

Hydrożele: właściwości i zastosowanie w technologii postaci leku. I. Charakterystyka hydrożeli

JANUSZ PLUTA, BOŻENA KAROLEWICZ

Zakład Farmacji Aptecznej Akademia Medyczna we Wrocławiu

Streszczenie

Poniższe opracowanie jest przeglądem literatury dotyczącej wykorzystania hydrożeli w technologii nowoczesnych postaci leku. Praca zawiera opis właściwości fizykochemicznych hydrożeli tj. pęcznienie, struktura wody, temperatura przejścia zol-żel, taktyczność, z których wynika ich zastosowanie jako nośnika substancji leczniczej. Opisano również rodzaje polimerów najczęściej stosowane do otrzymywania hydrożeli wrażliwych na czynniki wewnętrzne tj. fizjologiczna temperatura, pH, obecność jonów w płynach organizmu, czy poziom glukozy we krwi oraz na zewnętrzne czynniki tj. pole elektryczne, światło.

Słowa kluczowe: polimery wrażliwe na czynniki, właściwości hydrożeli, hydrożele wrażliwe na czynniki, aplikacja hydrożelowych systemów uwalniania leku

Hydrogels: properties and application in the technology of drug form. I. The characteristic hydrogels

Summary

The following presentation is a review of literature related to application of hydrogels in the technology of modern drug form. The review contains the description of physical-chemical properties of hydrogels, such as swelling, water structure, sol-gel temperature transitions, tacticity. Each characteristic is followed by the description of its application as a therapeutical substance carrier. In this review described also

examples of polymers used to produce stimuli-sensitive hydrogels in response to physiological temperature, pH, presence of ions in organism fluid, or blood glucose level and external response such as electric current, light.

Key words: stimuli-sensitive polymers, properties of hydrogels, stimuli-sensitive hydrogels, application of hydrogels in drug delivery

1. WŁAŚCIWOŚCI I KLASYFIKACJA HYDROŻELI

Pojawienie się hydrożeli datowane jest na rok 1960, kiedy Wichterle i Lim po raz pierwszy zaproponowali użycie sieci hydrofilowych z 2-hydroksyetylometakrylanu (PHEMA) do otrzymania soczewek kontaktowych. Od tego czasu wzrosło zainteresowanie hydrożelami i ich wykorzystanie w biomedycznych i farmaceutycznych aplikacjach [1].

W porównaniu do innych syntetycznych biomateriałów, hydrożele dzięki relatywnie wysokiej zawartości wody, miękkości i plastyczności posiadają zbliżone do żywej tkanki właściwości fizyczne. Niskie napięcie międzyfazowe sprawia, iż wykazują one minimalną tendencję do adsorpcji protein z płynów ciała. Dodatkowo zdolność cząstek substancji do dyfuzji wewnątrz i z hydrożelu umożliwia ich zastosowanie w formie suchej lub spęczniałej do otrzymania systemów dostarczania leku podawanych doustnie, donosowo, doodbytniczo, dopochwowo, aplikowanych do oczu i parenteralnie [1- 6].

W naukach o polimerach synonimowo używa się terminów żel i hydrożel nie uwzględniając różnic we właściwościach fizycznych tych układów, a jedynie ich chemiczne podobieństwo. Żele polimerowe są półstałymi systemami o niskim stopniu usieciowania, łączącymi małe ilości cząstek stałych, rozpuszczonych lub zawieszonych w relatywnie dużej ilości płynów. Czasami hydrożele dzięki przedrostkowi „hydro” utożsamiane są z żelami wodnymi, jednak właściwie tym terminem powinno się określać pęczniejący w wodzie lub płynach biologicznych, usieciowany przestrzennie i złożony z hydrofilowych polimerów naturalnych i

syntetycznych materiałów, wykazujący zdolność do absorpcji dużej ilości wody przy zachowaniu trójwymiarowej struktury. W tabeli podano przykłady polimerów, z których otrzymywane są hydrożele i hydrożelowe systemy uwalniania leku.

Woda w hydrożelu stanowi medium transportowe dla dyfuzji substancji, a stopień usieciowania matrycy polimerowej wpływa na właściwości ich transportu przez materiał [1, 7 - 9, 12]. Zmieniając masę cząsteczkową polimeru pomiędzy wiązaniami poprzecznymi w sieci hydrożelu można otrzymać materiał będący rodzajem selektywnego sita molekularnego, stanowiącego barierę dla dużych cząsteczek np. immunoglobulin, a umożliwiającego dyfuzję mniejszych cząsteczek tj. glukoza czy insulina [10].

Łańcuchy polimerowe tworzące sieć hydrożelu mogą być połączone wiązaniami chemicznymi lub ich struktura może być utrzymywana przy pomocy połączeń molekularnych, dodatkowych sił jonowych, wiązań wodorowych czy interakcji hydrofobowych. W pierwszym przypadku hydrożele, zależnie od rozmiaru interakcji polimer - woda i gęstości połączeń między łańcuchami polimeru, osiągają równowagę stanu pęcznienia i nazywane są żelami stałymi lub chemicznymi. W drugim opisanym przypadku hydrożele nazywane są odpowiednio żelami odwracalnymi lub fizycznymi [11]. Hydrożele fizyczne i chemiczne mogą przyjmować wiele różnych makromolekularnych struktur tworzonych z usieciowanych, czy splecionych liniowych homopolimerów, liniowych kopolimerów, blokowych i szczepionych kopolimerów. Sieć może być stabilizowana w wyniku reakcji polijonu i wielowartościowych jonów, dwóch polijonów, w wyniku otrzymania kompleksów zawierających wiązania wodorowe i innych [11, 13 -15].

Inna klasyfikacja hydrożeli obejmuje ich podział na dwie kategorie, tzw. konwencjonalne hydrożele, złożone z luźno połączonych hydrofilowych, najczęściej niejonowych polimerów o znacznym stopniu pęcznienia w wodzie bez rozpuszczania oraz hydrożele wrażliwe na różne czynniki, wykazujące odpowiedź na małe zmiany pH, temperatury, pola elektrycznego, światła czy wybrane substancje [16] (tabela).

Hydrożele są układami często niehomogenicznymi, zawierającymi regiony o małym spęcznieniu w wodzie i dużej gęstości połączeń, zwane „klastrami”. Zależnie od składu rozpuszczalnika i jego stężenia, podczas formowania żelu może nastąpić faza separacji, formowania wypełnionych wodą makropor i pustych przestrzeni. Przyczyną defektów sieci są najczęściej wolno zakończone łańcuchy polimeru, które

nie powodują wzrostu elastyczności sieci, prowadzą natomiast do powstania zapętlonych łańcuchów i dużej gęstości klastrów [1].

Tabela 1. Rodzaje polimerów, z których otrzymuje się hydrożele i hydrożelowe systemy uwalniania substancji

Table 1. Examples of polymers used to produce hydrogels and hydrogels drug delivery systems

Rodzaj polimeru/ Type of polymer	
Naturalne polimery i ich pochodne/ Natural polymers and their derivatives	<i>anionowe polimery: kwas alginowy, pektyna, kwas hialuronowy, karragen, siarczan dekstranu, siarczan chondroityny/ anionic polymers: alginic acid, pectin, hyaluronic acid, carrageenan, dextran sulfate, chondroitin sulfate</i>
	<i>kationowe polimery: chitozan, polilizyna/ cationic polymers: chitosan, polylysine</i>
	<i>amfifilowe polimery: kolagen, żelatyna, karboksymetylowana chityna, fibryna, skrobia/ amphiphatic polymers: collagen, gelatin, carboxymethyl chitin, fibrin</i>
	<i>Obojętne polimery: dekstran, agaroz, pullulan/ neutral polymer: dextran, agarose, pullulan</i>

Syntetyczne polimery/ Synthetic polymers	PEG-PLA-PEG, PEG-PLGA-PEG, PEG-PCL-PEG, PLA-PEG-PLA, PHB, P(PF-co-EG) _± z końcowymi grupami akrylowymi, P(PEG/PBO tetratałan), polialkohol winylowy, polifosfazen, N-winylopirolidon, PEG-PBT, PL(G)A/PEO/PL(G)A, PVA-g-PLGA, PEO-b-PPO, PL(G)A/PEO/PL(G)A, MA-oligolaktyde-PEO-oligolaktyde-MA/ PEG-PLA-PEG, PEG-PLGA-PEG, PEG-PCL-PEG, PLA-PEG-PLA, PHB, P(PF-co-EG) _± acrylate eng groups, P(PEG/PBO terephthalate), PVA, PEG-PBT, PL(G)A/PEO/PL(G)A, PVA-g-PLGA, PEO-b-PPO, PL(G)A/PEO/PL(G)A,
Kombinacja naturalnych i syntetycznych polimerów/ Combinations of natural and synthetic polymers	P(PEG-co-peptyd), alginian-g-(PEO-PPO-PEO), P(PLGA-co-seryna), kolagen-akrylan, alginian-akrylan, P(HPMA-g-peptyd), HA-g-NIPAAm/ P(PEG-co-peptides), alginate-g-(PEO-PPO-PEO), P(PLGA-co-serine), collagen-acrylate, alginate-acrylate, P(HPMA-g-peptide), HA-g-NIPAAm
Polimery wrażliwe/ Stimuli-sensitive polymers	metakrylany, PEO-PPO-PAA kopolimer, PEO-PPO-PEO, poli(N-izopropylakrylamid), PLGA-PEO-PLGA/ metacrylate, PEO-PPO-PAA kopolimer, PEO-PPO-PEO, poly(N-isopropylacrylamide), PLGA-PEO-PLGA
Inne polimery/ Other polymer	PVAc/PVA, PAAm, PEG _± CDs

