

POLIMERY

CZASOPISMO POŚWIĘCONE CHEMII, TECHNOLOGII I PRZETWÓRSTWU POLIMERÓW

Organożele jako nowoczesne nośniki leków

Katarzyna Sowa-Kasprzak^{1), *)}, Justyna Żwawiak¹⁾, Lucjusz Zaprutko¹⁾

DOI: dx.doi.org/10.14314/polimery.2018.3.1

Streszczenie: Artykuł stanowi przegląd literatury dotyczącej zastosowań substancji o charakterze organożeli. Dzięki unikatowym właściwościom, podatności na działanie czynników zewnętrznych oraz specyficznej budowie tworzą one swego rodzaju zbiorniki do magazynowania substancji leczniczych, wykorzystywane jako nośniki w systemach kontrolowanego uwalniania substancji aktywnych w określonych miejscach organizmu człowieka. Opisano proces powstawania, właściwości fizykochemiczne i sposób klasyfikowania organożeli oraz najważniejsze substancje tworzące organożele stosowane jako nośniki leków.

Słowa kluczowe: organożele, nośniki leków, substancje bioaktywne.

Organogels as modern drug carriers

Abstract: The paper is a literature review concerning the uses of substances in the form of organogels. Thanks to their unique properties, susceptibility to external factors and specific structure, organogels form a kind of storage tanks for medicinal substances and are used as carriers in controlled release of active substances to specific sites in the human body. The formation process, physicochemical properties and classification system of organogels as well as most important substances which form organogels used as drug carriers, were described.

Keywords: organogels, drug carriers, bioactive substances.

Znane od dawna struktury o charakterze żeli obecnie znajdują zastosowanie m.in. w takich dziedzinach życia, jak: medycyna, farmacja, inżynieria tkankowa, przemysł kosmetyczny, produkcja żywności, telekomunikacja, optyka, elektronika, drukarstwo oraz przetwórstwo tworzyw polimerowych. Żele są powszechnie wykorzystywane w codziennym życiu człowieka, m.in. jako składniki leków i materiałów medycznych, kosmetyków upiększających i pielęgnacyjnych, a także soczewek kon-

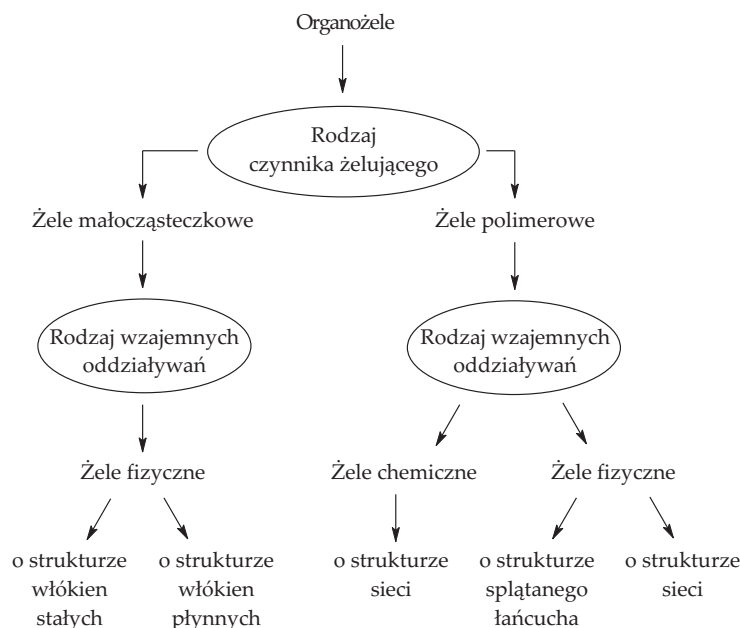
taktowych, środków czystości, nośników substancji barwiących, artykułów spożywczych i wyrobów ozdobnych.

W niniejszej pracy przedstawiono charakterystykę i podstawowe właściwości organożeli oraz możliwości ich wykorzystania w charakterze nośników substancji aktywnych w lekach, a także pomocniczych substancji farmaceutycznych i kosmetycznych do podania na drodze doustnej, pozajelitowej i przezskórnej. Uwzględniono zebrane z licznych prac przeglądowych informacje na temat organożeli oraz możliwości ich zastosowania farmaceutycznego.

W ciągu wielu dziesięcioleci ubiegłego wieku żele przedstawiano zazwyczaj ogólnie, bazując na pierwotnym stwierdzeniu Lloyda, że są to materiały, które „łatwiej rozpoznać niż określić” [1]. W większości opisów

¹⁾ Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Chemii Organicznej, ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań.

^{*)} Autor do korespondencji; e-mail: kasik@ump.edu.pl



Rys. 1. Klasyfikacja organożeli (opracowano wg [3–5])

Fig. 1. Classification of organogels (based on [3–5])

definiowano prosto – jeśli coś wygląda jak galaretka, to jest to żel. Obecnie obowiązujące definicje naukowe stwierdzają, że żel ma ciągłą strukturę makroskopową o parametrach trwałych podczas długiego okresu eksperymentu oraz, mimo znacznej zawartości cieczy, wykazuje zachowania przypisywane ciałom stałym. Większość farmakopei definiuje żele jako układy składające się z cieczy żelowanych odpowiednimi substancjami, a rodzaj tej cieczy określa charakter powstającego żelu. Żele są zatem półstałymi układami, w których faza ciekła jest unieruchomiona w trójwymiarowej sieci złożonej z uporządkowanych włókien czynnika żelującego. Częsteczki podlegające żelowaniu w obecności odpowiedniego rozpuszczalnika samoistnie łączą się ze sobą, z wykorzystaniem oddziaływań fizycznych lub chemicznych, w sieć, która hamuje przepływ rozpuszczalnika w wyniku zmiany napięcia powierzchniowego cieczy [2]. Specyficzny proces prowadzący do powstania żelu jest determinowany właściwościami fizykochemicznymi składników żelu, ich wzajemnymi interakcjami oraz warunkami, w których te oddziaływania zachodzą.

