

Nowe recepturowe płynne podłoże z hydroksyetylocelulozą: perspektywy przygotowania zawiesiny doustnej w recepturze aptecznej

Anna Kurek-Górecka¹, Michał Górecki², Katarzyna Góralczyk-Bałys³, Paweł Ramos⁴

¹Katedra i Zakład Mikrobiologii i Immunologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Polska

²Zakład Technologii Środków Lecznicych i Kosmetycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Polska

³Polskie Towarzystwo Apiterapii, Polska

⁴Zakład Farmacji Aptecznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Polska

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

Adres do korespondencji

Michał Górecki, Zakład Technologii Środków Lecznicych i Kosmetycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, ul. Jedności 8, 41-200 Sosnowiec, Polska; e-mail: mgorecki@sum.edu.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2025.08.23

Zaakceptowano: 2025.12.04

Opublikowano on-line: 2025.12.11

DOI


10.32383/farmpol/215160


ORCID

Anna Kurek - Górecka -  0000-0002-2006-6715

Michał Górecki -  0000-0002-9997-6067

Katarzyna Góralczyk-Bałys


-  0000-0003-2888-8243

Paweł Ramos -  0000-0003-0030-6002

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,

na licencji CC BY NC 

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

New liquid vehicle, containing hydroxyethyl cellulose, as raw material for pharmacy: perspectives for preparing an oral suspension in a pharmacy

The article describes a new liquid hydrogel base made with hydroxyethyl cellulose for internal use, presented against the background of hydrogel bases as modern pharmaceutical vehicles, with particular emphasis on hydroxyethyl cellulose (HEC), which serves as a gelling agent in a recently registered pharmaceutical raw material intended for oral hydrogel formulations. Hydrogels are a modern base that can be used in a variety of pharmaceutical formulations as a carrier of active substances. Hydrogels are hydrophilic, three-dimensional polymer matrices that can act as carriers of active substances in both external and oral preparations. Until recently, Poland lacked gelling polymers for internal use registered as raw materials for formulations. This created a therapeutic gap in the individualization of oral treatment. Hydroxyethyl cellulose, used to prepare the hydrogel, is a biocompatible, biodegradable, non-toxic, hydrophilic, non-ionic, and water-soluble cellulose derivative. Due to its properties, hydroxyethyl cellulose has the potential to be used in pharmaceutical formulations for preparing suspensions intended for internal use. The physicochemical properties of hydrogel obtained using hydroxyethyl cellulose enabled the preparation of suspensions

with significantly reduced sedimentation, resulting from the high viscosity of the hydrogel. Hydroxyethyl cellulose gel may be a good vehicle for preparing suspensions of insoluble medicinal substances, especially for patients with swallowing difficulties. In December 2024, the President of the Office for Registration of Medicinal Products issued a marketing authorization for the pharmaceutical raw material, intended for the preparation of oral suspensions in pharmacy formulations. The introduction of this raw material reduces technological barriers in the preparation of oral suspensions with insoluble medicinal substances, facilitates precise dosing, and enables individualization of therapy in terms of dosage. The introduction of the new raw material for prescriptions enables the preparation of oral suspensions with controlled viscosity and stability, which facilitates swallowing and reduces the risk of aspiration, especially in patients with dysphagia, both in pediatrics and geriatrics.

Keywords: hydrogels, hydroxyethylcellulose, suspension for internal use.

© Farm Pol, 2025, 81(5): 287–292

WSTĘP

Celem artykułu jest krótkie przedstawienie nowego płynnego podłoża hydrożelowego na bazie hydroksyetylocelulozy (HEC) do zastosowania wewnętrznego, dostępnego w Polsce, na tle wybranych aspektów podłoży hydrożelowych jako nowoczesnych podłoży w farmacji, ze szczególnym uwzględnieniem HEC. Nadaje to artykułowi charakterystykę „mini narrative review”. Hydrożele (żele hydrofilowe) stanowią nowoczesne podłoża w recepturze aptecznej, które mogą zostać wykorzystane w wielu formułacjach farmaceutycznych, gdzie mogą zostać wykorzystane do przygotowania preparatów do użytku zewnętrznego, jak i wewnętrznego zarówno w postaci stałej, jak i płynnej. Podłoża hydrożelowe stanowią najczęściej mieszaninę wody z glicerolem lub glikolem polietylenowym sieciowaną polimerami [1, 2]. Woda zawarta w hydrożelu jest medium transportowym dla dyfundującej lub zawieszanej substancji leczniczej. Stopień usieciowania matrycy polimerowej decyduje o transporcie substancji przez materiał polimerowy [3]. Zdolność cząstek substancji do dyfuzji wewnątrz i z hydrożelu pozwala na uzyskanie postaci leku podawanej doustnie, dzięki czemu hydrożele mogą stanowić podłoża do zawiesiny doustnej, wytwarzanej w recepturze aptecznej. Dają możliwość tworzenia zawiesiny bez ryzyka sedymentacji ze względu na wysoką lepkość. Zatem, mogą stanowić nowoczesną fazę rozpraszającą dla zawiesin doustnych w celu podania nierozpuszczalnej substancji