Skróty użyte w tabeli: CD-cyklodekstryny/ cyclodextrins, EG-glikol etylenowy/ ethylene glycol, HA-kwas hialuronowy/ hyaluronic acid, HPMA-hydroksypropylometakrylan/ hydroxypropyl methacrylate, MA- metakrylan/ methacrylate, NIPAAm-N-izopropylakrylamid/ NIPAAm-N-(isopropyl acrylamide), PAAm-poliakrylamidy/ poly(acrylamide), PBO-politlenek butylenowy/ poly(buthylene oxide), PBT-poli(butylene tereftalan)/ poly(buthylene terephthalate), PCL-polikaprolakton/ polycaprolactone, PHB- polihydroksybutyran/ polyhydroxybuthyrene, PEG-glikol polioksyetylenowy/ polyethylene glycol, PEO- politlenek

etylenu/poly(ethylene oxide), PF-fumuran propylenowy/ propylene fumarate, PLA-kwas polimlekowy/ poly(lactic acid), PLGA - kopolimer kwasu DL - polimlekowego i kwasu glikolowego/ poly(glycolic acid-co-lactic acid), PPO-politlenek propylenu/poly(propylene oxide), PVA-polialkohol winylowy/ polyvinyl alcohol, PVAc-octan poliwinylowy/ polyvinyl acetate.

Decydujące dla właściwości hydrożeli jako nośników leku są ich parametry fizyczne tj. taktyczność, temperatura zeszklenia, pęcznienie i struktura wody w układzie. Taktyczność jest parametrem mówiącym o rozmieszczeniu monomerowych jednostek wzdłuż łańcucha polimeru. Na rycinie 1. przedstawiono trzy możliwości podstawienia monomerów w polimerze, tzw. konfigurację izotaktyczną, syndiotaktyczną i heterotaktyczną [11, 12] (ryc. 1).

Drugim, charakteryzującym hydrożele parametrem jest temperatura zeszklenia, czyli temperatura, przy której materiał staje się ciałem stałym w wyniku wzrostu lepkości roztworu polimeru. Przemiana polimeru w stan szklisty może mieć znaczenie dla właściwości tworzonych przez niego hydrożelowych systemów uwalniania leku. Izotaktyczne polimery ze względu na bardziej regularną strukturę posiadają niższą temperaturę zeszklenia w porównaniu do heterotaktycznych odmian polimeru [11].

Na rozpuszczalność substancji w hydrożelu i jej uwalnianie po aplikacji wpływa struktura wody w układzie. Jako pierwsze uwodnieniu ulegają najbardziej polarne grupy hydrofilowe polimeru. Ten rodzaj wody jest zwany „podstawowym połączeniem wody”. Po hydratacji grup hydrofilowych w dalszym etapie łańcuchy polimeru zaczynają się rozwijać i eksponują grupy hydrofobowe na działanie wodnych molekuł. W ten sposób dochodzi do związania kolejnej ilości wody zwanej „drugorzędnym połączeniem wody” [11, 17]. Często poza wymienionymi rodzajami wody hydrożel może zawierać dodatkowo tzw. „wolną wodę”, wypełniającą jego większe pory i przestrzenie [1].

O stopniu pęcznienia hydrożeli decyduje stopień usieciowania. Stopień ten definiuje się jako stosunek moli czynnika sieciującego do moli powtarzających się jednostek polimeru. Wraz ze wzrostem ilości czynnika sieciującego inkorporowanego w hydrożelu wzrasta jego stopień usieciowania. Wysoko usieciowane układy mają bardziej zwartą strukturę, co wiąże się z mniejszą ruchliwością łańcuchów polimerowych i w konsekwencji z obniżeniem stopnia ich pęcznienia [1] (ryc. 2).

2. MECHANIZM TWORZENIA HYDROŻELI

Struktura hydrożelu zależy od metody i warunków jego otrzymywania. W układach jednorodnych proces sieciowania przebiega szybko i najczęściej tworzą się żele homogenne. W roztworach polimerów, w których między makrocząsteczkami tworzą się wiązania poprzeczne, przebieg procesu może być inny. Makrocząsteczki mogą się skupiać w agregaty złożone z dwóch lub większej liczby łańcuchów, które skłębają się wokół środka masy. Sprzyja to przyspieszeniu procesu sieciowania wewnątrz agregatu, powodując jednocześnie jego znaczne spowolnienie w najbliższym otoczeniu i w rezultacie prowadzi do powstawania mikrożeli. W tym przypadku makrocząsteczka o „nieograniczonej wielkości” ograniczona jest do podukładu, jakim jest mikrożel. Zarówno makrozele, jak i mikrozele są nierozpuszczalne [1, 11, 18, 19]. Metody otrzymywania hydrożeli można podzielić na fizyczne i chemiczne [18].

2.1. Chemicznie usieciowane hydrozele

2.1.1. Usieciowanie przez rodnikową polimeryzację

Chemicznie usieciowane hydrozele można uzyskać na drodze polimeryzacji rodnikowej monomerów o małych ciężarach cząsteczkowych w obecności czynników usieciowania. Metodą tą sporządza się systemy hydrożelowe z poli(hydroksyetylometakrylanu). Syntetyzuje się je poprzez polimeryzację hydroksyetylometakrylanu w obecności odpowiednich czynników usieciowania tj. dimetakrylan glikolu etylenowego. Używając podobnych procedur można otrzymać ogromną ilość innych, pokrewnych systemów hydrożelowych i materiałów czułych na bodźce.

Dodatek kwasu metakrylowego pozwala na otrzymanie hydrożeli wrażliwych na pH. Wprowadzenie N-izopropylakryloamidu umożliwia z kolei uzyskanie żeli termowrażliwych [20].

2.1.2. Usieciowanie przez chemiczną reakcję komplementarnych grup

Polimery rozpuszczalne w wodzie zawierające hydroksylowe, karboksylowe i aminowe grupy funkcyjne mogą być wykorzystywane do formowania hydrożeli w wyniku reakcji grup komplementarnych. W tym przypadku kowalencyjne wiązania pomiędzy łańcuchami polimerów mogą powstawać w reakcji grupy aminowej i karboksylowej, w reakcji grupy izocyjanowej z grupą hydroksylową lub aminową, czy przez formowanie zasady Schiffa [20].

2.1.2.1. Usieciowanie w reakcji z aldehydami

Rozpuszczalne w wodzie polimery zawierające grupy hydroksylowe tj. alkohol poliwinylowy, mogą być usieciowane przy użyciu aldehydu glutarowego. Celem uzyskania odpowiedniego stopnia usieciowania należy stworzyć odpowiednie warunki przebiegu reakcji tj. niskie pH, wysoka temperatura, dodatek metanolu w celu ochłodzenia układu. Proces sieciowania polisacharydów zawierających grupy aminowe i białek tj. żelatyna i albumina przeprowadza się obecności aldehydu w łagodniejszych warunkach. Do usieciowania żelatyny zastosowano polialdehydy otrzymane przez częściowe utlenienie dekstranu. Żele otrzymane tą metodą znalazły zastosowanie głównie jako opatrunki [20 - 22].

2.1.2.2. Usieciowanie przez reakcję addycji

Z rozpuszczalnych w wodzie polimerów mogą być formowane hydrożele przy użyciu bifunkcyjnych lub wyższych czynników usieciowania. Czynniki te wchodzi w reakcję z grupami funkcyjnymi tych polimerów na drodze reakcji addycji. Przykładem opisanej reakcji jest usieciowanie polisacharydów z 1,6-heksametylenodicyjanianem, diwinylosiarczanem lub 1,6-dibromoheksanem.

Właściwości tak otrzymanych hydrożeli można modyfikować przez zastosowanie odpowiedniego stężenia rozpuszczonych polimerów lub czynników usieciowania [20].

2.1.2.3. Usieciowanie przez reakcję kondensacji

Reakcje kondensacji pomiędzy grupami hydroksylowymi, aminowymi i kwasem karboksylowym lub jego pochodnymi są często stosowane do syntezy polimerów, poliestrów czy poliamidów.