SYSTEMATYKA I POWSTAWANIE ORGANOŻELI

Istnieją dwa główne typy żeli – hydrożele i organożele – wyróżnione ze względu na rodzaj tworzącej je fazy ciekłej. Oba typy można poddać procesowi suszenia i uzyskać aerożel. W zależności od sposobu suszenia można otrzymać także inne formy aerożelu: kriożel, uzyskany w wyniku liofilizacji, i kserożel, otrzymany konwencjonalnymi metodami suszenia [3]. Rysunek 1 przedstawia ogólną klasyfikację organożeli, uwzględniającą charakter czynnika żelującego oraz wzajemne oddziaływania międzycząsteczkowe [3].

W organożelach rozproszoną fazę ciekłą stanowią rozpuszczalniki organiczne. W dalszym podziale tych

żeli uwzględnia się charakter czynnika żelującego oraz rodzaj oddziaływań międzycząsteczkowych prowadzących do tworzenia sztywnej sieci wypełnionej rozpuszczalnikiem. Biorąc pod uwagę czynnik żelujący, wyróżnia się żele polimerowe tworzone głównie przez polimery liniowe oraz żele małowcząsteczkowe powstające z pojedynczych molekuł o stosunkowo niewielkim ciężarze cząsteczkowym (*low molecular weight gelators*, LMWGs). Żelowanie poszczególnych substancji może następować w wyniku zachodzących w nich procesów chemicznych lub fizycznych. Częsteczki czynnika żelującego, połączone ze sobą za pomocą wiązań kowalencyjnych, tworzą żele chemiczne, w których polimer liniowy ulega usieciowaniu poprzecznemu do mocno rozbudowanych struktur przestrzennych. Przykładem żeli chemicznych są m.in. wielkocząsteczkowe polimery o strukturze sieci. W żelach fizycznych natomiast występują znacznie słabsze oddziaływania międzycząsteczkowe, np. między niewielkimi cząsteczkami cukrów, ale także między cząsteczkami białek o dużo większych wymiarach [6].

Organożele tworzone przez małe cząsteczki (LMWGs), m.in. przez kwasy tłuszczowe i *n*-alkany, mają zdolność do unieruchamiania cząsteczek użytych rozpuszczalników niepolarnych, nawet wówczas, gdy zawarta w nich faza stała występuje w stężeniu poniżej 2%. W zależności od rodzaju międzycząsteczkowych oddziaływań fizycznych w związkach mogą one tworzyć organożele o stałej lub płynnej strukturze włókien. Bardziej uporządkowana, stała struktura włókien wykazuje korzystniejsze właściwości mechaniczne niż płynna struktura żelu ze splątanymi prostymi łańcuchami [7].

Organożele polimerowe wykazują ponadto mniejsze wartości temperatury przejścia z fazy zolu do fazy żelu oraz charakteryzują się większą wytrzymałością niż orga-

nożele powstałe z substancji o małym ciężarze cząsteczkowym [7]. Przykładem żelujących substancji polimerowych są np.: poliglikole, poliwęglany, poliestry oraz spolimerizowane pochodne L-lizyny. Organożele polimerowe mogą się tworzyć nawet przy bardzo niewielkich stężeniach polimerów, a proces powstawania żelu może być modyfikowany na drodze wprowadzania zmian w strukturze chemicznej polimeru budującego szkielet żelowy.

Proces formowania struktury żelu obejmuje ogrzewanie mieszaniny czynnika żelującego z rozpuszczalnikiem organicznym do chwili utworzenia jednorodnego roztworu organicznego bądź zawiesiny, a następnie ochłodzenie. Układ przybiera postać żelu, ponieważ obniżenie temperatury wpływa na zmniejszenie rozpuszczalności czynnika żelującego w cieczy i „wychodzenie” jego cząsteczek z roztworu. Zjawisko to jest korzystne dla wzajemnego oddziaływania cząsteczek czynnika żelującego, które w tych warunkach tworzą większe agregaty złożone z włókien, pręcików lub kanalików. W następstwie wspomnianych oddziaływań i splątania agregatów powstaje nieruchoma trójwymiarowa sieć żelu wypełniona niezwiązanym chemicznie rozpuszczalnikiem. Wzajemne połączenia cząsteczek czynnika żelującego są niezwykle ważne dla procesu tworzenia żelu; w wypadku ich braku struktura żelu łatwo może być zachwiana lub wręcz zniszczona [8].

O możliwości powstania żelu decyduje wiele czynników. Najważniejsze z nich to indywidualne cechy substancji żelującej i zastosowanego rozpuszczalnika, zdolność ich wzajemnego oddziaływania oraz użycie żelatora w stężeniu większym niż charakterystyczna dla danej substancji wartość CGC (*critical gelation concentration*). Poniżej tego stężenia układ wygląda i zachowuje się jak ciecz lub zawiesina. Stabilność żelu zależna jest ponadto od współobecności fazy wodnej i stopnia, w jakim miesza się ona z fazą organiczną, temperatury żelowania i przechowywania żelu, polarności rozpuszczalnika i współobecności innych rozpuszczalników lub zagęstników. W wypadku żeli fizycznych proces tworzenia organożelu zwykle jest termoodwracalny, wzrost temperatury osłabia wzajemne oddziaływania cząsteczek czynnika żelującego i układ żelu przechodzi w stan ciekły; obniżenie temperatury zazwyczaj przywraca pierwotny stan organożelu [3]. Żele fizyczne otrzymuje się dwiema metodami, których wybór decyduje o różnej naturze żelu:

– Żele o strukturze włókien płynnych powstają w wyniku rozpuszczenia substancji powierzchniowo czynnej w rozpuszczalniku organicznym i utworzenia odwróconych miceli. Dodanie do układu wody powoduje przejście miceli w różne inne formy o wymiarach koloidalnych (np. w postać rurek), które następnie mogą ulegać splątaniu i tworzyć trójwymiarową sieć, unieruchamiającą cząsteczki organicznego rozpuszczalnika [9, 10].

