

KATARZYNA BIALIK-WĄS, KRZYSZTOF PIELICHOWSKI*

POLIMEROWE OPATRUNKI HYDROŻELOWE DLA ZASTOSOWAŃ BIOMEDYCZNYCH

HYDROGEL POLYMER WOUND DRESSINGS FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

Streszczenie

W artykule przedstawiono metody otrzymywania, rodzaje oraz zastosowanie opatrunków aktywnych, w szczególności nowoczesnych opatrunków hydrożelowych. Tego typu opatrunki są stosowane głównie w leczeniu ran silnie i średnio sączących, w zaopatrywaniu ran trudno gojących (odleżyny, owrzodzenia żyłne, zgorzel cukrzycowa) oraz w przypadku oparzeń i ran pooperacyjnych. Opatrunki hydrożelowe stanowią najnowocześniejszą generację materiałów opatrunkowych, które dzięki budowie i właściwościom znajdują coraz szersze zastosowanie w nowoczesnych aplikacjach biomedycznych.

Słowa kluczowe: opatrunki hydrożelowe, otrzymywanie, właściwości, zastosowanie

Abstract

In this paper methods of preparation of different types of wound dressings, especially modern hydrogel wound dressings, were presented. There are applied in the treatment of wounds with heavy and medium exudates, slow-healing wounds (decubitus ulcers, venous ulcers, diabetic foot ulcers) and also in case of burns and post-operative wounds. Hydrogel wound dressings constitute the most modern third-generation of dressing materials. Due to their structure and properties they are applied in various biomedical application.

Keywords: hydrogel wound dressings, preparation, properties, applications

* Mgr inż. Katarzyna Bialik-Wąs, prof. dr hab. inż. Krzysztof Pielichowski, Katedra Chemii i Technologii Polimerów, Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej, Politechnika Krakowska.

1. Wstęp

Od czasów prehistorycznych ludzkość boryka się z problemem leczenia ran, co zawsze jest związane z uciążliwym krwawieniem, bólem i cierpieniem. Przede wszystkim były stosowane preparaty roślinne i ziołowe, substancje naturalne, np. miód, masło, mleko, mirra, żywica. Używano także chleba z pajęczyną. Współcześnie dawne sposoby leczenia polegające na zalewaniu rany wrzącym olejem, czy przyżeganie rozżarzonym żelazem, wydają się odległe i abstrakcyjne [1].

Przełomem było odkrycie dokonane przez Wintera w 1962 roku, które wskazuje, że zastosowanie opatrunku aktywnego utrzymującego wilgoć dwukrotnie przyspiesza proces gojenia rany w porównaniu z tradycyjnym opatrunkiem. Jest to spowodowane szybszym przebiegiem procesu epitelizacji (odnawiania się naskórka) w wilgotnym środowisku [2]. W latach 60. XX wieku pojawiły się opatrunki I generacji, które stanowią filmy polimerowe wykonane z polietylenu, polipropylenu lub poliestru. Są one nieprzepuszczalne dla wilgoci, co przyczynia się do gromadzenia płynów ustrojowych na powierzchni rany, a tym samym utrudnia proces gojenia. Kolejno ukazały się opatrunki II generacji wytworzone z czystego poliuretanu lub karboksymetylocelulozy i poliizobutyleny (opatrunki hydrokoloidowe). Jednakże nie posiadają one działania leczniczego, ich główną wadą jest przylepianie się do nowo powstałej tkanki, co może spowodować jej uszkodzenie. Do trzeciej najnowocześniejszej generacji materiałów opatrunkowych zalicza się hydrofilowe filmy poliuretanowe oraz hydrożele [3].

2. Proces gojenia się rany

Proces gojenia się rany można podzielić na trzy podstawowe fazy:

I. Oczyszczenia, która polega na mechanicznym usunięciu martwiczych tkanek oraz zanieczyszczeń, a następnie wymaga zapewnienia odpowiednich warunków: umiarkowanie wilgotne środowisko, prawidłowa wymiana gazowa, właściwa temperatura i pH oraz aktywne wykrywanie i szybkie leczenie zakażeń dla zachodzących reakcji biochemicznych i funkcji komórek, biorących udział w regeneracji. W I fazie bardzo ważną rolę odgrywają płytki krwi, które w stanie wzbudzonym uwalniają substancje indukujące krzepnięcie: fibrynogen, fibronektynę i trombospondynę oraz wydzielają płytkowy czynnik wzrostu PDGF. W dalszej kolejności rozpoczyna się hemostaza – tworzenie czopu hemostatycznego, a następnie rozpoczyna się stan zapalny, gdy do rany napływają leukocyty.

