



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas



Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Farmacijos fakultetas

Technologinių veiksnių įtaka gelių su chitozanu ir eteriniu aliejumi kokybei

Baigiamasis magistro projektas

Rasma Railaitė

Projekto autorė

Prof. dr. Jurga Bernatienė

Vadovė

Kaunas, 2021



Kauno technologijos universitetas
Cheminės technologijos fakultetas



Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Farmacijos fakultetas

Technologinių veiksnių įtaka gelių su chitozanu ir eteriniu aliejumi kokybei

Baigiamasis magistro projektas
Medicininė chemija (6281CX001)

Rasma Railaitė

Projekto autorė

Prof. dr. Jurga Bernatienė

Vadovė

Doc. dr. Saulė Velžienė

Recenzentė

Kaunas, 2021



Kauno technologijos universitetas
Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Farmacijos fakultetas

Rasma Railaitė

Technologinių veiksmų įtaka gelių su chitozanu ir eteriniu aliejumi kokybei

Akademinių sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad:

1. baigiamąjį projektą parengiau savarankiškai ir sąžiningai, nepažeisdama kitų asmenų autoriaus ar kitų teisių, laikydamasi Lietuvos Respublikos autorių teisių ir gretutinių teisių įstatymo nuostatų, Kauno technologijos universiteto ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto teisės aktų, reglamentuojančių akademinę etiką, intelektinės nuosavybės teises, jų valdymą ir perdavimą;
2. baigiamajame projekte visi pateikti duomenys ir tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti teisėtai, nei viena šio projekto dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar elektroninių šaltinių, visos baigiamojo projekto tekste pateiktos citatos ir nuorodos yra nurodytos literatūros sąrašė;
3. įstatymų nenumatytų piniginių sumų už baigiamąjį projektą ar jo dalis niekam nesu mokėjusi;
4. suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo ar kitų asmenų teisių pažeidimo faktui, man bus taikomos akademinės nuobaudos pagal Kauno technologijos universitete ir(ar) Lietuvos sveikatos mokslų universitete galiojančią tvarką ir mano studijų sutartis bus nutraukta, o baigiamasis projektas gali būti pateiktas Akademinių etikos ir procedūrų kontrolieriaus tarnybai dėl galimo akademinės etikos pažeidimo.

Rasma Railaitė

Patvirtinta elektroniniu būdu

Railaitė, Rasma. Technologinių veiksnių įtaka gelių su chitozanu ir eteriniu aliejumi kokybei. Baigiamasis magistro projektas / vadovė prof. dr. Jurga Bernatoniene; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas; Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Farmacijos fakultetas.

Studijų kryptis ir sritis (studijų krypčių grupė): chemija, fiziniai mokslai.

Reikšminiai žodžiai: chitozanas, hidrogelis, technologiniai veiksniai, kokybė.

Kaunas, 2021. 72 p.

Santrauka

Dėl gelių gamybos proceso metu taikomų įvairių technologinių veiksnių gali pakisti jų tekstūra ir suprastėti kokybė. Yra žinoma, kad hidrogelių gamyboje taikoma vis ilgesnė maišymo trukmė gali reikšmingai padidinti hidrogelių tekstūros parametrų vertes, o didinamas maišymo greitis gali jas reikšmingai sumažinti. Didinamas ultragarso intensyvumas ar jo taikymo trukmė taip pat gali reikšmingai pakeisti tiriamųjų hidrogelių tekstūrą. Baigiamojo projekto tikslas – ištirti technologinių veiksnių įtaką gelių su chitozanu ir eteriniu aliejumi kokybei. Tiriamieji hidrogeliai gaminami masės-tūrio metodu naudojant magnetinę ir skaitmeninę maišyklę, kuomet taikomas skirtingas maišymo greitis (500, 1000, 1500 apsisukimų per minutę) ir maišymo trukmė (15, 30 ir 45 minučių) bei ultragarsines voneles, kuomet taikomas skirtingas ultragarso intensyvumas (50, 75, 100 procentų) ir jo taikymo trukmė (15, 30 ir 45 minučių). Pagamintų hidrogelių kokybė tiriama atliekant tekstūros analizę, pH reikšmės nustatymą, mikroskopinį bei stabilumo tyrimus diferencinio centrifugavimo, fizinio ir pagreitinto stabilumo tyrimo metodais. Taip pat įvertinama ciberžolės eterinio aliejaus, glicerolio ir gelių su gliceroliu gamybos metu taikytų technologinių veiksnių įtaka jų tekstūros parametrams. Gauti tyrimo rezultatai parodė, kad 4 ir 5 procentų hidrogeliai išlieka stabilūs į juos įterpiančiam $<0,327$ procentus ciberžolės eterinio aliejaus. Priklausomai nuo aliejaus koncentracijos, reikšmingai keičiasi gelių kietumo, konsistencijos, lipnumo ir klampios indeks vertės. Nustatyta, kad iki tam tikros ribos (1000 apsisukimų per minutę) didinamas maišymo greitis reikšmingai sumažina pagamintų hidrogelių tekstūros parametrų vertes (išskyrus klampios indeksą). Ilginama maišymo trukmė reikšmingai padidina šias reikšmes. Didinamas ultragarso intensyvumas ir ilginama ultragarso taikymo trukmė (nuo 15 iki 30 minučių), kaip ir maišymo greitis, tekstūros parametrų vertes reikšmingai sumažina. Nustatyta, kad hidrogeliai, ruošiami 500 apsisukimų per minutę greičiu ir maišomi 45 minutes, turi didžiausias tekstūros parametrų vertes. Iš ultragarsiniu metodu pagamintų hidrogelių didžiausiomis vertėmis pasižymi geliai, kuriems taikytas 50 procentų ultragarso intensyvumas ir 15 minučių ultragarso trukmė. Ultragarsiniu metodu pagaminti hidrogeliai visais atvejais atskleidžia prastesnius tekstūros parametrus. Nustatyta, kad glicerolis reikšmingai padidina tiriamųjų hidrogelių kietumo reikšmes, bet sumažina jų lipnumą. Gelių su gliceroliu gamyboje taikant tik maišymo metodą gaunami hidrogeliai su didesnėmis tekstūros parametrų (išskyrus klampios indeksą) vertėmis. Remiantis pH reikšmės nustatymo, mikroskopinio tyrimo, fizinio stabilumo įvertinimo ir diferencinio centrifugavimo testo tyrimų rezultatais nustatyta, kad su laiku tiriamieji geliai, kurių gamyboje taikomas ultragarsas, rūgštėja sparčiau. Be to, šiuose geluose po pagaminimo stebimi kavitaciniai burbuliukai. Iš maišymo metodu pagamintų hidrogelių, nestabilumas po 3 mėnesių stebimas gelyje, kurio gamyboje taikytas 1500 apsisukimų per minutę maišymo greitis. Taip pat nestabilumas stebimas 5 procentų hidrogelyje po 2 mėnesių, kurio gamyboje taikytas 100 procentų ultragarso intensyvumas, o po 3 mėnesių fizinis nestabilumas stebimas visuose

hidrogeliuose, kurių gamyboje taikytas ultragarsas. Tiriamieji hidrogeliai pagreitinto stabilumo tyrimo sąlygomis išlieka stabilūs iki 2 mėnesių. Rezultatai parodė, kad maišymo greitis, maišymo trukmė, ultragarso intensyvumas ir ultragarso taikymo trukmė lemia galutines chitozano hidrogelių tekstūros savybes ir daro įtaką jų kokybei, todėl norint pasiekti optimalius produkto tekstūros parametrus ir užtikrinti gerą gelių kokybę reikia kontroliuoti technologinius veiksnius, naudojamus jų gamyboje.

Railaitė, Rasma. Influence of Technological Factors on the Quality of Gels with Chitosan and Essential Oil. Master's Final Degree Project / supervisor Prof. Dr. Jurga Bernatoniene; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology; Faculty of Pharmacy, Lithuanian University of Health Sciences.

Study field and area (study field group): Chemistry, Physical Sciences.

Keywords: chitosan, hydrogel, technological factors, quality.

Kaunas, 2021. 72 pages.

Summary

Various technological factors applied during the gel production process can change their texture and quality. It is known that the increasing mixing time used in the production of hydrogels can significantly increase the values of the texture parameters of the hydrogels, while increasing mixing speed can significantly reduce them. Increasing intensity of the ultrasound or the duration of its application can also significantly change the texture of the test hydrogels. The aim of the final project is to study the influence of technological factors on the quality of gels with chitosan and essential oil. The test hydrogels are produced by the mass-volume method using magnetic and digital stirrers with different stirring speeds (500, 1000, 1500 rpm) and stirring times (15, 30 and 45 minutes) and ultrasonic baths with different ultrasonic intensities (50, 75, 100 percent) and duration of application (15, 30, and 45 minutes). The quality of the produced hydrogels is investigated by texture analysis, pH determination, microscopic and stability studies by differential centrifugation, physical and accelerated stability methods. The influence of turmeric essential oil, glycerol and technological factors applied during the production of gels with glycerol on their texture parameters is also evaluated. The obtained results showed that 4 and 5 percent hydrogels remain stable by inserting <0.327 percent turmeric essential oil into them. Depending on the oil concentration, the values of gel hardness, consistency, cohesiveness and viscosity index change significantly. It was found that up to a certain limit (1000 rpm) the increasing mixing speed reduced the values of the texture parameters of the produced hydrogels (except for the viscosity index). Prolonged mixing time significantly increases these values. Increasing the intensity of the ultrasound and prolonging the application time of the ultrasound (from 15 to 30 minutes), as well as the mixing speed, significantly reduces the values of the texture parameters. Hydrogels prepared at 500 rpm and mixed for 45 minutes were found to have the highest values for texture parameters. Of the hydrogels produced by the ultrasonic method, gels with the ultrasonic intensity of 50 percent and an ultrasonic duration of 15 minutes have the highest values. Ultrasonic hydrogels in all cases reveal poorer texture parameters. Glycerol was found to significantly increase the hardness values of the test hydrogels but decreased their cohesiveness. In the production of gels with glycerol, only using the mixing method yields hydrogels with higher values of texture parameters (except viscosity index). Based on the results of pH determination, microscopic examination, evaluation of physical stability and differential centrifugation test, it was found that the test gels, which are produced using ultrasound, acidify faster over time. Furthermore, cavitation bubbles are observed in these gels after production. Of the hydrogels produced by the mixing method, instability after 3 months was observed in a gel produced at a mixing speed of 1500 rpm. Also, instability was observed in 5 percent hydrogel after 2 months with 100 percent ultrasonic intensity in production, and after 3 months, physical instability was observed in all hydrogels, which was produced using ultrasound. The test hydrogels remain stable for up to 2 months under the

conditions of the accelerated stability test. The results showed that the mixing speed, mixing time, ultrasonic intensity and ultrasonic application time determines the final texture properties of chitosan hydrogels and affects their quality, so in order to achieve optimal product texture parameters and ensure good gel quality, it is necessary to control the technological factors used in their production.

Padėka

Nuoširdžiai dėkoju Lietuvos sveikatos mokslų universiteto, farmacijos fakulteto, doktorantei, Ingai Matulytei, už apmokymus dirbant su baigiamajame projekte nurodyta aparatūra, taip pat darbo vadovei, prof. dr. Jurgai Bernatonienei, už suteiktas kokybiškas darbo sąlygas ir patarimus rašant baigiamąjį darbą.

Turinys

Lentelių sąrašas.....	11
Paveikslų sąrašas.....	12
Santrumpų sąrašas.....	14
Įvadas	15
1. Literatūros apžvalga	17
1.1. Oda ir jos pralaidumas.....	17
1.2. Eteriniai aliejai	18
1.3. Ciberžolės (<i>Curcuma longa</i> L.) eterinis aliejus	18
1.4. Hidrogeliai	19
1.5. Polisacharidų pagrindu paremti hidrogeliai.....	20
1.6. Chitozanas.....	22
1.7. Chitozano cheminiai ir fiziniai geliai	23
1.8. Hidrogelis kaip vaistų tiekimo sistema	24
1.9. Technologiniai veiksniai svarbūs gelių gamyboje	25
1.10. Gelio formavimas ultragarsu	26
1.11. Pusiau kietų preparatų kokybės vertinimas	28
1.12. Literatūros išvados	29
2. Medžiagos ir tyrimų metodai.....	30
2.1. Tyrime naudotos medžiagos	30
2.2. Tyrime naudota įranga.....	30
2.3. Tyrimo metodai.....	30
2.3.1. Chitozano hidrogelių gamyba naudojant magnetinę maišyklę	30
2.3.2. Chitozano hidrogelių su eteriniu aliejumi gamyba	31
2.3.3. Chitozano hidrogelių gamyba taikant skirtingą maišymo greitį	31
2.3.4. Chitozano hidrogelių gamyba taikant skirtingą maišymo trukmę	31
2.3.5. Chitozano hidrogelių gamyba taikant skirtingą ultragarso intensyvumą	31
2.3.6. Chitozano hidrogelių gamyba taikant skirtingą ultragarso trukmę	31
2.3.7. Chitozano hidrogelių su gliceroliu gamyba	32
2.3.8. Chitozano hidrogelių tekstūros analizė	32
2.3.9. Stabilumo tyrimas diferencinio centrifugavimo metodu	32
2.3.10. pH reikšmės nustatymas	33
2.3.11. Mikroskopinis tyrimas.....	33
2.3.12. Fizinio stabilumo įvertinimas	33
2.3.13. Pagreitintas stabilumo tyrimas	33
2.3.14. Statistinė analizė.....	34
3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas	35
3.1. Chitozano hidrogelių su eteriniu aliejumi gamyba	35
3.2. Ciberžolės (<i>Curcuma longa</i> L.) eterinio aliejaus įtaka tekstūros parametrams	36
3.3. Technologinių veiksnių įtaka tekstūros parametrams	38
3.3.1. Technologinių veiksnių įtaka hidrogelių kietumui	39
3.3.2. Technologinių veiksnių įtaka hidrogelių konsistencijai	40
3.3.3. Technologinių veiksnių įtaka hidrogelių lipnumui	41
3.3.4. Technologinių veiksnių įtaka hidrogelių klampos indeksui	43
3.4. Technologinių veiksnių įtaka hidrogelių su gliceroliu tekstūros parametrams	44

3.5. Technologinių veiksnių įtaka hidrogelių pH	48
3.6. Mikroskopinis tyrimas.....	49
3.7. Fizinio stabilumo įvertinimas	50
3.8. Stabilumo įvertinimas diferencinio centrifugavimo metodu	54
3.9. Pagreitis stabilumo tyrimas.....	57
Išvados	63
Literatūros sąrašas.....	65

Lentelių sąrašas

1 lentelė. Vidutinės molekulinės masės chitozano hidrogelių sudėtis	35
2 lentelė. 4 % VMM CHIT hidrogelių su skirtingomis eterinio aliejaus koncentracijomis tekstūros analizės rezultatai.....	36
3 lentelė. 5 % VMM CHIT hidrogelių su skirtingomis eterinio aliejaus koncentracijomis tekstūros analizės rezultatai.....	37
4 lentelė. Glicerolio įtaka 4 % VMM CHIT hidrogelio su eteriniu aliejumi tekstūros parametrams	45
5 lentelė. Glicerolio įtaka 5 % VMM CHIT hidrogelio su eteriniu aliejumi tekstūros parametrams	45
6 lentelė. Skirtingais maišymo greičiais pagamintų 4 ir 5 % CHIT hidrogelių su eteriniu aliejumi stabilumo įvertinimas atlikus diferencinio centrifugavimo testą.....	55
7 lentelė. Skirtingu ultragarso intensyvumu pagamintų 4 ir 5 % CHIT hidrogelių su eteriniu aliejumi stabilumo įvertinimas atlikus diferencinio centrifugavimo testą.....	56
8 lentelė. Skirtingais gamybos metodais pagamintų 4 ir 5 % CHIT hidrogelių su eteriniu aliejumi pagreitinto stabilumo įvertinimas diferencinio centrifugavimo metodu.....	61

Paveikslų sąrašas

1 pav. Chitozano struktūrinė formulė	22
2 pav. Nestabilus VMM chitozano hidrogelis su eteriniu aliejumi po atlikto diferencinio centrifugavimo testo (autorius nuotrauka).....	35
3 pav. 5 % koncentracijos VMM chitozano hidrogeliai su skirtingomis eterinio aliejaus koncentracijomis savo sudėtyje po pagaminimo (autorius nuotrauka).....	36
4 pav. Skirtingų koncentracijų hidrogelių su ta pačia eterinio aliejaus koncentracija sudėtyje tekstūros parametrų skirtumų grafinis vaizdas	38
5 pav. Technologinių veiksnių įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,143 % eterinio aliejaus savo sudėtyje kietumui	39
6 pav. Technologinių veiksnių įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,143 % eterinio aliejaus savo sudėtyje konsistencijai	40
7 pav. Technologinių veiksnių įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,143 % eterinio aliejaus savo sudėtyje lipnumui.....	42
8 pav. Technologinių veiksnių įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,143 % eterinio aliejaus savo sudėtyje klampos indeksui.....	43
9 pav. Technologinių veiksnių įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,214 % eterinio aliejaus ir 10 % gliceroliu savo sudėtyje kietumui	46
10 pav. Technologinių veiksnių įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,214 % eterinio aliejaus ir 10 % gliceroliu savo sudėtyje konsistencijai.....	46
11 pav. Technologinių veiksnių įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,214 % eterinio aliejaus ir 10 % gliceroliu savo sudėtyje lipnumui.....	47
12 pav. Technologinių veiksnių įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,214 % eterinio aliejaus ir 10 % gliceroliu savo sudėtyje klampos indeksui.....	47
13 pav. Maišymo greičio ir ultragarso trukmės įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,143 % eterinio aliejaus savo sudėtyje pH reikšmėms per 3 mėnesių laikotarpį	48
14 pav. Skirtingais metodais pagamintų VMM CHIT hidrogelių su eteriniu aliejumi mikroskopiniai vaizdai padidinus 100 kartų (autorius nuotrauka).....	49
15 pav. Maišymo greičio ir ultragarso intensyvumo įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,214 % eterinio aliejaus savo sudėtyje kietumui per skirtingą laiko intervalą	50
16 pav. Maišymo greičio ir ultragarso intensyvumo įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,214 % eterinio aliejaus savo sudėtyje konsistencijai per skirtingą laiko intervalą.....	51
17 pav. Maišymo greičio ir ultragarso intensyvumo įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,214 % eterinio aliejaus savo sudėtyje lipnumui per skirtingą laiko intervalą	52
18 pav. Maišymo greičio ir ultragarso intensyvumo įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,214 % eterinio aliejaus savo sudėtyje klampos indeksui per skirtingą laiko intervalą.....	53
19 pav. Tiriamieji 5 % CHIT hidrogeliai su 0,285 % eterinio aliejaus savo sudėtyje pagaminti taikant 1500 aps/min maišymo greitį po 1–3 mėnesių (autorius nuotrauka)	55
20 pav. Tiriamieji 5 % CHIT hidrogeliai su 0,285 % eterinio aliejaus savo sudėtyje pagaminti taikant 100 % ultragarso intensyvumą po 1–3 mėnesių (autorius nuotrauka)	56
21 pav. Skirtingais gamybos metodais pagamintų 4 ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,285 % eterinio aliejaus savo sudėtyje kietumo reikšmės pokyčiai per 3 mėnesių laikotarpį, atlikus pagreitinto stabilumo vertinimą	57

22 pav. Skirtingais gamybos metodais pagamintų 4 ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,285 % eterinio aliejaus savo sudėtyje konsistencijos reikšmės pokyčiai per 3 mėnesių laikotarpį, atlikus pagreitinto stabilumo vertinimą	58
23 pav. Skirtingais gamybos metodais pagamintų 4 ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,285 % eterinio aliejaus savo sudėtyje lipnumo reikšmės pokyčiai per 3 mėnesių laikotarpį, atlikus pagreitinto stabilumo vertinimą	59
24 pav. Skirtingais gamybos metodais pagamintų 4 ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,285 % eterinio aliejaus savo sudėtyje klampos indekso reikšmės pokyčiai per 3 mėnesių laikotarpį, atlikus pagreitinto stabilumo vertinimą	60
25 pav. Tiriamieji hidrogeliai po 1–3 mėnesių pagreitinto stabilumo tyrimo ir DC testo (autorius nuotrauka).....	61

Santrumpų sąrašas

Santrumpos:

a/v – aliejus vandenyje

aps/min – apsisukimai per minutę

ar – aromatinis

CHIT – chitozanas

Da – daltonas, vienetas, naudojamas molekulinei masei išreikšti

DC – diferencinis centrifugavimas

et. al. – eterinis aliejus

glic. – glicerolis

K – kontrolė

KI – klampos indeksas

L. – santr. *Linn*, organizmų klasifikatoriaus, žinomo kaip Karlas Linėjus, vardas.

n – reikšmė, nurodanti eksperimentų pakartojimų skaičių

p – statistinio reikšmingumo lygmuo

pH – vandenilio jonų koncentracijos tirpale matas

Ph. Eur. – Europos farmakopėja

VMM – vidutinė molekulinė masė

vs – angl. *versus*, palyginti su

Įvadas

Tyrimo problema – kokia technologinių veiksnių įtaka gelių su chitozanu ir eteriniu aliejumi kokybei?

Temos aktualumas. Vaistinių medžiagų tiekimas per odą yra patraukli ir sudėtinga tyrimų sritis. Palyginti su kitais įprastais vaistinių medžiagų pernešimo būdais, tokiais kaip peroralinis, injekcinis ir inhaliatorinis, transderminis pernešimas turi daug privalumų. Transderminės sistemos yra neinvazinės, patogios ir nebrangios, jas galima vartoti savarankiškai. Yra daug transderminių preparatų, tokių kaip losjonai, kremai, tepalai, pleistrai ir kt., bet iš jų pirmenybė teikiama geliui. Transderminiai geliai tampa vis populiariesni dėl paprasto tepimo ir geresnės priešpoodinės absorbcijos. Gelio formuluočių suteikia geresnį stabilumą, palyginti su kremu ir tepalais [1].

Hidrogeliai, kurie yra trijų matmenų kryžminiai polimeriniai tinklai, galintys išbrinkinti didelius vandens kiekius, turėtų būti laikomi pagrindiniais kandidatais vaistinių medžiagų ir biomolekulių pernešimui. Palyginti su kitų rūšių biomedžiagomis, hidrogeliai turi didesnio biologinio suderinamumo, derinamo biologinio skaidomumo, tinkamo mechaninio stiprumo, porėtos struktūros ir kitus pranašumus [2].

Pastaraisiais metais biomedžiagų srityje padaryta pažanga paskatino keletą tyrimų apie alternatyvias biologiškai suderinamas medžiagas ir šių medžiagų kūrimą. Dėl savo privalumų polisacharidai buvo plačiai naudojami kuriant hidrogelius, o chitozanas (grynas arba kombinuotas su natūraliais / sintetiniais polimerais) buvo plačiai ištirtas naudoti biomedicinos srityje. Tarp kelių sukurtų ir ištirtų biomedžiagų rūšių chitozano pagrindu pagaminti hidrogeliai sulaukė daug dėmesio dėl savo pranašumų, tokių kaip maža kaina, išteklių atsinaujinamumas, biologinis suderinamumas ir universalumas. Kuriant chitozano pagrindu pagamintus hidrogelius, vyksta nuolatinė pažanga, kurią galima pritaikyti vaistinių medžiagų pernešimo ir audinių inžinerijos metoduose [3].

Yra žinoma, kad į hidrogelius dažnai įterpiami eteriniai aliejai, kurie turi keletą skirtingų biologinių aktyvumų [4]. Buvo sukurtos chitozano hidrogelių kompozicijos su arbatmedžio [5], vaistinio šalavijo [6], kūginio čiobro [7] ir kitais eteriniais aliejais. Gauti hidrogeliai buvo naudojami jiems tiekti, kaip antimikrobinėms medžiagoms, skirtoms ūminėms žaizdoms, kandidozėms gydyti. Kiek mažiau žinomas ciberžolės eterinis aliejus turi priešuždegiminių savybių [4], taip pat gali pašalinti laisvuosius radikalus ir sukelti reikšmingą priešuždegiminį ir antinociceptinį (skausmą malšinantį) efektą, be to gali padidinti kancerogenų detoksikaciją organizme ir taip veikti kaip vėžio prevencinė priemonė [8]. Ciberžolės eterinis aliejus taip pat parodė galingą antimikrobinį (priešgrybelinį) aktyvumą prieš *Candida albicans* [9, 10].

Gaminant hidrogelius skirtingi technologiniai veiksniai, tokie kaip maišymo greitis, trukmė, ultragarso intensyvumas ar jo taikymo trukmė gali turėti įtakos hidrogelių tekstūros parametrams, dėl ko gali suprastėti jų kokybė. Pavyzdžiui, didėjant maišymo greičiui, sumažėjo kukurūzų krakmolo gelio kietumas, o maišymo trukmės didinimas, esant vienodam maišymo greičiui, turėjo nedidelį poveikį gelio parametrams [11]. Tuo tarpu ultragarso intensyvumo padidėjimas sumažino akrilo rūgšties / akrilamido kopolimero pagrindu pagaminto hidrogelio klampumą [12], todėl yra svarbu nustatyti hidrogelių gamyboje taikomų technologinių veiksnių įtaką jų kokybei.

Tyrimo naujumas: suformuoti ir pagaminti skirtingų koncentracijų vidutinės molekulinės masės chitozano hidrogeliai su įvairiomis ciberžolės eterinio aliejaus koncentracijomis, ištirta ciberžolės

eterinio aliejaus įtaka hidrogelių tekstūros parametrams ir nustatyta skirtingų technologinių veiksnių (maišymo greičio, maišymo trukmės, ultragarso intensyvumo bei jo taikymo trukmės) įtaka hidrogelių kietumui, konsistencijai, lipnumui bei klampos indeksui, ištirta technologinių faktorių įtaka hidrogelių su eteriniu aliejumi pH vertei bei atliktas pagamintų hidrogelių mikroskopinis tyrimas, nustatyta glicerolio ir gelių su gliceroliu gamyboje naudotų technologinių veiksnių įtaka hidrogelių tekstūrai, skirtingais tyrimo metodais (diferencinio centrifugavimo, fizinio stabilumo įvertinimo ir pagreitinto stabilumo tyrimo) nustatytas tiriamųjų hidrogelių stabilumas per tam tikrą laikotarpį.

Tyrimo tikslas – ištirti technologinių veiksnių įtaką gelių su chitozanu ir eteriniu aliejumi kokybei.

Darbo uždaviniai:

1. sudaryti galutines skirtingų koncentracijų vidutinės molekulinės masės chitozano hidrogelių receptūras ir nustatyti su kuriomis ciberžolės eterinio aliejaus koncentracijomis geliai išlieka stabilūs;
2. atlikti eterinio aliejaus įtakos tiriamųjų hidrogelių tekstūros parametrams vertinimą;
3. ištirti maišymo greičio, maišymo trukmės, ultragarso intensyvumo bei ultragarso taikymo trukmės įtaką hidrogelių su eteriniu aliejumi tekstūros parametrams;
4. ištirti glicerolio bei gelių su gliceroliu gamybos metu taikytų technologinių veiksnių įtaką hidrogelių tekstūros parametrams;
5. kitais tyrimais įvertinti skirtingais gamybos metodais pagamintų chitozano hidrogelių su eteriniu aliejumi kokybę.

1. Literatūros apžvalga

1.1. Oda ir jos pralaidumas

Oda yra sudėtingas, savaimė atsinaujinantis organas, kuris yra pagrindinis mūsų gynybinis barjeras nuo pavojingos aplinkos. Jis saugo nuo kenksmingų antigenų ir chemikalų, dehidratacijos ir per didelio skysčių kiekio bei ultravioletinių spindulių. Oda suteikia struktūrinį vientisumą ir atsparumą, leidžia selektyvią absorbciją, kontroliuoja termoreguliaciją ir gali stimuliuoti epidermio regeneraciją po sužeidimo. Dabartiniai tyrimai odą apibūdina daugiau nei tik barjerą, turintį sensorinę funkciją, bet ir kaip sudėtingą biologinę struktūrą, dalyvaujančią ląstelių signalų perdavimo, metabolizmo ir baltymų sintezės procesuose bei gyvybiškai svarbų nervų, imuninės ir endokrininės sistemos komponentą [13].

Oda susideda iš trijų sluoksnių: epidermio, dermos ir hipodermio. Epidermis, išorinis sluoksnis, susideda iš plokščio keratinocitų epitelio ir sudaro daugiau kaip 90 % epidermio ląstelių. Keratinocitai atsakingi už epidermio struktūros darnumą ir barjerinę funkciją. Derma yra jungiamasis audinys, atsakingas už mechanines odos savybes. Jį sudaro fibroblastai, esantys specializuotoje tarpląstelinėje matricoje. Dermoje yra plaukų folikulų, kraujagyslių, limfagyslių ir prakaito liaukų. Epidermį ir dermą jungia pamatinė membrana. Hipodermis yra gilesnis poodinis audinys, daugiausia susidedantis iš riebalinio audinio, kuris atskiria dermą nuo pagrindinės raumens fascijos [14].

Sudėtinga žmogaus odos struktūra ir jos fizikocheminės savybės paverčia ją efektyvia išorine gynybos linija nuo egzogeninių veiksnių ir padeda palaikyti žmogaus kūno homeostazę. Šį vaidmenį atlieka epidermio barjeras su raginiu sluoksniu. Epidermio barjero būklė priklauso nuo individualių ir aplinkos veiksnių. Svarbiausi šio barjero būklę apibūdinantys biofiziniai parametrai yra odos pH, epidermio drėkinimas, transepiderminis vandens netekimas ir riebalų išsiskyrimas. Biofizinių odos procesų žinios gali būti naudingos įgyvendinant profilaktinius veiksmus, kurių tikslas yra atkurti barjerinę funkciją [15]. Bet kokie epidermio diferenciacijos ir lipidų sudėties pakitimai lemia pakitusią barjero funkciją, o tai yra pagrindas įvairiems odos pokyčiams ir ligoms [16].

Raginis sluoksnis yra greitį ribojantis barjeras, užkertantis kelią vaistams prasiskverbti per odą. Vaisto difuzijos greitis per raginį sluoksnį, lemia jo bendrą įsiskverbimo į odą ir prasiskverbimo pro ją greitį. Dėl šios priežasties mokslinėje literatūroje dažnai kalbama apie vietinį (lokalų) ir transderminį (sisteminį) vaistų pristatymą kartu, nes jiems tenka tas pats iššūkis prasiskverbiant per odos barjerą. Dėl savo struktūros ir biocheminės sudėties raginis sluoksnis yra selektyviai pralaidus. Tikėtina, kad mažos ir daugiau mažiau lipofilinės molekulės (molekulinė masė <500 Da) gerai prasiskverbia į odą. Kiti vaistai, neturintys šių fizikocheminių savybių, paprastai reikalauja skvarbos gerinimo strategijos, kad galėtų prasiskverbti į odą [17].

Tokia farmacinė forma, kaip hidrogelis, gali pagerinti vaistinių medžiagų prasiskverbimą pro raginį sluoksnį. Ukomadu su kolegomis nustatė, kad hidrogelis padidina diklofenako prasiskverbimą per odą ir absorbciją, palyginti su emulsijos gelio produktais [18]. Matsuo su kolegomis atliktas tyrimas parodė, kad hidrogelis padidina baltymų įsiskverbimą per raginį odos sluoksnį ir baltymai išlaiko savo aktyvumą, tad mokslininkų sukurtas originalus hidrogelio pleistras gali būti praktiškai pritaikomas žmonėms [19]. Mao su kolegomis atlikti tyrimai parodė, kad šilko fibroino hidrogelis padidina kurkumino prasiskverbimo į odą galimybes, tad pralaidi nanodalelių–gelio sistema gali būti potencialus nešiklis lipofilinių vaistų nuo psoriazės vietiniam vartojimui [20].

1.2. Eteriniai aliejai

Eteriniai aliejai yra sudėtingi angliavandenilių ir jų darinių su deguonimi mišiniai. Eterinius aliejus gamina augalų liaukų trichomai ir kitos jų sekrecijos struktūros, specializuoti sekreciniai audiniai, dažniausiai pasklidę ant augalų žiedų ir lapų paviršiaus, taip atlikdami pagrindinį ekologinį vaidmenį augale [21].

Eterinių aliejų ekstrahavimas iš augalų paprastai atliekamas dviem pagrindiniais metodais: azeotropiniu distiliavimu (hidrodistiliacija, hidrodifuzija ir distiliacija garais) ir ekstrahavimu tirpikliais, tačiau šie tradiciniai metodai yra ganėtinai brangūs, nes sunaudojama labai daug energijos ir tirpiklių [22]. Pramonėje naudojama turbodistiliacija, skirta ekstrahuoti eterinius aliejus iš kietų augalo dalių, tokių kaip mediena, žievė, sėklos [23].

Nors ekstrakcija distiliuojant yra paprastas procesas, jis turi daug trūkumų. Distiliuojant, gali įvykti esterių hidrolizė į alkoholius ir rūgštis, be to, kai kuriuos eterinius aliejus reikia rektifikuoti. Ekstrakcija tirpikliu gali būti naudojama eteriniams aliejams, kurie yra termiškai labilūs, išgauti (pvz., iš žiedų). Tai yra nebrangus ir gana greitas procesas. Pagrindinis šio ekstrahavimo pranašumas prieš distiliaciją yra tas, kad proceso metu naudojama žemesnė temperatūra, todėl sumažinama cheminių pokyčių rizika [24].

Eterinių aliejų ir jų komponentų naudojimas nuo seno žinomas tradicinėje medicinoje ir aromaterapijoje gydant įvairias ligas [25]. Eteriniai aliejai naudojami visame pasaulyje dezinfekavimui, kaip priešuždegiminės, atpalaiduojančios ir stimuliuojančios medžiagos. Jie gali būti naudojami ir kaip natūralios sintetinių preparatų alternatyvos, siekiant užkirsti kelią infekcinėms ligoms. Daugelis jų pasižymi priešvėžiniu aktyvumu. Eterinių aliejų cheminė sudėtis labai skiriasi, atsižvelgiant į geografinę vietą, botaninę kilmę ir ekstrahavimo būdus [26].

Eteriniai aliejai tirpsta alkoholyje, eterijoje, bet netirpsta vandenyje. Jie turi būdingą kvapą ir kambario temperatūroje dažniausiai būna skysti, tankis <1 , išskyrus kelis atvejus (cinamonas ir kt.). Eteriniai aliejai susideda iš organinių lakiųjų junginių, kurie priklauso įvairioms cheminėms klasėms: alkoholiams, eteriams arba oksidams, aldehydams, ketonams, esteriams, aminams, amidams, fenoliams, heterociklams ir daugiausia terpenams [27].

