

HIDROFILNE OGRODNE TABLETE S PRIREJENIM SPROŠČANJEM NA OSNOVI IZBRANIH NARAVNIH POLIMEROV HYDROPHILIC MATRIX TABLETS WITH CONTROLLED RELEASE BASED ON SELECTED NATURAL POLYMERS

AVTOR / AUTHOR:

Dr. Matej Pavli, mag. farm¹

Prof. dr. Ksenija Kogej²

Prof. dr. Franc Vrečer, mag. farm^{1,3}

¹ Krka, d.d., Novo mesto,

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto;

² Univerza v Ljubljani,

Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo,

Večna pot 113, 1000 Ljubljana;

³ Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,

Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

matej.pavli@krka.biz

POVZETEK

Za prirejeno sproščanje zdravilne učinkovine (ZU) v farmacevtski tehnologiji največkrat uporabljamo ogrodne tablete, katerih ogrodje sestavljajo eden ali kombinacija več biološko sprejemljivih polimerov. Sproščanje ZU poteka po različnih mehanizmih, ki so odvisni tako od fizikalno-kemijskih lastnosti ZU kot uporabljenih polimerov. V zadnjem času potekajo intenzivne raziskave na področju naravnih polimerov, ki predstavljajo obetavne možnosti v oblikovanju farmacevtskih oblik (FO), saj omogočajo nove tehnološke pristope ter alternativo obstoječim, dobro raziskanim, sinteznim in polysinteznim polimerom. Izziv na področju ogrodnih tablet na osnovi naravnih polimerov je, da zaradi premajhnega razumevanja njihovega obnašanja na molekularni ravni težko napovedujemo lastnosti in podvrženost tovrstnih sistemov različnim dejavnikom, ki lahko vplivajo na sproščanje ZU. Problematična pa je lahko tudi ponovljivost lastnosti takšne surovine, kar lahko vpliva na biofarmacevtske lastnosti končne FO. V preglednem članku bomo predstavili naše raziskave treh obetajočih naravnih polimerov ter povzeli nekatere študije, ki so proučile njihove lastnosti za uporabo v hidrofilnih ogrodnih tabletah s prirejenim sproščanjem.

KLJUČNE BESEDE:

naravni polimeri, nadzorovano sproščanje, ksantan, semenska sluz rožičevca, karagenani

ABSTRACT

Matrix tablets are one of the most commonly used controlled release dosage forms, in which the matrix is formed from one or a combination of different biocompatible polymers. Many release mechanisms of the drug from such system can be obtained, depending on a polymer type and physico-chemical characteristics of a drug. Natural polymers offer new technological possibilities and represent promising alternatives to commonly used, well researched synthetic and semisynthetic polymers. Hence, intensive research of natural polymers has been conducted recently. However, matrix tablets based on natural polymers present a challenge due to lack of knowledge of their behaviour on molecular scale, hence their susceptibility to different factors, which can affect the drug release are hard to pre-



dict. The repeatability of natural polymers characteristics between different batches can also be under question, which again might influence the properties of the final dosage form. In this review article we will summarize our investigations of three promising natural polymers and overview the studies focused on their use in hydrophilic matrix tablets for controlled release.

KEYWORDS:

natural polymers, controlled release, xanthan, locust bean gum, carrageenans

1 UVOD

1.1 HIDROFILNE OGRODNE TABLETE

Hidrofilne ogrodne tablete so ena od najpogosteje uporabljenih FO za prirejeno sproščanje. Hidrofilna ogrodna tableta je sistem za dostavo ZU, v katerem je ZU molekularno ali po delcih dispergirana v topnem ogrodju polimera. Slednji tvori mrežo, ogrodje, ki ob prisotnosti vodnega medija gelira – nastaja hidrogel – in s tem nadzoruje sproščanje ZU iz FO (1-3).

Mehanizma sproščanja ZU iz tovrstnih FO sta raztapljanje in difuzija ZU ter kombinacija obojega. Nanju lahko vplivamo z nabrekanjem in erozijo hidrofilnih polimerov oziroma kombinacijo obojega. Natančnejši pregled dejavnikov in spremenljivk, ki so pomembni pri načrtovanju formulacij na osnovi hidrogelov, podajamo v preglednici 1.

1.2 NARAVNI POLIMERI

Naravne polimere in njihove derivate pogosto uporabljamo v farmacevtski industriji kot zgoščevala, stabilizatorje ter veziva. V zadnjih 15 letih jih vse pogosteje uporabljamo tudi kot funkcionalne pomožne snovi za prirejeno sproščanje ZU iz FO. Kljub temu na tem področju zaenkrat še prevladujejo sintezni in polysintezni polimeri (na primer hidroksipropilmetilceluloza, hidroksipropilceluloza, polietileno-sidi, derivati akrilne kisline), predvsem zaradi slabšega poznavanja lastnosti naravnih polimerov, večje variabilnosti med serijami surovine (viskoznost, vsebnost vode, različne soli), potencialna prisotnost nečistot ter včasih omejena možnost proizvodnje (5,6). Po drugi strani je prednost naravnih polimerov v njihovi netoksičnosti, saj večina nima omejene količine dnevnega vnosa (imajo oznako GRAS); načeloma so tudi cenejši od sinteznih polimerov. Dodatna možnost, ki jo ponujajo naravni polimeri, je nadaljnja kemijska modifikacija, s katero lahko dobimo zdravila, ki imajo veliko lastnosti podobnih ali boljših od sinteznih, ki so že na tržišču (5, 6).

