

BOŻENA TYLISZCZAK, KRZYSZTOF PIELICHOWSKI*

CHARAKTERYSTYKA MATRYC HYDROŻELOWYCH –
ZASTOSOWANIA BIOMEDYCZNE
SUPERABSORBENTÓW POLIMEROWYCH

CHARACTERISTIC OF HYDROGEL MATRICES –
BIOMEDICAL APPLICATIONS
OF POLYMERIC SUPERABSORBENTS

Streszczenie

W niniejszym artykule przedstawiono metody syntezy i właściwości hydrożeli oraz ich zdolność do chłonięcia wody w sposób odwracalny. Wśród tego typu materiałów wyróżniamy naturalne i syntetyczne hydrożele. Do najważniejszych biomedycznych zastosowań hydrożeli należy użycie ich jako nośników leków i substancji stosowanych w inżynierii tkankowej.

Słowa kluczowe: hydrożele, biomateriały, uwalnianie leku, sieci polimerowe, inżynieria tkankowa

Abstract

This article reviews the methods of synthesis and properties of hydrogels, as well as their ability to reversible absorption of water. There is a wide variety of natural and synthetic hydrogels. The most important properties of these materials relevant to their biomedical applications are also identified, especially the use of hydrogels as drug and cell carriers, and as tissue engineering matrices.

Keywords: hydrogels, biomaterials, drug release, polymer network structure, tissue engineering

* Mgr inż. Bożena Tyliszczak, prof. dr hab. inż. Krzysztof Pielichowski, Katedra Chemii i Technologii Tworzyw Sztucznych, Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej, Politechnika Krakowska.

1. Wstęp

Polimery coraz częściej są stosowane jako nośniki w kontrolowanych systemach uwalniania substancji czynnej. Wiele prac badawczych poświęconych jest matrycom polimerowym stosowanym w medycynie i farmacji. Znanymi nośnikami leków są mikrokapsułki i mikrosfery polimerowe, wewnątrz których znajdują się odpowiednie lecznicze substancje czynne [1–4].

Obecnie dużym zainteresowaniem cieszą się matryce hydrożelowe, dzięki którym można regulować szybkość uwalniania substancji czynnej. Przykładem mogą być żelowe mikrosfery wprowadzane do oka. Dzięki swojej strukturze spowalniają one uwalnianie leku i przedłużają czas jego działania. Z superabsorbentów polimerowych produkuje się również opatrunki aktywne, które stosuje się u osób z rozległymi poparzeniami lub trudno gojącymi się ranami. Opatrunki hydrożelowe zawierają substancje czynne, m.in. przyspieszające proces gojenia oraz zapobiegające powstawaniu obrzęków, które uwalniane są z odpowiednią szybkością, nie powodując podrażnienia rany [3–5].

Duża popularność matryc hydrożelowych wynika z wielu ich korzystnych właściwości, wśród których dwie najważniejsze to:

- biodegradowalność – rozkład w odpowiednich warunkach pod wpływem mikroorganizmów z wydzieleniem np. dwutlenku węgla, amoniaku i wody,
- biogodność – otrzymane superabsorbenty polimerowe oraz produkty ich rozkładu są nietoksyczne.

Superabsorbenty to hydrofilowe, usieciowane, pęczniejące w wodzie polimery. Czasem nazywane są inteligentnymi żelami, ponieważ 1g hydrożelu może pochłoniąć nawet 1000 g wody [6].

Wyróżnia się dwie podstawowe grupy superabsorbentów. Pierwsze to żele fizyczne nazywane żelami odwracalnymi. Mają one trójwymiarową sieć przestrzenną, w której łańcuchy polimerowe są połączone przez siły elektrostatyczne, wiązania wodorowe i oddziaływania hydrofobowe. Żele te są nietrwałe i w wyniku ogrzewania możemy je przekształcić w mieszaninę polimerową, np. żelatyna i agar. Drugą grupę stanowią żele chemiczne – trwałe żele o trójwymiarowej sieci przestrzennej, w której łańcuchy polimerowe są połączone przez trwałe wiązania kowalencyjne [7].