Eteriniai aliejai ir jų lakiosios sudedamosios dalys gali prasiskverbti per odą ir taip pagerinti įvairių vaistų prasiskverbimą į gilesnius odos sluoksnius, naudojant skirtingo veikimo mechanizmus, pagrįstus labai tvarkingos tarpląstelinės lipidų struktūros suirimu tarp raginio sluoksnio korneocitų, ar sąveika su tarpląstelinio baltymo domenu, kuris sukelia jų konformacinę modifikaciją, taip pat vaisto pasiskirstymo padidinimu. Patepus odą, eteriniai aliejai ir jų komponentai greitai metabolizuojami, nesikaupia organizme ir greitai pašalinami, o tai aiškiai rodo, kad juos galima sėkmingai naudoti kaip saugius skvarbos gerintojus [28].

1.3. Ciberžolės (*Curcuma longa* L.) eterinis aliejus

Ciberžolė (*Curcuma longa* L.) – tai žolė, priklausanti imbierinių šeimai ir plačiai auginama pietų ir pietvakarių atogrąžų Azijos regione. Ciberžolė šimtmečius buvo naudojama Indijoje ir Kinijoje gydant dermatologines ligas, infekcijas, stresą ir depresiją. Ciberžolės poveikis sveikatai daugiausia sutelktas į lipofilinę medžiagą, vadinamą kurkuminu, kuri gaunama iš žolės šakniastiebių. Žinoma, kad kurkuminas turi antioksidacinį, priešuždegiminį ir priešvėžinį poveikį [29].

Ciberžolės šakniastiebiuose be kurkuminoidų yra ir kita antrinių metabolitų klasė – mažiau ištirti eteriniai aliejai [30], kurie yra vertingas produktas farmacijos pramonėje, dėl plataus poveikio sveikatai [31]. Ciberžolės šakniastiebių eterinis aliejus pasižymi antioksidaciniu, antitromboziniu, citotoksiniu, priešuždegiminiu, raminamuoju, anesteziniu, antibakteriniu, priešgrybeliniu, insekticidiniu ir kitu biologiniu aktyvumu. Tuo tarpu ciberžolės lapų eterinis aliejus pasižymi priešgrybeliniu, moskitocidiniu ir kt. poveikiu [32].

Kurkuminoidai ir eteriniai aliejai yra pagrindiniai ciberžolės šakniastiebių bioaktyvūs junginiai, turintys įvairų biologinį aktyvumą. Lapų ir žiedų eteriniuose aliejuose paprastai vyrauja monoterpenai, o šaknų ir šakniastiebių aliejuose daugiausia yra seskviterpenų [33]. Pagrindiniai ciberžolės eterinio aliejaus komponentai yra α -turmeronas (42,6%), β -turmeronas (16,0%) ir ar-turmeronas (12,9%) [34].

Apžvelgus mokslinę literatūrą buvo pastebėta, kad ciberžolės eterinis aliejus iš šakniastiebių gali būti išgautas įvairiais klasikiniais eterinių aliejų išskyrimo metodais įskaitant ekstrahavimą Soksleto [35], hidrodistiliacijos [34] ir distiliacijos garais [36] metodais ar ekstrakciją organiniais tirpikliais [37] ir kt. Kalbant apie šiuolaikinius metodus, ciberžolės eterinis aliejus gali būti išgautas ekstrakcijos subkritiniu anglies dioksidu [38] ar subkritiniu vandeniu [39] metodais.

Vienas pagrindinių nelakių ciberžolės komponentų, kurkuminas, veiksmingas prieš – *Streptococcus pyogenes*, meticilinui jautrų *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter lwoffii* ir atskiras *Enterococcus faecalis* ir *Pseudomonas aeruginosa* padermes. Kurkuminas gali būti laikomas perspektyviu antibakteriniu agentu, tačiau jo veikla yra labai selektyvi [40]. Tuo tarpu Stanojevic su kolegomis gautų tyrimų rezultatai rodo, kad ciberžolės eterinis aliejus yra ypač stiprus antioksidantas ir antimikrobinis agentas, kurį galima naudoti maisto ir farmacijos pramonėje kaip saugesnę sintetinių antioksidantų ir antimikrobinų medžiagų alternatyvą [41].

1.4. Hidrogeliai

Terminas „gelis“ yra vartojamas bendrąja prasme, kaip pusiau kieta, vienalytė medžiaga, kuri geba būti elastinga ir panaši į želė (kaip želatina) arba daugiau ar mažiau standi [42]. Hidrogeliai yra to paties arba skirtingo tipo polimerų kryžminiai tinklai, pasižymintys dideliu vandens absorbcijos pajėgumu [43]. Jų gebėjimas absorbuoti vandenį yra dėl hidrofilinių grupių, tokių kaip –OH, –CONH, –CONH₂, –COOH ir –SO₃H [44].

Hidrogeliai buvo pirmosios biomedžiagos sukurtos žmonių vartojimui [45]. Svarbiausia hidrogelio savybė, t. y. gebėjimas absorbuoti didelius kiekius vandeninių tirpalų, kurie gali šimtus kartų viršyti jo sausąją masę, yra žinoma kaip brinkimas. Ant odos ar tam tikrų gleivinių geliai tepami apsauginiais, terapiniais ar profilaktiniais tikslais [46].

Hidrogeliai gali būti sukurti su kontroliuojamais atsakais, kaip kad susitraukti ar išsiplėsti keičiantis išorinėms aplinkos sąlygoms. Jie gali dramatiškai keisti tūrį, reaguodami į įvairius fizinius (temperatūrą, elektrinį ar magnetinį lauką, šviesą, slėgį, garsą) ir cheminius (pH, tirpiklio sudėtį, joninę jėgą) dirgiklius [47].

Hidrogeliai yra ypač patraukli vaistų tiekimo sistema, kuri naudojama daugelyje medicinos sričių, įskaitant kardiologiją, onkologiją, imunologiją, žaizdų ir skausmo gydymą. Didelis vandens kiekis (paprastai 70–99 %) suteikia fizinį panašumą į audinius ir puikų biologinį suderinamumą bei

galimybę lengvai inkapsuliuoti hidrofilinius vaistus. Be to, kadangi jie paprastai formuojami vandeniniuose tirpaluose, sumažėja vaisto denatūracijos ir agregacijos pavojus veikiant organiniams tirpikliams. Kryžminis polimerų tinklas hidrogelius padaro turinčius kietos medžiagos savybių, dėl ko jie gali turėti platų mechaninių savybių spektrą [48].

Hidrogelius galima suskirstyti į dvi pagrindines grupes: paremtus sintetiniais polimerais ir natūraliais polimerais. Abiejų tipų hidrogeliai turi privalumų ir trūkumų. Tačiau, atsižvelgiant į medicininių hidrogelių panaudojimą, galima daryti prielaidą, kad natūralios kilmės medžiagos yra biologiškai suderinamesnės, skaidesnės ir netoksiškos žmogaus organizmui. Kita vertus, sintetiniai hidrogeliai turi geresnius mechaninius parametrus, kurie padidina jų galimą pramoninį pritaikymą [49].

Natūralūs hidrogeliai apima tokias medžiagas, kaip kolageną, fibriną, hialurono rūgštį, matrigelį ir darinius iš natūralių medžiagų, tokius kaip chitozanas ar alginatas. Tuo tarpu sintetiniai hidrogeliai, tokie kaip poli (etilenglikolio) diakrilatas, poli (akrilo amidas), poli (vinilo alkoholis) suteikia daugiau galimybių derinant cheminę sudėtį ir mechanines savybes. Jie taip pat gali būti suderinti taip, kad būtų hidrolizuojami arba biologiškai skaidomi kintamais laiko periodais [50].

1.5. Polisacharidų pagrindu paremti hidrogeliai

Dauguma polisacharidų dėl savo unikalių savybių gali sudaryti hidrogelius. Jų taikymas biomedicinos srityje turi didelį potencialą dėl jų cheminio elgesio, taip pat dėl įdomių struktūrinių panašumų su biologinėmis molekulėmis [51]. Supramolekuliniai polisacharidų pagrindu paremti hidrogeliai pastaruoju metu sulaukia nemažo susidomėjimo tyrimams, dėl jų aukšto struktūrinio funkcionalumo, mažo toksiškumo ir galimo panaudojimo maisto produktuose, kosmetikoje, katalizėje, vaistų tiekime ir audinių inžinerijoje [52].

Polimerų pagrindu pagaminti hidrogeliai, apimantys daug organinių biopolimerų įskaitant celiuliozę, chitiną ir chitozaną, yra hidrofilinės medžiagos, kurios gali absorbuoti ir sulaikyti didelį vandens kiekį savo struktūrose. Šie polimerai pasižymi daugybe puikių savybių, tokių kaip atsakas į pH, laiką, temperatūrą ir įvairias chemines bei biologines sąlygas. Biopolimerų hidrogeliais galima manipuliuoti ir juos kurti įvairioms paskirtims, kas lemia didžiulį mokslinių tyrimų bumą pastaruoju metu [68]. Hidrofiliniai polimerai gali absorbuoti skirtingus vandens kiekius, priklausomai nuo polimerų hidrofilinių grupių tankio [53].

Natūralius polimerus galima suskirstyti į tris pagrindines klases pagal jų cheminę struktūrą – polisacharidai, baltymai ir poliesteriai. Yra šimtai žinomų polisacharidų, kurie gali būti gaunami iš įvairių šaltinių. Aukštesniųjų augalų polisacharidų pavyzdžiai yra krakmolai ir celiuliozė, dumblių – alginatai, galaktanai ir karageninas, gyvūnų – chitinas, chitozanas, glikozaminoglikanai ir hialurono rūgštis, o mikroorganizmų – dekstranai, gelano derva, ksantano derva, bakterinė celiuliozė ir kt. [54].

Celiuliozė yra labiausiai paplitęs natūralus organinis polimeras žemėje. Celiuliozės panaudojimas hidrogelio gamyboje tapo plačiai naudojamas dėl kelių privalumų, tokių kaip didelis mechaninis stiprumas, biologinis suderinamumas, biologinis skaidomumas ir ekologiški produktai. Ruošiant hidrogelius reikia atsižvelgti į keletą veiksnių, įskaitant celiuliozės paruošimą, ištirpinimą ir gamybos būdus [55]. Celiuliozės pagrindu pagaminti hidrogeliai yra puikūs biomedicinos pramonės pagalbiniai preparatai, skirti naudoti žaizdų tvarsčiams, audinių inžinerijoje ir vaistų tiekimo sistemose [56].

Per pastaruosius kelis dešimtmečius didelio susidomėjimo biomedicinos ir klinikinių tyrimų srityse sulaukė ir gelano derva. Gelano derva pasižymi labai įvairiomis savybėmis, dėl kurių ji pasirodė kaip perspektyvi medžiaga audinių inžinerijos ir regeneracinės medicinos srityse. Nepaisant to, viena gelano derva turi prastą mechaninį stiprumą, stabilumą ir aukštą gelifikavimosi temperatūrą fiziologinėmis sąlygomis. Gelano dervos fizikines ir chemines savybes galima pagerinti maišant ją su kitais polimerais, tokiais kaip chitozanas, agaras, krakmolas ir kitomis medžiagomis [57].

Remiantis tokiomis savybėmis, kaip biologinis suderinamumas, panašumas į tarpląstelinę matricą ar lengvas funkcionalizavimas, buvo tiriami gelano dervos pagrindu pagaminti hidrogeliai. Buvo įrodyta, kad tokie hidrogeliai gali būti naudojami kaip polimerinė matrica kaulų ir kremzlių regeneracijoje [58]. Be to, buvo pranešta, kad gelano dervos pagrindu pagaminti hidrogeliai, dėl savo gebėjimo palaikyti ląstelių įkapsuliavimą, tinkamų mechaninių savybių ir necitotoksiškumo pasižymi perspektyviomis savybėmis būti panaudoti gydant degeneracinį tarpslankstelinį diską [59].

Krakmolas, pasižymintis ekologiškumu ir gausumu, yra vienas iš svarbiausių natūralių polimerų. Krakmolo pagrindu pagaminti hidrogeliai buvo tiriami kaip karbendazimo nešėjai. Tyrimas parodė, kad pagamintas hidrogelis buvo geras kontroliuojamo atpalaidavimo agentas karbendazimui [60]. Sistemingai buvo tiriamas ir pH jautrių krakmolo pagrindu pagamintų hidrogelių vaistų atpalaidavimas. Buvo nustatyta, kad tirti hidrogeliai parodė perspektyvų pritaikymą, kaip geriamųjų vaistų nešėjų, ypač skiriant į žarnyną nukreiptus vaistus [61]. Kito tyrimo metu buvo nustatytas vaisto pristatymo veiksmingumas naudojant α - amilazei jautrius krakmolo hidrogelius naikinant vėžines ląsteles [62].

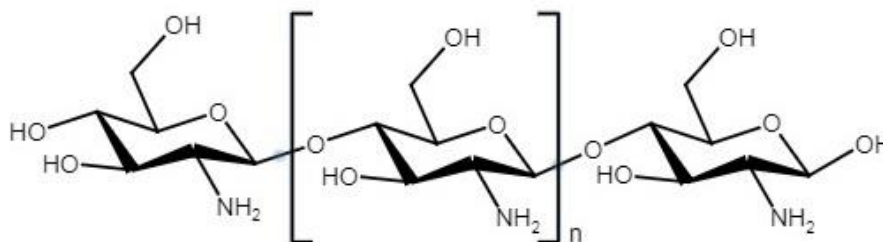
Sulfatuoti polisacharidai, gauti iš raudonųjų jūros dumblių, vadinami karageniniais, buvo siūlomi naudoti kaip vaisto tiekimo matricos dėl savo unikalių savybių, įskaitant, bet neapsiribojant, biologiniu suderinamumu, panašumu į žinduolių glikozaminoglikanus, antikoaguliaciniu ir antioksidaciniu aktyvumu. Biocheminė karageninų sudėtis suteikia geras galimybes kurti hidrogelius, hidrogelių granules, mikrodaleles ar mikrosferas. Šiuo metu mokslininkai, naudodami šias kompozicijas, siekia sukurti vaistų tiekimo sistemas, kurios galėtų palengvinti ilgalaikį ir tikslingą bioaktyvių junginių atpalaidavimą [63].

Karageninų taikymas vaistų tiekimo, audinių inžinerijos ir regeneracinės medicinos srityse sparčiai vystosi dėl jų išskirtinio gelių formavimo mechanizmo, daug funkcinių grupių, stiprios vandens absorbcijos ir palankių fiziocheminių savybių. Karagenino nanogeliai pasižymi perspektyviu vaistų pristatymu dėl didelio paviršiaus ploto. Šie hidrogeliai yra ne tik puikios ilgalaikio vaisto atpalaidavimo pagalbinės medžiagos, bet ir baltymų bei augimo faktorių pristatymo, kaulų ir kremzlių audinių regeneracijos, taip pat žaizdų gydymo ir antimikrobinių preparatų pagalbinės medžiagos. Pranešimai apie karagenino toksiškumą yra pagrindinis apribojimas, į kurį reikia atkreipti dėmesį naudojant jį terapinėms reikmėms [64].

Alginatas yra netoksiškas, biologiškai suderinamas ir skaidus natūralus polimeras, turintis daugybę savitų fizikinių ir cheminių savybių, dėl kurių jis plačiai naudojamas vaistų pristatymo ir ląstelių tiekimo sistemose. Hidrogelio susiformavimą galima stebėti sąveikaujant anijoniniams alginatams su daugiavalenčiais neorganiniais katijonais paprastu jonotropiniu geliacijos metodu. Įvairūs kryžminimo agentai buvo ir yra naudojami alginato hidrogeliams paruošti, siekiant moduluoti vaistų, taip pat ląstelių, sulaikymo ir atpalaidavimo savybes. Dėl savo biologinio suderinamumo, stabilumo ir inertiškumo alginatas atkreipė dėmesį į naujos kartos biomedžiagas farmacijos mokslų srityje [65].

1.6. Chitozanas

Chitinas yra struktūrinis vabzdžių, vėžiagyvių (daugiausia krevečių ir krabų) ir grybų ląstelių sienelių egzoskeleto elementas ir antras gausiausias natūralus polisacharidas žemėje po celiuliozės [66]. Fermentiniu ar cheminiu deacetilinimo būdu chitinas gali būti paverstas gerai žinomu dariniu – chitozanu (žr. 1 pav.). Chitozanas dėl savo unikalių biocheminių savybių, tokių kaip biologinis suderinamumas, biologinis skaidomumas, hidrofiliskumas, netoksiškumas, modifikavimo paprastumas, puikus cheminis atsparumas, gebėjimas formuoti plėveles, gelius, nanodaleles ir kt., gali būti pritaikytas daugelyje perspektyvių biomedicinos sričių. Chitozanas yra viena iš labiausiai ištirtų biomedžiagų [67].



1 pav. Chitozano struktūrinė formulė (adaptuota pagal *PubChem Sketcher V2.4*)

Chitinui išskirti reikia pašalinti dvi pagrindines kiautų sudedamąsias dalis – baltymus, deproteinizacijos būdu ir neorganinį kalcio karbonatą, demineralizuojant, kartu su nedideliais pigmentų ir lipidų kiekiais. Tiek deproteinizacija, tiek demineralizacija gali būti atliekama naudojant cheminį ar fermentinį apdorojimą. Deacetilinant, acetilo grupės pašalinamos, bet taip pat vyksta depolimerizacijos reakcija, kurią rodo chitozano molekulinės masės pokyčiai [68]. Literatūroje plačiai aprašytas chitozano ar chitino paruošimas iš jūrinių šaltinių [68].

Cheminiai chitozano paruošimo metodai apima paprastesnį perdirbimą, o pagamintas chitozanas turi vidutinę arba mažą molekulinę masę ir didesnę deacetilinimo laipsnį, o tai rodo geresnes biologines savybes. Kita vertus, cheminių metodų trūkumai yra tai, kad reakcijos procese naudojamos toksiškos ar ėsdinančios cheminės medžiagos. Biologiniais metodais galima pagaminti didelės molekulinės masės chitozaną, kuris pasižymi geresnėmis mechaninėmis savybėmis [69].

Chitozanas yra linijinis polisacharidas, turintis keletą funkcinę OH ir NH₂ grupių, leidžiančių prisijungti prie baltymų. Chitozanas, kurio deacetilinimo laipsnis yra ~ 50 %, tirpsta vandeninėje rūgštinėje aplinkoje. Kol chitozanas yra ištirpęs, jo amino grupės polimerinėse grandinėse yra protonuojamos ir tampa katijoninės, leidžiančios stipriai sąveikauti su įvairiomis molekulėmis. Manoma, kad šis teigiamas krūvis yra atsakingas už antimikrobinį chitozano aktyvumą sąveikaujant su neigiamai įkrautomis mikroorganizmų ląstelių membranomis [70].

Chitozaną ypač sunku ištirpinti vandenyje, tačiau jis gali būti ištirpintas rūgštiniame tirpale. Chitozano netirpumas vandenyje yra pagrindinis jo naudojimo medicinoje ribojimas. Modifikuotas chitozanas pasižymi geresnėmis cheminėmis savybėmis nei nemodifikuotas. Pavyzdžiui, nanodalelės, pagamintos iš chitozano darinių, gali būti naudojamos tiekti vaistus dėl jų stabilumo ir biologinio suderinamumo. Šios nanodalelės turi didelį potencialą tiriant ir kuriant naujas nanovakcinas ir nanovaistus ateityje [71].

Chitozanas gaunamas iš natūralios chitino biomasės, sulaukė daug dėmesio kaip pagalbinė medžiaga farmacijoje ir vaistų pristatyme. Chitozanas ir jo dariniai gali būti naudojami tiesioginio suspaudimo tabletėms, kaip dezintegrantai kontroliuojamam atpalaidavimui arba tirpumui pagerinti. Dėl chitozано ir jo darinių filmogeninių ir joninių savybių, vaistų atpalaidavimo mechanizmas, naudojant mikrosferos technologiją ruošiant hidrogelį, yra ypač svarbus kuriant farmacijos produktus [72].

Biologiškai skaidus chitozanas žmogaus organizme suskaidomas į saugius junginius (amino cukrus), kurie lengvai absorbuojami. Šiuo metu chitozanas ir jo dariniai yra plačiai tiriami daugelyje farmacijos ir medicinos pritaikymo sričių, įskaitant vaistų / genų pristatymą, žaizdų tvarsčius, implantus, kontaktinius lęšius, audinių inžineriją ir ląstelių kapsuliavimą [67, 68].

1.7. Chitozano cheminiai ir fiziniai geliai

Geliai paprastai yra vienalyčiai, skaidrūs, pusiau kieti preparatai, susidedantys iš skystos fazės trimatėje polimerinėje matricoje su fiziniu ar kartais cheminiu kryžminiu sujungimu tinkamais gelinimo agentais. Yra išskiriami hidrofobiniai geliai (oleogeliai) ir hidrofiliniai geliai (hidrogeliai). Oleogelio bazės paprastai susideda iš skysto parafino su polietilenu arba riebiųjų aliejų, geliuojančių su koloidiniu silicio dioksidu arba aliuminio ar cinko muilais. Hidrogelio bazės paprastai susideda iš vandens, glicerolio arba propilenglikolio, geliuojančio su tinkamais agentais, tokiais kaip tragakantas, krakmolai, celiuliozės dariniai, karboksivinilo polimerai ir magnio aliuminio silikatai [73].

Hidrogeliai gali būti gaminami ir chitozano pagrindu [74]. Kad būtų užtikrintas chitozano hidrogelio tinklo stabilumas, hidrogeliai turi būti fiziškai arba chemiškai sukryžminti. Fizinis chitozano hidrogelių sukryžminimas paprastai vyksta atsižvelgiant į specifines sąlygas, pvz., temperatūrą ar pH, ir tam gali turėti įtakos polimero koncentracija ir kitų komponentų skaičius. Chemiškai sukryžminti hidrogeliai yra negrįžtami dėl cheminių procesų, keičiančių molekulių konfigūraciją [75].

Sacco su kolegomis apibendrina naujausias gelifikavimo koncepcijas, skirtas sukurti chitozano pagrindu paremtus fizinius gelius. Autoriai teigė, kad šiais laikais yra gana paprasta paruošti polimerų tinklus, naudojant fizinę sąveiką (hidrofobinius efektus, vandenilinius ryšius, kuriuos dažniausiai lemia cheminė chitozano sudėtis ir elektrostatinę sąveiką, kurią daugiausia lemia fizikinės-cheminės chitozano savybės, tokios kaip acetilinimo laipsnis ir molekulinė masė), taip pat išorinius parametrus, tokius kaip pH ir joninę jėgą. Fiziniai chitozano geliai yra patrauklios sistemos dėl mažesnio toksiškumo, galimybės reguliuoti gelio brinkimo mastą, greitį, irimą ir mechaninį elgesį. Tačiau fiziniams chitozano geliams būdingos prastesnės mechaninės savybės, palyginti su cheminiais geliais. [76].

Tirpalo į gelį perėjimą fiziniuose geliuose galima pasiekti keičiant fizinius arba cheminius parametrus, tokius kaip temperatūra, pH ir joninė jėga, arba pridėdant tinkamų priešjonių. Elektrostatinė ir hidrofobinė sąveikos kartu su vandenilniais ryšiais sąveikauja formuojant susipynusius tinklus. pH ir joninė jėga vaidina pagrindinį vaidmenį formuojant gelį. Chitozanai elgiasi kaip polielektrolitai, priklausomai nuo tirpalo pH vertės ir gali sąveikauti su jonais, mažomis molekulėmis ar makromolekulėmis, turinčiomis priešingus krūvius, esant pH diapazonui 4–6. Ypatingas dėmesys skiriamas galimam šių medžiagų pritaikymui audinių inžinerijos ir vaistų pristatymo srityse [76, 77].

Cheminis kryžminimas gali būti pasiektas skirtingais būdais, pavyzdžiui, naudojant mažus bifunkcinius kryžmintojus ir foto-reaktyvias bei fermentines molekules. Buvo pranešta apie

chitozano cheminį kryžminimą panaudojant glutaraldehydą. Chitozanas buvo sukryžmintas su skirtingu glutaraldehido kiekiu, taip gaunant hidrogelius, skirtus naudoti kaip vaistų tiekimo sistemas [78]. Glutaraldehydas reaguoja su chitozanu per pirmines amino grupes. Paruošto tinklo mechaninės savybės priklauso nuo glutaraldehido kiekio ir chitozano koncentracijos [79].

Nepaisant to, cheminių kryžmintojų, tokių kaip glutaraldehydas, formaldehydas ir kt., pridėjimas vaistų tiekimo sistemose, sukelia labai rimtas citotoksines reakcijas. Šie cheminiai kryžminimo agentai neturi reikšmingo pranašumo, palyginti su natūraliais kryžminimo agentais, pavyzdžiui, genipinu, kuris yra gana netoksiškas, biologiškai suderinamas ir pateikia labai stabilus sukryžmintus produktus [80]. Chitozanas taip pat galima sukryžminti su pereinamojo metalo jonais, tokiais kaip molibdatas. Gaunami joniniai geliai yra labai skaidrūs, atsparūs šilumai ir gali būti gaminami esant mažoms polimerų koncentracijoms [81].

1.8. Hidrogelis kaip vaistų tiekimo sistema

Įprastiniai vaistų tiekimo būdai susiję su tokiomis problemomis, kaip sisteminis toksiškumas ir pakartotinis dozavimas. Hidrogeliai suteikia patogų vaisto tiekimą, siekiant užtikrinti, kad šie trūkumai būtų kuo mažesni ir terapinė vaisto nauda būtų optimizuota. Dėl išskirtinai suderinamų fizikinių savybių, kurios jiems suteikia puikias kontroliuojamas vaistų atpalaidavimo savybes, ir privalumus, kuriuos jie teikia labiliai vaisto apsaugai nuo skilimo, hidrogeliai yra labai veiksmingos vaistų tiekimo sistemos. Jie sudaryti iš 90 % vandens ir yra labai poringi, kad galėtų sutalpinti vaistus pristatymui ir palengvinti kontroliuojamą atpalaidavimą. Dėl didelės modifikavimo galimybės, hidrogeliai yra perspektyvūs gydomųjų molekulių nešikliai sergant įvairiomis ligomis, įskaitant vėžį ir diabetą [82].

Vietinių vaistų formų naudojimas tapo populiarus per pastarąjį dešimtmetį dėl išsamių tyrimų, atliktų transderminių vaistų pristatymo srityje. Dėl to į vaistinių preparatų, kurie gali patekti į sisteminę kraujotaką per odą, sąrašą įtraukiama vis daugiau vaistų. Vietiniam vartojimui dažniausiai naudojamos vaisto formos yra kremai, tepalai, geliai, pleistrai ir kt. Aukščiau išvardytų vietinių preparatų terapinė nauda yra ribota dėl raginio išorinio odos sluoksnio barjerinės savybės [83]. Pereira su kolegomis nustatė, kad taikant žemo dažnio ultragarsą, hidrogelis padidina lokalias pernešimo sritis ir odos pralaidumą [84], o Ukomadu su bendraautorais įrodė, kad hidrogelis padidina diklofenako prasiskverbimą per odą ir jo absorbciją [18].

Vaistų, ypač baltymų turinčių farmacinių preparatų, tiekimas per burną yra labai svarbus siekiant užtikrinti saugų ir kontroliuojamą vaistų tiekimą pacientams. Dėl prigimtinio biologinio suderinamumo, natūralių ir sintetinių medžiagų įvairovės bei derinamų savybių hidrogeliai turi puikų oralią terapinę sistemos potencialą. Visų pirma, į dirgiklius reaguojantys hidrogeliai išnaudoja fiziologinius pokyčius išilgai žarnyno trakto, kad būtų pasiektas specifinis vietos, kontroliuojamas baltymų, peptidų ir chemoterapinių molekulių išsiskyrimas tiek vietiniam, tiek sisteminiam gydymui [85].

Hidrogeliai su eteriniais aliejais savo sudėtyje turi įvairų pritaikymą biomedicinos srityje, įskaitant burnos higienos priežiūrą, žaizdų tvarstymą ir audinių inžineriją. Hidrofobinių junginių, tokių kaip aliejai, įterpimas į hidrogelius pademonstravo geras gelių mechanines savybes, skaidomumą, geresnį bioaktyvių junginių sulaikymą ir išsiskyrimą, porėtą struktūrą, antioksidacines ir antimikrobines savybes, todėl hidrogeliai vaidina svarbų vaidmenį biomedicinos srityje ir atlieka palaikomąjį vaidmenį, veikiant kaip vaistų tiekimo sistemos gydant įvairias ligas [86].

Hidrogeliai gali pernešti ir mažos molekulinės masės vaistus ir baltymus, augimo faktorius ir kitus ląstelių augimui bei diferenciacijai reikalingus komponentus. Vaistų tiekimo kontekste hidrogeliai gali būti naudojami lokalizuoti vaistus, padidinti vaisto koncentraciją veikimo vietoje ir dėl to sumažinti šalutinį poveikį, kuris nėra tikslingas. Hidrogelio paruošimas, modifikuotas veikimas ir kryžminio susiejimo mechanizmas turėtų būti susieti su paskirtu tikslu, pavyzdžiui, ilgalaikio atsipalaidavimo profiliu vaisto tiekimo sistemoms arba porėta struktūra audinių inžinerijos reikmėms [43].

Palankių chitozano savybių įvairovė, tokia kaip biologinis suderinamumas, biologinis skaidomumas, antibakterinis, mukoadhezinis, hemostatinis, analgetinis ir antioksidacinis aktyvumas, daro šį polisacharidą pasirinktinu polimeru daugelyje skirtingų sričių. Biomedžiagų srityje jis taikomas audinių inžinerijos, žaizdų gijimo ir vaistų tiekimo sistemose. Buvo išbandytos įvairios medžiagų rūšys kaip įmanomos vaistų tiekimo sistemos, ypatingą dėmesį skiriant hidrogeliams, tarp jų ir chitozano pagrindu [87].

Į chitozano hidrogelius gali būti įterpiamos nanodalelės, eteriniai aliejai ir ištirpinti vaistai. Chitozanas yra puikus kandidatas dėl netoksiškumo, stabilumo ir daugelio kitų savybių, dėl kurių chitozanas tapo labai universalia medžiaga, plačiai naudojama kontroliuojamo atpalaidavimo vaistų formose ūminėms ir lėtinėms žaizdoms, tokioms kaip nudegimai ir diabetinėms opoms, gydyti. Tikimasi, kad chitozano pagrindu pagaminti hidrogeliai taps daug žadančia biomedžiaga, skirta naudoti regeneracinėje medicinoje ir vaistų pristatymui. Chitozano pagrindu pagaminti hidrogeliai buvo panaudojami ir vaistams pristatyti žaizdų tvarsčiuose. [74].

Taip pat buvo gaminami ir tiriami chitozano pagrindu paremti hidrogeliai, kurių sudėtyje yra ciklodekstrino junginių arba čiobrelių aliejaus nanoemulsijų. Visais atvejais hidrogeliai su mažesniu čiobrelių aliejaus kiekiu rodė lėtesnį ir labiau kontroliuojamą išsiskyrimą. *In vitro* tyrimai atskleidė visų hidrogelių su čiobrelių aliejumi antibakterinį veikimą prieš *Escherichia coli* ir *Staphylococcus aureus*. Rezultatai parodė, kad paruošti hidrogeliai yra potencialūs kandidatai kontroliuojamam vaistų išsiskyrimui žaizdų tvarsčiuose ir farmacijos srityje [88].

Kiek anksčiau chitozano hidrogelio pagrindu pagamintų nanodalelių (nanohidrogelių) tiekimo sistema buvo naudojama ir terapinėms biomedžiagoms tiekti į vidinę ausį pelės modelyje. Tyrimas parodė, kad nanohidrogelio sistema turi didelį potencialą kontroliuotai ir tvariai pristatyti gydomąsias medžiagas nuo vidurinės ausies iki vidinės ausies, nekeičiant vidinės ausies struktūros [89].

Efektyviam ir ilgalaikiam priešvėžinio vaisto disulfiramo pristatymui į vėžines ląsteles buvo sukurtas termojautrus injekcinis hidrogelis pagrįstas chitozano pagrindu. Pastebėta, kad disulfiramo turinčių hidrogelių pasisavinimas ląstelėse yra stipresnis, palyginti su laisvu vaistu. Taigi, chitozano pagrindu pagaminti hidrogeliai, turintys disulfiramo ir pasižymintys išskirtinėmis savybėmis, gali būti naudojami kaip naujas injekcinis priešvėžinis vaistas ilgalaikiam disulfiramo pristatymui ir vėžio gydymui [90].

1.9. Technologiniai veiksniai svarbūs gelių gamyboje

Linden`as ir Westerweeld`as aprašė temperatūrai jautrius hidrogelius. Jie pastebėjo, kad jei hidrogelio reakcija į temperatūrą yra neigiama, tai žemesnėje temperatūroje vandens molekulės gali efektyviai sudaryti vandenilinius ryšius polimerų grandinėse. Dėl efektyvaus ryšių sudarymo vandens molekulės juda į polimero tinklą, dėl ko šis išbrinksta. Padidinus temperatūrą vandenilinių ryšių

susidarymo efektyvumas sumažėja ir šis procesas sumažina polimero tinklo sąveikos energiją su vandens molekulėmis ir vanduo išsiskiria iš hidrogelio. Makroskopiškai šis procesas matomas kaip hidrogelio susitraukimas [91].

Teigiamą hidrogelio reakciją į temperatūrą aprašė Ahsan`as su kolegomis. Mokslininkai sukūrė ir siekė nustatyti chitozano injekcinio hidrogelio terminį atsaką. Mokslininkai teigė, kad gelio suformavimo laikas ir temperatūra yra svarbūs termiškai reaguojančio hidrogelio fazės perėjimui. Mokslininkų atlikti išbrinkimo tyrimai parodė, kad hidrogeliai parodė maksimalų brinkimą esant 37 °C ir pH 1,2, o mažiau išbrinko esant 25 °C temperatūrai ir 7,4 pH, patvirtindami efektyvų disulfiramo patekimą fiziologinėmis sąlygomis [93, 91].

Ebrahimi ištyrė ultragarso parametrų (galios ir impulso) poveikį akrilo rūgšties / akrilamido kopolimero pagrindu pagamintų superabsorbentinių hidrogelių, susietų su NMBA, degradacijos greičiui. Eksperimentiniai rezultatai parodė, kad ultragarso intensyvumo padidėjimas sumažina hidrogelio klampumą. Degradacijos greičio koeficiento ir intensyvumo santykis yra tiesinis, kadangi padidėjus intensyvumui, susidaro daugiau kavitacijos burbuliukų. Didesni kavitacijos burbuliukai suyra ir sukelia dideles šlyties jėgas, todėl gelis greičiau degraduoja. Hidrogelio degradacijos mastas didėja ir didėjant ultragarso impulsui. Buvo padaryta prielaida, kad hidrogelio pokyčius daugiausia lemia kryžminių jungčių ryšių nutrūkimas [12].

