

Hydrożele jako nowoczesna postać leku

dr n. farm.
KATARZYNA SOSNOWSKA
 Uniwersytet Medyczny
 w Białymstoku
 Zakład Farmacji Stosowanej
 kierownik Zakładu
 dr n. farm. Katarzyna Winnicka



Streszczenie:

Hydrożele, ze względu na szereg zalet, mają szerokie zastosowanie w farmacji oraz medycynie. Przemysł farmaceutyczny wykorzystuje hydrożele m.in. jako nośniki leków, materiały opatrunkowe, materiały do tworzenia matryc oraz otoczek kapsulek doustnych. Podłoża hydrożelowe należą obecnie do coraz częściej stosowanych postaci leku do użytku zewnętrznego. Modyfikacje hydrożeli pozwalają osiągnąć pożądany stopień uwalniania substancji czynnej.

Słowa kluczowe:

hydrożele, nanożele

Summary:

Hydrogels are widely used in pharmacy and medicine because of several advantages. In pharmaceutical industry hydrogels are applied as a drug carriers, wound treatments, capsules matrices and coatings. Hydrogels currently belong to the popular forms of the drug applied externally. Modification of hydrogels allow to achieve the required level of active compound release.

Key words:

hydrogels, nanogels

Hydrożele, ze względu na swój hydrofilowy charakter oraz stosunkowo dużą biouzgodność, stanowią obiekt zainteresowania naukowców różnych dziedzin nauki. Stosuje się je jako substancje do opatrywania ran, materiały stomatologiczne, oftalmologiczne, systemy dostarczania leków, superabsorbenty czy elementy implantów. Ze względu na łatwą aplikację i brak pozostawiania na skórze tłustych plam, obecnie coraz częściej wykorzystywane są jako leki do stosowania na skórę [1].

Rodzaje i budowa

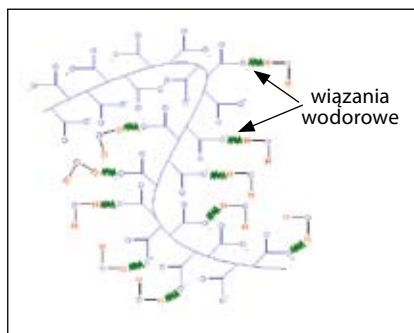
Zgodnie z definicją zamieszczoną w Farmakopei Polskiej VII żelem nazywana jest ciecz żelowana za pomocą odpowiednich substancji żelujących (Rycina 1) [2]. W zależności od rodzaju użytej fazy rozpraszającej – wody lub oleju, wyróżnia się **hydrożele** (że-

le hydrofilowe) lub **oleożele** (żele lipo-filowe). Jako substancje żelujące wykorzystuje się polimery naturalne (agar, alginiany, pektyny, siarczan dekstranu, dekstran, pululan), półsyntetyczne (pochodne celulozy: hydroksyetyloceluloza, metyloceluloza, hydroksypropylo-metyloceluloza, itp.) oraz syntetyczne (pochodne kwasu akrylowego i meta-akrylowego) [2-4].



Rycina 1. Przykładowy hydrożel [21].

Hydrożele to systemy dwu lub więcej kompartmentowe, składające się z trójwymiarowej sieci łańcuchów polimerowych i wody, która wypełnia przestrzenie pomiędzy makrocząsteczkami (Rycina 2) [1]. Sieć przestrzenna hydrożeli zależy od właściwości fizykochemicznych polimeru i może przyjmować strukturę spleątanej helisy (pochodne celulozy), spleątanym zwojów czy strukturę stosów (sieciovanie łańcuchów polimerów, np. przez trietanolaminę) [5]. Cechą charakterystyczną tej postaci leku jest zdolność do pęcznienia w roz-



Rycina 2. Przestrzenna budowa hydrożelu złożonego z polimeru i cząsteczek wody [22].