leczniczej pacjentom mających problem z połknięciem. Szczególnie dotyczy to pacjentów pediatrycznych i geriatrycznych [4].

W pediatrii około 60–90% leków stosuje się poza zarejestrowanym wskazaniem medycznym, określanym jako *off-label use*, w postaci przeznaczonej dla pacjentów dorosłych, z uwagi na brak odpowiedniej formy pediatrycznej. Najczęściej w pediatrii wykorzystuje się gotowe produkty lecznicze stosowane poza wskazaniami w terapii chorób układu sercowo-naczyniowego, ośrodkowego układu nerwowego, chorobach infekcyjnych oraz w leczeniu bólu [5].

Zaburzenia połknięcia, czyli dysfagia, często pojawiają się w populacji chorych geriatrycznych. Ponadto grupę chorych, której dotyczy ten problem stanowią pacjenci z zaburzeniami połknięcia, występującym u chorych ze stwardnieniem rozsianym, stwardnieniem zanikowym bocznym, miastenią, zespołem Lamberta-Eatona, miopatią, miopatią pozapalną, chorobą Parkinsona, chorobą nowotworową, oraz pacjenci żywieni enteralnie (dojelitowo) [6]. Dysfagia stanowi istotny problem wśród pacjentów i pogarsza ich jakość życia. Ponadto przyczynia się do zwiększonej zachorowalności i śmiertelności z powodu zwiększonego ryzyka aspiracji treści pokarmowej, która prowadzi do aspiracyjnego zapalenia płuc, a także utrudnia przyjmowanie pokarmów i/lub płynów drogą doustną, co prowadzi w konsekwencji do niedożywienia [7]. Dysfagia utrudnia prowadzenie skutecznej farmakoterapii, gdyż stwarza problemy z przyjmowaniem stałych postaci leku. Dzielenie stałych postaci leku stanowi niezmiernie istotny czynnik ryzyka wystąpienia błędów medycznych dotyczących nieprawidłowej podaży leków [8].

Dzielenie czy kruszenie tabletek wiąże się z ryzykiem przyjęcia zbyt małej lub zbyt dużej dawki, co wpływa na efekt terapeutyczny, a ponadto wykazuje szczególne znaczenie w przypadku leków, które mają wąski indeks terapeutyczny jak: digoksyna, teofilina, warfaryna, acenokumarol. Ryzyko to jest szczególnie duże w przypadku leków o przedłużonym uwalnianiu nie podlegającym dzieleniu, gdzie gwałtowne uwolnienie substancji leczniczej (tzw. *burst release*) wpływa na zwiększenie toksyczności uwalnianej substancji [9]. Hydrożele jako nośniki substancji leczniczych znalazły zastosowanie nie tylko w podaniu doustnym, ale również w podaniu do oka, dopoliczkowym, donosowym, dopochwowym i transdermalnym [1–3].

Hydrożele do półstałych systemów o różnym stopniu usieciowania, zależącym m.in. od metody sieciowania, zawierają stosunkowo małe ilości cząstek stałych rozpuszczonych lub zawieszonych

w płynach, wykazujących zdolność do absorpcji wody z zachowaniem trójwymiarowej struktury. Do naturalnych polimerów i ich pochodnych, z których otrzymuje się hydrożele i hydrożelowe systemy uwalniania należą: kwas alginowy, pektyna, kwas hialuronowy, karragen, siarczan dekstranu, siarczan chondroityny, chitozan, kolagen, żelatyna, chityna, skrobia, dekstran oraz agaroz. Do półsyntetycznych polimerów należą pochodne celulozy: metyloceluloza, karmeloza sodowa, hydroksyetyloceluloza, hypromeloza, hydroksypropyloceluloza. Wśród syntetycznych polimerów znajdują się: polialkohol winylowy, polifosfazen, N-winylopirolidon. Ponadto wykorzystywana jest kombinacja naturalnych i syntetycznych polimerów: kolagen-akrylan oraz alginian-akrylan [10-12].