Tas pats autorius ištyrė ultragarso trukmės poveikį akrilo rūgšties ko-akrilamido hidrogelio klampai. Buvo nustatyta, kad ilgalaikis ultragarso poveikis depolimerizuoja tirpaluose esančias makromolekules ir sukelia nuolatinį klampos mažėjimą iki ribinės vertės, žemiau kurios toliau degradacija nevyksta. Taip pat nustatyta, kad temperatūros, koncentracijos ir tirpiklio santykio pokyčiai daro įtaką kavitacijai, taigi ir degradacijos reakcijai, dėl garų slėgio ir klampos pokyčių. Didėjant temperatūrai, didelis tirpiklio garų kiekis patenka į kavitacinius burbuliukus ir jų suirimo metu sukelia amortizacinį efektą, dėl kurio sumažėja smūgio bangos intensyvumas, sumažinant srovės greitį, dėl kurio sumažėja degradacija esant aukštesnei temperatūrai [93].

Alishahi su kolegomis atliktame tyrime buvo tiriamas maišymo greičio ir laiko, poveikis galutinėms kukurūzų krakmolo gelio charakteristikoms. Buvo nustatyta, kad maišymo greitis ir laikas yra lemiami faktoriai, lemiantys gelių struktūrines ir mechanines savybes. Didėjant maišymo greičiui, sumažėjo gelio kietumas, o degradacijos mastas padidėjo. Maišymo trukmės didinimas, esant pastoviam maišymo greičiui, turėjo nedidelį, bet reikšmingą poveikį gelio parametrams. Šis poveikis buvo didesnis, kai maišymo greitis buvo padidintas. Tačiau pailgėjus maišymo trukmėms, gelių skirtumai daugeliu atvejų buvo nereikšmingi. Nustatyta, kad maišymo greitis yra svarbesnis už maišymo laiką, vertinant pagal krakmolo gelių tekstūrines ir fizikines–chemines savybes [11].

Al-Rashed`as su kolegomis tyrė tokių veiksnių kaip kietųjų dalelių kiekis, pH, reagentų santykis ir maišymo intensyvumas gelio formavimosi procesui įtaką bei nanodalelių dydį, morfologiją, stabilumą ir sudėtį. Gauti rezultatai parodė, kad padidėjęs ultragarso ir maišymo intensyvumas slopina nanodalelių agregaciją [94].

1.10. Gelio formavimas ultragarsu

Vertingas hidrogeliacijos sukelėjas yra ultragarsas – mechaninės slėgio bangos, kurios virpa aukštu dažniu (≥ 20 kHz) ir sukelia daugybę šiluminių ir nešiluminių efektų [95]. Bangos yra suskirstytos į dvi kategorijas, t. y. mažo ir didelio intensyvumo bangas, kurių negali suvokti žmogaus ausis.

Atsižvelgiant į intensyvumą, ultragarsas naudojamas fermentams suaktyvinti arba deaktyvinti, maišyti ir homogenizuoti, emulguoti, disperguoti, stabilizuoti, hidrinti, ištirpinti ir kristalizuoti [96].

Nors ultragarsiniai metodai buvo naudojami daugelį metų tyrimuose ir diagnostikoje, pastarąjį dešimtmetį padaryta didelė pažanga. Netoksiškas ir ekologiškas ultragarsas yra besiformuojanti technologija, kuri laikoma ekologiška, nes sutaupo daug energijos ir maksimaliai padidina gamybą. Ultragarsas įvairiai pritaikomas mokslui ir maisto technologijoms [97]. Dar viena sritis, kurioje gali būti naudojamas ultragarsas yra hidrogelio paruošimas [98].

Garso bangą į terpę paprastai įveda ultragarsinė vonelė arba ultragarsinis ragas [99]. Kiekvienu atveju kintamasis elektrinis laukas (paprastai 20–50 kHz diapazone) sukelia mechaninę vibraciją daviklyje, kuris savo ruožtu sukelia ultragarsinės vonelės dugno (arba zondo) vibraciją taikomu elektrinio lauko dažniu [100]. Akustinės kavitacijos atsiradimas apima daugybę tarpusavyje susijusių efektų, o jos aktyvumas inde labai priklauso nuo ultragarso proceso sąlygų. Kavitacijos aktyvumas yra glaudžiai susijęs su greitai judančių burbuliukų atsiradimu [101].

Ultragarso naudojimas gali sukelti polimero degradaciją, kurią atspindi reikšmingas klampos arba molekulinės masės sumažėjimas. Eksperimentiniai rezultatai rodo, kad polimero tirpalo klampa sumažėja padidėjus ultragarso taikymo laikui. Veikiant didesniu dažniu klampos sumažėjimas yra nereikšmingas, galimai dėl mažesnio fizinio poveikio. Ultragarsinių vonelių, veikiančių aukštesniu dažniu (204 ir 694 kHz) polimero degradavimo laipsnis yra žymiai mažesnis palyginti su 20 kHz dažniu veikiančia vonele [102].

Gronroos`as su kolegomis pranešė apie polivinilo alkoholio skaidymo ultragarsu rezultatus. Buvo pranešta, kad degradavimas įvyko žemiausiu jų tyrime naudojamu dažniu, kai ultragarso galia viršijo kavitacijos slenkstį, esant mažiausiai polivinilo alkoholio koncentracijai. Nustatyta, kad degradacijos laipsnis mažėja didėjant ištirpusios medžiagos koncentracijai. Tokie stebėjimai buvo aiškinami atsižvelgiant į tirpalo klampos padidėjimą, t. y. kuo didesnė klampa, tuo sunkiau yra kavituoti tirpalą tam tikru intensyvumu ir tuo mažesnis yra degradacijos efektas [103].

Gronroos`as su kolegomis pranešė ir apie karboksimetilceliuliozės degradavimo ultragarsu rezultatus. Karboksimetilceliuliozės koncentracijos tyrimai parodė, kad kuo didesnė polimero koncentracija, tuo didesnė degradacija, kai pradinė dinaminė klampa koreguojama naudojant polietilenglikolį. Tai prieštaravo ankstesniems tyrimams, kur degradacija sumažėjo padidėjus tirpalo koncentracijai [104]. Abu tyrimai patvirtino bendrą prielaidą, kad šlyties jėgos, atsirandančios dėl greito tirpiklio judėjimo po kavitacinio burbuliukų suirimo, yra atsakingos už cheminių ryšių polimere nutrūkimą taip gaunant klampos sumažėjimą [100].

Wang`as su kolegomis pasiūlė naują ultragarsu pagrįstą metodą, leidžiantį greitai susidaryti šilko fibroino hidrogeliams. Jie nustatė, kad geliacija gali būti sukurta per kelias minutes ar valandas, priklausomai nuo ultragarso galios ir trukmės [105]. Furjė transformacijos infraraudonųjų spindulių spektroskopija atskleidė tarp molekulinį vandenilinių ryšių sąveiką, o diferencinė skenavimo kalorimetrija ir reologiniai tyrimai patvirtino geresnį ultragarso suformuotų gelių mechaninį stiprumą, palyginti su termiškai indukuotais geliais [106]. Shen`as su kolegomis nustatė, kad ultragarsas gali būti naudojamas modifikuoti išrūgų baltymus, kad būtų pagerintos jų gelinės savybės [107].

Farahnaky`is su kolegomis atliktame tyrime buvo sėkmingai atliktas želatinos gelio formavimas ultragarso bangomis, nenaudojant jokio terminio apdorojimo. Ultragarso sugebėjo ištirpinti želatiną mažiau nei per 60 s. Buvo suardytos tarpmolekulinės jėgos tarp želatinos polimerų nanoskalėje ir paskatinta jų sąveika su vandens molekulėmis. Gelių tekstūros vientisumas padidėjo, padidinus ultragarso trukmę, o geliai po vienos savaitės laikymo vis dar buvo stabilūs [108].

1.11. Pusiau kietų preparatų kokybės vertinimas

Tarptautinės farmakopėjos devintajame leidime nurodoma, kad pusiau kietos farmacinės formos paprastai pateikiamos kremų, gelių, tepalų ar pastų pavidalu. Jose yra vienas ar keli aktyvūs ingredientai, ištirpinti arba tolygiai disperguoti tinkamoje bazėje ir tinkamos pagalbinės medžiagos, tokios kaip emulsikliai, klampumą didinantys agentai, antimikrobiniai agentai ir kt. Leidime nurodoma, kad šioms farmacinėms formoms yra svarbus organoleptinis patikrinimas, o preparatų fizinį nestabilumą rodo konsistencijos pokytis, pvz. perteklinio skysčio kiekio atsiskyrimas arba aglomeratų susidarymas, spalvos pasikeitimas ir kt. Be to, pastebimas kvapo pokytis taip pat yra pateikiamas, kaip nestabilumo požymis [73].

Pusiau kietų produktų kokybės tyrimai užtikrina tai, kad produktas išlaiko savo fizinį vientisumą bei cheminį ir mikrobiologinį stabilumą per visą jo galiojimo laiką. Norint nustatyti fizinį vientisumą, rekomenduojama atlikti vizualaus ir (arba) cheminio atsiskyrimo, spalvos pasikeitimo, pH nustatymo, bendros išvaizdos (gumulėliai, oras, kvapas ir kt.) ir klampumo vertinimus. Spalvos pokyčiai gali atsirasti dėl produkto nestabilumo, skilimo ar oksidacijos. Siekiant cheminio stabilumo, reikia įvertinti priemaišų susidarymą produkte [109].

Pusiau kietų preparatų kokybei įvertinti tiriami ne tik tokie parametrai kaip organoleptinės savybės, klampa, tačiau atliekamas ir centrifugavimo testas. Šie parametrai paprastai vertinami atskirai, siekiant nustatyti galutinę produkto kokybę. Organoleptinės savybės ir klampa apibūdina pusiau kietų produktų fizines ir technologines savybes, o centrifuguojant patikrinamas puskiečių produktų tvirtumas ir farmacinės vaisto formos stabilumas, kurį įrodo fazių atsiskyrimo ar suskystėjimo nebuvimas mechaninio įtempio sąlygomis [110].

Vizualinis vaistinio produkto homogeniškumo testas gali būti naudingas siekiant užtikrinti, kad preparate nebūtų fazių atsiskyrimo, sinerezės (vandens išstūmimo iš gelio) ir jokių pašalinių medžiagų. pH gali turėti įtakos vaistinės medžiagos stabilumui ir puskiečių produktų fizikocheminėms savybėms. Taip pat galima nustatyti preliminarų 24 mėnesių galiojimo laiką, jei pateikiami patenkinami 3 mėnesių stabilumo duomenys pagreitintomis sąlygomis. Neturint priimtinių stabilumo duomenų pagreitintomis sąlygomis, kambario temperatūros stabilumo duomenys naudojami siūlomam preliminariam galiojimo terminui pagrįsti [111].

Sengupta su kolegomis atliko stabilumo tyrimą (skirtingomis sąlygomis) 3 mėnesius, dėl hidrogelio, kuriame yra nanodydžio vaisto dalelių ir gelis neparodė jokių su stabilumu susijusių problemų, išskyrus mėginį, kuris buvo laikomas aukštesnėje temperatūroje drėgmės sąlygomis. Mėginiams, kurie buvo laikomi kambario temperatūroje ir šaldytuve, eksperimentinių kompozicijų fizikinės ir cheminės savybės, tokios kaip tepumas, klampumas ir pH vertė, nepakito, palyginti su naujai paruošta kompozicija [112].

Produkto konsistencija (kietumas, lipnumas ir kt.) turi būti tinkama naudoti. Farmacijos pramonėje produktų konsistencijai stebėti naudojami viskozimetrai, nes jie yra paprastai suprojektuoti ir

valdomi, taip pat dėl mažesnių išlaidų. Tekstūros analizei atlikti taip pat gali būti naudojamas ir tekstūros analizatorius (pvz. TA.XT Plus). Preparato tekstūros savybės yra svarbus parametras optimizuojant vietinio vartojimo preparatus. Šios savybės turi įtakos preparato pritaikymui vartojimo vietoje ir gydymo rezultatams. Gana paprastas metodas suteikia tiesioginę informaciją apie gelio rišlumą, lipnumą ir kietumą [112, 114].

Pusiau kieto vaistinio produkto savitojo svorio svyravimus gali lemti oro sulaikymas gamybos proceso metu, o tai gali reikšti oro šalinimo proceso poreikį. Taip pat įprasta atlikti mikroskopinį tyrimą, siekiant patvirtinti, ar vaistinė medžiaga išlieka ištirpusi pusiau kietuose preparatuose. Tam tikriems pusiau kietiems preparatams, kuriuose yra nedidelis kiekis vandens, gali tekti stebėti jų vandens kiekį vaistiniame produkte. Esant didesnei nei leistina vandens ribai, gali pasikeisti pusiau kietų vaistinių produktų, pvz., tepalo, mikrobinis, fizinis ir cheminis stabilumas [112, 115].

1.12. Literatūros išvados

Raginis odos sluoksnis yra pagrindinis barjeras, užkertantis kelią vaistinėms medžiagoms prasiskverbti per odą. Dėl savo selektyvumo raginis sluoksnis į odą leidžia prasiskverbti tik mažas ir daugiau ar mažiau lipofilines molekules, pavyzdžiui, eterinius aliejus, kurie nuo seno naudojami tradicinėje medicinoje gydant įvairias ligas. Čiberžolės šakniastiebių eterinis aliejus pasižymi įvairiu biologiniu aktyvumu įskaitant antioksidacinį, antibakterinį, priešgrybelinį ir daugelį kitų, dėl ko jis yra puikus kandidatas pusiau kietų preparatų, pavyzdžiui, hidrogelių gamyboje. Yra įrodyta, kad hidrogelis gali pagerinti vaistinių medžiagų prasiskverbimą pro raginį sluoksnį, dėl ko ši biomedžiaga labai vertinama biomedicinoje. Hidrogelių gamyboje, dėl savo unikalių savybių, tokių kaip biologinis suderinamumas, biologinis skaidomumas, netoksiškumas ir daugelio kitų, dažnai naudojamas gerai žinomas polisacharidas chitozanas. Kad būtų užtikrintas chitozано hidrogelio tinklo stabilumas jis turi būti fiziškai arba chemiškai sukryžmintas. Fizinis kryžminimas vyksta atsižvelgiant į tokias sąlygas, kaip pH, temperatūra, polimero koncentracija, tuo tarpu cheminis kryžminimas dažnai vykdomas pasitelkiant mažas molekules, pvz. glutaraldehydą. Fiziniai chitozано geliai yra patrauklesni dėl netoksiškumo, galimybės reguliuoti gelio brinkimą, mechaninį elgesį. Svarbiausia hidrogelio savybė yra gebėjimas absorbuoti didelius kiekius vandeninių tirpalų, dėl ko jie yra ypač patraukli vaistų tiekimo sistema. Hidrogelių gamyboje gali būti panaudojami ir daugelis kitų natūralių bei sisteminių polimerų, įskaitant krakmolą, celiuliozę, alginatus, karageniną ir kt. Hidrogeliai dažnai gaminami naudojant maišyklės, tačiau jau ne vienerius metus pastebimas naujų gamybos metodų kūrimas. Hidrogelio formavimas ultragarsu yra ekologiškas metodas, kuomet taikant skirtingą ultragarso stiprumą tirpale galima degraduoti polimerus, taip suformuojant gelį. Yra žinoma, kad gelių gamyboje taikomi įvairūs technologiniai veiksniai, tokie kaip maišymo laikas, greitis, ultragarso intensyvumas ar trukmė, gali turėti įtakos galutinio produkto tekstūrai, o tuo pačiu ir kokybei, todėl gaminant hidrogelius, yra svarbu įvertinti technologinių veiksnių įtaką ir atlikti kokybės tyrimus, įskaitant organoleptinių savybių įvertinimą, tekstūros analizę, pH ir mikroskopinį įvertinimą bei stabilumo tyrimus.

2. Medžiagos ir tyrimų metodai

2.1. Tyrime naudotos medžiagos

- Vidutinės molekulinės masės chitozanas (Sigma–Aldrich, Vokietija);
- Išgrynintas vanduo (Ph. Eur. 01/2008:008);
- 100 % ledinė acto rūgštis (FLUKA, Vokietija);
- 100 % ekologiškas ciberžolės (*Curcuma longa* L.) eterinis aliejus (Laboratoire Altho, Prancūzija);
- 85 % glicerolis (EMSURE, Vokietija)

2.2. Tyrime naudota įranga

- Elektroninės svarstyklės KERN ABT120–4M (Kern & Sohn GmbH, Vokietija);
- Magnetinė maišyklė IDL (IDL GmbH & Co. KG, Vokietija);
- Skaitmeninė maišyklė IKA EUROSTAR 200 digital (IKA®–Werke GmbH & Co. KG, Vokietija);
- Centrifuga SIGMA 3–18 KS (Sigma Laborzentrifugen GmbH, Vokietija);
- Tekstūros analizatorius Stable micro systems TA.XT.plus (Stable Micro Systems Ltd, Jungtinė Karalystė);
- pH matuoklis WinLab (Windaus–Labortechnik GmbH & Co. KG, Vokietija);
- Skaitmeninis mikroskopas Nikon Eclipse DS–Fi1 (Nikon Imaging Japan Inc, Japonija);
- Klimatinė kamera Climacell 111 (MMM Medcenter Einrichtungen GmbH, Vokietija);
- Ultragarsinė vonelė su ultragarso intensyvumo reguliavimu GRANT (Grant Instruments Ltd, Jungtinė Karalystė);
- Ultragarsinė vonelė su temperatūros ir laiko reguliavimu SONOREX DIGITEC (Bandelin electronic GmbH & Co. KG, Vokietija)
- Traukos spinta SCHNEIDER (Schneider Elektronik GmbH, Vokietija)

2.3. Tyrimo metodai

2.3.1. Chitozano hidrogelių gamyba naudojant magnetinę maišyklę

Atlikus mokslinės literatūros analizę nuspręsta gaminti 1–5 % koncentracijos vidutinės molekulinės masės chitozano hidrogelius. Reikiamas kiekis koncentruotos acto rūgšties skiedžiamas distiliuotu vandeniu taip pasigaminant norimą turį 15 % acto rūgšties tirpalo. Viskas atliekama traukos spintoje. Hidrogeliai gaminami masės–tūrio metodu. Matavimo cilindru pamatuojamas reikiamas kiekis išgryninto vandens ir supilamas į 100 ml cheminę stiklinę. Vanduo parūgštinamas 1 ml 15 % acto rūgšties. Elektroninėmis svarstyklėmis atsveriamas reikiamas kiekis VMM chitozano miltelių ir jie suberiami į stiklinėlę su parūgštintu vandeniu. Gautas mišinys šiek tiek pamaišomas stikline lazdele, taip sudrėkinant visus miltelius.

1–5 % koncentracijos hidrogeliai gaminami naudojant magnetinę maišyklę. Į stiklinėlę su paruoštu mišiniu dedamas tinkamo dydžio magnetinis strypelis ir ji pastatoma ant maišyklės, veikiančios 500 aps/min greičiu. Po truputį lašinama acto rūgštis, kol chitozano milteliai ištirpsta ir susiformuoja skaidrus hidrogelis. 4–5 % koncentracijos hidrogeliai, dėl savo konsistencijos, baigiami maišyti stikline lazdele. Gamybos metu atsiradę oro burbulai šalinami hidrogelius laikant kambario temperatūroje 1 ar 2 dienas. Atrenkama, kurių koncentracijų hidrogeliai tinkamiausi tolimesniems tyrimams.

2.3.2. Chitozano hidrogelių su eteriniu aliejumi gamyba

Įvertinus, kokios koncentracijos hidrogeliai tinkamiausi tolimesniems tyrimams, toliau vykdoma jų gamyba su skirtingomis ciberžolės eterinio aliejaus koncentracijomis. Anksčiau aprašytu masės–tūrio metodu gaminami keli 4 % ir 5 % koncentracijos chitozano hidrogeliai. Hidrogelių gamybos pabaigoje į juos įterpiamas įvairių koncentracijų (0,143 %, 0,214 %, 0,285 %, 0,327 %) ciberžolės eterinis aliejus ir atliekamas diferencinio centrifugavimo testas, siekiant nustatyti, su kuriomis eterinio aliejaus koncentracijomis hidrogeliai išlieka stabilūs. Stebimas a/v fazių atsiskyrimas arba neatsiskyrimas.

2.3.3. Chitozano hidrogelių gamyba taikant skirtingą maišymo greitį

4 % ir 5 % chitozano hidrogeliai gaminami anksčiau aprašytu masės–tūrio metodu, naudojant vidutinės molekulinės masės chitozano miltelius bei ekologišką ciberžolės eterinį aliejų. Į 100 ml talpos indelį supilamas reikiamas kiekis išgryninto vandens, vanduo parūgštinamas 1 ml 15 % acto rūgštimi ir suberiami chitozano milteliai.

Sureguliuojamas skaitmeninės IKA EUROSTAR 200 digital maišyklės aukštis ir nustatomas 500 aps/min maišymo greitis. Prasidėjus maišymui po truputį lašinama 15 % acto rūgštis, kol susiformuoja skaidrus gelis. Vėliau skirtingų koncentracijų hidrogeliai gaminami taikant 1000 aps/min ir 1500 aps/min maišymo greitį. Kiekvienas hidrogelis gaminamas 30 min. Gamybos pabaigoje į gelius įterpiamas ciberžolės eterinis aliejus.

2.3.4. Chitozano hidrogelių gamyba taikant skirtingą maišymo trukmę

Naudojantis ta pačia skaitmenine IKA EUROSTAR 200 digital maišykle anksčiau aprašytu masės–tūrio metodu gaminami 4 % ir 5 % VMM chitozano hidrogeliai. Gelių gamyboje taikomas 500 aps/min maišymo greitis bei skirtinga maišymo trukmė: 15 min, 30 min ir 45 min. Gamybos pabaigoje į gelius įmaišomas ciberžolės eterinis aliejus.

2.3.5. Chitozano hidrogelių gamyba taikant skirtingą ultragarso intensyvumą

Gaminami 4 % ir 5 % koncentracijos chitozano hidrogeliai. Gamyboje taikomas masės–tūrio metodas. Į 100 ml talpos indą įpilamas reikiamas kiekis išgryninto vandens. Vanduo parūgštinamas 1 ml 15 % acto rūgšties ir į jį beriami atsverti vidutinės molekulinės masės chitozano milteliai. Mišinys 10 min maišomas stikline lazdele, per šį laiko tarpą į jį įterpiant ciberžolės eterinį aliejų.

Mišiniams 1 valandą kambario temperatūroje leidžiama išbrinkti. Vėliau tiriamieji geliai 30 minučių patalpinami į ultragarsinę vonelę su ultragarso intensyvumo reguliavimu GRANT. Vonelė uždengiama dangčiu. Gelių gamyboje taikomas skirtingas ultragarso intensyvumas: 50 %, 75 % ir 100 %.

2.3.6. Chitozano hidrogelių gamyba taikant skirtingą ultragarso trukmę

Anksčiau aprašytu masės–tūrio metodu gaminami 4 % ir 5 % chitozano hidrogeliai. Gelifikatoriaus–tirpiklio mišiniai maišomi rankiniu būdu 10 min per šį laiką į juos įterpiant ciberžolės eterinį aliejų. Mišiniams 1 valandą kambario temperatūroje leidžiama išbrinkti. Indeliai su mišiniais patalpinami į ultragarsinę vonelę su temperatūros ir laiko reguliavimu SONOREX DIGITEC. Ultragarsinė vonelė uždengiama dangčiu. Nustatoma 15 min, 30 min arba 45 min ultragarso taikymo trukmė.

2.3.7. Chitozano hidrogelių su gliceroliu gamyba

Gaminami 4 % ir 5 % VMM chitozano hidrogeliai su ciberžolės eteriniu aliejumi ir 10 % gliceroliu. Į 100 ml užsukamą indelį įpilama 70 ml išgryninto vandens ir parūgštinama reikiamu kiekiu 15 % acto rūgšties. Į acto rūgšties tirpalą pilamas glicerolis, indelis užsukamas ir mišinys purtomas rankiniu būdu, kol tampa vienalytis. Vidutinės molekulinės masės chitozanas disperguojamas paruoštame glicerolio / acto rūgšties mišinyje. Mišiniai 10 minučių maišomi rankiniu būdu per šį laiką į gelį įmaišant eterinį aliejų. Tokiu pačiu gamybos metodu gaminami dar du skirtingų koncentracijų hidrogeliai. Po pagaminimo šie geliai 30 min patalpinami į ultragarsinę vonelę.

Visiems aukščiau aprašytais gamybos metodais pagamintiems chitozano hidrogeliams atliekama tekstūros analizė.

2.3.8. Chitozano hidrogelių tekstūros analizė

Siekiant įvertinti technologinių veiksnių įtaką hidrogelių kokybei atliekama jų tekstūros analizė. Tiriami skirtingais maišymo greičiais, maišymo trukmėmis bei skirtingais ultragarso intensyvumais ir ultragarso taikymo trukmėmis pagaminti 4 ir 5 % VMM chitozano hidrogeliai su eteriniu aliejumi savo sudėtyje. Taip pat tiriami skirtingais gamybos metodais pagaminti hidrogeliai su gliceroliu bei geliai po fizinio ir pagreitinto stabilumo tyrimų. Analizė atliekama naudojant Stable micro systems manual TA.Xtplus tekstūros analizatorių. Tyrimas atliekamas iš karto po hidrogelio pagaminimo arba po laikymo tam tikroje temperatūroje (pagreitinto ir fizinio stabilumo tyrimo atveju).

Kompiuterinėje programoje *Exponent* nustatoma, kad mėginys yra odos ir kosmetikos priemonė taip pat pasirenkamas plaukų gelio grįžtamo išstūmimo testas (angl. *hair gel back extrusion*). T.A nustatymuose pažymime grįžti į pradžią (angl. *return to start*) ir parenkame atstumą iki testerio (10 mm). Bandymai atliekami standartinio dydžio grįžtamo išstūmimo talpykloje (50 mm skersmens).

Talpykla tiriamuoju bandiniu užpildoma apie 70–75 % ir įstatoma į atitinkamą tekstūros analizatoriaus platformos vietą. Prie suklio prisukamas šiai farmacinei formai analizuoti tinkamas A / BE diskelis (35 mm). Išstūmimo diskas sureguliuojamas ir išdėstomas centre virš mėginio indo. Liestukas į mėginį leidžiamas 1 mm/s greičiu iki 15 mm gylio. Šioje vietoje, kai pasiekama maksimali jėga, diskas grįžta į pradinę padėtį. Diskeliui iš testerio grįžtant į pradžią indas laikomas, kad nepakiltų. Kompiuterio programoje automatiškai pateikiami rezultatai. Matavimai kartojami 3 kartus.

2.3.9. Stabilumo tyrimas diferencinio centrifugavimo metodu

Siekiant įvertinti technologinių faktorių įtaką hidrogelių stabilumui atliekamas diferencinio centrifugavimo testas. Tiriami 4 ir 5 % VMM chitozano hidrogeliai su didžiausia eterinio aliejaus koncentracija savo sudėtyje pagaminti taikant skirtingą maišymo greitį bei skirtingą ultragarso intensyvumą. Vienkartiniai 1,5 ml centrifuginiai Eppendorf mėgintuvėliai užpildomi 1 ml tiriamojo gelio ir 5 min centrifuguojami centrifuga SIGMA 3–18 KS taikant 3000 aps/min sukimosi greitį.

Hidrogelių stabilumas įvertinamas remiantis a/v fazių atsiskyrimu arba neatsiskyrimu po atlikto centrifugavimo testo bei matomų nuosėdų susidarymu. Tyrimas atliekamas iš karto po hidrogelio pagaminimo bei po 1, 2 ir 3 mėnesių. Matavimai kartojami 3 kartus.

2.3.10. pH reikšmės nustatymas

Siekiant įvertinti technologinių veiksnių įtaką hidrogelių kokybei atliekamas jų vandeninių ištraukų pH reikšmės nustatymas. Gaminamos vidutiniu maišymo greičiu bei vidutine ultragarso trukme pagamintų 4 ir 5 % chitozano hidrogelių su mažiausia eterinio aliejaus koncentracija savo sudėtyje vandeninės ištraukos. Ištraukos gaminamos 2,5 g tiriamojo hidrogelio ištirpinant 47,5 ml išgryninto vandens ir mišinį filtruojant per filtravimo popierių su vatos gumulėliu. pH reikšmės matuojamos naudojant Winlab pH metrą.

Sukalibruotas pH matuoklio elektrodas prieš kiekvieną matavimą gausiai praplaunamas išgrynintu vandeniu ir nusausinamas popierine servetėle. Elektrodas įmerkiamas į vandeninę hidrogelio ištrauką ir laukiama, kol pH reikšmė nusistovės. pH metro ekrane pasirodžius nustatytai pH reikšmei matavimas kartojamas dar du kartus. Ištraukų pH vertės matuojamos po pagaminimo bei praėjus 1, 2 ir 3 mėnesiams nuo pagaminimo dienos.

2.3.11. Mikroskopinis tyrimas

Siekiant įvertinti technologinių veiksnių įtaką hidrogelių stabilumui ir kokybei atliekamas mikroskopinis tyrimas. Tiriami vidutiniu maišymo greičiu bei vidutine ultragarso trukme pagaminti 5 % VMM chitozano hidrogeliai su didžiausia ciberžolės eterinio aliejaus koncentracija savo sudėtyje. Mikroskopinei tiriamųjų hidrogelių analizei naudojamas skaitmeninis mikroskopas Nikon Eclipse DS-Fi1. Pasinaudojant stikline lazdele ant objekcinio stiklelio uždedamas labai nedidelis tiriamojo hidrogelio lašas ir jis prispaudžiamas dengiamuoju stikleliu.

Stiklelis įstatomas į atitinkamą reguliuojamos mikroskopo platformos vietą. Nustatomas reikiamas platformos aukštis, žiūrima, kad tiriamasis mėginys būtų tiesiai po mikroskopo objektyvu ir preparatas apžiūrimas mikroskopu vaizdą priartinus 100 kartų. Kompiuterinėje programoje NIS-Elements D 3.2. stebimas padidintas tiriamojo hidrogelio vaizdas. Padaromos matomo vaizdo nuotraukos, taip pat įvertinamas hidrogelio vienalytiškumas, stebima ar nėra susidariusių priemaišų ar dalelių. Tyrimas atliekamas iš karto po hidrogelio pagaminimo bei praėjus 1 mėnesiui nuo pagaminimo dienos.

2.3.12. Fizinio stabilumo įvertinimas

Siekiant įvertinti technologinių veiksnių įtaką hidrogelių stabilumui atliekamas fizinio stabilumo tyrimas. Tiriami vidutiniu maišymo greičiu bei vidutiniu ultragarso intensyvumu pagaminti 4 ir 5 % VMM chitozano hidrogeliai su vidutine eterinio aliejaus koncentracija savo sudėtyje. Skirtingais gamybos metodais pagaminti hidrogeliai 4 mėnesius laikomi vienkartinuose gerai užsukamuose indeliuose kambario temperatūroje.

Iš karto po pagaminimo ir toliau kas mėnesį atliekama hidrogelių tekstūros analizė – vertinami kietumo, konsistencijos, lipnumo bei klampos indekso reikšmių pokyčiai. Taip pat įvertinamos organoleptinės pagamintų hidrogelių savybės (spalva, kvapas, skaidrumas ir vienalytiškumas).

2.3.13. Pagreitintas stabilumo tyrimas

Siekiant įvertinti technologinių veiksnių įtaką hidrogelių stabilumui atliekamas ir pagreitintas stabilumo tyrimas. Tiriami vidutiniu maišymo greičiu bei vidutiniu ultragarso intensyvumu pagaminti 4 ir 5 % VMM chitozano hidrogeliai su didžiausia eterinio aliejaus koncentracija savo sudėtyje. Po

pagaminimo geliai patalpinami į klimatinę kamerą Climacell 111 ir 3 mėnesius laikomi 38 ± 2 °C temperatūroje. Hidrogelių stabilumas įvertinamas stebint jų tekstūros parametrų (kietumo, konsistencijos, lipnumo, klampos indekso) pokyčius bei nuosėdų susidarymą per 3 mėnesių laikotarpį. Tekstūros analizė ir diferencinio centrifugavimo testas atliekamas po 1, 2 ir 3 mėnesių kiekvieną matavimą pakartojant 3 kartus.

Visi tiriamieji hidrogeliai gaminami ir tiriami kambario temperatūroje (22 ± 2 °C).

2.3.14. Statistinė analizė

Remiantis gautais duomenimis atliekami statistiniai skaičiavimai. Apskaičiuojamas aritmetinis gautų duomenų vidurkis, santykinė paklaida bei statistinis reikšmingumas ($p < 0,05$). Duomenų analizei, sisteminimui ir grafikų sudarymui naudojama Microsoft® Office Excel 2016 programa (Microsoft, JAV). Statistinis gautų rezultatų reikšmingumas nustatomas naudojant t–testą (*paired two sample for means*).

3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

3.1. Chitozano hidrogelių su eteriniu aliejumi gamyba

Gelių gamybos metu buvo nustatyta, koks acto rūgšties kiekis reikalingas visiškam gelifikatoriaus ištirpinimui ir taip sudarytos galutinės hidrogelių receptūros. Pasinaudojant magnetine maišykle ir stikline lazdele pagal receptūras buvo pagaminti įvairių koncentracijų vidutinės molekulinės masės chitozano hidrogeliai. Visų koncentracijų hidrogelių sudėtis pateikiama 1 lentelėje.

1 lentelė. Vidutinės molekulinės masės chitozano hidrogelių sudėtis

Sudėtinės medžiagos	Koncentracija, %				
	1	2	3	4	5
VMM chitozanas, g	0,7	1,4	2,1	2,8	3,5
Išgrynintas vanduo, ml	70	70	70	70	70
15 % acto rūgštis, ml	4,3	5,8	7,2	8,5	9,8

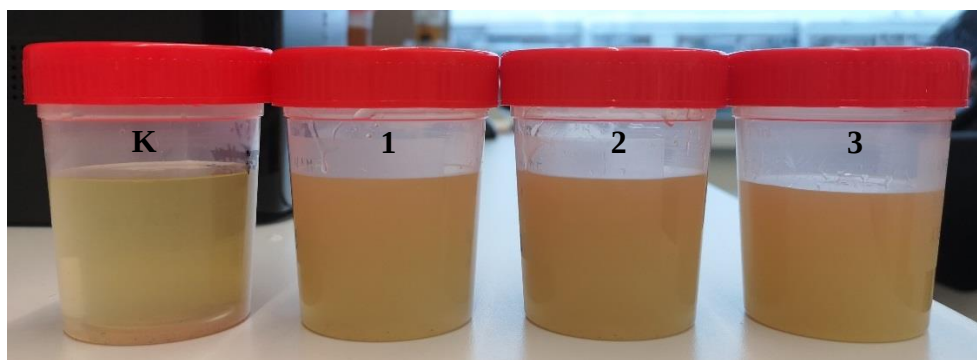
Įvertinus pagamintų hidrogelių tekstūrą nuspręsta, kad dėl pakankamo klampumo ir geros konsistencijos tolimesniems tyrimams atlikti tinkamiausi yra 4 % ir 5 % koncentracijos hidrogeliai.

Pagaminus hidrogelius su skirtingomis ciberžolės eterinio aliejaus koncentracijomis (0,143–0,327 %) ir atlikus diferencinio centrifugavimo testą nustatyta, kad šių koncentracijų hidrogeliai išlieka stabilūs į juos įmaišant <0,327 % ciberžolės eterinio aliejaus (žr. 2 pav.).