II. Proliferacja (faza wytwórcza) składa się z kilku etapów:

- tworzenie ziarniny, w której z istniejących naczyń krwionośnych rozrastają się naczynia włosowate. W tym etapie bardzo ważną rolę odgrywają fibroblasty – komórki skóry właściwej, które w obszarze zranienia nie są w stanie spełniać swoich funkcji biologicznych (tworzenie substancji międzykomórkowej i włókien: kolagenowych, sprężystych i retikulinowych). Następuje ich migracja do sąsiednich, otaczających

obszar rany komórek. Proces migracji jest regulowany przez cytokiny, głównie przez płytkowy czynnik wzrostu PDGF. Fibroblasty są odpowiedzialne za syntezę kolagenu i innych białek regenerowanych. Synteza kolagenu jest stymulowana przez TGF (transformujący czynnik wzrostu) i PDGF (płytkowy czynnik wzrostu). Powstaje siatka zbudowana z włókien kolagenowych, która tworzy rusztowanie dla komórek śródbłonna. Powoli zaczyna kształtować się struktura o żywoczerwonej i lśniącej powierzchni,

- epitelizacja odbywa się przez podział epidermalnych komórek macierzystych zlokalizowanych w nieuszkodzonym, sąsiadującym z raną naskórku,
- neowaskularyzacja polega na nowotworzeniu naczyń krwionośnych.

III. Obkurczania rany i wytworzenia blizny (synteza oraz uporządkowanie kolagenu), w której żywoczerwona ziarnina ulega przemianie w białą tkankę, posiadającą dużą liczbę włókien kolagenowych. Zmniejsza się powierzchnia rany, ponieważ następuje jej obkurczenie oraz zostaje pokryta cienką warstwą nabłonka [2, 4, 5].

Proces gojenia się rany składa się z wielu reakcji biochemicznych, które wymagają odpowiednich warunków. Do najważniejszych należą: utrzymanie wilgotnego środowiska, właściwej temperatury i pH. W przeciwnym razie mogą pojawić się zaburzenia równowagi między działaniem cytokin, czynników wzrostowych, proteaz, co przyczyni się do nieprzewidywanego, przedłużonego leczenia. Wymienione wyżej warunki spełnia grupa tzw. opatrunków interaktywnych nowej generacji, które wspierają i przyspieszają naturalne procesy zachodzące w gojącej się ranie. Przede wszystkim zapobiegają tworzeniu się strupa i włókniaka, co wspomaga szybką epitelizację, oraz ograniczają rozwój infekcji i dyspersji bakterii. Ponadto zmiana opatrunku jest łatwa i bezbolesna [5, 6].

3. Opatrunki aktywne

3.1. Model idealnego opatrunku aktywnego

Odkrycia dokonane przez G. Wintera oraz dalsze badania nad rozwojem nowej grupy opatrunków przyczyniły się do opracowania modelu opatrunku idealnego, który charakteryzuje się następującymi właściwościami:

1. Zapewnienie optymalnego środowiska gojenia:
 - prawidłowa termoregulacja,
 - odpowiednia wilgotność,
 - pH (odczyn lekko kwaśny, działanie bakteriostatyczne),
 - właściwa wymiana gazowa.
2. Oczyszczanie rany z tkanek martwiczych poprzez ich nawodnienie oraz zapoczątkowanie autolizy.
3. Absorpcja wysięku i wiązanie wydzieliny wraz z zanieczyszczeniami we wnętrzu makrocząsteczek.
4. Tworzenie bariery ochronnej przed:

- nadmierną utratą płynów ustrojowych,
 - zabrudzeniem, podrażnieniem lub infekcją rany (działanie przeciwbakteryjne).
5. Brak przywierania do rany – bezbolesna zmiana opatrunku.
 6. Powinien współdziałać z procesem gojenia.
 7. Hipoalergiczny.
 8. Przezroczystość pozwala na kontrolę stanu rany w dowolnym momencie bez zmiany opatrunku.
 9. Łatwy w stosowaniu [2, 7–9].

3.2. Rodzaje opatrunków aktywnych oraz ich zastosowanie

W zależności od rodzaju rany (np. odleżyny, owrzodzenia, oparzenia) i etapu gojenia stosuje się różne materiały opatrunkowe. Ze względu na spełniające funkcje można wyróżnić następujące grupy:

- chłonne (absorpcyjne): hydrowłókna, alginiany, opatrunki piankowe, złożone i mieszane,
- absorpcyjne i zatrzymujące wysięk: hydrokoloidey i dekstranomery,
- zatrzymujące wysięk: półprzepuszczalne filmy poliuretanowe,
- dostarczające wodę: hydrożele i hydrokoloidey w postaci żelu [4, 10].

W tabeli 1 przedstawiono poszczególne rodzaje opatrunków aktywnych, produkty handlowe oraz ich zastosowanie w leczeniu ran [4, 6, 10, 11].

