

Hydrożele: właściwości i zastosowanie w technologii postaci leku. II. Możliwości zastosowania hydrożeli jako nośników substancji leczniczej

JANUSZ PLUTA, BOŻENA KAROLEWICZ

Zakład Farmacji Aptecznej Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

W pierwszej części pracy opisano właściwości, metody otrzymywania i rodzaje wrażliwych na czynniki tj. temperaturę, pH, elektrolity, wybrane substancje, światło, hydrożeli i hydrożelowych systemów uwalniania. Poniższe opracowanie jest przeglądem literatury dotyczącym aplikacji hydrożeli jako nośników substancji leczniczych w doustnych, doodbytniczych, dopochwowych systemach uwalniania, systemach aplikowanych na skórę i błony śluzowe, donosowo oraz podawanych do oczu i parenteralnie.

Wykorzystanie hydrożeli w konstruowaniu nowych systemów uwalniania substancji, pozwala na wydłużenie czasu kontaktu substancji leczniczej z miejscem aplikacji, umożliwia uzyskanie przedłużonego uwalniania leku, przy jednoczesnej redukcji podawanej dawki i systemowych działań niepożądanych. Obecnie na bazie hydrożeli otrzymuje się postacie leku o kontrolowanym uwalnianiu substancji leczniczej, bioadhezyjne nośniki leku oraz postacie o celowanym uwalnianiu substancji.

Słowa kluczowe: systemy uwalniania leku, aplikacja hydrożeli, hydrożele jako nośniki leku

Hydrogels: properties and application in the technology of drug form. II. Possibilities of use of hydrogels as active substance carriers

Summary

In first unit of running was described the properties, method the obtention and kinds sensitive on factors such how the temperature, pH the, electrolytes, the chosen substances, light, of hydrogels and hydrogel delivery systems. The following study is a review of literature related to application of hydrogel as healing substances carriers, possibility of application of hydrogels in oral, applied on skin and the rectal, vaginal systems of release, applied on nasal as well as passed to eyes and parenteral.

The utilization the hydrogels in construction the new systems of release the substance allows to remain the aspect ratio time of substance at the application place, the obtainment of prolonged release the medicine, by parallel of applied dose and the system undesirable effects. The hydrogels on the basis of were received the form of medicine about controlled release the substance, bioadhesive drug carriers as well targetable devices of therapeutic agents.

Key words: drug delivery system, hydrogel application, hydrogels as drug carriers

Stosowanie hydrożeli w naukach medycznych nie jest ograniczone tylko do dostarczenia leku. Wykorzystuje się je do otrzymywania delikatnych soczewek kontaktowych, chirurgicznych implantów, cewników, materiałów opatrunkowych, absorbentów, organów hybrydowych, biosensorów i innych. W hydrożelach z poli-N-winylopirolidonu immobilizowano mikrosomy wątroby, zdolne do metabolizowania ksenobiotyków in vitro. Hydrożele z PVA zastosowano do wytwarzania i modyfikacji materiałów do kontaktu z krwią, membran do sztucznych nerek oraz materiałów na soczewki kontaktowe i sztuczną rogówkę [1-14].

Odkrycie polimerów kurczliwych, takich jak poliakrylonitryl, stworzyło nadzieję na opracowanie metody wytwarzania sztucznych mięśni w technologii alternatywnej względem hodowli komórek mięśniowych. Biomateriały wykorzystywane w modelach sztucznych mięśni powinny charakteryzować się liniowym skracaniem, dużą siłą skurczu, szybką reakcją na stymulację oraz odpowiednim magazynowaniem energii [16]. Wytworzone z poliakrylonitrylu kurczliwe, biokompatybilne hydrożele, posiadają właściwości fizykochemiczne zbliżone do włókienek mięśniowych ludzkich miocytów. Ich cząsteczki mogą podlegać odwracalnym zmianom długości pod wpływem bodźców chemicznych, takich jak różnice w stężeniu jonów wodorowych, zawartych w otaczającym je płynie po implantacji. Prowadzone są obecnie badania nad dwoma podstawowymi rozwiązaniami konstrukcyjnymi sztucznych mięśni, układami cylindrycznymi oraz układami płaskimi. Wydaje się, że zastosowanie kurczliwych polimerów do rekonstrukcji tkanki mięśniowej może okazać się w przyszłości rozwiązaniem efektywnym i ekonomicznym, stwarzającym nowe możliwości terapeutyczne w schorzeniach mielogeneracyjnych [2].

W ostatnich latach skupiono się nad opracowaniem nowych systemów dostarczania leków, które nie będą wymagały częstej aplikacji. Wiele takich systemów bazuje na biokompatybilnych hydrożelach, które w środowisku wodnym są zdolne do szybkiego pęcznienia i zachowania swojej struktury po spęcznieniu. W badaniach przeprowadzonych in vivo na szczurach stwierdzono, iż ilość uwalnianej substancji leczniczej z tych układów można regulować w poprzez zmianę gęstości usieciowania.

Większość hydrożeli dostępnych obecnie w sprzedaży posiada znak towarowy opisujący produkty zarejestrowane, chronione patentem.

1. HYDROŻELE W DOUSTNYCH SYSTEMACH UWALNIANIA

Z powodu dużej powierzchni wchłaniania i łatwości aplikacji, podanie doustne jest niewątpliwie najpopularniejszą drogą dostarczania leku. Jednakże jest to bardzo złożona droga i często wymaga odpowiedniej modyfikacji postaci leku, w celu zwiększenia efektywności terapii. Kontrolowane dostarczanie substancji podawanej doustnie, wymaga jednolitego jej uwalniania i dostosowania tego procesu do wzrastającego pH, w miarę przechodzenia postaci przez pasaż żołądkowo-jelitowy

[15-9]. Hydrożele stosowane doustnie, często projektuje się specjalnie w celu zlokalizowania działania leku do określonego obszaru przewodu pokarmowego [20-23].

Hydrożel z usieciowanej 1-winylo-2-pirolidonem albuminy, badano pod względem jego różnego zachowania przy zmiennych wartościach pH. Odkryto, iż pęcznienie hydrożelu wyraźnie zwiększało się przy wartości pH powyżej 7, a całkowity czas tego procesu odpowiada maksymalnemu okresowi przejścia systemu dostarczania leku przez jelita [16].

Ravichandran i współpracownicy otrzymali pH – wrażliwy, biogodny i biodegradowalny hydrożelowy system uwalniania leku na bazie kopolimeru N-winylopirolidonu z kwasem akrylowym i polietylenoglikolem (Poly[N-NVP-AA]-PEG). Wpływ pH na stopień pęcznienia hydrożelu, badano w buforach o pH zbliżonym do soku żołądkowego (pH 1,2) i jelitowego (pH 6,8). System ten pęczał powoli w środowisku kwaśnym soku żołądkowego, co pozwoliłoby po aplikacji na przedłużenie czasu przebywania leku w żołądku i umożliwiłoby otrzymanie systemu o zlokalizowanym uwalnianiu [16, 24].

Patel i Amiji zaproponowali użycie systemu hydrożelowego, do podania antybiotyku w leczeniu infekcji umiejscowionej we wrzodzie trawiennym żołądka, wywołanej przez *Helicobacter pylori*. Celem zlokalizowania działania tego antybiotyku w kwaśnym środowisku żołądka, podano kationowe hydrożele wrażliwe na pH. Hydrożele te w postaci wzajemnie przenikającej się sieci, zbudowane były ze zliofilizowanego chitozanu i politlenku etylenu (PEO). Pęcznienie zależne od pH i uwalnianie antybiotyków: amoksycyliny i metronidazolu, umieszczonych we wspomnianym hydrożelu było badane w sztucznym, wolnym od enzymów płynie żołądkowym (SGF; pH=1,2) oraz sztucznym płynie jelitowym (SIF; pH=7,2). Stopień pęcznienia hydrożeli po 1 godzinie w SGF wynosił 16,1, a w SIF tylko 8,6. Dodatkowo liofilizacja chitozanu z PEO powodowała szybkie uwalnianie antybiotyku w SGF, na skutek wzrostu porowatości matrycy. Po 2 godzinach z opisanych hydrożeli w SGF uwolniło się 65% amoksycyliny i 59% metronidazolu. Szybkie pęcznienie i uwalnianie leku z tak uzyskanego hydrożelu, można z dobrym skutkiem wykorzystać dla miejscowego dostarczania antybiotyków w leczeniu wrzodów żołądka. Jest to istotne ze względu na istniejące ograniczenie czasu kontaktu postaci leku ze śluzówką, spowodowane opróżnianiem żołądka [16, 25].

Biokompatybilne i biodegradowalne, wrażliwe na pH hydrożele sporządzono również na bazie N-winylopirolidonu (NVP), dioctanu polietylenoglikolu (PAC) i chitozanu. Otrzymano je przez polimeryzację wolnych rodników, używając jako inicjatorów azobisisobutyronitrylu (AIBN) i N,N-metyleno-bisakryloamidu (BIS). Odnotowano większe pęcznienie tych hydrożeli w SGF w porównaniu z SIF. W badaniu *in vitro* wykazano, iż ponad 50% teofiliny i 5-fluorouracylu wprowadzonych do hydrożeli, uwolniło się do soku żołądkowego w ciągu pierwszych 2 godzin [15, 18]. Opracowane hydrożele zawierające chitozan w połączeniu z NVP i PAC, mogą być wykorzystywane do doustnego, kontrolowanego uwalniania leku w żołądku [17, 18]. Inne hydrożele oparte na poliwinylpirolidonie (PVP), stosuje się do otrzymywania systemów o przedłużonym uwalnianiu substancji leczniczej. Układy te po spęcznieniu pozostają w żołądku przez kilka dni (3-5) [16, 21, 22, 26-29].

Jedną z najtrudniejszych kwestii, nad którą prowadzone są badania, jest niewątpliwie doustne podanie białek i peptydów. Akiyama i współpracownicy opracowali nową, podawaną doustnie postać leku, zbudowaną z Carbopolu[®] (C934P) o właściwościach hamujących aktywność proteaz oraz zubożonego i zmodyfikowanego przez liofilizację Carbopolu FNaC934P. Wykazali oni, iż te dwufazowe formy, składające się z szybkoformującego się żelu z FNaC934P i wolniej pęczniejącego, ale silniejszego inhibitora enzymu, Carbopolu[®] (C934P), miały większy wpływ na hamowanie aktywności trypsyny [16, 30].

Poprzez usieciowanie kopolimerów PMAA z przeszczepionymi łańcuchami glikolu polietylenowego P(MAAg-EG), otrzymano hydrożel zastosowany do ochrony insuliny przed kwaśnym środowiskiem żołądka, umożliwiającą uwalnianie białka w jelicie cienkim [16, 31-33].