2 pav. Nestabilus VMM chitozano hidrogelis su eteriniu aliejumi po atlikto diferencinio centrifugavimo testo (autorius nuotrauka). Vaizduojamas 4 % gelis su 0,327 % ciberžolės eterinio aliejaus. Balta rodykle žymimas a/v fazių atsiskyrimas; n= 3

Fazių atsiskyrimas stebimas nebuvo, kuomet į 4 % ir 5 % koncentracijų chitozano hidrogelius buvo įterpiamos 0,143 %, 0,214 % ir 0,285 % ciberžolės eterinio aliejaus koncentracijos, todėl jos pasirinktos, kaip tinkamos naudoti tolimesniuose tyrimuose. Pagaminti didžiausios koncentracijos hidrogeliai su skirtingomis eterinio aliejaus koncentracijomis vaizduojami 3 pav.



3 pav. 5 % koncentracijos VMM chitozano hidrogeliai su skirtingomis eterinio aliejaus koncentracijomis savo sudėtyje po pagaminimo (autoriaus nuotrauka); K – kontrolinis CHIT hidrogelis; 1 – CHIT hidrogelis + 0,143 % et. al.; 2 – CHIT hidrogelis + 0,214 % et. al.; 3 – CHIT hidrogelis + 0,285 % et. al.

Po pagaminimo visi hidrogeliai atrodo vienalyčiai, nematyti nuosėdų ar a/v fazių atsiskyrimo. Kontrolinis hidrogelis susiformuoja besvalvis, skaidrus, silpno rūgštoko kvapo, tuo tarpu hidrogeliai su eteriniu aliejumi gaunami gelsvos spalvos ir pasižymi specifiniu ciberžolės eterinio aliejaus kvapu.

Nustačius, su kurių koncentracijų ciberžolės eteriniu aliejumi hidrogeliai išlieka stabilūs, toliau atliekama jų tekstūros analizė, siekiant nustatyti, kokią įtaką hidrogelių kietumui, konsistencijai, lipnumui ir klampai daro eterinis aliejus.

3.2. Ciberžolės (*Curcuma longa* L.) eterinio aliejaus įtaka tekstūros parametrams

Siekiant įvertinti skirtingų koncentracijų eterinio aliejaus įtaką hidrogelių tekstūros parametrams atliekama jų tekstūros analizė. Tiriami 4 % ir 5 % VMM CHIT hidrogeliai su 0,143 %, 0,214 % ir 0,285 % ciberžolės eterinio aliejaus savo sudėtyje. Tiriamųjų hidrogelių tekstūros analizės rezultatai pateikiami 2 ir 3 lentelėse.

2 lentelė. 4 % VMM CHIT hidrogelių su skirtingomis eterinio aliejaus koncentracijomis tekstūros analizės rezultatai

Tekstūros parametrai	Hidrogelio koncentracija, %			
	4			
	Eterinio aliejaus koncentracija hidrogelyje, %			
	K.	0,143	0,214	0,285
Kietumas, g	52,59±0,22	53,40±0,06	54,71±0,03*	56,65±0,04*
Konsistencija, g.s	428,96±1,74	434,27±0,35	452,63±0,75**	463,30±1,31**
Lipnumas, g	-38,91±0,21	-38,45±0,12	-39,94±0,16	-41,16±1,11
Klampos indeksas, g.sek	-143,87±0,63	-162,21±2,68	-164,05±0,23****	-165,52±2,00****

K – kontrolinis CHIT hidrogelis; * $p < 0,05$ vs K. kietumo reikšmė; ** $p < 0,05$ vs K. konsistencijos reikšmė; **** $p < 0,05$ vs K. klampos indekso reikšmė; $n = 3 \pm$ standartinė vidurkio paklaida.

Atlikus tekstūros analizę ir įvertinus 4 % kontrolinio bei CHIT hidrogelių su skirtingomis eterinio aliejaus koncentracijomis kietumo pokyčius, buvo pastebėta, kad kietumo reikšmės reikšmingai nesiskyrė tik tarp kontrolinio hidrogelio ir gelio su mažiausia eterinio aliejaus koncentracija (0,143 %). Reikšmingai 3,87 % didesne kietumo reikšme už kontrolinio CHIT hidrogelio kietumą pasižymėjo hidrogelis su vidutine (0,214 %) eterinio aliejaus koncentracija. Didžiausias kietumo reikšmės padidėjimas stebimas hidrogelyje su didžiausia eterinio aliejaus koncentracija (0,285 %).

Po atliktos tekstūros analizės buvo nustatyta, kad šio hidrogelio kietumo reikšmė 7,17 % reikšmingai didesnė nei kontrolinio CHIT hidrogelio.

Įvertinus gelių konsistencijos pokyčius, pastebėta, kad gauti rezultatai taip pat reikšmingai nesiskyrė tarp kontrolinio hidrogelio ir gelio su mažiausia eterinio aliejaus koncentracija, tačiau konsistencijos vertės buvo reikšmingai didesnės hidrogelių su vidutine ir didžiausia eterinio aliejaus koncentracija. Šių hidrogelių konsistencijos reikšmės pasirodė 5,23 % ir 7,41 % reikšmingai didesnės nei kontrolinio CHIT hidrogelio, atitinkamai. Didžiausia konsistencijos reikšmė pasižymėjo gelis su 0,285 % eterinio aliejaus savo sudėtyje. Lipnumo reikšmės tarp visų tiriamųjų hidrogelių su eteriniu aliejumi ir kontrolinio 4 % CHIT hidrogelio reikšmingai nesiskyrė.

Reikšmingai 13,08 % didesne klampos indekso reikšmė už kontrolinio gelio reikšmę, pasižymėjo hidrogelis su didžiausia eterinio aliejaus koncentracija. Reikšmingas pokytis buvo stebimas ir tarp kontrolinio gelio bei hidrogelio su vidutine eterinio aliejaus koncentracija. Pastarojo hidrogelio klampos indekso reikšmė buvo 12,30 % reikšmingai didesnė. Tarp kontrolinio gelio ir hidrogelio su mažiausia eterinio aliejaus koncentracija reikšmingas klampos indekso pokytis stebimas nebuvo.

3 lentelė. 5 % VMM CHIT hidrogelių su skirtingomis eterinio aliejaus koncentracijomis tekstūros analizės rezultatai

Tekstūros parametrai	Hidrogelio koncentracija, %			
	5			
	Eterinio aliejaus koncentracija hidrogelyje, %			
	K.	0,143	0,214	0,285
Kietumas, g	88,88±0,18	92,82±0,11*	93,86±0,19*	94,27±1,23*
Konsistencija, g.s	773,74±3,55	818,64±1,30**	818,66±4,89**	822,51±2,22**
Lipnumas, g	-98,28±0,44	-103,07±1,54***	-105,51±0,76***	-106,61±0,79***
Klampos indeksas, g.sek	-369,62±0,44	-390,36±1,78****	-392,33±2,43****	-394,35±1,53****

K – kontrolinis CHIT hidrogelis; * $p < 0,05$ vs K. kietumo reikšmė; ** $p < 0,05$ vs K. konsistencijos reikšmė; *** $p < 0,05$ vs K. lipnumo reikšmė **** $p < 0,05$ vs K. klampos indekso reikšmė; $n = 3 \pm$ standartinė vidurkio paklaida.

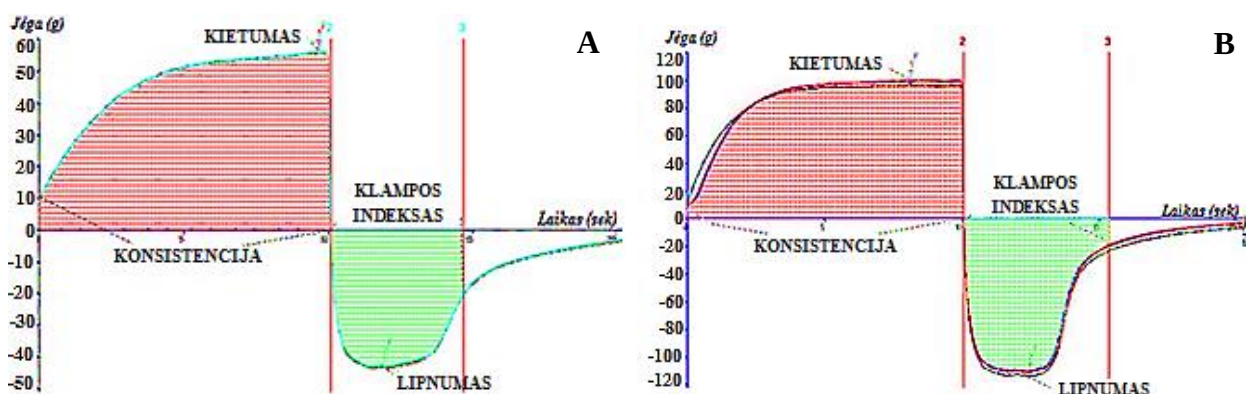
Reikšmingai didesnėmis kietumo reikšmėmis už 5 % kontrolinį hidrogelį pasižymėjo visi hidrogeliai su skirtingomis eterinio aliejaus koncentracijomis savo sudėtyje. Hidrogelio, su mažiausia eterinio aliejaus koncentracija sudėtyje kietumo reikšmė 4,24 % reikšmingai didesnė nei kontrolinio CHIT hidrogelio. Tuo tarpu tiriamųjų hidrogelių su vidutine ir didžiausia eterinio aliejaus koncentracija sudėtyje kietumo reikšmės 5,31 % ir 5,72 % reikšmingai didesnės už kontrolinio hidrogelio, atitinkamai.

Įvertinus gelių konsistencijos pokyčius, rezultatai taip pat reikšmingai skyrėsi tarp kontrolinės grupės ir visų tiriamųjų hidrogelių su eteriniu aliejumi. Didžiausia konsistencijos reikšmė buvo stebima hidrogelio su didžiausia eterinio aliejaus koncentracija ir už kontrolinio hidrogelio konsistencijos reikšmę buvo reikšmingai didesnė 5,93 %. Tuo tarpu hidrogelių su vidutine ir mažiausia eterinio aliejaus koncentracija sudėtyje konsistencijos reikšmės buvo atitinkamai 5,48 % ir 5,49 % reikšmingai didesnės už kontrolinio hidrogelio.

Reikšmingai padidėjo ir tiriamųjų hidrogelių lipnumo reikšmės. 4,65 % reikšmingai didesne lipnumo reikšmė už kontrolinio CHIT hidrogelio pasižymėjo gelis su 0,143 % eterinio aliejaus savo sudėtyje, o atitinkamai 6,85 % ir 7,81 % reikšmingai didesnėmis lipnumo reikšmėmis pasižymėjo hidrogeliai su vidutine ir didžiausia eterinio aliejaus koncentracija, atitinkamai.

Didžiausia klampos indekso reikšmė iš visų tiriamųjų hidrogelių su eteriniu aliejumi buvo stebima hidrogelio su didžiausia aliejaus koncentracija. Šio hidrogelio klampos indekso reikšmė lyginant su kontrolinio hidrogelio klampos indekso reikšme buvo reikšmingai didesnė 6,27 %. Reikšmingai didesnėmis klampos indekso reikšmėmis pasižymėjo ir hidrogeliai turintys 0,143 % ir 0,214 % eterinio aliejaus savo sudėtyje. Šių gelių klampos indekso reikšmės buvo atitinkamai 5,31 % ir 5,79 % reikšmingai didesnės nei kontrolinio CHIT hidrogelio.

Palyginimui, skirtingų koncentracijų hidrogelių, su ta pačia eterinio aliejaus koncentracija (0,285 %) savo sudėtyje, tekstūros parametrų skirtumų grafinis vaizdavimas pateikiamas 4 pav.



4 pav. Skirtingų koncentracijų hidrogelių su ta pačia eterinio aliejaus koncentracija sudėtyje tekstūros parametrų skirtumų grafinis vaizdas; A – 4 % hidrogelis + 0,285 % et. al.; B – 5 % hidrogelis + 0,285 % et. al.; 4 % hidrogelio tekstūros parametrų reikšmės $p < 0,05$ vs 5 % hidrogelio reikšmės; $n=3$

Iš grafinio tekstūros analizės vaizdo galime matyti, kad 4 % tiriamojo hidrogelio su didžiausia eterinio aliejaus koncentracija sudėtyje kietumo vertė ($56,65 \pm 0,04$) 39,91 % reikšmingai mažesnė už 5 % hidrogelio su ta pačia eterinio aliejaus koncentracija kietumo reikšmę ($94,27 \pm 1,23$). Mažesnės koncentracijos hidrogelio konsistencijos reikšmė ($463,30 \pm 1,31$) buvo 43,67 % reikšmingai mažesnė už 5 % hidrogelio ($822,51 \pm 2,22$). Daugiau nei 2 kartus (61,39 %) reikšmingai mažesnė nei 5 % gelio ($-106,61 \pm 0,79$) buvo mažesnės koncentracijos hidrogelio lipnumo reikšmė ($-41,16 \pm 1,11$). 4 % hidrogelio klampos indekso reikšmė ($-165,52 \pm 2,00$) taip pat buvo daugiau nei 2 kartus (58,03 %) reikšmingai mažesnė už 5 % tiriamojo gelio reikšmę ($-394,35 \pm 1,53$).

Apibendrinant, galime pastebėti, kad nepriklausomai nuo eterinio aliejaus koncentracijos 5 % hidrogelių sudėtyje, jų visos tekstūros parametrų reikšmės reikšmingai didėja. Tuo tarpu 4 % hidrogelių atveju, kietumo, konsistencijos ir klampos indekso reikšmės reikšmingai didėja hidrogelyje esant 0,214 % ir 0,285 % eterinio aliejaus, o į gelius įmaišius mažiausią koncentraciją aliejaus reikšmingi tekstūros pokyčiai nestebimi. Skirtinga eterinio aliejaus koncentracija reikšmingų pokyčių nepadare 4 % hidrogelių lipnumui.

Nustatius, kokią įtaką skirtingų koncentracijų ciberžolės eterinis aliejus daro 4 ir 5 % koncentracijos CHIT hidrogelių tekstūrai, toliau įvertinama, kokią įtaką įvairūs technologiniai veiksniai, tokie kaip maišymo greitis, maišymo laikas, ultragarso intensyvumas ir ultragarso trukmė, daro jų kokybei.

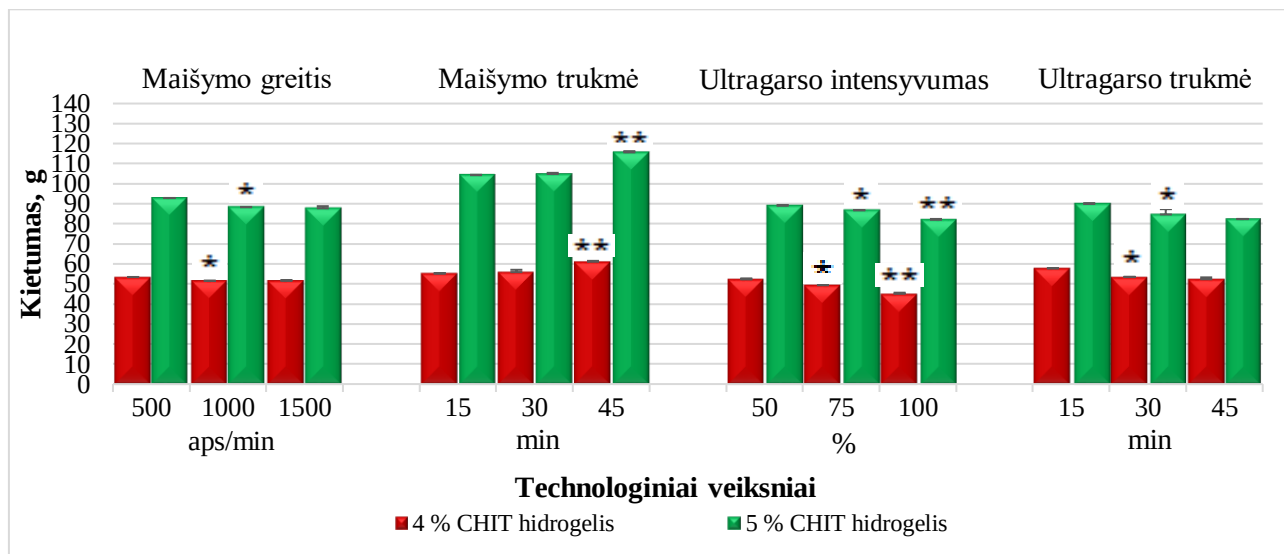
3.3. Technologinių veiksnių įtaka tekstūros parametrams

Siekiant įvertinti skirtingais gamybos metodais pagamintų VMM CHIT hidrogelių, savo sudėtyje turinčių ciberžolės eterinio aliejaus kokybę, atliekama jų tekstūros analizė. Vertinama technologinių

veiksnių įtaka hidrogelių kietumo, konsistencijos, lipnumo bei klampos indekso reikšmėms. Geliai tiriami iš karto po pagaminimo. Tiriami 4 ir 5 % CHIT hidrogeliai su 0,143 % eterinio aliejaus savo sudėtyje, kurių gamybai buvo taikyti 500, 1000 ir 1500 aps/min maišymo greičiai, 15, 30 ir 45 min maišymo trukmė bei tų pačių koncentracijų hidrogeliai, kurių gamyboje buvo taikytas 50, 75 ir 100 % ultragarso intensyvumas ir 15, 30 ir 45 min ultragarso trukmė. Gauti tekstūros analizės rezultatai vaizduojami 5–8 paveiksluose.

3.3.1. Technologinių veiksnių įtaka hidrogelių kietumui

Maišymo greičio ir trukmės bei ultragarso intensyvumo ir trukmės įtaka 4 ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,143 % eterinio aliejaus savo sudėtyje kietumui vaizduojama 5 pav.



5 pav. Technologinių veiksnių įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,143 % eterinio aliejaus savo sudėtyje kietumui; * $p < 0,05$ vs 500 aps/min maišymo greitis; ** $p < 0,05$ vs 30 min maišymo trukmė; * $p < 0,05$ vs 50 % ultragarso intensyvumas; ** $p < 0,05$ vs 75 % ultragarso intensyvumas; * $p < 0,05$ vs 15 min ultragarso trukmė; $n = 3 \pm$ standartinė vidurkio paklaida

4 % ir 5 % tiriamųjų hidrogelių, kurių gamybai buvo taikytas vidutinis maišymo greitis (1000 aps/min), kietumo reikšmės atitinkamai buvo lygios $51,55 \pm 0,01$ ir $88,26 \pm 0,14$ ir už hidrogelių, kurių gamybai buvo taikytas 500 aps/min maišymo greitis kietumo reikšmės ($53,40 \pm 0,06$ ir $92,82 \pm 0,06$) buvo atitinkamai 3,46 % ir 4,91 % reikšmingai mažesnės. 1000 aps/min maišymo greičiu pagamintų hidrogelių kietumo reikšmės nuo hidrogelių, kurių gamybai buvo taikytas 1500 aps/min maišymo greitis kietumo verčių reikšmingai nesiskyrė.

Abiejų koncentracijų tiriamųjų hidrogelių, kurių gamybai buvo taikytos 15 min ir 30 min maišymo trukmės, kietumo reikšmės reikšmingai nesiskyrė. Tuo tarpu 4 % CHIT hidrogelio, kurio gamybai buvo taikyta ilgiausia (45 min) maišymo trukmė kietumo reikšmė ($61,06 \pm 0,43$) buvo 8,50 % reikšmingai didesnė nei hidrogelio maišyto 30 min ($55,87 \pm 1,17$). Čia pat 5 % hidrogelio kietumo reikšmė po 45 min maišymo ($115,62 \pm 0,61$) buvo 9,32 % reikšmingai didesnė už 30 min maišyto hidrogelio ($104,84 \pm 0,57$).

4 ir 5 % koncentracijų tiriamųjų hidrogelių, kurių gamybai buvo taikytas 75 % ultragarso intensyvumas, kietumo reikšmės atitinkamai buvo lygios $49,33 \pm 0,14$ ir $86,74 \pm 0,08$ ir už hidrogelių, kurių gamyboje buvo taikytas 50 % ultragarso intensyvumas kietumo reikšmės ($52,24 \pm 0,49$ ir

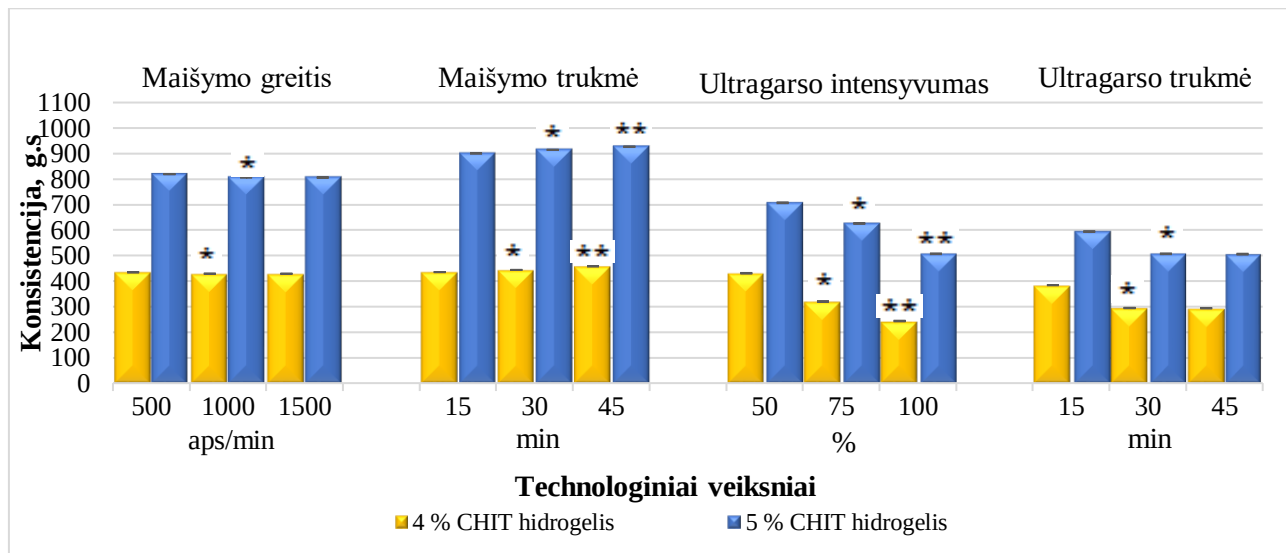
89,00±0,35) buvo atitinkamai 5,57 % ir 2,54 % reikšmingai mažesnės. Abiejų koncentracijų CHIT hidrogelių, kurių gamyboje buvo taikytas 100 % ultragarso intensyvumas kietumo reikšmės buvo lygios 45,07±0,54 ir 81,99±0,42 ir už hidrogelių, kuriems buvo taikytas 75 % ultragarso intensyvumas kietumo reikšmės buvo 8,64 % ir 5,48 % reikšmingai mažesnės, atitinkamai.

Abiejų koncentracijų tiriamųjų hidrogelių, kurių gamybai buvo taikyta 30 min ultragarso trukmė, kietumo reikšmės atitinkamai buvo lygios 53,40±0,17 ir 84,65±2,64 ir už hidrogelių, kurių gamyboje buvo taikyta 15 min ultragarso trukmė (57,70±0,20 ir 90,04±0,12) buvo 7,45 % ir 5,99 % atitinkamai reikšmingai mažesnės, o nuo hidrogelių, kurių gamyboje buvo taikyta 45 min ultragarso trukmė reikšmingai nesiskyrė.

Dvigubai padidinus maišymo greitį tiriamųjų hidrogelių kietumo vertė reikšmingai sumažėja, tačiau maišymo greitį ir toliau didinant reikšmingas pokytis nebestebimas. Reikšmingas kietumo vertės pokytis buvo stebimas tarp 30 min ir 45 min maišytų hidrogelių, tuo tarpu 15 min maišyto gelio kietumas nuo 30 min maišyto gelio reikšmingai nesiskyrė. Didinant ultragarso intensyvumą nuo 50 % iki 75 % ir daugiau, tiriamųjų 4 ir 5 % hidrogelių kietumo reikšmės reikšmingai mažėja, nepaisant to, kuris ultragarso intensyvumas taikomas. Hidrogelių, kurių gamyboje ultragarsas taikytas 30 min, kietumo vertė reikšmingai sumažėja, nei ultragarsą taikant trumpesnę laiko tarpą, tačiau reikšmingai nebesiskiria ultragarsą taikant ilgiau.

3.3.2. Technologinių veiksnių įtaka hidrogelių konsistencijai

Skirtingų technologinių faktorių įtaka 4 ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,143 % eterinio aliejaus savo sudėtyje konsistencijai vaizduojama 6 pav.



6 pav. Technologinių veiksnių įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,143 % eterinio aliejaus savo sudėtyje konsistencijai; * $p < 0,05$ vs 500 aps/min maišymo greitis; * $p < 0,05$ vs 15 min maišymo trukmė; ** $p < 0,05$ vs 30 min maišymo trukmė; * $p < 0,05$ vs 50 % ultragarso intensyvumas, ** $p < 0,05$ vs 75 % ultragarso intensyvumas; * $p < 0,05$ vs 15 min ultragarso trukmė; $n = 3 \pm$ standartinė vidurkio paklaida

4 ir 5 % koncentracijų tiriamųjų hidrogelių, kurių gamybai buvo taikytas mažiausias maišymo greitis (500 aps/min), konsistencijos reikšmės atitinkamai buvo lygios 434,27±0,35 ir 818,64±1,30 ir už tų pačių koncentracijų hidrogelių, pagamintų taikant 1000 aps/min maišymo greitį, konsistencijos reikšmės (428,66±0,56 ir 806,72±0,02) buvo atitinkamai 1,29 % ir 1,46 % reikšmingai didesnės. 1000

aps/min maišymo greičiu pagamintų hidrogelių konsistencijos reikšmės nuo hidrogelių, kurių gamyboje buvo taikytas didžiausias (1500 aps/min) maišymo greitis reikšmingai nesiskyrė.

4 % hidrogelio, kurio gamyboje buvo taikyta 30 min maišymo trukmė, konsistencijos reikšmė po pagaminimo ($443,51 \pm 0,64$) buvo 1,90 % reikšmingai didesnė nei tos pačios koncentracijos hidrogelio, kuris buvo maišomas 15 min ($435,08 \pm 0,12$). Minėto hidrogelio konsistencijos reikšmė už 45 min maišyto hidrogelio ($457,67 \pm 0,83$) konsistencijos reikšmę buvo reikšmingai 3,09 % mažesnė. 5 % hidrogelio, kuris buvo maišomas 45 min., konsistencijos reikšmė ($926,22 \pm 1,49$) už 30 min maišyto CHIT hidrogelio su eteriniu aliejumi konsistencijos reikšmę ($914,08 \pm 1,09$) buvo reikšmingai didesnė 1,31 %, o 30 min maišyto hidrogelio konsistencijos reikšmė buvo 1,49 % reikšmingai didesnė, nei hidrogelio, kuris buvo maišomas 15 min ($900,50 \pm 0,53$).

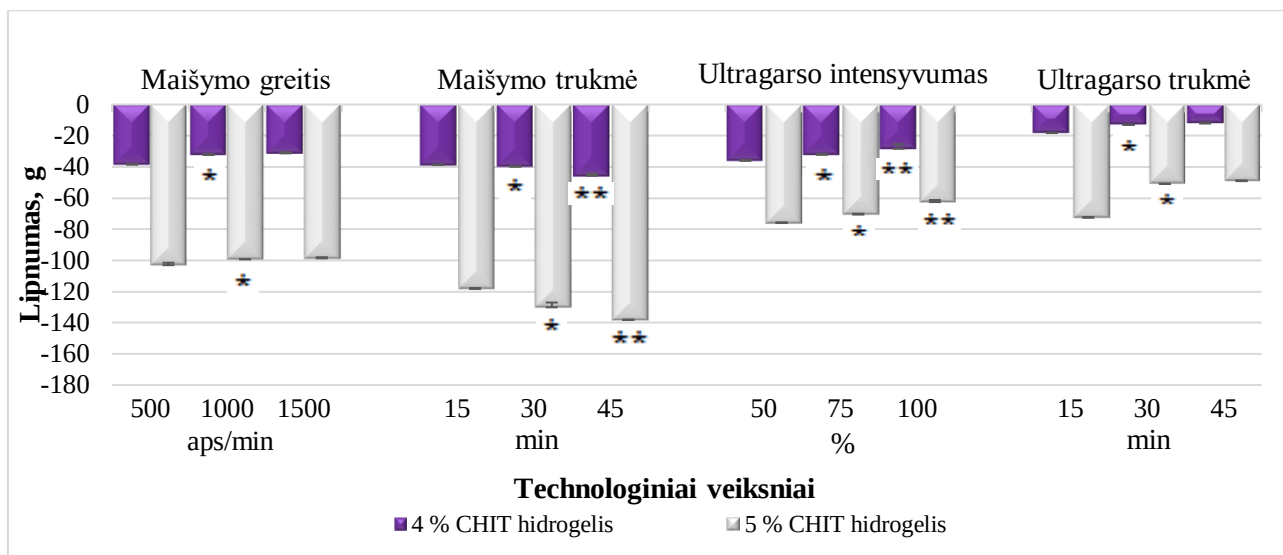
25,64 % reikšmingai mažesne konsistencijos reikšme pasižymėjo 4 % CHIT hidrogelis ($319,30 \pm 1,09$), kurio gamyboje buvo taikytas 75 % ultragarso intensyvumas, nei tos pačios koncentracijos hidrogelis, kurio gamyboje buvo pritaikytas 50 % ultragarso intensyvumas ($429,37 \pm 2,53$). Pačia mažiausia konsistencijos reikšme pasižymėjo hidrogelis, kurio gamyboje buvo taikytas didžiausias (100 %) ultragarso intensyvumas ($242,26 \pm 2,41$). Šio hidrogelio konsistencijos reikšmė po pagaminimo buvo 24,13 % reikšmingai mažesnė už hidrogelio, kurio gamyboje buvo taikytas 75 % ultragarso intensyvumas. 5 % tiriamųjų hidrogelių konsistencijos reikšmės didėjant ultragarso intensyvumui kito šiek tiek mažiau. Pavyzdžiui, hidrogelio, gauto taikant 75 % ultragarso intensyvumą konsistencijos reikšmė ($625,54 \pm 0,94$) buvo 11,33 % reikšmingai mažesnė už hidrogelio, kurio gamyboje buvo taikytas 50 % ultragarso intensyvumas ($705,43 \pm 3,23$), bet tuo pačiu 19,18 % reikšmingai didesnė už hidrogelio, kurio gamyboje buvo taikytas didžiausias ultragarso intensyvumas (100 %) konsistencijos reikšmę ($505,58 \pm 2,89$).

4 % tiriamojo hidrogelio, kuriam pagaminti buvo taikyta vidutinė ultragarso trukmė (30 min), konsistencijos reikšmė siekė $293,59 \pm 1,64$ ir buvo 23,47 % reikšmingai mažesnė už hidrogelio, kurio gamyboje ultragarsas buvo taikytas dvigubai trumpiau (15 min), konsistencijos reikšmę ($383,63 \pm 0,89$). Tuo tarpu, hidrogelio, kurio gamyboje ultragarsas buvo taikytas ilgiausiai, t.y. 45 min., konsistencijos reikšmė ($293,14 \pm 0,93$) nuo hidrogelio, kuriam taikyta vidutinė ultragarso trukmė, reikšmingai neiskyrė. Vertinant 5 % tiriamųjų CHIT hidrogelių konsistencijos reikšmes matome, kad 14,68 % reikšmingai mažesne konsistencijos reikšme ($505,58 \pm 2,89$), už 15 min ultragarsinėje vonelėje praleidusį hidrogelį ($592,59 \pm 3,34$), pasižymėjo gelis, kuriam ultragarsas buvo taikytas 30 min. Daugiau reikšmingų konsistencijos pokyčių stebima nebuvo.

Didinant maišyklės maišymo greitį iki 1000 aps/min tiriamųjų hidrogelių konsistencijos reikšmė reikšmingai sumažėja, tačiau greitį padidinus iki 1500 aps/min reikšmingas sumažėjimas nebestebimas. Didinant maišymo trukmę reikšmingas konsistencijos vertės didėjimas stebimas tarp abiejų koncentracijų hidrogelių, o gelius gaminant ultragarsiniu metodu ir didinant ultragarso intensyvumą stebimas reikšmingas konsistencijos vertės mažėjimas. Kuomet gamyboje taikoma 30 min ultragarso trukmė taip pat stebimas reikšmingas mažėjimas, tačiau toliau ilginant trukmę konsistencijos pokyčiai nebestebimi.

3.3.3. Technologinių veiksnių įtaka hidrogelių lipnumui

Skirtingų gamybos metodų įtaka 4 ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,143 % eterinio aliejaus savo sudėtyje lipnumui vaizduojama 7 pav.



7 pav. Technologinių veiksnių įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,143 % eterinio aliejaus savo sudėtyje lipnumui; * $p < 0,05$ vs 500 aps/min maišymo greitis; * $p < 0,05$ vs 15 min maišymo trukmė; ** $p < 0,05$ vs 30 min maišymo trukmė; * $p < 0,05$ vs 50 % ultragarso intensyvumas, ** $p < 0,05$ vs 75 % ultragarso intensyvumas; * $p < 0,05$ vs 15 min ultragarso trukmė; $n = 3 \pm$ standartinė vidurkio paklaida

Vertinant lipnumo reikšmės pokyčius didėjant maišymo greičiui, galime pastebėti, kad reikšmingas skirtumas matomas tik tarp mažiausiu ir vidutiniu maišymo greičiu maišytų hidrogelių. 4 ir 5 % CHIT hidrogelių, kuriems buvo taikytas 1000 aps/min maišymo greitis lipnumo reikšmės ($-32,25 \pm 0,26$ ir $-99,39 \pm 0,30$) atitinkamai 16,12 % ir 3,57 % reikšmingai mažesnės už hidrogelių, pagamintų 500 aps/min maišymo greičiu, lipnumo reikšmes ($-38,45 \pm 0,12$ ir $-103,07 \pm 1,54$). Vidutiniu maišymo greičiu pagamintų abiejų koncentracijų hidrogelių lipnumo reikšmės nuo didžiausiu maišymo greičiu (1500 aps/min) pagamintų 4 ir 5 % hidrogelių reikšmingai nesiskyrė.

4 % tiriamojo hidrogelio, kuris buvo maišomas 30 min, lipnumo reikšmė ($-39,72 \pm 0,05$) buvo 2,59 % reikšmingai didesnė, nei hidrogelio maišyto 15 min ($-38,69 \pm 0,12$) ir 13,29 % reikšmingai mažesnė už ilgiausią laiko tarpą (45 min) maišyto hidrogelio lipnumą ($-45,67 \pm 1,28$). 5 % hidrogelio atveju, didžiausia lipnumo reikšmė ($-138,25 \pm 0,26$), kaip ir 4 % hidrogelio atveju, pasižymėjo hidrogelis, kuris buvo maišomas ilgiausiai. 5,88 % reikšmingai mažesne lipnumo reikšmė ($-130,12 \pm 3,07$) už minėtą hidrogelį pasižymėjo 30 min maišytas gelis, o už pastarąjį 9,11 % reikšmingai mažesne lipnumo reikšmė ($-118,27 \pm 0,44$) pasižymėjo trumpiausiai (15 min) maišytas hidrogelis.