Tabela 1

Opatrunki aktywne i ich zastosowanie

Rodzaj opatrunku	Przykłady produktów handlowych	Zastosowanie
Filmy poliuretanowe	Bioclusive, Medisorb F, Medisorb P, Opsite, Tegaderm	– do zaopatrywania ran chirurgicznych i miejsc pobrania skóry do przeszczepu, – wtórny materiał pokrywający oraz mocujący inne opatrunki
Opatrunki chłonne: 1. Hydrowłókniste	Aquacel, Aquacel Ag, Versiva	– do wypełniania ran zanieczyszczonych, skolonizowanych, zaniedbanych i zagrożonych rozwojem infekcji, – nie powinny być stosowane w przypadku leczenia ran suchych i słabo sączących. – do leczenia ran średnio i silnie sączących

2. Włókniste w oparciu o alginiany	Kaltostat, Sorbalgon, Fibracol.	<ul style="list-style-type: none"> – do zaopatrywania ran głębokich, szczelinowych, ostrych i przewlekłych oraz klinicznie zakażonych, znajdujących się w fazie oczyszczania i ziarninowania, – typowe dziedziny zastosowania to: owrzodzenia podudzia, odleżyny, zgorzel cukrzycowa, ropnie, czyraki, karbunkuły, oparzenia oraz trudne do opatrywania rany w traumatologii i chirurgii nowotworowej
3. Hydropolimerowe (piankowe)	Allevyn Adhesive Combiderm, Lyof foam, PermaFoam.	<ul style="list-style-type: none"> – przeznaczone na rany trudno gojące się (np. owrzodzenia żyłne, odleżyny, zgorzel cukrzycowa) z wysiękiem od obfitego do umiarkowanego, ale nieobjęte zakażeniem, – oparzenia do 2a, – przeszczepy skóry, – do zaopatrywania owrzodzeń podudzi w kombinacji z terapią kompresyjną
<p>Opatrunki absorpcyjne i zatrzymujące wysięk</p> <p>1. Hydrokoloidowe</p> <p>2. Dekstranomery</p>	<p>Comfeel, Granuflex, Hydrasorb, Hydrocoll, Tegasorb</p> <p>Acudex, Debrisan, Jodosorb</p>	<ul style="list-style-type: none"> – w leczeniu ran słabo i średnio sączących, w każdej fazie gojenia, znajdujących się w końcowym etapie fazy oczyszczania oraz w momencie budowania nowej tkanki – używane w przypadku głębokich, zanieczyszczonych, a także zainfekowanych owrzodzeń
Hydrożelowe	Aguagel, Geliperm, Granugel, IntraSite Gel, Nu-Gel, Vigilion	<ul style="list-style-type: none"> – zbyt słabe zdolności chłonne, dlatego nie są stosowane do ran silnie i średnio sączących, – przeznaczone do zaopatrywania ran trudno gojących (odleżyny, owrzodzenia podudzia, zgorzel cukrzycowa) znajdujących się w fazie ziarninowania i epitelizacji, – polecane również w przypadku oparzeń II stopnia, ran pooperacyjnych, – do pokrywania miejsc pobrania przeszczepów w praktyce transplantacji skóry

4. Opatrunki hydrożelowe

4.1. Struktura i właściwości

Opatrunki hydrożelowe oparte są na hydrożelach – hydrofilowych, pęczniejących w wodzie polimerach, zbudowanych z długich łańcuchów homopolimerów lub kopolimerów połączonych ze sobą w różnych punktach, w wyniku czego tworzą trójwymiarową usieciowaną strukturę. Charakteryzują się dużymi zdolnościami wchłaniania wody, przez co bardzo często są nazywane superabsorbentami. Hydrożele, które charakteryzują się biokompatybilnością i biodegradowalnością, odgrywają bardzo duże znaczenie w biomedycynie, farmacji i inżynierii tkankowej. Biomedycyna jest dziedziną medycyny, która łączy osiągnięcia nauk biologicznych, biochemicznych i biotechnologicznych w kontekście zdrowia i choroby człowieka. Natomiast inżynieria tkankowa zajmuje się wykorzystaniem wiedzy medycznej i metod inżynierii materiałowej w celu uzyskania funkcjonalnych zamienników uszkodzonych tkanek i narządów. Hydrożele polimerowe można podzielić na dwie grupy. Pierwszą stanowią żele fizyczne, które są nazywane żelami odwracalnymi, i pod wpływem temperatury można je przekształcić w mieszaninę polimerową, np. agar. Tworzą trójwymiarową sieć przestrzenną, w której łańcuchy polimerowe są połączone słabymi wiązaniami wodorowymi, siłami elektrostatycznymi lub oddziaływaniem hydrofobowym. Natomiast do drugiej grupy należą żele chemiczne, również o trójwymiarowej sieci przestrzennej, ale łańcuchy polimerowe są połączone trwałymi wiązaniami kowalencyjnymi [12–15].