tworach do momentu osiągnięcia stanu równowagi. W hydrożelach poddanych sorpcji nie można wyodrębnić, tak jak w przypadku zawiesin czy emulsji, fazy rozpraszającej, gdyż woda i polimer wzajemnie się przenikają. Uwzględniając rodzaj oddziaływań pomiędzy składnikami hydrożeli wyróżnia się **hydrożele chemiczne** (hydrożele) i **fizyczne** (pseudożele, żele odwracalne). Pierwsza grupa obejmuje hydrożele tworzące przestrzenną sieć, w której łańcuchy polimeru połączone są trwałymi wiązaniami kowalencyjnymi, nie ulegającymi rozkładowi bez zniszczenia całej makrocząsteczki. Natomiast druga grupa, tzw. pseudożele tworzą trójwymiarową sieć przestrzenną, a łańcuchy polimerów połączone są ze sobą słabymi wiązaniami wodorowymi, jonowymi czy oddziaływaniami międzycząsteczkowymi (np. roztwory żelatyny, agaru, alkoholu poliwinylowego) [6]. Hydrożele fizyczne można otrzymać wykorzystując następujące metody: 1) ogrzewanie roztworu polimeru do momentu utworzenia żelu, 2) chłodzenie roztworu polimeru w celu uzyskania żelu, 3) obniżenie pH roztworu będącego mieszaniną dwóch różnych polimerów w celu utworzenia wiązań wodorowych pomiędzy nimi, 4) połączenie roztworów polimeru polianionowego z polikationowym w celu utworzenia żelu, itp. Natomiast najczęstszą metodą uzyskiwania hydrożeli chemicznych jest sieciovanie na drodze chemicznej z wykorzystaniem np. dwufunkcyjnego monomeru, lub też wykorzystanie promieniowania jonizującego do aktywacji cząstek polimeru poprzez ich jonizację i wytworzenie makrorodników [4].

Zastosowanie

Ze względu na dobrą zmywalność z powierzchni skóry, przezroczystość i właściwości bioadhezyjne, hydrożele należą do chętnie stosowanych posta-

ci leków. Obecność wody w hydrożelach zapewnia uczucie chłodzenia, co w niektórych schorzeniach jest zjawiskiem korzystnym. Ponadto duża zawartość wody sprzyja wysuszeniu skóry na skutek parowania wody z cienkiej warstwy rozsmarowanego hydrożelu. Żele wskazane są w stanach wysiękowych skóry, natomiast nie powinny być stosowane na skórę przesuszoną i szorstką. Występująca w hydrożelach woda może stać się jednak środowiskiem rozwoju drobnoustrojów [7]. Z tego powodu hydrożele powinny zawierać dodatek substancji konserwujących lub innych substancji pomocniczych, które zwiększają ich trwałość mikrobiologiczną.

Zastosowanie nowoczesnych podłoży hydrożelowych zamiast podłoży lipofilowych jest korzystne w przypadku wielu schorzeń. Zaleca się stosowanie hydrożeli na skórę w ostrych stanach zapalnych, w przypadku nietolerancji podłoży lipofilowych, a także w chorobach skóry owłosionej oraz u osób ze skórą posiadającą skłonność do przetłuszczania się i trądziku. Ze względu na korzystne właściwości bioadhezyjne podłoży hydrożelowych, wskazane są one do aplikacji na błony śluzowe nosa, jamy ustnej, czy nawet oka. Ponadto – uwalnianie substancji czynnej jest zwykle szybsze z podłoża hydrofilowego niż lipofilowego, co wykazano m.in. dla indometacyny [8], chloramfenikolu [9], kwasu mefenamowego, kwasu salicylowego [10] czy siarczanu neomycyny [11].

Jako postać leku hydrożele zaliczane są do maści. W przeciwieństwie jednak do typowych, tradycyjnych maści, należących do najczęściej sporządzanych w aptekach leków recepturowych, hydrożele to stosunkowo rzadko wykonywana w Polsce postać leku. Tymczasem, na przykład w USA, hydrożele są powszechnie przepisywane przez lekarzy i sporządzane w aptekach posiadających recepturę apteczną [12]. Obecnie wzrasta liczba preparatów produkowanych przez przemysł farmaceutyczny, w których jako podłoże użyto hydrożel. Zamiana tradycyjnego podłoża lipofilowego, węglowodorowego lub absorpcyjnego, na nowoczesne podłoże hydrożelowe jest możliwa w przypadku praktycznie każdej substancji leczniczej, z uwzględnieniem rodzaju schorze-

nia i typu skóry pacjenta (skóra sucha, szorstka, z wysiękiem) oraz właściwości substancji leczniczej.