Hydrożele jako systemy kontrolowanego uwalniania substancji leczniczej

Uwalnianie substancji leczniczej z hydrożeli podlega wpływowi czynników chemicznych, fizycznych i biologicznych. Utrudnia to dokładne opisanie kinetyki uwalniania leku z hydrożeli jako ogółu, co powoduje, że każdy przypadek powinien być rozpatrywany indywidualnie. Niemniej jednak dane eksperymentalne dotyczące kinetyki uwalniania są zazwyczaj przedstawiane jako ilość uwalnianego leku w funkcji czasu. Ogólne profile uwalniania można opisać za pomocą równania Ritgera-Peppasa:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n,$$

gdzie:

- M_t – masa leku uwolnionego w czasie t
- M_∞ – całkowita masa uwolnionego leku
- k – stała kinetyczna
- n – wykładnik dyfuzyjny.

Wykładnik potęgi n zależy od rodzaju transportu, geometrii hydrożelu i polidispersji polimeru: $n = 0,5$ jeżeli lek jest uwalniany w wyniku dyfuzji Ficka; $n = 1$, gdy podczas uwalniania dominuje erozja powierzchniowa. W wielu hydrożelach wartość n wynosi od 0,5 do 1, ponieważ w danym hydrożelu uwalnianie kontroluje więcej niż jeden mechanizm [13].

Fizjologiczne różnice w odczynie środowiska w obrębie przewodu pokarmowego pozwalają na opracowywanie systemów kontrolowanego uwalniania leku przy użyciu hydrożeli wrażliwych na zmianę odczynu. Systemy dostarczania leku wrażliwe na zmiany odczynu są głównie wykorzystywane do podawania substancji

leczniczej doustnie. Polimerami wrażliwymi na zmiany pH są przede wszystkim syntetyczne poliaktylaminy, kwas poliakrylowy, kwas polimetakrylowy, polidietylaminoetylometakrylan i polidimetylaminoetylometakrylan. Polimery te zbudowane są z polimerowych łańcuchów z wolnymi grupami jonowymi. W roztworach wodnych grupy jonowe powodują powstawanie zmian w sieci polimerowej i generują elektrostatyczne siły odpychające, które są odpowiedzialne za zależne od pH pęcznienie i depęcznienie hydrożelu. Przykładem polimeru wrażliwego na zmianę pH jest kopolimer złożony z metylowinyloeteru i bezwodnika maleinowego, który zawierał rozproszony hydrokortyzon. W wyniku biodegradacji polimeru na skutek zmiany pH, zachodziło kontrolowane uwalnianie hydrokortyzonu [14]. Inną strategią kontrolowanego uwalniania substancji leczniczej z hydrożelu jest stopniowa degradacja sieci polimerowej na skutek hydrolizy lub reakcji enzymatycznych. Wiązania estrowe, które mogą ulegać powolnej hydrolizie, zostały wykorzystane do stworzenia rodziny biodegradowalnych hydrożeli polietylenoglikolowych, które mogą osiągać niezwykle powolne uwalnianie białek, z okresem półtrwania do 17 dni [13].

Wykorzystanie hydrożeli jako podłoża do zawiesiny doustnej w recepturze aptecznej

Przewagą zawiesiny doustnej wykonywanej w recepturze aptecznej nad produkcją przemysłową jest niewątpliwie indywidualizowanie farmakoterapii oraz przygotowanie *ex tempore* leku w dogodnej dla pacjenta postaci, łatwej do połknięcia. Ponadto lepkość podłoża wytworzonego manualnie może być każdorazowo indywidualnie modyfikowana, w odróżnieniu do produkcji przemysłowej, co znacznie zmniejsza możliwość sedimentacji wprowadzonych do podłoża substancji nierozpuszczalnych. Substancjami żelującymi wykorzystywanymi w recepturze światowej są głównie pochodne celulozy: hypromeloza, metyloceluloza, hydroksyetyloceluloza i karmeloza sodowa. Pochodne celulozy różnią się między sobą masą molową czy stopniem podstawienia, co bezpośrednio wpływa na lepkość tworzonego z ich udziałem hydrożelu. Pochodne celulozy występują w licznych odmianach handlowych. Przy doborze stężenia polimeru należy uwzględnić lepkość roztworu wodnego przy danym stężeniu, podaną przez producenta w certyfikacie analitycznym i na etykiecie. Zwykle lepkość jest wyznaczana przy temperaturze 20°C dla polimeru w zakresie

