

Hydrożele jako skuteczne materiały opatrunkowe we wspomaganiu leczenia ran

Anna Górska¹, Aleksander Mendyk¹

¹Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Anna Górska, Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska; e-mail: an.gorska@uj.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2023.08.14


Zaakceptowano: 2023.09.07

Opublikowano on-line: 2023.09.12

DOI

10.32383/farmpol/172007

ORCID

Anna Górska –  0000-0003-1462-2217

Aleksander Mendyk –  0000-0002-4394-9115

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Hydrogels as effective wound dressings in support of wounds treatment

In recent years, the topic of effective wound treatment has become growing in importance due to the increasing rate for their diagnosis, but also because of the raising awareness of wound healing issues. One of the essential parts of the treatment is the use of appropriate wound dressings that actively support the natural healing process. This draws attention to the potential of hydrogel wound dressings, which, as non-adhesive, soft and flexible polymeric products with a high water content, can act as a safe contact layer, reduce pain levels, maintain an appropriate level of moisture and promote autolytic debridement. Hydrogel wound dressings are available in two physical forms, i.e. semi-solid (amorphous hydrogel) and solid (hydrogel sheet). A review of scientific literature shows that they are materials with many benefits in the treatment of dry or weakly exuding and necrotic wounds. However, their use in the management of infected and high exudate wounds is limited. There is therefore a need for their further development to help improve chemical, physical and biological properties, thereby expanding their functionality. Current studies focused on two main strategies, i.e. 1) enhancing therapeutic efficacy by incorporating into the system an active substance with anti-inflammatory and antibacterial activity, or 2) implementing various sensors, that detect, or respond to, environmental stimuli.

In order to obtain a product of adequate quality and durability of use, an important part of the research is a detailed evaluation of the properties of the designed materials. Adequate elasticity, mechanical strength, swelling and absorption capacity, as well as internal structure are all factors that need to be examined to assess the functionality of the designed materials as wound dressings.

The present review is aimed at systematizing the knowledge of hydrogel wound dressings and identifying future research directions. The work includes a description of their properties, available forms, composition and testing methods.

Keywords: hydrogel wound dressings, cross-linking, wound healing, polymers, drug delivery.

© Farm Pol, 2023, 79(4): 217–225

Wstęp

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi opieki nad raną [1], nadrzędnym celem w leczeniu powstałych uszkodzeń ciała (niezależnie od ich etiologii) jest jak najszybsze ich zamknięcie z przywróceniem funkcji ochronnych skóry oraz niedopuszczenie do rozwoju zakażenia. Podstawowym postępowaniem spełniającym powyższe wymagania jest wdrożenie kompleksowego leczenia miejscowego. Obejmuje ono stosowanie kolejno preparatów o działaniu antyseptycznym, a następnie zaopatrzenie rany opatrunkiem, czyli materiałem medycznym, nakładanym bezpośrednio na powstałe uszkodzenie i przeznaczonym głównie do zapewnienia fizycznej bariery chroniącej przed dalszym urazem lub zanieczyszczeniem.

Aby wspomagać naturalny proces gojenia się ran, konieczne jest dobranie odpowiednich opatrunków w zależności od miejsca, rodzaju i wielkości uszkodzenia. Wskazanie takiego postępowania wynika z braku wszechstronności oraz uniwersalności tych materiałów. Każdy spośród ok. 3000 dostępnych produktów (których przegląd wykracza poza zakres tej pracy) ma swoje ograniczenia i osiąga tylko niektóre z celów i standardów tzw. idealnych materiałów opatrunkowych.

W piśmiennictwie funkcjonuje pojęcie „idealnych” opatrunków, które powinny wykazywać liczne właściwości. Na ogół uznaje się, że taki opatrunek powinien:

- utrzymywać wilgotne środowiska w łożysku rany;
- dopasowywać się do kształtu rany, zapewniać swobodę ruchu i być odpornym na odkształcenia trwale;
- utrzymywać odpowiednią temperaturę rany, zbliżoną do temperatury ciała;
- utrzymywać lekko kwasowy odczyn środowiska rany;
- utrzymywać integralność struktury w kontakcie z nadmiarem cieczy;
- absorbować nadmiar wysięku oraz niekorzystne dla rany cząstki;
- posiadać właściwości uniemożliwiające przedostanie się bakterii do wnętrza rany (zabezpieczać przed kontaminacją);
- umożliwić prawidłową wymianę gazową, przepuszczać gazy i parę wodną.

Istotna dla funkcjonalności materiału jako opatrunku jest również:

- wytrzymałość na rozerwanie;
- wygoda stosowania;
- możliwość wymiany bez uszkodzenia odnawiających się tkanek;
- brak substancji toksycznych i alergizujących;

- łatwość w przechowywaniu oraz niskie koszty produkcji [2, 3].

Osiągnięcie powyższych założeń wymaga prawidłowego zaprojektowania opatrunku, zastosowania nowych rozwiązań technologicznych i odpowiednich substancji pomocniczych, co jest przedmiotem intensywnych prac badawczych. W tym kontekście uzasadniony jest wzrost zainteresowania tematyką opatrunków hydrożelowych, których właściwości dobrze wpisują się w zasadniczą część wymagań stawianych „idealnym” opatrunkom, zyskując przewagę nad innymi produktami [4, 5].

Aktualnie obowiązującym aktem prawnym określającym przepisy w obszarze materiałów opatrunkowych jest Ustawa z dnia 7 kwietnia 2022 r. o wyrobach medycznych (Dz.U. 2022 poz. 974). Sformułowano w niej m.in. zasady reklamowania wyrobów medycznych, obowiązki informacyjne m.in. podmiotów gospodarczych działających w sektorze wyrobów medycznych, system kar administracyjnych nakładanych w związku z nieprzebraniem przepisów ustawy.

Niniejsze opracowanie ma na celu usystematyzowanie wiedzy na temat opatrunków hydrożelowych oraz wskazanie aktualnych kierunków badań ich dalszego rozwoju. Praca zawiera opis ich właściwości, dostępnych postaci, składu oraz metod badania.