4 % tiriamojo hidrogelio, kurio gamyboje buvo taikytas 75 % ultragarso intensyvumas, lipnumo reikšmė ($-32,24 \pm 0,11$) buvo 10,47 % reikšmingai mažesnė, nei hidrogelio, kurio gamyboje taikytas 50 % ultragarso intensyvumas ($-36,01 \pm 0,25$). Padidinus ultragarso intensyvumą nuo 75 % iki 100 % hidrogelio lipnumo vertė reikšmingai sumažėjo dar 11,91 %, t.y. iki $-28,40 \pm 1,33$. 5 % hidrogelio atveju, didžiausia lipnumo reikšmė ($-76,01 \pm 0,39$), kaip ir 4 % hidrogelio atveju, pasižymėjo hidrogelis, kuriam buvo taikytas mažiausias ultragarso intensyvumas (50%). 7,12 % reikšmingai mažesne lipnumo reikšmė ($-70,60 \pm 0,55$) už minėtą hidrogelį pasižymėjo gelis, kurio gamyboje taikytas 75 % ultragarso intensyvumas, o už pastarąjį 11,33 % reikšmingai mažesne lipnumo reikšmė ($-62,60 \pm 1,33$) pasižymėjo hidrogelis, kurio gamyboje taikytas didžiausias (100 %) ultragarso intensyvumas.

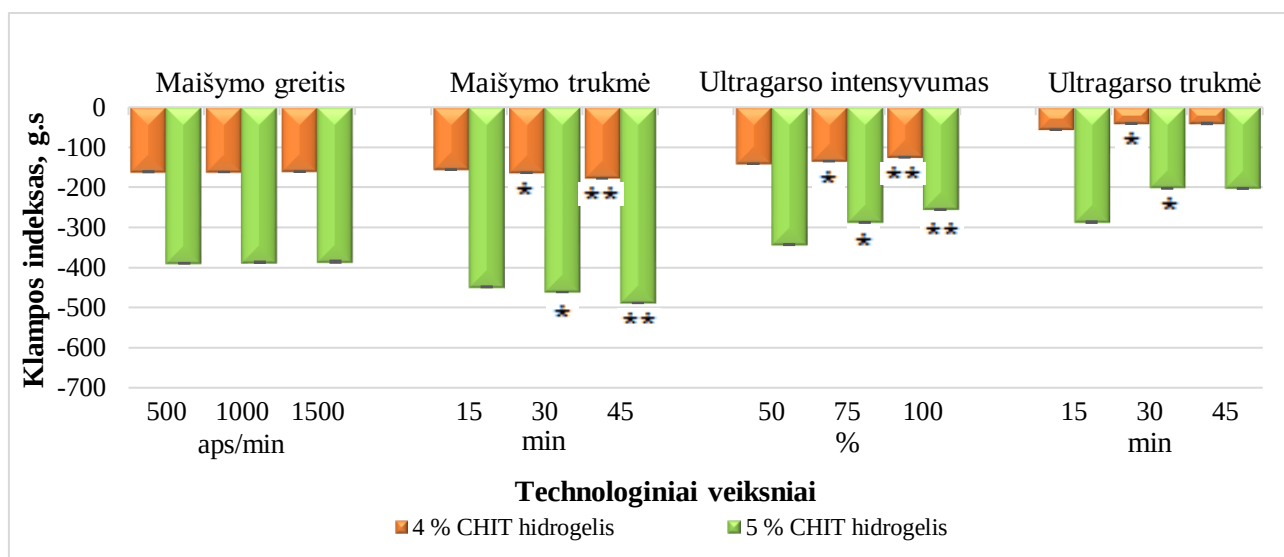
28,70 % reikšmingai mažesne lipnumo reikšmė ($-13,07 \pm 0,21$) pasižymėjo 4 % hidrogelis, kurio gamyboje ultragarsas buvo taikytas 30 min, nei tos pačios koncentracijos hidrogelis, kurio gamyboje

ultragarsas buvo taikytas dvigubai trumpiau ($-18,33 \pm 0,16$). Hidrogelio, kurio gamyboje ultragarsas buvo taikytas ilgiausiai, lipnumo reikšmė buvo mažiausia, tačiau nuo hidrogelio, gaminto 30 min, lipnumo reikšmės reikšmingai nesiskyrė. Kaip ir 4 % hidrogelio atveju, 5 % hidrogelio lipnumo reikšmė buvo mažiausia, kuomet gamyboje buvo taikyta ilgiausia (45 min) ultragarso trukmė ir ji reikšmingai nesiskyrė nuo hidrogelio, kurio gamyboje ultragarsas buvo taikytas 30 min ($-50,93 \pm 0,12$), tačiau pastarojo hidrogelio lipnumo reikšmė buvo 29,94 % reikšmingai mažesnė už hidrogelio, kuriam ultragarsas taikytas 15 min ($-72,69 \pm 0,54$).

Vertinant lipnumo reikšmės pokyčius buvo pastebėta, kad hidrogelių gamyboje maišymo greitį padidinus nuo 500 aps/min iki 1000 aps/min jų lipnumas reikšmingai sumažėja, tačiau greitį padidinus iki 1500 aps/min reikšmingas sumažėjimas nebestebimas. Didinant maišymo trukmę visų tiriamųjų hidrogelių lipnumo reikšmės reikšmingai didėja, tuo tarpu hidrogelių, kurių gamyboje taikytas skirtingas ultragarso intensyvumas lipnumo reikšmės didinant intensyvumą reikšmingai mažėja. Pailginus ultragarso taikymo trukmę nuo 15 min iki 30 min hidrogelių lipnumas reikšmingai mažėja, tačiau nuo hidrogelių, kuriems ultragarsas taikytas 45 min lipnumo verčių reikšmingai nesiskiria.

3.3.4. Technologinių veiksnių įtaka hidrogelių klampos indeksui

Skirtingų technologinių faktorių įtaka 4 ir 5 % gelių su 0,143 % eterinio aliejaus savo sudėtyje klampos indekso reikšmėms vaizduojama 8 pav.



8 pav. Technologinių veiksnių įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,143 % eterinio aliejaus savo sudėtyje klampos indeksui; * $p < 0,05$ vs 15 min maišymo trukmė; ** $p < 0,05$ vs 30 min maišymo trukmė; * $p < 0,05$ vs 50 % ultragarso intensyvumas; ** $p < 0,05$ vs 75 % ultragarso intensyvumas; * $p < 0,05$ vs 15 min ultragarso trukmė; $n = 3 \pm$ standartinė vidurkio paklaida

Klampos indekso reikšmės tarp visų tiriamųjų 4 % ir 5% CHIT hidrogelių, kurių gamyboje buvo taikytas 500–1500 aps/min maišymo greitis, reikšmingai nesiskyrė.

Mažesnės koncentracijos (4 %) tiriamojo hidrogelio, kuris buvo maišomas 30 min, klampos indekso reikšmė ($-163,64 \pm 0,57$) buvo 4,63 % reikšmingai didesnė, nei hidrogelio maišyto 15 min ($-156,07 \pm 0,57$) ir 7,90 % reikšmingai mažesnė už 45 min maišyto hidrogelio klampos indekso reikšmę ($-177,67 \pm 0,54$). 5 % hidrogelio atveju, didžiausia klampos indekso reikšmė ($-488,84 \pm 0,81$), kaip ir 4

% hidrogelio atveju, pasižymėjo hidrogelis, kuris buvo maišomas ilgiausiai. 5,60 % reikšmingai mažesne klampos indekso reikšmė ($-461,46 \pm 0,40$) už minėtą hidrogelį pasižymėjo 30 min maišytas gelis, o už pastarąjį 2,62 % reikšmingai mažesne klampos indekso reikšmė ($-449,39 \pm 2,49$) pasižymėjo 15 min maišytas hidrogelis.

Didžiausiomis klampos indekso reikšmėmis ($-141,62 \pm 0,88$ ir $-343,95 \pm 2,54$), atitinkamai, pasižymėjo 4 ir 5 % CHIT hidrogeliai, kurių gamyboje buvo taikytas 50 % ultragarso intensyvumas. Pritaikius 75 % ultragarso intensyvumą 4 ir 5 % hidrogelių klampos indekso reikšmės atitinkamai reikšmingai sumažėjo iki $-134,97 \pm 0,40$ ir $-288,06 \pm 1,09$, t.y. 4,70 % ir 16,25 %. Mažiausiomis klampos indekso reikšmėmis ($-125,10 \pm 0,18$ ir $-256,45 \pm 1,71$), pasižymėjo 4 ir 5 % geliai, kurių gamyboje taikytas 100 % ultragarso intensyvumas. Šios reikšmės už hidrogelių, kurių gamyboje buvo taikytas 75 % ultragarso intensyvumas klampos indekso reikšmės, atitinkamai, buvo reikšmingai mažesnės 7,31 % ir 10,97 %.

4 % CHIT hidrogelio, kurio gamyboje ultragarsas buvo taikytas 30 min, klampos indekso reikšmė ($-42,44 \pm 2,44$) buvo 25,26 % reikšmingai mažesnė nei hidrogelio, kuriam ultragarsas buvo taikytas 15 min ($-56,78 \pm 1,14$). To paties hidrogelio klampos indekso reikšmė nuo ilgiausiai gaminto hidrogelio (45 min), reikšmingai nesiskyrė. 5 % hidrogelio atveju buvo stebima ta pati tendencija. Hidrogelio, kurio gamyboje buvo taikyta 30 min ultragarso trukmė klampos indekso reikšmė ($-203,12 \pm 1,19$) buvo 29,64 % reikšmingai mažesnė nei hidrogelio, kuriam ultragarsas taikytas 15 min ($-288,69 \pm 3,95$), o nuo gelio, kuriam ultragarsas taikytas 45 min, kaip ir 4 % hidrogelio atveju, reikšmingai nesiskyrė.

Gauti tekstūros analizės rezultatai sutapo su kito autoriaus gautais tyrimo duomenimis. Ebrahimi atlikto tyrimo metu taip pat nustatyta, kad ultragarso intensyvumo padidėjimas sumažina hidrogelio klampumą, o ilgalaikis ultragarso poveikis sukelia klampos mažėjimą iki ribinės vertės, žemiau kurios toliau degradacija nevyksta [12, 93].

Apibendrinant, galime pastebėti, kad maišymo greitis tiriamųjų hidrogelių klampos indekso vertėms reikšmingo poveikio nepadarė, o ilgėjanti maišymo trukmė šias vertes reikšmingai padidino. Didinant ultragarso intensyvumą stebimas reikšmingas klampos indekso vertės mažėjimas. Klampos indeksas taip pat reikšmingai sumažėja padidinus ultragarso taikymo trukmę nuo 15 iki 30 min, tačiau toliau ilginant trukmę reikšmingas mažėjimas nestebimas.

3.4. Technologinių veiksnių įtaka hidrogelių su gliceroliu tekstūros parametrams

Siekiant įvertinti glicerolio ir skirtingais gamybos metodais pagamintų VMM CHIT hidrogelių su gliceroliu ir eteriniu aliejumi kokybę, atliekama jų tekstūros analizė. Tiriami 4 ir 5 % CHIT hidrogeliai su 0,214 % eterinio aliejaus ir 10 % gliceroliu savo sudėtyje, kurių gamybai buvo taikyta 10 min maišymo trukmė bei tų pačių koncentracijų hidrogeliai, kurių gamyboje buvo taikyta 10 min maišymo trukmė ir 30 min ultragarsas. Geliai tiriami iš karto po pagaminimo. Glicerolio įtaka tiriamųjų hidrogelių kietumo, konsistencijos, lipnumo ir klampos indekso reikšmėms pateikiama 4 ir 5 lentelėse.

4 lentelė. Glicerolio įtaka 4 % VMM CHIT hidrogelio su eteriniu aliejumi tekstūros parametrams

Tekstūros parametrai	Hidrogelio koncentracija, %	
	4	
	CHIT hidrogelis + 0,214 % et. al.	CHIT hidrogelis + 0,214 % et. al. + 10 % glic.
Kietumas, g	52,17±0,24	56,75±0,11*
Konsistencija, g.s	442,64±0,74	439,48±0,21
Lipnumas, g	-40,64±0,20	-35,29±0,28***
Klampos indeksas, g.sek	-153,70±0,67	-152,19±2,86

*p<0,05 vs CHIT hidrogelis + 0,214 % et. al. kietumo reikšmė; ***p<0,05 vs CHIT hidrogelis + 0,214 % et. al. lipnumo reikšmė; n= 3 ± standartinė vidurkio paklaida.

4 % CHIT hidrogelio, savo sudėtyje turinčio ir eterinio aliejaus ir glicerolio kietumo reikšmė 8,07 % reikšmingai didesnė nei hidrogelio tik su eteriniu aliejumi. Tuo tarpu hidrogelio su gliceroliu konsistencijos vertė reikšmingai nesiskyrė nuo gelio, į kurio sudėtį glicerolis neįėjo. 13,16 % reikšmingai mažesne lipnumo reikšme pasižymėjo gelis su gliceroliu, o tarp tiriamųjų gelių klampos indekso verčių reikšmingas skirtumas stebimas nebuvo.

5 lentelė. Glicerolio įtaka 5 % VMM CHIT hidrogelio su eteriniu aliejumi tekstūros parametrams

Tekstūros parametrai	Hidrogelio koncentracija, %	
	5	
	CHIT hidrogelis + 0,214 % et. al.	CHIT hidrogelis + 0,214 % et. al. + 10 % glic.
Kietumas, g	91,20±0,37	98,19±0,37*
Konsistencija, g.s	815,43±3,57	812,54±0,25**
Lipnumas, g	-102,05±0,41	-93,69±0,13***
Klampos indeksas, g.sek	-382,67±0,37	-381,22±2,47

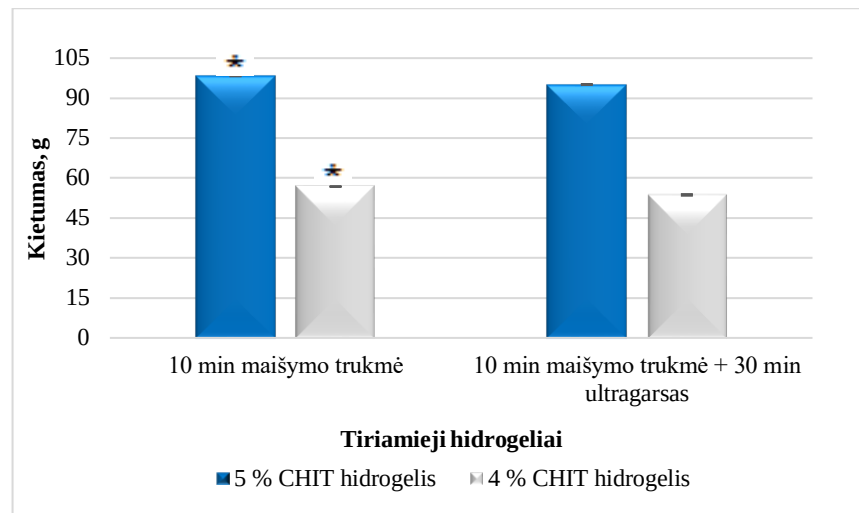
*p<0,05 vs CHIT hidrogelis + 0,214 % et. al. kietumo reikšmė; **p<0,05 vs CHIT hidrogelis + 0,214 % et. al. konsistencijos reikšmė; ***p<0,05 vs CHIT hidrogelis + 0,214 % et. al. lipnumo reikšmė; n= 3 ± standartinė vidurkio paklaida.

7,12 % reikšmingai didesne kietumo reikšme už 5 % gelį tik su eteriniu aliejumi, pasižymėjo hidrogelis su 10 % gliceroliu savo sudėtyje. Tuo tarpu gelio su gliceroliu konsistencijos ir lipnumo reikšmės buvo atitinkamai 0,35 % ir 8,19 % reikšmingai mažesnės už hidrogelio tik su ciberžolės eteriniu aliejumi savo sudėtyje. Reikšmingas skirtumas tarp tiriamųjų hidrogelių klampos indekso reikšmių stebimas nebuvo.

Gauti tekstūros analizės rezultatai sutapo su kitų autorių gautais tyrimo duomenimis. Mokslininkų atlikto tyrimo metu taip pat nustatyta, kad į CHIT hidrogelių sudėtį įtrauktas 10 % glicerolis reikšmingai padidina tiriamųjų gelių kietumo reikšmes, tačiau sumažina lipnumą [113].

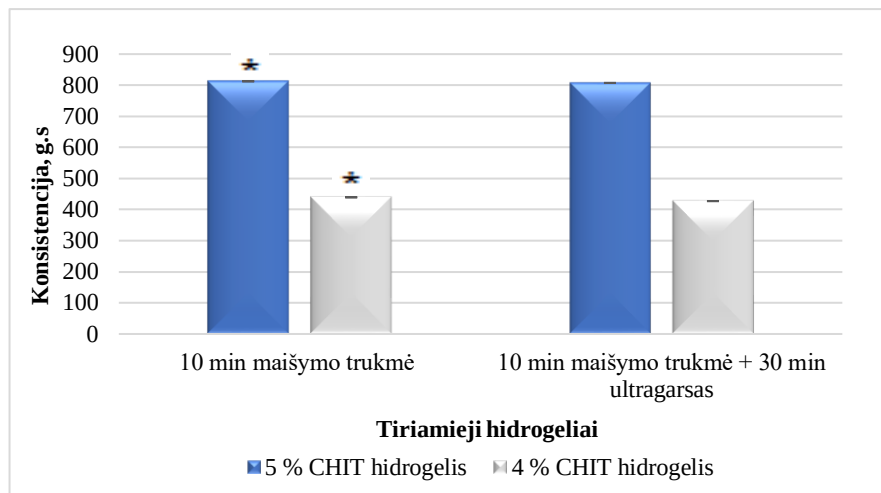
Apibendrinant gautus rezultatus matome, kad glicerolis reikšmingai padidina 4 % ir 5 % koncentracijos hidrogelių su ciberžolės eteriniu aliejumi kietumo reikšmes ir reikšmingai sumažina lipnumo ir 5 % hidrogelio konsistencijos reikšmes. Tuo tarpu klampos indekso vertėms reikšmingos įtakos neturi.

Taip pat buvo įvertinta technologinių veiksnių įtaka skirtingais gamybos metodais pagamintų hidrogelių su eteriniu aliejumi ir gliceroliu tekstūros parametrams. Gauti rezultatai vaizduojami 9–12 paveiksluose.



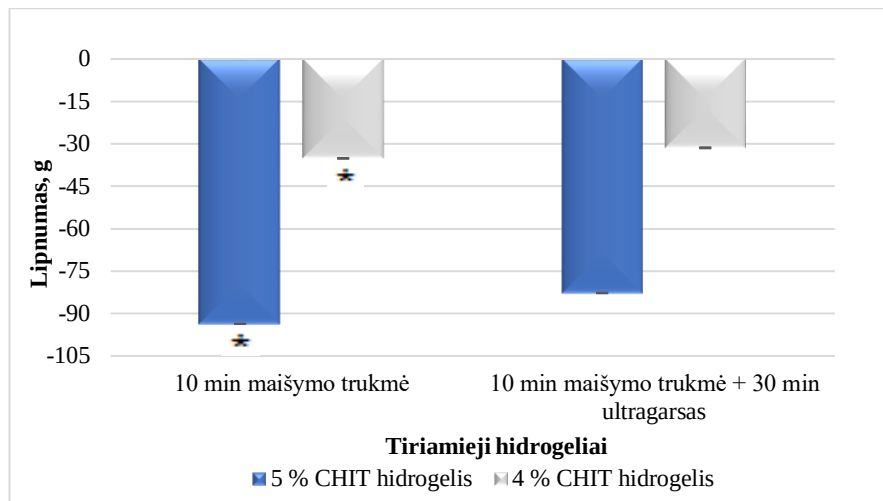
9 pav. Technologinių veiksnių įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,214 % eterinio aliejaus ir 10 % gliceroliu savo sudėtyje kietumui; * $p < 0,05$ vs 10 min maišymo trukmė + 30 min ultragarsas; $n = 3 \pm$ standartinė vidurkio paklaida

4 % CHIT hidrogelio su eteriniu aliejumi ir gliceroliu maišyto 10 min kietumo reikšmė ($56,75 \pm 0,11$) 5,94 % reikšmingai didesnė nei 4 % CHIT hidrogelio, kurio gamyboje taikytas ir 30 min ultragarsas ($53,38 \pm 0,60$). 5 % CHIT hidrogelio su eteriniu aliejumi bei gliceroliu kietumo reikšmė po 10 min maišymo ($98,19 \pm 0,37$) 3,20 % reikšmingai didesnė nei CHIT hidrogelio, kurio gamyboje taikytas ir ultragarsas ($95,05 \pm 0,13$).



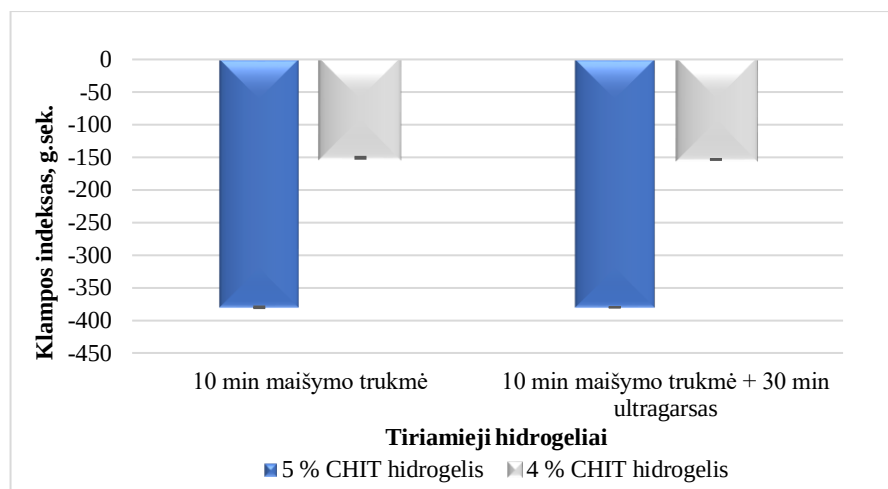
10 pav. Technologinių veiksnių įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,214 % eterinio aliejaus ir 10 % gliceroliu savo sudėtyje konsistencijai; * $p < 0,05$ vs 10 min maišymo trukmė + 30 min ultragarsas; $n = 3 \pm$ standartinė vidurkio paklaida

Mažesnės koncentracijos hidrogelio, kurio gamyboje ultragarsas taikomas nebuvo, konsistencijos reikšmė ($439,48 \pm 0,21$) 2,84 % reikšmingai didesnė už tos pačios koncentracijos hidrogelio, kurio gamyboje buvo taikytas ir ultragarsas, konsistencijos reikšmę ($427,01 \pm 0,62$). 5 % hidrogelio su eteriniu aliejumi bei gliceroliu, kurio gamyboje taikyta 10 min maišymo trukmė, konsistencijos reikšmė ($812,54 \pm 0,25$) 0,68 % reikšmingai didesnė nei CHIT hidrogelio, kurio gamyboje taikytas ir ultragarsas ($807,02 \pm 0,63$).



11 pav. Technologinių veiksnių įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,214 % eterinio aliejaus ir 10 % gliceroliu savo sudėtyje lipnumui; * $p < 0,05$ vs 10 min maišymo trukmė + 30 min ultragarsas; $n = 3 \pm$ standartinė vidurkio paklaida

4 % CHIT hidrogelio su eteriniu aliejumi ir gliceroliu savo sudėtyje maišyto 10 min lipnumo reikšmė ($-35,29 \pm 0,28$) 10,46 % reikšmingai didesnė už hidrogelio, kurio gamyboje buvo taikytas ir ultragarsas lipnumo reikšmę ($-31,60 \pm 0,37$). 5 % CHIT hidrogelio, kurio gamyboje ultragarsas taikytas nebuvo, lipnumo reikšmė ($-93,69 \pm 0,13$) 11,58 % reikšmingai didesnė nei hidrogelio, kurio gamyboje ultragarsas buvo taikytas ($-82,84 \pm 0,23$).



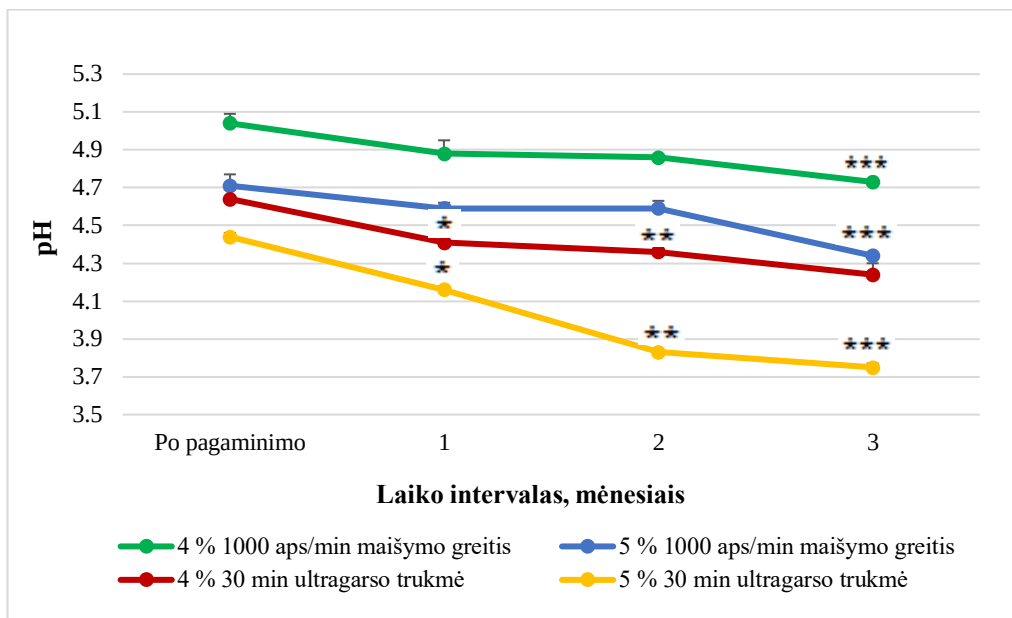
12 pav. Technologinių veiksnių įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,214 % eterinio aliejaus ir 10 % gliceroliu savo sudėtyje klampos indeksui; * $p < 0,05$ vs 10 min maišymo trukmė + 30 min ultragarsas; $n = 3 \pm$ standartinė vidurkio paklaida

Reikšmingas klampos indekso reikšmių skirtumas tarp skirtingais gamybos metodais pagamintų 4 % ir 5 % tiriamųjų hidrogelių stebimas nebuvo.

Apibendrinant gautus rezultatus matome, kad tiriamieji hidrogeliai su gliceroliu ir ciberžolės eteriniu aliejumi pagaminti taikant 10 min maišymo trukmę pasižymi reikšmingai didesnėmis kietumo, konsistencijos ir lipnumo reikšmėmis, nei hidrogeliai, kurių gamyboje kartu buvo taikytas ir ultragarsas. 4 % ir 5 % hidrogelių maišytų 10 min klampos indekso reikšmės nuo hidrogelių, kurių gamyboje buvo taikytas ultragarsas klampos indekso reikšmių reikšmingai nesiskyrė.

3.5. Technologinių veiksnių įtaka hidrogelių pH

Siekiant įvertinti skirtingais gamybos metodais pagamintų VMM CHIT hidrogelių, savo sudėtyje turinčių ciberžolės eterinio aliejaus kokybę, atliekamas jų pH reikšmės nustatymas. Geliai tiriami iš karto po pagaminimo bei po 1, 2 ir 3 mėnesių. Tiriami 4 ir 5 % CHIT hidrogeliai su 0,143 % eterinio aliejaus savo sudėtyje, pagaminti taikant 1000 aps/min maišymo greitį ir 30 min ultragarso trukmę. Gauti rezultatai vaizduojami 13 pav.



13 pav. Maišymo greičio ir ultragarso trukmės įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,143 % eterinio aliejaus savo sudėtyje pH reikšmėms per 3 mėnesių laikotarpį; * $p < 0,05$ vs hidrogelis po pagaminimo; ** $p < 0,05$ vs hidrogelis po 1 mėnesio; *** $p < 0,05$ vs hidrogelis po pagaminimo vs hidrogelis po 2 mėnesių; $n = 3 \pm$ standartinė vidurkio paklaida

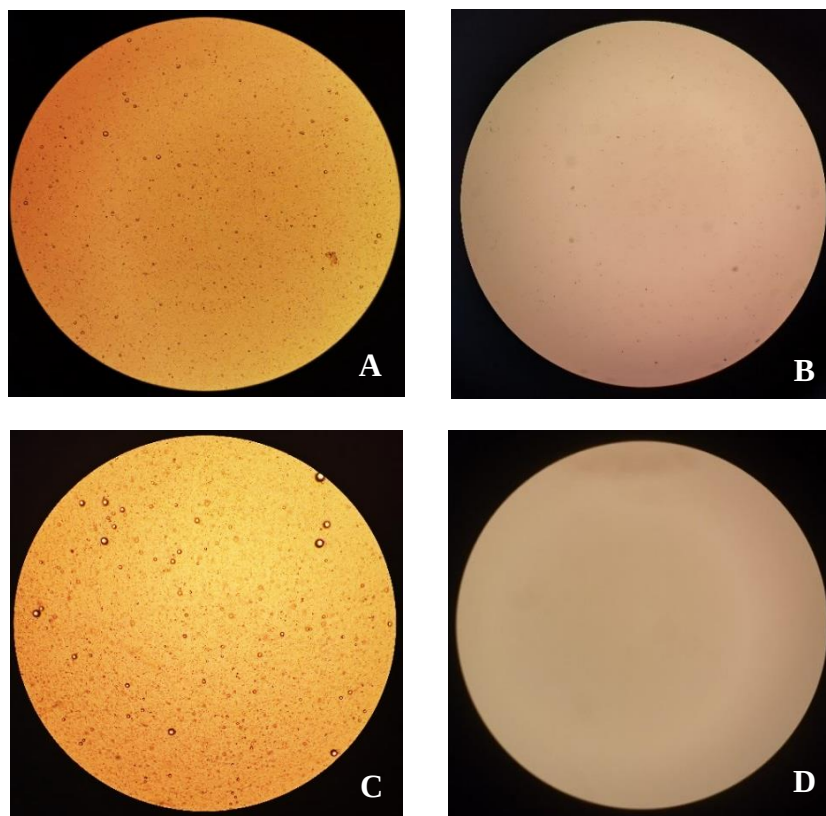
Iš gautų rezultatų galime matyti, kad didžiausia pH reikšmė (mažiausiu rūgštingumu) po pagaminimo pasižymėjo 4 % hidrogelis ($5,04 \pm 0,05$), kurio gamyboje buvo taikomas 1000 aps/min maišymo greitis. Per pirmus du tyrimo mėnesius hidrogelio pH vertė reikšmingai nekito. Pirmi reikšmingi pH vertės pokyčiai buvo stebimi praėjus 3 mėnesiams nuo hidrogelio pagaminimo. Per šį laiko tarpą hidrogelio pH vertė reikšmingai sumažėjo iki $4,73 \pm 0,01$, t.y. 6,15 %. Tuo pačiu gamybos metodu pagaminto 5 % hidrogelio pH reikšmė po pagaminimo buvo $4,71 \pm 0,06$ ir per 3 mėnesius praleistus kambario temperatūroje reikšmingai sumažėjo 7,86 %, t. y. iki $4,34 \pm 0,01$.

Dar mažesnėmis pH reikšmėmis po pagaminimo pasižymėjo 4 ir 5 % tiriamieji hidrogeliai, kurių gamyboje buvo taikytas ultragarsas. Mažesnės koncentracijos hidrogelio pH reikšmingas sumažėjimas buvo stebimas jau po 1 mėnesio. Per šį laikotarpį hidrogelio pH sumažėjo nuo $4,64 \pm 0,05$ iki $4,41 \pm 0,01$ (4,96 %). Po dviejų mėnesių hidrogelio pH buvo sumažėjęs iki $4,36 \pm 0,01$, t. y. dar 1,13 %, o po trijų mėnesių iki $4,24 \pm 0,06$ (2,75 %). Taigi, per tris tyrimo mėnesius šio tiriamojo hidrogelio pH reikšmė nuo pradinės vertės reikšmingai sumažėjo 8,62 %. 5 % hidrogelio pH reikšmė po pagaminimo buvo lygi $4,44 \pm 0,02$ ir per 1 mėnesį reikšmingai (6,31 %) sumažėjo iki $4,16 \pm 0,02$. Po dviejų mėnesių pH reikšmė buvo lygi $3,83 \pm 0,01$ ir reikšmingai 7,93 % mažesnė už praeito mėnesio pH vertę. 2,09 % reikšmingai mažesnė pH reikšmė ($3,75 \pm 0,02$) už pastarąjį hidrogelį pasižymėjo gelis tirtas po 3 mėnesių. Taigi, per tiriamąjį laikotarpį 5 % hidrogelio pH reikšmė nuo pradinės vertės reikšmingai sumažėjo 15,5 %.

Apibendrinant, galima teigti, kad su laiku visi tiriamieji hidrogeliai rūgštėja (pH reikšmės mažėja). Per pirmus du tyrimo mėnesius hidrogelių, pagamintų maišymo metodu, pH vertės reikšmingai nekinta. Pirmi reikšmingi pH vertės pokyčiai stebimi praėjus 3 mėnesiams nuo hidrogelių pagaminimo. Tuo tarpu gelių, kurių gamyboje buvo taikytas ultragarsas, pH verčių reikšmingi pokyčiai stebimi jau po pirmo tyrimo mėnesio. Galima pastebėti, kad gelių, pagamintų taikant ultragarsą, vandeninių ištraukų pH reikšmės tiek po pagaminimo, tiek kiekvieną mėnesį pakartojus matavimus, reikšmingai mažesnės nei hidrogelių, pagamintų taikant maišymo metodą.

3.6. Mikroskopinis tyrimas

Siekiant įvertinti skirtingais gamybos metodais pagamintų CHIT hidrogelių, savo sudėtyje turinčių ciberžolės eterinio aliejaus stabilumą ir kokybę atliekama jų mikroskopinė analizė. Geliai tiriami iš karto po pagaminimo bei praėjus 1 mėnesiui nuo pagaminimo dienos. Tiriami keturi 5 % VMM CHIT hidrogeliai savo sudėtyje turintys 0,285 % ciberžolės eterinio aliejaus pagaminti taikant 1000 aps/min maišymo greitį bei 30 min ultragarso trukmę. Gauti rezultatai pateikiami 14 pav.