– Żele o strukturze włókien stałych powstają w wyniku procesów ogrzewania i chłodzenia mieszaniny stałych cząstek czynnika żelującego z rozpuszczalnikiem organicznym. Utworzone w ten sposób włókna pod

wpływem oddziaływań fizycznych tworzą sieć, która zatrzymuje w swej strukturze cząsteczki niepolarnego rozpuszczalnika [9, 10].

WŁAŚCIWOŚCI FIZYKOCHEMICZNE ORGANOŻELI

Spośród szeregu charakterystycznych cech fizycznych (głównie natury sensorycznej), wykazywanych przez żele, można wyróżnić kilka podstawowych właściwości:

– Lepkosprężystość; połączenie charakterystycznej dla ciał stałych sprężystości postaciowej i występującej u cieczy częściowej podatności do odkształceń, wywołanych przez siły zewnętrzne.

– Termoodwracalność; wzrost temperatury organożelu powyżej temperatury krytycznej powoduje jego rozplątanie się i zanik struktury żelowej, spowodowany zakłóceniem oddziaływań fizycznych między cząsteczkami żelu, obniżenie temperatury pozwala na powrót do pierwotnej postaci żelu [11]. Żele chemiczne o strukturze sieci nie zmieniają swojego kształtu na skutek ogrzewania.

– Termostabilność; w odpowiednich warunkach organożele są termoodporne. Uporządkowana struktura włókien wpływa na zmniejszenie całkowitej energii swobodnej układu i klasyfikuje organożele jako stabilne układy niskoenergetyczne [12].

– Stabilność kształtu; organożele mogą zachować sztywność, nawet w warunkach dużej zawartości cieczy.

– Przezroczystość; organożel, w zależności od budowy, może być transparentny lub nawet całkowicie nieprzezroczysty [13].

– Chiralność cząsteczek żelujących sprzyja zwiększeniu stabilności stałej struktury włókien w organożelach powstających z substancji o małym ciężarze cząsteczkowym. Tworzenie zwartej sztywnej sieci włóknistej przy udziale chiralnych substancji żelujących zwiększa stabilność termodynamiczną i kinetyczną organożelu. Chiralność nie ma natomiast wpływu na właściwości organożeli o płynnej strukturze włókien. Przykładem chiralnych organożeli są niektóre etery koronowe ftalocyjanin [11].

– Biokompatybilność; szeroko prowadzone badania nad wykorzystaniem biogodnych składników organożeli stworzyły nowe możliwości ich biomedycznych zastosowań [5, 6].

NAJWAŻNIEJSZE SUBSTANCJE TWORZĄCE ORGANOŻELE JAKO POTENCJALNE NOŚNIKI LEKU

Lecytyna

Lecytyna to fosfolipid otrzymywany z tkanek roślinnych lub zwierzęcych. Organożele tworzy w wyniku dodania do niewodnego roztworu lecytyny niewielkich ilości wody lub innych substancji polarnych, takich jak: glicerol, glikol etylenowy lub formamid. Organożele le-

cytinowe są termodynamicznie stabilne, lepkosprężyste i biokompatybilne. Zastosowanie lecytyny do otrzymania organożeli po raz pierwszy opisano w roku 1988 [14]. Od tego czasu przeprowadzono wiele badań wskazujących, że istotną rolę w tworzeniu żeli lecytinowych odgrywa obecność wiązań nienasyconych w łańcuchach kwasów tłuszczowych, a także izotropowy charakter lecytyny oraz jej czystość. Wyniki badań wskazują, że lecytyna nie tworzy żelu w niepolarnym rozpuszczalniku, jeśli jej czystość jest mniejsza niż 95 %. Lecytyna w postaci żelu ułatwia zarówno rozpuszczanie różnych cząsteczek aktywnych w elementach struktury żelowej, jak i ich łączenie. W postaci żelu lecytyna może być wykorzystywana jako nośnik niektórych substancji leczniczych.

Lecytyna modyfikowana

Pluronic lecithin organogel (PLO) to lecytyna sojowa z dodatkiem palmitynianu lub mirystynianu izopropylu, wody i substancji powierzchniowo czynnej, najczęściej Poloxameru 407, znanego także pod nazwą Pluronic F127. Ten rodzaj lecytyny tworzy nietypowe organożele, a raczej emulsje, składające się z fazy olejowej (lecytyna jest rozpuszczona w palmitynianie izopropylu) i fazy wodnej (zawierającej 20–30 % Pluronicu F127). Substancja ta ma jednak wygląd żółtego, bezwonnego żelu szybko absorbowanego z powierzchni skóry i, podobnie jak organożele lecytyny, również stanowi spletaną konstrukcję rurowych odwróconych miceli, tworzących trójwymiarową strukturę. Ponadto, w obu fazach może ona zawierać kwas sorbowy działający jako środek konserwujący. Organożele takie są odporne na ciepło, lepkosprężyste i biokompatybilne. Wykorzystuje się je w procesie miejscowego stosowania przezskórnego jako matryce dostarczające cząsteczki zarówno hydrofobowe, jak i hydrofilowe [15, 16].

Lecytyna Premium

Premium lecithin organogel (PrLO) to drugi rodzaj lecytyny tworzącej biokompatybilne organożele wykazujące zwiększoną stabilność cieplną. Żele te są nietłuste i się nie lepia, dzięki temu są bardziej akceptowalne w przemyśle kosmetycznym. Ponadto są lepiej tolerowane, gdyż nie zawierają pochodnej Poloxameru o działaniu drażniącym. Zastosowanie PrLO w charakterze nośnika leków zwiększa biodostępność substancji leczniczych z otrzymanych preparatów, m.in. w wyniku poprawy penetracji substancji bioaktywnych w głąb skóry. Żele PrLO są wykorzystywane z powodzeniem jako nośniki różnych substancji bioaktywnych, m.in. diklofenaku, ibuprofenu, ketoprofenu i progesteronu [7].