O skuteczności leczniczej preparatów dermatologicznych decydują właściwości fizykochemiczne substancji biologicznie czynnych oraz rodzaj polimeru użytego do otrzymania hydrożelu. Na przykład – obecność karbopoli może przyspieszać uwalnianie substancji o charakterze słabych kwasów (poprzez wzrost ich aktywności termodynamicznej), a spowalniać uwalnianie leków słabo zasadowych [13]. Karmeloza sodu natomiast, która ma słabo zasadowy odczyn, może przyczyniać się do hydrolizy szeregu substancji leczniczych [14]. Odmienne właściwości polimerów, a tym samym także wykonanych z nich hydrożeli mogą zatem wpływać na szybkość dyfuzji substancji leczniczej z preparatu na skórę [15].

Otrzymywanie

Wykonanie hydrożelu o właściwej konsystencji wymaga użycia polimerów o odpowiedniej lepkości i stężeniu – zbyt twarda konsystencja utrudnia rozsmarowywanie, natomiast zbyt miękka może przyczyniać się do spływania leku ze skóry. W przypadku hydroksyetylocelulozy odpowiednie do utworzenia hydrożelu są odmiany o lepkości 1500 cps i stężeniu 1,5 proc.-2,5 proc. Hydrożele z pochodnych polimerów kwasu akrylowego wykonywane są zazwyczaj w stężeniu 0,5-2 proc. [16]. Powstawanie żeli z tego typu polimerów następuje podczas zubożenia środowiska, np. trietanolaminą, czy zasadą sodową, której ilość powinna zostać ustalona doświadczalnie. Jako substancje pomocnicze w hydrożelach wykorzystywane są: glicerol, glikol propylenowy, alkohol etylowy oraz środki konserwujące. Dodatek glicerolu lub glikolu propylenowego opóźnia wysychanie żelu, natomiast etanol ułatwia rozpuszczanie substancji leczniczych w podłożach żelowych oraz poprawia ich wchłanianie do skóry [7]. Substancje pomocnicze powinny być dodawane w odpowiednich ilościach tak, aby nie zmieniać w istotny sposób lepkości, ani innych parametrów hydrożeli, a tym samym nie wpływać na dostępność farmaceutyczną substancji leczniczych. W przypadku hydroże-

li niezwykle istotne jest, aby podczas mieszania nie wprowadzić zbyt dużo powietrza, gdyż może to przyspieszać rozkład substancji czynnej. Ponadto temperatura oraz czas przechowywania mogą przyczyniać się do zmiany konsystencji (np. upłynnienia, twardnienia) hydrożeli i tym samym zmian szybkości dyfuzji substancji leczniczych.

Istotnym czynnikiem decydującym o przydatności podłoża w preparatach dermatologicznych oraz pozwalającym na ocenę jego wpływu na uwalnianie substancji leczniczej jest także wartość pH [17]. Naruszenie ustalonej równowagi kwasowo-zasadowej skóry może przyczynić się do wystąpienia zakażeń bakteryjnych lub grzybiczych [18]. Ważny jest zatem dobór odpowiednich substancji pomocniczych tak, aby pH hydrożelu zbliżone było do odczynu fizjologicznego skóry. Musiał i Kubis wykazali, że odczyn polimerów anionowych (różne odmiany karbopoli) oraz metylocelulozy w rozproszonych wodnych zmieniał się w czasie oraz był uzależniony od stężenia i metody sporządzania [13]. Dlatego, w przypadku tworzenia nowej formułacji, konieczne jest opracowanie metody pomiaru i kontrola pH preparatu.

Sposób przygotowania większości hydrożeli nie jest bardzo skomplikowany i wymaga jedynie rozpuszczenia polimeru w mieszaninie wody z glicerolem lub glikolem propylenowym przy intensywnym mieszananiu bagietką lub przy użyciu mieszadła magnetycznego. Aby nie doszło do zbrylenia substancji leczniczej polimer należy wsypywać na mieszający się roztwór cieczy. Hydrożele mogą być zatem sporządzane nie tylko przez przemysł farmaceutyczny, ale także w aptekach jako alternatywa dla typowych maści.