2. Układy chemiczne stosowane do produkcji hydrożeli

Hydrożele otrzymuje się najczęściej w wyniku kopolimeryzacji monomerów winylowych i diwinylowych w obecności inicjatorów redoksowych. Monomerami o podstawowym znaczeniu są akryloamid, kwas akrylowy, kwas metakrylowy i ich pochodne [1, 6]. Najczęściej stosowanym monomerem diwinylowym jest N,N-metyleno-bisakryloamid (NMBA), rzadziej stosowane są diakrylan glikolu etylenowego, diwinylobenzosulfonian sodu, tetrahydroksymetyloacetylenomocznik lub akrylan allilu [1].

Do syntezy superabsorbentów stosuje się również: poli(glikol etylenowy), poli(kwas asparaginowy), poli(alkohol winylowy), kopolimery bezwodnika maleinowego, poli-N-winylopirolidon [1, 6].

2.1. Poli(glikol etylenowy) (PEG)

Związek ten jest rozpuszczalny w wodzie oraz chlorku metylenu, toluenie, acetonie i etanolu. Dzięki takim właściwościom jak biokompatybilność i nietoksyczność PEG stosowany jest w biomedycynie, farmacji, inżynierii komórkowej oraz do produkcji hydrożeli. Superabsorbenty na bazie PEG otrzymuje się w wyniku wolnorodnikowego lub radiacyjnego sieciowania końcowych grup hydroksylowych, jak również w wyniku kopolimeryzacji z innymi związkami chemicznymi. Jako czynniki sieciujące stosuje się triizoaminy, izocyjaniany wielofunkcyjne oraz mieszaniny diizocyjanianów i trioli [6, 8].

2.2. Poli(N-winylopirolidon)

Poli(N-winylopirolidon) (PVP) jest rozpuszczalny w wodzie, alkoholach, kwasach organicznych, węglowodorach aromatycznych i fluorowcopochodnych. PVP znalazł zastosowanie przy produkcji syntetycznego osocza krwi, znanego pod nazwami Periston i Subtosan. Innym zastosowaniem tego polimeru jest produkcja hydrożeli, które otrzymuje się w wyniku sieciowania poli(N-winylopirolidonu) diwinyloeterami dietylenoglikolu. Otrzymane w ten sposób hydrożele znalazły zastosowanie m.in. jako materiały opatrunkowe i systemy kontrolowanego uwalniania substancji aktywnej [6, 8].

2.3. Poli(alkohol winylowy)

Poli(alkohol winylowy) (PVAL) jest polimerem rozpuszczalnym w wodzie, a nierozpuszczalnym w większości rozpuszczalników organicznych. Hydrożele na bazie PVAL otrzymuje się w wyniku wolnorodnikowego lub radiacyjnego sieciowania grup hydroksylowych. Jako czynniki sieciujące stosuje się aldehyd glutarowy lub 1,4-diizocyjanian heksametylenu. Otrzymane hydrożele stosuje się do produkcji membran, opatrunków aktywnych, implantów, systemów kontrolowanego uwalniania substancji aktywnej [6, 8, 9].

2.4. Kwas metakrylowy

Kwas metakrylowy dobrze rozpuszcza się w wodzie i w wodnych roztworach soli nieorganicznych. Hydrożele otrzymane w wyniku jego kopolimeryzacji z akryloamidem znalazły zastosowanie w farmacji i medycynie, m.in. jako matryce do kontrolowanego uwalniania substancji aktywnej. Pochodną kwasu metakrylowego, metakrylan 2-hydroksyetylu (HEMA), stosuje się do produkcji soczewek kontaktowych [6, 9–11].