Mooney i inni opracowali metodę kowalencyjnego usieciowania polimeru w celu uzyskania lepszych właściwości mechanicznych hydrożelu zawierającego alginiany i PEG-diaminę przy użyciu EDC, czyli {N,N-(3-dimetyloaminopropyl)-N-etylokarbodiimidu}. Mechaniczne właściwości tych hydrożeli mogą być modyfikowane przez zmianę ilości PEG-diaminy w układzie i ciężaru cząsteczkowego PEG [20].

2.1.3. Usieciowanie przez naświetlanie

Do polimeryzacji związków nienasyconych używa się promieniowania o wysokiej energii, a w szczególności promieniowania gamma oraz wiązki elektronów [20, 21, 23].

Pod działaniem promieniowania na wodne roztwory polimerów formowane są rodniki na łańcuchu polimerowym przez homolityczne rozrywanie wiązań C-H. Dodatkowo w wyniku radiolizy cząsteczek wody tworzą się rodniki hydroksylowe, które mogą atakować łańcuchy polimerowe generując w rezultacie powstawanie makrorodników. Makrorodniki te przyczyniają się do formowania wiązań kowalencyjnych na łańcuchach i tworzenia ostatecznie usieciowanej struktury układu [8, 20, 23, 24].

Tą metodą uzyskuje się hydrożele z alkoholu poliwinylowego, glikolu polietylenowego, kwasu poliakrylowego oraz termoczułe hydrożele, otrzymywane przez napromieniowanie wodnych roztworów eteru poliwinylu-metylowego. Właściwości utworzonych żeli, a w szczególności ich pęcznienie i przepuszczalność zależą od stężenia polimeru i dawki promieniowania. Gęstość usieciowania zwiększa się proporcjonalnie do wzrostu stężenia polimeru i dawki promieniowania [8, 20, 25, 26].

2.1.4. Usieciowanie przy zastosowaniu enzymów

Sperinde i współpracownicy opracowali metodę syntetyzowania hydrożelu na bazie PEG przy użyciu enzymu. W metodzie tej tetrahydroksy-PEG połączono z grupą glutaminową w postaci PEG-Q_a. Sieć PEG była uformowana przez dodanie transglutaminazy do wodnego roztworu PEG-Q_a i poli(lizyno-co-fenylaminy). Transglutaminaza katalizowała reakcję pomiędzy grupą γ -karboksamidową PEG-Q_a i grupą ϵ -aminową lizyny. W rezultacie tego połączenia powstawało wiązanie amidowe pomiędzy polimerami. Wykazano również, iż właściwości hydrożelu można modyfikować przez zmianę ilości PEG-Q_a oraz kopolimeru lizyny.

Przy stosowaniu tej metody sieciowania na kinetykę procesu żelowania ma wpływ struktura makromeru, jego skład, stosunek reagentów oraz stężenie enzymu. Typowe czasy żelowania wahają się od 5 do 30 minut [20].

2.2. Fizycznie usieciowane hydrożele

2.2.1. Usieciowanie przez jonową interakcję

Polimerem, z którego otrzymano hydrożel na drodze interakcji jonowej jest alginian. Polisacharyd ten sieciowany jest w temperaturze pokojowej i w fizjologicznym pH w obecności jonów wapnia. Z tego powodu hydrożele alginianowe są często używane jako matryce do kapsułkowania żywych komórek i do uwalniania białek. Destabilizację żelu można przeprowadzić poprzez ekstrakcję jonów wapnia ze środowiska reakcji w wyniku chelatowania. Jony wapnia wykorzystano również z dobrym skutkiem do usieciowania syntetycznego poli-[di(karboksylofenoksy)fosfazenu] (PCPP). Hydrożelowe mikrocząsteczki tego polimeru uzyskano przez rozpylenie wodnego roztworu PCPP w wodnym roztworze chlorku wapnia [20].

Ciekawym przykładem usieciowania jonowego jest reakcja kationowego polimeru i związków anionowych. Hydrożel chitozanowy otrzymano przez usieciowanie polimeru solą sodową fosforanu glicerolu. Inni autorzy uzyskali jonowo usieciowany hydrożel chitozanowy w wyniku formowania kompleksów pomiędzy chitozaniem i polianionami tj. siarczan dekstranu czy kwas polifosforowy [20].

2.2.2. Usieciowanie przez krystalizację

2.2.2.1. Krystalizacja w systemie homoplimerowym

Hydrożelem otrzymanym przez krystalizację jest żel tworzony na bazie polialkoholu winylowego w wyniku cyklicznych procesów zamrażania i odmrażania. O jego właściwościach decyduje masa molekularna polimeru, jego koncentracja, temperatura oraz czas i ilość cykli zamrażania.

W wyniku spontanicznej krystalizacji w wodzie, w temperaturze pokojowej uzyskano również hydrożel opracowany na bazie niskocząsteczkowego dekstranu 6000. Właściwości tego żelu były determinowane przez stężenie polimeru w roztworze [20].

2.2.2.2. Usieciowanie przez formowanie stereokompleksów

Hennink i współpracownicy zaproponowali metodę tworzenia hydrożelu, w której reakcja usieciowania zachodziła pomiędzy oligomerami kwasu mlekowego o różnej chiralności. W metodzie tej rozpuszczone niezależnie w roztworze L – i D – oligomery kwasu mlekowego związane zostały przez końcowe grupy hydroksylowe do dekstranu i poddawane procesowi suszenia. Rozpuszczenie tak otrzymanych produktów w wodzie i mieszanie roztworu w temperaturze pokojowej prowadziło do formowania hydrożelu. Badania modułu sztywności uzyskanych układów hydrożelowych po ogrzaniu i schłodzeniu wskazały na termowrażliwy ich charakter oraz fizyczną naturę sieci [20, 27].

2.2.3. Usieciowanie przez tworzenie wiązań wodorowych

Kwas poliakrylowy i polimetakrylowy tworzą kompleksy z polietylenoglikolem. Kompleksy te posiadają wiązanie wodorowe pomiędzy tlenem polietylenoglikolu i grupą karboksylową kwasu polimetakrylowego. Powstają one tylko w obecności sprotonowanej grupy karboksylowej, co implikuje zależne od pH pęcznienie tak otrzymanych hydrożeli. Hydrożele uzyskane w wyniku tworzenia wiązań wodorowych stopniowo rozpuszczają się w czasie postępującej dysocjacji powstałych kompleksów.

Nagahara i współpracownicy wykorzystali reakcję tworzenia wiązań wodorowych do otrzymywania systemów hydrożelowych, w których usieciowanie

było stabilizowane przez hybrydyzację. W tym przypadku oligodezoksyrybonukleotydy były skojarzone z rozpuszczalnym w wodzie polimerem poli(N,N-dimetyloakrylamido-co-N-akryloksysuccynamidem). Żele były formowane w temperaturze pokojowej, ale dysocjowały w podwyższonej temperaturze [20].

2.2.4. Usieciowanie przez interakcję z białkami

2.4.4.1. Usieciowanie przez interakcję antygen-przeciwciało

Miyata i współpracownicy sporządzili hydrożel, w którym antygen był związany do chemicznie usieciowanego w obecności przeciwciał, jako dodatku sieciującego, poliakrylamidu. Hydrożel pęcznieje przy ekspozycji na wolny antygen, który zastępuje miejsce związanego z polimerem antygenem, co w rezultacie powoduje uwolnienie przeciwciał i spadek gęstości usieciowania. Stopień pęcznienia wzrasta wraz ze wzrostem koncentracji wolnego antygenem, ale nie całkowicie pozwala na uwolnienie przeciwciał z hydrożelu.

Inny hydrożel był preparowany przez immobilizowanie antygenem i przeciwciał w formie tzw. *interpenetrating polymer network*, czyli wzajemnie przenikającej się sieci polimerowej. Pęcznienie i depęcznienie hydrożelu było obserwowane przez zmienną ekspozycję hydrożelu na zawierający i wolny od antygenem roztwór [20].

2.4.4.2. Użycie genetycznie zaprojektowanych białek

Kopecěk i współpracownicy badali naturalne i genetycznie zaprojektowane białka o strukturze spiralnej, które wykorzystali do usieciowania poli(N(2-hydroksypropylo)metakryloamidem). Białka były związane jednym końcem z łańcuchem polimeru za pośrednictwem kompleksu metalu z histydyną i chelatującym metal ligandem. Hydrożel formowany na bazie genetycznie modyfikowanych białek w przeciwieństwie do układów otrzymanych z naturalnych protein nie wykazywał fazy przejścia indukowanej zmianą temperatury [20] (ryc. 3).

3. METODY BADAŃ HYDROŻELI

Ocena właściwości hydrożeli jest możliwa przy wykorzystaniu najnowszych technik, których największy rozwój przypadł na ostatnie dekady [28].