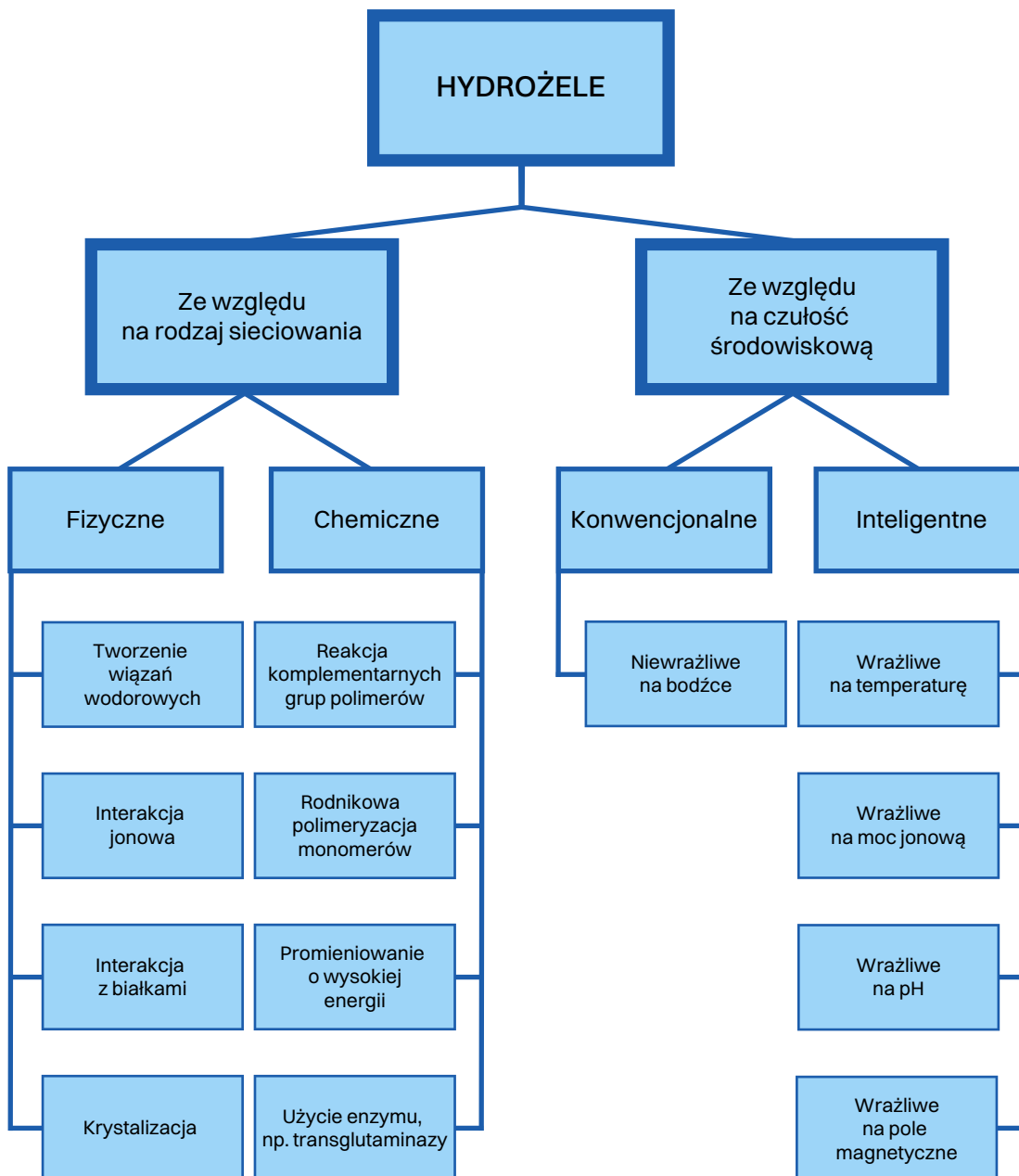
Charakterystyka opatrunków hydrożelowych

Opatrunki hydrożelowe definiowane są najczęściej jako materiały oparte na hydrożelach, czyli układach koloidalnych, w których fazą rozpraszającą jest woda, a rozpraszana – substancja polimerowa tworząca matrycę hydrożelu. Charakterystyczne dla tego typu układów jest trójwymiarowa struktura sieciowa tworzona przez łańcuchy polimerowe połączone ze sobą w pewnej liczbie punktów wraz z wypełniającym je rozpuszczalnikiem. Proces formowania hydrofilowej struktury 3D, określanej jako sieciowanie, zachodzi w wyniku łączenia się łańcuchów polimerowych wiązaniami wodorowymi, oddziaływaniami jonowymi van der Waals'a lub przez tworzenie regionów krystalicznych, otrzymując hydrożele usieciowane fizycznie. Z kolei hydrożele chemiczne powstają w wyniku tworzenia trwałych wiązań kowalencyjnych pomiędzy łańcuchami polimerowymi. Funkcjonalność hydrożelowych materiałów różnić się będzie w zależności od użytej metody sieciowania, ponieważ proces ten wpływa (podobnie jak stężenie polimeru) na gęstość upakowania łańcuchów polimerowych. Wysoki stopień usieciowania, skutkuje bardziej zwartą strukturą hydrożelu

i w konsekwencji zwiększoną sztywnością, obniżonym stopniem pęcznienia oraz zmniejszoną ruchliwością wody w strukturze wewnętrznej polimeru. Poprzez dobór metody wytwarzania można więc nadać opatrunkom odpowiednią stabilność, ostateczny kształt oraz wpłynąć na ich właściwości mechaniczne [6].

Oddzielną grupę stanowią tzw. inteligentne hydrożele oparte na polimerach wrażliwych na bodźce środowiskowe, np. sporządzane na bazie poliakrylamidu czy kwasu poliakrylowego, które pod wpływem bodźców takich jak temperatura, światło, pH, siła jonowa czy obecność ściśle określonych cząsteczek chemicznych ulegają odwracalnej zmianie ich objętości (pęcznieją lub kurczą się) [7, 8]. Ponadto, trwają badania nad nową klasą

inteligentnych hydrożeli z wbudowanymi czujnikami, np. temperatury, tlenu, pH, które dostarczają w czasie rzeczywistym informacji o środowisku rany. Monitorowanie zmiany wartości tych parametrów może stanowić cenną informację o etapie gojenia, na którym aktualnie znajduje się rana, a także pozwala na wczesne wykrycie zakażenia w łożysku rany [9]. Przykładem może być opatrunek hydrożelowy zaprojektowany przez Thet i wsp. [10], w którego strukturze umieszczono nanocząstki na bazie cholesterolu, wypełnione barwnikiem – karboksylfluoresceiną. Barwnik ten uwalniany na skutek degradacji nośnika pod wpływem enzymów bakteryjnych daje wizualną zmianę opatrunku wskazującą, że w ranie rozwija się infekcja. Wymaga się, aby wbudowywane



Rycina 1.
Klasyfikacja hydrożeli.
Figure 1.
Hydrogel classification.

czujniki były biokompatybilne i nietoksyczne, elastyczne w stosunku do warstw hydrożelu oraz niewrażliwe na wysięk z rany. Trwają badania nad zaprojektowaniem inteligentnego hydrożelu, który nie tylko pozwoli wykryć zakażenie, ale również umożliwi zidentyfikowanie szczepów bakterii odpowiedzialnych za ten proces [11].