Preglednica 1: Pomembni dejavniki in spremenljivke za načrtovanje formulacij na osnovi hidrofilnih polimerov (4).

Table 1: Important factors and variables at designing dosage forms based on hydrophilic polymers (4).

Dejavniki	Spremenljivke
Transportne lastnosti <i>Difuzija molekul</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Molska masa in velikost molekul topljenca - Molska masa polimera - Gostota premreženja polimera - Interakcije polimer-ZU - Hitrost razpada hidrogela
Fizikalne lastnosti <i>Mehanizem geliranja/pogoji</i> <i>Strukturne lastnosti</i> <i>Biorazgradljivost</i> <i>Odzivnost na vplive okolja</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Koncentracija polimera - Temperatura, pH, ionska moč - Molska masa polimera - Mehanska moč - Delež funkcionalnih skupin, občutljivih na razpad - Število odzivnih funkcionalnih skupin
Biološke lastnosti <i>Biokompatibilnost</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Potencialna citotoksičnost hidrogela - Vnetni odziv telesa

Med naravne polimere uvrščamo tudi polisaharide, ki se v naravi pogosto nahajajo v delih plodov, izločkov ali drugih delih kopenskih ter morskih rastlin, gliv, alg, mikroorganizmov. Večinoma so to produkti metabolnih procesov in imajo pogosto vlogo rezervnih ogljikovih hidratov, lahko pa so tudi gradniki notranjih delov celičnih sten in tako predstavljajo zaščito celice pred okolico (5, 6).

Vsi naravni polimeri niso primerni za izdelavo FO s prirejenim sproščanjem. Kot za ostale hidrofilne polimere tudi za te velja, da morajo izkazovati zmožnost geliranja oziroma tvorbe zelo viskozne plasti, ki omogoča prirejeno sproščanje ZU. Najbolj uporabljeni naravni polimeri za izdelavo tablet s prirejenim sproščanjem ZU v raziskovalne namene, nekateri od njih pa tudi že v proizvodne namene, so alginat, dekstran, gelan, gvarjev gumi, gumi akacije, hitosan, karagenani, karaja gumi, konjakov gumi, ksantan, ksiloglukan, pektin, pululan, semenska sluz rožičevca, skleroglukan (5, 6). Ksantan, semenska sluz rožičevca in karagenani so poleg hitosana in alginata med najbolj potencialno uporabnimi naravnimi polimeri za prirejeno sproščanje.

2 HIDROFILNE OGRODNE TABLETE NA OSNOVI KSANTANA IN SEMENSKE SLUZI ROŽIČEVCA

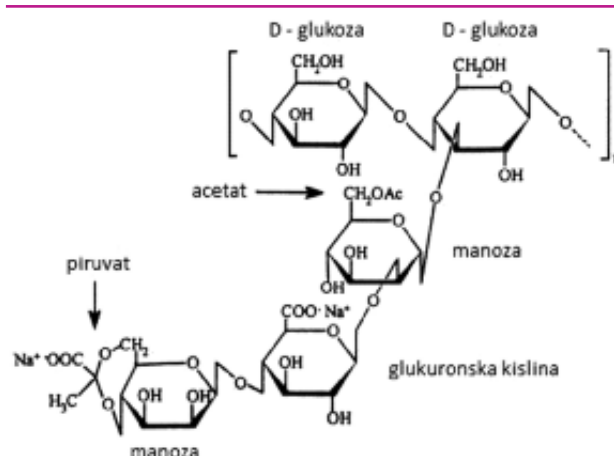
2.1 KSANTAN

Ksantan je bakterijski zunajcelični heteropolisaharid, izoliran iz rastlinske patogene bakterije *Xanthomonas campestris* (7). To je gram negativna aerobna bakterija, ki človeku ni nevarna, pri rastlinah (na primer brokoliju) pa povzroča številne bolezni.

Ksantan (slika 1) je visokomolekularni polisaharid, sestavljen iz linearno 1,4-povezanih β -D-glukoznih enot, na vsako drugo enoto so pritrjene trisaharidne stranske verige. Osnovna veriga polimera je podobna celulozi. Stransko verigo sestavljajo β -D-manoza (1 \rightarrow 4)- β -D-glukuronska kislina (1 \rightarrow 2)- α -D-manoza, ki je pripeta na vsaki drugi glukozni. Notranja manozna je običajno O-acetilirana, končna manozna pa je substituirana na mestu 4 in/ali 6 s (povezanimi) ketali piruvične kisline (8, 9). Piruvatne skupine in glukuronska kislina dajejo ksantanu anionski značaj.