Pomiar wielkości por sieci hydrożelu wykonuje się przy wykorzystaniu mikroskopu elektronowego, metody quasi-sprężystego rozpraszania promieniowania laserowego, pomiaru równowagi pęcznienia i pomiaru elastyczności kauczukopodobnej [28].

Mikroskopia elektronowa (*Electron Microscopy*) jest metodą nieoptyczną, w której obraz powstaje na skutek nałożenia się zjawisk dyfrakcyjnych. Zjawiska te powstają przy oddziaływaniu elektronów o własnościach falowych z badanym materiałem. W mikroskopie elektronowym wiązka elektronów, będąca skolimowanym strumieniem przyspieszonych elektronów, jest ogniskowana za pomocą soczewek magnetycznych. Pozwala to na obserwację struktury materiału i jego porowatości.

W metodzie quasi-sprężystego rozpraszania promieniowania laserowego (*Quasi – Elastic Laser – Light Scattering*) wykorzystuje się monochromatyczne promieniowanie lasera. Promieniowanie to spełnia rolę precyzyjnego czujnika, niewpływającego na stan badanego materiału. Wiązka monochromatycznego promieniowania laserowego odbija się od badanej powierzchni tworząc wiele spójnych fal elementarnych, pochodzących od różnych mikroskopowych elementów powierzchni. W wyniku interferencji tych fal tworzą się prążki interferencyjne o różnych natężeniach zwane speklami. Mikrokropelki wody znajdujące się w materiale hydrożelowym powodują powstanie dodatkowych fal w wyniku odbicia od ich powierzchni padającego światła [28].

Badanie usieciowania i wytrzymałości mechanicznej opiera się na pomiarze maksymalnej siły ścisku i określeniu zmiany rozpuszczalności polimeru w czasie [29].

Rozmieszczenie substancji leczniczej bada się z wykorzystaniem mikroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FTIR) i mikroskopii SEM (*Scanning Elektron Microscopy*) [28]. SEM jest metodą nieoptyczną, w której nad badaną próbką przesuwa się sonda skanująca. Sonda ta zależnie od konstrukcji może wysyłać wiązkę elektronów o średnicy 10-50nm (skaningowy mikroskop elektronowy emisyjny), rejestrować prąd płynący pomiędzy sondą i badanym materiałem na skutek efektu tunelowego (skaningowy mikroskop tunelowy) lub rejestrować zmiany pola

elektrycznego (skaningowy mikroskop polowy). Promieniowanie przechodzące przez materiał, odbite od jego powierzchni lub rozproszone zawiera informację o jego strukturze i po odpowiednim zsynchronizowaniu z wiązką padającą jest wykorzystywane do utworzenia obrazu metodą telewizyjną na ekranie lampy oscyloskopowej. Obraz uzyskany z mikroskopu skaningowego umożliwia analizowanie trójwymiarowej struktury badanego materiału przy powiększeniu od 20 do 100 tysięcy razy [28]. W przypadku hydrożeli pozwala na obserwację usieciowania i jego zmian po inkorporacji substancji leczniczej.

Do pomiaru dyfuzji leku wykorzystuje się spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR), spektrofotometrię w podczerwieni z transformacją Fouriera (FTIR), mikroskopię SEM, metodę quasi-sprężystego rozpraszania promieniowania laserowego i badanie przenikalności substancji kontrolowane przez membranę [28].

Interakcja substancja-polimer może być określana w porowatych i nieporowatych hydrożelach przy użyciu odbiciowej spektroskopii z transformacją Fouriera. Zastosowanie tej techniki pozwoliło na określenie wpływu porowatej struktury na transport rozpuszczonej substancji. Analiza FTIR wykorzystywana jest również do pomiaru krystalizacji w układach hydrożelowych. Lee i współ. badali przy jej pomocy sieci utworzone z chitozanu i kwasu poliakrylowego i udowodnili, iż podczas formowania polielektrolitowych kompleksów w hydrożelu następowała deformacja struktury kryształu chitozanu. Podobne wyniki uzyskano stosując metodę dyfrakcji promieni rentgenowskich (X-ray diffraction, XRD), pozwalającą na wyznaczenie płaszczyzny sieci oraz na obliczenie wielkości komórki krystalograficznej [28]. Do badań morfologii kryształów i przejść strukturalnych w hydrożelach stosuje się również metody małokątowego i szerokokątowego rozpraszania promieniowania rentgenowskiego (small angle X-ray scattering, SAXS i wide angle X-ray scattering, WAXS) oraz skaningową kalorymetrię różniczkową (*Differential Scanning Calorimetry*). DSC jest techniką, przy pomocy której mierzy się różnicę między temperaturą badanej próbki i próbki odniesienia przy wykorzystaniu kalorymetru różnicowego. Stenekes i współ. wykorzystali tą metodę do określenia precypitatów w hydrożelu otrzymanym z niskocząsteczkowego dekstranu, a Vervoort i inni badali temperaturę przejścia krystalicznego suchych hydrożeli z metakrylowanej inuliny [29, 30].

Dodatkowo bada się lepkość układów hydrożelowych, ich właściwości reologiczne i stopień pęcznienia. Stopień pęcznienia hydrożelu określa się grawimetrycznie i oblicza przy wykorzystaniu formuły:

$$\alpha = (m - m_0) / m_0$$

gdzie m i m_0 są masami spęczniałego i suchego żelu. Nakamura i współpracownicy wykorzystali do badań pęcznienia termomechaniczną analizę, w której stopień pęcznienia definiuje się jako:

$$\varepsilon = (l_t - l_0) / l_0 \times 100 \%$$

gdzie l_t jest wielkością deformacji próbki w czasie t , l_0 w czasie $t=0$, przy określonej, stałej temperaturze [30].

4. HYDROŻELOWE SYSTEMY UWALNIANIA SUBSTANCJI LECZNICZEJ

Od kilku lat jesteśmy świadkami ogromnego rozwoju systemów konstruowanych na bazie polimerów dostarczających lek w kontrolowany sposób. Większość z tych systemów ma lepsze terapeutyczne właściwości od konwencjonalnych postaci, jednakże nie są one wystarczająco wrażliwe na zmiany metaboliczne przebiegające w organizmie. Objawy wielu stanów chorobowych pojawiają się w określonych rytmach i wymagają dostarczania substancji leczniczej w tych właśnie rytmach. Forma podania leku musi być zatem zoptymalizowana do mechanizmów samoregulacji. Stało się to możliwe w dużej mierze dzięki zastosowaniu hydrożeli i systemów hydrożelowych otrzymanych na bazie polimerów, które pęcznieją w odpowiedzi na szereg czynników tj. temperatura, pH środowiska, siła jonowa, pole elektryczne, magnetyczne, promieniowanie świetlne, obecność przeciwciał i substancji tj. glukoza, morfina, mocznik, metale [1, 16, 31 - 38].

Tradycyjne kontrolujące uwalnianie systemy polimerowe zostały sklasyfikowane w dwóch kategoriach, jako systemy macierzowe i zbiornikowe. Ze względu na łatwość i koszty otrzymywania powszechnie stosuje się systemy macierzowe. Zmierzają one do uwalniania substancji w oparciu o model Higuchiego, w którym proces ten przebiega proporcjonalnie do kwadratu czasu [1].

W nowoczesnych hydrożelowych systemach o kontrolowanym uwalnianiu leku uzyskano prawie stale dostarczanie tych samych dawek leku w kolejnych

przedziałach dawkowania, przy czym czynnik kontrolujący dostarczanie leku jest odporny na zwiększenie objętości i zmiany kształtu systemu. W większości przypadków uwalnianie leku jest obserwowane podczas pęcznienia hydrożelu. Jednakże kilkakrotnie odnotowywano przypadki uwalniania podczas synerozy hydrożelu jako rezultat mechanizmu ściskania [1].

Przygotowanie postaci leku opartej na hydrożelu wiąże się z krzyżowym połączeniem liniowych polimerów, równoczesną polimeryzacją monofunkcjonalnych monomerów czy krzyżowym połączeniem wielofunkcjonalnych monomerów, często w celu uzyskania pożądanego kształtu, odpowiadającego miejscu aplikacji [1, 38].

4. 1. Hydrożele wrażliwe na czynniki

4. 1. 1. Hydrożele wrażliwe na temperaturę

Niektóre polimery w roztworach wodnych wykazują temperaturową zależność przejścia zol-żel. Przejście od własności cieczy lepkiej do sprężystej w tych układach następuje w zakresie określonej temperatury, zwanej najniższą krytyczną temperaturą roztworu (LCST), w wyniku szybkiego wzrostu lepkości [1, 2, 16, 38 - 46].