Podział hydrożeli według dwóch powyższych kryteriów przedstawiono na **rycinie 1**.

Na przydatność układów hydrożelowych do stosowania jako materiały opatrunkowe ma wpływ wiele czynników. Przeważająca zawartość wody w składzie opatrunków hydrożelowych (nawet do 99%) zapewnia utrzymanie optymalnego poziomu nawilżenia oraz promuje autolityczne oczyszczanie rany. Uwodnienie hydrożeli nie pozostaje bez wpływu na zdolność chłonięcia wysięku, ograniczając ich zastosowanie do zaopatrywania ran suchych i słabo sączących. Tworzenie oraz utrzymywanie wilgotnego środowiska w obszarze rany to cecha charakterystyczna tych materiałów, decydująca o ich funkcjonalności. Wilgotne środowisko pobudza napływ fibroblastów do rany, wpływając na szybsze tworzenie tkanki ziarninowej. Zapewnia także dobre warunki do różnicowania keratynocytów znajdujących się na brzegach rany, co indukuje znacznie szybszą epitelizację. Wilgotne środowisko sprzyja także aktywności granulocytów obojętnochłonnych, a także promuje utrzymanie wysokiego stężenia globulin oraz lizozymu, zmniejszając ryzyko rozwoju infekcji. Dzięki dużej zawartości wody, miękkości i elastyczności, opatrunki hydrożelowe wykazują również strukturalne podobieństwo do macierzy zewnątrzkomórkowej (ang. *extracellular matrix*, ECM) tkanek miękkich, warunkując ich wysoką tolerancję w ranie oraz minimalizując uszkodzenia otaczających tkanek. Jak wykazano w badaniach, opatrunki hydrożelowe stymulują również proces angiogenezy oraz optymalizują dostępność czynników wzrostu. Charakterystyczna dla tego typu materiałów jest również zdolność uśmierzenia bólu na skutek właściwości chłodzących, wpływających na zmniejszenie stymulacji zakończeń nerwowych. Na poprawę komfortu pacjenta wpływa również fakt, że są to opatrunki nieprzywierające do rany, co umożliwia łatwą zmianę opatrunku, bez uszkodzenia odnawiających się tkanek [12–14].

Skuteczność opatrunków hydrożelowych w leczeniu zarówno ran ostrych, jak i przewlekłych została potwierdzona w badaniach, niezależnie od zawartości lub braku substancji leczniczej [14, 15].

Przegląd piśmiennictwa wykazał pozytywny wpływ opatrunków hydrożelowych we wspomaganie leczenia oparzeń, w tym oparzeń

radiacyjnych, owrzodzeń stopy cukrzycowej, odleżyn, ukąszeń. Coraz częściej ich kojące i regeneracyjne działanie znajduje zastosowanie również do pielęgnacji skóry po inwazyjnych zabiegach z zakresu kosmetologii i medycyny estetycznej, takich jak peelingi chemiczne, mechaniczne, laseroterapia, plastyka powiek, po których miejsce poddane leczeniu jest zaczerwienione, nierzadko pojawia się obrzęk i uczucie pieczenia. Stosunkowo nowym podejściem jest zastosowanie ich jako przezroczysta, elastyczna warstwa kontaktowa i podkład chłodzący w zabiegach nieablacyjnych, jak epilacja czy usuwanie tatuaży, w których pełni rolę chłodzącego podkładu chroniącego naskórek przed urazami termicznymi, spowodowanymi działaniem wiązki lasera [12, 16–18].

Rodzaje opatrunków hydrożelowych

Opatrunki hydrożelowe dostępne są w dwóch postaciach fizycznych, tj:

- stałej (płat hydrożelowy) – zwykle o wysokiej odporności na odkształcenia trwale oraz dużej elastyczności. Produkowane są w jałowych opakowaniach z warstwą ochronną z tworzywa sztucznego i otwierane tuż przed samym użyciem;
- półstałej (amorficzny hydrożel) – o małej wytrzymałości mechanicznej i dobrym dopasowaniu do kształtu rany. Pakowane są w tuby, butelki z rozpylaczem lub nasycane nimi gazę, uzyskując impregnowany amorficznym hydrożelem materiał opatrunkowy.

Płaty hydrożelowe można pozostawiać na ranie do 3–7 dni (zależnie od obrazu klinicznego). Ich aplikacja jest łatwa, a usuwanie szybkie i nie wymagające wypłukania ich pozostałości. W przypadku półstałych preparatów konieczna jest codzienna ich wymiana przez staranne wypłukanie z łożyska rany, np. roztworem soli fizjologicznej. Dokładność jest w tym przypadku szczególnie istotna, gdyż nieusunięte fragmenty opatrunku mogą przyczynić się do rozwoju wtórnego zakażenia [19, 20].

Z uwagi na przeważającą zawartość wody obie te formy mają tendencje do wysychania, dlatego wymagają zastosowania dodatkowo wilgotnego opatrunku wtórnego. Wyboru rodzaju materiału i częstotliwości jego wymiany dokonuje się zależnie od obrazu klinicznego rany. Z reguły stosowany jest bandaż (bawełniany, poliestrowy) nasączony roztworem soli fizjologicznej lub roztworem Ringera, który nie tylko zapobiega utracie funkcjonalności opatrunków hydrożelowych, ale jest również materiałem podtrzymującym. Taką rolę może też spełniać np. przezroczysta folia poliuretanowa, ograniczająca parowanie

i umocowująca hydrożel w miejscu zranienia. Opatrunki te zaleca się przechowywać w temperaturze 5–25°C i chronić przed światłem słonecznym. Natomiast, dla wzmocnienia działania chłodzącego dopuszcza się schładzanie tych opatrunków w lodówce do temp. ok. 4–8°C, jednak nie powinny być one całkowicie zamrażane. Płatów hydrożelowych, pomimo ich elastyczności, nie należy rozciągać przy nakładaniu, ponieważ z reguły są to materiały o słabej wytrzymałości mechanicznej.

Przykłady opatrunków hydrożelowych dostępnych w polskim leczeniu zestawiono w **tabeli 1**. Zawarte dane są wynikiem analizy składów jakościowych i zostały opracowane na podstawie kart

charakterystyki produktów udostępnionych przez producenta.