Hydrożele są aktualnie badane również jako potencjalne nośniki leków, dostarczających substancję leczniczą do okrężnicy. Układy te zawierają chemicznie lub fizycznie usieciowane wielocukry takie jak dekstran, pektyna, guma guar, inulina oraz usieciowany azostyrenem kwas poliakrylowy. Shantha i współpracownicy opracowali hydrożel, umożliwiającą uwalnianie w jelitach 5-fluorouracylu przez kopolimeryzację metakrylowanego azobenzenu z hydroksyetylometakrylanem. Uwalnianie substancji z tak otrzymanego hydrożelu prowadzone *in vitro* w obecności azoreduktazy, enzymu produkowanego przez bakterie jelitowe, przebiegało z kinetyką zbliżoną do zerowego rzędu. Taki wynik badania pozwala sądzić, iż opisany hydrożel może być użyty jako dojelitowy nośnik substancji leczniczej o

kontrolowanym uwalnianiu, w obecności enzymów produkowanych przez jelitową florę bakteryjną [16, 19, 34-44].

W wielu aplikacjach przydatność konwencjonalnych hydrożeli jest ograniczona z powodu ich powolnego pęcznienia. W celu ulepszenia właściwości tych nośników zsyntetyzowano superporowate hydrożele (SPHs), które szybko pęcznieją do stanu równowagi, w wyniku pobierania wody przez otwarte pory i zwilżania licznych kapilar [21]. SPHs otrzymano z poly(akrylamido-co-3-sulfopropylakrylanu) przez dodatek soli sodowej karboksymetylocelulozy (Ac-Di-Sol®). Połączenia SPH zostały umieszczone w twardych kapsułkach żelatynowych i podane doustnie psom. Badania wykazały, iż połączenie SPH posiada trzy właściwości konieczne dla utrzymania się postaci leku w żołądku, tzn. szybko pęcznieje, pęcznieje do dużej objętości i ma wysoką odporność mechaniczną [17, 21, 45, 46]. Na rycinie zilustrowano zachowanie się superporowatych hydrożeli w przewodzie pokarmowym. Po spęcznieniu hydrożele przyjmują duże wymiary, co uniemożliwia ich przejście przez odźwiernik do jelit i przedłuża czas ich przebywania w żołądku [21]).

2. HYDROŻELE W PODANIU DOODBYTNICZYM

Doodbytnicze podanie leków jest alternatywną drogą aplikacji dla substancji, ulegających w znacznym stopniu metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie [47]. Konwencjonalne czopki stosowane doodbytniczo są w temperaturze pokojowej ciałami stałymi, topiącymi się lub rozpuszczającymi w temperaturze ciała ludzkiego. Zasadniczym problemem w stosowaniu tego rodzaju postaci jest fakt, iż są one niezdolne do pozostawania po aplikacji w określonym miejscu odbytnicy, co wiąże się z niekontrolowanym rozprawdaniem substancji leczniczych i jest powodem różnej ich dostępności biologicznej. W tym kontekście hydrożele mogą być pomocne w rozwiązaniu wymienionych problemów, pod warunkiem jednak, że zostaną one odpowiednio zaprojektowane i zbudowane z bioadhezyjnych polimerów [16].

Zwiększenie dostępności biologicznej podanego doodbytniczo propranololu, uzyskano po dodaniu mieszaniny mukoadhezyjnych polimerów do opartych na poloksamerze czopków [16]. Zastosowanie mieszaniny polikarbofilu i alginianu sodu, pozwoliło na uzyskanie większej siły mukoadhezji hydrożelowych czopków i większej

dostępności biologicznej propranololu, wynoszącej zależnie od składu 82,3% i 84,7% [16, 48].

Miyazaki i inni zbadali możliwość potencjalnej aplikacji żeli ksyloglukanowych pęczniejących pod wpływem temperatury, jako nośników dla doodbytniczego podania leków [16]. Ksyloglukan wykazywał temperaturę przejścia żol - żel w granicach 22-27°C. Badania *in vivo* żeli ksyloglukanowych z indometacyną podanych doodbytniczo szczurom pozwoliły stwierdzić, iż stężenie leku we krwi utrzymywało się na stałym poziomie przy jednoczesnej redukcji biodostępności, w porównaniu do konwencjonalnych czopków.

Ważną zaletą w doodbytniczym podaniu leków na hydrożelowych nośnikach jest unikanie podrażnień odbytu. Znaczące zmniejszenie tych dolegliwości odnotowano po stosowaniu hydrożeli, opartych na gumie ksantan i gumie lokust [49,80].

3. HYDROŻELE W PODANIU DOPOCHWOWYM

Mikonazol jest przykładem substancji leczniczej, aplikowanej dopochwowo w postaci hydrożelu o działaniu przeciwgrzybiczym, w miejscowym leczeniu zakażeń grzybiczych i drożdżakowych pochwy. Do niedawna lek ten był dostępny w postaci 2% kremu oraz czopków stosowanych dopochwowo. Jednym z podstawowych problemów w terapii mikonazolem jest długi czas jego stosowania w postaci kremu i czopków, a przerwanie podawania przed całkowitym wyleczeniem prowadzi do częstych reinfekcji.

Postęp w terapii mikonazolem uzyskano po wprowadzeniu substancji do hydrożelu. Powoduje to wydłużenie czasu kontaktu leku z błoną śluzową, zapewnia przedłużone utrzymywanie się stężenia terapeutycznego leku w miejscu aplikacji i prowadzi w efekcie w krótszym czasie do całkowitego wyleczenia [50-52].

4. HYDROŻELE STOSOWANE W ADHEZYJNYCH ŻELACH I OPATRUNKACH APLIKOWANYCH NA SKÓRĘ

Od momentu dokonanej przez Wintera oceny wpływu opatrunków utrzymujących wilgoć na przyspieszenie procesów epitalizacji, ten typ terapii jest powszechnie stosowany w rutynowej praktyce lekarskiej. W ostatnich latach dużo uwagi poświęca się badaniom nad rozwojem polimerów hydrożelowych, z możliwością zastosowania ich jako mokrych opatrunków na rany. Leczenie opatrunkiem hydrożelowym, pod którym wytwarza się wilgotne środowisko, ma wiele korzyści w porównaniu z tradycyjnymi opatrunkami z gazy. Pozwala na przyspieszenie procesu leczenia, ułatwia bezbolesną zmianę opatrunku i zapobiega pozostaniu trudno usuwalnych fragmentów materiału na ranie [53-55].

Wilgotne opatrunki hydrożelowe, zaliczane do trzeciej, najnowocześniejszej generacji materiałów opatrunkowych, są otrzymywane z wodnej mieszaniny polimerów naturalnych (agar, żelatyna, pektyna) i syntetycznych, (poliwinylpirolidon, glikol polietylenowy), które umieszcza się w handlowych opakowaniach i poddaje sterylizacji za pomocą strumienia elektronów lub promieniowania gamma. Mieszanina związków wielkocząsteczkowych tworząca hydrożel, zawiera najczęściej od 2 do 20% polimerów syntetycznych, do 5% polimerów naturalnych, około 75% wody i 1-3% odpowiedniego plastyfikatora. Fragment usieciowanego polimeru o grubości 3-4 mm, wykazuje odpowiednią elastyczność, wytrzymałość mechaniczną i bezpośrednio po sterylizacji radiacyjnej stanowi opatrunek przyspieszający gojenie ran, głównie poparzeniowych, owrzodzeń troficznych i odleżyn [53, 54, 56, 57].

Hydrożele hamują parowanie wody ze struktury i same stanowią pożywkę dla bakterii, które przechodząc z rany do żelu są zatrzymywane w jego strukturach. Dodatkowo chronią przed nadmierną utratą płynów ustrojowych, tworzą barierę przed zakażeniem, usuwają ból, nie przylepiają się do rany i nie utrudniają wymiany nowej tkanki, są nieantygenne, niealergizujące, łatwe w produkcji i stosowaniu [53, 54, 58].

Pierwotnym zastosowaniem opatrunków hydrożelowych było oczyszczanie rany z tkanek martwiczych, przez ich nawodnienie i zapoczątkowanie autolizy [58]. Ubytki wody z hydrożelu w czasie jej nieustannego parowania, uzupełniane są płynną wydzieliną z rany i zapewniają zachowanie żelowej konsystencji

polimerowego opatrunku. Mówiąc obrazowo, opatrunek zasysa wydzielinę wraz z bakteriami i innymi zanieczyszczeniami, które się w niej znalazły. W ten sposób rana oczyszcza się, a jednocześnie jest stale nawilżona, co zapobiega tworzeniu się strupa i przyklejaniu opatrunku do skóry. Struktura żelu umożliwia także dostarczanie tlenu do rany, co pozwala na regenerację komórek i zapobiega rozwojowi groźnych beztlenowców. Pod wpływem promieni gamma następuje całkowita sterylizacja opatrunku, powstają makrorodniki, które reagując tworzą w polimerze sieć przestrzenną, przepuszczalną dla tlenu, a nieprzepuszczalną dla bakterii.

Przykładem wykorzystania hydrożeli w leczeniu ran oparzeniowych i urazowych jest opatrunek Geliperm[®], otrzymany w postaci wilgotnych lub suchych płatów hydrożelowych oraz hydrożelu w tubie. Opatrunek taki składa się z polisacharydu i polimeru akrylowego, o strukturze dwóch splecionych ze sobą molekularnych sieci z dużą możliwością wchłaniania wody. Plastry te mają różną wielkość, są przezroczyste, elastyczne i przylegają do rany. Po przeprowadzeniu badań testowych na 40 chorych z wykorzystaniem tego opatrunku, nie stwierdzono wczesnych ani późniejszych odczynów skórnych u tych osób. Ponadto przed każdym zastosowaniem opatrunku Geliperm[®] pobierano wymazy z ran, w celu określenia szczepów drobnoustrojów i ich wrażliwości na antybiotyki. Badania te powtarzano po 48 i 72 godzinach oraz po 5, 10, 15 i 20 dobie leczenia. Systematyczne pokrywanie płatami hydrożelowymi Geliperm[®] oparzeń, spowodowało zmianę flory bakteryjnej. W kolejnych badaniach stwierdzono obecność pojedynczych kolonii gronkowca złocistego i skórniego. Nie stwierdzono natomiast, w porównaniu z grupą wcześniej leczonych chorych szczepów bakterii, które dają groźne powikłania w gojeniu się ran oparzeniowych i urazowych, takich jak *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* i *Pseudomonas aeruginosa*. Obserwacje wykazały, iż Geliperm[®] jako opatrunek osłaniający rany oparzeniowe spełnia oczekiwania chirurgów [59].