Do termoczułych polimerów zalicza się trójblokowy kopolimer, który tworzą politlenek etylenu, politlenek propylenu i politlenek etylenu. Polimer ten w roztworze w niskiej temperaturze tworzy poruszające się, lepkie płyny, przechodzące pod wpływem jej wzrostu w formę sztywnej sieci. Układy konstruowane na bazie wymienionego polimeru istnieją w stanie zolu w temperaturze około 10-25°C, a po aplikacji w temperaturze fizjologicznej ciała następuje ich konwersja do żelu [1]. Inny kopolimer trójblokowy zbudowany z polietylenoglikolu, kopolimeru kwasu mlekowego z kwasem glikolowym i polietylenoglikolu (PEG-PLGA-PEG) wykazuje również przejście zol-żel zależne od temperatury. Istotne znaczenie dla otrzymania wrażliwych na zmianę temperatury systemów w przypadku tego kopolimeru ma struktura molekularna równowagi grup hydrofobowych i hydrofilowych oraz układ różnych ciężarów cząsteczkowych. W przypadku zastosowania PEG o małej masie cząsteczkowej i PLGA o dużym ciężarze, powstaje w roztworze wodnym trójblokowy

kopolimer PEG-PLGA-PEG, który w temperaturze pokojowej występuje w postaci roztworu przechodzącego w ciągu kilku sekund w temperaturze ciała w żel [47].

Termoczułe systemy otrzymano również z polisacharydów. Częściowo biodegradowalny ksyloglukan w stężeniu 1-2% formuje żel przy wzroście temperatury powyżej 22-27°C. System ten jest interesujący ze względu na bardzo małe skupienie wymaganego polimeru i niską temperaturę przejścia. Innymi polisacharydami tworzącymi w obecności jonów sieć w temperaturze około 30-40°C są wodne roztwory etylocelulozy i hydroksyetylocelulozy. Systemy te, w odróżnieniu od powyżej opisanego ksyloglukanowego, posiadają temperaturę przejścia zbliżoną do temperatury ciała [48].

Termoczułe hydrożele są intensywnie badane ze względu na możliwość ich wykorzystania w tzw. inteligentnych systemach dostarczania leków (smart drug delivery system, smart-DDS). Do ich otrzymania wykorzystano z dobrym skutkiem N-podstawiony poliakrylamid, polimetyloakrylamid i polilitenek etylenu [1, 49].

Hydrożel skonstruowany na bazie poli(N-izopropylakrylamidu) (PNIPA) jest typowym termoczułym materiałem, który posiada temperaturę fazy przejścia przy wartości około 33°C. Trójwymiarowy hydrożel oparty na PNIPA kurczy się wykazując fazę separacji pod wpływem nagłego rozpadu w temperaturze, która rośnie powyżej opisanej wartości najniższej krytycznej temperatury roztworu. Zjawisko nagłego kurczenia się hydrożeli opartych na PNIPA pod wpływem wzrostu temperatury jest badane w kierunku kontrolowanego uwalniania leków [1, 50, 51].

Termowrażliwe hydrożelowe systemy DDS mogą uwalniać substancję leczniczą w odpowiedzi na temperaturę powoli przy jej wzroście i nagle przy wyraźnym jej spadku. Najczęściej jednak szybkie uwalnianie leku następuje przy wzroście temperatury, a spowolnienie procesu uwalniania odnotowuje się przy obniżeniu temperatury. Ten drugi opisany rodzaj DDS jest wykorzystywany do projektowania systemów w odpowiedzi na wzrost temperatury ciała, obserwowany w niektórych stanach chorobowych tj. nowotwory [52 - 61].

Substancje lecznicze wprowadzone do hydrożelu wrażliwego na temperaturę mogą być również uwalniane w sposób kontrolowany przez zewnętrzne zmiany temperatury [1]. Przykład takiego systemu przedstawiono na rycinie 4.

4. 1. 2. *Hydrożele wrażliwe na zmiany odczynu*

Fizjologiczne różnice pH środowiska, występujące w różnych częściach ciała, a w szczególności w obrębie przewodu pokarmowego i pochwy, mogą stanowić podstawę dla konstruowania wrażliwych na pH systemów uwalniania leku. Lokalne zmiany odczynu pH mogą być również generowane w odpowiedzi na specyficzne substraty i używane do modulowanego uwalniania substancji leczniczej [1, 62 - 66].

Systemy dostarczania leku czułe na pH środowiska są wykorzystywane do aplikacji substancji leczniczej na drodze doustnej, do maskowania smaku gorzkich leków i wewnątrznaczyniowego uwalniania leku przy wzroście pH krwi w pewnych wadach naczyń wieńcowych. Do polimerów jonowych wrażliwych na pH zalicza się głównie syntetyczne poliakrylamidy (PAAm), kwas poliakrylowy (PAA), kwas polimetakrylowy (PMAA), polidietylaminoetylometakrylan (PDEAEMA) i polidimetylaminoetylometakrylan (PDMAEMA) [1].

Hydrożele wrażliwe na pH składają się z polimerowych łańcuchów z wolnymi grupami jonowymi. W roztworach wodnych grupy te jonizują, generując powstanie stałych zmian w sieci polimerowej i elektrostatycznych sił odpychających, odpowiedzialnych za zależne od pH pęcznienie i depęcznienie hydrożelu.

Hydrożele anionowe są niezjonizowane poniżej i zjonizowane powyżej wartości stałej dysocjacji - pK_a sieci polimerowej. Pęcznienie hydrożelu następuje przy wzroście pH powyżej pK_a polimeru ze względu na dużą osmotyczną siłę procesu w obecności jonów. Różnice pęcznienia jonowych hydrożeli w kwaśnych i alkalicznych buforach przedstawiono na rycinie 5 [1].

Chemicznie modyfikowane anionowe hydrożele, oparte na koniugacie poliakrylamidu z gumą guar (polyakrylamide-g-guar-gum), o kształcie sferycznym i mikronowych rozmiarach wykorzystano do otrzymania systemu dostarczania leku, czułego na siły jonowe i wrażliwego na nagłą zmianę pH środowiska z chlorowodorkiem diltiazemu i nifendypiny [1, 67].

Inny system otrzymano przy wykorzystaniu biodegradacji polimeru, będącej odpowiedzią na zmianę pH w wyniku reakcji enzym - substrat. Reakcja ureaza - mocznik, powodowała zmianę pH, która modulowała erozję hydrożelu otrzymanego

na bazie kopolimeru złożonego z metylowinyloeteru i bezwodnika maleinowego zawierającego hydrokortyzon w rozproszonej formie [1].

Polimerowe sieci wrażliwe na pH wykorzystano także do dostarczania insuliny. Enzymy oksydaza glukozy i katalaza zostały unieruchomione w hydrożelu z kopolimeru hydroksyetylometakrylanu, zawierającego nasycony roztwór insuliny. Pęcznienie hydrożelu było wyzwalane przez dyfuzję glukozy w hydrożelu, w rezultacie którego następowała katalizowana enzymatycznie jej konwersja do kwasu glukonowego. Skutkiem tego procesu było zmniejszenie pH w mikrośrodku hydrożelu, jego pęcznienie i zmniejszenie stężenia glukozy w odpowiedzi na uwolnienie insuliny [31, 68, 69].

Obok stosowania syntetycznych polimerów również naturalne polimery takie jak albuminy i żelatyna wykazują odpowiedź na pęcznienie pod wpływem pH. Przy określonych warunkach pH i temperatury liniowe formy wymienionych związków wielkocząsteczkowych przyjmują regionalnie konfigurację heliksu. Białka te charakteryzuje nagłe pęcznienie w pH z dala od ich punktu izoelektrycznego ze względu na powstawanie dużych naładowanych powierzchni i zmniejszenie siły odpychania elektrostatycznego [70, 71] (ryc. 5).

Nową klasę hydrożeli wrażliwych na pH i temperaturę, mogących znaleźć ogromne zastosowanie w aplikacji enzymów i białek, stanowią materiały wykonane z poli(N-izopropylakrylamidu) (PNIPAAm) i kwasu poliakrylowego (PAA). Wykazują one podwójną wrażliwość, pierwszy na temperaturę, a drugi na pH. Kim i współpracownicy zaproponowali użycie tych hydrożeli do dostarczania insuliny i kalcytoniny, a Chen i Hoffman przygotowali nowy kopolimer z PAA i PNIPAAm, który jeszcze silniej odpowiada na zewnętrzną stymulację, niż poprzednio badane materiały [1, 72, 73].

Na stopień pęcznienia polimerów jonowych mają wpływ właściwości samego polimeru tj. napięcie, stężenie i pKa grupy zjonizowanej, stopień jonizacji, gęstość usieciowania, hydrofilowość czy hydrofobowość oraz właściwości pęczniającego medium uwzględniające pH, siłę jonową, obecność przeciwjonów i ich wartościowość. Dodatkowo do czynników wymienionych powyżej na kinetykę pęcznienia ma wpływ rodzaj zastosowanego buforu. Udowodniono, iż stopień pęcznienia w buforach z multiwalentnymi anionami tj. cytryniany, fosforany był mniejszy niż w buforach z jednowartościowymi anionami [1, 70].