Tabela 1. Średnia lepkość 1% roztworów wodnych wybranych pochodnych celulozy mierzona przy szybkości ścinania $10 \cdot s^{-1}$ [16].

Table 1. The average viscosity of 1% aqueous solutions of selected cellulose derivatives measured at a shear rate $10s^{-1}$

Pochodna	Średnia masa cząsteczkowa [kDa]	Lepkość [mPa·s]
Hydroksyetyloceluloza	300 000	40
Hydroksyetyloceluloza	1 300 000	200
Karboksymetyloceluloza	250 000	70
Karboksymetyloceluloza	725 000	100
Hydroksypropyloceluloza	850 000	40
Hydroksypropyloceluloza	1 150 000	200

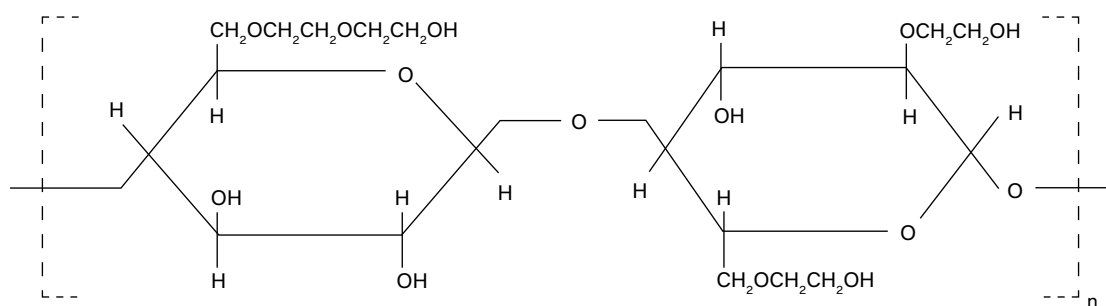
stężeń 1–5% i wyrażona w mPa·s (tabela 1). Aby uzyskać odpowiednią konsystencję przygotowywanego żelu polimerowego, należy uwzględnić przy jego doborze odmianę handlową i stężenie polimeru. Pochodne celulozy w niższych stężeniach, od 0,25–2,5%, są używane w zawiesinach do użytku wewnętrznego. Przy zbyt dużych stężeniach mogą wystąpić problemy podczas pobierania dawki z opakowania. Przy doborze polimeru, oprócz typu i stężenia, należy uwzględnić charakter jonowy. Hypromeloza, metyloceluloza oraz hydroksyetyloceluloza należą do polimerów niejonowych, zaś karmeloza sodowa jest polimerem anionowym. Charakter anionowy powoduje, że karmeloza może wykazywać niezgodności z substancjami o charakterze kationowym. Konsekwencją pojawiającej się niezgodności może być wytrącenie polimeru i zmiana lepkości przygotowywanego żelu polimerowego [15].

W Polsce do tej pory polimery żelujące nie zostały zaimplementowane do użytku wewnętrznego jako surowce do receptury aptecznej, dlatego dotychczas hydrożele doustne nie były wykorzystywane w recepturze aptecznej. Dopuszczenie do obrotu podłoża hydrożelowego pozwoliło na wykorzystanie hydrożelu na bazie etylocelulozy w recepturze leków miejscowych. Uwzględniając jednak postęp w rozwiniętej recepturze hydrożeli w Stanach Zjednoczonych czy Niemczech, pojawia się zapotrzebowanie na hydrożele do użytku

wewnętrznego, których wprowadzenie przyczyni się do rozwiązania wielu trudności recepturowych oraz ułatwi terapię pacjentom pediatrycznym i geriatrycznym. Gotowe podłoża hydrożelowe o odpowiedniej lepkości pozwalają na proste i szybkie przygotowanie zawiesiny doustnej dla pacjenta. Polimery stanowią bezpieczne rozwiązanie jako nośniki substancji leczniczej, gdyż ulegają rozkładowi, w wyniku procesów metabolicznych, do produktów wydalanych z organizmu i nietoksycznych [17].