2.5. Kwas akrylowy

Kwas akrylowy, podobnie jak kwas metakrylowy, dobrze rozpuszcza się w wodzie i w wodnych roztworach soli nieorganicznych. Tak jak inne monomery akrylowe charakteryzuje się dużą reaktywnością chemiczną. Hydrożele otrzymuje się w wyniku homopolimeryzacji kwasu akrylowego lub jego kopolimeryzacji z akryloamidem. Do sieciowania superabsorbentów akrylowych stosuje się połączenia diwinylowe oraz akrylowe: N,N'-metyleno-bis-akryloamid (NMBA), diwinylobenzenosulfonian sodu, diakrylan glikolu etylenowego, akrylan glikolu i inne. Hydrożele akrylowe znalazły zastosowanie m.in. jako opatrunki aktywne, matryce w systemie kontrolowanego uwalniania substancji czynnej oraz w inżynierii tkankowej [6, 8, 10].

2.6. Poli(kwas asparaginowy)

Poli(kwas asparaginowy) (PKA) jest związkami higroskopijnym i rozpuszczalnym w wodzie, a dzięki takim właściwościom jak nietoksyczność i biodegradowalność znalazł zastosowanie jako biomateriał, np. kompleksy PKA używane są w onkologii. W rolnictwie związek ten używany jest jako dodatek do nawozów mineralnych. Spowalnia on wyłukiwanie azotu z nawozów, ułatwiając tym samym przyswajanie odpowiedniej ilości substancji pokarmowych roślinom. Hydrożele na bazie PKA otrzymuje się w wyniku sieciowania chemicznego lub radiacyjnego. Sieciowanie chemiczne przeprowadza się w rozpuszczalniku polarnym, używając takich związków, jak poliaminy i politolie oraz aminokwasy (lizyna, cysteina). Proces sieciowania chemicznego można prowadzić metodą konwencjonalną lub za pomocą promieniowania mikrofalowego [12–17].

2.7. Bezwodnik maleinowy

Bezwodnik maleinowy jest związkami nierozpuszczalnym w wodzie, który ze względów przestrzennych nie ulega homopolimeryzacji. Jest silnym akceptorem elektronów i łatwo ulega kopolimeryzacji rodnikowej na przemian z monomerami donorowymi, takimi jak alkeny i etery winylowe. Reakcję najkorzystniej jest prowadzić w benzenie, w którym nie rozpuszcza się powstający polimer i wypada w postaci białego proszku. Pierścień bezwodnika maleinowego można łatwo otworzyć, ale przynajmniej jedna grupa pozostaje niepodstawiona, drugą można poddać reakcji estryfikacji lub amidowania. Właśnie dzięki tej właściwości można łatwo sieciować kopolimery bezwodnika maleinowego z innymi związkami. Najczęściej stosowanymi czynnikami sieciującymi są glikole, oksyetylenowana gliceryna oraz cukry. Korzystając z bezwodnika maleinowego, można otrzymać żele amfifilowe, w których komonomerem jest akryloamid i α -olefiny z długimi łańcuchami alifatycznymi [6].

2.8. Polisacharydy

Hydrożele polimerowe można otrzymać w wyniku modyfikacji polisacharydów, np. modyfikacji chemicznej, na którą składa się: żelatynowanie, szczepianie odpowiedniego monomeru, hydroliza i suszenie. Jako monomery szczepiające najczęściej stosuje się akrylonitryl, akryloamid i kwas akrylowy. Sieciowanie w tym przypadku następuje w trakcie hydrolizy. Inna metoda sieciowania polega na dodatku do roztworu skrobi N-hydroksy-metylenoakryloamidu.

W wyniku modyfikacji celulozy otrzymuje się sól sodową karboksy-metylocelulozy, z której po usieciowaniu za pomocą np. chlorometylooksiranu otrzymuje się żele służące do produkcji pampersów. Poza tym hydrożele polisacharydowe stosuje się w inżynierii tkankowej lub jako opatrunki aktywne [6, 10].

3. Właściwości hydrożeli

Właściwości fizyczne superabsorbentów zależą od wielu czynników, między innymi od:

- rodzaju matrycy polimerowej,
- charakteru grup funkcyjnych,
- stopnia usieciowania polimeru,
- stosunku reagentów,
- ilości inicjatora,
- temperatury reakcji,
- stopnia rozdrobnienia produktu,
- składu chemicznego i temperatury pochłanianego roztworu [6, 8, 9].