Zaobserwowano również, iż proces pęcznienia hydrożeli w roztworach buforowanych przez słabe kwasy organiczne w porównaniu do roztworów niebuforowanych osiągał stan równowagi w przeciągu kilku godzin, a nie jak w drugim przypadku tygodni lub miesięcy [1].

Poza właściwościami polimeru i pęczniającego medium istotne znaczenie dla profilu pęcznienia hydrożelu ma fizyczna struktura sieci polimerowej. Przeprowadzone badania wrażliwych na pH systemów otrzymanych na bazie tzw. *semi-IPN*, czyli wzajemnie przenikającej się sieci chitozanu i poliwinylpirolidonu (PVP) dla kontrolowanego uwalniania amoksycyliny udowodniły, iż porowate hydrożele otrzymane w wyniku liofilizacji (współczynnik porowatości wynosił $39,20 \pm 2,66 \mu\text{m}$) posiadały większy współczynnik pęcznienia w porównaniu z nieporowatymi suszonymi na powietrzu systemami [1].

Badano także wpływ efektu rozpuszczalności substancji leczniczej na jej dyfuzję z hydrożeli wrażliwych na zmianę pH. Z usieciowanego hydrożelu na bazie kopolimeru 2-hydroksyetylometakrylanu i kwasu metakrylowego uwalniano teofilinę, słabo rozpuszczalną w wodzie i chlorowoderek metoklopramid o dobrej rozpuszczalności. Dyfuzja nie zjonizowanej teofiliny była kontrolowana przez współczynnik pęcznienia polimeru, natomiast zjonizowany chlorowoderek metoklopramid wchodził w interakcję z polimerem i jego dyfuzja uległa redukcji [1, 74].

Uwalnianie leku czułe na pH może przebiegać jednofazowo lub pulsacyjnie. Pulsacyjne systemy hydrożelowe oparte na kopolimerze poli(N-izopropylakrylamidu) z kwasem metakrylowym skonstruowano dla lokalnego podania heparyny i streptokinazy. Oszacowano pulsacyjny wpływ temperatury i pH na zmiany pęcznienia tego hydrożelu. Szybką odpowiedź w przebiegu procesu pęcznienia uzyskano dla różnic temperatury w przedziale $33-36^\circ\text{C}$ i pH 5,3-5,7 [1, 75].

4. 1. 3. Hydrożele wrażliwe na elektrolity, na pole magnetyczne, elektryczne i na wybrane substancje

Elektrowrażliwe systemy dostarczania substancji leczniczej mogą być otrzymywane na bazie polielektrolitowych hydrożeli z pochodnych akrylanów tj. kwas 2-akryloamido-2-metylopropanosulfonowy (AMPS) i kwas metakrylowy [76, 77].

Tomer i współpracownicy otrzymali elektro-wrażliwy system hydrożelowy z kwasu hialuronowego w efekcie chemicznego usieciowania [78, 79]. Hydrożel ten może być stosowany do uzyskania pulsacyjnego uwalniania ujemnie naładowanych makrocząsteczek, a jego pęcznienie zależy od pH i siły jonowej roztworu. Omawiany hydrożel po przeniesieniu do roztworu o dużej sile jonowej traci wodę. Podobnie przyłożenie zewnętrznego pola elektrycznego przyspiesza depęcznienie hydrożelu, spowodowane częściowym sprotonowaniem polielektrolitowej sieci [76, 80, 81, 82, 83, 84].

Hsu i Block badali elektrokinetyczne zjawiska dla elektrycznie modulowanego dostarczania leku w trzech typach anionowych żeli bazujących na agarozie, agarozie z Carbopolem[®] 934P oraz agarozie z gumą ksantan. Okazało się, iż siła prądu elektrycznego i zwartość czynników usieciowania mogą wpływać zarówno na synerезę jak i na migrację substancji leczniczej [78]. Odkrycia te mają istotne znaczenie dla projektowania hydrożeli aplikowanych na skórę, których działaniem można kierować przez elektroporację, czyli krótkotrwałe, wysokonapięciowe impulsy elektryczne, jonoforezę lub sonoforezę [80, 85]. Zaproponowano kilka klas hydrożeli, których cząsteczki odpowiadały tym specyficznym wymaganiom [80, 86 - 88].

Goldbart i Kost opisali biodegradowalny, wrażliwy na wapń system dostarczania leków, który składał się z hydrożelowej matrycy skrobiowo-celulozowej zawierającej enzym α -amylazę. α -amylaza w hydrożelu po wpływie jonów wapnia ulegała aktywacji, a uwalnianie leku zawartego w systemie było kontrolowane przez erozję matrycy skrobiowej, zależną od aktywności enzymu [80, 89].

Miyazaki zaprojektował nowy, wrażliwy na antygeny hydrożel. Układ ten bazował na poliakrylamidach tworzących półprzepuszczalną sieć polimerową, zawierającą związane przeciwciała i odpowiadające im antygeny. W przypadku nieobecności wolnego antygeny w otoczeniu systemu hydrożel kurczył się z powodu wiązania wewnątrz-łańcuchowego antygen-przeciwciała w sieci polimerowej. Pojawienie się wolnego antygeny powodowało pęcznienie hydrożelu, następujące w wyniku dysocjacji istniejących wiązań przez wymianę antygeny związanego na wolny. Proces pęcznienia i kurczenia się systemu był odwracalny. Istotną cechą hydrożeli wrażliwych na antygeny jest fakt, iż mogą one być stosowane do opracowania testów immunologicznych i nowych systemów dostarczania leku, z których substancja może być uwalniana przy ekspozycji na specyficzny antygen [90 - 94].

Suzuki i współpracownicy skonstruowali nowy hydrożelowy system kontrolowanego uwalniania antybiotyków w odpowiedzi na przebiegającą infekcję mikrobiologiczną. System ten opierał się na hydrożelu z PVA ze specjalnie zaprojektowanymi połączeniami peptydowymi wrażliwymi na trombinę. Kowalencyjnie związane w hydrożelu antybiotyki mogą być uwalniane tylko w momencie zakażenia ropiejącego w wyniku rozkładu przez trombinę połączeń peptydowych [95 - 98].

Ostatecznym celem opracowania systemów do kontrolowanego uwalniania substancji leczniczej, czułych na bodźce jest zdolność do uzyskania układów wrażliwych na więcej niż dwa czynniki [80].

LITERATURA

- [1] Gupta P., Vermani K., Garg S.: Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *DDT* (2002), 10, 569-578.
- [2] Peppas N. A., Merrill E. W.: Hydrogels as swollen elastic networks. *J. Appl. Sci.* (1977), 21, 1763-1770.
- [3] Graham N. B., McNeill M. E.: Hydrogels for controlled drug delivery. *Biomaterials* (1984), 5, 27-36.
- [4] Vinogradov S. V., Bronich T. K., Kabanov A. V.: Nanosized cationic hydrogels for drug delivery: preparation, properties and interactions with cells. *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2002), 54, 135-147.
- [5] Peppas N. A.: Hydrogels and drug delivery. *Curr. Opin. Coll. Int. Sci.* (1997), 2, 531-537.
- [6] Ratner B. D., Hoffman A. S.: Synthetic hydrogels for biomedical applications. *Hydrogels for Medical and Chemical Society*, Washington (1976), 1-36.
- [7] Burczak K., Rosiak J.: Materiały polimerowe do celów biomedycznych otrzymywane metodami radiacyjnymi. V. Hybrydowa sztuczna trzustka. *Polimery w medycynie* (1994), 1-2, 45-55.
- [8] Rosiak J. M., Ulański P.: Synthesis of hydrogels by irradiation of polymers in aqueous solution. *Radiat. Phys. Chem.* (1999), 55, 139-151.