Limonen GP1/PG

Limonen wprowadza się jako środek bioaktywny do różnych preparatów przezskórnych w celu poprawy penetracji i biodostępności substancji aktywnych. Połączenie

limonenu z dibutylo-lauroilglutamidem (GP1) w glikolu propylenowym (PG) przebadano pod względem biokompatybilności. Organożel GP1/PG otrzymuje się w wyniku zmieszania w temp. 120 °C odpowiednich ilości GP1, limonenu i PG. Po ochłodzeniu mieszanina ta tworzy biały żel. Stwierdzono, że obecność limonenu w organożelu GP1/PG powoduje zmianę jego właściwości reologicznych, bez towarzyszącej temu zjawisku znacznej zmiany stabilności chemicznej. W podobny sposób oprócz limonenu wykorzystuje się także inne związki monoterpenu zwiększające penetrację przezskórną, np.: linalol, farnesol i cyneol. Obecność w organożelach takich substancji wzmacniających przenikanie skutkuje zwiększeniem penetracji współobecnych substancji bioaktywnych [17, 18].

Żelatyna

Tworzone przez żelatynę organożele występują najczęściej pod postacią mikroemulsji. Składają się z substancji powierzchniowo czynnych, m.in. mirystynianu izopropylu i Tweenu 85, oraz olejów. Postać mikroemulsji, ze względu na jej termostabilny charakter i łatwość wytwarzania, jest korzystna dla zastosowań organożelu. Takie układy mają odpowiednią lepkość i są wykorzystywane jako matryce w procesie kontrolowanego dostarczania przezskórnego hydrofobowych substancji bioaktywnych. Ponadto, w przeciwieństwie do większości organożeli wykazują przewodnictwo elektryczne, dzięki temu z powodzeniem mogą być stosowane do transportu cząsteczek leku lub kosmetyku przez skórę w procesie jonoforezy [7, 12, 19].

Pochodne sorbitanu i kwasów tłuszczowych

Monostearynian sorbitanu (Span 60) i monopalmitynian sorbitanu (Span 40) tworzą żele z większością rozpuszczalników organicznych już w małych stężeniach [20]. Inne estry sorbitanu i kwasów tłuszczowych są hydrofobowymi niejonowymi cząsteczkami wykazującymi powierzchniową czynność i zdolność do unieruchamiania różnych rozpuszczalników, np. mirystynianu izopropylu lub oleju roślinnego. Ochłodzenie gorącego roztworu tych związków w niepolarnych rozpuszczalnikach prowadzi do utworzenia stałej struktury żelu. Żele takie są nieprzezroczyste, termoodwracalne i termostabilne w temperaturze pokojowej przez wiele tygodni [21]. Żele monostearynianu sorbitanu badano jako potencjalne nośniki szczepionek hydrofilowych.

Pochodne L-alaniny

Pochodne L-alaniny łatwo tworzą organożele *in situ*; np. ester metylowy *N*-lauroilo-L-alaniny (LAM) z olejem sojowym i triglicerydami o średniej długości łańcucha żelują z udziałem wielu rozpuszczalników organicznych. Układy takie w temperaturze pokojowej występują zazwyczaj w postaci żelu, ale dodanie do nich etanolu hamuje proces

żelowania, ponieważ zakłóca on tworzenie się wiązań wodorowych pomiędzy cząsteczkami czynnika żelującego, co jest niezwykle istotne dla samoformujących się agregatów. Umieszczenie fazy zolu (20 % LAM + 14 % etanolu w oleju sojowym) w roztworze soli fizjologicznej buforowanej fosforanami w temp. 37 °C prowadzi do powstania w ciągu około 2 min nieprzezroczystego żelu. Teoretycznie więc roztwór LAM/etanol/olej sojowy może tworzyć żel w miejscu jego podskórnego wstrzyknięcia, w wyniku dyfuzji etanolu z preparatu do otaczających tkanek [17].

Kopolimery kwasu metakrylowego (Eudragity)

Organożele tworzą się z mieszaniny Eudragitu (L lub S) w stężeniu 30–40 % i alkoholu wielowodorotlenowego, takiego jak: gliceryna, glikol propylenowy, ciekły poli(glikol etylenowy). Żele tego typu, dodatkowo z udziałem substancji leczniczej (kwasu salicylowego, salicylanu sodu, ketoprofenu, prokainy) wytwarzano, rozpuszczając ją w glikolu propylenowym i dodając do otrzymanego roztworu Eudragit. Zauważono, że lepkość żelu zwiększa się wraz z rosnącym stężeniem Eudragitu i zmniejsza – ze wzrostem zawartości leku. Zawartość leku w organożelach wytwarzanych z Eudragitu powinna więc być utrzymywana na odpowiednio niskim poziomie, umożliwiającym zachowanie sztywności i stabilności żelu.

Polietylen

Powstający z polietylenu bezbarwny organożel tworzy się w wyniku gwałtownego ochłodzenia roztworu małowcząsteczkowego polietylenu w oleju mineralnym o temp. powyżej 130 °C. Formowanie żelu zależy od fizycznych wzajemnych oddziaływań stałych włókien powstających na skutek wytrącania cząstek polietylenowych. Ten typ organożelu jest szeroko stosowany w charakterze bazy maści leczniczych [2].

Triterpeny

Kwasy: betulinowy, oleanolowy i glicyretynowy wykazują zdolność do żelowania w różnych rozpuszczalnikach organicznych. Ponadto odznaczają się licznymi aktywnościami biologicznymi, m.in. antywirusową, przeciwpadaczkową, przeciwnowotworową, charakteryzując się też dużą biokompatybilnością i niewielką toksycznością. Organożele triterpenów o włókienkowej strukturze wypełnionej sulfotlenkiem dimetylowym wykorzystano jako matryce w syntezie nanocząstek złota [22]. Także liczne pochodne syntetyczne wymienionych triterpenów są stosowane do otrzymywania organożeli [23].