Do pożądanych cech superabsorbentów należą:

- zdolność do wchłaniania wody,
- duża szybkość chłonięcia płynu w sposób odwracalny,
- duża pojemność absorpcji,
- dobra wytrzymałość mechaniczna,
- nietoksyczność,
- odporność termiczna i chemiczna,
- elastyczność [6, 8, 9].

Hydrozele zbudowane są z łańcuchów polimerowych połączonych za sobą w wybranych punktach, przez co tworzą trójwymiarową usieciowaną strukturę. W stanie suchym łańcuchy polimerów mają postać ściśle zwiniętych kłębków. Pod wpływem wody obecne w łańcuchach grupy funkcyjne ulegają solwatacji i dysocjują. Dodatkowo kationy odłączają się, a ujemne ładunki związane z łańcuchami polimeru odpychają się pod wpływem działania sił elektrostatycznych. Prowadzi to do pewnego rozluźnienia kłębka polimeru, który zyskuje przez to możliwość dalszego wchłaniania cieczy i w końcu utworzenia żelu. Zakończenie procesu następuje wówczas, gdy poszczególne łańcuchy polimeru tworzącego przestrzenną sieć uległy już maksymalnemu wydłużeniu [6].

Chłonność superabsorbentów, zwana również pęcznieniem, wyrażona jest najczęściej w gramach roztworu lub wody pochłoniętych przez 1g suchego żelu. Może wynosić od kilku do kilkuset $\frac{\text{g roztworu}}{\text{g superabsorbenta}}$ i zależy od wielu czynników. Decydujący wpływ na to zjawisko ma charakter grup funkcyjnych i stopień usieciowania polimeru. Innym ważnym czynnikiem limitującym jest stopień rozdrobnienia produktu, jak również skład pochłanianego roztworu. Obecność elektrolitów oraz związków chemicznych zdolnych do reakcji z grupami funkcyjnymi żelu zazwyczaj pogarsza chłonność superabsorbentów [8].

Pęcznienie jest zjawiskiem dyfuzyjnym kierowanym przez powinowactwo cząstek pęczniącego materiału do cząsteczek płynu. Równowaga pęcznienia jonowego żelu jest określana przez bilans trzech głównych sił:

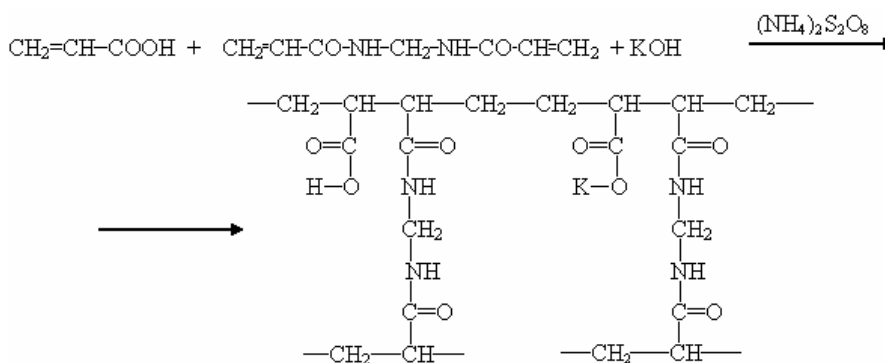
- 1) wolnej energii mieszaniny łańcuchów sieci i rozpuszczalnika,
 - 2) ciśnienia osmotycznego wewnątrz sieci, wynikającego z ruchliwości przeciwjonów otoczonych grupami stałych ładunków (ciśnienie pęcznienia jonu),
 - 3) elastycznej odpowiedzi sieci (ciśnienie elastycznego pęcznienia).
- Siły 1 i 2 faworyzują pęcznienie żelu, a siła 3 wprost przeciwnie [18].

4. Metody otrzymywania hydrożeli

Proces polimeryzacji zachodzi zwykle w obecności inicjatorów polimeryzacji, temperatury lub promieniowania wysokiej energii. Wyróżnia się chemiczne i radiacyjne metody otrzymywania hydrożeli [9, 19].