Substancje pomocnicze w opatrunkach hydrożelowych

Ważnym aspektem na etapie projektowania nowoczesnych opatrunków hydrożelowych jest dobór odpowiednich substancji pomocniczych. Specyfika miejsca aplikacji sprawia, że dobór substancji pomocniczych wymaga szczególnej troski. Koniecznym kryterium ich doboru jest biokompatybilność oraz biodegradowalność, a także brak toksyczności i dobra wytrzymałość mechaniczna otrzymanych na ich bazie materiałów. Uzyskanie

Tabela 1. Zestawienie wybranych opatrunków hydrożelowych dostępnych w Polsce.

Table 1. Some examples of commercial hydrogel wound dressings available in Poland.

Produkt (Producent)	Postać	Skład ogólny	Wskazania do stosowania
Intrasite Gel (Smith&Nephew)	Amorficzny żel z dozownikiem Applipak	Karboksymetyloceluloza/ glikol propylenowy	Przyspieszenie usuwania tkanki martwiczej, oparzenia w tym oparzenia popromienne, otarcia, popękana skóra.
Medisorb® G (Toruńskie Zakłady Materiałów Opatrunkowych)	Amorficzny żel w tubce	Karbomer/ glicerol/aloes / hydroksybenzoesan metylu	Rany z tkanką martwiczą suchą lub rozpułną, w tym odleżyny, owrzodzenia podudzi, rany słabo wydzielające o różnej głębokości, oparzenia I i II stopnia.
GranuGel® (ConvaTec)	Amorficzny żel w tubce	Pektyna/karboksymetyloceluloza sodowa	Rany o niepełnej lub pełnej grubości skóry, takie jak owrzodzenia podudzi i odleżyny.
Hydrosorb Gel® (Hartmann)	Amorficzny żel w tubce	Hydroksyetyloceluloza/ karbomer/ glicerol/roztwór Ringera	Rany suche bez wysięku lub ze słabym wysiękiem i częściową utratą grubości tkanki, m.in. odleżyny, owrzodzenia żyłne nóg, oparzenia I i II stopnia, zapalenia skóry spowodowane nietrzymaniem moczu.
Purilon® Gel (Coloplast)	Amorficzny żel w butelce z aplikatorem	Karboksymetyloceluloza sodowa/ alginian wapnia	Rany martwicze suche, z martwicą rozpułną lub ziarniną, takie jak: owrzodzenia podudzi, odleżyny, niezakażone owrzodzenia w przebiegu stopy cukrzycowej, oparzenia I i II stopnia.
Tegaderm™ Hydrogel (3M™)	Amorficzny żel w tubce	Guma guar/czteroboran sodu/glikol propylenowy	Owrzodzenia tętnicze, żyłne oraz neuropatyczne rany pokryte suchym i włókninowym strupem, rany pooperacyjne, obtarcia i rany tłuczone.
Burncare spray (Roosin Medical)	Amorficzny żel w sprayu	Brak informacji	Oparzenia, w tym oparzenia słoneczne i popromienne. Oparzenia żrącymi środkami chemicznymi. Zdrapania, skaleczenia.
Burn Gel (CEDERROTH)	Amorficzny żel w sprayu (aerazol typu Bag-on)	Karbomer /aloes /hydroksybenzoesan metylu/hydroksybenzoesan propylu Gaz pędny: azot	Oparzenia, w tym oparzenia słoneczne i popromienne.
Cutimed Sorbact® Gel (Abigo Medical)	Kompres włókninowy z hydrożelem	Tkanina z octanu celulozy nasączona chlorkiem dialkilokarbamoilu oraz powlekana żelem na bazie karbomeru i glikolu propylenowego	Rany czyste, skażone, skolonizowane lub zakażone z suchym lub niskim poziomem wysięku, takie jak rany pourazowe, oparzenia, rany jamiste, przetoki, odleżyny, owrzodzenia cukrzycowe.
Aqua-Gel® (Kikgel)	Stały płat	Poliwinylopirolidon/glikol polietylenowy/agar	Oparzenia I, II oraz III stopnia (termiczne, chemiczne, elektryczne), oparzenia słoneczne, owrzodzenia, odleżyny, inne rany przewlekłe (np. stopa cukrzycowa), otarcia, stłuczenia, obrzęki.
BurnTec (Kikgel)	Stały płat	Poliwinylopirolidon/ agar/glikol polietylenowy. Całość wzmocniona zatopioną wewnątrz włókniną	Oparzenia I, II oraz III stopnia (termiczne, chemiczne, elektryczne), oparzenia słoneczne, otarcia i podrażnienia naskórka, stłuczenia i opuchlizny (ukąszenia).
HydroAid® (Kikgel)	Stały płat	Brak informacji	Urazy po ablacyjnych zabiegach laserowych, mikrodermabrazji, peelingach medycznych, nieinwazyjnych liftingach, terapiach depigmentacyjnych. W badaniach ultrasonograficznych.
Hydrosorb® (Hartmann)	Stały płat	Poliuretan/glikol propylenowy z membraną polimocznikową	Trudno gojące się rany w fazie ziarninowania i naskórkowania: odleżyny, owrzodzenia podudzi, zgorzel cukrzycowa, oparzenia II stopnia, otarcia, rany pooperacyjne, do pokrywania miejsc pobrania przeszczepów w praktyce transplantacji skóry.
Suprasorb® G (Lohmann & Rauscher)	Stały płat	Polimer akrylowy / polietylen/ fenoksyetanol Folia nośna: polietylen	Rany suche lub o lekkim wysięku, powierzchowne o charakterze ostrym lub przewlekłym, np. owrzodzenia podudzi, odleżyny, oparzenia I i II stopnia.

opatrunku spełniającego założenia wiąże się również z wyborem polimerów dostosowanych do właściwości fizykochemicznych substancji leczniczej. To, w połączeniu z przemyślaną strukturą projektowanego opatrunku, w znacznym stopniu decyduje o uzyskaniu zadowalających efektów. W badaniach naukowych poświęconych otrzymywaniu opatrunków hydrożelowych zastosowanie znajdują polimery pochodzenia:

- naturalnego (biopolimery), np. chitozan, alginian sodu, kwas hialuronowy, dekstran, pullulan, agarozę, żelatynę, kolagen;
- półsyntetycznego, np. metyloceluloza, sól sodowa karboksymetylocelulozy, hydroksyetyloceluloza, octan celulozy, skrobia modyfikowana;
- syntetycznego, np. alkohol poliwinylowy (PVA), poliwinylpirolidon (PVP), poliuretan (PU), polikaprolaton (PCL), kwas poliakrylowy (PAA), kwas polimetakrylowy (PMAA), glikol polietylenowy (PEG) [21, 22].