2.2 SEMENSKA SLUZ ROŽIČEVCA

Semensko sluz rožičevca (LBG) pridobivajo iz endosperma zrelih semen sredozemskega drevesa rožičevca (*Ceratonia siliqua*). Kemijsko gledano je galaktoman oziroma polisa-

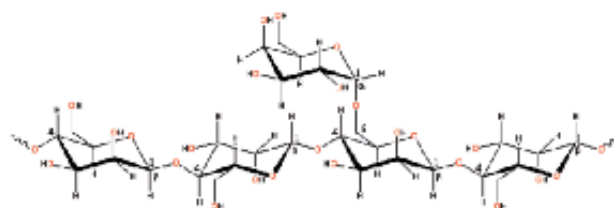


Slika 1: Primarna struktura ponavljajoče se enote ksantana (10).
Figure 1: Primary structure of repeating unit of xanthan (10).

harid, zgrajen iz manoze in galaktoze (slika 2). Osnovno ogrodje je zgrajeno iz poli- β -1,4-manopiranoz, na katero so substituirane α -1,6-D-galaktopiranoze (slika 10) (12). Pri ogrodnih tabletah na osnovi naravnih polimerov zaradi premajhnega razumevanja njihovega obnašanja na molekularnem nivoju težko napovedujemo lastnosti in podvrženost tovrstnih sistemov različnim dejavnikom, ki lahko vplivajo na sproščanje ZU. Zato je proučevanje naravnih polimerov kot tudi dostavnih sistemov na njihovi osnovi pod različnimi pogoji izjemnega pomena za določevanje vpliva na biofarmacevtske lastnosti končne FO.

2.3 VPLIV KALCIJEVIH IONOV NA GELIRANJE KSANTANA IN SPROŠČANJE ZDRAVILNE UČINKOVINE

Ker je ksantan anionski naravni polimer, lahko njegove polimerne verige, odvisno od pogojev v mikrookolju, zavzemajo različne konformacije (13, 14). Ksantanske verige naj bi obstajale kot urejene, rigidne dvojne vijačnice – to je nativna oblika (13). Obstajajo pa tudi predpostavke, da naj bi



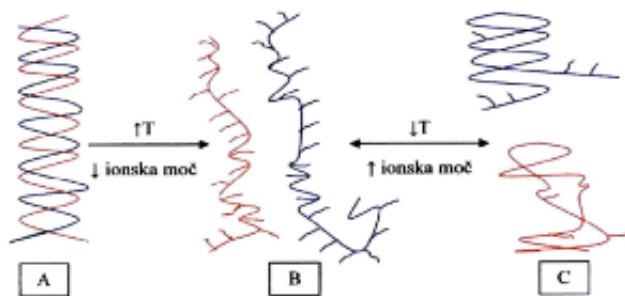
Slika 2: Primarna struktura semenske sluzi rožičevca.
Figure 2: Primary structure of locust bean gum.

se ksantanske verige nahajale v obliki enojnih vijačnic (14). Raziskovalcem je z NMR, mikrokalorimetrijo in cirkularnim dihroizmom s spreminjanjem okoljskih pogojev uspelo dokazati prehod urejene oblike vijačnic ksantanskih polimernih verig v neurejeno, denaturirano obliko (slika 3) (15). Kot kaže slika 3 lahko ksantanske verige nadalje prehajajo iz fleksibilne, neurejene oziroma denaturirane oblike v na novo urejene, renaturirane oblike polimernih verig. Strukturo renaturiranega in denaturiranega ksantana so potrdili tudi z rentgensko difrakcijo (8, 16).

Temperatura, pri kateri ti prehodi potekajo, je odvisna od koncentracije ksantana ter sestave in koncentracije ionov v okolju. Prehod iz vijačne oblike v druge oblike povzroči bistvene spremembe v fizikalnih lastnostih ksantana.

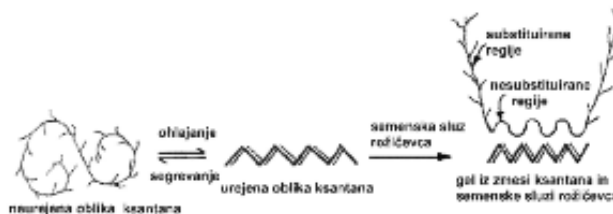
Strukturne lastnosti ksantana so tudi izjemno pomembne pri kombinacijah ksantana z drugimi pomožnimi snovmi, še posebej, če želimo na njihovi osnovi izdelati dostavne sisteme s prirejenim sproščanjem. Ena od tovrstnih kombinacij je kombinacija ksantana in drugega naravnega polimera – semenske sluzi rožičevca, na osnovi katere so izdelali poseben dostavni sistem s prirejenim sproščanjem, imenovan TimerX® (17). Kombinacija ksantana in semenske sluzi rožičevca v določenih razmerjih naj bi delovala sinergistično, ker naj bi prišlo do privlačnih medmolekulskih interakcij med deli verig obeh polimerov (18, 19). Novejše teorije razlagajo, da je za nastanek sinergističnega mešanega gela potrebno ustrezno razmerje dveh področij, ki sta sestavljeni iz (slika 4):

- strukturno in konformacijsko pravilnih odsekov polimernih verig, ki zagotavljajo medmolekulske povezave (ksantana),



Slika 3: Sekundarna struktura ksantana. Vpliv temperature (T) in ionske moči na konformacijske spremembe ksantana v raztopini. A – nativna (urejena) oblika ksantana, B – denaturirana (neurejena) oblika ksantana, C – renaturirana (urejena) oblika ksantana.