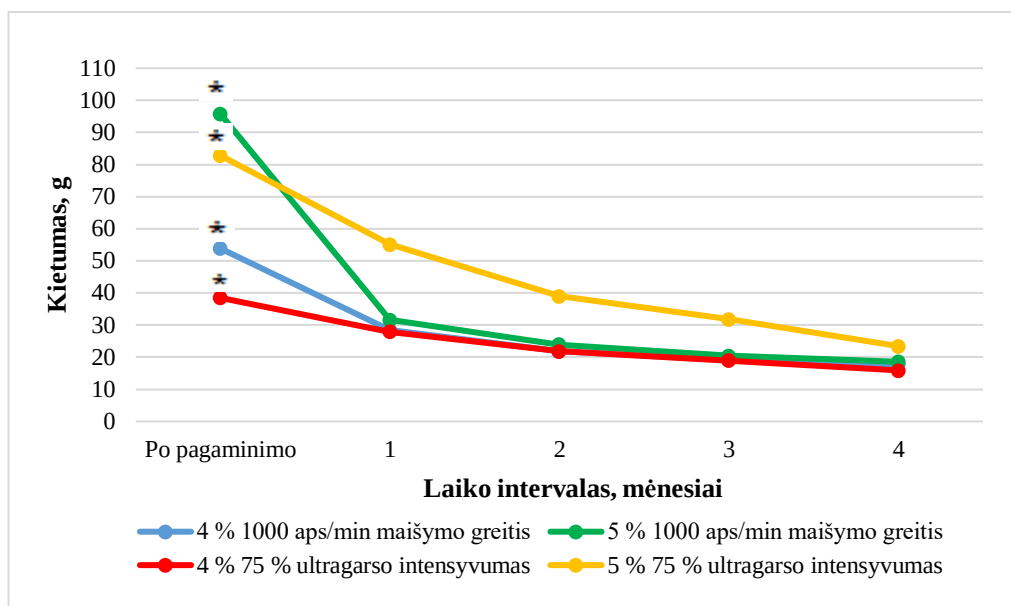
14 pav. Skirtingais metodais pagamintų VMM CHIT hidrogelių su eteriniu aliejumi mikroskopiniai vaizdai padidinus 100 kartų (autorius nuotrauka); A – 5 % VMM CHIT hidrogelis su 0,285 % ciberžolės et. al. savo sudėtyje, pagamintas taikant 1000 aps/min maišymo greitį (po pagaminimo), B – A nuotraukoje esantis hidrogelis po 1 mėn; C – 5 % VMM CHIT hidrogelis su 0,285 % ciberžolės et. al. savo sudėtyje, pagamintas taikant 30 min ultragarsą (po pagaminimo); D – C nuotraukoje esantis hidrogelis po 1 mėn

Iš gauto mikroskopinio vaizdo matome, kad skirtingais metodais pagaminti 5 % CHIT hidrogeliai su eteriniu aliejumi savo sudėtyje iš karto po pagaminimo skyrėsi tuo, kad hidrogelyje pagamintame taikant ultragarsą, po pagaminimo matomi įvairaus dydžio kavitaciniai burbuliukai, o hidrogelyje pagamintame naudojant maišyklę, tokie burbuliukai nestebimi. Praėjus 1 mėnesiui po pagaminimo,

abiem metodais pagaminti hidrogeliai išliko vienalyčiai, nebuvo matyti burbuliukų, susidariusių priemaišų ar dalelių.

3.7. Fizinio stabilumo įvertinimas

Vertinamas skirtingais gamybos metodais pagamintų CHIT hidrogelių, savo sudėtyje turinčių ciberžolės eterinio aliejaus, fizinis stabilumas iš karto po pagaminimo bei po 1, 2, 3 ir 4 mėnesių. Tiriami 4 ir 5 % VMM CHIT hidrogeliai savo sudėtyje turintys 0,214 % ciberžolės eterinio aliejaus, pagaminti taikant 1000 aps/min maišymo greitį bei 75 % ultragarso intensyvumą. Gauti rezultatai vaizduojami 15–18 pav.

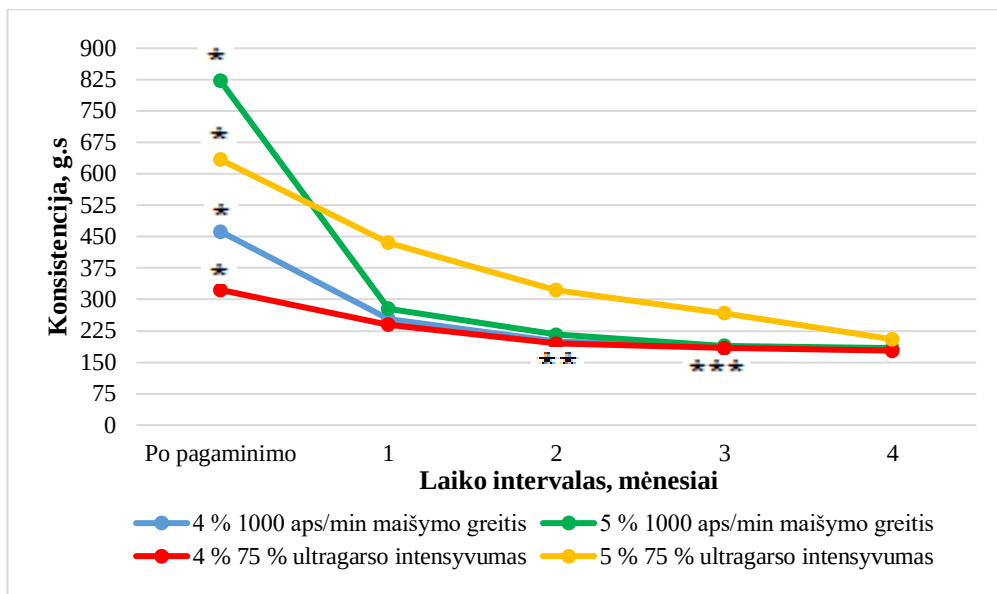


15 pav. Maišymo greičio ir ultragarso intensyvumo įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,214 % eterinio aliejaus savo sudėtyje kietumui per skirtingą laiko intervalą; * $p < 0,05$ vs 1–4 mėn.; 1 mėn. $p < 0,05$ vs 2 mėn., 2 mėn. $p < 0,05$ vs 3 mėn., 3 mėn. $p < 0,05$ vs 4 mėn.; $n = 3 \pm$ standartinė vidurkio paklaida

4 % hidrogelio, pagaminto taikant 1000 aps/min maišymo greitį, kietumo reikšmė po pagaminimo ($53,87 \pm 0,18$) buvo 67,11 % reikšmingai didesnė nei hidrogelio, tirto po 4 mėnesių ($17,72 \pm 0,03$). Žymiausias tiriamojo hidrogelio kietumo reikšmės pokytis per 4 mėnesių laikotarpį buvo stebimas praėjus 1 mėnesiui po hidrogelio pagaminimo. Per šį laiko tarpą gelio kietumo reikšmė reikšmingai sumažėjo 47,15 % (iki $28,47 \pm 0,06$). Vėliau, su laiku, buvo pastebėta, kad tiriamojo hidrogelio kietumo reikšmė kas mėnesį sumažėja vis mažiau. Atitinkamai, nuo 1 iki 2 mėnesio kietumo reikšmė reikšmingai sumažėjo 23,43 % (iki $21,80 \pm 0,09$), nuo 2 iki 3 mėnesio – 11,93 % (iki $19,20 \pm 0,03$), o per paskutinį mėnesį – 7,71 %, t.y. iki $17,72 \pm 0,03$. Tuo tarpu, tuo pačiu gamybos metodu pagaminto 5 % CHIT hidrogelio kietumo reikšmė po pagaminimo buvo lygi $95,73 \pm 0,29$ ir per 4 mėnesius reikšmingai sumažėjo iki $18,59 \pm 0,02$, t.y. 80,58 %. Didžiausias kietumo reikšmės sumažėjimas, kaip ir 4 % hidrogelio atveju, buvo stebimas praėjus 1 mėnesiui ($31,61 \pm 0,09$) po hidrogelio pagaminimo (66,98 %). Per antrą tyrimo mėnesį hidrogelio kietumo reikšmė reikšmingai sumažėjo nuo $31,61 \pm 0,09$ iki $23,93 \pm 0,14$, t.y. 24,30 %, per trečią mėnesį – 14,67 % (iki $20,42 \pm 0,03$), o per paskutinį mėnesį – 8,96 % (iki $18,59 \pm 0,02$).

Lyginant 4 ir 5 % CHIT hidrogelių, pagamintų taikant 75 % ultragarso intensyvumą, kietumo reikšmių pokyčius per 4 mėnesių laikotarpį, galime pastebėti, kad 4 % hidrogelio kietumo reikšmė po pagaminimo ($38,47 \pm 0,15$) buvo 58,64 % reikšmingai didesnė nei hidrogelio tirto po 4 mėnesių

(15,91±0,03). Didžiausias kietumo reikšmės pokytis buvo stebimas praėjus 1 mėnesiui po hidrogelio pagaminimo. Po 1 mėnesio kietumo vertė (27,90±0,10) lyginant su pradine verte buvo reikšmingai 27,48 % mažesnė. Per antrą ir trečią tyrimo mėnesį kietumo vertė reikšmingai sumažėjo iki 21,82±0,07 ir 18,95±0,06, atitinkamai, t.y. 21,79 % ir 13,15 %. Per paskutinį mėnesį buvo stebimas 16,04 % reikšmingas sumažėjimas (iki 15,91±0,03). Tuo tarpu 5 % CHIT hidrogelio kietumo reikšmė po pagaminimo buvo lygi 82,80±0,18 ir per 4 mėnesius reikšmingai sumažėjo iki 23,47±0,07, t.y. 71,65 %. Praėjus 1 mėnesiui po hidrogelio pagaminimo jo kietumo reikšmė buvo lygi 55,18±0,28 ir nuo pradinės vertės reikšmingai sumažėjo 33,36 %. Per kitus 3 mėnesius buvo stebimas 29,27 % (iki 39,03±0,17), 18,40 % (iki 31,85±0,14) ir 26,31 % (iki 23,47±0,07) kietumo reikšmės mažėjimas kiekvieną mėnesį atitinkamai.

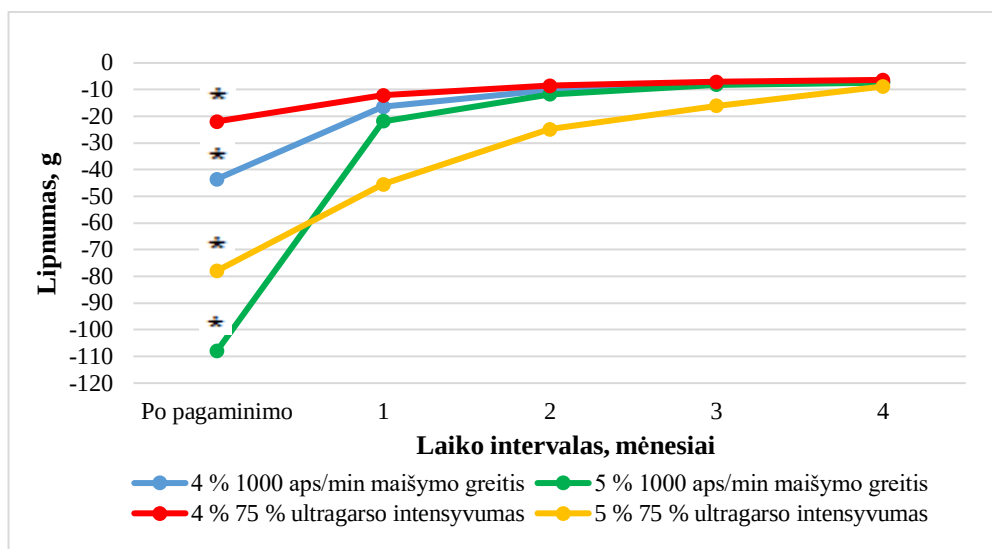


16 pav. Maišymo greičio ir ultragarso intensyvumo įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,214 % eterinio aliejaus savo sudėtyje konsistencijai per skirtingą laiko intervalą; * $p < 0,05$ vs 1–4 mėn.; 1 mėn. $p < 0,05$ vs 2 mėn., 2 mėn. $p < 0,05$ vs 3 mėn. (išskyrus, ** $p > 0,05$ (raudona) vs 3 mėn.), 3 mėn. $p < 0,05$ vs 4 mėn. (išskyrus, *** $p > 0,05$ (raudona) vs 4 mėn.); $n = 3 \pm$ standartinė vidurkio paklaida

4 % hidrogelio, pagaminto maišymo metodu, konsistencijos reikšmė po pagaminimo (462,60±1,53) buvo apie 2,5 karto, t.y. 60,49 % reikšmingai didesnė nei hidrogelio, tirto po 4 mėnesių, reikšmė (182,79±0,39). Praėjus mėnesiui laiko po hidrogelio pagaminimo, jo konsistencijos reikšmė nuo pradinės vertės sumažėjo iki 253,53±0,43, t.y. 45,19 %. Kitais mėnesiais buvo stebimas mažesnis hidrogelio konsistencijos reikšmės mažėjimas. Nuo 1 iki 2 mėnesio konsistencijos reikšmė reikšmingai sumažėjo 21,33 % (iki 199,46±0,67), per sekantį mėnesį – 6,32 % (iki 186,86±0,32), o per paskutinį – 2,18 % (iki 182,79±0,39). Tuo tarpu, 5 % CHIT hidrogelio konsistencijos reikšmė (822,19±0,98) nuo pagaminimo dienos iki 4 mėnesio (184,09±0,10) reikšmingai sumažėjo beveik 5 kartus, t.y. 77,61 %. Kaip ir 4 % CHIT hidrogelio atveju, didžiausias konsistencijos reikšmės sumažėjimas per 4 mėnesių laikotarpį buvo stebimas praėjus 1 mėnesiui nuo pagaminimo dienos. Per šį laiko tarpą konsistencija sumažėjo 66,15 % (iki 278,35±0,78). Likusiais mėnesiais konsistencijos reikšmė kito mažiau, per antrą mėnesį sumažėjo iki 216,21±1,17 (22,32 %), per trečią mėnesį iki 189,68±0,22 (12,27 %), o per paskutinį mėnesį iki 184,09±0,10, t.y. 2,95 %.

Kalbant apie 4 ir 5 % CHIT hidrogelių pagamintų ultragarsu konsistencijos reikšmių pokyčius per 4 mėnesius, galime matyti, kad 4 % hidrogelio konsistencijos reikšmė po 4 mėnesių (177,94±0,46)

buvo 44,90 % reikšmingai mažesnė nei hidrogelio, tirta iš karto po pagaminimo ($322,92 \pm 0,95$). Per pirmus du mėnesius nuo hidrogelio pagaminimo, jo konsistencijos reikšmė sumažėjo 25,75 % (iki $239,77 \pm 0,47$) ir 18,88 % (iki $194,49 \pm 0,71$), atitinkamai, o per 3–4 mėnesius reikšmingas konsistencijos reikšmės pokytis stebimas nebuvo. Ultragarso pagaminto 5 % CHIT hidrogelio konsistencijos reikšmė po pagaminimo buvo lygi $634,36 \pm 4,1$ ir per 4 mėnesius reikšmingai sumažėjo iki $205,17 \pm 0,53$, t.y. 67,66 %. Visą CHIT hidrogelio su eteriniu aliejumi stabilumo tyrimo laikotarpį buvo stebimas reikšmingas konsistencijos reikšmės mažėjimas. Per pirmus du tyrimo mėnesius konsistencijos reikšmė atitinkamai sumažėjo 31,30 % (iki $435,78 \pm 2,11$) ir 26,05 % (iki $322,28 \pm 1,09$), o per kitus 2 mėnesius – 17,01 % ($267,47 \pm 1,00$) ir 23,29 %, t.y. iki $205,17 \pm 0,53$, atitinkamai.

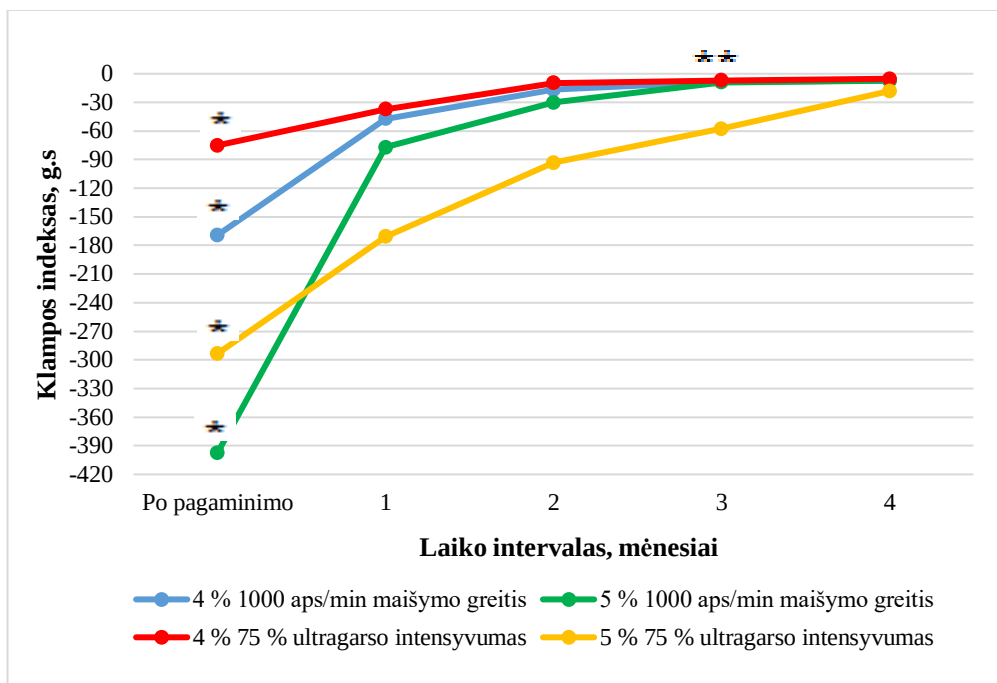


17 pav. Maišymo greičio ir ultragarso intensyvumo įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,214 % eterinio aliejaus savo sudėtyje lipnumui per skirtingą laiko intervalą; * $p < 0,05$ vs 1–4 mėn.; 1 mėn. $p < 0,05$ vs 2 mėn., 2 mėn. $p < 0,05$ vs 3 mėn., 3 mėn. $p < 0,05$ vs 4 mėn.; $n = 3 \pm$ standartinė vidurkio paklaida

Abiem metodais pagamintų 4 ir 5 % CHIT hidrogelių su ciberžolės eteriniu aliejumi lipnumo reikšmės nuo pagaminimo dienos kas mėnesį reikšmingai mažėjo. 4 ir 5 % hidrogelių, pagamintų taikant 1000 aps/min maišymo greitį, lipnumo reikšmės per 4 mėnesių laikotarpį atitinkamai sumažėjo 83,32 % (iki $-7,26 \pm 0,04$) ir 93,17 % (iki $-7,38 \pm 0,03$). Praėjus 1 mėnesiui po 4 % hidrogelio pagaminimo, jo lipnumo reikšmė nuo pradinės vertės ($-43,52 \pm 0,21$) jau buvo sumažėjusi iki $-16,51 \pm 0,04$, t.y. daugiau nei 2,5 karto (62,06 %). Per 2 mėnesį lipnumo reikšmė reikšmingai sumažėjo 39,07 % (iki $-10,06 \pm 0,06$), per trečią mėnesį – 21,07 % ($-7,94 \pm 0,01$), o per paskutinį – 8,56 %, t.y. iki $-7,26 \pm 0,04$. Tuo tarpu, 5 % CHIT hidrogelio lipnumo reikšmė praėjus 1 mėnesiui po pagaminimo buvo lygi $-21,90 \pm 0,10$ ir nuo pradinės vertės ($-108,06 \pm 0,77$) reikšmingai sumažėjo 79,73 %. Per likusius mėnesius lipnumo reikšmė reikšmingai mažėjo vis mažiau, atitinkamai, 46,16 % (iki $-11,79 \pm 0,10$) ir 30,87 % (iki $-8,15 \pm 0,06$) per antrą ir trečią mėnesius ir 9,45 % ($-7,38 \pm 0,03$) per paskutinį mėnesį.

4 ir 5 % hidrogelių, pagamintų taikant 75 % ultragarso intensyvumą, lipnumo reikšmės iš karto po pagaminimo buvo gerokai mažesnės nei hidrogelių, pagamintų maišymo metodu. Čia 4 % hidrogelio lipnumo reikšmė po 4 mėnesių ($-6,36 \pm 0,05$) buvo 71,00 % reikšmingai mažesnė nei hidrogelio, tirta iš karto po pagaminimo lipnumo reikšmė ($-21,93 \pm 0,09$). Per pirmą ir antrą mėnesį hidrogelio lipnumo reikšmė atitinkamai reikšmingai sumažėjo 44,64 % (iki $-12,14 \pm 0,06$) ir 29,98 % (iki $-8,50 \pm 0,04$), o per 3–4 mėnesius 16,12 % (iki $-7,13 \pm 0,08$) ir 10,80 % (iki $-6,36 \pm 0,05$), atitinkamai. Tuo tarpu,

didžiausios koncentracijos CHIT hidrogelio lipnumo reikšmė po pagaminimo buvo lygi $-77,96 \pm 0,32$ ir per 4 mėnesių laikotarpį reikšmingai sumažėjo iki $-8,84 \pm 0,04$, t.y. 88,66 %. Visą hidrogelio stabilumo tyrimo laikotarpį buvo stebimas reikšmingas lipnumo reikšmės mažėjimas. Per pirmus 2 fizinio stabilumo tyrimo mėnesius lipnumo reikšmė atitinkamai sumažėjo 41,61 % (iki $-45,52 \pm 0,31$) ir 45,30 % (iki $-24,90 \pm 0,22$), o per sekančius du mėnesius – 35,18 % (iki $-16,14 \pm 0,18$) ir 45,23 % (iki $-8,84 \pm 0,04$), atitinkamai.



18 pav. Maišymo greičio ir ultragarso intensyvumo įtaka 4 % ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,214 % eterinio aliejaus savo sudėtyje klampos indeksui per skirtingą laiko intervalą; * $p < 0,05$ vs 1–4 mėn.; 1 mėn. $p < 0,05$ vs 2 mėn., 2 mėn. $p < 0,05$ vs 3 mėn., 3 mėn. $p < 0,05$ vs 4 mėn. (išskyrus, ** $p > 0,05$ (mėlyna) vs 4 mėn.); $n = 3 \pm$ standartinė vidurkio paklaida

4 % hidrogelio, pagaminto maišymo metodu, klampos indekso reikšmė po pagaminimo ($-169,09 \pm 0,58$) buvo net 95,76 % reikšmingai didesnė nei hidrogelio tirta po 4 mėnesių reikšmė ($-7,17 \pm 0,45$). Po 1 mėnesio nuo hidrogelio pagaminimo dienos, jo klampos indekso reikšmė nuo pradinės vertės buvo sumažėjusi iki $-47,32 \pm 0,72$, t.y. 72,01 %. 2-4 mėnesiais buvo stebimas mažesnis klampos indekso reikšmės mažėjimas. Per 2 mėnesį klampos indekso reikšmė reikšmingai sumažėjo 64,41 % (iki $-16,84 \pm 0,47$), o per 2–3 mėnesių laikotarpį klampos indekso reikšmė sumažėjo iki $-8,33 \pm 0,12$, t.y. 50,53 %. Per paskutinį mėnesį reikšmingas sumažėjimas nebuvo stebimas. Tuo tarpu, 5 % CHIT hidrogelio pagaminto maišymo metodu klampos indekso reikšmė nuo pagaminimo dienos ($-397,33 \pm 4,25$) per 4 mėnesius ($-7,26 \pm 0,26$) reikšmingai sumažėjo net 98,17 %. Kaip ir 4 % CHIT hidrogelio atveju, didžiausias klampos indekso reikšmės sumažėjimas per 4 mėnesių laikotarpį buvo stebimas praėjus 1 mėnesiui nuo hidrogelio pagaminimo dienos. Per šį mėnesį hidrogelio klampos indekso reikšmė reikšmingai sumažėjo 80,54 % (iki $-77,31 \pm 0,57$). Per antrą mėnesį klampos indekso reikšmė reikšmingai sumažėjo iki $-30,03 \pm 0,48$, t.y. 61,16 %, per trečią mėnesį dar 70,00 % (iki $-9,01 \pm 0,10$) nuo prieš tai minėtos vertės, o per paskutinį mėnesį iki $-7,26 \pm 0,26$, kas atitinka reikšmingą 19,42 % sumažėjimą.

Kalbant apie ultragarsinį gamybos metodą, iš gautų rezultatų galime matyti, kad 4 % hidrogelio klampos indekso reikšmė po 4 mėnesių ($-5,24 \pm 0,20$) buvo 93,02 % reikšmingai mažesnė nei

hidrogelio, tirta iš karto po pagaminimo ($-75,11 \pm 0,49$). Per pirmus du tyrimo mėnesius nuo hidrogelio pagaminimo, jo klampės indekso reikšmė sumažėjo 50,42 % (iki $-37,24 \pm 0,53$) ir 74,03 % (iki $-9,67 \pm 0,22$), atitinkamai. Per 3 mėnesį buvo stebimas mažesnis reikšmingas klampės indekso mažėjimo pokytis (nuo $-9,67 \pm 0,22$ iki $-7,17 \pm 0,25$), kuris atitiko 25,85 % sumažėjimą, o per paskutinį mėnesį klampės indeksas dar sumažėjo 26,92 % (nuo $-7,17 \pm 0,25$ iki $-5,24 \pm 0,20$). Ultragarso pagaminto 5 % CHIT hidrogelio klampės indekso reikšmė po pagaminimo buvo lygi $-293,35 \pm 2,61$ ir per 4 mėnesius reikšmingai sumažėjo iki $-18,19 \pm 0,70$, kas atitinka 93,80 % sumažėjimą. Visą CHIT hidrogelio su eteriniu aliejumi stabilumo tyrimo laikotarpį buvo stebimas reikšmingas klampės indekso reikšmės mažėjimas. Per pirmą tyrimo mėnesį klampės indekso reikšmė sumažėjo nuo $-293,35 \pm 2,61$ iki $-170,74 \pm 1,57$, kas atitinka 41,80 % sumažėjimą. Per antrą tyrimo mėnesį buvo stebimas dar 45,41 % klampės indekso reikšmės reikšmingas sumažėjimas (iki $-93,20 \pm 1,38$) nuo 1 mėnesį išmatuotos vertės. Per 3–4 mėnesius buvo stebimas dar 38,19 % (iki $-57,61 \pm 0,65$) ir 68,43 % ($-18,19 \pm 0,70$) klampės indekso reikšmės reikšmingas sumažėjimas, atitinkamai,

Gauti fizinio stabilumo tyrimo rezultatai, kuomet hidrogelių gamyboje taikytas maišymo metodas, sutapo su kitų autorių gautais tyrimo rezultatais. Atlikto tyrimo metu taip pat nustatyta, kad nepriklausomai nuo hidrogelių gamyboje taikyto maišymo greičio, su laiku, tiriamųjų gelių tekstūros parametrų vertės reikšmingai mažėja [115].

Vertinant organoleptines tiriamųjų hidrogelių savybes buvo pastebėta, kad 4 % ir 5 % hidrogelių spalva, kvapas, skaidrumas ir vienalytiškumas per pirmus 2 fizinio stabilumo tyrimo mėnesius reikšmingai nepakito, tačiau 3 mėnesio pabaigoje ir po 4 mėnesių buvo stebimas hidrogelių suskystėjimas, patamsėjimas, drumstumas ir jaučiamas rūgštesnis kvapas.

Apibendrinant, galime teigti, kad nepriklausomai nuo taikomo gamybos metodo, tiriamųjų 4 ir 5 % hidrogelių kietumo reikšmės su laiku reikšmingai mažėja. Po 4 mėnesių hidrogelių kietumo vertės, nepriklausomai nuo taikomo gamybos metodo išlieka panašios ir varijuoja intervale nuo $15,91 \pm 0,03$ iki $23,47 \pm 0,07$. Skirtingų koncentracijų hidrogelių, pagamintų taikant maišymo metodą, konsistencijos reikšmės po trečio ir ketvirto fizinio stabilumo tyrimo mėnesių išliko panašios ir per paskutinį mėnesį pakito <3 %. Tuo tarpu po trečio ir ketvirto mėnesių tiriant 4 % hidrogelį, pagamintą taikant ultragarsą, reikšmingas konsistencijos reikšmės pokytis nestebimas. 4 ir 5 % hidrogelių, pagamintų maišymo metodu lipnumo reikšmės po 4 mėnesių išlieka panašios ir per paskutinį mėnesį pakinta <10 %. Panašios lipnumo reikšmės stebimos ir tarp hidrogelių, pagamintų taikant ultragarsą. 4 % hidrogelio, pagaminto maišymo metodu, klampės indekso reikšmės kitimas per paskutinį tyrimo mėnesį nereikšmingas, tuo tarpu 5 % hidrogelio kitimas per tą patį mėnesį reikšmingas ir siekia apie 19 % reikšmingą sumažėjimą. Hidrogelių, kurių gamyboje taikytas ultragarsas klampės indekso reikšmės reikšmingai mažėjo su lig kiekvienu mėnesiu.

3.8. Stabilumo įvertinimas diferencinio centrifugavimo metodu

Siekiant įvertinti skirtingais gamybos metodais pagamintų VMM CHIT hidrogelių, savo sudėtyje turinčių ciberžolės eterinio aliejaus stabilumą, atliekamas diferencinio centrifugavimo testas. Stabilumas vertinamas po pagaminimo, 1, 2 ir 3 mėnesių. Tiriami 4 ir 5 % CHIT hidrogeliai su 0,285 % eterinio aliejaus savo sudėtyje, pagaminti taikant 500–1500 aps/min maišymo greičius bei 50–100 % ultragarso intensyvumus. Gauti rezultatai pateikiami 6 ir 7 lentelėse.

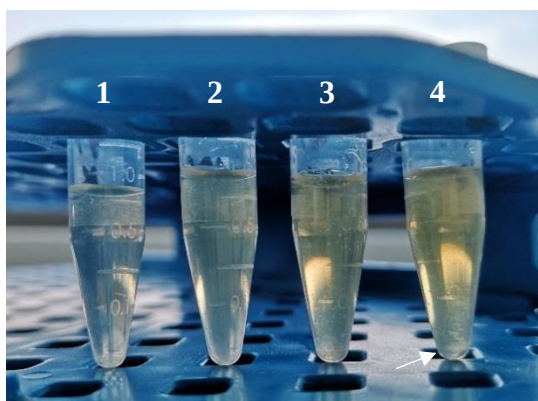
6 lentelė. Skirtingais maišymo greičiais pagamintų 4 ir 5 % CHIT hidrogelių su eteriniu aliejumi stabilumo įvertinimas atlikus diferencinio centrifugavimo testą

Laiko intervalas, mėn	Eterinio aliejaus koncentracija, %					
	0,285*					
	Hidrogelio koncentracija, %					
	4	5	4	5	4	5
	Maišymo greitis, aps/min					
	500		1000		1500	
Po pagaminimo	+	+	+	+	+	+
1	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+
3	+	+	+	+	+	–

Žvaigždutė (*) nurodo, kad kiekvienam skirtingu maišymo greičiu pagamintam hidrogeliui buvo taikyta ta pati et. al. koncentracija; + žymimi stabilūs hidrogeliai; n= 3

Pastebėta, kad per pirmus du tyrimo mėnesius nei viename iš tiriamųjų hidrogelių a/v fazių atsiskyrimas ir susidariusios nuosėdos stebimos nebuvo, tačiau po 3 mėnesių pakartojus tyrimą, nestabilumas stebimas 5 % hidrogelyje, kurio gamyboje buvo taikytas 1500 aps/min maišymo greitis.

Tiriamųjų hidrogelių nestabilumą po 3 mėnesių tyrimo galime matyti 19 pav.



19 pav. Tiriamieji 5 % CHIT hidrogeliai su 0,285 % eterinio aliejaus savo sudėtyje pagaminti taikant 1500 aps/min maišymo greitį po 1–3 mėnesių (autorius nuotrauka); 1 – CHIT hidrogelis po pagaminimo, 2 – CHIT hidrogelis po 1 mėn., 3 – CHIT hidrogelis po 2 mėn., 4 – CHIT hidrogelis po 3 mėn; rodykle žymimos susidariusios nuosėdos

Nustatyta, kad praėjus 1–2 mėnesiams po pagaminimo visi tiriamieji hidrogeliai išliko stabilūs, nebuvo galima matyti a/v fazių atsiskyrimo ar susidariusių nuosėdų, hidrogeliai buvo vienalyčiai ir skaidrūs. Taigi, maišymo greitis nepadarė jokios įtakos šių hidrogelių stabilumui per šį laikotarpį. Po 3 tyrimo mėnesių nestabilumas stebimas 5 % koncentracijos hidrogelyje, kurio gamyboje buvo taikytas didžiausias 1500 aps/min maišymo greitis.

Šiek tiek kitokia tendencija stebima hidrogeliuose, kuriems buvo taikytas ultragarsas. Gauti tyrimo rezultatai pateikiami 7 lentelėje.

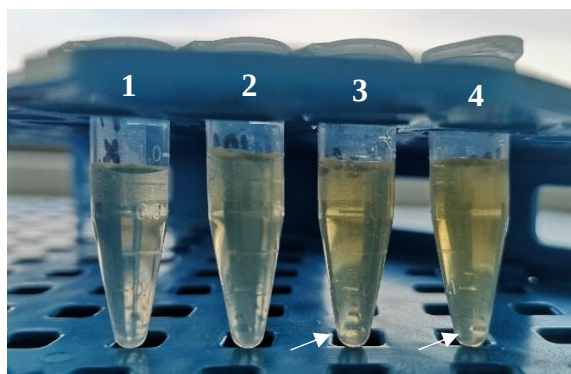
7 lentelė. Skirtingu ultragarso intensyvumu pagamintų 4 ir 5 % CHIT hidrogelių su eteriniu aliejumi stabilumo įvertinimas atlikus diferencinio centrifugavimo testą

Laiko intervalas, mėn	Eterinio aliejaus koncentracija, %					
	0,285*					
	Hidrogelio koncentracija, %					
	4	5	4	5	4	5
	Ultragarso intensyvumas, %					
	50		75		100	
Po pagaminimo	+	+	+	+	+	+
1	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	–
3	–	–	–	–	–	–

Žvaigždutė (*) nurodo, kad kiekvienam skirtingu ultragarso intensyvumu pagamintam hidrogeliui hidrogeliui buvo taikyta ta pati et. al. koncentracija; + žymimi stabilūs hidrogeliai; n= 3

Visi tiriamieji hidrogeliai per pirmąjį fizinio stabilumo tyrimo mėnesį išliko stabilūs, tačiau nestabilumas stebimas 5 % hidrogelyje po 2 tyrimo mėnesių, kurio gamyboje buvo taikytas 100 % ultragarso intensyvumas. Po 3 tyrimo mėnesių fizinis nestabilumas stebimas visuose tiriamuosiuose hidrogeliuose.