W metodach chemicznych stosuje się jako inicjatory polimeryzacji nadszarczany. Usieciowane chemicznie hydrożele powstają w wyniku polimeryzacji monomerów lub sieciowania polimerów. W procesie kopolimeryzacji hydrofilowych monomerów jednofunkcyjnych z dwu- lub wielofunkcyjnymi otrzymuje się hydrożele, używając akryloamidu, kwasu akrylowego i kwasu metakrylowego.

Sieciowanie polimeru polega na reakcji grup funkcyjnych makrocząsteczki z dwu- lub wielofunkcyjnym małącząsteczkowym reagentem. W metodzie tej stosuje się takie polimery, jak: poli(alkohol winylowy) (PVAL), poli(tlenek etylenu) (PEO), poli(N-winylopirolidon) (PVP), poli(akryloamid) (PAA) [6, 8, 13].



Ryc. 1. Reakcja sieciowania kwasu akrylowego za pomocą N,N'-metylenobisakryloamidu

Fig. 1. Crosslinking of acrylic acid by N,N'-metylenobisacrylamide

Sieciowanie radiacyjne hydrożeli polega na połączeniu łańcuchów polimeru za pomocą trwałych wiązań kowalencyjnych, które nie ulegają rozkładowi bez zniszczenia całej makrocząsteczki. Proces sieciowania inicjuje się promieniowaniem gamma pochodzącym z izotopu kobaltu ^{60}Co lub cezu ^{137}Cs , a także strumieniem elektronów z akceleratora. W ten sposób hydrożele otrzymuje się przez usieciowanie takich polimerów, jak: poli(alkohol winylowy), poli(tlenek etylenu), poli(N-winylopirolidon), poli(kwas akrylowy) [1, 2, 7].

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 [1, 3–5, 7]. Tą metodą uzyskuje się hydrożele z poli(alkoholu winylowego), poli(glikolu etylenowego), poli(kwasu akrylowego) oraz termoczułe hydrożele otrzymywane przez napromieniowanie wodnych roztworów eteru poliwinylometylowego.

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 [1, 5, 7–9].

5. Zastosowanie biomedyczne superabsorbentów polimerowych

Po raz pierwszy hydrożeli użyto w produkcji soczewek kontaktowych w 1960 r., kiedy to Wichterle i Lim otrzymali usieciowany, hydrofilowy superabsorben z 2-hydroksyetylometakrylanu (HEMA). Wówczas hydrożele charakteryzowały się zdolnością absorpcji wody w ilości 80 g/g suchej masy polimerowej. W kolejnych latach otrzymano superabsorbenty, których chłonność była znacznie większa (w zakresie od 40 do 1600 g/g suchej masy polimerowej). Obecnie hydrożele stosuje się w medycynie, farmacji i inżynierii tkankowej. Omawiane polimery znalazły z czasem szerokie zastosowanie w masowej produkcji tamponów chirurgicznych i środków higieny osobistej [1, 29].

5.1. Soczewki kontaktowe

Poli(metakrylan 2-hydroksyetylu) do dziś stosowany jest w produkcji soczewek kontaktowych. Polimer ten ma właściwości hydrofilowe dzięki obecności grupy –OH, w wyniku czego tlen dociera już bez przeszkód przez fazę wodną hydrożelu do gałki ocznej. Materiał ten w stanie suchym ma właściwości twardego szkła organicznego, po uwodnieniu zaś staje się miękki i elastyczny. Obecnie trwają dalsze badania nad właściwościami tego hydrożelu i możliwościami jego zastosowań [1, 9, 29].

5.2. Układy dostarczania leków

Materiały w formie hydrożelowych matryc umożliwiają nieprzerwane lub kontrolowane wypuszczanie wbudowanych w nie leków do płynów organizmu po ich wszczepieniu, wstrzyknięciu lub wprowadzeniu do organizmu inną drogą.

Są dwie różne koncepcje działania takich systemów. W pierwszej – w wyniku spęcznienia hydrożelu następuje uwalnianie małych cząsteczek leku. Według drugiej koncepcji erozji ulega matryca polimerowa zawierająca lek. W tym przypadku dyfuzja leku do otoczenia jest funkcją szybkości rozkładu biologicznego [3].