Innym przykładem opatrunków hydrożelowych, są opatrunki stosowane wyłącznie do nawodnienia ran, tj. Aqua-gel[®] (Wytwórnia Opatrunków, Łódź). Większość z nich wykonana jest z syntetycznych lub półsyntetycznych polimerów zawierających grupy hydrofilowe. Często zawierają również karboksymetylocelulozę, glikol propylenowy, pektynę (Intrasite[®], Granugel[®]) czy alginiany (NU-Gel[®]). Opatrunki te znajdują zastosowanie w leczeniu ran martwiczych i owrzodzeń szczególnie o dużej powierzchni, w których nie jest możliwe zastosowanie preparatów enzymatycznych, ze względu na dużą bolesność i uczulenie na składniki.

Zakłada się je bezpośrednio na ranę, przykrywając jednocześnie perforowanym opatrunkiem okluzyjnym lub opatrunkiem pierwotnym i po 2-3 dniach usuwa 0,9% roztworem chlorku sodu lub wodą. Jako przykłady wspomnianych opatrunków wymienić można:

- ❖ NU-Gel[®] (Johnson&Johnson) – opatrunek zawierający metylocelulozę i nierozpuszczalny w wodzie alginian wapnia. W obecności kationów sodowych obecnych w wysięku z rany następuje częściowa wymiana jonów, w wyniku której z alginianu wapnia powstaje alginian sodu, tworzący hydrofilowy żel na powierzchni rany. NU-Gel stworzono z myślą o wytworzeniu wilgotnego środowiska koniecznego w leczeniu suchych ran nekrotycznych, suchych zmian martwiczych z oddzielającą się tkanką oraz ran ziarnujących i naskórkujących. Opatrunek ten jest apomorficznym, transparentnym, hydroaktywnym żelem. Hydrożel nawilża ranę, co stymuluje naturalny proces samooczyszczenia, alginian podnosi zdolności absorpcyjne hydrożelu. NU-Gel może być również stosowany do zmiękczenia i nawilżania ran poprzez ich rehydrację.
- ❖ IntraSite Gel[®] (Smith&Nephew) – opatrunek zawiera 1-2% karboksymetylocelulozy, 80% wody i 20% glikolu propylenowego.
- ❖ Granugel[®] (ContraTec) - opatrunek zawiera 3% soli sodowej karboksymetylocelulozy, 0,1% pektyny i 15% glikolu propylenowego.
- ❖ Sterigel[®] – opatrunek zawiera arabinoksylian, kwas heksuronowy i feruligacyd.
- ❖ AQUA-GEL[®] - opatrunek stosowany do leczenia oparzeń powierzchniowych drugiego stopnia (II/1), do ciągłego leczenia głębokich oparzeń drugiego stopnia (II/2), do operacyjnych przygotowań ran infekcyjnych oraz do ran oparzeniowych oczekujących na kolejne operacje przeszczepu. Przy zastosowaniu AQUA-GEL[®] osiągnięto nabłonkowanie oparzeń powierzchniowych drugiego stopnia w dolnych granicach terminu znanego przy zastosowaniu innych środków opatrunkowych (10-12 dni) [54].

Szczególny rodzaj opatrunku hydrożelowego został wykorzystany do leczenia infekcji ran, tzw. stóp cukrzycowych [55, 60-62]. W terapii tego rodzaju ran wykorzystano hydrożel o nazwie Elasto-Gel[®] oparty w 65% na glicerynie, w 17,5% na wodzie i 17,5% na poliakryloamidzie. Opatrunek ten po aplikacji zachowuje się jak materac łagodzący ciśnienie powstałe podczas chodzenia [61-63]. Rany pokryte Elasto-Gelem[®] u pacjentki chorej na cukrzycę po 7 dniach nie wykazywały śladów

rozwijającej się dalej infekcji, a otaczająca ranę skóra była zmiękczone, co przyspieszało proces regeneracji [61-64] (tab.1).

5. HYDROŻELE STOSOWANE W SYSTEMACH TRANSDERMALNYCH

Postacie leku stosowane na skórę najczęściej są wykorzystywane w dermatologii, w miejscowym leczeniu chorób skóry. W ostatnich latach droga ta jest badana pod kątem dostarczania leków, które działałyby ogólnie. Istnieje wiele korzyści wynikających z podania substancji leczniczych tą drogą. Substancja lecznicza podana w systemie transdermalnym jest uwalniania ze stałą szybkością, omija w znacznym stopniu metabolizm pierwszego przejścia w wątrobie i łatwo można przerwać jej działanie przez eliminację systemu. Ponadto dzięki dużej zawartości wody, pęczniejące hydrożele są przyjemniejsze dla skóry w porównaniu z konwencjonalnymi maściami, a przez odpowiedni dobór substancji pomocniczych można kontrolować tempo i zasięg przenikania leku przez skórę [65, 66].

W literaturze opisano membrany składające się z usieciowanego poli(hydroksyetylometakrylanu) z włóknami poliestrowymi. W zależności od warunków przygotowania, te złożone błony mogą być dostosowane do podawania nitrogliceryny w dawkach 4-68 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ [16, 67].

Gayet i Fortier opisali hydrożele otrzymane w wyniku kopolimeryzacji albuminy surowicy wołowej (BSA) i PEG. Umożliwiają one uwalnianie hydrofilowych i hydrofobowych leków dzięki wysokiej, powyżej 96%, zawartości wody [68].

Ostatnie badania nad transdermalnym podaniem leków skupiają się nad uwalnianiem substancji leczniczej, wspomaganym elektrycznie, przy wykorzystaniu jonoforezy i elektroporacji. Zastosowanie tej metody umożliwia aplikację nośników hydrożelowych dla podania hormonu luteinizującego, noniwamidu sodu, octanu nikotyny i enoksacyny.

Hydrożele oparte na metylocelulozie zostały użyte jako lepkie, ultradźwiękowe medium dla transdermalnej sonoforezy wspomaganej zmiennym prądem, dającym w rezultacie lepsze wchłanianie insuliny i wazopresyny przez skórę [16].

Inny system TTS skonstruowano dla podania kapsaicyny i jej syntetycznej pochodnej noniwamidu, stosowanych w artretyzmie, reumatoidalnym zapaleniu kości

i stawów, chorobie nerwowej czy neuralgii towarzyszącej cukrzycy [69]. Z powodu efektu pierwszego przejścia, okres półtrwania kapsaicyny i noniwamidu jest bardzo krótki. Miejscowe podanie leku na skórę powoduje ominięcie wątroby na szlaku metabolicznym i sprawia, iż ten sposób aplikacji leku jest dużo korzystniejszy zarówno dla lokalnego, jak i narządowego efektu działania wspomnianych substancji [69].

Przeprowadzone wcześniej badania *in vitro* wykazały większe przenikanie noniwamidu z hydrożelu na bazie Carbopolu® w porównaniu do innych, klasycznych podłoży, tj. kremów i maści. Przygotowano trzy hydrożele polimerowe zawierające Pluronic F-127, chitozan i karboksymetylocelulozę, które posiadały odpowiednio obojętny, dodatni i ujemny ładunek. Zastosowanie Pluronicu F-127 umożliwiło uzyskanie przedłużonego działania kapsaicyny, poprzez opóźnienie jej uwalniania. Przenikanie kapsaicyny i noniwamidu *in vitro* z hydrożelu opartego na kationowym chitozanie i anionowej karboksymetylocelulozie, było wyższe w porównaniu do uwalniania prowadzonego z kremu. Wspomniane substancje zawarte w kremie wywoływały rumień na skórze w zależności od stężenia tych leków, natomiast w przypadku hydrożeli nie zaobserwowano tej prawidłowości. Zastosowanie noniwamidu w transdermalnym systemie hydrożelowym, powodowało po aplikacji silniejsze przekrwienie skóry, niż podanie w takim samym systemie kapsaicyny, co świadczy o jego większej dostępności farmaceutycznej [69-73].

6. HYDROŻELE STOSOWANE W OKULISTYCE

Hydrożele stanowią nowoczesną oftalmiczną postać leku, która zyskuje ostatnio coraz większe znaczenie. Dzieje się tak głównie ze względu na trudności w dostarczaniu leczniczej dawki substancji i utrzymaniu wymaganego stężenia leku, związane z istnieniem w oku licznych barier ochronnych, jego ograniczoną pojemnością oraz niską zdolnością do utrzymywania się ciekłych i półpłynnych preparatów na powierzchni gałki ocznej. Długie pozostawanie hydrożeli na powierzchni oka sprawia, iż woda i substancje aktywne w niej zawarte mają dłuższy kontakt z nabłonkiem oka, co w efekcie zwiększa skuteczność terapii [43, 74-79].

Sieć hydrożelu charakteryzuje się wyjątkową zdolnością gromadzenia wody. Podanie go do worka spojówkowego sprawia, iż "pracuje" on razem z powiekami.

Przy zamykaniu powiek sieć ulega zagęszczeniu, uwalniając cząsteczki wody. Wraz z otwarciem powiek rozpręża się i woda ponownie wchodzi do wnętrza szkieletu żelowego. Zjawisko to można porównać do zaciskania i rozprężania gąbki. Dzięki tym właściwościom hydrożel 7-krotnie dłużej utrzymuje się na powierzchni oka i stanowi doskonały rezerwuar wilgoci. Aplikacja takiego leku nie następuje z trudnością, gdyż w praktyce leki hydrożelowe przy podawaniu tworzą gęstą kroplę [74].

Przykładem zastosowania podłoży hydrożelowych w okulistyce jest podanie kwasu fusydynowego o działaniu przeciwbakteryjnym w hydrożelu sporządzonym na bazie karbomeru. Stwierdzono, iż po aplikacji do oka jednej kropli preparatu, stężenie kwasu fusydynowego po 12 godzinach od momentu podania, pozostaje nadal powyżej wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) dla większości szczepów bakterii Gram-dodatnich. Pozwala to na ograniczenie stosowania preparatu do dwóch razy dziennie (tab.2).

Hydrożele - obok innych preparatów - znajdują obecnie szerokie zastosowanie w terapii zespołu suchego oka. Preparaty te nie zawierają zwykle substancji aktywnej biologicznie. Ich zadaniem jest nawilżanie powierzchni gałki ocznej przez wytworzenie na niej filmu wodnego, dlatego nazywane są często sztucznymi łzami. Niektóre z nich występują w formie kropli tworzących żele w miejscu podania. Od kilkunastu lat trwają badania mające na celu udoskonalenie składu sztucznych łez w taki sposób, aby ich właściwości były jak najbardziej zbliżone do płynu łzowego. Stwierdzono, iż sztuczne łzy utrzymują się dobrze na rogówce i są w tym czasie tolerowane przez pacjentów tylko wtedy, gdy stanowią układ żelowy o podwyższonej lepkości, rzędu 20 – 100 cP, wykazujący właściwości lepkości nienewtonowskiej, co oznacza, że ich lepkość zależy nie tylko od temperatury, ale również od tzw. naprężenia ścinającego. Takim naprężeniem ścinającym w oku jest każdy ruch powiek, czyli mrugnięcie. Powyższe wymagania spełniają karbomery, jak również kwas hialuronowy i jego sole o właściwościach mukoadhezyjnych, stosowane zwykle w stężeniu 0,05 – 2,0 % wagowych, zależnie od żądanej lepkości [42].