Opatrunki hydrożelowe należą do trzeciej, najnowocześniejszej generacji materiałów opatrunkowych. Najbardziej charakterystyczną ich cechą jest utrzymanie rany w stanie wilgotnym, przez co przyspieszają proces gojenia, pozwalają na bezbolesną zmianę opatrunku oraz zapobiegają nadmiernej utracie płynów ustrojowych. Trójwymiarowa struktura hydrożelu wspomaga tworzenie bariery ochronnej przed zakażeniem oraz zatrzymuje bakterie pochodzące z rany we wnętrzu makrocząsteczki. Opatrunek umożliwia pochłonięcie wysięku wraz z zanieczyszczeniami, dzięki czemu rana jest ciągle oczyszczana. Oprócz tego stanowi warstwę przepuszczalną dla tlenu, co ułatwia regenerację komórek i chroni przed rozwojem groźnych beztlenowców. Dodatkowo są nieantygenne, niealergizujące, łatwe w stosowaniu i produkcji [7, 8, 10].

4.2. Związki wchodzące w skład opatrunków hydrożelowych

Wilgotne opatrunki hydrożelowe stanowią mieszaninę polimerów naturalnych, np.: agar, pektyna, żelatyna, skrobia, celuloza, chityna, chitozan, alginiany, guma sterculia oraz polimerów syntetycznych, do których najczęściej należą: poli(alkohol winylowy) (PVA), poli(N-winylopirolidon) (PVP), poli(kwas akrylowy) (PAA), poli(glikol etylenowy) (PEG) [7, 16, 17]. Reprezentują one nową klasę materiałów, które posiadają lepsze właściwości mechaniczne, elastyczne oraz bardzo dobrą biokompatybilność, dzięki czemu znajdują zastosowanie w biomedycynie, w tym również do otrzymywania aktywnych opatrunków [16, 18].

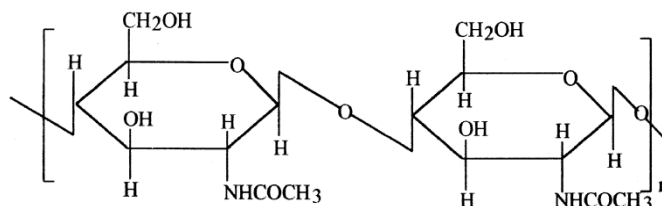
Wilgotne opatrunki hydrożelowe zawierają zazwyczaj:

- 2–20% polimerów syntetycznych,
- do 5% polimerów naturalnych,
- ok. 75% wody,
- 1–3% plastyfikatora [7, 19].

4.3. Związki poprawiające właściwości opatrunków hydrożelowych

Stosowane biopolimery należą najczęściej do grupy polisacharydów, które w połączeniu z polimerami syntetycznymi nadają uzyskanym produktom interesujące właściwości.

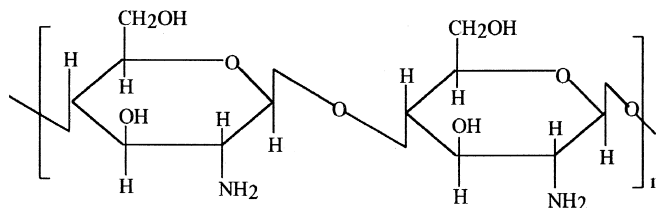
Do powszechnie używanych należy chityna, która występuje w budowie szkieletu zewnętrznego stawonogów, oraz chitozan. Chityna pod względem chemicznym ma zbliżoną budowę do celulozy, ale zawiera jednostki *N*-acetylo-*D*-glukozy-2-aminowe, które tworzą długie łańcuchy polimerowe połączone wiązaniami β -1,4-glikozydowymi (rys. 1) [20].



Rys. 1. Struktura chityny

Fig. 1. Structure of chitin

Natomiast chitozan to pochodna chityny, powstaje w wyniku reakcji *N*-deacylacji (rys. 2) [20, 21].



Rys. 2. Struktura chitozanu

Fig. 2. Structure of chitosan

Zarówno chityna, jak i chitozan, znajdują szerokie zastosowanie w kosmetyce, biotechnologii oraz biomedycynie. Powszechnie są stosowane w otrzymywaniu opatrunków hydrożelowych, ponieważ należą do substancji, które przyspieszają proces gojenia się ran. Duże zainteresowanie tymi polisacharydami wynika przede wszystkim z ich właściwości, do których należą:

- biokompatybilność,
- biodegradowalność,
- bakteriostatyczność,
- brak toksyczności,
- dobra adsorpcja,
- bardzo dobra wytrzymałość mechaniczna,
- bioadhezyjność [20–22].

W literaturze można znaleźć wiele przykładów opatrunków hydrożelowych, które zawierają w swojej budowie poli(kwas akrylowy) lub poli(alkohol winylowy) z odpowiednim polisacharydem [17, 21–23].

Modyfikacja poli(kwasu akrylowego) chityną przyczynia się do uzyskania bardziej elastycznego materiału, który zachowuje odpowiednią wytrzymałość mechaniczną oraz zwiększa hydrofilowość, a także wpływa na wzrost i migrację fibroblastów, co jest kluczowe w procesie gojenia się rany [22, 23].