Figure 3: Secondary structure of xanthan. The influence of temperature (T) and ionic strength on conformational transitions of xanthan in solution. A – native (ordered) structure of xanthan, B – denaturated (disordered) structure of xanthan, C – renaturated (ordered) structure of xanthan.



Slika 4: Shematski prikaz interakcij ksantana s semensko sluzjo rožičevca. Sinergizem obeh polimerov naj bi se kazal v tvorbi čvrstejše gelske plasti, ki naj bi bila manj občutljiva na dejavnike okolja in tudi primerna za nadzorovano sproščanje ZU.

Figure 4: Schematic drawing of xanthan interactions with locust bean gum. Synergism of both polymers should result in the formation of more solid gel structure, which should be less prone to environmental influences and also appropriate for controlled release of the drug.

- neasociiranih, konformacijsko nepravilnih delov molekule, ki so vrinjeni med pravilne odseke in služijo za solvatacijo polimera (semenska sluz rožičevca) (11).

Zaradi omenjenih kompleksnosti je raziskav na področju prirejenega sproščanja iz dostavnih sistemov na osnovi ksantana in kombinacij ksantana in semenske sluzi rožičevca manj kot denimo iz polysinteznih celuloznih etrov, ki so bili predmet naših in številnih drugih raziskav (20, 21). Zato smo v naših nadaljnjih raziskavah proučevali ogrodne tablete na osnovi ksantana ter kombinacije ksantana in semenske sluzi rožičevca ter vplive izbranih formulacijskih dejavnikov na lastnosti gelske plasti. Zlasti nas je zanimal vpliv dvovalentnih kalcijevih ionov, ki bi lahko preko elektrostatskih interakcij z negativno nabitimi deli ksantanskih verig spremenili strukturo ksantana.

Naše raziskave so pokazale, da ogrodne hidrofilne tablete na osnovi naravnih polimerov ksantana ter kombinacije ksantana in semenske sluzi rožičevca (v razmerju 1 : 3) zagotavljajo podaljšano, tudi 24-urno, sproščanje modelne neionizirane ZU pentoksifilina (22). Ugotovili smo, da lahko s spreminjanjem deleža ogrodnega naravnega polimera ksantana glede na učinkovino v tableti vplivamo na profil sproščanja, pri čemer s povečanjem deleža naravnega polimera sproščanje ZU upočasnjujemo.

Z raziskavami smo ugotovili, da dodatek kalcijevih ionov znotraj intervala ionskih moči v fizioloških tekočinah GIT v medij za sproščanje ali v tablete vpliva na lastnosti tablet in profile sproščanja učinkovine. Kalcijevi ioni preko senčenja negativnih nabojev na stranskih polimernih verigah ksantana vplivajo na molekularno urejanje ksantanskih polimernih verig. V vodi so namreč stranske verige ksantana, ki nosijo piruvatne in acetatne skupine, ionizirane. Med

njimi prihaja do odboja in večje hidratacije, zaradi česar je nabrekanje zelo obsežno. Dodatek kalcijevih ionov v medij ne povzroči pričakovanega ionskega premreženja ksantana, pač pa pride do senčenja negativnih nabojev na stranskih verigah ksantana s Ca^{2+} ioni, zato le-te niso tako hidratirane, privlak med ksantanskimi verigami ali ksantanskimi verigami in verigami semenske sluzi rožičevca je zato večji. Rezultat tega so povsem spremenjene lastnosti gelskega sloja (manjše nabrekanje in erozija, čvrstejša struktura, tanjša gelska plast), kar povzroči spremenjeno kinetiko sproščanja ZU kot tudi same fizikalne lastnosti tablete med procesom nabrekanja.

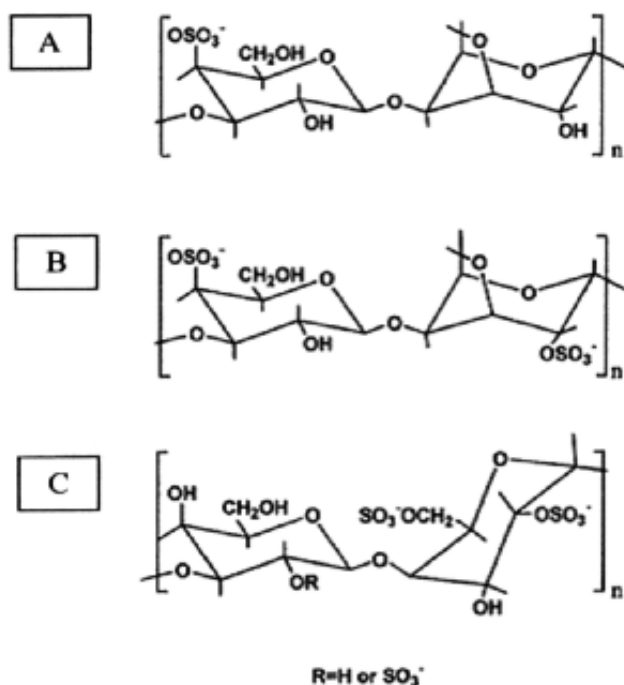
V raziskovalno delo smo uspešno implementirali analizno metodo merjenja gelske teksture, ki je sicer invazivna tehnika, vendar omogoča določanje kohezivnosti v mediju nabreklih tablet.