Nanożele

Wśród hydrożeli wyróżnić można również tzw. nanożele, które stanowią rozproszenia polimerów żelujących (chitozan, alginiany, itp.) w wodzie, o wielkości cząsteczek od kilkudziesięciu do kilkuset nm. Nanożele to wewnętrznie usieciowane makrocząsteczki otrzymywane metodami należącymi do dwóch grup. Pierwsza grupa metod wykorzystuje równoczesny proces polimeryzacji i sieciowania monomerów, natomiast druga – wewnątrzczą-

steczkowe sieciowanie makrocząstecek. Nanożele stanowią nośniki wielu substancji leczniczych, np. przeciwbakteryjnych (ampicyliny, fluorochinolonów), białek, peptydów (kalcytonina, insulina). Mogą one być stosowane jako preparaty do nosa (choroby metaboliczne), oczu (choroby autoimmunologiczne) czy też preparaty do wstrzyknięć (choroby nowotworowe) [19]. Obecnie prowadzone są badania nad wykorzystaniem hydrożeli jako nośników, np. plazmidów w terapii genowej chorób nowotworowych [20]. Wykorzystywanie w leczeniu nanożeli oraz innych nanocząsteczkowych nośników leków pozwala mieć nadzieję, że substancje czynne będą dostarczone bezpośrednio do chorych komórek i tkanek, a tym samym ograniczone zostanie działanie niepożądane stosowanych leków.

dr n. farm. **KATARZYNA SOSNOWSKA**

e-mail: sosnowskak@umw.edu.pl

Piśmiennictwo:

- Rosiak J.M., Janik I., Kadlubowski S., Kozicki M., Kujawa P., Stasia P., Ułański P.: Radiation formation of hydrogels for biomedical applications, The International Atomic Energy Agency's Raport 2002.
- Farmakopea Polska VII, Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa 2006.
- Capková Z., Vitková Z., Šubová M.: Formulation of laratadine into hydrogel, Acta Facultatis Pharmaceuticae Universitatis Comenianae LIII, 73-78, 2005.
- Hoffman A.S.: Hydrogels for biomedical applications, Adv Drug Deliv Rev, 54, 3-12, 2002.
- Zgoda M. M., Musiał B., Iwańczyk M.: Wpływ właściwości podłoża hydrożelowych na szybkość dyfuzji niesteroidowych leków przeciwzapalnych do kompartmentu zewnętrznego w warunkach in vitro, Farm Pol, 17, 795-802, 2003.
- Wach R.A., Olejnik A.K., Kik D., Rosiak J.M.: Opatrunki hydrożelowe do leczenia oparzeń, Farm Pol, 11, 516-521, 2008.
- Pietkiewicz J., Sznitowska M.: Możliwość zamiany postaci maści lipofilowej na hydrożel, Ter i Lek, 56, 50-52, 2007.
- Liu C.H., Ho H.O., Hsieh M.C., Sokołowski T.D., Shieu M.T.: Studies on the in-vitro percutaneous penetration of indomethacin from gel systems in hairless mice, J Pharm Pharmacol, 47, 365-372, 1995.
- Farouk A., Bela S., Geza R., Mohamed S., Abdel Hadi I.: Bioactivity of some therapeutic agents in selected polyethylene glycol ointments bases, Acta Pharm Hung, 59, 87-94, 1989.
- Grabowska-Bochenek J., Kubis A.: Investigation of dressings developed for the treatment of alveolitis sicca dolorosa. Part 2: Influence of glycerol and PEG 200 on the properties of tablets and dressings comprising mefenamic acid and Nipagin P, Pharmazie, 41, 648-650, 1986.
- Dumitriu S., Popa M.I., Dumitriu M., Dumitriu D., Tara A.: Bioactive polymers 68 – controlled release of neomycin – furazolidone bi-component system from xanthan hydrogel, J Biomater Appl, 7, 265-276, 1993.
- Allen L.A.: The art, science and technology of pharmaceutical compounding, American Pharmacists Association, Washington 1998.
- Musiał W., Kubis A.: Wpływ stężenia na odczyn rozproszonych wybranych polimerów stosowanych w dermatologii, Polimery w Med, 3, 21-30, 2005.
- Janicki S., Fiebig A., Sznitowska M.: Farmacja Stosowana, PZWL, Warszawa, 659-663, 2003.
- Samczewska G., Zgoda M.M., Ciałkowska-Rysz A., Kaźmierczak S.F.: Wpływ parametrów reologicznych vehiculum (hydrożele, podłoża absorpcyjne typu w/o) na szybkość dyfuzji w warunkach in vitro do kompartmentu zewnętrznego siarczanu morfiny, Pol Med Paliatywna, 2/3, 147-155, 2003.
- Rowe R.C., Sheskey P.J., Weller P.J.: Handbook of pharmaceutical excipients, Pharmaceutical Press – APhA, London 2003.
- Bornkessel A., Flach M., Arens-Corell M., El-sner P., Fluor J.W.: Functional assesment of washing emulsion for sensitive skin: mild impairment of stratum corneum hydration, pH, barrier function, lipid content, integrity and cohesion in a controlled washing test skin, Skin Res Technol, 11, 53, 2005.
- Nix D.H.: Factors to consider when selecting skin cleansing products, J WOCN, 27, 260-268, 2000.
- Vauthier C., Couvreur P.: Developing nanoparticle drug carriers, Pharm Technol Eur, 19, 35-42, 2007.
- Vinogradov S.V., Kabanov A.V.: Development of systemic non-viral gene delivery systems: Cationic nanogels, Mol Ther, 9, suppl. 1, S323-S324, 2004.
- www.scientificblogging.com.
- www.gcsescience.com/o69.htm.