Charakterystyka hydroksyetylocelulozy (HEC)

Hydroksyetyloceluloza (HEC) stanowi biokompatybilną, biodegradowalną, nietoksyczną i hydrofilową pochodną celulozy. Posiada charakter niejonowy, dzięki czemu jest zgodna z wieloma substancjami bez względu na ich ładunek [18, 19]. W swojej strukturze każda jednostka (monomer) zawiera trzy reaktywne grupy hydroksylowe oraz grupę hydroksyetylową (CH_2CH_2OH), która sprawia, że polimer jest rozpuszczalny w wodzie (rycina 1). HEC rozpuszcza się w wodzie na zimno i na ciepło, przy czym ogrzewanie sprzyja skróceniu czasu rozpuszczania cząsteczek polimeru. Żele polimerowe wykonane na bazie hydroksyetylocelulozy są stabilne w zakresie pH od 2 do 12 oraz są termostabilne, dzięki czemu mogą zostać poddane wyjalawianiu w autoklawie. Nie ulegają żelowaniu podczas ogrzewania. HEC jest szeroko wykorzystywana w farmacji, jednak podobnie jak pozostałe pochodne celulozy może wykazywać niezgodności z solami oraz substancjami utleniającymi, o czym należy pamiętać podczas przygotowywania leków magistralnych. W recepturze aptecznej sporządzanie hydrożeli na bazie hydroksyetylocelulozy polega na rozpuszczeniu hydroksyetylocelulozy o średniej masie cząsteczkowej 10000 kDa z glicerolem i wodą w stosunku 2,5 : 10 : 87,5 [18–20]. W dostępnych na rynku zawiesinach doustnych hydroksyetyloceluloza jest najczęściej stosowana w stężeniu 1–2% [21].



Rycina 1. Wzór strukturalny hydroksyetylocelulozy.
Figure 1. Structure of hydroxyethylcellulose.

Istotnym obszarem zastosowania hydroksyetylocelulozy są matryce w systemach flotacyjnych, zapewniające kontrolowane uwalnianie [22].

Hydroksyetyloceluloza może być łączona z innymi polimerami: kwasem poliakrylowym, poliakrylamidem, kwasem polimlekowym, glikolem polietylenowym, polidimetyloamidem, polikaprolaktonem, kwasem polimlekowym i metakrylanem dimetyloaminoetylu. Pozwala to na tworzenie nowych biomateriałów o ulepszonych właściwościach i wielokierunkowe zastosowanie [18, 19].

Trwałość hydrożeli

Hydrożele podatne są na zanieczyszczenia mikrobiologiczne. Wysoka zawartość wody stwarza dogodne warunki dla rozwoju mikroorganizmów. Enzymy katalizujące reakcje degradacji polimeru mogą być produkowane przez wiele gatunków bakterii czy grzybów. Zaleca się zatem stosowanie środków konserwujących. Większość leków magistralnych nie zawiera środków konserwujących, dlatego trwałość leku recepturowego na bazie hydrożelu po sporządzeniu nie powinna przekraczać 7 dni. Na rynku dostępne są gotowe podłoża polimerowe, które zawierają już środki konserwujące, co znacznie wydłuża ich trwałość. Hydrożele mogą być wyjaławiane w autoklawie, co stwarza możliwość wykorzystania ich w recepturze leków jałowych, np. zawiesin z antybiotykami. Nie mniej jednak, w wysokiej temperaturze może dochodzić do pewnej utraty lepkości żelu. Również zbyt niskie bądź zbyt wysokie pH może prowadzić do zmniejszenia lepkości żelu polimerowego [20].

Nowe podłoże hydrożelowe do zawiesiny doustnej

W grudniu 2024 r. decyzją Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, zostało wydane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu surowca farmaceutycznego przeznaczonego do sporządzania leków recepturowych i aptecznych [23]. Jest to płynne podłoże do zawiesiny doustnej (100 g) o składzie: hydroksyetyloceluloza (m.cz. 10000 kDa) – 0,55 g; glukoza – 10,0 g; sorbinian potasu – 0,14 g; kwas cytrynowy – 0,07 g; woda oczyszczona – 89,24g. Podłoże ma postać lepkiego, bezbarwnego do niemal bezbarwnego i klarownego do niemal klarownego, płynu. Jego osmolalność wynosi 600–800 mOsm/kg, a pozostałe parametry odpowiednio: pH – 3,5–5,5; gęstość względna – 1,038–1,048; lepkość – 125–250mPa·s przy szybkości ścinania $10 \cdot s^{-1}$ w 25°C.