Hydrożele sporządzone z różnych karbomerów, mają coraz większe znaczenie jako podłoża dla preparatów okulistycznych. Wielu badaczy wykazało ich zalety na podstawie prac, w których wprowadzano do hydrożeli różne substancje lecznicze, między innymi maleinian tymololu. Badano szybkość uwalniania *in vitro* maleinianu tymololu z różnych podłoży, takich jak: podłoża lipofilowe, emulsje o/w i w/o, podłoża hydrofilowe na bazie polietylenoglikoli oraz karbomeru 940. Wszystkie

te podłoża zawierały maleinian tymololu w stężeniu 0,5%. Uzyskane wyniki wskazują jednoznacznie, iż preparaty do oczu w postaci żeli hydrofilowych zapewniają lepszy efekt terapeutyczny, niż sporządzone na bazie podłoży lipofilowych lub emulsyjnych. Optymalne właściwości fizykochemiczne uzyskano, wprowadzając substancję leczniczą do podłoża hydrożelowego, sporządzonego na bazie karbomeru 940 [80].

Przeprowadzono również próby porównawcze na trzech grupach zdrowych ochotników, którym podawano hydrożel z gumy gellanowej o 0,1% stężeniu maleinianu tymololu, w postaci roztworu wodnego o 0,5% stężeniu substancji oraz placebo. Obniżenie ciśnienia śródgałkowego obserwowano jeszcze po 24 h, po podaniu pojedynczej dawki obu preparatów. Stwierdzono jednocześnie, że maleinian tymolu o stężeniu 0,1% podany w postaci hydrożelu, powoduje obniżenie ciśnienia śródgałkowego w takim samym stopniu, jak preparat w formie roztworu wodnego o stężeniu 0,5%. Z badań tych wynika, iż bardzo dobre uwalnianie substancji leczniczej z preparatu hydrożelowego, pozwala na zastosowanie 1/5 dawki maleinianu tymololu podanego w postaci roztworu kropli do oczu. Wyniki te mają istotne znaczenie terapeutyczne. Umożliwiają bowiem uzyskanie wysokiej skuteczności leczniczej, przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych i przy pięciokrotnej redukcji zastosowanej dawki leku.

Chetoni i współpracownicy opisali insert hydrożelowy otrzymany na bazie silikonu, do którego powierzchni związano kwas poliakrylowy lub polimetakrylowy, w celu zwiększenia właściwości mukoadhezyjnych. W badaniach *in vivo* na szczurach, uzyskano po aplikacji insertu przedłużone do kilku dni uwalnianie oksytetracykliny. Taki wynik badania pozwala przypuszczać, iż ten materiał będzie stosowany jako nośnik substancji leczniczej, ze względu na zgodność biologiczną stosowanych polimerów, długi czas kontaktu postaci z powierzchnią gałki ocznej i zwiększoną penetrację leku [16].

7. HYDROŻELE STOSOWANE NA BŁONY ŚLIZOWE JAMY USTNEJ I NOSA

Stosowanie nośników leków o działaniu miejscowym w jamie ustnej stanowi problem, ze względu na ich szybką eliminację z miejsca aplikacji, w wyniku nie wystarczającej adhezji do śluzówki i wypłukiwania przez ślinę [81].

Użycie bioadhezyjnych żeli, pozwala na przedłużenie czasu kontaktu nośnika leku z błoną śluzową i zapewnia podtrzymanie uzyskanego stężenia terapeutycznej substancji w tkankach. Do formowania hydrożeli o przedłużonym działaniu na błonę śluzową jamy ustnej w leczeniu stanów zapalnych śluzówki, infekcji grzybiczych, wirusowych, czy zmian nowotworowych, wykorzystuje się różne bioadhezyjne polimery, tj. kwasy poliakrylowe (Carbopol[®] 934), polimetyloakrylowe, chitozan [16, 27, 82].

Badania Needelmana i współpracowników wykazały, iż hydrożele z chitozanu oprócz przedłużonego czasu kontaktu z błoną śluzową jamy ustnej, posiadały właściwości hamujące w stosunku do adhezji grzybów z rodzaju *Candida albicans* do komórek śluzówki. Działanie to dodatkowo pomaga w prewencji rozwoju grzybicy. Wyniki te potwierdziły prace Senela nad hydrożelami, opracowanymi na bazie chitozanu z chlorheksydyną. Aktywność przeciwgrzybicza otrzymanych żeli, wzrastała proporcjonalnie do wzrastającego stężenia chitozanu w układzie [16].

Watanabe i współpracownicy otrzymali hydrożel składający się z naturalnych gum, tj. gumy ksantanowej i gumy locust, który wykorzystali do otrzymania systemu uwalniania leku w jamie ustnej. Przezroczysty hydrożel o trójwymiarowej strukturze sieci, był formowany w wyniku interakcji pomiędzy strukturą heliksi gumy ksantan i prostym łańcuchem pochodzącym od gumy locust. Hydrożel ten charakteryzował się niską mukoadhezją, był jednak dobrze tolerowany; posiadał wysoką wytrzymałość mechaniczną i przedłużony czas uwalniania substancji leczniczej [16].

W terapii schorzeń błony śluzowej jamy ustnej, stosuje się również oparte na hydrożelu maści. Petelin i współpracownicy badali farmakologiczne właściwości trzech różnych maści opartych na hydrożelach z liposomami. Jako nośniki zastosowano podłoże Orabase[®], składające się z soli sodowej karboksymetylocelulozy, pektyny, połączenia żelatyny z polietylenem i parafiny, podłoże na bazie Carbopolu[®] (C934P) oraz na bazie obojętnego poli(MAA-co-metylometakrylanu (MMA)). Mukoadhezyjne maści zawierające liposomy zostały przygotowane przez proste zmieszanie multilamelarnych liposomów, z każdym typem podłoża rozcieńczonym buforem fosforanowym o pH = 7,4 w stosunku 1:4. Zastosowanie podłoża zawierającego liposomy opartego na hydrożelu w porównaniu do tradycyjnych maści, umożliwiło uzyskanie większego stężenia leku w miejscu działania i zmniejszyło uboczne efekty systemowe [16].

Na rynku dostępne są również bioadhezyjne systemy hydrożelowe. Przykładem takiego systemu mogą być tabletki Aftach[®] skonstruowane przez Nagai. Tabletki te zbudowane są z warstwy adhezyjnej z hydroksypropylocelulozy i kwasu poliakrylowego oraz nieadhezyjnej warstwy na bazie laktozy. Ten miejscowy system z dobrym skutkiem wykorzystano do dostarczania acetonidu triamcinolonu w leczeniu pleśniawek [16, 83, 84].

Jama ustna jest również korzystnym miejscem do podawania leków, które są szybko metabolizowane w ustroju i ulegają efektowi pierwszego przejścia w wątrobie. Kitano i inni zaproponowali w leczeniu osteoporozy, aplikowaną dopoliczkowo maść hydrożelową zawierającą 17 β -estradiol (E_2). Podanie doustne E_2 jest ograniczone, ze względu na jego niską dostępność biologiczną z powodu pierwszego przejścia w wątrobie. Hydrożel otrzymano poprzez zmieszanie rozpuszczonego w etanolu E_2 i monolaurynianu glicerylu, jako promotora wchłaniania z wodnym roztworem polimeru karboksywinylowego oraz trietanolaminy [85-87].

Przykładem ogólnoustrojowego działania tabletek dopoliczkowych są tabletki bioadhezyjne zawierające nifedypinę i chlorowodorek propranololu, otrzymane przez bezpośrednią kompresję. Tabletki te zbudowane są z dwóch warstw; mukoadhezyjnej warstwy otrzymanej na bazie chitozanu i polikarbofilu zawierającej substancję leczniczą i spodniej warstwy składającej się z etylocelulozy. Reakcja usieciowania zachodząca podczas kompresji między kationowym chitozaniem i anionowym polikarbofilem w pierwszej warstwie, umożliwiła uzyskanie kontrolowanego pęcznienia tabletki i w efekcie pozwoliła na uzyskanie przedłużonego działania leku [16, 88].

Inny hydrożel na bazie Pluronicu i chitozanu wykorzystywano w badaniach nad uwalnianiem protein przeciwzapalnych, w donosowym podawaniu blokerów receptorów cytokin, interleukiny-1 i TNF (tumor necrosis factor). Kationowy szkielet chitozanu łączył się bardzo silnie z anionowymi grupami receptora, a proteina uwalniana była w postaci całkowicie aktywnej. Dotychczas proteiny były denaturowane w czasie umieszczania w polimerze lub podczas uwalniania [89, 90].

Aikawa zastosował poliwinylodietylaminoacetan (AEA) do otrzymania hydrożeli z możliwością donosowego podania leków przeciwalergicznych, maleinianu chlorfeniraminu i chlorowodoru tetrahydrozalinu. Po aplikacji 7% roztworu polimeru o pH 4.0 szczyrom, po 30 minutach obserwowano formowanie się na błonie śluzowej nosa hydrożelu. Przejście zol-żel w tym przypadku było wynikiem wzrostu pH układu

do wartości fizjologicznej. Spowolniony efekt uwalniania substancji leczniczych uzyskano poprzez wzrost zawartości polimeru w hydrożelu. [91].

8. HYDROŻELE STOSOWANE W POZAJELITOWYM PODANIU LEKU

Hydrożele, jak już wspomniano, mogą być podawane na wiele sposobów. Jednym z nich jest zastosowanie tej formy jako implantów. Podane podskórnio materiały zewnątrzpochodne mogą wywierać wiele działań niepożądanych, tj. powstawanie stanów zapalnych, działanie rakotwórcze czy immunogenne, dlatego też bardzo ważna jest ich zgodność biologiczna [16].

Implanty hydrożelowe posiadają wiele zalet, tj. minimalne mechaniczne podrażnienie po wszczepianiu *in vivo*, miękkość, elastyczność, brak absorpcji białek i adhezji komórek w wyniku niskiego napięcia powierzchniowego między wodą a hydrożelem. Aplikacja takiej postaci leku predestynuje do podania substancji o różnej higroskopijności i masie cząsteczkowej, a dzięki takim właściwościom jak odpowiednia gęstość usieciowania i pęcznienie, umożliwia modulowanie uwalniania inkorporowanej w matrycy substancji leczniczej. Ta droga podania leków stwarza możliwość aplikacji bardzo wrażliwych substancji leczniczych, takich jak peptydy czy białka [92]. Niemniej w przypadku konstruowania hydrożelowych systemów uwalniających lek należy zachować ważne dla podania leków parametry, takie jak przedłużone działanie i ograniczenie stopnia rozpuszczania substancji w rozpuszczalnikach organicznych. Istotną korzyścią przy aplikacji implantów hydrożelowych czy makrokapsulek hydrożelowych jest również fakt, iż można je wszczepić np. do jamy otrzewnowej biorcy, bez konieczności inwazyjnej procedury chirurgicznej [16].