- [9] Peppas N. A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H.: Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Eur. J. Pharm.* (2000), 50, 27-46.
- [10] Podual K., Doyle F. J., Peppas N. A.: Preparation and dynamic response of cationic copolymer hydrogels containing glucose oxidase. *Polymer* (2000), 41, 3975-3983.
- [11] Swarbcick J., Boylan J. C.: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker, New York (2000), 441-465.
- [12] Nakamura K., Kinoshita E., Hatakeyama T., Hatakeyama H.: TMA measurement of swelling behavior polysaccharide hydrogels. *Thermochem. Acta* (2000), 352-353, 171-176.
- [13] Brannon-Peppas L.: Preparation and characterization of crosslinked hydrophilic networks. Elsevier (1990), 45-66.
- [14] Bell C. L., Peppas N. A.: Biomedical membranes from hydrogels and interpolymer complexes. *Adv. Polym. Sci.* (1995), 122, 125-175.
- [15] Peppas N. A., Barr-Howell B. D.: Characterization of the cross-linked structure of hydrogels. *Hydrogels in Medicine and Pharmacy* (1986), 27-56.
- [16] Rosiak J. M, Ulański P., Rzeźnicki A.: Hydrogels for biomedical purposes. *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. B* (1995), 105, 335-339.
- [17] Wichterle O., Lim D.: Hydrophilic gels for biological use. *Nature* (1960), 185, 117-118.
- [18] Osada Y., Kajiwara K., Fushini T. et al.: *Gels Handbook*, C A Academic Press (2001).
- [19] 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.
- [20] Hennink W. E, van Nostrum C. F.: Novel crosslinking methods to design hydrogels. *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2002), 54, 13-36.
- [21] Dai W. S., Barbari T. A.: Hydrogels membranes with mesh size asymmetry based on the gradient crosslinking of poly(vinyl alcohol). *J. Membr. Sci.* (1999), 156, 67-79.
- [22] Chen J., Jo S., Park K.: Polysaccharide hydrogels for protein drug delivery. *Carbohydrate Polymers* (1995), 69-76.
- [23] Ulański P., Janik I., Rosiak J. M.: Radiation formation of polymeric nanogels. *Radiat. Phys. Chem.* (1998), 52, 289 –294.

- [24] Kishi R., Hirasa O., Ichijo H.: Fast responsive poly(N-isopropylamide) hydrogels prepared by γ -ray irradiation. *Polym. Gels Networks* (1997), 5, 145–151.
- [25] Kuo C. K., Ma P. X.: Ionically crosslinked alginate hydrogels as scaffolds for tissue engineering: Part 1. Structure, gelation rate and mechanical properties. *Biomaterials* (2001), 22, 511-521.
- [26] Stringer J. L., Peppas N. A.: Diffusion of small molecular weight drugs in radiation-crosslinked poly(ethylene oxide) hydrogels. *J. Control. Release* (1996), 42, 195-202.
- [27] Akkas P., Sari M., Sen M., Guven O.: The effect of external stimuli on bovine serum albumin adsorption capacity of poly(acrylamide/maleic acid) hydrogels prepared by gamma rays. *Radiat. Phys. Chem.* (1999), 55, 717-721.
- [28] Lee J. W., Kim S. Y., Kim S. S., Lee Y. M., Lee K. H., Kim S. J.: Synthesis and Characteristics of Interpenetrating Polymer Network Hydrogel Composed of Chitosan and Poly(acrylic acid). *J. Appl. Polym. Sci.* (1999), 73, 113–120.
- [29] Shekunov B. Yu., Taylor P., Grossmann J. G.: Structural phenomena in hydrogel-drug systems. *J. Crystal Growth* (1999), 198-199, 1135-1139.
- [30] Przygocki W., Włochowicz A.: *Fizyka polimerów*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa (2001).
- [31] Podual K., Doyle III F. J., Peppas N. A.: Glucose-sensitivity of glucose oxidase-containing cationic copolymer hydrogels having poly(ethylene glycol) grafts. *J. Control. Release* (2000), 67, 9-17.
- [32] Miyta T., Jikihara A., Nakamae K., Hoffman A. S.: Preparation of poly(2-glucosyloxyethyl methacrylate)-concanavalin A complex hydrogel and its glucose-sensitivity. *Macromol. Chem. Phys.* (1996), 197, 1147-1157.
- [33] Amiji M. et al.: Gelatin-poly(ethylene oxide) semiinterpenetrating polymer network with pH-sensitive swelling and enzyme-degradable properties for oral drug delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.* (1997), 23, 575-582.
- [34] Sen M., Uzun C., Güven O.: Controlled release of terbinafine hydrochloride from pH sensitive poly(acrylamide/maleic acid) hydrogels. *Int. J. Pharm.* (2000), 203, 149-157.
- [35] Gutowska A., You Han Bae, Feijen J., Sung Wan Kim.: Heparin release from thermosensitive hydrogels, *J. Control. Release* (1992), 22, 95-104.
- [36] Inoue T., Chen G., Nakamae K., Hoffman A. S.: A hydrophobically-modified polyelectrolyte hydrogel for drug delivery. *J. Control. Release* (1997), 49, 167-176.

- [37] Yamamoto N., Kurisawa M., Yui N.: Double-stimuli-responsive degradable hydrogels: interpenetrating polymer networks consisting of gelatin and dextran with different phase separation. *Macromol. Rapid Commun.* (1996), 17, 313-318.
- [38] Rosiak J. M., Yoshii F.: Hydrogels and their medical applications. *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res.* (1999), 151, 56-64.
- [39] Caliceti P., Salmaso S., Lante A., Yoshida M., Katakai R., Martellini F., Mei L. H. I., Carenza M.: Controlled release of biomolecules from temperature-sensitive hydrogels prepared by radiation polymerization. *J. Control. Release* (2001), 75, 173-181.
- [40] Peppas N. A., Mikos A. G.: Preparation methods and structure of hydrogels. *Hydrogels in Medicine and Pharmacy* (1986).
- [41] Zhao X., Harris J. M.: Novel degradable poly(ethylene glycol) hydrogels for controlled release of protein, *J. Pharm. Sci.* (1998), 87, 1450-1458.
- [42] Hennink W. E., Talsma H., Borchert J. C. H., De Smedt S. C., Demeester J.: Controlled release of proteins from dextran hydrogels. *J. Control. Release* (1996), 39, 47-55.
- [43] Franssen O., Vos O. P., Hennink W. E.: Delayed release of a model protein from enzymatically-degrading dextran hydrogels. *J. Control. Release* (1997), 44, 237-245.
- [44] Hennink W. E., Franssen O., van Dijk-Wolthuis W. N. E., Talsma H.: Dextran hydrogels for the controlled release of proteins. *J. Control. Release* (1997), 48, 107-114.
- [45] 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.
- [46] Lee S., Park K.: Synthesis and characterization of sol-gel phase-reversible hydrogels sensitive to glucose. *J. Mol. Recognit.* (1996), 9, 549-557.
- [47] 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.
- [48] Hirasawa O., Morishita Y., Onomura R., Ichijima H., Yamauchi A.: Preparation and mechanical properties of thermo-responsive fibrous hydrogels made from poly(vinyl methyl ethers). *Koubunshi Ronbunshu* (1989), 46, 661-665.
- [49] Merrill E. W., Dennison K. A., Sung C.: Partitioning and diffusion of solutes in hydrogels of poly(ethylene oxide). *Biomaterials* (1993), 14, 1117-1126.

- [50] Kaneko Y., Sakai K., Kikuchi A., Sakurai Y., Okano T.: Fast swelling / deswelling kinetics of comb-type grafted poly(N- isopropylamide) hydrogels. *Macromol. Chem. Macromol. Symp.* (1996), 109, 41-53.
- [51] Inoue T., Chen G., Nakamae K., Hoffman A. S.: Temperature sensitivity of a hydrogel network containing different LCST oligomers grafted to the hydrogel backbone. *Polym. Gels Network* (1997), 5, 561-575.
- [52] Jeong B., Kim S. W., Bae Y. H.: Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels. *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2002), 54, 37-51.
- [53] Peppas N. A.: *Hydrogels in Medicine and Pharmacy*, CRP Press, Boca Raton, FL (1986).
- [54] Hoffman A. S.: Application of thermally reversible polymers and hydrogels in therapeutics and diagnostics. *J. Control. Release* (1987), 6, 297-305.
- [55] Dong L. C., Hoffman A. S.: Synthesis and application of thermally reversible heterogels for drug delivery. *J. Control. Release* (1990), 13, 21-31.
- [56] Ritger P. L., Peppas N. A.: A simple equation for description of solute release. I. Fickian and non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *J. Control. Release* (1987), 5, 23-26.
- [57] Zhang X-Z., Zhuo R-X., Cui J-Z., Zhang J-T.: A novel thermo-responsive drug delivery system with positive controlled release, *Int. J. Pharm.* (2002), 235, 43-50.
- [58] Dinarvand R., Emanuele A. D.: The use of thermoresponsive hydrogels for on-off release of molecules. *J. Control. Release* (1995), 36, 221-227.
- [59] Aso Y., Yoshioka S., Nakai S., Kojima S.: Thermally controlled protein release from gelatin-dextran hydrogels. *Radiat. Phys. Chem.* (1999), 55, 179-183.
- [60] Martellini F., Higa O. Z., Takacs E., Safranji A., Yoshida M., Katakai R., Carenza M.: Thermally reversible gels based on acryloyl-L-proline methyl ester as drug delivery systems. *Radiat. Phys. Chem.* (1999), 55, 185-192.
- [61] Ruel-Gariepy E., Chenite A., Chaput C., Guirguis S., Leroux J. C.: Characterization of thermosensitive chitosan gels for the sustained delivery of drugs. *Int. J. Pharm.* (2000), 203, 89-98.
- [62] Brannon-Peppas L., Peppas N. A.: Equilibrium swelling behavior of pH-sensitive hydrogels. *Chem. Eng. Sci.* (1991), 46, 715-722.
- [63] Beltran S., Baker J. P., Hooper H. H., Blanch H. W., Prausnitz J. M.: Swelling equilibria for weakly ionizable, temperature sensitive hydrogels. *Macromolecules* (1991), 24, 549-551.