Podany zakres wartości lepkości podłoża wskazuje, że sedymentacja zawieszonych w tym podłożu substancji będzie znacząco spowolniona. Osmolalność tego podłoża jest stosunkowo wysoka, co potencjalnie może nieść ze sobą zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego u pacjentów pediatrycznych. Jednakże większość powszechnie stosowanych pediatrycznych płynnych postaci doustnych, zawierających szerokie spektrum substancji czynnych, opartych na podobnych podłożach płynnych, to preparaty hiperosmolarne, gdzie osmolalność w poszczególnych przypadkach przekracza 3000 mOsm/kg [24–26]. Podłoża podobne do zarejestrowanego w Polsce wykorzystywane są już w innych krajach europejskich [24]. Ewentualne zastosowanie, omawianego powyżej podłoża, u pacjentów diabetologicznych będzie wymagało podania wymienników węglowodanowych zarówno w odniesieniu do łącznej objętości preparatu przygotowanego na bazie tego podłoża, jak i w odniesieniu do pojedynczej dawki (objętości) przyjmowanego preparatu. Precyzyjne dawkowanie zawiesiny wykonanej na omawianym podłożu wymaga dołączenia do wykonanego leku recepturowego strzykawki, pozwalającej na dokładne omierzenie pojedynczej dawki (objętości) zawiesiny. Niezbędnym elementem będzie również umieszczenie na opakowaniu informacji o konieczności wstrząśnięcia zawiesiny przed użyciem. Należy również pamiętać o ocenie zgodności substancji czynnej z podłożem przed wykonaniem leku magistralnego.

PODSUMOWANIE

Hydrożele na bazie hydroksyetylocelulozy mogą stanowić dobry wybór dla przygotowywanych w recepturze aptecznej zawiesin do użytku wewnętrznego. Pozwalają na zawieszenie substancji nierozpuszczalnych w żelu polimerowym o odpowiedniej lepkości i precyzyjne dawkowanie leku przez pacjenta. Przygotowanie zawiesin do użytku wewnętrznego za pomocą hydrożeli w postaci gotowych płynnych podłoży, daje możliwość precyzyjnego doboru dawki substancji leczniczej oraz łatwość przygotowania zawiesiny w warunkach receptury aptecznej. Wprowadzenie na listę surowców farmaceutycznych pierwszego w Polsce gotowego podłoża do zawiesin doustnych pozwala na szerokie wykorzystanie w praktyce tej postaci leku recepturowego, a przede wszystkim stwarza potencjał poprawy bezpieczeństwa dawkowania i indywidualizacji terapii (szczególnie u pacjentów pediatrycznych, geriatrycznych i z dysfagią) dostosowanej do potrzeb pacjenta.