Steroidy

Począwszy od końca lat 80-tych ubiegłego wieku steroidy stanowią jedną z grup substancji małowcząsteczkowych często wykorzystywanych do tworzenia organożeli

supramolekularnych o bardzo zróżnicowanym przeznaczeniu. Wynika to m.in. z łatwej dostępności i niskiego kosztu pozyskania steroidowego składnika substancji żelującej – najczęściej cholesterolu, kwasów żółciowych i ich naturalnych pochodnych. Jako substancje żelujące zwykle stosuje się połączenia cząsteczek wymienionych substancji z elementem o budowie aromatycznej za pomocą alifatycznego łącznika. Właściwości użytkowe otrzymanych żeli w dużym stopniu zależą właśnie od tych niesteroidowych fragmentów, decydujących o hydro- bądź lipofilowym charakterze cząsteczek i wytworzonego z nich materiału [24].

ZASTOSOWANIE ORGANOŻELI JAKO NOŚNIKI LEKÓW

Skuteczna terapia wymaga dostarczenia odpowiedniej aktywnej biologicznie substancji do właściwego miejsca w organizmie i jej uwolnienia we wcześniej zaplanowanej postaci, w określonej dawce i we właściwym czasie. Głównym celem w realizacji takiego zadania jest zaprojektowanie biodegradowalnej matrycy pozbawionej własnej aktywności farmakologicznej, w której można umieścić substancję aktywną, w sposób umożliwiający jej kontrolowane uwalnianie, przy czym zarówno sama matryca, jak i związany lek nie mogą kumulować się w organizmie i nie mogą tworzyć szkodliwych dla organizmu produktów. Ważne jest również zapewnienie stałej w dłuższym czasie szybkości uwalniania z nośnika środka farmakologicznego. Uzyskanie tego jest możliwe dzięki unikatowym właściwościom organożeli i ich podatności na działanie czynników zewnętrznych. Dzięki specyficznej włókienkowej budowie żeli tworzą one swego rodzaju szkieletowe zbiorniki do magazynowania substancji leczniczych, uwalnianych pod wpływem określonych bodźców zewnętrznych, ale chronionych przed szkodliwym wpływem środowiska, np. enzymów trawiennych, zakwaszenia lub czynników utleniających. Działanie ochronne żelu przed toksycznym wpływem leku może również obejmować zdrowe komórki otaczające tkankę patologiczną.

W porównaniu z konwencjonalnymi systemami dostarczania leków organożele stosowane jako nośniki substancji aktywnych wykazują wiele zalet. Są to:

- łatwość przygotowania i podania postaci leku,
- ograniczona ilość składników pomocniczych, obniżająca ogólny koszt wytworzenia gotowego produktu,
- termoodwracalność procesu tworzenia postaci leku,
- okres przydatności do stosowania dłuższy niż hydrożeli,
- zwiększona odporność na wilgoć,
- organiczny charakter zapobiegający rozwojowi zanieczyszczeń mikrobiologicznych,
- zwiększona penetracja przez skórę i ułatwiony transport cząsteczek,
- zazwyczaj niska toksyczność i niedrażniący charakter,

- możliwość wykorzystania w charakterze nośnika szerokiej gamy leków, hydrofilowych i lipofilowych,
- stosowane do otrzymywania rozpuszczalniki o charakterze organicznym mogą być pochodzenia naturalnego, np. olej słonecznikowy i inne oleje roślinne,
- możliwość łączenia w jednej postaci leku substancji o różnych właściwościach fizykochemicznych i różnej budowie.

Zainteresowanie produktami wytwarzanymi na bazie organożeli jako systemami dostarczania leków znacznie zwiększyło się w ostatniej dekadzie za sprawą intensywnie rozwijanych badań nad wykorzystaniem żeli na bazie lecytyny. Spośród dużej liczby organożeli; otrzymywanych i poddawanych badaniom fizykochemicznym, stosunkowo niewiele przeanalizowano pod względem przydatności do transportu innych substancji w organizmie człowieka. Wynika to z faktu, że większość z nich składa się z farmaceutycznie nieakceptowalnych lub jeszcze niesprawdzonych substancji żelujących oraz rozpuszczalników organicznych niedopuszczonych do zastosowań farmaceutycznych. Obecnie jednak coraz więcej doniesień naukowych opisuje wytwarzanie organożeli ze składników farmakokompatybilnych i bioakceptowalnych, które są odpowiednie do dostarczania substancji leczniczych z wykorzystaniem różnych dróg ich podawania: doustnej, pozajelitowej, przezskórnej oraz innych sposobów aplikowania miejscowego.

Środki do stosowania na skórę

Skóra stanowi największy organ ciała człowieka, jej duża powierzchnia jest wykorzystywana do dostarczania leków działających miejscowo albo układowo, a także kosmetyków w postaci środków pielęgnacyjnych i upiększających. Często stosowanymi postaciami leku recepturowego są maści lub kremy. Składają się one z substancji leczniczej oraz odpowiedniego podłoża maściowego, o strukturze emulsyjnej lub jednorodnej, które wpływa przede wszystkim na właściwości fizykochemiczne związku aktywnego oraz na jego działanie farmakologiczne. Dostarczanie środków bioaktywnych przez skórę jest w wysokim stopniu dogodnie dzięki znikomej inwazyjności. Pozostająca na skórze substancja ulega powolnym przemianom enzymatycznym, dzięki temu działa w znacznie dłuższym czasie. W światowej praktyce wytwarzania leku recepturowego coraz częściej funkcję dermatologicznego podłoża maściowego pełnią oleożele (organożele) otrzymane w wyniku żelowania oleju krzemionką koloidalną lub żelowania ciekłej parafiny polietylenem (tzw. Plastibase) [25]. Tak wytworzone oleożele wykazują korzystniejszy wpływ na właściwości terapeutyczne leku. Zapewniają większą rozpuszczalność substancji aktywnej, a także lepiej rozsmarowują się na skórze [26]. Najczęściej spotykane preparaty organożelowe do aplikacji na skórę to: organożele sojowe na bazie lecytyny z dodatkiem palmitynianu lub mirystynianu izopropylu i środka powierzchniowo czynnego, zawierające głównie niesteroidowe leki przeciwzapalne

(NLPZ) [27] oraz organożele przeciwbólowe zawierające środki znieczulające miejscowo.