Chitynę lub chitozan wprowadza się również do układu zawierającego poli(alkohol winylowy), który jest dobrze znanym polimerem biomedycznym. Niestety wykazuje on małą wytrzymałość mechaniczną i stabilność termiczną, co jest uzupełniane przez dodanie odpowiedniego biopolimeru. Przykładowo użycie 0,5–2% polisacharydu powoduje wzrost wytrzymałości na rozciąganie z 45 do 411 g/cm², wydłużenia z 30 do 410% oraz zdolności pęcznienia z 25 do 157% [16, 17, 21].

Z medycznego punktu widzenia bardzo ważnym polisacharydem, który zaczyna być coraz częściej stosowany jest guma sterculia (*Sterculia Gum*, *Karaya Gum*). Guma ta jest uzyskiwana z drzewa *Sterculia urens Roxb.* (*Sterculiaceae*) występującego w Indiach (centralna i północna część), Pakistanie i Afryce. Zbudowana jest głównie z połączonych pierścieni aldoheksoz (zawiera m.in. D-galaktozę, L-ramnozę, kwas D-galakturowy) z trzema grupami hydroksylowymi. To właśnie one są najbardziej reaktywne i ulegają reakcjom prowadzącym do modyfikacji właściwości fizykochemicznych oraz reologicznych gumy. Po acetylowaniu guma Karaya staje się:

- trudno rozpuszczalna w wodzie,
- wykazuje dobrą adhezję do skóry,
- nie wywołuje podrażnienia i alergii,
- charakteryzuje się wysoką adsorpcją i lepkością,
- naturalnym środkiem w zwalczaniu drobnoustrojów.

Z uwagi na swe liczne zalety, guma Karaya znalazła również zastosowanie w otrzymywaniu opatrunków hydrożelowych, w których polimerem syntetycznym jest najczęściej poli(alkohol winylowy) [16, 24].

Prowadzone są również badania, w których modyfikuje się poli(kwas akrylowy) lub poli(alkohol winylowy) za pomocą bardzo taniej i łatwo dostępnej skrobi. Zazwyczaj skrobia składa się w około 20% z frakcji rozpuszczalnej w wodzie – amylozy i w 80% z frakcji nierozpuszczalnej w wodzie – amylopektyny [25, 26]. Dużą popularnością cieszą się alginiany, które są powszechnie znanymi polisacharydami pozyskiwanymi z alg morskich, głównie brunatnic. Zawierają reszty kwasu β -D-mannuronowego i α -L-gulonowego, które są połączone wiązaniami glikozydowymi [24, 27].

W przypadku leczenia różnych typów ran (owrzodzenia, odleżyny, oparzenia) zawsze bardzo ważne jest zachowanie właściwej bariery ochronnej przed bakteriami i drobnoustrojami. Współcześnie duże zainteresowanie budzi srebro oraz nanosrebro, które stosowane jest coraz powszechniej w różnych zastosowaniach komercyjnych. Każda rana w porównaniu ze zdrową powierzchnią skóry zdecydowanie szybciej ulega różnym infekcjom, a poprzez wprowadzenie srebra do opatrunku wzrasta skuteczność przeciugrzybiczna, przeciwwirusowa i antybakteryjna. Należy jednak pamiętać, że długotrwałe medyczne wystawienie na kontakt ze srebrem może prowadzić do srebrozycy (argyria), czyli niebiesko-szarego odbarwienia skóry. W dalszej kolejności obecność srebra może wywołać choroby nerek, wątroby oraz stwardnienie tętnic, a odkładanie się srebra w oczodołach może wpływać na zaburzenia wzroku [28–30].

4.4. Metody otrzymywania hydrożeli

Ogólnie wyróżniamy trzy podstawowe metody otrzymywania hydrożeli:

- konwencjonalna (chemiczna),
- pod wpływem promieniowania mikrofalowego,
- radiacyjna.

W odniesieniu do opatrunków hydrożelowych, które są dostępne na rynku i przeznaczone do użytku publicznego należy ograniczyć się do technik radiacyjnych, ponieważ materiały uzyskane pod wpływem promieniowania jonizującego podlegają całkowitej sterylizacji [8, 13, 14, 19, 31].

W metodach chemicznych hydrożele polimerowe otrzymuje się w wyniku kopolimeryzacji lub wolnorodnikowej polimeryzacji, z użyciem odpowiednich inicjatorów oraz czynników sieciujących. Najczęściej stosuje się konwencjonalne układy inicjujące m.in. nadsiarczan/siarczyn lub nadsiarczan/tiosiarczyn sodowy oraz AIBN (2,2'-azobisisobutyronitryl) [32, 33]. Reakcje sieciowania polimeru prowadzą do zwiększenia stopnia polimeryzacji i utworzenia siatki przestrzennej. Mogą być przeprowadzane w temperaturze pokojowej, jak i podwyższonej, a użycie dodatkowo katalizatorów pozwala na przyspieszenie reakcji. Właściwości fizyczne i chemiczne otrzymanych produktów zależą od gęstości usieciowanych łańcuchów (ilość wytworzonych wiązań poprzecznych) i od rodzaju oraz budowy wiązań sieciujących (mostki sieciujące). Czynniki, które najczęściej są stosowane w reakcjach chemicznego sieciowania hydrożeli, to: NMBA (N,N'-metylenobisakryloamid), alifatyczne aldehydy, diakrylan glikolu etylenowego, diwinylobenzosulfonian sodu, tetrahydroksymetyloacetylenomocznik lub akrylan allilu [28]. Tradycyjne metody otrzymywania hydrożeli pozwalają w łatwy sposób, w warunkach laboratoryjnych pozyskać pożądany produkt.