PIŚMIENNICTWO

1. Hameed H, Faheem S, Paiva-Santos AC, Sarwar HS, Jamshaid M. A comprehensive review of hydrogel-based drug delivery systems: classification, properties, recent trends, and applications. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2024; 25(4): 64. doi: 10.1208/s12249-024-02786-x.
2. Raeisi A, Farjadian F. Commercial hydrogel product for drug delivery based on route of administration. *Front Chem*. 2024; 12: 1336717. doi: 10.3389/fchem.2024.1336717.
3. Thang NH, Chien TB, Cuong DX. Polymer-based hydrogels applied in drug delivery: An overview. *Gels*. 2023; 9(7): 523. doi: 10.3390/gels9070523.
4. Trofimiuk M, Sznitowska M, Winnicka K. Oral Gels as an Alternative to Liquid Pediatric Suspensions Compounded from Commercial Tablets. *Pharmaceutics* 2024; 16(9): 1229. doi: 10.3390/pharmaceutics16091229.
5. Brniak W, Srebro J, Jachowicz R. Minitabletki jako postać leku dogodna do stosowania u pacjentów pediatrycznych i geriatrycznych. *Farm Pol*. 2020; 76(11): 633-646. doi: 10.32383/farmpol/132056.
6. Zmarzły A. Dysfagia. Wspólny Kongres Polskiego Towarzystwa Żywności Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Żywności Klinicznej Dzieci. Warszawa; 2014.
7. Dylczyk-Sommer A. Dysphagia. Part 1: General issues. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2020; 52(3): 226-232. doi: 10.5114/ait.2020.98074.
8. Ciszewska-Jędrasik M, Cichowlas A, Sieradzki E. Problemy związane z podawaniem leków w geriatryi Problems of drug administration to geriatric patients. *Geriatrics* 2014; 8: 102-108.
9. Huang X, Brazel CS. On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. *J Control Rel*. 2001; 73(2-3): 121-136. doi: 10.1016/S0168-3659(01)00248-6.
10. Pluta J, Karolewicz B. Hydrożele: właściwości i zastosowanie w technologii postaci leku. I. Charakterystyka hydrożeli. *Polimery w medycynie*. 2004; 34(2): 1-31.
11. Liu B, Chen K. (2024). Advances in hydrogel-based drug delivery systems. *Gels*. 2024; 10(4): 262. doi: 10.3390/gels10040262
12. Dreiss CA. (2020). Hydrogel design strategies for drug delivery. *Curr Opin Colloid Interf Sci*. 2020; 48: 1-17. doi: 10.1016/j.cocis.2020.02.001.
13. Li J, Mooney DJ. (2016). Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nat Rev Mater*. 2016; 1(12): 1-17. doi: 10.1038/natrevmats.2016.71.
14. Gupta P, Vermani K, Garg S. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *DDT*. 2002;10: 569-578. doi: 10.1016/S1359-6446(02)02255-9.
15. Sosnowska K. Hydrożele jako nowoczesna postać leku. *Gazeta Farmaceutyczna*. 2009; 2: 34-36.
16. McMullen RL, Ozkan S, Gillece T. Physicochemical properties of cellulose ethers. *Cosmetics*. 2022; 9(3): 52. doi: 10.3390/cosmetics9030052.
17. Sobczak M, Ołędzka E, Kołodziejski WL, Kuźmicz R. Polimery do zastosowań farmaceutycznych. *Polimery* 2007; 52(6): 411-420.
18. Jujare VK, Dantuluri A, Liu Y, Durig T. (2023). Hydroxyethylcellulose as a versatile viscosity modifier in the development of sugar-free, elegant oral liquid formulations. *Int J Curr Res Chem Pharm Sci*. 2023; 10(4): 1-23. doi: DOI:10.22192/ijcrps.2023.10.04.001
19. Noreen A, Zia KM, Tabasum S, Khalid S, Shareef R. A review on grafting of hydroxyethylcellulose for versatile applications. *Int J Biol Macromol*. 2020; 150: 289-303. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.01.265.
20. Jacyna B, Maciejewski B, Sznitowska M. Hydrożele w recepturze aptecznej leków dermatologicznych. *Farm Pol*. 2020; 76(1): 57-62. doi: 10.32383/farmpol118356.
21. Kumar RS, Yagnesh TNS. Pharmaceutical suspensions: patient compliance oral dosage forms. *World J Pharmacy Pharmaceut Sci*. 2016; 7(12): 1471-1537. doi: 10.20959/wjpps201612-8159.
22. Prajapati ST, Patel LD, Patel CN. Polymers for floating drug delivery system. *Syst rev pharm*. 2011; 2(1). doi: 10.4103/0975-8453.83431.
23. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Pozwolenie nr 30126, Lista Surowców Farmaceutycznych.
24. Cavelier M, Hervouët C, Varin R, Gondé H. Osmolality of compounded oral liquids for pediatrics. *Eur J Pediatr*. 2025; 184(4): 252. doi: 10.1007/s00431-025-06080-1.
25. Shah DD, Kuzmov A, Clausen D, Siu A, Robinson CA, et al. (2021). Osmolality of commonly used oral medications in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2021; 26(2): 172-178. doi: 10.5863/1551-6776-26.2.172.
26. Ruiz-Picazo A, Gonzalez-Alvarez M, Navarro A, Gonzalez-Alvarez I, Bermejo M. Impact on intestinal permeability of pediatric hyperosmolar formulations after dilution: Studies with rat perfusion method. *Int J Pharm*. 2019; 557: 154-161. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.047.