Giammona i inni opracowali nowe hydrożele powstające w wyniku chemicznego usieciowania α,β -poliaspartylo-drażydu (PAHy), przy wykorzystaniu aldehydu glutarowego. PAHy jest nową, rozpuszczalną w wodzie makromolekułą otrzymaną z polisuccynimidu przez reakcję z hydralazyną. Badania na szczurach wykazały, iż hydrożele te są obojętne dla skóry po podskórnym wszczepieniu.

Obecnie prowadzone są badania nad stworzeniem wszczepialnych, biodegradowalnych hydrożeli nie wymagających chirurgicznego usunięcia,

uwalniających lek przez długi czas. Taki biodegradowalny hydrożel otrzymano na bazie poli(ϵ -kaprolaktonu), połączonego z zakończonymi grupami akrylowymi PEG. Zaobserwowano *in vivo* przedłużone, stałe uwalnianie klonazepamu przez 45 dni z tak skonstruowanego hydrożelu [16, 93-95].

Opracowane przez Zhao i Harrisa dwa typy ulegających rozkładowi implantów hydrożelowych z PEG, zastosowano do kontrolowanego uwalniania białek [80]. Jeden z tych hydrożeli otrzymano przez reakcję polikondensacji między difunkcyjnym kwasem PEG, a wielowodorotlenowymi alkoholami PEG. W wyniku hydrolizy wiązań estrowych, żele te ulegają rozkładowi do PEG i jego pochodnych. Inny hydrożel oparty na PEG zastosowano w podaniu białek kowalencyjnie związanych z siecią hydrożelu przez wiązanie estrowe. W ten sposób osiągnięto unieruchomienie uwalnianych białek i kontrolowane uwalnianie na skutek hydrolizy wiązań estrowych, w wyniku dyfuzji białek z żelu i przez rozkład żelu [16, 96]. Podobną kinetykę uwalniania protein z implantów hydrożelowych na bazie dekstranu z pochodnymi akrylowymi uzyskał Hennink i współ. [97].

Stastny zsyntetyzował biodegradowalne hydrożele na bazie N-(2-hydroksypropylo)metakrylamidu dla przedłużonego działania substancji cytostatycznych, doksorubicyny i winblastyny. Inne hydrożele oparte na poli(AAm-co-monometylo czy monopropylotakonacie) zostały wykorzystane do kontrolowanego uwalniania cytarabiny (Ara-C) i 5-fluorouracylu [16, 98-100]. Aplikacja implantów hydrożelowych z substancją leczniczą bezpośrednio do tkanki nowotworowej, wiąże się ze zwiększeniem selektywności jej działania, lepszą dystrybucją w obrębie chorej tkanki i ograniczeniem działań niepożądanych. Z doniesień literaturowych wynika, iż jest to postać leku, która umożliwia uzyskanie spowolnionej kinetyki uwalniania substancji oraz stanowi przez dłuższy czas swoisty depot dla leku. Jej zastosowanie w terapii nowotworów, pozwala na osiągnięcie większych korzyści terapeutycznych w stosunku do klasycznej chemioterapii.

Fang i współpracownicy badali hydrożel z 5% karboksymetylocelulozy w buforze o pH 7 z flurbiprofenem, który służyłby do uwalniania substancji po podskórnym wstrzyknięciu leku. Flurbiprofen jest chiralnym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym aplikowanym w leczeniu skazy moczanowej, choroby reumatoidalnej i zapalenia skóry po naświetlaniu słonecznym. Doustne stosowanie substancji wiąże się z krótkim czasem półtrwania, co wymaga częstego dozowania leku oraz z wystąpieniem szeregu niepożądanych objawów żołądkowo-jelitowych.

Długotrwała podskórna absorpcja leku z hydrożelu pozwala na ominięcie problemu niskiej retencji flurbiprofenu, charakterystycznej dla podania tej substancji w formie plastrów transdermalnych (tab. 3).

Ostatnio zsyntetyzowano termowrażliwy, biodegradowalny hydrożel, składający się z politlenku etylenu i kwasu L-polimlekowego. Wodny roztwór wymienionych kopolimerów, pozbawiony rozpuszczalnika organicznego, zawierający mieszaninę polimerów o różnych masach cząsteczkowych, wykazuje zależne od temperatury i odwracalne przejście od zolu w niskiej temperaturze do żelu przy jej wzroście (w temperaturze ciała). Zastosowanie takich biodegradowalnych systemów uwalniania, umożliwia uzyskanie przedłużonego działania leku po iniekcji i pozwala na aplikację hydrofobowych substancji, które mogą być solubilizowane przez polimer [102-105].

Nowe tzw. termoplastyczne biodegradowalne hydrożele (TBH) otrzymano również na bazie „gwieżdzistego” blokowego kopolimeru poli(etero-estru). Fizycznie usieciowane TBH charakteryzuje biokompatybilność, biodegradowalność i lepszy w porównaniu z nie usieciowanymi hydrożelami transport masy, co pozwala na konstruowanie na ich bazie paranteralnie wstrzykiwanych systemów uwalniania [102] (tab. 4).

PODSUMOWANIE

Konstruowanie kolejnych, opartych na hydrożelach postaci leku, wiąże się niewątpliwie z opracowaniem nowych metod syntezy hydrofilowych polimerów z pożądanymi grupami funkcjonalnymi oraz układów wrażliwych na bodźce, tj. temperatura, pH, elektrolity, światło, inne substancje. Duże nadzieje pokłada się w zastosowaniu takich systemów w leczeniu cukrzycy, osteoporozy, choroby nowotworowej czy zakrzepicy [106].

CONCLUSIONS

Construction next, leaning on hydrogels, the hydrophilic of polymers assimilates to form of medicine with study of new methods of preparation with desirable functional groups doubtless as well as sensitive arrangements on stimuli such how

temperature, pH, electrolytes, light, different substances. It keeps lying down in use large hopes such systems in treatment the diabetes of, osteoporosis, cancer whether thrombosis.

LITERATURA

- [1] Rosiak J. M., Ulański P.: Synthesis of hydrogels by irradiation of polymers in aqueous solution. *Radiat. Phys. Chem.* (1999), 55, 139-151.
- [2] Rosiak J. M., Yoshii F.: Hydrogels and their medical applications. *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res.* (1999), 151, 56-64.
- [3] Dong L. C., Hoffman A. S.: A novel approach for preparation of pH-sensitive hydrogels for enteric drug delivery. *J. Control. Release* (1991), 15, 141-152.
- [4] Coviello T., Grassi M., Rambone G., Santucci E., Carafa M., Murtas E., Riccieri F. M., Alhaique F.: Novel hydrogel system from scleroglucan: synthesis and characterization. *J. Control. Release* (1999), 60, 367-378.
- [5] Valenta C., Nowack E., Bernkop-Schnurch A.: Deoxycholate-hydrogels: novel drug carrier systems for topical use. *Int. J. Pharm.* (1999), 185, 103-111.
- [6] Lee K. Y., Mooney D. J.: Hydrogels for tissue engineering. *Chem. Revs.* (2001), 101, 1869-1879.
- [7] Park K., Shalaby W. S. W., Park H.: Biodegradable hydrogels for drug delivery. Technomic, Balase (1993).
- [8] Smetana K.; Cell biology of hydrogels. *Biomaterials* (1993), 14, 1046-1050.
- [9] Luo Y., Kirker R. K., Prestwich G. D.: Crosslinked hyaluronic acid hydrogels films: new biomaterials for drug delivery. *J. Control. Release* (2000), 69, 169-184.
- [10] Franssen O., Vandervennet L., Roders P., Hennink W. E.: Degradable dextran hydrogels: controlled release of a model protein from cylinders and microspheres. *J. Control. Release* (1999), 60, 211-221.
- [11] Zhang Y., Won C. Y., Chu C. C.: Synthesis and characterization of biodegradable hydrophobic-hydrophilic hydrogel network with a controlled swelling property. *J. Polym. Sci., Part A Polym. Chem.* (2000), 38, 2392-2404.
- [12] Park K., Shalaby W. S. W., Park H.: Biodegradable hydrogels for drug delivery. Technomic (1993), 99-140.

- [13] Kikuchi A., Okano T.: Pulsatile drug release control using hydrogels, *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2002), 54, 53-77.
- [14] Peppas N. A., Khare A.: Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release. *Adv. Drug Deliv. Rev.* (1993), 11, 1-35.
- [15] Ravichandran P., Shantha K. L., Rao K. P.: Preparation, swelling characteristics and evaluation of hydrogels for stomach specific drug delivery. *Int. J. Pharm.* (1997), 154, 89-94.
- [16] Peppas N. A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H.: Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (2000), 50, 27-46.
- [17] Dorkoosh F. A., Verhoef J. C., Ambagts M. H. C.: Rafiee-Tehrani M., Borchard G., Junginger H. E., Peroral delivery systems based on superporous hydrogel polymers: release characteristics for the peptide drugs buserelin, octreotide and insulin. *Eur. J. Pharm. Sci.* (2002), 15, 433-439.
- [18] Shantha K. L., Harding D. R. K.: Preparation and in-vitro evaluation of poly [N-vinyl-2-pyrrolidone-polyethylene glycol diacrylate] –chitosan interpolymetric pH-responsive hydrogels for oral drug delivery. *Int. J. Pharm.* (2000), 207, 65-70.
- [19] Yeh P. Y., Berenson M. M., Samowitz W. S., Kopeckowa P., Kopecek J.: Site-specific drug delivery and penetration enhancement in the gastrointestinal tract. *J. Control. Release* (1995), 36, 109-124.
- [20] Gutowska A., Bark J. S., Kwon I. Ch., Bae Y. H., Cha Y., Kim S. W.: Squeezing hydrogels for controlled oral drug delivery. *J. Control. Release* (1997), 48, 141-148.
- [21] Chen J., Blevins W. E., Park H., Park K.: Gastric retention properties of superporous hydrogel composites. *J. Control. Release* (2000), 64, 39-51.
- [22] Sen M., Uzun C., Guven O.: Controlled release of terbinafine hydrochloride from pH sensitive poly(acrylamide/ maleic acid) hydrogels. *Int. J. Pharm.* (2000), 203, 149-157.
- [23] Patel V. R., Amiji M. M.: Preparation and characterization of freeze-dried chitosan-poly(ethylene oxide) hydrogels for site-specific antibiotic delivery in the stomach. *Pharm. Res.* (1996), 13, 588-593.
- [24] Amiji M., Tailor R., Ly M-K., Goreham J.: Gelatin-poly(ethylene oxide) semi-interpenetrating polymer network with pH-sensitive swelling and enzyme-degradable properties for oral drug delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.* (1997), 23, 575-582.
- [25] Stauffer S. R., Peppas N. A.: Poly(vinyl alcohol) hydrogels prepared by freezing-thawing cyclic processing. *Polymer* (1992), 33, 3932- 3936.