Przykładem systemu uwalniania leku z matrycy hydrożelowej jest polimer otrzymany przez Ravichandrana. Zsyntezowany z udziałem N-winylopirolidonu, kwasu akrylowego i poli(glikolu etylenowego) (Poly[N-NVP-AA]-PEG) kopolimer był pH-wrażliwy, biodegradowalny. Wpływ pH na stopień pęcznienia hydrożelu badano w buforach o pH zbliżonym do soku żołądkowego (pH 1,2) i jelitowego (pH 6,8). System ten pęczniał powoli w kwaśnym środowisku soku żołądkowego, co pozwoliłoby po aplikacji na przedłużenie czasu przebywania leku w żołądku i umożliwiłoby otrzymanie systemu o zlokalizowanym uwalnianiu [11, 20–24].

5.3. Opatrunki hydrożelowe

Wilgotne opatrunki hydrożelowe, zaliczane do trzeciej, najnowocześniejszej generacji materiałów opatrunkowych, są otrzymywane z mieszaniny polimerów naturalnych (agar, żelatyna, pektyna) i syntetycznych (poli(winylopirolidon), poli(glikol etylenowy)), które

umieszcza się w handlowych opakowaniach i poddaje sterylizacji za pomocą strumienia elektronów lub promieniowania gamma. Opatrunki hydrożelowe są przeznaczone najczęściej na rany oparzeniowe, ale stosuje się je również na rany urazowe, owrzodzenia, odleżyny. Dzięki dużej elastyczności można je zakładać niemal w każdym miejscu ciała. Zdejmowanie hydrożelowego opatrunku jest bardzo proste i bezbolesne. Proces regeneracji i odbudowy skóry w trakcie leczenia tego typu opatrunkami przebiega szybciej niż przy stosowaniu opatrunków tradycyjnych [1, 25–28].

5.4. Hydrożele w inżynierii tkankowej

Pęczniące żele złożone z kopolimerów akryloamidu z akrylanami i roztworów fizjologicznych stosuje się jako środowisko dla rozwoju mikroorganizmów oraz ludzkich i zwierzęcych komórek. Hydrożele dzięki swoim właściwościom fizycznym upodabniają je do miękkich tkanek, a także dzięki biokompatybilności, trombogenności i dobrej przepuszczalności dla tlenu i innych rozpuszczalnych w wodzie metabolitów tworzą środowiska bardziej wydajne i zapewniające szybszy wzrost komórek niż stosowane dotychczas materiały. Superabsorbenty stosuje się jako matryce w regeneracji tkanki [1, 29]. Odpowiednio przygotowane hydrożele na bazie poli(glikolu etylenowego), poli(alkoholu winylowego) lub kopolimerów poli(tlenku etylenu) i poli(tlenku propylenu) stanowią idealne podłoże do namnażania komórek chrzęstnych [29–31].

5.5. Organy hybrydowe

Obecnie trwają prace nad otrzymaniem hybrydowych organów wewnętrznych, które mogłyby zastąpić uszkodzone narządy, takie jak trzustka czy wątroba. Prototyp hybrydowej trzustki zbudowany jest z żywych komórek zwierzęcych oraz otaczającej ich membrany, chroniącej komórki przed zniszczeniem przez układ immunologiczny biorecy. Membrana hydrożelowa z poli(alkoholu winylowego) wykazuje biokompatybilność z otaczającym ją środowiskiem, nie ulega otorbieniu przez tkanki, jest przepuszczalna dla tlenu, glukozy i insuliny.

Z matryc hydrożelowych, opierając się na pochodnych celulozy oraz akrylanów, konstruuje się prototypy sztucznej nerki, strun głosowych oraz ścięgien [29–31].

6. Podsumowanie

W artykule przedstawiono aktualne kierunki badań i zastosowań matryc hydrożelowych. Superabsorbenty polimerowe są materiałami, które z powodzeniem można stosować w wielu dziedzinach medycyny i farmacji. Otrzymywanie nowoczesnych materiałów na bazie superabsorbentów wiąże się niewątpliwie z opracowaniem nowych metod syntezy hydrofilowych polimerów z pożądanymi grupami funkcjonalnymi oraz układów wrażliwych na bodźce, tj. temperaturę, pH, elektrolity, światło i inne substancje.