Tiriamųjų hidrogelių nestabilumą po atlikto DC testo galime matyti 20 pav.



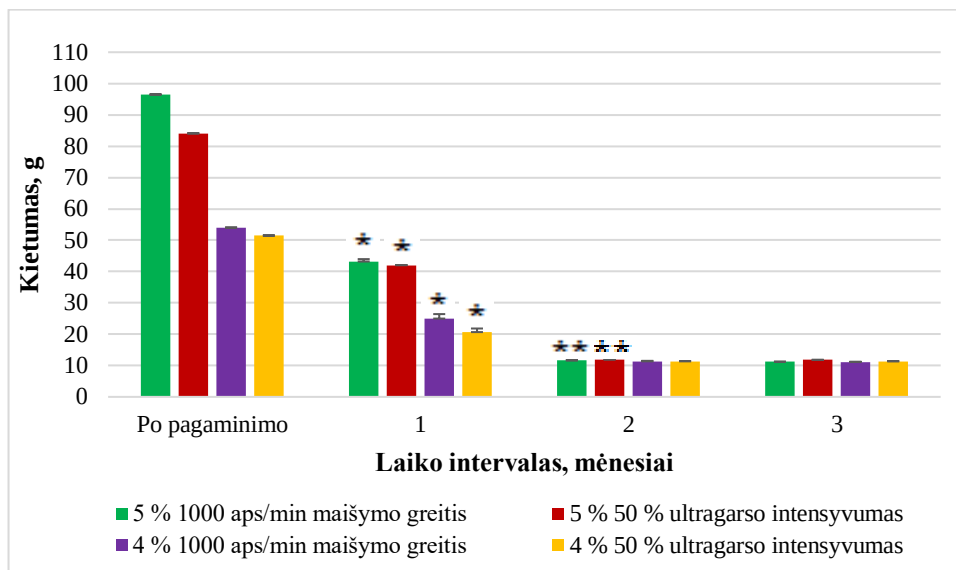
20 pav. Tiriamieji 5 % CHIT hidrogeliai su 0,285 % eterinio aliejaus savo sudėtyje pagaminti taikant 100 % ultragarso intensyvumą po 1–3 mėnesių (autorius nuotrauka); 1 – CHIT hidrogelis po pagaminimo, 2 – CHIT hidrogelis po 1 mėn., 3 – CHIT hidrogelis po 2 mėn., 4 – CHIT hidrogelis po 3 mėn.; rodyklėmis žymimos susidariusios nuosėdos

Iš gautų DC tyrimo rezultatų matome, kad didžiausią nestabilumą parodė 5 % tiriamasis hidrogelis, kuriam buvo taikytas didžiausias 100 % ultragarso intensyvumas. Šis hidrogelis nestabilumą parodė jau po antro tyrimo mėnesio.

Apibendrinant gautus rezultatus matome, kad tiriamieji hidrogeliai, kurių gamyboje buvo taikytas ultragarsas, demonstravo didesnę nestabilumą fizinio stabilumo tyrimo laikotarpiu, nei hidrogeliai, kurie buvo gaminami maišymo metodu. Iš maišymo metodu pagamintų hidrogelių nestabilumą parodė tik vienas gelis, kurio gamyboje buvo taikytas didžiausias maišymo greitis. Didesnę nestabilumą ir gausesnę nuosėdų susidarymą demonstravo didesnės koncentracijos tiriamieji hidrogeliai.

3.9. Pagreitas stabilumo tyrimas

Vertinamas skirtingais gamybos metodais pagamintų CHIT hidrogelių, savo sudėtyje turinčių ciberžolės eterinio aliejaus, pagreitas stabilumas iš karto po pagaminimo bei po 1, 2 ir 3 mėnesių. Tiriami 4 ir 5 % VMM CHIT hidrogeliai su 0,285 % ciberžolės eterinio aliejaus savo sudėtyje, pagaminti taikant 1000 aps/min maišymo greitį ir 50 % ultragarso intensyvumą. Gauti rezultatai vaizduojami 21–24 pav.

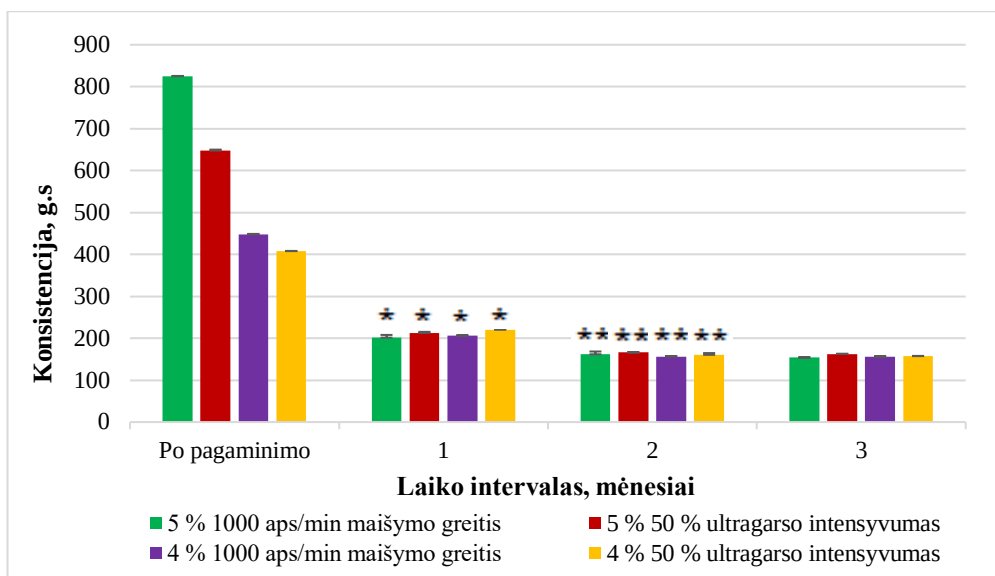


21 pav. Skirtingais gamybos metodais pagamintų 4 ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,285 % eterinio aliejaus savo sudėtyje kietumo reikšmės pokyčiai per 3 mėnesių laikotarpį, atlikus pagreitinto stabilumo vertinimą; $n=3 \pm$ standartinė vidurkio paklaida; * $p<0,05$ vs kietumo reikšmė po pagaminimo; ** $p<0,05$ vs kietumo reikšmė po 1 mėn

Iš visų tiriamųjų hidrogelių didžiausia kietumo reikšmė po pagaminimo ($96,48 \pm 0,07$) pasižymėjo 5 % hidrogelis, pagamintas taikant 1000 aps/min maišymo greitį. Po mėnesio pagreitinto stabilumo tyrimo atlikus hidrogelio tekstūros analizę buvo pastebėta, kad jo kietumo vertė reikšmingai sumažėjo iki $43,19 \pm 0,78$ (daugiau nei dvigubai), t.y. 55,23 %. Reikšmingas pokytis buvo stebimas ir praėjus dar vienam tyrimo mėnesiui. Per šį laiko tarpą hidrogelio kietumo vertė reikšmingai sumažėjo iki $11,64 \pm 0,06$, t.y. dar 73,05 %. Po 3 mėnesių reikšmingas sumažėjimas stebimas nebebuvo. Tuo tarpu 4 % VMM CHIT hidrogelio, pagaminto tuo pačiu gamybos metodu, kietumo reikšmė po pagaminimo buvo lygi $53,92 \pm 0,21$ ir po vieno mėnesio hidrogelio laikymo klimatinėje kameroje reikšmingai sumažėjo iki $24,99 \pm 1,43$, t.y. 53,65 % ir tai buvo beveik dvigubai mažesnė kietumo reikšmė, nei 5 % hidrogelio tirta po to paties laiko. Po 2 ir 3 mėnesių atlikus hidrogelio kietumo reikšmės matavimus reikšmingas pokytis stebimas nebebuvo.

Skirtingų koncentracijų VMM CHIT hidrogelių, kuriems gamybos metu buvo taikytas 50 % ultragarso intensyvumas kietumo reikšmės po pagaminimo buvo atitinkamai mažesnės nei hidrogelių gautų maišymo metodu. 5 % hidrogelio kietumo reikšmė po pagaminimo buvo lygi $84,02 \pm 0,16$ ir po 1 mėnesio pagreitinto stabilumo tyrimo reikšmingai sumažėjo iki $42,02 \pm 0,06$ (49,99 %). Šis sumažėjimas, lyginant su 5 % hidrogeliu, pagamintu maišymo metodu, apie 5 % mažesnis. Reikšmingas pokytis buvo stebimas ir po antro tyrimo mėnesio. Per šį laikotarpį hidrogelio kietumo reikšmė reikšmingai sumažėjo iki $11,91 \pm 0,12$, t.y. 71,66 %. Per paskutį mėnesį kietumo reikšmė reikšmingai nepakito. Tuo tarpu 4 % hidrogelio su eteriniu aliejumi, pagaminto taikant vidutinį

ultragarso intensyvumą (50 %), kietumo reikšmė po pagaminimo siekė $51,46 \pm 0,08$ ir buvo 59,83 % reikšmingai didesnė, nei hidrogelio, tirta po 1 mėnesio laikymo klimatinėje kameroje, kietumo reikšmė ($20,67 \pm 1,15$). Kaip ir 4 % hidrogelio, pagaminto maišymo metodu, atveju, reikšmingas kietumo reikšmės pokytis praėjus dar dviems tyrimo mėnesiams stebimas nebuvo.

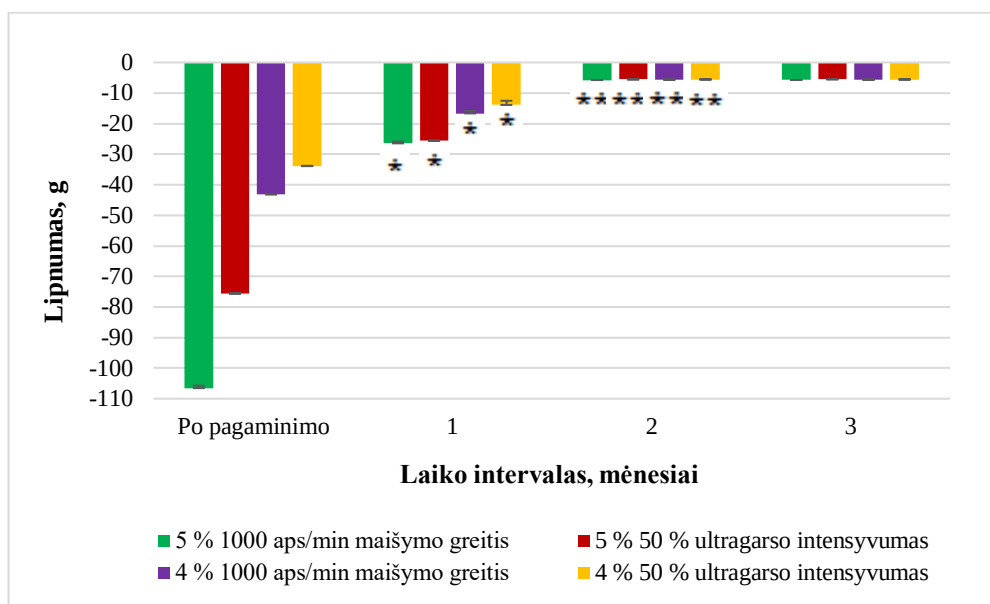


22 pav. Skirtingais gamybos metodais pagamintų 4 ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,285 % eterinio aliejaus savo sudėtyje konsistencijos reikšmės pokyčiai per 3 mėnesių laikotarpį, atlikus pagreitinto stabilumo vertinimą; $n=3 \pm$ standartinė vidurkio paklaida; * $p < 0,05$ vs konsistencijos reikšmė po pagaminimo; ** $p < 0,05$ vs konsistencijos reikšmė po 1 mėn

Didžiausia konsistencijos reikšmė po pagaminimo pasižymėjo 5 % hidrogelis, kuriam buvo taikytas 1000 aps/min maišymo greitis ($825,00 \pm 0,60$). Šio hidrogelio konsistencijos reikšmė po 1 mėnesio praleisto klimatinėje spintoje reikšmingai sumažėjo iki $201,38 \pm 6,48$, t.y. 75,59 %. Per antrąjį pagreitinto stabilumo vertinimo mėnesį nustatyta konsistencijos reikšmė buvo reikšmingai sumažėjusi dar 19,70 % ir buvo lygi $161,71 \pm 6,70$. Paskutinį tyrimo mėnesį reikšmingas konsistencijos vertės sumažėjimas stebimas nebuvo. 4 % hidrogelio, pagaminto tuo pačiu metodu, konsistencijos reikšmė po pagaminimo buvo lygi $447,67 \pm 1,15$ ir per 1–2 pagreitinto stabilumo tyrimo mėnesius atitinkamai sumažėjo iki $206,44 \pm 0,23$ ir $156,60 \pm 0,74$, kas atitinka 53,89 % reikšmingą sumažėjimą per pirmąjį tyrimo mėnesį ir 24,14 % per antrąjį. Kaip ir 5 % hidrogelio atveju, reikšmingas konsistencijos vertės sumažėjimas per paskutinį tyrimo mėnesį stebimas nebuvo.

4 ir 5 % hidrogelių, kuriems gamybos metu buvo taikytas 50 % ultragarso intensyvumas, konsistencijos reikšmės po pagaminimo buvo mažesnės, nei tų pačių koncentracijų hidrogelių, pagamintų maišymo metodu. 5 % hidrogelio konsistencijos reikšmė po pirmojo pagreitinto stabilumo tyrimo mėnesio buvo lygi $212,74 \pm 2,55$ ir beveik 3 kartus, t.y. 67,16 % reikšmingai mažesnė nei konsistencijos reikšmė po pagaminimo ($647,73 \pm 2,16$). Reikšmingas konsistencijos vertės sumažėjimas buvo stebimas ir praėjus sekančiam tyrimo mėnesiui. Po 2 mėnesių praleistų 38 ± 2 °C temperatūroje hidrogelio konsistencijos reikšmė buvo dar 21,94 % reikšmingai mažesnė ($166,07 \pm 0,47$) nei po 1 mėnesio. Po 3 mėnesių to paties hidrogelio konsistencijos vertė lyginant su antro mėnesio verte reikšmingai pakitusi nebuvo. Tuo tarpu 4 % hidrogelio, pagaminto tuo pačiu metodu, konsistencijos reikšmė po pagaminimo buvo lygi $407,82 \pm 0,43$ ir po 4 savaitių praleistų klimatinėje kameroje reikšmingai 45,97 % sumažėjo iki $220,35 \pm 1,60$. Per sekantį tyrimo mėnesį

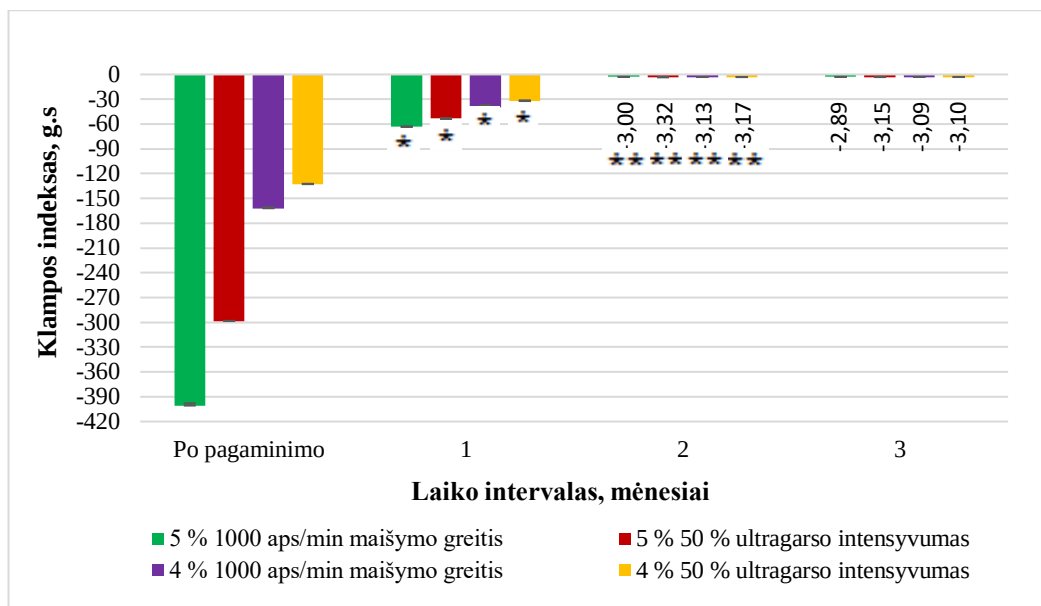
konsistencijos vertė reikšmingai sumažėjo dar 27,23 % iki $160,35 \pm 4,29$, o po 3 mėnesių reikšmingas sumažėjimas, kaip ir 5 % hidrogelio atveju, stebimas nebuvo.



23 pav. Skirtingais gamybos metodais pagamintų 4 ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,285 % eterinio aliejaus savo sudėtyje lipnumo reikšmės pokyčiai per 3 mėnesių laikotarpį, atlikus pagreitinto stabilumo vertinimą; $n=3 \pm$ standartinė vidurkio paklaida; * $p < 0,05$ vs lipnumo reikšmė po pagaminimo; ** $p < 0,05$ vs lipnumo reikšmė po 1 mėn

5 % CHIT hidrogelio, pagaminto maišymo metodu lipnumo reikšmė po pagaminimo buvo lygi - $106,54 \pm 0,82$ ir po 4 savaičių hidrogelio laikymo klimatinėje kameroje reikšmingai sumažėjo net 75,16 % iki $-26,46 \pm 0,56$. Po dviejų mėnesių praleistų 38 ± 2 °C temperatūroje hidrogelio klampos indekso reikšmė reikšmingai sumažėjo dar 78,23 %, t.y. iki $-5,76 \pm 0,05$. Tuo pačiu gamybos metodu pagaminto 4 % hidrogelio lipnumo reikšmė po pagaminimo buvo beveik 2,5 karto mažesnė ($-43,22 \pm 0,25$) lyginant su 5 % hidrogeliu. Šio tiriamojo hidrogelio lipnumo reikšmė per pirmąjį pagreitinto stabilumo tyrimo mėnesį reikšmingai sumažėjo 61,43 % iki $-16,67 \pm 0,83$, o per antrąjį dar 66,23 % (iki $-5,63 \pm 0,05$). Abiejų tiriamųjų hidrogelių lipnumo reikšmės per sekantį tyrimo mėnesį reikšmingai nekito.

5 % hidrogelio, pagaminto taikant 50 % ultragarso intensyvumą lipnumo reikšmė po pagaminimo ($-75,62 \pm 0,10$) buvo mažesnė nei tos pačios koncentracijos CHIT hidrogelio, pagaminto taikant 1000 aps/min maišymo greitį. Šio tiriamojo hidrogelio lipnumo reikšmė per pirmąjį pagreitinto stabilumo tyrimo mėnesį sumažėjo 66,13 % iki $-25,61 \pm 0,02$, o per sekantį mėnesį dar 78,41 % (iki $-5,53 \pm 0,01$) ir daugiau tyrimo metu reikšmingai nekito. Tuo tarpu 4 % hidrogelio lipnumo reikšmė po pagaminimo buvo lygi $-33,91 \pm 0,10$ ir po pirmojo pagreitinto stabilumo tyrimo mėnesio sumažėjo 59,01 %, t.y. iki $-13,90 \pm 1,37$. Po antro tyrimo mėnesio hidrogelio lipnumo reikšmė ($-5,56 \pm 0,01$) buvo 60 % reikšmingai mažesnė už hidrogelio, tirtą po pirmojo mėnesio lipnumo reikšmę. Ši lipnumo reikšmė buvo identiška hidrogelio, tirtą po 3 mėnesių lipnumo reikšmei, todėl reikšmingas pokytis per šį mėnesį stebimas nebuvo.



24 pav. Skirtingais gamybos metodais pagamintų 4 ir 5 % CHIT hidrogelių su 0,285 % eterinio aliejaus savo sudėtyje klamos indekso reikšmės pokyčiai per 3 mėnesių laikotarpį, atlikus pagreitinoto stabilumo vertinimą; $n=3 \pm$ standartinė vidurkio paklaida; $*p<0,05$ vs klamos indekso reikšmė po pagaminimo; $**p<0,05$ vs klamos indekso reikšmė po 1 mėn

5 % CHIT hidrogelio, pagaminto maišymo metodu, klamos indekso reikšmė po pagaminimo buvo didžiausia iš visų tiriamųjų hidrogelių ($-400,71 \pm 2,86$). Po 4 savaičių laikymo klimatinėje kameroje šio hidrogelio klamos indekso vertė reikšmingai sumažėjo 84,21 %, t.y. iki $-63,26 \pm 0,26$. Per kitą mėnesį ši vertė reikšmingai sumažėjo dar 95,26 % (iki $3,00 \pm 0,44$). Klamos indekso reikšmė sumažėjo ir 4 % hidrogelio, pagaminto tuo pačiu metodu. Per pirmąjį tyrimo mėnesį ši vertė reikšmingai sumažėjo nuo $-161,92 \pm 1,12$ iki $-39,85 \pm 2,75$, t.y. 75,39 %, o per antrąjį dar 92,15 % (iki $-3,13 \pm 0,05$). Abiejų tiriamųjų hidrogelių klamos indekso reikšmė per trečią pagreitinoto stabilumo tyrimo mėnesį reikšmingai nebekito.

5 % hidrogelio, kuriam pagaminti buvo taikytas 50 % ultragarso intensyvumas, klamos indekso reikšmė po pagaminimo buvo lygi $-298,41 \pm 0,20$ ir per pirmąsias 4 tyrimo savaites reikšmingai sumažėjo 82,11 %, t.y. iki $-53,40 \pm 0,04$. 93,78 % reikšmingai mažesne klamos indekso verte ($-3,32 \pm 0,04$), nei po pirmo tyrimo mėnesio, pasižymėjo hidrogelis, kuris klimatinėje kameroje praleido 2 mėnesius. Tuo tarpu 4 % CHIT hidrogelio klamos indekso reikšmė po pagaminimo buvo lygi $-132,72 \pm 0,40$ ir per pirmąjį tyrimo mėnesį reikšmingai (75,74 %) sumažėjo iki $-32,20 \pm 0,85$. Po antro tyrimo mėnesio hidrogelio klamos indekso vertė ($-3,17 \pm 0,06$) buvo dar 90,16 % reikšmingai mažesnė nei po pirmo mėnesio. Per 3 tyrimo mėnesių abiejų koncentracijų hidrogelių klamos indekso reikšmės reikšmingai nebekito.

Apibendrinant, galima teigti, kad visų tiriamųjų hidrogelių kietumo, konsistencijos, lipnumo bei klamos indekso reikšmių didžiausias pokytis (sumažėjimas) stebimas po pirmo ir antro pagreitinoto stabilumo tyrimo mėnesių. Per pirmąjį mėnesį hidrogelių, pagamintų maišymo metodu, tekstūros parametrų vertės reikšmingai sumažėja nuo 54 iki 84 %. Tuo tarpu hidrogelių, kurių gamyboje buvo taikytas ultragarsas tekstūros parametrų reikšmės sumažėja šiek tiek mažiau (nuo 42 iki 82 %). Tarp antro ir trečio tyrimo mėnesių įvykę pokyčiai yra nereikšmingi nei vieno iš tiriamųjų hidrogelių.

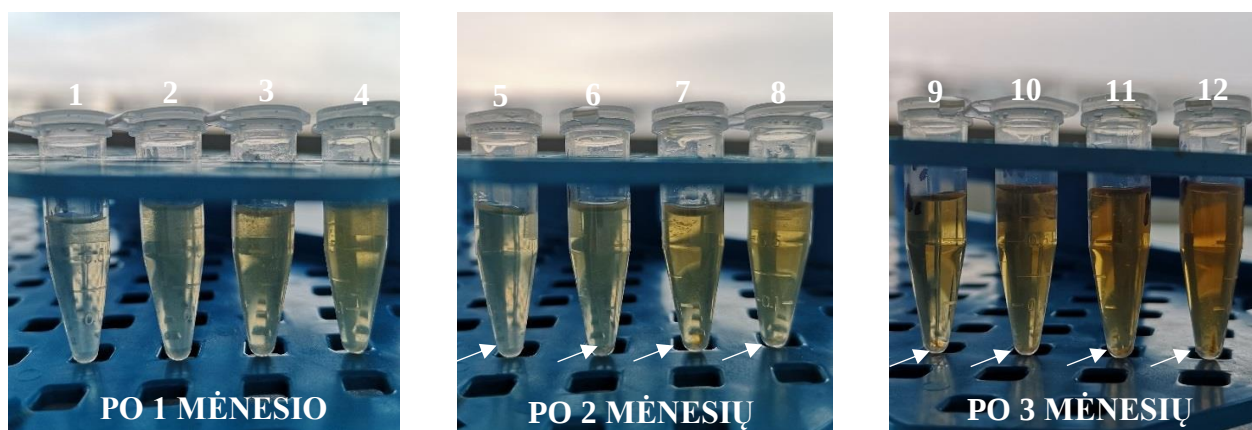
Įvertinus tekstūros parametrų pokyčius pagreitinto stabilumo tyrimo laikotarpiu ir norint nustatyti, kurį laiko tarpą geliai išliko stabilūs aukštesnėje temperatūroje (38 ± 2 °C), kas mėnesį atliekamas tiriamųjų hidrogelių DC testas. Tiriami 4 ir 5 % CHIT hidrogeliai su 0,285 % eterinio aliejaus savo sudėtyje, pagaminti taikant 1000 aps/min maišymo greitį ir 50 % ultragarso intensyvumą. Gauti tyrimo rezultatai vaizduojami 8 lentelėje.

8 lentelė. Skirtingais gamybos metodais pagamintų 4 ir 5 % CHIT hidrogelių su eteriniu aliejumi pagreitinto stabilumo įvertinimas diferencinio centrifugavimo metodu

Laiko intervalas, mėn	Eterinio aliejaus koncentracija, %			
	0,285*			
	Hidrogelio koncentracija, %			
	4	5	4	5
	Maišymo greitis, aps/min		Ultragarso intensyvumas, %	
	1000		50	
Po pagaminimo	+	+	+	+
1	+	+	+	+
2	–	–	–	–
3	–	–	–	–

Žvaigždutė (*) nurodo, kad kiekvienam skirtingu gamybos metodu pagamintam hidrogeliui buvo taikyta ta pati et. al. koncentracija; + žymimi stabilūs hidrogeliai; n= 3

Iš gautų rezultatų galime matyti, kad po pirmojo pagreitinto stabilumo tyrimo mėnesio skirtingais metodais pagaminti 4 % CHIT hidrogeliai išlieka stabilūs, tačiau jau po antro tyrimo mėnesio susidariusios nuosėdos stebimos abiejuose tiriamuosiuose hidrogeliuose. DC tyrimą pakartojus su 5 % CHIT hidrogeliais, stebima ta pati tendencija, kaip ir 4 % hidrogelių atveju. Nestabilumas stebimas hidrogeliuose, kurie klimatinėje kameroje buvo laikyti 2–3 mėnesius. Vizualinis tirtų hidrogelių nestabilumo vaizdas po atlikto DC testo pateikiamas 25 pav.



25 pav. Tiriamieji hidrogeliai po 1–3 mėnesių pagreitinto stabilumo tyrimo ir DC testo (autorius nuotrauka). Vaizduojami 4 ir 5 % hidrogeliai su 0,285 % et. al. savo sudėtyje; n= 3; 1, 5, 9 – 4 % CHIT hidrogelis + 1000 aps/min maišymo greitis; 2, 6, 10 – 5 % CHIT hidrogelis + 1000 aps/min maišymo greitis; 3, 7, 11 – 4 % CHIT hidrogelis + 50 % ultragarso intensyvumas; 4, 8, 12 – 5 % CHIT hidrogelis + 50 % ultragarso intensyvumas; rodyklėmis žymimos susidariusios nuosėdos

Apibendrinant rezultatus galima teigti, kad atlikus DC tyrimą su hidrogeliais, kurie klimatinėje kameroje buvo laikyti 1 mėnesį, matome, kad visi tiriamieji hidrogeliai išlieka stabilūs, be nuosėdų, šviesios baltos–gelsvos spalvos, tačiau po 2 mėnesių praleistų 38 ± 2 °C temperatūroje hidrogeliai pradeda tamsėti, stebimos nuosėdos visuose tiriamuosiuose hidrogeliuose su eteriniu aliejumi.

Ryškesnis gelių spalvos pokytis ir didesnis nuosėdų susidarymas stebimas geliuose, kurių gamyboje buvo taikytas ultragarsas. Po trijų pagreitinto stabilumo tyrimo mėnesių tiriamieji hidrogeliai atrodo dar labiau suskystėję ir patamsėję nepriklausomai nuo taikyto gamybos metodo. Nustatyta, kad tiriamieji hidrogeliai pagreitinto stabilumo tyrimo sąlygomis (38 ± 2 °C) išlieka stabilūs iki 2 mėnesių.

.

Išvados

1. Sudarytos skirtingų koncentracijų vidutinės molekulinės masės chitozano hidrogelių receptūros ir atrinkti tinkamos konsistencijos geliai tolesniems tyrimams. Atlikus diferencinio centrifugavimo testą nustatyta, kad tiriamieji hidrogeliai išlieka stabilūs į juos įterpus 0,143, 0,214, ir 0,285 procentus ciberžolės eterinio aliejaus.
2. Atlikus tekstūros analizę nustatyta, kad mažiausios koncentracijos eterinis aliejus neturi reikšmingos įtakos 4 procentų koncentracijos hidrogelių lipnumui, tačiau kietumo, konsistencijos ir klampos indekso reikšmės reikšmingai didėja į gelius įmaišius didesnių koncentracijų eterinį aliejų. Visos tekstūros parametrų reikšmės reikšmingai didėja didėjant eterinio aliejaus koncentracijai 5 procentų tiriamųjų hidrogelių sudėtyje.
3. Du kartus padidintas tiriamųjų hidrogelių maišymo greitis darė įtaką reikšmingam kietumo, konsistencijos ir lipnumo verčių mažėjimui tiriamuosiuose hidrogeliuose. Nuo 30 iki 45 minučių pailginta maišymo trukmė reikšmingai padidino visas gelių tekstūros parametrų vertes. Didinamas ultragarso intensyvumas gelių gamybos metu reikšmingai sumažino jų tekstūros parametrų vertes. Taip pat reikšmingas mažėjimas stebimas ir pailginus ultragarso taikymo trukmę nuo 15 iki 30 minučių, tačiau reikšmingi pokyčiai nestebimi ultragarsą taikant ilgiau.
4. Glicerolis reikšmingai padidina tiriamųjų hidrogelių kietumo reikšmes ir reikšmingai sumažina jų lipnumą. Geliai, kurių gamyboje ultragarsas taikytas nebuvo, pasižymėjo reikšmingai didesnėmis kietumo, konsistencijos ir lipnumo reikšmėmis. Klampos indekso vertės tarp skirtingais metodais pagamintų hidrogelių reikšmingai nesiskyrė.
5. Remiantis diferencinio centrifugavimo testu, pH reikšmės nustatymu ir mikroskopiniu tyrimu nustatyta, kad mažesniu stabilumu pasižymi hidrogeliai, kurių gamyboje taikomas ultragarsas. Trečio fizinio stabilumo tyrimo mėnesio pabaigoje stebimas hidrogelių nestabilumas, o pagreitinto stabilumo tyrimo sąlygomis nuosėdos stebimos po 2 mėnesių visuose hidrogeliuose, nepriklausomai nuo taikyto gamybos metodo. Nustatyta, kad hidrogeliai pagreitinto stabilumo tyrimo sąlygomis išlieka stabilūs iki 2 mėnesių.

Praktinės rekomendacijos

1. Chitozano hidrogelių gamybos metu acto rūgšties tirpalą rekomenduojama lašinti nedideliais kiekiais, naudojantis 10-100 μ l automatine pipete;
2. Chitozano hidrogelių gamybos pabaigoje į juos įterpant eterinį aliejų, automatinę pipetę rekomenduojama laikyti kuo vertikalesnėje padėtyje, o po sulašinimo šiek tiek palaukti ir leisti eterinio aliejaus likučiui sutekėti į pipetės antgalio galiuką, taip į hidrogelį įterpant visą norimą eterinio aliejaus kiekį;
3. Hidrogelius po pagaminimo rekomenduojama laikyti gerai užsukamuose indeliuose, dėl galimo savalaikio vandens išgaravimo.