- [26] Brown L., et al.: Characterization of glucose-mediated insulin release from implantable polymers: *J. Pharm. Sci.* (1996), 85, 1341-1345.
- [27] Nakamura K., Kinoshita E., Hatakeyama T., Hatakeyama H.: TMA measurement of swelling behavior polysaccharide hydrogels. *Thermochem. Acta* (2000), 352-353: 171-176.
- [28] Felt O., Furrer P., Mayer J. M., Plazonnet B., Buri P., Gurny R.: Topical use of chitosan in ophthalmology: tolerance assessment and evaluation of precorneal retention. *Int. J. Pharm.* (1999), 180, 183-193.
- [29] Shojaei A. H.: Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: a review. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* (1998), 1, 15-30.
- [30] Akiyama Y., Lueßen H. L., de Boer A. G., Verhoef J. C., Junginger H. E.: Novel peroral dosage forms with protease inhibitory activities. *Int. J. Pharm.* (1996), 138, 13-23.
- [31] Senel S., İkinci G., Kas S., Yousefi-Rad A., Sargon M. F., Hincal A. A.: Chitosan films and hydrogels of chlorhexidine gluconate for oral mucosal delivery. *Int. J. Pharm.* (2000), 193, 197-203.
- [32] Peppas N. A., Sahlin J. J.: Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive materials: a review. *Biomaterials* (1996), 17, 1553-1561.
- [33] Lowman A. M., Morishita M., Kajita M., Nagai T., Peppas N. A.: Oral delivery of insulin using pH-responsive complexation gels. *J. Pharm. Sci.* (1999), 88, 933-937.
- [34] Hovgaard L., Brondsted H.: Dextran hydrogels for colon-specific drug delivery. *J. Control. Release* (1995), 36, 159-166.
- [35] Shantana K. L., Ravichandran P., Rao K. P.: Azo polymeric hydrogels for colon targeted drug delivery. *Biomaterials* (1995), 16, 1313-1318.
- [36] Brondsted H., Hovgaard L., Simonsen L.: Dextran hydrogels for colon-specific drug delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (1996), 42, 85-89.
- [37] Munjeri O., Collett J. H., Fell J. T.: Hydrogel beads based on amidated pectins for colon-specific drug delivery: the role of chitosan in modifying drug release. *J. Control. Release* (1997), 46, 273-278.
- [38] Gliko-Kabir I., Yagen B., Penhasi A., Rubinstein A.: Low swelling, crosslinked guar and its potential use as colon-specific drug carrier. *Pharm. Res.* (1998), 15, 1019-1025.

- [39] Vervoort L., Van den Mooter G., Augustijns P., Busson R., Toppet S., Kinget R.: Inulin hydrogels as carriers for colonic drug targeting. *Pharm. Res.* (1997),14, 1730-1737.
- [40] Vervoort L., Van den Mooter G., Augustijns P., Kinget R.: Inulin hydrogels. I. Dynamic and equilibrium swelling properties. *Int. J. Pharm.* (1998), 172, 127-135.
- [41] Vervoort L., Rombout P., Van den Mooter G., Augustijns P., Kinget R.: Inulin hydrogels. II. In vitro degradation study. *Int. J. Pharm.* (1998), 172, 137-145.
- [42] Vervoort L., Vinckier I., Moldenaers P., Van den Mooter G., Augustijns P., Kinget R.: Inulin hydrogels as carriers for colonic drug targeting. Rheological characterization of the hydrogel formation and the hydrogel network. *J. Pharm. Sci.* (1999), 88, 209-214.
- [43] Kakoulides E. P., Smart J. D., Tsibouklis J.: Azocross-linked poly (acrylic acid) for colonic delivery and adhesion specificity: synthesis and characterization. *J. Control. Release* (1998), 52, 291-300.
- [44] Kakoulides E. P., Smart J. D., Tsibouklis J.: Azocross-linked poly (acrylic acid) for colonic delivery and adhesion specificity: in vitro degradation and preliminary ex vivo bioadhesion studie. *J. Control. Release* (1998), 54, 95-109.
- [45] Chen J., Park H., Park K.: Synthesis of superporous hydrogels: Hydrogels with fast swelling and superabsorbent properties. *J. Biomed. Mater. Res.* (1999), 44, 53-62.
- [46] Brannon-Peppas L., Peppas N. A.: The equilibrium swelling behavior of porous and non-porous hydrogels. *Absorbent Polymer Technology* (1990), 67-7.
- [47] Watanabe K., Yakou S., Takayama K., Isowa K., Nagai T.: Rectal absorption and mucosal irritation of rectal gels containing buprenorphine hydrochloride prepared with water-soluble dietary fibers, xanthan gum and locus bean gum. *J. Control. Release* (1996), 38, 29-37.
- [48] Ryu J. M., Chung S. J., Lee M. H., Kim C. K., Shim C. K.: Increased bioavailability of propranolol in rats by retaining thermally gelling liquid suppositories in the rectum. *J. Control. Release* (1999), 59, 163-172.
- [49] Miyazaki S., Suisha F., Kawasaki N., Shirakawa M., Yamatoya K., Attwood D.: Thermally reversible xyloglucan gels as vehicles for rectal drug delivery. *J. Control. Release* (1998), 5, 75-83.
- [50] Mandal K. T.: Swelling-controlled release system for the vaginal delivery of miconazole, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (2000), 50, 337-343.

- [51] Khare A. R., Peppas N. A.: Swelling/deswelling of anionic copolymer gels. *Biomaterials* (1995), 16, 559-567.
- [52] Deshpande A. A., et al.: Intravaginal drug delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.* (1992), 18, 1225–1279.
- [53] Kuś H., Misterka S., Pielka S., Juskiewicz M.: Miejscowe leczenie ran oparzeniowych i urazowych hydrożelowym opatrunkiem Geliperm. *Polimery w Medycynie* (1998), 4, 211-217.
- [54] Zastosowanie nowoczesnych opatrunków w leczeniu trudnogojących się ran. *Medipress* (2000), 4.
- [55] Heus-van Putten, Meysen M., Wijma J. C. J., en van Rossum K.: Diabetische voet. In: *WCS Wondenboek, Blanken-Spinder* (1995), 1-12.
- [56]. Hubbell J. A.: Hydrogels for barriers and local drug delivery in the control of wound healing. *J. Control. Release* (1996), 39, 305-313.
- [57] Winter G. D.: *Nature* (1962), 193, 293-294.
- [58] Lipsky B. R., Pecoraro S., Larson S.: Outpatients management of uncomplicated lower extremity infections in diabetic patients. *Arch. Intern. Med.* (1990), 150, 790-797.
- [59] Suzuki Y., Tanihara M., Nishimura Y., Suzuki K., Kakimaru Y., Shimizu Y.: A novel wound dressing with an antibiotic delivery system stimulated by microbial infection. *ASAIO J.* (1997), 4, 854-857.
- [60] Mertz P. M., Davis S. C., Oliviera M. F., Eaglstein W. H.: Effect of elasto-gel on *Pseudomonas aeruginosa* proliferation in burn wounds (1995).
- [61] Laing P.: Diabetic foot ulcers. *The American Journal of Surgery* (1994), 167, 31-36.
- [62] Hoekstra H.: Elastogel and treatment of skin disorders (1996), proceedings Fourth European-African Elasto-Gel distributor's meeting, Enkoplngen Lindinho, Seden, not published rapport.
- [63] Jonkman M. F., Bruin P., Nieuvenhuia E. A., Klasen P., Pennings H. J.: Molenaar A. J., A colt-inducing wound covering with high vapor permeability; enhancing effects on epidermal wound healing in partial-thickness wounds in guineas pigs. *Surgery* (1988), 104, 537-545.
- [64] Wu X. S., Hoffman A. S.: Synthesis and characterization of thermally reversible macroporus poly(N-isopropylacryloamide) hydrogels. *J. Polym. Sci. A* (1992), 30, 2121-2129.

- [65] Bures P., Huang Y., Oral E., Peppas N. A.: Surface modifications and molecular imprinting of polymers in medical pharmaceutical applications. *J. Control. Release* (2001), 72, 25-33.
- [66] Gayet J. C., Fortier G.: High water content BSA-PEG hydrogel for controlled release device: evaluation of the drug release properties. *J. Control. Release* (1996), 38, 177-184.
- [67] Obaidat A., Park K.: Characterization of protein release through glucose-sensitive hydrogels membranes. *Biomaterials* (1997), 18, 801-806.
- [68] Yoshii F., Zhanshan Y., Isobe K., Shinozaki K., Makuuchi K.: Electron beam crosslinked PEO and PEO/PVA hydrogels for wound dressing. *Radiat. Phys. Chem.* (1999), 55, 133-138.
- [69] Wang Y-Y., Hong C-T., Chiu W-T., Fang J-Y.: In vitro and in vivo evaluations of topically applied capsaicin and nonivamide form hydrogels. *Int. J. Pharm.* (2001), 224, 89-104.
- [70] Fonseca M. J., Cabanes A., Alsina M. A., Reig F.: Design of a new formulation for sustained release of gentamicin: a Carbopol hydrogel. *Int. J. Pharm* (1996), 133, 265-268.
- [71] Fang J. Y., Hwang T. L., Leu Y. L.: Effect of enhancers and retarders on percutaneous absorption of flurbiprofen from hydrogels. *Int. J. Pharm.* (2003), 250, 313-325.
- [72] An Y., Hubbell J. A.: Intraarterial protein delivery via intimately-adherent bilayer hydrogels. *J. Control. Release* (2000), 64, 205-215.
- [73] Jia-You F., Tsong-Long H., Yann-Lii L.: Effect of enhancers and retarders on percutaneous absorption of flurbiprofen from hydrogels. *Int. J. Pharm.* (2003), 250, 313-325.
- [74] Sikora A., Leszczyńska-Bakal H.: Hydrożele - nowoczesne postaci leków oftalmicznych. *Farm. Pol.* (2002), 5, 214-218.
- [75] Colthurst M. J., Williams R. L., Hiscott P. S., Grierson I.: Biomaterials used in the posterior segment of the eye. *Biomaterials* (2000), 21, 649-665.
- [76] Willoughby C. E., Batterbury M., Kaye S. B.: Collagen Corneal Shields. *Survey of ophthalmology* (2002), 2, 174-182.
- [77] Sechoy O., Tissie G., Sebastian C., Maurin F., Driot J., Trinquand C.: A new long ophthalmic formulation of Carteol containing alginate acid. *Int. J. Pharm.* (2000), 207, 109-116.