Środki przezskórne

Transdermalne systemy terapeutyczne (TTS – *transdermal therapeutic systems*), to postaci leku zaprojektowane tak, aby uwalniały substancję aktywną ze stałą szybkością, w odpowiedniej dawce i w ściśle zdefiniowanym czasie oraz umożliwiały wchłonięcie jej do krwioobiegu w celu uzyskania w osoczu stężenia leku odpowiadającego wymaganiom prowadzonej terapii. TTS występują najczęściej w postaci plastrów naklepanych na skórę. Plastry takie składają się z trzech głównych elementów: zbiornika substancji aktywnej, elementu kontrolującego jej uwalnianie (matryca lub membrana) oraz źródła energii (mechaniczna, ciśnienie osmotyczne, różnica stężeń). Do przezskórnego podawania leków w charakterze matryc bardzo często stosuje się organożele. Dzięki swojej lipofilowości korzystnie zwiększają przenikanie leku przez warstwę rogową naskórka [28]. Przykładem tego typu preparatów są organożele otrzymane z lecytyny i mirystynianu izopropylu, wykorzystywane jako transdermalne nośniki cząsteczek piroksikamu. Zastosowanie formy TTS umożliwia redukcję efektów ubocznych przyjmowania tego leku dzięki pominięciu metabolizmu pierwszego przejścia, przebiegającego w wypadku konwencjonalnego, doustnego podawania leku. Organożele do użycia przezskórnego zwykle charakteryzują się dużą lepkością, gęstą konsystencją, dobrą stabilnością w temperaturze pokojowej oraz płynnością i zdolnością uwalniania substancji aktywnej w temperaturze ciała ludzkiego.

Środki do podawania pozajelitowego

Organożele mogą odgrywać istotną rolę w opracowywaniu parenteralnych systemów przenoszenia i dostarczania leków, eliminujących etap metabolizmu pierwszego przejścia i problemy związane z trudnymi warunkami w obrębie przewodu pokarmowego. Organożele utworzone przez pochodne L-alaniny, np. ester metylowy *N*-stearoilo-L-alaniny, które w obecności olejów formują struktury samoporządkujące się, zsyntetyzował i scharakteryzował Motulsky z zespołem, jako organożele powstające *in situ* [29]. Tworzące się wiązania wodorowe oraz działające siły van der Waalsa w istotnym stopniu wpływają na samoorganizację pochodnych L-alaniny. Organożele podane podskórnie szczurom były bardzo dobrze tolerowane przez ich organizmy. Autorzy [29] doszli więc do wniosku, że takie materiały mogą być wykorzystywane do tworzenia systemów dostarczania pozajelitowego w formie *in situ*. Układy tego typu, zawierające mieszaninę estru metylowego *N*-stearoilo-L-alaniny i oleju z krokosza barwierskiego, stosowano do otrzymywania preparatów uwalniających w sposób kontrolowany rywastygminę – inhibitor cholinesterazy stosowany w leczeniu choroby Alzheimera.

W systemach parenteralnych często stosuje się lecytynę jako substancję pomocniczą. Z jej udziałem tworzy się także emulsje submikronowe, dyspersje z udziałem liposomów i micelle, stanowiące systemy o przedłużonym uwalnianiu związku farmakologicznie czynnego [30]. Znane są również implanty pozajelitowe wykazujące strukturę żelu fosfolipidowego (tzw. VPG – *vesicular phospholipid gel*) otrzymywanego w wyniku wysokociśnieniowej homogenizacji lecytyny [31]. Implanty VPG charakteryzują się dużą łatwością inkorporowania różnorodnych substancji aktywnych. Przyczyniają się do osiągnięcia żądanego efektu przedłużonego działania leku. Wykorzystywane są też w celu uzyskania dużego stężenia substancji farmakologicznie czynnej w bezpośrednim sąsiedztwie zmienionej chorobowo tkanki (tzw. terapia celowana) [32]. Implanty mogą być używane w leczeniu chorób przewlekłych lub w hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), gdy wymagane jest systematyczne dostarczanie substancji czynnej do organizmu. Do leczniczych środków parenteralnych zalicza się także organożele podawane w postaci iniekcji podskórnych lub domięśniowych. Związki aktywne, np. antybiotyki lub leki przeciwnowotworowe, miesza się z odpowiednim polimerem i dostarcza do tkanek za pomocą wstrzyknięć. Zwykle w tym celu stosuje się polimery półstałe, tworzące w temperaturze ciała ludzkiego systemy o przedłużonym działaniu, uwalniające substancję czynną nawet przez kilka miesięcy.

Środki doustne

Wykorzystanie organożeli w doustnym podawaniu środków bioaktywnych w roku 2005 przedstawiła Murdan i współpr. [33]. Autorzy odnotowali, że cyklosporyna A, będąca silnym środkiem immunosupresyjnym, wykazywała zwiększoną aktywność po podaniu w postaci organożelu otrzymanego z monooleinianu sorbitanu. Inne badania [34] dotyczą zastosowania organożelu zawierającego kwas 12-hydroksystearynowy i olej sojowy w charakterze fazy niepolarniej oraz ibuprofen – niesteroidowy lek przeciwzapalny (NLPZ). Udowodniono, że zwiększenie stężenia czynnika żelującego wpływało na ograniczenie szybkości uwalniania substancji aktywnej z organożelu [34].

Środki doodbytnicze

Do wytwarzania takiej postaci leku wykorzystywane są głównie organożele kopolimerów kwasu metakrylowego (Eudragity) z 10 % dodatkiem kwasu linolenowego lub olejowego, zwiększającym biodostępność substancji czynnej. Miyazaki i współpr. [35] opisali termoodwracalny organożel wytworzony na bazie ksyloglukanu, użyty jako nośnik indometacyny podawanej doodbytniczo. Badania *in vivo* wykazały wysoki poziom absorpcji leku i przedłużony czas jego działania w porównaniu z wynikami otrzymanymi po konwencjonalnym podaniu leku.