Glede na rezultate analize gelske teksture ogrodnih tablet na osnovi ksantana in kombinacije ksantana in semenske sluzi rožičevca, je gelska tekstura v primeru dodatka kalcijevih ionov v medij za sproščanje čvrstejša, nabrekanje in erozija polimera potekata v manjšem obsegu ter sta počasnejša, medtem ko se sproščanje pospeši. Pričakovali bi, da čvrstejša struktura bolj upočasni sproščanje, vendar kaže, da nastala gelska plast ne predstavlja dodatne ovire za difuzijo ZU. Je pa zaradi manjšega nabrekanja gelska plast tanjša, s čimer se skrajša difuzijska razdalja in posledično je sproščanje hitrejšo.

Ogrodne tablete na osnovi ksantana in kombinacije ksantana in semenske sluzi rožičevca z dodatkom kalcijevih ionov zaradi čvrstejše strukture nastalega gela in posledično manjšega obsega erozije omogočajo v pogojih, kjer je hidrodinamska obremenitev tablet večja, od lastnosti medija bolj neodvisno sproščanje. Izkazalo se je tudi, da ksantansko gelsko plast učvrsti že sam dodatek semenske sluzi rožičevca, ki nekoliko zmanjša vplive medija na samo *in vitro* sproščanje ZU. Očitne sinergije med ksantanom in semensko sluzjo rožičevca, ki jo pogosto obravnavajo v literaturi, pa v naših raziskavah nismo potrdili. To lahko pripišemo neponovljivim lastnostim naravnih polimerov, ki pridejo še bolj do izraza med različnimi proizvajalci le-teh.

3 KARAGENANI

Karagenani spadajo med naravne polisaharide, morske hidrokoloide, ki jih pridobivamo z ekstrakcijo iz celičnih sten



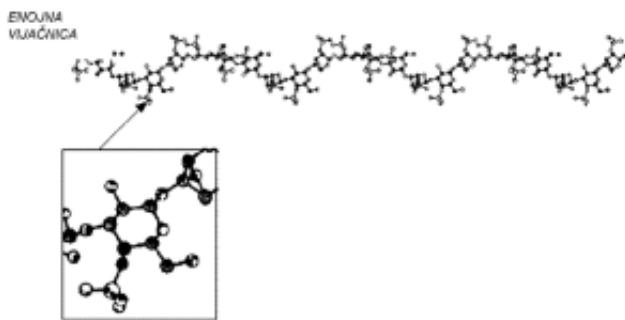
Slika 5: Primarna struktura ponavljajoče se disaharidne enote A - κ -karagenana, B - ι -karagenana in C - λ -karagenana (25).

Figure 5: Primary structure of repeating disaccharide unit of A - κ -carrageenan, B - ι -karagenana, and C - λ -carrageenan (25).

nekaterih vrst rdečih alg razreda *Rhodophyceae*. Obstaja več različnih vrst karagenanov, med katerimi so komercialno najbolj uporabljani κ (kapa; slika 5A), ι (iota; slika 5B) in λ (lambda; slika 5C). Karagenani so linearni, visokomolekularni, anionski, delno sulfatirani galaktani. Sestavljeni so pretežno iz natrijevih, kalijevih, kalcijevih in magnezijevih soli sulfatnih estrov galaktoze in 3,6-anhidrogalaktoze. Sladkorne enote so povezane z menjajočimi se 1,3- α in 1,4- β glikozidnimi vezmi (23, 24).

Bistvene razlike med naštetimi vrstami karagenanov so v prisotnosti 3,6-anhidrogalaktoznih enot ter v številu in položaju sulfatnih skupin (24, 27). V idealnem primeru ima κ -karagenan eno, ι -karagenan dve in λ -karagenan 3 sulfatne skupine na ponavljajočo se disaharidno enoto. κ - in ι -karagenan sta gelirajoča polimera, saj vsebujeta 3,6-anhidrogalaktozne enote, ki so za geliranje bistvene. λ -Karagenan pa slednjih ne vsebuje ter je močno sulfatiran, zato ne more tvoriti gelov, lahko pa zaradi večje topnosti tvori zelo viskozne raztopine (25, 27, 28).

V procesu nastanka gela preide struktura κ -karagenana iz linearne verige (shema 1) preko dvojne vijačnice (shema 2) do med seboj povezanih dvojnih vijačnic.



Shema 1: Enojna vijačnica karagenana (25).

Scheme 1: Single helix of carrageenan (25).



Shema 2: Struktura dvojne vijačnice karagenana (25).

Scheme 2: The structure of double helix of carrageenan (25).

Pri ι -karagenanu se proces nastanka gela ustavi pri tvorbi dvojne vijačnice (25). Na nastanek dvojnih vijačnic pri κ - in ι -karagenanu kot tudi na povezave dvojnih vijačnic pri κ -karagenanu bistveno vpliva prisotnost ionov. ι -Karagenan daje najmočnejše gele v prisotnosti Ca^{2+} ionov, κ -karagenan pa v prisotnosti K^+ ionov. Ioni in njihova hidriranost so ključni pri povezovanju verig, saj zmanjšujejo odbojne sile med verigami polimerov in na ta način omogočajo nastanek mrežne, gelske strukture. Večina raziskovalcev (29) meni, da κ -karagenan ne tvori gela z Na^+ ioni, medtem ko ι -karagenan ga (30).