Praktykowane jest również łączenie w jednym układzie hydrożelowym kilku polimerów. Zwykle proponowane są połączenia polimerów naturalnych z syntetycznymi. Przykładowo, hydrożelowe filmy na bazie chitozanu (naturalnego polisacharydu) wzmocniono poprzez wprowadzenie do formułacji glikolu polietylenowego o różnej masie cząsteczkowej (PEG 6000 lub PEG 8000), zachowując przy tym biogodność zaprojektowanego materiału [23].

Praktyczne zastosowanie znajduje również użycie takich substancji pomocniczych jak glikol propylenowy, glicerol, sorbitol, które są plastyfikatorami nadającymi opatrunkom właściwą elastyczność oraz pełnią rolę humektantów spowalniających proces odparowywania wody i wysychania hydrożelu.

W technologii opatrunków stosowane są również środki konserwujące. Spośród nich najczęściej dodawane są pochodne kwasu p-hydroksybenzoesowego (hydroksybenzoesan metylu, hydroksybenzoesan propylu), alkohole (fenoksyetanol), kwasy organiczne (benzoesan sodu, sorbinian potasu). Część z nich zawiera dodatkowo wersenian disodowy (EDTA), który dzięki właściwościom kompleksującym zwiększa skuteczność konserwantów [24].

Opatrunki hydrożelowe jako nośniki do miejscowego podania substancji przeciwdrobnoustrojowych

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi opieki nad raną, nowoczesne materiały opatrunkowe powinny zawierać substancje o przeciwbakteryjnym lub przeciwzapalnym działaniu [25].

Powinny również pozostawać na ranie możliwie jak najdłużej. Dlatego aktualne badania w dużej mierze ukierunkowane są na rozwoju technologii zamykania cząsteczek substancji leczniczej w matrycy hydrożelu i uzyskania przedłużonego działania.

Zbadano już wiele substancji czynnych pod kątem ich aktywności we wspomaganiu gojenia ran. Oktenidyna, poliheksamid, kurkumina, sodu fusydynian, *trans*-resweratrol, kwas ferulowy, kwas galusowy, olejki eteryczne – to tylko nieliczne przykłady. Ze względu na silnie działające przeciwdrobnoustrojowe od kilkunastu lat stale rośnie zainteresowanie metalami srebra, miedzi i cynku. Obecnie prowadzone są intensywne badania nad skutecznością różnych typów nano-cząstek tych metali w leczeniu zakażeń konkretnymi szczepami bakterii [22, 26–30].

Opatrunki hydrożelowe ze względu na swoje właściwości mogą stanowić odpowiedni materiał nośnikowy, chociaż te dostępne w lecznictwie w postaci płatów hydrożelowych z reguły nie zawierają substancji leczniczych. Potencjału opatrunków hydrożelowych jako nośników substancji czynnych upatruje się m.in. w podobieństwie do ludzkich tkanek i biokompatybilności, strukturze przestrzennej umożliwiającej zarówno chłonięcie płynu, jak i dyfuzję substancji leczniczych wewnątrz sieci polimerowej oraz zdolności do pęcznienia, ponieważ podczas tego procesu dochodzi do rozluźnienia łańcuchów polimerowych i tym samym ułatwienia dyfuzji substancji czynnej. Zauważa się jednak, że wysoki stopień pęcznienia niektórych hydrożeli oraz duża zawartość wody i słaba wytrzymałość mechaniczna mogą prowadzić do przedwczesnego uwalniania dużej ilości substancji leczniczej, co jest cechą niekorzystną w kontekście ich zastosowania jako materiałów opatrunkowych. Dlatego kontrola tych parametrów jest istotna na etapie projektowania opatrunków. Trudnością może okazać się również hydrofilowy charakter hydrożeli, który utrudnia wprowadzenie substancji o lipofilowym charakterze i uzyskanie homogennej membrany [31–33].

Substancja lecznicza, bez lub z dodatkiem surfaktantu może być bezpośrednio mieszana z roztworem polimeru jeszcze przed procesem sieciowania. Niestety zwiększa to ryzyko wystąpienia zmian właściwości fizycznych układu hydrożelowego pod wpływem dodanej substancji [33]. Rozwiązaniem może być wcześniejsze jej zamknięcie w różnych nośnikach, np. liposomach, mikrocząstkach, nanocząstkach, i w takiej postaci łączenie ich z wcześniej sporządzonym układem hydrożelowym. Układy wielokompartментowe umożliwiają wprowadzenie lipofilowej substancji

do hydrofilowej matrycy, a także poprawiają trwałość tej substancji. Innym rozwiązaniem jest wysycenie matrycy hydrożelu roztworem substancji leczniczej [32, 34].

Opatrunki hydrożelowe mogą mieć różne mechanizmy uwalniania substancji leczniczej. Na przebieg tego procesu wpływ mają m.in. rozpuszczalność substancji czynnej, rodzaj polimeru oraz inne substancje pomocnicze wchodzące w ich skład, zastosowana technologia sporządzenia opatrunku i jego struktura wewnętrzna oraz warunki środowiskowe panujące podczas procesu uwalniania. Szybkość uwalniania substancji leczniczej maleje ze wzrostem stężenia polimeru i gęstości usieciowania. Wyróżnia się materiały uwalniające substancje lecznicze w wyniku dyfuzji, pęcznienia oraz na skutek degradacji chemicznej czy enzymatycznej [35, 36].

Ponadto, układy hydrożelowe znajdują zastosowanie jako lokalne biorusztowanie dla komórek macierzystych oraz jako nośnik czynników wzrostu [37, 38]. Przykładowo, w badaniach na samicach myszy rasy C57BL/6J wykazano przyspieszenie powstawania ziarniny i epitelizacji oraz stymulację procesu neowaskularyzacji po zaopatrzeniu rany opatrunkiem hydrożelowym zawierającym w swoim składzie komórki macierzyste, pozyskane z tkanki tłuszczowej. Dowiedziono, że ich działanie było szczególnie skuteczne w połączeniu z hydrożelem, który sporządzono z mieszaniny alginianu sodu, gumy arabskiej i jonów wapnia [39].

