropriate dressing for chronic wounds. *Prescriber* 2007; 18(11), 65–70.
8. Sussman G. **Technology update:** Understanding film dressings. *Wounds International* 2010; 1(4), 23–25.
9. Sood A., Granick M. S., Tomaselli N. L. Wound Dressings and Comparative Effectiveness Data. *Advances in Wound Care* 2014; 3(8), 511–529.
10. Gultekin G., Atalay-Oral C., Erkal S., Sahin F., Karastova D., Tantekin-Ersolmaz S. B., Guner F. S. Fatty acid-based polyurethane films for wound dressing applications. *Journal of Mate-*

- rials Science: Materials in Medicine 2009; 20(1), 421–431.
11. **Juncu G., Stoica-Guzun A., Stroescu M., Isopencu G., Jinga S. I.** Drug release kinetics from carboxymethylcellulose-bacterial cellulose composite films. *International Journal of Pharmaceutics* 2016; 510(2), 485–492.
 12. **Pereira R., Mendes A., Bártolo P.** Alginate/Aloe Vera Hydrogel Films for Biomedical Applications. *Procedia CIRP* 2013; 5, 210–215.
 13. **Aderibigbe B. A., Buyana B.** Alginate in Wound Dressings. *Pharmaceutics* 2018; 10(2), 42.
 14. **Güneş S., Tihminlioğlu F.** Hypericum perforatum incorporated chitosan films as potential bioactive wound dressing material. *International Journal of Biological Macromolecules* 2017; 102, 933–943.
 15. **Kavoosi G., Dadfar S. M. M., Purfard A. M.** Mechanical, Physical, Antioxidant, and Antimicrobial Properties of Gelatin Films Incorporated with Thymol for Potential Use as Nano Wound Dressing. *Journal of Food Science* 2013; 78(2), E244–E250.
 16. **Pei Y., Yang J., Liu P., Xu M., Zhang X., Zhang L.** Fabrication, properties and bioapplications of cellulose/collagen hydrolysate composite films. *Carbohydrate Polymers*. 2013; 92(2), 1752–1760.
 17. **Ramli N. A., Wong T. W.** Sodium carboxymethylcellulose scaffolds and their physicochemical effects on partial thickness wound healing. *Int. J. Pharm.* 2011; 403, 73–82.
 18. **Hu D., Qiang T., Wang L.** Quaternized chitosan/polyvinyl alcohol/sodium carboxymethylcellulose blend film for potential wound dressing application. *Wound Medicine* 2017; 16, 15–21.
 19. **Proksch E., De Bony R., Trapp S., Boudon S.** Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. *Journal of Dermatological Treatment* 2017; 28(8), 766–773.
 20. **Stozkowska W., Piekoś R.** Investigation of some topical formulations containing dexpanthenol. *Acta Pol Pharm.* 2004; 61(6), 433–437.
 21. **Camargo F. B., Gaspar L. R., Maia Campos P. M. B. G.** Skin moisturizing effects of panthenol-based formulations. *J. Cosmet. Sci.* 2011; 62, 361–369.
 22. **Heise R., Skazik C., Marquardt Y., Czaja K., Sebastian K., Kurschat P., Gan L., Denecke B., Ekanayake-Bohlig S., Wilhelm K. P., Merk H. F., Baron J. M.** Dexpanthenol Modulates Gene Expression in Skin Wound Healing in vivo. *Skin Pharmacology and Physiology* 2012; 25(5), 241–248.
 23. **Ebner F., Heller A., Rippke F., Tausch I.** Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *American Journal of Clinical Dermatology* 2002; 3(6), 427–433.
 24. **Hašek J.** Nové léčivé látky v magistraliter receptuře II – dexpanthenol. *Praktické lékárenství* 2010; 6(4), 192–197.
 25. **Nagar A., Jain S., Singh S.** Brief Communication: Dexpanthenol and Its Ophthalmic Uses. *Journal of Clinical & Experimental Ophthalmology* 2017; 8(5).
 26. **Yardimci I., Karakan T., Resorlu B., Doluoglu O. G., Özcan S., Aydın A., Demirbas A., Ünverdi H., Eroglu M.** The effect of intraurethral dexpanthenol on healing and fibrosis in rats with experimentally induced urethral trauma. *Urology* 2015; 85(1), 274.e9–274.e13.
 27. **Lincová D., Farghali H.** Základní a aplikovaná farmakologie. 2., doplněné a přepracované vydání. Praha: Galén 2007.
 28. **Masteiková R., Vinklárková L., Muselík J., Vetchý D., Bernatonienė J., Sopuch T.** Vliv stupně substituce na nasákavost kyselé formy karboxymethylcelulosy v podobě netkané textilie. *Čes. slov. Farm.* 2013; 62(2), 89–94.
 29. **Vinklárková L., Masteiková R., Foltýnová G., Muselík J., Pavloková S., Bernatonienė J., Vetchý D.** Film wound dressing with local anesthetic based on insoluble carboxymethylcellulose matrix. *Journal of Applied Biomedicine* 2017; 15(4), 313–320.
 30. **Vinklárková L., Masteiková R., Vetchý D., Doležel P., Bernatonienė J.** Formulation of novel layered sodium carboxymethylcellulose film wound dressings with ibuprofen for alleviating wound pain. *BioMed Research International* 2015; 2015, 1–11.
 31. **Percival S. L., McCarty S., Hunt J. A., Woods E. J.** The effects of pH on wound healing, biofilms, and antimicrobial efficacy. *Wound Repair and Regeneration* 2014; 22(2), 174–186.
 32. **Nagoba B. S., Suryawanshi N. M., Wadher B., Selkar S.** Acidic environment and wound healing: a review. *Wounds* 2015; 27(1), 5–11.
 33. **Simi C. K., Abraham T. E.** Biodegradable biocompatible xyloglucan films for various applications. *Colloid and Polymer Science* 2010; 288(3), 297–230.