Środki bioadhezyjne

Są to preparaty farmaceutyczne, które mogą być aplikowane bezpośrednio na błony śluzowe. Zawarte w nich związki, dzięki dużemu ciężarowi cząsteczkowemu i specyfice wiązań, są mukoadhezyjne, co gwarantuje odpowiednio długie utrzymanie postaci leku (systemu bioadhezyjnego) w określonym miejscu aplikacji, np. w jamie ustnej, jamie nosa, oku, miejscach intymnych. W takich preparatach często stosuje się dodatki poprawiające absorpcję leku. Po aplikacji zmieniają one właściwości błony śluzowej, rozszerzając w sposób odwracalny przestrzenie między komórkami nabłonka, co zaburza tworzenie się odwróconych miceli między błonami i zwiększa zdolność błon śluzowych do transportu substancji aktywnych.

Preparaty do podawania szczepionek

Niejonowe organożele na bazie surfaktantów, zawierające farmaceutycznie akceptowalne substancje pomocnicze, np. monostearynian sorbitanu lub polisorbate 20, oraz biodegradowalny olej mogą być wykorzystywane jako nośniki zarówno hydrofobowych, jak i hydrofilowych leków i szczepionek [36]. Hydrofobowa substancja aktywna może być rozpuszczona lub zawieszona w oleju o podwyższonej temperaturze. Stopniowe ochładzanie

T a b e l a 1. Substancje bioaktywne najczęściej występujące w postaci organożeli

T a b l e 1. Most common bioactive substances used in organogel form

Przykładowe substancje czynne	Podstawowy składnik organożelu	Sposób podania leku w formie organożelu
Diklofenak, piroksikam, broksaterol, skopolamina, propranolol, nikardypina	Lecytyna	Przezskórnice
Propranolol, cyklosporyna A, BSA (albumina surowicy bydłowej), HA (kwas hialuronowy)	Monostearynian sorbitanu	Donosowo, doustnie, podskórnice, domięśniowo
Metimazol, deksametazon	PLO	Przezskórnice
Prometazyna, ondansetron, diklofenak, metimazol, morfina	PLOs	Przezskórnice
Rywastygmina, leuprolid	Pochodne L-alaniny	Podskórnice
Kwas salicylowy, BSA	Eudragit	Doodbytniczo, dopoliczkowo
Leuprolid	Polietylen	Na skórę
Chlorowodorek propranololu, trometamina, ketorolaku	Żelatyna	Na skórę, przezskórnice

nie układu powoduje powstawanie żelu. Taka metoda zapewnia równomierną dystrybucję składnika aktywnego w strukturze formującego się organożelu. Substancja hydrofilowa rozpuszczona w wodzie może być inkorporowana w strukturę organożelu w wyniku wprowadzenia wodnego roztworu substancji czynnej do fazy organicznej w podwyższonej temperaturze (~ 60 °C). W powstającej wówczas emulsji typu woda w oleju poszczególne krople, ograniczone przez warstwy środka powierzchniowo czynnego, są rozproszone w zewnętrznej fazie olejowej. Antygeny mogą być zaadsorbowane na powierzchni oleożelu, mogą też być przenoszone w niosomach (czyli pęcherzykach o niewielkich wymiarach), równomiernie rozmieszczonych w strukturze oleożelu [37]. Takie układy stosowane domięśniowo lub podskórnie zapewniają występowanie tzw. efektu depot, w odniesieniu zarówno do hydrofilowych szczepionek, jak i prostych leków. Efekt ten polega na zatrzymaniu antygeny w miejscu podania w wyniku zahamowania zbyt szybkiej jego eliminacji z tkanek organizmu, a następnie stopniowym uwalnianiu powodującym wywołanie w miejscu podania szczepionki reakcji immunologicznej [38].

W tabeli 1 przedstawiono substancje czynne najczęściej stosowane w postaci organożeli oraz typowe sposoby dostarczania ich do organizmu.

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach nastąpił znaczny wzrost zainteresowania możliwościami wykorzystania organożeli w technologii postaci leku, m.in. jako nośniki substancji aktywnych. Zaletą organożeli jest łatwość przygotowania i podawania, duża lepkość i termoodwracalność procesu tworzenia. Zdolność do związania w swojej strukturze cząstek zarówno hydrofilowych, jak i hydrofobowych substancji aktywnych rozszerzyła zakres wykorzystania organożeli w różnych systemach dostarczania i aplikowania leków, jako alternatywę dla konwencjonalnych struktur i systemów dozowania substancji aktywnych biologicznie.