Kontrola jakości opatrunków hydrożelowych

Decydujące dla właściwości hydrożeli jako nośników leku są ich parametry fizyczne, takie jak temperatura zeszklenia, stopień pęcznienia, udział wody związanej oraz wody wolnej. Dlatego nieodłączną częścią prac badawczych jest również szczegółowa ocena właściwości materiału wybranego jako matrycy substancji leczniczej.

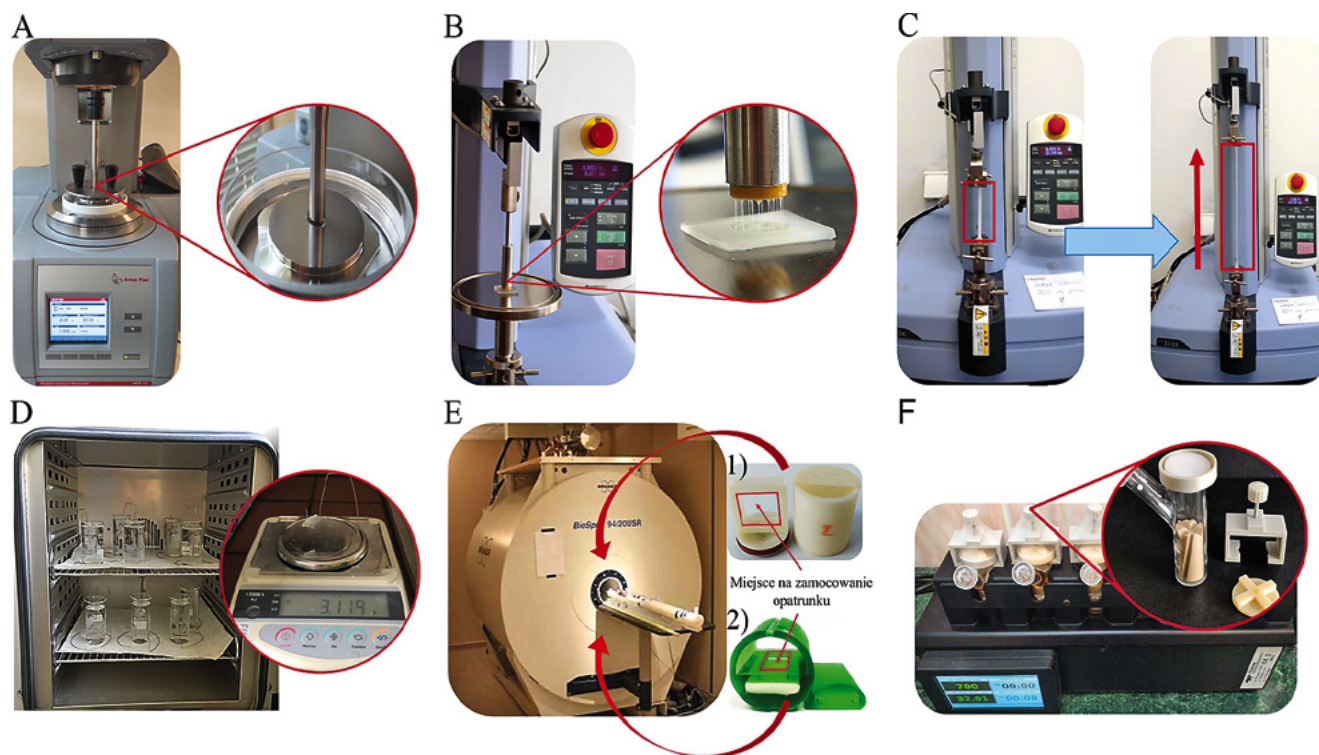
Metody badania bezpośrednich opatrunków wskazane są w serii norm europejskich PN-EN 13726 [40] zharmonizowanych z Dyrektywą Rady 93/42/EWG z dnia 14 czerwca 1993 r. w sprawie wyrobów medycznych i dotyczą oceny dopasowania się do kształtu ciała, przyczepności, chłonności, wodoszczelności, przenikania zapachu, transmisji par wilgoci. Ustalone w dokumencie zasady oznaczania ww. parametrów odnoszą się do różnych typów materiałów opatrunkowych. Tylko nieliczne z opisanych tu metod badania znajdują zastosowanie w określeniu jakości opatrunków hydrożelowych, w szczególności tych w formie płata. Zauważa się brak ustalonych jednolitych wytycznych dotyczących specyfikacji jakościowej dla opatrunków hydrożelowych, dlatego wciąż opracowywane są nowe metody lub modyfikowane już istniejące.

Poniżej zestawiono przykładowe metody badań opatrunków hydrożelowych, wykonywanych w celu uzyskania produktu odpowiedniej jakości i trwałości stosowania (tabela 2). Uzupełnieniem

Tabela 2. Metody badań opatrunków hydrożelowych.

Table 2. The testing methods of hydrogels for wound dressings.

Lp.	Badanie/Metoda	Cel badania
1	Pomiar pH	Określenie potencjalnego wpływu opatrunku na pH środowiska rany.
2	Badania reologiczne	Wyznaczenie charakterystyki reologicznej półstałych hydrożeli. Przewidzenie ich zachowania na przyłożony do nich układ sił.
3	Zdolność chłonięcia	Określenie maksymalnej ilości płynu, który może zostać zaabsorbowany przez opatrunek.
4	Właściwości adhezyjne – pomiary reologiczne oraz pomiary tensometryczne	Ocena łatwości usuwania opatrunku z rany bez ryzyka uszkodzenia nowopowstałych tkanek.
5	Badanie dyspersji wg normy PN-EN 13726-1:2005	Ocena łatwości usunięcia opatrunku z rany oraz ocena zdolności do zachowania integralności struktury w kontakcie z wysiękiem.
6	Właściwości mechaniczne, w tym badanie wg normy PN-EN 13726-4:2005	Ocena zdolności dopasowania się do kształtu ciała oraz możliwości zapewnienia swobody ruchu (ocena wygody użytkowania).
7	Metoda mikroskopowa	Obrazowanie powierzchni opatrunku i jego porowatości.
8	Mikrotomografia rentgenowska i magnetyczny rezonans jądrowy	Określenie rodzaju warstw w opatrunku, stopnia upakowania sieci łańcuchów polimerowych, wizualizacja procesu pęcznienia, ocena procesu transportu płynów w opatrunku.
9	Metoda różnicowej kalorymetrii skaningowej	Określenie wpływu temp. zamrażania i stężenia polimeru na parametry fizykochemiczne. Określenie temperatury zeszklenia.
10	Badania stabilności	Określenie daty ważności oraz skuteczności i bezpieczeństwa substancji leczniczej przez cały okres przydatności.
11	Badania uwalniania substancji leczniczej	Określenie ilości substancji leczniczej jaka uległa rozpuszczeniu z cm ² membrany.