- [78] Cohen S., Lobel E., Trevgoda A., Peled T.: A novel in situ-forming ophthalmic drug delivery system from alginates undergoing gelation in the eye. *J. Control. Release* (1997), 44, 201-298.
- [79] Chetoni P., Colo G. D., Grandi M., Morelli M., Saettone M. F., Darougar S.: Silicone rubber/hydrogel composite ophthalmic inserts: preparation and preliminary in vitro/in vivo evaluation. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (1998), 46, 125-132.
- [80] Kim S. H., Won C.-Y., Chu C. C.: Synthesis and characterization of dextran-maleic acid based hydrogel. *J. Biomed. Mater. Res.* (1999), 46, 160-170.
- [81] Junginger H. E.: Mucoadhesive hydrogels. *Pharm. Ind.* (1991), 53, 1056-1065.
- [82] Remunan-Lopez C., Portero A., Vila-Jato J. L., Alonso M. J.: Design and evaluation of chitosan/ethylcellulose mucoadhesive bilayered devices for buccal drug delivery. *J. Control. Release* (1998), 55, 143-152.
- [83] Lee P. I., Kim C. J.: Probing the mechanisms of drug release from hydrogels. *J. Control. Release* (1991), 16, 229-236.
- [84] Peppas N. A., Sahlin J. J.: Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive materials: a review. *Biomaterials* (1996), 17, 1553-1561.
- [85] Knuth K., Amiji M., Robinson J. R.: Hydrogel delivery systems for vaginal and oral applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* (1993), 11, 137-167.
- [86] Nagai T., Machida Y.: Buccal delivery systems using hydrogels. *Adv. Drug Deliv. Rev.* (1993), 11, 179-191.
- [87] Kitano M., Mitani Y., Takayama K., Nagai T.: Buccal absorption of golden hamster cheek in vitro and in vivo of 17 β -estradiol from hydrogels containing three types of absorption enhancers. *Int. J. Pharm.* (1998), 174, 19-28.
- [88] Peppas N. A., Mongia N. K.: Ultrapure poly(vinyl alcohol) hydrogels with mucoadhesive drug delivery characteristics. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (1997), 43, 51-58.
- [89] Sen M., Yakar A.: Controlled release of antifungal drug terbinafine hydrochloride from poly(N-vinyl 2-pyrrolidone/itaconic acid) hydrogels. *Int. J. Pharm.* (2001), 228, 33-41.
- [90] Blanco M. D., Bernardo M. V., Teijon C., Sastre R. L., Teijon J. M.: Transdermal application of bupivacaine-loaded poly(acrylamide(A)-co-monomethyl itaconate) hydrogels. *Int. J. Pharm.* (2003), 255, 99-107.

- [91] Aikawa K., Mitsutake N., Uda H., Tanaka S., Shimamura H., Aramaki Y., Tsuchiya S.: Drug release from pH-response polyvinylacetal diethylaminoacetate hydrogel, and application to nasal delivery. *Int. J. Pharm.* (1998), 168, 181-188.
- [92] Ende M. T., Peppas N. A.: Transport of ionizable drugs and proteins in crosslinked poly(acrylic acid) and poly(acrylic acid-co-2-hydroxyethylmethacrylate) hydrogels. II. Diffusion and release studies. *J. Control. Release* (1997), 4, 47-56.
- [93] Andreopoulos F. M., Beckman E. J., Russell A. J.: Light-introduced tailoring of PEG-hydrogel properties. *Biomaterials* (1998), 19, 1343-1352.
- [94] Gayet J.-C., Fortier G.: High water content BSA-PEG hydrogel for controlled release device: evaluation of the drug release properties. *J. Control. Release* (1996), 38, 177-184.
- [95] Cho C.-S., Han S.-Y., Ha J.-H., Kim S.-H., Lim D.-Y.: Clonazepam release from bioerodible hydrogels based on semi-interpenetrating polymer networks composed of poly(ϵ -caprolactone) and poly(ethylene glycol) macromer. *Int. J. Pharm.* (1999), 181, 235-242.
- [96] Franssen O., Vandervennet L., Roders P., Hennink W. E.: Degradable dextran hydrogels: controlled release of model protein from cylinders and microspheres. *J. Control. Release* (1999), 60, 211-221.
- [97] Cadee J. A., Groot de C. J., Jiskoot W., Otter den W., Hennink W. E.: Release of recombinant human interleukin-2 from dextran-based hydrogels. *J. Control. Release* (2002), 78, 1-13.
- [98] Teijon J. M., Trigo R. M., Garcia O., Blanco M. D.: Cytarabine trapping in poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels: drug delivery studies. *Biomaterials* (1997), 18, 383-388.
- [99] Beyssac E., Bregni C., Aiache J.-M., Gerula S., Smolko E.: Hydrogel implants for methotrexate obtained by ionizing radiation. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* (1996), 22, 439-444.
- [100] Blanco M. D., Garcia O., Olmo R., Teijon J. M., Katime I.: 5-Fluorouracil release from copolymeric hydrogels of itaconic acid monoester. I. Acrylamide-co-monomethyl itaconate. *Biomaterials* (1996), 17, 1061-1067.
- [101] Bos G. W., Verrijck R., Hennink W. E., Crommelin D. J. A.: Controlled Release of Pharmaceutical Proteins from Hydrogel. *Pharmaceutical Technology Europe* (2002), 13, 64-74.

- [102] Jeong B., Choi Y. K., Bae Y. H., Zentner G.: New biodegradable polymers for injectable drug delivery systems. *J. Control. Release* (1999), 62, 109-114.
- [103] Hoffman A. S.: Applications of thermally reversible polymers and hydrogels in therapeutics and diagnostics. *J. Control. Release* (1987), 6, 297-305.
- [104] Keys K. B., Andreopoulos F. M., Peppas N. A.: Poly(ethylene glycol) star polymer hydrogels. *Macromolecules* (1998), 31, 8149-8156.
- [105] Kissel T., Li Y., Unger F.: ABA-triblock copolymers from biodegradable polyester A-blocks and hydrophilic poly(ethylene oxide) B-blocks candidate for in situ forming hydrogel delivery systems for proteins. *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2002), 54, 99-134.
- [106] Gupta P., Vermani K., Garg S.: Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *DDT* (2002), 10, 569-578.

Adres autorów:

Katedra Farmacji Stosowanej
Zakład Farmacji Aptecznej
Akademii Medycznej we Wrocławiu
ul. Szewska 38, 50-139 Wrocław
tel. (071) 7840 324

Tabela 4. Przykłady dostępnych hydrożeli i systemów otrzymanych na bazie hydrożelu [105]

Table 4. Hydrogel-based products on the market [105]

Produkt/ Product	Producent/ Manufactured by	Skład/ Hydrogel composition	Wskazania/ Indication	Uwagi/ Remarks
SQZ Gel™	Macromed (Sandy, UT, USA)	Chitozan i glikol polietylenowy/ Chitosan and polyethylene glycol	- leczenie nadciśnienia tętniczego/ hypertension	- pH - wrażliwy doustny system o kontrolowanym uwalnianiu - umożliwia podanie 1 tabletki dziennie chlorowodoru diltiazemu/ pH-sensitive, once-a- day tablet of diltiazem hydrochloride
Hycore-V™ i Hycore-R™	Ceres Drug Delivery (Irvine, UK)	-	- infekcje odbytnicy i pochwy/ vaginal and rectal infections	- zlokalizowane uwalnianie metronidazolu/ localized delivery of metronidazole
Cervidil®	Controlled Therapeutics, UK: Forest	Polioksyetylen i Uretan/ Poly(ethylene)oxide and	- inicjuje i podtrzymuje dojrzewanie szyjki macicy/ initiation and/or continuation of	- system zawiera 10 mg PGE ₂ (dienoproston) i powoduje uwolnienie <i>in vivo</i> około 0,3

	Pharmaceuticals (St Louis, MO, USA)	urethane	cervical ripening at or near term	mg/h/ product contains 10 mg dienoprostone (PGE ₂) and exhibits in vivo release rate of 0,3 mg/h
Moraxen	Ceres Pharmaceuticals, Schwartz Pharma (Monheim Germany), Amarin Corporation (Londyn, UK), Eire i Bioglan Pharma (Hitchin, UK)	-	- końcowe stadium choroby nowotworowej/ end-stage cancer pain	- przedłużone uwalnianie siarczanu morfiny w postaci jednorazowego podania doodbytniczego/ once-daily rectal slow-release product of morphine sulfate
Smart Hydrogel™	MedLogic Global (Plymouth, UK)	Kwas poliakrylowy i glikol poli(oksypopyleno-co-oksytetylenowy)/ poly(acrylic acid) and poly(oxypropylene-co-oxyethylene)glycol	- system z możliwością aplikacji w postaci implantu, w postaci donosowej, oftalmicznej, waginalnej, transdermalnej, w postaci iniekcji oraz w postaci systemów stosowanych na błony śluzowe i nieaerozolowych systemów	- mukoadhezyjna płynna kompozycja przechodząca w temperaturze ciała w żel - stosowana w systemach uwalniania wrażliwych na temperaturę/ mucoadhesive liquid composition that undergoes sol-gel

				wziewnych/ used for development of ophtalmic, buccal, nasal, vaginal, injectable transdermal, and non-aerosol pulmonary drug delivery systems	transformation at body temperature, can be tailored for stimulti-responsive drug delivery
Aquamere™	Hydrometr (Somerville, NJ, USA)		Kopolimer PVP i PVP szczepionego z uretanem/ Interpolymers of PVP and PVP-grafted copolymers with urethane	- system stosowany w podaniu miejscowym i doustnym/ skincare, topical and oral drug delivery	-
Aquatrix™ II	Hydromer		Chitozan – PVP/ Chitosan-PVP	- żel adhezyjny stosowany na skórę, opatrunek na rany i poparzenia, implant, matryca do uwalniania substancji/ skin adhesive gels, wound and burn dressings, implants and drug delivery matrices	-
Prazosin Implant	Hydro Sciences	Med (New	-	- w leczeniu nadciśnienia i wczesnego stadium hiperplazji	- podskórny implant hydrożelowy zawierający