W Katedrze Chemii i Technologii Tworzyw Sztucznych Politechniki Krakowskiej podjęto badania nad modyfikacją fizyczną hydrożeli akrylowych w celu otrzymania matrycy polimerowej zdolnej do kontrolowanego uwalniania jonów. Takie hydrożele miałyby zawierać uwięzione w sieci makrołańcuchów jony, które uwalniałyby się z odpowiednią

szybkością, w kontrolowany sposób, przez długi czas z superabsorbentu, zapewniając odpowiednie dawkowanie substancji czynnej.

Literatura

- [1] Bereś J., Kołodkowska M., *Chemik*, 3, 1992, 59-61.
- [2] Kang H., Xie J., *J. App. Polym. Sci.*, 88, 2003, 494-499.
- [3] Patent, PL 342204.
- [4] Patent, AU 2003250154.
- [5] Patent, WO 2004020008.
- [6] Głados S., Maciejewski M., *Wiadomości Chemiczne*, 52, 1998, 101-123.
- [7] Nałęcz M. (red.), *Problemy biocybernetyki i inżynierii biomedycznej*, t. 4, *Biomateriały*, PAN, Warszawa 2002.
- [8] Szlezzyngier W., *Tworzywa sztuczne*, t. 3, Fosze, Rzeszów 2000.
- [9] el Fray M., *Elastomery*, 4, 2005, 10-14.
- [10] Peppas N.A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H., *Eur. J. Pharm. Biophar.*, 50, 2000, 27-47.
- [11] Stachurek I., Pielichowski K., *Arch. Mat. Sci.*, 4, 2005, 303-327.
- [12] Polaczek J., Dziki E., Pielichowski J., *Polimery*, 1, 2003, 61-65.
- [13] Roweton S., Huang S.J., Swift G., *J. Environ. Polym. Degrad.*, 3, 1997, 175-181.
- [14] Patent, US 5741828.
- [15] Patent, US 5593947.
- [16] Masayuki T., Masaki T., Tetsuro M., *Polymer*, 11, 1997, 2791-2795.
- [17] Aylswerth J.D., *Farm. Chem.*, 2, 1996, 64-65.
- [18] Kiatkamjornwong S., Phunchareon P., *J. App. Polym. Sci.*, 72, 1999, 1349-1366.
- [19] Oren S., Caykara T., Guven O., *J. App. Polym. Sci.*, 78, 2000, 2219-2226.
- [20] Xue W., Champ S., Huglin M.B., *Polymer*, 42, 2001, 2247-2250.
- [21] Gutowska A., Bark J.S., Kwon I.C., Bae Y.H., Cha Y., Kim S.W., *J. Control. Release*, 48, 1997, 141-148.
- [22] Chen J., Blevins W.E., Park H., Park K., *J. Control. Release*, 64, 2000, 39-51.
- [23] Sen M., Uzun C., Guven O., *Int. J. Pharm.*, 203, 2000, 149-157.
- [24] Patel V.R., Amiji M.M., *Pharm. Res.*, 13, 1996, 588-593.
- [25] Mandal K.T., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50, 2000, 337-343.
- [26] Khare A.R., Peppas N.A., *Biomaterials*, 16, 1995, 559-567.
- [27] Achanta A.S., Adsumilli P.S., Jame K.W., Rhodes C.T., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 18, 1992, 1225-1279.
- [28] Kuś H., Misterka S., *Polimery w Medycynie*, 4, 1998, 211-217.
- [29] Zdebiak P., el Fray M., *Inż. Biomat.*, 54-55, 2006, 27-35.
- [30] Ulański P., Kadłubowski S., Rosiak J.M., *Radiat. Phys. Chem.*, 63, 2002, 161-168.
- [31] Kozicki M., Kujawa P., Rosiak J.M., *Radiat. Phys. Chem.*, 65, 2002, 169-174.