Rycina 2. Wybrane metody badania opatrunków.

A. badania reologiczne (wiskozymetr rotacyjny o geometrii pomiarowej typu płytko-płytko $\varnothing=8$ mm); B. badanie właściwości adhezyjnych (analizator tekstury); C. badanie statycznego rozciągania (analizator tekstury); D. badanie zdolności chłonięcia (metoda grawimetryczna); E. obrazowanie magnetyczno-rezonansowe (tomograf badawczy 9,4 T wraz z uchwytami do umocowania opatrunków 1) – uchwyt do badania stopnia pęcznienia, 2) – uchwyt do badania zmian na styku opatrunek-rana); F. badanie uwalniania trans-resweratrolu z opatrunków (komory dyfuzyjne).

Figure 2. Selected testing methods of prototype wound dressing.

A. rheological test (rotational rheometer in plate-plate geometry $\varnothing=8$ mm). B. adhesion test (Texture Analyzer), C. static tensile test (Texture Analyzer); D. absorption capacity (gravimetric method); E. magnetic resonance imaging (9.4 T MRI scanner together with holders for fixing wound dressings 1) - holder for examining the degree of swelling, 2) - holder for examining changes at the dressing-wound interface; F. release study of trans-resveratrol from wound dressings (Diffusion Testing System).

tego wykazu jest **rycina 2**, ilustrująca przebieg wybranych badań własnych, wykonanych w ramach rozwoju nowych opatrunków hydrożelowych.

Podsumowanie

Układy hydrożelowe jako usieciowane materiały polimerowe o przeważającej zawartości wody, stanowią bezpieczną warstwę kontaktową. Z przeprowadzonego przeglądu piśmiennictwa wynika, że są to materiały przynoszące wiele korzyści w terapii ran suchych i martwiczych, ale wykazujące niską skuteczność w zaopatrywaniu ran zakażonych i z dużym wysiękiem, dlatego dostrzega się potrzebę ich dalszego rozwoju. W możliwości modyfikacji ich właściwości oraz składu upatruje się szanse na poszerzenie obszaru ich zastosowań. Ze względu na wysokie wymagania dotyczące tych produktów, wybór substancji wchodzących w ich skład jest ograniczony

i powinien być zawężony do niezbędnego minimum. Istotne znaczenie ma również zaprojektowanie materiału o optymalnych właściwościach fizycznych, co wymaga przeprowadzenia szczegółowej kontroli ich jakości.

Aktualnie obowiązujące kierunki badań naukowych nad opatrunkami dają podstawy, aby przypuszczać, że w przyszłości prace rozwijają się będą w kierunku poprawy funkcjonalności opatrunków hydrożelowych przy zastosowaniu dwóch zasadniczych strategii, tj. zwiększania skuteczności terapeutycznej przez wprowadzanie do formułacji substancji czynnej o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbakteryjnym lub wprowadzenia różnych czujników wykrywających lub reagujących na bodźce środowiskowe. Naukowcy wskazują, że inteligentne hydrożele mogą zrewolucjonizować leczenie ran, w szczególności ran trudno gojących się, umożliwiając wykrywanie, reagowanie i zgłaszanie informacji o środowisku rany w czasie rzeczywistym.