V farmaciji karagenane uporabljamo v različnih FO (tabletah, kapsulah, suspenzijah, gelih, kapljicah za oči in svečkah). Pri izdelavi suspenzij uporabljamo predvsem λ - in ι -karagenan (23). Vse tri vrste karagenanov lahko uporabljamo tudi za izdelavo hidrofilnih ogrodnih tablet s podaljšanim sproščanjem (31, 32). Ker jih zaradi njihovih lastnosti (polianionske narave, možnosti vezave različnih kationov) uvrščamo med polielektrolite, lahko to lastnost dodatno izkoristimo pri načrtovanju oziroma doseganju želene kinetike sproščanja ZU iz tablet. V primeru kationskih ZU lahko tako poleg klasičnega mehanizma sproščanja, temelječega na nabrekanju in eroziji ogrodnih polimerov, izkoristimo tudi interakcije med ZU in polielektrolitom – ogrodnim polimerom za prirejeno sproščanje ZU. Tovrstnih FO s karagenani je zaenkrat še zelo malo in so relativno slabo raziskane (33).

V naših raziskavah smo zato proučevali, ali lahko komplekse med anionskimi (polielektrolitskimi) karagenani in

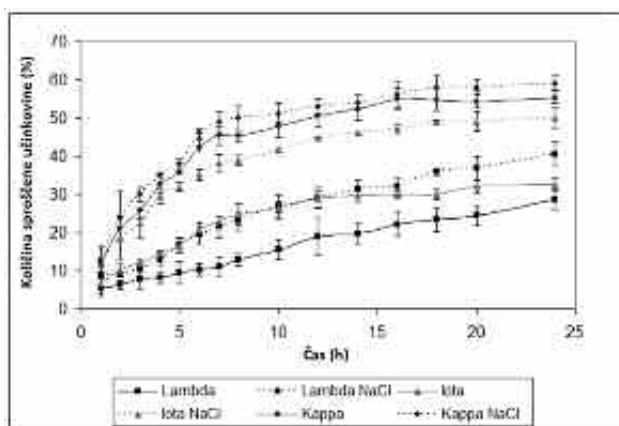
modelno ZU doksazosinijevim mezilatom (v interakcije vstopa doksazosinijev kation – DH^+) izkoristimo za doseganje podaljšanega sproščanja iz ogrodnih tablet. Ker je za načrtovano sproščanje DH^+ iz kompleksa s karagenanom zelo pomembno natančno poznavanje njihovih medsebojnih interakcij, smo v ta namen izdelali posebno membransko ionoselektivno elektrodo (MIE). Z meritvami z MIE smo konstruirali adsorpcijske izoterme vezanja DH^+ na karagenane in tako natančneje proučili vezavo ZU na polimer ter vpliv različnih parametrov na moč teh interakcij (34, 35).

3.1 HIDROFILNE OGRODNE TABLETE NA OSNOVI KARAGENANOV Z DVOJNO NADZOROVANIM SPROŠČANJEM

V primeru naravnih polimerov karagenanov in ZU doksazosinijevega mezilata gre za kompleksnejši dostavni sistem, saj prirejeno sproščanje ZU iz tablete nadzorujeta dva mehanizma: nabrekanje/erozija polimera ter kompleksacija ZU s polimerom (34).

S študijami nabrekanja/erozije smo potrdili, da lahko ogrodne tablete na osnovi karagenanov brez vgrajene ZU z mehanizmom nabrekanja/erozije nadzorujejo sproščanje v razdobju od 7 do 9 ur. Po tem času pride do popolne erozije in s tem do razpada ogrodja tablete. V primeru vgradnje DM v ogrodne tablete na osnovi karagenanov pa sproščanje lahko nadzorujemo bistveno dalj časa, saj poleg samega nabrekanja/erozije polimerov prihaja še do interakcij oziroma *in situ* kompleksacija med DH^+ in karagenani. Ugotovili smo, da dvojno nadzorovano sproščanje doksazosin mezilata iz omenjenih ogrodnih tablet poteka več kot 24 h (slika 6), odvisno od vrste karagenana, kar je vsaj trikrat dlje, kot pri običajnih karagenanskih ogrodnih tabletah.