Literatūros sąrašas

- [1] SAROHA, Kamal, et al. Transdermal gels - an alternative vehicle for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*. 2013, **3**(3), 495-503. ISSN: 2249-9504.
- [2] CHAI, Qinyuan, Yang JIAO ir Xinjun YU. Hydrogels for Biomedical Applications: Their Characteristics and the Mechanisms behind Them. *Gels* [interaktyvus]. 2017, **3**(1), 6 [žiūrėta 2020-01-09]. Prieiga per: doi:10.3390/gels3010006.
- [3] PELLÁ, Michelly C.G, et al. Chitosan-based hydrogels: From preparation to biomedical applications. *Carbohydrate Polymers* [interaktyvus]. 2018, **196**(3), 233-245 [žiūrėta 2020-01-09]. Prieiga per: doi:10.1016/j.carbpol.2018.05.033.
- [4] MANCIANTI, Francesca ir EBANI Valentina V. Biological activity of essential oils. *Molecules* [interaktyvus]. 2020, **25**(3), 2-5 [žiūrėta 2020-01-18]. Prieiga per: doi:10.3390/molecules25030678.
- [5] LOW, Wan L, et al. Ionically Crosslinked Chitosan Hydrogels for the Controlled Release of Antimicrobial Essential Oils and Metal Ions for Wound Management Applications. *Medicines* [interaktyvus]. 2016, **3**(1), 8 [žiūrėta 2020-01-19]. Prieiga per: doi:10.3390/medicines3010008.
- [6] KODADOVÁ, Alexandra, et al. Formulation of sage essential oil (*Salvia officinalis*, L.) monoterpenes into chitosan hydrogels and permeation study with GC-MS analysis. *Drug Development and Industrial Pharmacy* [interaktyvus]. 2015, **41**(7), 1080-1088 [žiūrėta 2020-02-04]. Prieiga per: doi:10.3109/03639045.2014.927480.
- [7] PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, Ana, et al. Association of Thymbra capitata essential oil and chitosan (TCCH hydrogel): A putative therapeutic tool for the treatment of vulvovaginal candidosis. *Flavour and Fragrance Journal* [interaktyvus]. 2013, **28**(6), 354-359 [žiūrėta 2020-02-04]. Prieiga per: doi:10.1002/ffj.3144.
- [8] LIJU, Vijayastelter B, Kottarapat JEENA ir Ramadasan KUTTAN. An evaluation of antioxidant, anti-inflammatory, and antinociceptive activities of essential oil from *Curcuma longa*. L. *Indian Journal of Pharmacology* [interaktyvus]. 2011, **43**(5), 526-531 [žiūrėta 2020-02-07]. Prieiga per: doi:10.4103/0253-7613.84961.
- [9] STANOJEVIC, Jelena, et al. Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activity of the turmeric essential oil (*Curcuma longa* L.). *Advanced Technologies* [interaktyvus]. 2015, **4**(2), 19-25 [žiūrėta 2020-02-07]. Prieiga per: doi:10.5937/savteh1502019s.
- [10] MURUGESH, Jeevitha, et al. Evaluation of the antifungal efficacy of different concentrations of *Curcuma longa* on *Candida albicans*: An in vitro study. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology* [interaktyvus]. 2019, **23**(2), 305 [žiūrėta 2020-02-21]. Prieiga per: doi:10.4103/jomfp.JOMFP_200_18.
- [11] ALISHAHI, Afsaneh, et al. Physicochemical and textural properties of corn starch gels: Effect of mixing speed and time. *Food Hydrocoll* [interaktyvus]. 2015, **45**, 55-62 [žiūrėta 2020-02-26]. Prieiga per: doi:10.1016/j.foodhyd.2014.11.005.
- [12] EBRAHIMI, Rajabali. Influence of ultrasonic parameters on degradation of acrylic acid/acrylamide copolymer based superabsorbent hydrogels cross-linked with NMBA. *Iranian Polymer Journal* [interaktyvus]. 2012, **21**(1), 11-20 [žiūrėta 2020-02-26]. Prieiga per: doi:10.1007/s13726-011-0001-2.
- [13] ABDO, Joseph M, Nikolai A SOPKO ir Stephen M MILNER. The applied anatomy of human skin: A model for regeneration. *Wound Medicine* [interaktyvus]. 2020, **28**(12), 100179 [žiūrėta 2020-02-27]. Prieiga per: doi:10.1016/j.wndm.2020.100179.
- [14] ZENG, Quanren, et al. Skin tissue engineering. *Comprehensive Biomaterials* [interaktyvus]. 2011, **5**, 467-499 [žiūrėta 2020-03-20]. Prieiga per: doi:10.1081/e-ebppc-120053753.
- [15] BOER, Magdalena, et al. Structural and biophysical characteristics of human skin in maintaining proper epidermal barrier function. *Advances in Dermatology and Allergology*

- [interaktyvus]. 2016, **33**(1), 1-5 [žiūrėta 2020-02-27]. Prieiga per: doi:10.5114/pdia.2015.48037.
- [16] BARONI, Adone, et al. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clinics in Dermatology* [interaktyvus]. 2012, **30**(3), 257-262 [žiūrėta 2020-04-08]. Prieiga per: doi:10.1016/j.clindermatol.2011.08.007.
- [17] NG, Keng Wooi. Penetration enhancement of topical formulations. *Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2018, **10**(2), 10-12 [žiūrėta 2020-04-11]. Prieiga per: doi:10.3390/pharmaceutics10020051.
- [18] UKOMADU, Eleonore, et al. Hydrogel increases diclofenac skin permeation and absorption. *Biopharmaceutics & Drug Disposition* [interaktyvus]. 2019, **40**(7), 217-224 [žiūrėta 2020-04-12]. Prieiga per: doi:10.1002/bdd.2194.
- [19] Matsuo, Kazuhiko, et al. Characterization of Transcutaneous Protein Delivery by a Hydrogel Patch in Animal, Human, and Tissue-Engineered Skin Models. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* [interaktyvus]. 2011, **34**(4), 586-9 [žiūrėta 2020-04-12]. Prieiga per: doi: 10.1248/bpb.34.586.
- [20] MAO, Kai-Li, et al. Skin-penetrating polymeric nanoparticles incorporated in silk fibroin hydrogel for topical delivery of curcumin to improve its therapeutic effect on psoriasis mouse model. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* [interaktyvus]. 2017, **160**, 704-714 [žiūrėta 2020-04-22]. Prieiga per: doi:10.1016/j.colsurfb.2017.10.029.
- [21] SHARIFI-RAD, Javad, et al. Biological Activities of Essential Oils: From Plant Chemoecology to Traditional Healing Systems. *Molecules* [interaktyvus]. 2017, **22**(1), 70 [žiūrėta 2020-04-22]. Prieiga per: doi:10.3390/molecules22010070.
- [22] ELYEMNI, Majda, et al. Extraction of Essential Oils of *Rosmarinus officinalis* L. by Two Different Methods: Hydrodistillation and Microwave Assisted Hydrodistillation. *The Scientific World Journal* [interaktyvus]. 2019, **2019**, 1-6 [žiūrėta 2020-04-22]. Prieiga per: doi:10.1155/2019/3659432.
- [23] PÉRINO, Sandrine, et al. Downscaling of Industrial Turbo-Distillation to Laboratory Turbo-Clevenger for Extraction of Essential Oils. Application of Concepts of Green Analytical Chemistry. *Molecules* [interaktyvus]. 2019, **24**(15), 2734 [žiūrėta 2020-04-22]. Prieiga per: doi:10.3390/molecules24152734.
- [24] Stratakis, A. C., & Koidis, A. (2016). Chapter 4 - Methods for Extracting Essential Oils. In V. R. Preedy (Eds.), *Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety* (pp. 31-38). Cambridge: Academic Press [žiūrėta 2020-04-22]. Prieiga per internetą: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124166417000043>.
- [25] AYAZ, Muhammad, et al. Neuroprotective and anti-aging potentials of essential oils from aromatic and medicinal plants. *Frontiers in Aging Neuroscience* [interaktyvus]. 2017, **9**(5), 1-16 [žiūrėta 2020-04-22]. Prieiga per: doi:10.3389/fnagi.2017.00168.
- [26] FIRENZUOLI, Fabio, et al. Essential oils: New perspectives in human health and wellness. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* [interaktyvus]. 2014, **2014**, 467363 [žiūrėta 2020-04-22]. Prieiga per: doi:10.1155/2014/467363.
- [27] DHIFI, Wissal, et al. Essential Oils' Chemical Characterization and Investigation of Some Biological Activities: A Critical Review. *Medicines* [interaktyvus]. 2016, **3**(4), 25 [žiūrėta 2020-04-22]. Prieiga per: doi:10.3390/medicines3040025.
- [28] HERMAN, Anna ir Andrzej P HERMAN. Essential oils and their constituents as skin penetration enhancer for transdermal drug delivery: A review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* [interaktyvus]. 2015, **67**(4), 473-485 [žiūrėta 2020-04-27]. Prieiga per: doi:10.1111/jphp.12334.
- [29] KOCAADAM, Betül ir Nevin ŞANLIER. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* [interaktyvus]. 2017, **57**(13), 2889-2895 [žiūrėta 2020-05-04]. Prieiga per: doi:10.1080/10408398.2015.1077195.
- [30] FUNK, Janet L, et al. Anti-Arthritic Effects and Toxicity of the Essential Oils of Turmeric

- (*Curcuma longa* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [interaktyvus]. 2010, **58**(2), 842–849 [žiūrėta 2020-05-04]. Prieiga per: doi:10.1021/jf9027206.
- [31] IBÁÑEZ, María D ir María A BLÁZQUEZ. Curcuma longa l. Rhizome essential oil from extraction to its agri-food applications. a review. *Plants* [interaktyvus]. 2021, **10**(1), 1-31 [žiūrėta 2020-05-04]. Prieiga per: doi:10.3390/plants10010044.
- [32] DOSOKY, Noura S ir William N SETZER. Chemical composition and biological activities of essential oils of curcuma species. *Nutrients* [interaktyvus]. 2018, **10**(9), 10-17 [žiūrėta 2020-05-04]. Prieiga per: doi:10.3390/nu10091196.
- [33] LI, Shiyu. Chemical Composition and Product Quality Control of Turmeric (*Curcuma longa* L.). *Pharmaceutical Crops* [interaktyvus]. 2011, **5**(1), 28-54 [žiūrėta 2020-05-14]. Prieiga per: doi:10.2174/2210290601102010028.
- [34] MALLMANN, Carlos A, et al. *Curcuma longa* L. essential oil composition, antioxidant effect, and effect on Fusarium verticillioides and fumonisin production. *Food Control* [interaktyvus]. 2017, **73**, 806-813 [žiūrėta 2020-06-09]. Prieiga per: doi:10.1016/j.foodcont.2016.09.032.
- [35] PRIYANKA, Katiyar ir Shabina KHANAM. Influence of operating parameters on supercritical fluid extraction of essential oil from turmeric root. *Journal of Cleaner Production* [interaktyvus]. 2018, **188**, 816-824 [žiūrėta 2020-06-09]. Prieiga per: doi:10.1016/j.jclepro.2018.04.052.
- [36] HWANG, Kyu-Won, et al. Levels of curcuminoid and essential oil compositions in turmeric (*Curcuma longa* L.) grown in Korea. *Applied Biological Chemistry* [interaktyvus]. 2016, **59**(2), 209-215 [žiūrėta 2020-06-09]. Prieiga per: doi:10.1007/s13765-016-0156-9.
- [37] FUNK, Janet L, et al. Anti-arthritis effects and toxicity of the essential oils of turmeric (*Curcuma longa* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [interaktyvus]. 2010, **58**(2), 842-849 [žiūrėta 2020-06-17]. Prieiga per: doi:10.1021/jf9027206.
- [38] CHANG, Li-Hsun, et al. Supercritical carbon dioxide extraction of turmeric oil from *Curcuma longa* Linn and purification of turmerones. *Separation and Purification Technology* [interaktyvus]. 2006, **47**(3), 119-125 [žiūrėta 2020-06-17]. Prieiga per: doi:10.1016/j.seppur.2005.06.018.
- [39] MOTTAHEDIN, Pouya, Ali Haghighi ASL ir Maryam KHAJENOORI. Extraction of Curcumin and Essential Oil from *Curcuma longa* L. by Subcritical Water via Response Surface Methodology. *Journal of Food Processing Preservation* [interaktyvus]. 2017, **41**(4), 1-9 [žiūrėta 2020-06-28]. Prieiga per: doi:10.1111/jfpp.13095.
- [40] ADAMCZAK, Artur, Marcin OŻAROWSKI ir Tomasz M KARPIŃSKI. Curcumin, a natural antimicrobial agent with strain-specific activity. *Pharmaceuticals* [interaktyvus]. 2020, **13**(7), 1-12 [žiūrėta 2020-07-12]. Prieiga per: doi:10.3390/ph13070153.
- [41] STANOJEVIC, Jelena, et. al. Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activity of the turmeric essential oil (*Curcuma longa* L.). *Advanced Technologies* [interaktyvus]. 2015, **4**(2), 19-25 [žiūrėta 2020-07-13]. Prieiga per: doi:10.5937/savteh1502019s.
- [42] United States Patent (19), 1989 m. balandžio 28 d. Nr. 4,883,660. (1986) [žiūrėta 2020-07-13]. Prieiga per internetą: <https://patents.google.com/patent/US4883660A/en>.
- [43] AHMADI, Fazlollah, et al. Chitosan based hydrogels: Characteristics and pharmaceutical applications. *Research in Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2015, **10**(1), 1-16 [žiūrėta 2020-07-13]. Prieiga per: PMID: 26430453, PMCID: PMC4578208.
- [44] Nilimanka, D. (2019). Biodegradable Hydrogels for Controlled Drug Delivery. In Md. I. H. Mondal (Eds.), *Cellulose-Based Superabsorbent Hydrogels* (pp. 1433–1472). Switzerland AG: Springer Nature [žiūrėta 2020-07-13]. Prieiga per internetą: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-319-77830-3_47.pdf.
- [45] KOPEČEK, Jindrich. Hydrogel biomaterials: A smart future? *Biomaterials* [interaktyvus]. 2007, **28**(34), 5185-5192 [žiūrėta 2020-07-13]. Prieiga per: doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.07.044.
- [46] ELSAYED, Marwa M. Hydrogel Preparation Technologies: Relevance Kinetics, Thermodynamics and Scaling up Aspects. *Journal of Polymers and the Environment*

- [interaktyvus]. 2019, **27**, 871-891 [žiūrėta 2020-07-13]. Prieiga per: doi:10.1007/s10924-019-01376-4.
- [47] AHMED, Enas M. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *Journal of Advanced Research* [interaktyvus]. 2015, **6**(2), 105-121 [žiūrėta 2020-07-18]. Prieiga per: doi:10.1016/j.jare.2013.07.006.
- [48] CHANG, Shu H, et al. Use of lorenz titanium implants in orbital fracture repair. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery* [interaktyvus]. 2009, **25**(2), 119-122 [žiūrėta 2020-07-18]. Prieiga per: doi:10.1097/IOP.0b013e31819ac7c5.
- [49] Chen, Y. (2019). Chapter 6: The physical and chemical properties of hydrogels based on natural polymers. In Yu Chen (Eds.), *Hydrogels Based on Natural Polymers* (pp. 151-168). Beijing: Elsevier [žiūrėta 2020-07-18]. Prieiga per internetą: <https://www.elsevier.com/books/hydrogels-based-on-natural-polymers/chen/978-0-12-816421-1>.
- [50] YAHIA, L'Hocine, et al. History and Applications of Hydrogels. *Journal of Biomedical Science* [interaktyvus]. 2015, **04**(02), 1-23 [žiūrėta 2020-07-18]. Prieiga per: doi:10.4172/2254-609x.100013.
- [51] Oliveira, J. T., & Reis, R. L. (2008). 18 - Hydrogels from polysaccharide-based materials: Fundamentals and applications in regenerative medicine. In R. L. Reis, N. M. Neves, J. F. Mano, M. E. Gomes, A. P. Marques, & H. S. Azevedo (Eds.), *Natural-Based Polymers for Biomedical Applications* (pp. 485-514). Cambridge: Woodhead Publishing [žiūrėta 2020-07-18]. Prieiga per internetą: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781845692643500184>.
- [52] KAROYO, Abdalla ir Lee D WILSON. Physicochemical Properties and the Gelation Process of Supramolecular Hydrogels: A Review. *Gels* [interaktyvus]. 2017, **3**(1), 1 [žiūrėta 2020-07-18]. Prieiga per: doi:10.3390/gels3010001.
- [53] BHATTARAI, Narayan, Jonathan GUNN ir Miqin ZHANG. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* [interaktyvus]. 2010, **62**(1), 83-99 [žiūrėta 2020-07-18]. Prieiga per: doi:10.1016/j.addr.2009.07.019.
- [54] Aravamudhan, A., Ramos, D. M., Nada, A. A, Kumbar, S. G. (2014). Chapter 4 - Natural Polymers: Polysaccharides and Their Derivatives for Biomedical Applications. In G. K. Sangamesh, C. T. Laurencin, & M. Deng (Eds.), *Natural and synthetic biomedical polymers* (pp. 67-89). Amsterdam: Elsevier [žiūrėta 2020-07-18]. Prieiga per internetą: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123969835000041>.
- [55] ZAINAL, Sarah H, et al. Preparation of cellulose-based hydrogel: A review. *Journal of Materials Research and Technology* [interaktyvus]. 2021, **10**, 935-952 [žiūrėta 2020-07-18]. Prieiga per: doi:10.1016/j.jmrt.2020.12.012.
- [56] KABIR, S M Fijul, et al. Cellulose-based hydrogel materials: chemistry, properties and their prospective applications. *Progress in Biomaterials* [interaktyvus]. 2018, **7**(3), 153-174 [žiūrėta 2020-07-21]. Prieiga per: doi:10.1007/s40204-018-0095-0.
- [57] MUTHUKUMAR, Thangavelu, Jeong E SONG ir Gilson KHANG. Biological Role of Gellan Gum in Improving Scaffold Drug Delivery, Cell Adhesion Properties for Tissue. *Molecules* [interaktyvus]. 2019, **24**(24), 4514 [žiūrėta 2020-07-21]. Prieiga per: doi: 10.3390/molecules24244514.
- [58] COSTA, Lúgia, et al. Gellan Gum-Based Hydrogels for Osteochondral Repair. *Advances in Experimental Medicine and Biology* [interaktyvus]. 2018, **1058**, 281-304 [žiūrėta 2020-07-21]. Prieiga per: doi:10.1007/978-3-319-76711-6_13.
- [59] SILVA-CORREIA, Joana, et al. Angiogenic potential of gellan-gum-based hydrogels for application in nucleus pulposus regeneration: *In vivo* study. *Tissue Engineering - Part A* [interaktyvus]. 2012, **18**(11-12), 1203-1212 [žiūrėta 2020-07-23]. Prieiga per: doi:10.1089/ten.tea.2011.0632.
- [60] BAI, Chan, et al. Starch-based hydrogel loading with carbendazim for controlled-release and

- water absorption. *Carbohydrate Polymers* [interaktyvus]. 2015, **125**, 376-383 [žiūrėta 2020-07-23]. Prieiga per: doi:10.1016/j.carbpol.2015.03.004.
- [61] STÉFANO, Juan C Q, et al. PH-sensitive starch-based hydrogels: Synthesis and effect of molecular components on drug release behavior. *Polymers (Basel)* [interaktyvus]. 2020, **12**(9), 1-14 [žiūrėta 2020-07-25]. Prieiga per: doi:10.3390/polym12091974.
- [62] DAVOODI-MONFARED, Parviz, et al. Synthesis, characterization, and in vitro evaluation of the starch-based α -amylase responsive hydrogels. *Journal of Cellular Physiology* [interaktyvus]. 2021, **236**(5), 4066-4075 [žiūrėta 2020-07-29]. Prieiga per: doi:10.1002/jcp.30148.
- [63] QURESHI, Dilshad, et al. Carrageenan: A Wonder Polymer from Marine Algae for Potential Drug Delivery Applications. *Current Pharmaceutical Design* [interaktyvus]. 2019, **25**(11), 1172-1186 [žiūrėta 2020-07-30]. Prieiga per: doi:10.2174/1381612825666190425190754.
- [64] YEGAPPAN, Ramanathan, et al. Carrageenan based hydrogels for drug delivery, tissue engineering and wound healing. *Carbohydrate Polymers* [interaktyvus]. 2018, **198**, 385-400 [žiūrėta 2020-07-30]. Prieiga per: doi:10.1016/j.carbpol.2018.06.086.
- [65] KUMAR GIRI, Tapan, et al. Alginate based Hydrogel as a Potential Biopolymeric Carrier for Drug Delivery and Cell Delivery Systems: Present Status and Applications. *Current Drug Delivery* [interaktyvus]. 2012, **9**(6), 539-555 [žiūrėta 2020-07-30]. Prieiga per: doi:10.2174/156720112803529800.
- [66] CHEUNG, Randy C F, et al. Chitosan: An Update on Potential Biomedical and Pharmaceutical Applications. *Marine Drugs* [interaktyvus]. 2015, **13**(8), 5156-86 [žiūrėta 2020-07-30]. Prieiga per: doi: 10.3390/md13085156.
- [67] ELIEH-ALI-KOMI, Daniel ir Michael R HAMBLIN. Chitin and Chitosan: Production and Application of Versatile Biomedical Nanomaterials. *International journal of advanced research* [interaktyvus]. 2016, **4**(3), 411-427 [žiūrėta 2020-07-30]. Prieiga per: ISSN: 2320-5407, PMID: 27819009.
- [68] YOUNES, Islem ir Marguerite RINAUDO. Chitin and chitosan preparation from marine sources. Structure, properties and applications. *Mainer Drugs* [interaktyvus]. 2015, **13**(3), 1133-1174 [žiūrėta 2020-08-06]. Prieiga per: doi:10.3390/md13031133.
- [69] KOU, Shijie (Gabriel), Linda M PETERS ir Michael R MUCALO. Chitosan: A Review of Sources and Preparation Methods. *International Journal of Biological Macromolecules* [interaktyvus]. 2021, **169**, 85-94 [žiūrėta 2020-08-08]. Prieiga per: doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.12.005.
- [70] SHARIATINIA, Zahra. Pharmaceutical applications of chitosan. *Advances in Colloid and Interface Science* [interaktyvus]. 2019, **263**, 131-194 [žiūrėta 2020-08-08]. Prieiga per: doi:10.1016/j.cis.2018.11.008.
- [71] ZHAO, Dongying, et al. Biomedical applications of chitosan and its derivative nanoparticles. *Polymers (Basel)* [interaktyvus]. 2018, **10**(4), 462 [žiūrėta 2020-08-13]. Prieiga per: doi:10.3390/polym10040462.
- [72] KHAN, Md Iqbal H, et al. Chitosan-based Polymer Matrix for Pharmaceutical Excipients and Drug Delivery. *Current Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2018, **26**(14), 2502-2513 [žiūrėta 2020-08-17]. Prieiga per: doi:10.2174/0929867325666180927100817.
- [73] Topical Semi-Solid Dosage Forms. *The International Pharmacopoeia - Ninth Edition, 2019* (pp. 1-3) [žiūrėta 2020-08-17]. Prieiga per internetą: <https://apps.who.int/phint/pdf/b/6.2.1.8.Topical-semi-solid-dosage-forms.pdf>.
- [74] HAMED, Hamid, et al. Chitosan based hydrogels and their applications for drug delivery in wound dressings: A review. *Carbohydrate Polymers* [interaktyvus]. 2018, **199**(6), 445-460 [žiūrėta 2020-08-19]. Prieiga per: doi:10.1016/j.carbpol.2018.06.114.
- [75] Domalik-Pyzik, P., Chlopek J., & Pielichowska K. (2019). Chitosan-Based Hydrogels: Preparation, Properties, and Applications. In: M. Mondal (Eds.), *Cellulose-Based Superabsorbent Hydrogels. Polymers and Polymeric Composites: A Reference Series* (pp. 1665-1693). Switzerland AG: Springer, Cham [žiūrėta 2020-08-22]. Prieiga per internetą:

- <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-319-77830-3.pdf>.
- [76] SACCO, Pasquale, et al. Concepts for Developing Physical Gels of Chitosan and of Chitosan Derivatives. *Gels* [interaktyvus]. 2018, **4**(3), 67 [žiūrėta 2020-08-22]. Prieiga per: doi:10.3390/gels4030067.
 - [77] HUANG, Yan ir Yakov Lapitsky. Salt-assisted mechanistic analysis of chitosan/tripolyphosphate micro- and nanogel formation. *Biomacromolecules* [interaktyvus]. 2012, **13**(11), 3868-3876 [žiūrėta 2020-08-25]. Prieiga per: doi:10.1021/bm3014236.
 - [78] MIRZAEI, Bahman E, et al. Studies on glutaraldehyde crosslinked chitosan hydrogel properties for drug delivery systems. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials* [interaktyvus]. 2013, **62**(11), 605-611 [žiūrėta 2020-08-27]. Prieiga per: doi:10.1080/00914037.2013.769165.
 - [79] Ibrahim, N. A., Nada, A. A., & Eid, B. M. (2018). Polysaccharide-Based Polymer Gels and Their Potential Applications. In V. Thakur, & M. Thakur (Eds.), *Polymer Gels. Gels Horizons: From Science to Smart Materials* (pp. 97-126). Singapore: Springer [žiūrėta 2020-08-27]. Prieiga per internetą: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-981-10-6083-0.pdf>.
 - [80] MANICKAM, Balamurugan, Rajesh SREEDHARAN ir Manogaran ELUMALAI. 'Genipin' – The Natural Water Soluble Cross-linking Agent and Its Importance in the Modified Drug Delivery Systems: An Overview. *Current Drug Delivery* [interaktyvus]. 2014, **11**(1), 139-145 [žiūrėta 2020-08-28]. Prieiga per: doi:10.2174/15672018113106660059.
 - [81] DRAGET, Kurt I, et al. Chitosan cross-linked with Mo(VI) polyoxyanions: A new gelling system. *Biomaterials* [interaktyvus]. 1992, **13**(9), 635-638 [žiūrėta 2020-08-29]. Prieiga per: doi:10.1016/0142-9612(92)90032-J.
 - [82] NARAYANASWAMY, Radhika ir Vladimir P TORCHILIN. Hydrogels and their applications in targeted drug delivery. *Molecules* [interaktyvus]. 2019, **24**(3), 603 [žiūrėta 2020-09-10]. Prieiga per: doi:10.3390/molecules24030603.
 - [83] PARHI, Rabinarayan, et al. Novel Penetration Enhancers for Skin Applications: A Review. *Current Drug Delivery* [interaktyvus]. 2012, **9**(2), 219-230 [žiūrėta 2020-09-15]. Prieiga per: doi:10.2174/156720112800234585.
 - [84] PEREIRA, Tatiana A, Danielle N RAMOS, Renata F V LOPEZ. Hydrogel increases localized transport regions and skin permeability during low frequency ultrasound treatment. *Scientific Reports* [interaktyvus]. 2017, **7**(3), 1-10 [žiūrėta 2020-09-19]. Prieiga per: doi:10.1038/srep44236.
 - [85] SHARPE, Lindsey A, et al. Therapeutic applications of hydrogels in oral drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery* [interaktyvus]. 2014, **11**(6), 901-915 [žiūrėta 2020-09-19]. Prieiga per: doi:10.1517/17425247.2014.902047.
 - [86] Irshaan, S., Garg, S., & Sarkar, P. (2018). 5 - Entrapment of Essential Oils in Hydrogels for Biomedical Applications. In K. Pal, & I. Banerjee (Eds.), *Polymeric Gels* (pp. 125-141). Amsterdam: Elsevier Ltd. [žiūrėta 2020-09-19]. Prieiga per internetą: <https://www.sciencedirect.com/book/9780081021798/polymeric-gels#book-info>.
 - [87] Domalik-pyzik, P., Chłopek, J., Pielichowska, K. (2018). Chitosan-Based Hydrogels: Preparation, Properties, and Applications. In Md. I. H. Mondal (Eds.), *Cellulose-Based Superabsorbent Hydrogels. Polymers and Polymeric Composites: A Reference Series* (pp. 1-29). Switzerland AG: Springer International Publishing AG [žiūrėta 2020-09-19]. Prieiga per internetą: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-3-319-76573-0_55-1.
 - [88] MORADI, Sara, et al. Preparation and characterization of chitosan based hydrogels containing cyclodextrin inclusion compounds or nanoemulsions of thyme oil. *Polymer International* [interaktyvus]. 2019, **68**(11), 1891-1902 [žiūrėta 2020-09-24]. Prieiga per: doi:10.1002/pi.5899.
 - [89] LAJUD, Shayanne A, et al. A novel chitosan-hydrogel-based nanoparticle delivery system for local inner ear application. *Otology & Neurotology* [interaktyvus]. 2015, **36**(2), 341-347

- [žiūrėta 2020-09-25]. Prieiga per: doi:10.1097/MAO.0000000000000445.
- [90] AHSAN, Anam, Muhammad A FAROOQ, Amna PARVEEN. Thermosensitive chitosan-based injectable hydrogel as an efficient anticancer drug carrier. *ACS Omega* [interaktyvus]. 2020, **5**(32), 20450-20460 [žiūrėta 2020-09-27]. Prieiga per: doi:10.1021/acsomega.0c02548.
- [91] van der Linden, H., & Westerweel, J. (2008). Temperature-Sensitive Hydrogels. In D. Li (Eds.), *Encyclopedia of Microfluidics and Nanofluidics* (pp. 2006-2009). Boston, MA: Springer [žiūrėta 2020-09-28]. Prieiga per internetą: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-0-387-48998-8_1538.pdf.
- [92] KIM, Young-Jin, Yukiko T MATSUNAGA. Thermo-responsive polymers and their application as smart biomaterials. *Journal of Materials Chemistry B* [interaktyvus]. 2017, **5**(23), 4307-4321 [žiūrėta 2020-09-28]. Prieiga per: doi:10.1039/c7tb00157f.
- [93] Ebrahimi, R. (2012). Operating parameters in ultrasonic decomposition of superabsorbents. *Research & Reviews in BioSciences. Regular paper* (pp. 134-141). Hampshire: Trade Science Inc. [žiūrėta 2020-10-03]. Prieiga per internetą: <https://www.tsijournals.com/articles/operating-parameters-in-ultrasonic-decomposition-ofsuperabsorbents.pdf>.
- [94] AL-RASHED, Maher M, Sepideh NIKNEZHAD ir Sadhan C JANA. Mechanism and Factors Influencing Formation and Stability of Chitosan/Lignosulfonate Nanoparticles. *Macromolecular Chemistry and Physics* [interaktyvus]. 2019, **220**(1), 1-8 [žiūrėta 2020-10-07]. Prieiga per: doi:10.1002/macp.201800338.
- [95] NELE, Valeria, et al. Ultrasound-Triggered Enzymatic Gelation. *Advanced Materials* [interaktyvus]. 2020, **32**(7), 1905914 [žiūrėta 2020-10-11]. Prieiga per: doi:10.1002/adma.201905914.
- [96] GALLO, Monica, Lydia FERRARA ir Daniele NAVIGLIO. Application of Ultrasound in Food Science and Technology: A Perspective. *Foods* [interaktyvus]. 2018, **7**(10), 164 [žiūrėta 2020-10-10]. Prieiga per: doi:10.3390/foods7100164.
- [97] MADHU, Bogala, et al. Ultrasonic Technology and Its Applications in Quality Control, Processing and Preservation of Food: A Review. *Current Journal of Applied Science and Technology* [interaktyvus]. 2019, **32**(5), 1-11 [žiūrėta 2020-10-10]. Prieiga per: doi:10.9734/cjast/2019/46909.
- [98] EBRAHIMI, Rajabali ir Mahnoush EBRAHIMI. The stimuli-response characters of hydrogels prepared using ultrasound. *Journal of Polymer Engineering* [interaktyvus]. 2014, **34**(7), 625-632 [žiūrėta 2020-10-12]. Prieiga per: doi:10.1515/polyeng-2014-0028.
- [99] Mason, T. J. (1996). Sonochemistry: Uses of Ultrasound in Chemistry and Related Disciplines. In R. J. Siegel (Eds), *Ultrasound Angioplasty. Developments in Cardiovascular Medicine* (pp. 25-54). Boston, MA: Springer [žiūrėta 2020-10-12]. Prieiga per internetą: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4613-1243-7_2#citeas.
- [100] Grönroos, A. (2010). Ultrasonically Enhanced Disintegration: Polymers, Sludge, and Contaminated Soil: daktaro disertacija. Finland: VTT Publications [žiūrėta 2020-10-12]. Prieiga per internetą: <https://www.vttresearch.com/sites/default/files/pdf/publications/2010/P734.pdf>.
- [101] HAUPTMANN, Marc, et al. Towards an understanding and control of cavitation activity in 1 MHz ultrasound fields. *Ultrasonics Sonochemistry* [interaktyvus]. 2013, **20**(1), 77-88 [žiūrėta 2020-10-19]. Prieiga per: doi:10.1016/j.ultsonch.2012.05.004.
- [102] MOHOD, Ashish V ir Parag R GOGATE. Ultrasonic degradation of polymers: Effect of operating parameters and intensification using additives for carboxymethyl cellulose (CMC) and polyvinyl alcohol (PVA). *Ultrasonics Sonochemistry* [interaktyvus]. 2011, **18**(3), 727-734 [žiūrėta 2020-10-22]. Prieiga per: doi:10.1016/j.ultsonch.2010.11.002.
- [103] GRÖNROOS, Antti, et al. Ultrasonic depolymerization of aqueous polyvinyl alcohol. *Ultrasonics Sonochemistry* [interaktyvus]. 2001, **8**(3), 259-264 [žiūrėta 2020-10-23]. Prieiga per: doi:10.1016/S1350-4177(01)00086-4.
- [104] GRÖNROOS, Antti, et al. Ultrasonic depolymerization of aqueous carboxymethylcellulose.

- Ultrasonics Sonochemistry* [interaktyvus]. 2004, **11**(1), 9-12 [žiūrėta 2020-10-25]. Prieiga per: doi:10.1016/S1350-4177(03)00129-9.
- [105] WANG, Xiaoqin, et al. Sonication-Induced Gelation of Silk Fibroin for Cell Encapsulation. *Biomaterials* [interaktyvus]. 2008, **29**(8), 1054-1064 [žiūrėta 2020-10-27]. Prieiga per: doi:10.1016/j.biomaterials.2007.11.003.
- [106] HIMABINDU, Mothukunta ir Aruna PALANISAMY. Ultrasound- and Temperature-Induced Gelation of Gluconosemicarbazide Gelator in DMSO and Water Mixtures. *Gels* [interaktyvus]. 2017, **3**(4), 12 [žiūrėta 2020-11-03]. Prieiga per: doi:10.3390/gels3020012.
- [107] SHEN, Xue, Changhui ZHAO ir Mingruo GUO. Effects of high intensity ultrasound on acid-induced gelation properties of whey protein gel. *Ultrasonics Sonochemistry* [interaktyvus]. 2017, **39**, 810-815 [žiūrėta 2020-11-03]. Prieiga per: doi:10.1016/j.ultsonch.2017.05.039.
- [108] FARAHNAKY, Asgar, et al. Solubilization of bovine gelatin using power ultrasound: gelation without heating. *Journal of Texture Studies* [interaktyvus]. 2017, **48**(2), 87-94 [žiūrėta 2020-11-08]. Prieiga per: doi:10.1111/jtxs.12213.
- [109] YACOBI, Avraham, et al. Current challenges in bioequivalence, quality, and novel assessment technologies for topical products. *Pharmaceutical Research* [interaktyvus]. 2014, **31**(4), 837-846 [žiūrėta 2020-11-11]. Prieiga per: doi:10.1007/s11095-013-1259-1.
- [110] NARDI-RICART, Anna, et al. A new design for the review and appraisal of semi-solid dosage forms: Semi-solid Control Diagram (SSCD). *PLoS One* [interaktyvus]. 2018, **13**(9), e0201643 [žiūrėta 2020-11-15]. Prieiga per: doi:10.1371/journal.pone.0201643.
- [111] CHANG, Rong-Kun, et al. Regulatory Note Generic Development of Topical Dermatologic Products: Formulation Development, Process Development, and Testing of Topical Dermatologic Products. *AAPS Journal* [interaktyvus]. 2013, **15**(1), 41-52 [žiūrėta 2020-11-19]. Prieiga per: doi:10.1208/s12248-012-9411-0.
- [112] SENGUPTA, Soma, et al. Improved Skin Penetration Using In Situ Nanoparticulate Diclofenac Diethylamine in Hydrogel Systems: *In Vitro* and *In Vivo* Studies. *AAPS PharmSciTech* [interaktyvus]. 2016, **17**(2), 307-317 [žiūrėta 2020-11-19]. Prieiga per: doi:10.1208/s12249-015-0347-4.
- [113] YANG, Zhe, et al. Crystallization Behavior of Poly(ϵ -Caprolactone)/Layered Double Hydroxide Nanocomposites. *Journal of Applied Polymer Science* [interaktyvus]. 2010, **116**(5), 2658-2667 [žiūrėta 2020-11-21]. Prieiga per: <https://doi.org/10.1002/app.31787>.
- [114] HOSHINO, Takuya, et al. Measurement of the Water Content in Semi-solid Formulations Used to Treat Pressure Ulcers and Evaluation of Their Water Absorption Characteristics. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* [interaktyvus]. 2019, **67**(9), 929-934 [žiūrėta 2020-11-21]. Prieiga per: doi:10.1248/cpb.c18-00746.
- [115] Keliauskaitė, E. (2018). Technologinių veiksmų įtaka gelinių sistemų su chitozanu tekstūros pokyčiams: magistro baigiamasis darbas. Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. Kaunas.