- [64] Silliman J. E.: Network hydrogel polymers-application in hemodialysis. Massachusetts Institute of Technology, Cambridge (1972).
- [65] Allcock H. A., Ambrosio A. M. A.: Synthesis and characterization of pH-sensitive poly(organophosphazene) hydrogels. *Biomaterials* (1996), 17, 2295-2302.
- [66] Dagani R.: Intelligent gels. *Chem. Eng. News* (1997), 75, 26-36.
- [67] Peppas N. A.: Physiological responsive gels. *J. Bioact. Compat. Polym.* (1991), 6, 241-246.
- [68] Rodriguez R., Alvarez-Lorenzo C., Concheiro A.: Cationic cellulose hydrogels: kinetics of the cross-linking process and characterization as pH- /ion-sensitive drug delivery systems. *J. Control. Release* (2003), 86, 253-265.
- [69] Moriyama K., Yui N.: Regulated insulin release from biodegradable dextran hydrogels containing poly(ethylene glycol). *J. Control. Release* (1996), 42, 237-248.
- [70] Negishi M., Hiroki A., Miyajima M., Yoshida M., Asano M., Katakai R.: In vitro release control of ketoprofen from pH-sensitive gels consisting of poly(acryloyl-L-proline methyl ester) and saturated fatty acid sodium salts. *Radiat. Phys. Chem.* (1999), 55, 167-172.
- [71] Welz M. M., Ofner III C. M.: Examination of self-crosslinked gelatin as a hydrogel for controlled release. *J. Pharm. Sci.* (1992), 81, 85–90.
- [72] 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.
- [73] Henniuk W. E., Franssen O., van Dijk-Wolthuis W. N. E., Talsma H.: Dextran hydrogels for the controlled release of proteins. *J. Control. Release* (1997), 48, 107-114.
- [74] 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.
- [75] Dong L. C., Hoffman A. S.: Synthesis and application of thermally reversible heterogels for drug delivery. *J. Control. Release* (1990), 13, 21-31.
- [76] Tomer R., Dimitrijevic D., Florence A. T.: Electrically controlled release of macromolecules from cross-linked hyaluronic acid hydrogels. *J. Control. Release* (1995), 33, 405-413.
- [77] 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.

- [78] Byrne M. E., Park K., Peppas N. A.: Molecular imprinting within hydrogels. *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2002), 54, 149-161.
- [79] Wizeman W., Kofinas P.: Molecularly imprinted polymer hydrogels displaying isomerically resolved glucose binding. *Biomaterials* (2001), 22, 1485-1491.
- [80] Pepas N. A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H.: Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (2000), 50, 27-46.
- [81] Park K.: Enzyme-digestible swelling hydrogels as platforms for long-term oral drug delivery: synthesis and characterization. *Biomaterials* (1988), 9, 435-441.
- [82] Obaidat A. A., Park K.: Characterization of protein release through glucose-sensitive hydrogel membranes. *Biomaterials* (1997), 18, 801-806.
- [83] Obaidat A. A., Park K.: Characterization of glucose dependent gel-sol phase transition of polymeric glucose concanavalin A hydrogel system. *Pharm. Res.* (1996), 13, 989-995.
- [84] Kitano S., Hisamitsu I., Koyama K., Kataoka K., Sakurai T. O. Y.: Effect of the incorporation of amino groups in a glucose-responsive polymer complex having phenylboronic acid moieties. *Polym. Adv. Technol.* (1991), 2, 261-264.
- [85] Miyata T., Asami N., Uragami T.: Preparation of an antigen-sensitive hydrogel using antigen-antibody bindings, *Macromolecules* (1999), 32, 2082-2084.
- [86] Patil N. S., Dorick J. S., Rethwish D. G.: Macroporous poly(sucrose acrylate)hydrogels for controlled release of macromolecules. *Biomaterials* (1996), 17, 2343-2350.
- [87] Miyata T., Uragami T., Nakamae K.: Biomolecule-sensitive hydrogels. *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2002), 54, 79-98.
- [88] Brazel C. S., Peppas N. A.: Synthesis and characterization of thermo- and chemomechanically responsive poly(N-isopolyacrylamide-co-methacrylic acid) hydrogels. *Macromolecules* (1995), 28, 8016-8020.
- [89] Khutoryanskiy V. V., Nurkeeva Z. S., Mun G. A., Sergaziyev A. D., Ryskalieva Z., Rosiak J. M.: Polyelectrolyte complexes of soluble poly-2-[(methacryloyloxy)ethyl]trimethylammonium chloride and its hydrogels with poly(acrylic acid). *Eur. Polym. J.* (2003), 39, 761-766.
- [90] Miyata T., Asami N., Uragami T.: A reversibly antigen-responsive hydrogel. *Nature* (1999), 399, 746-768.
- [91] Dagani R.: Intelligent gels. *Chem. Eng. News* (1997), 75, 26-36.

- [92] Gehrke S. H., Lee P. I.: Hydrogels for drug delivery systems. *Specialized Drug Delivery Systems* (1990), 333-392.
- [93] Miyazaki T., Asami N., Uragami T.: A reversibly antigen-responsive hydrogel. *Nature* (1999), 399, 765-769.
- [94] Miyazaki T., Asami N., Uragami T.: Preparation of an antigen-sensitive hydrogel using antigen-antibody bindings. *Macromolecules* (1999), 32, 2082-2084.
- [95] Hassan C. M., Doyle III F. J., Peppas N. A.: Dynamic behavior of glucose-responsive poly(methacrylic acid-g-ethylene glycol) hydrogels. *Macromolecules* (1977), 30, 6166-6173.
- [96] Lee P. I., Kim C. J.: Probing the mechanisms of drug release from hydrogels. *J. Control. Release* (1991), 16, 229-236.
- [97] Peppas N. A., Merrill E. W.: PVA hydrogels: reinforcement of radiation-crosslinked networks by crystallization. *J. Polym. Sci. Polym. Chem.* (1976), 441-457.
- [98] Peppas N.A., Merrill E. W.: Crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels as swollen elastic networks. *J. Appl. Polym. Sci.* (1977), 21, 1763-1770.

Adres autorów:

Katedra Farmacji Stosowanej

Zakład Farmacji Aptecznej

Akademia Medyczna

ul. Szewska 38, 50 -139 Wrocław

tel. (071) 7840 324

Ryc. 1. Trzy różne konfiguracje podstawienia monomerowych jednostek wzdłuż łańcucha polimeru. A - wszystkie podstawniki tego samego typu znajdują się po tej samej stronie łańcucha polimeru. B - podstawniki są ułożone naprzemiennie po obu stronach łańcucha polimeru. C - nieregularnie rozmieszczone podstawniki wzdłuż łańcucha polimeru [11]

Fig. 1. The three different configurations of the monomeric units along the polymer chain. A – in an isotactic polymer the monomeric units are all in the same configuration. B – in a syndiotactic polymer the two mirror configurations of the monomeric units are distributed alternatively along the polymer chain. C – in a heterotactic polymer the two configurations are distributed at random along the polymer chain [11]

Ryc. 2. Sploty polimerów tworzone w żelu i hydrożelu, obrazujące różne zachowania polimerów w środowisku wodnym. Wypełnione okręgi na schemacie pokazują kowalencyjne usieciowanie, a puste okręgi chwilowe usieciowanie tworzone przy splątaniu [1]

Fig. 2. Polymer strands forming a gel and hydrogel, showing different behaviour in an aqueous environment. Solid circles representant covalent cross-links and hollow circles represent virtual cross-links formed by entanglements [1]

Ryc. 3. Schemat przedstawiający kolejne etapy otrzymywania hydrożelowych systemów uwalniania substancji [1]

Fig. 3. Schematic representation of the steps involved in preparation of a hydrogel-based drug delivery system [1]

Ryc. 4. Schemat ilustrujący nowy, termo-wrażliwy system uwalniania (DDS), umożliwiający modulowanie uwalniania substancji leczniczej przez zewnętrzną zmianę temperatury [57]

Fig. 4. Schematic illustrations of the novel, thermo-responsive drug delivery systems (DDS) to give a positive drug release by modulating the external temperature [57]

Ryc. 5. Pęcznienie hydrożeli pH - wrażliwych, a - anionowy hydrożel, b - kationowy hydrożel [1]

Fig. 5. The pH-responsive swelling of a – anionic and b – cationic hydrogels [1]