Uporaba dostavnih sistemov z dvojnimi mehanizmi sproščanja, kot je opisan zgoraj, predstavlja poseben izziv z vidika pomanjkljivega vrednotenja in razumevanja kompleksacije oziroma vezave ZU na polielektrolit. V ta namen smo v našem raziskovalnem delu kot prvi na tem področju v farmaciji izdelali in uporabili MIE, specifično za našo ZU (35). Ugotovili smo, da je vezava DH^+ na karagenane zaradi amfifilnosti ZU podobna kot v primeru vezave anionskih površinsko aktivnih snovi na polielektrolite. Iz dobljenih izoterm vezave DH^+ na karagenane smo z uporabo Zimm-Braggove teorije ter kooperativnega modela vezave razložili način vzajemnega delovanja karagenanov in DH^+ . Ugotovili smo kooperativnost vezave DH^+ na karagenane, pri čemer najprej pride do močnih elektrostatskih interakcij - vezave



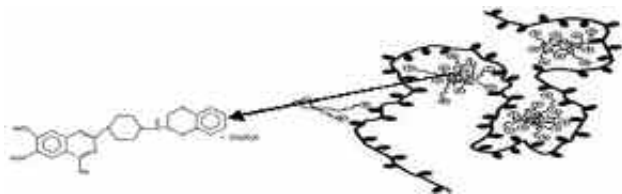
Slika 6: Sproščanje doksazosin mezilata iz ogrodnih tablet na osnovi različnih tipov karagenanov. Nprekinjene krivulje predstavljajo sproščanje v fosfatnem pufru s pH 7, črtkane pa v fosfatnem pufru s pH 7 z dodatkom natrijevega klorida (NaCl). Rezultati naših raziskav so povzeti po (34).

Figure 6: Dissolution profiles of doxazosine mesylate from matrix tablets based on different carrageenan types. Solid lines represent dissolution in phosphate buffer with pH 7, dotted lines in phosphate buffer with pH 7 with addition of sodium chloride (NaCl). The results of our studies are adopted from (34).

učinkovine na polion, nato pa se ioni DH^+ na karagenane ne vežejo posamično, ampak v obliki agregatov (shema 3).

Prisotne so torej tudi t. i. hidrofobne interakcije med vezalnimi molekulami učinkovine, katerih osnova je hidrofobni efekt. Nadalje je naša študija pokazala, da se z večanjem naboja na karagenanih ($\lambda > \iota > \kappa$) povečuje tudi moč interakcij z DH^+ . Vezava ZU na karagenane je v primeru prečiščenih vzorcev karagenanov, nižji temperaturi in nižji ionski moči medija večja.

Omenjena metoda vrednotenja (MIE) in postopek analize rezultatov omogočata enostavnejši in bolj natančen študij mehanizma sproščanja ZU na osnovi kompleksacije kot tudi dejavnike, ki vplivajo na tovrstno sproščanje.



Shema 3: Vezava doksazosinijevih ionov na polimerno verigo karagenana.

Scheme 3: Binding of doxazosinium ions on polymeric carrageenan chain.

4 SKLEP

Za večji razmah naravnih polimerov kot funkcionalnih pomožnih snovi v ogrodnih tabletah bo potrebna njihova boljše standardizacija, še bolj kontrolirani in definirani pogoji pridobivanja, predvsem pa večje razumevanje obnašanja na molekularni ravni, ki se potem izrazi na lastnostih sistema na makroskopskem nivoju. To bo olajšalo tudi prenos tehnologij in formulacij iz laboratorijskega na industrijski nivo. Vsekakor pa naravni polimeri in njihova uporaba v hidrofilnih ogrodnih tabletah predstavljajo dobro alternativo obstoječim uporabljanim polimerom, hkrati pa pomenijo novo smer tehnološkega razvoja in raziskav na področju prirejenega sproščanja.

Z našim raziskovalnim delom smo pokazali uporabnost naravnih polimerov in njihov velik potencial, ki ga imajo na področju prirejenega sproščanja. Pri načrtovanju in uporabi naravnih polimerov v ogrodnih tabletah je treba upoštevati, da imajo naravni polimeri navadno kompleksnejšo in manj homogeno strukturo. Pokazali smo, da lahko na hitrost in obseg njihovega nabrekanja, ki je glavni mehanizem za nadzor sproščanja, vpliva veliko dejavnikov. Ker so mnogi polimeri polielektrolitske narave, je možnost interakcij z nasprotno nabitimi ZU večja. Po eni strani lahko to predstavlja tehnološki izziv, po drugi strani pa večja kompleksnost v zgradbi prinaša nove, s funkcionalnostjo povezane lastnosti, ki predstavljajo obetavne možnosti v oblikovanju FO.

5 LITERATURA

1. Banker G, Rhodes C. Sustained and controlled release drug delivery systems. In: *Modern pharmaceutics*. Marcel Dekker, 2002; 501-528.
2. Li X, Jasti RB. Design of controlled release drug delivery systems. McGraw-Hill, 2006; 107-229.
3. Liu Z, Wang S, Hu M. Rational design of oral-modified release drug delivery systems. In: *Developing solid oral dosage forms; pharmaceutical theory & practice*. Elsevier Press, 2009; 469-499.
4. Lin C, Metters AT. Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58 (12-13): 1379-1408.
5. Bhardwaj TR, Kanwar M, Lal R et al. Natural gums and modified natural gums as sustained-release carriers. *Drug Dev Ind Pharm* 2000; 26 (10): 1025-1038.