Pytania testowe

(Zaznacz prawidłową odpowiedź)

1. Trwała struktura hydrożelu chemicznego uzyskiwana jest dzięki:

- wiązaniom wodorowym,
- oddziaływaniom międzycząsteczkowym,
- wiązaniom kowalencyjnym,
- wiązaniom jonowym.

2. Hydrożele zalecane są na skórę w przypadku:

- ostrego stanu zapalnego,
- nietolerancji podłoża lipofilowych,
- skłonności do przetłuszczania się i trądziku,
- wszystkie odpowiedzi są prawidłowe.

3. Zawarta w hydrożelach woda może powodować:

- uczucie chłodzenia,
- nawilżanie skóry,
- wysuszenie skóry,
- prawidłowe są odpowiedzi a i c.

4. Dodatek alkoholu etylowego w hydrożelach wpływa na:

- rozpuszczalność substancji leczniczej,
- konsystencję,
- szybkość wysychania żelu,
- pH żelu.

5. Nanożele to rozproszczenia polimerów o wielkości cząsteczek:

- od kilkudziesięciu do kilkuset mm,
- od kilkudziesięciu do kilkuset nm,
- od kilkudziesięciu do kilkuset μ m,
- od kilkudziesięciu do kilkuset pm.

(Odpowiedzi szukaj w numerze)

Zasady publikowania artykułów naukowych w „Gazecie Farmaceutycznej”

- Publikowane są artykuły z zakresu farmacji i medycyny
- Prace zgłaszane do druku winny zawierać: cel pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, wykaz piśmiennictwa
- Prace powinny być zaopatrzone w krótkie streszczenie i zbiór podstawowych słów kluczowych w języku polskim i angielskim
- Objętość pracy nie może przekraczać 20 tys. znaków, łącznie z tabelami, wykresami i piśmiennictwem
- Piśmiennictwo może zawierać co najwyżej 20 pozycji najistotniejszych dla publikowanej pracy, ułożonych wg kolejności cytowań z odpowiednio ponumerowanymi odsyłaczami, zgodnymi z zamieszczonymi w tekście
- Prace (tekst, tabele, rysunki, fotografie) powinny być przesłane w formie elektronicznej, opatrzone następującymi danymi: nazwisko i imię, stopień naukowy i stanowisko, miejsce pracy, nr telefonu/faksu/e-mail, adres do korespondencji. Ponadto powinna być załączona zgoda autorów na opublikowanie pracy w wersji elektronicznej „Gazety Farmaceutycznej”
- Nadesłane prace recenzowane są anonimowo przez niezależnych ekspertów
- Redakcja zastrzega sobie prawo wprowadzania srodkowtytułów, niezbędnych poprawek stylistycznych i ew. zmniejszania objętości lub niepublikowania nadesłanych materiałów
- © Gazeta Farmaceutyczna.