Umożliwiają również kontrolowanie przebiegu reakcji, a poprzez dobranie właściwych ilości inicjatora i czynnika sieciującego oraz odpowiedniej temperatury można uzyskać materiał o określonych właściwościach. Główną wadą tej metody jest brak sterylności oraz możliwość występowania w produkcie nieprzereagowanego monomeru i pozostałych toksycznych reagentów. Dodatkowym problemem jest również bardzo długi czas prowadzenia syntezy, który czasami wynosi nawet 24 h [30].

W laboratorium często otrzymuje się hydrożele pod wpływem promieniowania mikrofalowego, co bardzo przyspiesza przebieg reakcji. Gotowy produkt możemy uzyskać zaledwie w kilka minut, ale nie zawsze charakteryzuje się pożądanymi właściwościami, np. materiały są bardziej porowate w porównaniu z metodami tradycyjnymi. Głównym problemem jest to, że następuje ogrzewanie wewnątrz materiału (ogrzewanie objętościowe), co utrudnia właściwy pomiar temperatury mieszaniny reakcyjnej. Przepływ ciepła zachodzi od warstw wewnętrznych w kierunku warstw zewnętrznych materiału, co powoduje rozbieżności w końcowych wynikach. Dochodzi również do miejscowych przegrzań (ang. *hot-spots effect*) [13, 34–37].

W metodzie radiacyjnej proces sieciowania zachodzi pod wpływem promieniowania gamma, które pochodzi z izotopu kobaltu ^{60}Co lub cezu ^{137}Cs lub strumienia elektronów z akceleratora. W otrzymanym hydrożelu łańcuchy polimeru łączą się ze sobą za pomocą trwałych wiązań kowalencyjnych. Techniki i technologie radiacyjne stają się alternatywą w stosunku do metod tradycyjnych, ponieważ proces jest bezodpadowy i przyczynia się do eliminacji substancji szkodliwych dla zdrowia i środowiska. Etap napromieniania produktu jest zwykle końcowym elementem procesu wytwórczego, w trakcie którego następuje jednocześnie jego sterylizacja. Takie połączenie procesu nadawania ostatecznych właściwości produktowi w jednym etapie z jego sterylizacją umożliwia dokonywanie tego zabiegu na produkcie już umieszczonym w handlowym opakowaniu. W ten sposób wytwarzane są przede wszystkim materiały o jakości medycznej: hydrożele, opatrunki aktywne, materiały biomedyczne, sprzęt jednorazowego użytku. Zasadniczym problemem związanym z zastosowaniem technik radiacyjnych w skali laboratoryjnej jest bardzo często brak dostępności do specjalistycznego sprzętu, który jest dosyć kosztowny [8, 14, 19, 33, 38, 39]. Produkcja opatrunków hydrożelowych składa się zasadniczo z kilku etapów. W pierwszym należy przygotować mieszaninę reakcyjną, którą w dalszej kolejności poddaje się mieszanii w podwyższonej temperaturze, aż do uzyskania roztworu homogenicznego. Następnie zostaje ona przelana do finalnych opakowań i po zestaleniu zostaje poddana promieniowaniu radiacyjnemu. Otrzymany produkt jest w pełni sterylny, transparentny, o grubości około 3–4 mm, zawierający ponad 90% wody [30].

5. Przykłady opatrunków hydrożelowych jako produktów handlowych, ich skład oraz zastosowanie

5.1. Geliperm

Jeden z pierwszych opatrunków, pojawił się w latach 80. Otrzymano go w postaci wilgotnych lub suchych płatów hydrożelowych. Przeprowadzono liczne badania testowe i obserwacje, które jednoznacznie potwierdziły, że Geliperm sprawdza się w leczeniu ran oparzeniowych i urazowych.

W skład takiego opatrunku wchodzi polimer akrylowy i polisacharyd [7, 40].

5.2. AQUA-GEL

Najbardziej rozpowszechnionym przykładem opatrunku hydrożelowego jest znany pod nazwą handlową AQUA-GEL. Otrzymano go metodą radiacyjną i po przeprowadzeniu odpowiednich badań oraz testów klinicznych został opatentowany i wprowadzono go na rynek. Cieszy się dużym zainteresowaniem do dnia dzisiejszego [8, 19, 41, 42].

AQUA-GEL zawiera:

- poli(N-winylopirolidon) (PVP),
- poli(glikol etylenowy) (PEG),
- agar,
- wodę [8, 35, 42, 43].