	Jersey, USA)		prostaty/ in the treatment of benign prostatic hyperplasia	prazosynę/ subcutaneous hydrogel implant for a long term release of prazosin
Hypan®	Hymedix International (Dayton, NJ, USA)	Pochodna hydrofilowa akrylanów z unikalną multiblokową strukturą/ Hydrophilic acrylate derivatives with a unique multiblok structure	- lekkie kontaktowe podłoże, żel i opatrunek na rany/ used in the manufacture of soft contact lenses, and moisturizing wound gels nad dressings	-
Regenecare®	MPM Medical	Kolagen, aloes, witamina E, lidokaina/ Collagen, aloe vera, vitamin E, lidocaine	- hydrożel stosowany miejscowo/ hydrogel used as contact lenses	- stosowany na rany/ used as wound dressing
ABI™	-	-	- leczenie stanów zapalnych jamy ustnej/ treatment of the inflammatory oral mucosa	- insert hydrożelowy zawierający antybiotyk i substancję o działaniu przeciwgrzybiczym - zwiększa efektywność terapii i komfort pacjenta dzięki przedłużonemu działaniu substancji leczniczej do kilku

					godzin/ antimicrobial buccal insert delivers a combination of antifungal and antibiotic medications into the mouth over a period of several hours
Pilobuc™	-		-	- leczenie kserostomii i zespołu Sjögrena / treatment of xerostomia and Sjögren's syndrome	- insert zawierający pilokarpinę stosowany na błony śluzowe jamy ustnej, zapewniający przedłużone uwalnianie substancji w suchości śluzówki jamy ustnej/ buccal delivery insert releases pilocarpine into the mouth over a period of several hours
Naltrexone Implant	Hydro Sciences Jersey, USA)	Med (New	-	- w leczeniu zespołu odstawienia narkotyków i alkoholu/ in the treatment of addiction disorders	- podskórny hydrożelowy implant uwalniający naltrekson w ciągu 3-6 miesięcy/ subcutaneous hydrogel implant for the long term release of naltrexone
Pylomeg®	-			Kopolimer monomeru	- w leczeniu zespołu
					- bioadhezyjny hydrożel

			HEMA i makromeru politetrametyloglikolu w stosunku 80:20/ HEMA copolymerized with polytetramethylene glycol in relation 80:20	odstawienia narkotyków i alkoholu/ in the treatment of addiction disorders	uwalniający w sposób kontrolowany buprenorfinę/ bioadhesive buccal hydrogel for controlled release delivery of buprenorphine
Desmopressin Implant	Hydro Sciences Jersey, USA)	Med (New	-	- w leczeniu cukrzycy/ in the treatment of Diabetes Insipidus	- implant hydrożelowy dla przedłużonego uwalniania białka - desmopresyny (syntetycznej pochodnej wazopresyny) - uwalnianie przedłużone do 6 miesięcy/ subcutaneus hydrogel implant for the long term release of desmopressin
Histrelin Implant	Hydro Sciences Jersey, USA)	Med (New	-	- w leczeniu zaawansowanego raka prostaty/ in the treatment of advanced prostate cancer	- implant hydrożelowy uwalniający histrelinę (syntetyczną pochodną hormonów uwalniających gonadotropiny) w ciągu 12 miesięcy/ 12 month hydrogel implant delivering histrelin

Octreotide Implant	Hydro Sciences Jersey, USA)	Med (New	-	- w leczeniu akromegalii/ in the treatment of Acromegaly	- implant nieulegający erozji, uwalniający oktreotyd (białko będące inhibitorem somatotropiny, glukagonu i insuliny) przez 6 miesięcy/ implantable hydrogel nonerodable implant for the release of octreotide
-------------------------------	-----------------------------------	-------------	---	---	--

Tabela 1. Inne przykłady opatrunków hydrożelowych

Table 1. Different examples of hydrogel dressings

<i>Nazwa opatrunku hydrożelowego/ Name of hydrogel dressing</i>	<i>Charakterystyka opatrunku/ Profile of dressing</i>
Vigilon [®] (Bard)	<ul style="list-style-type: none">- opatrunek zawiera 96% wody i 4% nierozpuszczalnego poprzecznie usieciowanego tlenku polietylenu/ dressing contains 96% waters and 4% indissoluble cross-linked of polyethylene oxide- sterylny i niesterylny opatrunek hydrożelowy, wysoce absorpcyjny i nieadhezyjny/ sterile and unsterile hydrogel dressing, extremely absorptive and non adhesive- ochładza się i zmniejsza ból z naturalnym znieczulającym

	<p>skutkiem/ it cools and pain reduces with natural anaesthetic result</p> <p>- nieprzylegający arkusz opatrunku hydrożelowego może być użyty na wszelkich częściach ciała i ranach różnej grubości/ to possibly the adjacent sheet of hydrogel dressing used on every units of substance and the wounds of different thickness</p>
<p>ClearSite[®] (ConMed)</p>	<p>- dostarcza wilgotnego środowiska, które amortyzuje i ochładza się w miejscu rany/ it delivers moist medium, which absorbs shocks and cools in place of wound</p> <p>- jego wyjątkowa absorpcja pozwala na 7 dniowy czas działania bez potrzeby zmiany opatrunku/ his exceptional absorption permits on prolongation till 7 days without need of change of dressing the operates the time</p> <p>- szczytowa część opatrunku jest przepuszczalna dla wody/ the upper unit of dressing is penetrable for water</p>
<p>Curasol[™][®]</p>	<p>- opatrunek stanowi połączenie przezroczystego, lepkiego polimeru hydrożelowego i środka zwilżającego/ the dressing the state the connection of transparent, sticky hydrogel polymers and humectant</p>
<p>Normgel[®] (Molnlycke Health Care)</p>	<p>- stosowany jest do leczenia ran poparzeniowych II, III i IV stopnia, wrzodów skórnych i otarć/ used is to treatment of burn wounds II, III and IV stages, skin ulcers and attritions</p> <p>- opatrunek ma formę izotonicznego, słonego żelu pozbawionego gliceryny/ the dressing has the mould of isotonic, salty gel devoid the glycerines</p> <p>- ochrania "czerwień" ziarnującą rany i utrzymuje jej wilgotne środowisko/ it protects "redden" graining wounds and moist medium provides for her</p>
<p>GelPad[™][®] (MPM Medical)</p>	<p>- opatrunek nasycony, sterylny, przyspiesza granulację i pokrywanie się rany nabłonkiem przez utrzymywanie wilgotnego środowiska/ replete, sterile, dressing accelerates granulation and agreeing wound epithelium by support moist</p>

	<p>medium</p> <p>- powoduje autolityczne usunięcie martwych tkanek poprzez nawadnianie rany/ debridement across irrigation wound causes autolytic</p> <p>- zawiera aloes i glicerynę/ contains aloe and glycerine</p>
--	---

Tabela. 2. Zalety stosowania preparatów hydrożelowych do oczu [74]

Table 2. Advantage of ophthalmic application of hydrogel preparations[74]

<i>Korzyści z punktu widzenia lekarza/ Advantage with point of view doctor</i>	<i>Korzyści dla pacjenta/Advantage for patient</i>
Podwyższony czas kontaktu ze spojówką/ Increase of ocular residence time	Dobra tolerancja/ Good tolerance
Podwyższona biodostępność/ bioavailability	Łatwość aplikacji/ Easiness of application
Redukcja systemowych działań niepożądanych/ Limitation of the systemic undesired effects	Możliwość stosowania większych przedziałów czasowych w podawaniu leku/ Possibility of usage of larger temporary lockers in administration the drug
Przedłużony czas działania/ Prolongation	Brak zakłóceń widzenia oraz sklejanie

time of drug delivery	się powiek/ Lack of disturbances of sight as well as glutination the palpebras
Kontrolowane uwalnianie środka leczniczego/ Controlled release of the substance	Obniżenie działania drażniącego zarówno substancji czynnej jak i substancji pomocniczych/ Decrease irritating effect the both in the active substance how and the auxiliary substances
Dobra adhezja/ Good adhesion	-

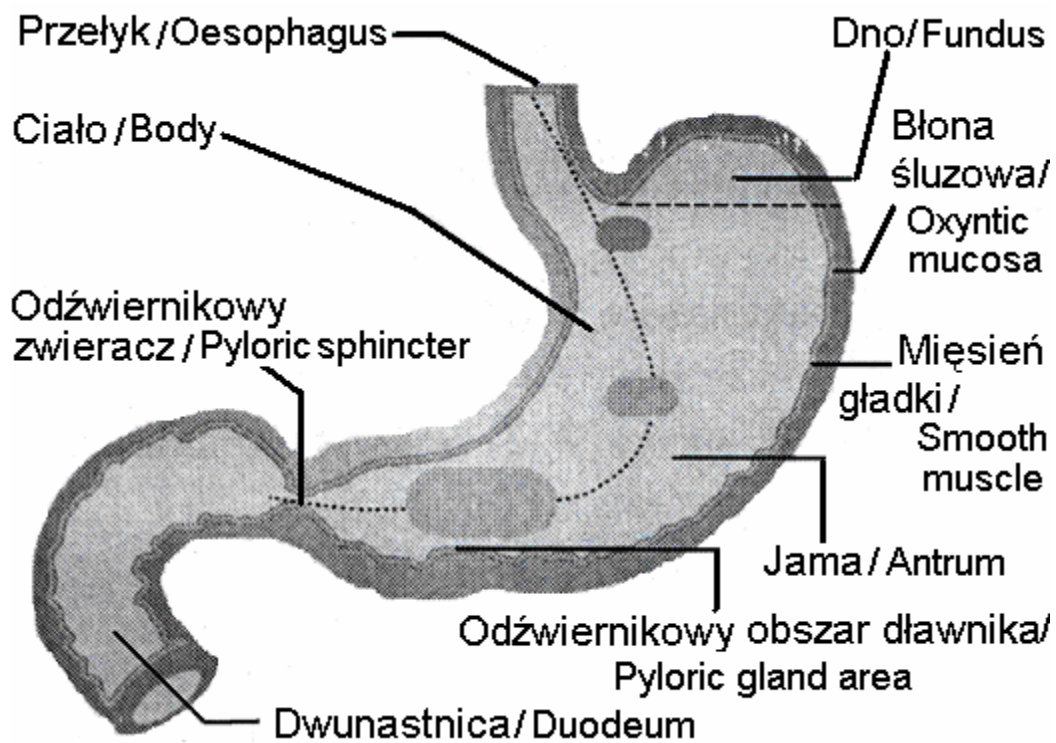
Tabela 3. Wymagania stawiane hydrożelom preparowanym z zamierzeniem parenteralnej ich aplikacji z substancjami białkowymi [101]

Table 3. Desired characteristics for hydrogels to be used for parenteral protein delivery [101]

Biodegradowalne z nietoksycznymi produktami degradacji/ Biodegradable with safe degradation products
Biozgodne/ Biocompatibile :
• niska cytotoksyczność/ low cytotoxicity
• nie uczulające/ non sensitisation
• nie genotoksyczne/ no genotoxicity
• nie karcynogenne/ no carcinogenicity
• pozbawione pirogenów/ no pyrogenicity
• nie immunogenne/ no immunogenicity
• wolne od BSE/ BSE free

Wysoka zdolność „załadowania” białek/ high protein loading with ensured protein integrity

Stabilne przechowywanie (dwa lata)/ stable on storage (two years)



Ryc. Ilustracja obrazująca zachowanie się superporowatych hydrożeli w przewodzie pokarmowym

Fig. Illustration of the transit of the superporus hydrogel in the gastrointestinal tract