6. Coviello T, Matricardi P, Marianecchi C et al. Polysaccharide hydrogels for modified release formulations. *J Control Release* 2007; 119 (1): 5-24.
7. Magnin D, Lefebvre J, Chornet E et al. Physicochemical and structural characterization of a polyionic matrix of interest in biotechnology, in the pharmaceutical and biomedical fields. *Carbohydrate Polymers* 2004; 55 (4): 437-453.
8. Talukdar MM, Kinget R. Swelling and drug release behaviour of xanthan gum matrix tablets. *Int J Pharm* 1995; 120 (1): 63-72.
9. Katzbauer B. Properties and applications of xanthan gum. *Polym Degrad Stab* 1998; 59 (1-3): 81-84.
10. Hamcerencu M, Desbrieres J, Popa M et al. New unsaturated derivatives of Xanthan gum: Synthesis and characterization. *Polymer* 2007; 48 (7): 1921-1929.
11. Rozman B, Baumgartner S, Gašperlin M. Interakcije ksantana in semenske sluzi rožičevca v vodnih sistemih. *Farm Vest* 2005; (56): 109-114.
12. Wielinga W. Seed gums. In: *Food stabilisers, thickeners and gelling agents*. Wiley-Blackwell 2010; 275-292.
13. Capron I, Brigand G, Muller G. About the native and renatured conformation of xanthan exopolysaccharide. *Polymer* 1997; 38: 5289-5295.
14. Chazeau L, Milas M, Rinaudo M. Conformations of xanthan in solution analysis by steric exclusion chromatography. *Int J Polym Ana. Character* 1995; 21-29.
15. Rinaudo M. Relation between the molecular structure of some polysaccharides and original properties in sol and gel states. *Food Hydrocoll* 2001; 15: 433-440.
16. Yevlampieva NP, Pavlov GM, Rjuntsev EI. Flow birefringence of xanthan and other polysaccharide solutions. *Int J Biol Macromol* 1999; 26 (4): 295-301.
17. McCall TW, Baichwal AR, Staniforth JN. TIMERx Oral Controlled-Release Drug Delivery System. In: Rathbone M-J, Hadgraft J, Roberts M-C. *Modified-Release Drug Delivery Technology*. Marcel Dekker, 2003; 11-19.
18. Higiro J, Herald T, Alavi S et al. Rheological study of xanthan and locust bean gum interaction in dilute solution: Effect of salt. *Food Res Int* 2007; 40 (4): 435-447.
19. Ramírez JA, Barrera M, Morales OG et al. Effect of xanthan and locust bean gums on the gelling properties of myofibrillar protein. *Food Hydrocoll* 2002; 16 (1): 11-16.
20. Baumgartner S, Planišek O, Srčič S, Kristl J. Analysis of surface properties of cellulose ethers and drug release from their matrix tablets. *Eur J Pharm Sci* 2006; 27: 375-383.
21. Baumgartner S, Kristl J, Peppas NA. Network structure of cellulose ethers used in pharmaceutical applications during swelling and at equilibrium. *Pharm Res* 2002; 19: 1084-1090.
22. Baumgartner S, Pavli M, Kristl J. Effect of calcium ions on the gelling and drug release characteristics of xanthan matrix tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 2008; 69: 698-707.
23. Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. Carrageenan. *Handbook of pharmaceutical excipients*. Pharmaceutical Press, 2005: 101-103.
24. De Ruiter GA, Rudolph B. Carrageenan biotechnology. *Trends Food Sci Tech* 1997; 8 (12): 389-395.
25. Yuguchi Y, Thu Thuy TT, Urakawa H et al. Structural characteristics of carrageenan gels: temperature and concentration dependence. *Food Hydrocoll* 2002; 16 (6): 515-522.
26. Blakemore WR, Harpell AR. Carrageenan. *Food stabilisers, thickeners and gelling agents*. Wiley-Blackwell 2010; 73-94.
27. Rees DA. *Polysaccharide shapes*. Chapman and Hall, 1977.
28. Rochas C, Lahaye M, Yaphe W. Sulfate content of carrageenan and agar determined by infrared spectroscopy. *Bot Mar* 1986; 29 (4): 335-340.
29. Janaswamy S, Chandrasekaran R. Three-dimensional structure of the sodium salt of iota-carrageenan. *Carbohydr Res* 2001; 335 (3): 181-194.
30. Yuguchi Y, Urakawa H, Kajiwara K. Structural characteristics of carrageenan gels: various types of counter ions. *Food Hydrocolloids* 2003; 17 (4): 481-485.
31. Gupta VK, Hariharan M, Wheatley TA et al. Controlled-release tablets from carrageenans: effect of formulation, storage and dissolution factors. *Eur J Pharm Biopharm* 2001; 51 (3): 241-248.
32. Nerurkar J, Jun H, Price J et al. Controlled-release matrix tablets of ibuprofen using cellulose ethers and carrageenans: effect of formulation factors on dissolution rates. *Eur J Pharm Biopharm* 2005; 61 (1-2): 56-68.
33. Aguzzi C, Bonferoni M, Fortich M et al. Influence of complex solubility on formulations based on lambda carrageenan and basic drugs. *AAPS PharmSciTech* 2002; 3 (3): 83-89.
34. Pavli M, Vrečer F, Baumgartner S. Matrix tablets based on carrageenans with dual controlled release of doxazosin mesylate. *Int J Pharm* 2010; 400 (1-2): 15-23.
35. Pavli M, Baumgartner S, Kos P et al. Doxazosin-carrageenan interactions: A novel approach for studying drug-polymer interactions and relation to controlled drug release. *Int J Pharm* 2011; 421 (1): 110-9.