Tego typu opatrunki hydrożelowe są stosowane głównie do nawodnienia ran. Znajdują zastosowanie w leczeniu oparzeń powierzchniowych oraz głębokich drugiego stopnia w operacyjnych przygotowaniach ran infekcyjnych i w ranach oparzeniowych oczekujących na kolejne operacje przeszczepu [7, 8, 10].

Na rynku pojawiły się również opatrunki, które mają podstawowy skład podobny do AQUA-GELu, ale zawierają dodatkowo karboksymetylocelulozę, glikol propylenowy, pektynę lub alginiany. Należą do nich:

1. NU-GEL

Opatrunek zawiera metylocelulozę i nierozpuszczalny w wodzie alginian wapnia, który na powierzchni rany wytwarza hydrofilowy żel. Jest to spowodowane częściową wymianą jonów wapnia na sodowe, w wyniku czego powstaje alginian sodu. NU-GEL stanowi amorficzny i hydroaktywny żel, który bardzo dobrze nawilża ranę. Obecność alginianu wpływa na zwiększenie właściwości absorpcyjnych, dzięki czemu lepiej zachodzi proces samooczyszczania.

Został wykorzystany w leczeniu suchych ran nekrotycznych i zmian martwiczych oraz w przypadku ran ziarnujących i ze zmianami chorobowymi [7, 10].

2. Granugel

Zawiera w swoim składzie dodatkowo: 3% soli sodowej karboksymetylocelulozy, 0,1% pektyny i 15% glikolu propylenowego.

Przed wszystkim jest przeznaczony do leczenia ran głębokich z martwicą suchą. Działa oczyszczająco, ponieważ przyspiesza przebieg mechanizmu autolizy w ranie. Pobudza również proces ziarninowania przez zwiększenie aktywności makrofagów [7, 10].

3. IntraSite Gel

Opatrunek zawiera 1–2% karboksymetylocelulozy, 80% wody i 20% glikolu propylenowego [7, 10].

5.3. Elasto-Gel

Należy do specjalnej grupy opatrunków hydrożelowych, ponieważ znalazł zastosowanie w leczeniu infekcji ran, tzw. stóp cukrzycowych. Elasto-Gel zawiera 65% gliceryny, 17,5% wody i 17,5% poliakryloamidu [7, 44].

5.4. Vigilion

Opatrunek charakteryzuje się następującymi właściwościami: jest wysoce absorpcyjny i nieadhezyjny, schładza ranę i przez to powoduje jej naturalne znieczulenie. Głównie znajduje zastosowanie w leczeniu ran oparzeniowych. Vigilion składa się z: 96% wody i 4% poli(oksytylenu) [7].

6. Wnioski

W artykule zaprezentowano rodzaje interaktywnych nowoczesnych opatrunków III generacji, ich skład oraz przeznaczenie, które głównie zależy od rodzaju rany i jej fazy gojenia.

Szczegółowo opisano opatrunki hydrożelowe, które charakteryzują się tym, że utrzymują ranę w stanie wilgotnym, przez co przyspieszają proces gojenia, pozwalają na bezbolesną zmianę opatrunku, zapobiegają nadmiernej utracie płynów ustrojowych oraz umożliwiają pochłonięcie wysięku wraz z zanieczyszczeniami. Znalazły zastosowanie w leczeniu ran silnie i średnio sączących, w zaopatrywaniu ran trudno gojących (odleżyny, owrzodzenie podudzia, zgorzel cukrzycowa) oraz w przypadku oparzeń i ran pooperacyjnych. Głównie są otrzymywane metodami radiacyjnymi, ponieważ materiały uzyskane pod wpływem promieniowania jonizującego ulegają całkowitej sterylizacji. Opatrunki hydrożelowe są powszechnie znane i występują na rynku np. Geliperm, AQUA-GEL, NU-GEL, Granugel, IntraSite Gel, Elasto-Gel i Vigilion.