Piśmiennictwo

- Sopata M, Jawień A, Mroczkiewicz-Rakowska B, et al. Wytyczne postępowania miejscowego w ranach niezakażonych, zagrożonych infekcją oraz zakażonych – przegląd dostępnych substancji przeciwdrobnoustrojowych stosowanych w leczeniu ran. *Zalecenia Polskiego Towarzystwa Leczenia Ran. Leczenie Ran* 2020; 17(1): 1–21. doi:10.5114/lr.2020.96820.
- Szewczyk M, Cwajda-Białasik J, Mościcka P, et al. Treatment of pressure ulcers – recommendations of the Polish Wound Management Association. Part II. *Leczenie Ran* 2020; 17(4): 151–184. doi:10.5114/lr.2020.103116.
- Maaz Arif M, Khan SM, Gull N, et al. Polymer-based biomaterials for chronic wound management: Promises and challenges. *Int J Pharm.* 2021; 598: 1–15. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.120270.
- Tavakoli S, Klar AS. Advanced Hydrogels as Wound Dressings. *Biomolecules.* 2020; 10(8): 1169. doi:10.3390/biom10081169.
- Brumberg V, Astrelina T, Malivanova T, Samoilov A. Modern Wound Dressings: Hydrogel Dressings. *Biomedicines* 2021; 9(9): 1235. doi:10.3390/biomedicines9091235.
- Hu W, Wang Z, Xiao Y, et al. Advances in crosslinking strategies of biomedical hydrogels. *Biomater Sci.* 2019; 7(3):843–855. doi:10.1039/c8bm01246f
- Zhao W, Li Y, Zhang X, et al. Photo-responsive supramolecular hyaluronic acid hydrogels for accelerated wound healing. *J Control Release.* 2020; 323: 24–35. doi:10.1016/j.jconrel.2020.04.014.
- Alvarez-Lorenzo C, Grinberg VY, Burova TV, Concheiro A. Stimuli-sensitive cross-linked hydrogels as drug delivery systems: Impact of the drug on the responsiveness. *Int J Pharm.* 2020; 579: 119157. doi:10.1016/j.ijpharm.2020.119157.
- Lin S, Yuk H, Zhang T, et al. Stretchable Hydrogel Electronics and Devices. *Adv Mater.* 2016; 28(22): 4497–4505. doi:10.1002/adma.201504152.
- Thet NT, Hong SH, Marshall S, et al. Visible, colorimetric dissemination between pathogenic strains of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* using fluorescent dye containing lipid vesicles. *Biosens Bioelectron* 2013; 41: 538–543. doi:10.1016/j.bios.2012.09.019.
- Zhou J, Tun TN, Hong SH, et al. Development of a prototype wound dressing technology which can detect and report colonization by pathogenic bacteria. *Biosens Bioelectron* 2011; 30(1): 67–72. doi:10.1016/j.bios.2011.08.028.
- Górska A, Jachowicz R. Opatruniki hydrożelowe jako nowoczesna metoda pielęgnacji ran po zabiegach złuszczenia. *Farm Pol.* 2016; 72(10): 685–689.
- Sopata M, Szewczyk M, Zaporowska-Stachowiak I, et al. Using of hydrogel dressing in the treatment of chronic wounds. *Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne/Surgical and Vascular Nursing* 2021; 15(2): 61–67.
- Hämmerle G, Strohal R. Efficacy and cost-effectiveness of octenidine wound gel in the treatment of chronic venous leg ulcers in comparison to modern wound dressings. *Int Wound J.* 2016; 13(2): 182–188. doi:10.1111/iwj.12250.
- Koehler J, Brandl FP, Goepferich AM. Hydrogel wound dressings for bioactive treatment of acute and chronic wounds. *European Polymer Journal* 2018; 100: 1–11.
- Dhaliwal K, Lopez N. Hydrogel dressings and their application in burn wound care. *Br J Community Nurs.* 2018; 23(9): 24–27. doi:10.12968/bjcn.2018.23.Sup9.S24.
- Zeng J, Li Z, Lin F, et al. Hydrogel plus growth factors treatment after 2940nm erbium:YAG lattice laser improves periorbital wrinkles and wound healing: a case report. *J Int Med Res.* 2021; 49(9): 1–5. doi:10.1177/03000605211042506.
- Newman JP, Koch RJ, Goode RL. Closed dressings after laser skin resurfacing. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998; 124(7): 751–757. doi:10.1001/archotol.124.7.751.
- Boyko TV, Longaker MT, Yang GP. Review of the Current Management of Pressure Ulcers. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2018; 7(2): 57–67. doi:10.1089/wound.2016.0697.
- Cheng H, Shi Z, Yue K, et al. Sprayable hydrogel dressing accelerates wound healing with combined reactive oxygen species-scavenging and antibacterial abilities. *Acta Biomater.* 2021; 124: 219–232. doi:10.1016/j.actbio.2021.02.002.
- Chen K, Sivaraj D, Davitt MF, et al. Pullulan–Collagen hydrogel wound dressing promotes dermal remodelling and wound healing compared to commercially available collagen dressings. *Wound Repair Regen.* 2022; 30(3): 397–408. doi:10.1111/wrr.13012.
- Alven S, Peter S, Aderibigbe BA. Polymer-Based Hydrogels Enriched with Essential Oils: A Promising Approach for the Treatment of Infected Wounds. *Polymers* 2022; 14(18): 3772. doi:10.3390/polym14183772.
- Zhang M, Li XH, Gong YD, et al. Properties and biocompatibility of chitosan films modified by blending with PEG. *Biomaterials* 2002; 23(13): 2641–2648. doi:10.1016/s0142-9612(01)00403-3.
- Torfs E, Brackman G. A perspective on the safety of parabens as preservatives in wound care products. *Int Wound J.* 2021; 18(2): 221–232. doi:10.1111/iwj.13521.
- Murphy C, Atkin L, Swanson T, et al. Defying hard-to-heal wounds with an early antibiofilm intervention strategy: wound hygiene. *J Wound Care.* 2020; 29(3): 1–26. doi:10.12968/jowc.2020.29.Sup3b.S1.
- Qu J, Zhao X, Liang Y, et al. Antibacterial adhesive injectable hydrogels with rapid self-healing, extensibility and compressibility as wound dressing for joints skin wound healing. *Biomaterials* 2018; 183: 185–199. doi:10.1016/j.biomaterials.2018.08.044.
- Jin SG, Kim KS, Kim DW, et al. Development of a novel sodium fusidate-loaded triple polymer hydrogel wound dressing: Mechanical properties and effects on wound repair. *Int J Pharm.* 2016; 497(1–2): 114–122. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.12.007.
- Wang S, Liu R, Bi S, et al. Mussel-inspired adhesive zwitterionic composite hydrogel with antioxidant and antibacterial properties for wound healing. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2022; 220:112914. doi:10.1016/j.colsurfb.2022.112914.
- McMahon S, Kennedy R, Duffy P, et al. Poly(ethylene glycol)-Based Hyperbranched Polymer from RAFT and Its Application as a Silver-Sulfadiazine-Loaded Antibacterial Hydrogel in Wound Care. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016; 8(40): 26648–26656. doi:10.1021/acsami.6b11371.
- Huang C, Dong L, Zhao B, et al. Anti-inflammatory hydrogel dressings and skin wound healing. *Clin Transl Med.* 2022; 12(11): 1–20. doi:10.1002/ctm2.1094.
- Harrison IP, Spada F. Hydrogels for Atopic Dermatitis and Wound Management: A Superior Drug Delivery Vehicle. *Pharmaceutics* 2018; 10(2): 2–13. doi:10.3390/pharmaceutics10020071.
- Narayanaswamy R, Torchilin VP. Hydrogels and Their Applications in Targeted Drug Delivery. *Molecules* 2019; 24(3): 1–18. doi:10.3390/molecules24030603.
- Górska A, Krupa A, Majda D, et al. Poly(Vinyl Alcohol) Cryogel Membranes Loaded with Resveratrol as Potential Active Wound Dressings. *AAPS PharmSciTech.* 2021; 22(3):109. doi:10.1208/s12249-021-01976-1.
- Gupta P, Vermani K, Garg S. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discov Today.* 2002; 7(10): 569–579. doi:10.1016/s1359-6446(02)02255-9.
- Weiser JR, Saltzman WM. Controlled release for local delivery of drugs: barriers and models. *J Control Release.* 2014; 190: 664–673. doi:10.1016/j.jconrel.2014.04.048.
- Moritz S, Wiegand C, Wesarg F, et al. Active wound dressings based on bacterial nanocellulose as drug delivery system for octenidine. *Int J Pharm.* 2014; 471(1–2): 45–55. doi:10.1016/j.ijpharm.2014.04.062.
- Hsu LC, Peng BY, Chen MS, et al. The potential of the stem cells composite hydrogel wound dressings for promoting wound healing and skin regeneration: In vitro and in vivo evaluation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2019; 107(2): 278–285. doi:10.1002/jbm.b.34118.
- Luck J, Weil BD, Lowdell M, et al. Adipose-Derived Stem Cells for Regenerative Wound Healing Applications: Understanding the Clinical and Regulatory Environment. *Aesthet Surg J.* 2020; 40(7): 784–799. doi:10.1093/asj/sjz214.
- Sun L, Huang Y, Bian Z, et al. Sundew-Inspired Adhesive Hydrogels Combined with Adipose-Derived Stem Cells for Wound Healing. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016; 8(3): 2423–2434. doi:10.1021/acsami.5b11811.
- PN-EN 13726: 2005 Metody badania bezpośrednich opatrunków ran.