LITERATURA

- [1] Lloyd J.: "Colloid Chemistry" (red. Alexander J.), The Chemical Catalog Co., New York 1926, vol. 1, str. 767.
- [2] Vintiloiu A., Leroux J.-C.: *Journal of Controlled Release* **2008**, 125, 179.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2007.09.014>
- [3] Gupta R., Gupta M.K., Sharma H.K.: *International Journal of Scientific Research and Reviews* **2014**, 3 (2), 274.
- [4] Alsaab H., Bonam S.P., Bahl D. i in.: *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **2016**, 19 (2), 252.
<http://dx.doi.org/10.18433/J3V89W>
- [5] Prakash T.S., Gadhav M.V.: *World Journal of Pharmaceutical Research* **2015**, 4 (3), 423.
- [6] Luboradzki R.: *Academia* **2009**, 4 (20), 36.
- [7] Sahoo S., Kumar N., Bhattacharya C. i in.: *Designed Monomers and Polymers* **2011**, 14, 95.
<http://dx.doi.org/10.1163/138577211X555721>
- [8] Subhashis D., Vanitha G., Hima B.P. i in.: *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology* **2014**, 2 (1), 976.
- [9] Gupta V., Nagpal M., Khan I. i in.: *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **2014**, 3 (9), 150.
- [10] Jadhav N.K., Patil K.A., Patil J.K. i in.: *Pharma Science Monitor* **2012**, 3 (4), 3132.
- [11] Tarun G., Bilandi A., Bhawana K. i in.: *International Research Journal of Pharmacy* **2011**, 2 (12), 15.
- [12] Pawar S.A., Patil M.P., Sadgir P.S. i in.: *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **2014**, 3 (10), 393.
- [13] Peter V., Mathew F., Joshy T. i in.: *International Journal of Innovative Pharmaceutical Sciences and Research* **2014**, 2 (3), 733.
- [14] Scartazzini R., Luisi P.L.: *The Journal of Physical Chemistry* **1988**, 92, 829.
<http://dx.doi.org/10.1021/j100314a047>
- [15] Belgamwar V.S., Pandey M.S., Chauk D.S. i in.: *Asian Journal of Pharmaceutics* **2008**, July-September, 134.
<http://dx.doi.org/10.22377/ajp.v2i3>
- [16] Murdan S.: *Hospital Pharmacist* **2005**, 12 (7), 267.
- [17] Mujawar N.K., Ghatage S.L., Yeligar V.C.: *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences* **2014**, 4 (3), 758.
- [18] Mehta C., Bhatt G., Kothiyal P.: *Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research* **2016**, 49 (3), 28.
- [19] Kantaria S., Rees G.D., Lawrence M.J.: *Journal of Controlled Release* **1999**, 60, 355.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00092-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00092-9)
- [20] Swati R., Ankaj K., Vinay P.: *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* **2015**, 4 (1), 455.
- [21] Murdan S., Gregoriadis G., Florence A.T.: *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1999**, 88 (6), 608.
<http://dx.doi.org/10.1021/js980342r>
- [22] Lu J., Gao Y., Wu J. i in.: *RSC Advances* **2013**, 3, 23 548.
<http://dx.doi.org/10.1039/C3RA43068E>
- [23] Gao Y., Li Y., Zhao X. i in.: *RSC Advances* **2015**, 5, 102 097. <http://dx.doi.org/10.1039/C5RA22967G>
- [24] Svobodova H., Naponen V., Kolehmainen E. i in.: *RSC Advances* **2012**, 2, 4985.
<http://dx.doi.org/10.1039/c2ra01343f>
- [25] Martinez M.A.R., De Benavides M.M., Hernández M.E.M., Lara V.G.: *IL Farmaco* **2003**, 58 (12), 1289.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0014-827X\(03\)00180-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-827X(03)00180-0)
- [26] Sikorska K., Szulc J., Pietkiewicz J. i in.: *Farmacja Polska* **2009**, 65 (1), 5.
- [27] Balaguru S., Ramya Devi D., Vedha Hari B.N.: *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance* **2014**, 6 (2), 32.
- [28] Rehman K., Zulfakar M.H.: *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2014**, 40 (4), 433.
<http://dx.doi.org/10.3109/03639045.2013.828219>
- [29] Motulsky A., Lafleur M., Couffin-Hoarau A.C. i in.: *Biomaterials* **2005**, 26, 6242.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.04.004>
- [30] Płaczek M.: *Aptekarz Polski* **2012**, 73/51, online.

- [31] Tian W., Schulze S., Brandl M. i in.: *Journal of Controlled Release* **2010**, 142, 319.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.11.006>
- [32] Zimmer Ł.: *Aptekarz Polski* **2009**, 29/7, online.
- [33] Murdan S., Andrysek T., Son D.: *International Journal of Pharmaceutics* **2005**, 300, 113.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.06.002>
- [34] Iwanaga K., Sumizawa T., Miyazaki M. i in.: *International Journal of Pharmaceutics* **2010**, 388, 123.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.12.045>
- [35] Miyazaki S., Suisha F., Kawasaki N.: *Journal of Controlled Release* **1998**, 56, 75.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659\(98\)00079-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659(98)00079-0)
- [36] Murdan S., Van den Bergh B., Gregoriadis G. i in.: *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1999**, 88 (6), 615.
<http://dx.doi.org/10.1021/js980343j>
- [37] Diaz D.D., Tellado J.J.M., Velázquez D.G., Ravelo Á.G.: *Tetrahedron Letters* **2008**, 49, 1340.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.12.090>
- [38] Krause A., Górska P., Ślusarczyk J.: *Medycyna Rodzinna* **2007**, 3, 75.

Otrzymano 23 V 2017 r.

W kolejnym zeszycie ukaza się m.in. następujące artykuły:

H. Nazarpour-Fard, K. Rad-Moghadam, F. Shirini, M. Hosain Beheshty, G. Hosein Asghari – Kompozyty żywicy epoksydowej z włóknami węglowymi wzmocnione karboksylowanymi nanorurkami węglowymi: dynamiczne badania mechaniczne (*j. ang.*)

K. Gawdzińska, A. Gądek-Moszczak, K. Bryll, I. Irska, S. Paszkiewicz – Wpływ absorpcji wody na wybrane właściwości wytrzymałościowe jednoskładnikowych kompozytów poliestrowych (*j. ang.*)

A. Kruk, A. Gadomska-Gajadhur, J. Dulnik, I. Rykaczewska, P. Ruśkowski, A. Sebai, L. Synoradzki – Ocena właściwości użytkowych rusztowań komórkowych o strukturze gąbczastej oraz wzrostu na nich fibroblastów

M. Stepczyńska, K. Moraczewski, B. Jagodziński, M. Żenkiewicz – Badania trwałości efektów modyfikowania warstwy wierzchniej polihydroksymaślanu (*j. ang.*)

F. Brahmi, A. Bel Hadj Amor, F. Meganem – Zastosowanie poli(chloru winylu) modyfikowanego β-aminoalkoholami syntetyzowanymi z tlenku limonenu do usuwania jonów metali szkodliwych (*j. ang.*)

D. Kolasa, W. Ratajczak, M. Talma-Piwovar, J. Krakowiak, E. Majewska, K. Polarczyk – Badanie zawartości miedzi w strumieniach technologicznych procesu wytwarzania poli(tlenku fenylenu)

A. Nastaj, K. Wilczyński – Optymalizacja procesu wytłaczania jednoślakowego tworzyw polimerowych – badania symulacyjne

J. Liszkowska – Wpływ kawy mielonej na właściwości mechaniczne i użytkowe sztywnych pianek poliuretanowo-poliizocyanurowych (*j. ang.*) (*Rapid communication*)