Literatura

- [1] Forrest R.D., Journal of the Royal Society of Medicine, , 1982, 72 198-205.
- [2] Petkow L., Górkiewicz-Petkow A., Przegląd Flebologiczny, 2002, 10 (4), 101-105.
- [3] Queen D., Orsted H., Sanada H., Sussman G., International Wound Journal, 2004, 1, 59-77.
- [4] Skórkowska-Telichowska K., Bugajska-Prusak A., Pluciński P., Rybak Z., Szopa J., Dermatologia praktyczna, 2009, 5, 15-29.
- [5] Lorenz H.P., Longaker M.T., *Wounds: Biology, Pathology and Management* (chap. 7) in Norton J.A., *Essential Practice of Surgery: Basic Science and Clinical Evidence* 2002, Springer, Heidelberg.
- [6] Szewczyk M.T., Klinika Zakazeń, 2005, 1, 80-88.
- [7] Pluta J., Karolewicz B., *Hydrożele: właściwości i zastosowanie w technologii postaci leku. II. Możliwości zastosowania hydrożeli jako nośników substancji leczniczych*, Zakład Farmacji Aptecznej Akademii Medycznej we Wrocławiu, 2004, 304, 1-41.
- [8] Rosiak J.M., Ulański P., Pajewski L., Yoshii F., Makuuchi K., *Radiation Physics and Chemistry*, 1995, 46, 161-168.
- [9] Hubbell J.A., *Journal of Controlled Release*, 1996, 39, 305-313.
- [10] Mrozowski T., *Farmakoekonomika szpitalna*, 2008, 5, 6-9.
- [11] Okan D., Woo K., Ayello E.A., Sibbald R.G., *Advances in Skin and Wound Care*, 2007, 20, 39-53.
- [12] Slaughter B.V., Khurshid S.S., Fisher O.Z., Khademhosseini A., Peppas N., *Advanced Materials*, 2009, 21, 3307-3329.
- [13] Amin S., Rajabnezhad S., Kohli K., *Scientific Research and Essay*, 2009, 3, 1175-1183.
- [14] Rosiak J.M., Janik I., Kadłubowski S., Kozicki M., Kujawa P., Stasica P., *Radiation formation of hydrogels for biomedical application in Radiation synthesis and modification of polymers for biomedical applications* 2002, IAEA, Vienna.
- [15] Hoffman A.S., *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2002, 43, 3-12.
- [16] Singh B., Pal L., *European Polymer Journal*, 2008, 44, 3222-3230.
- [17] Varshney L., *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 2007, 255, 343-349.
- [18] Zhu J., *Biomaterials*, 2010, 31, 4639-56.
- [19] Lugão A.B., Machado L.D.B., Miranda L.F., Alvarez M.R., Rosiak J.M., *Radtia. Phys. Chem.*, 1998, 52, 319-322.
- [20] Kumar M.N.V.R., *Reactive and Functional Polymers*, 2000, 46, 1-27.
- [21] Alsarra I., *International Journal of Biological Macromolecules*, 2009, 45, 16-21.
- [22] Silva C.L., Pereira J.C., Ramalho A., Pais A.A.C.C., Sousa J.J.S., *Journal of Membrane Science*, 2008, 320, 268-279.

- [23] Tanodekaew S., Prasitsilp M., Swasdison S., Thavornnyutikarn B., Pothsree T., Pateepasen R., *Biomaterials*, 2004, 25, 1453-1460.
- [24] Fabianowski W., *Wiadomości PTK*, 2000, 4 (3/4), 42-53.
- [25] Pal K., Banthia A.K., Majumdar D.K., *Trends Biomater. Artif. Organs*, 2006, 20, 59-67.
- [26] Pal K., Banthia A.K., Majumdar D.K., *African Journal of Biomedical Research*, 2006, 9, 23-29.
- [27] Pielesz A., *Algi i alginiany – leczenie, zdrowie, uroda*, Wydawnictwo internetowe e-bookowo 2010.
- [28] Bugla-Płoskońska G., Leszkiewicz A., *Kosmos, problemy nauk biologicznych*, 2007, 56, 115-122.
- [29] Murali Mohan Y., Lee K., Premkumar T., Geckeler K.E., *Polymer*, 2007, 48, 158-164.
- [30] Uygun M., Kahveci M.U., Odaci D., Timur S., Yagci Y., *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2009, 210, 1867-1875.
- [31] Sen M., Avci E.N., *Journal of biomedical materials research. Part A*, 2005, 74, 187-96.
- [32] Glados S., Maciejewski M., *Wiadomości chemiczne*, 1998, 52, 1-2.
- [33] Shojaei A.H., Lee X., *Journal of Controlled Release*, 1997, 47, 151-161.
- [34] Sosnik A., Gotelli G., Abraham G.A., *Progress in Polymer Science*, 2010.
- [35] Tyliczszak B., Lorenc I., Pielichowski J., Pielichowski K., *Engineering of biomaterials*, 2008, 51, 77-80,
- [36] Tyliczszak B., Polaczek J., Pielichowski J., Pielichowski K., *Macromol. Symp.*, 2009, 279, 236-242.
- [37] Tyliczszak B., Polaczek J., Pielichowski J., Pielichowski K., *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 2010, 523, 297.
- [38] Ajji Z., Mirjalili G., Alkhatib A., Dada H., *Radiation Physics and Chemistry*, 2008, 77, 200-202.
- [39] Lugão A.B., Rogero S.O., Malmonge S.M., *Radiation Physics and Chemistry*, 2002, 63, 543-546.
- [40] Singh G., Newman P., *Clinical Materials*, 1987, 2(4), 265-273.
- [41] Rosiak J.M., Rucińska-Reybas A., Pakela W., *US Patent No. 4,81490*, 1989.
- [42] Ajji Z., Othman I., Rosiak J., *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 2005, 229, 375-380.
- [43] Higa O., *Radiation Physics and Chemistry*, 1999, 55, 705-707.
- [44] Laing P., Kingdom U., *The American Journal of Surgery*, 1998, 176.