

# **Wybrane interakcje naturalnych i syntetycznych polimerów anionowych z substancjami leczniczymi**

Witold Musiał, Aleksander A. Kubis

Zakład Technologii Postaci Leku, Akademia Medyczna we Wrocławiu

---

## **Streszczenie**

Polimery anionowe, jako grupa substancji pomocniczych w technologii postaci leku, znajdują obecnie nowe zastosowania w sporządzaniu systemów, dostarczających substancję leczniczą w ściśle określone miejsce działania w organizmie ludzkim. Odpowiedni skład postaci leku zapewnia także właściwe stężenie i odpowiedni czas działania substancji leczniczej.

Wśród najczęściej stosowanych syntetycznych polimerów anionowych są polimery kwasu akrylowego – Carbopole oraz kopolimery kwasu akrylowego i metakrylowego – Eudragity. Kwas alginowy i jego sole oraz pektyna, należą do grupy intensywnie badanych naturalnych polimerów anionowych.

Zastosowanie polimerów anionowo czynnych w technologii nowych postaci leku jest zagadnieniem wciąż aktualnym. Wraz z rozwojem syntezy nowych rodzajów polimerów kwasowych powstawać będą systemy terapeutyczne, dostarczające substancję leczniczą do miejsca działania w sposób coraz bardziej selektywny i bezpieczny, z uwzględnieniem zagadnienia biodegradacji wielkocząsteczkowych substancji pomocniczych.

**Słowa kluczowe:** polimery anionowe, Carbopole, Eudragity, kwas alginowy, pektyna

---

## **Some interactions of natural and synthetic anionic polymers with biologically active substances**

### **Summary**

Anionic polymers are nowadays extensively used in drug form technology, especially in drug delivery and drug targeting. Development of proper drug and macromolecular excipient composition allows controlled drug delivery in the term of the drug concentration in blood or other tissues, and in the term of the action-time. Between anionic polymers most frequently carbopols, eudragits, alginates and pectins are used.

Application of anionic polymers in drug form technology is an up to date problem. According to new synthesis methods and new anionic polymers, new drug delivery systems would be researched. Most selective and safe devices should be developed, concerning biodegradation aspects.

**Key words:** anionic polymers, carbopols, eudragits, alginic acid, pectin

---

## WSTĘP

Od wielu lat prowadzone są badania nad wiązaniem różnych substancji leczniczych z polimerami, zawierającymi wolne grupy kwasowe lub wolne grupy zasadowe. W badaniach tych polimery jonowe wykorzystywane są jako nośniki substancji leczniczej. W wyniku połączenia substancji leczniczej z polimerem wytwarza się stan równowagi dynamicznej, w którym ustala się określone stężenie substancji leczniczej związanej z polimerem i substancji leczniczej wolnej. Wolna, niezwiązana frakcja substancji leczniczej pozostaje do bezpośredniej dyspozycji dla procesów uwalniania i wchłaniania. Tę frakcję można uważać za dawkę leku inicjującą odpowiednie stężenie leku w miejscu działania.

Substancja lecznicza związana z polimerem stanowi rezerwuar leku, który traktuje się jako dawkę podtrzymującą wymagane stężenie substancji leczniczej w miejscu działania. Wraz z ubytkiem leku z miejsca działania lub miejsca wchłaniania dochodzi do zaburzenia stanu równowagi dynamicznej. W efekcie dochodzi do dysocjacji kolejnych partii leku z kompleksu z polimerem, w celu przywrócenia odpowiedniej równowagi stężeń. Tak więc wraz z upływem czasu, stężenie leku w miejscu działania lub miejscu wchłaniania jest odnawiane. Dzięki związaniu leku z polimerem dochodzi do przedłużenia czasu uwalniania i działania leku, zależnie od tempa jego wchłaniania lub zużywania się w miejscu działania. Taki schemat uwalniania można określać jako uwalnianie kontrolowane.

Polimery jonowe mają szerokie zastosowanie jako substancje przedłużające działanie leku oraz jako substancje do wytwarzania postaci leku o kontrolowanym uwalnianiu. Wśród polimerów badanych i wykorzystywanych w preparatyce farmaceutycznej pod kątem wiązania substancji leczniczych, są między innymi polimery kwasu akrylowego – Carbopole, polimery i kopolimery kwasu metakrylowego – Eudragity oraz polimery pochodzenia naturalnego, takie jak kwas alginowy czy pektyna.

## CHARAKTERYSTYKA I INTERAKCJE CARBOPOLI Z NIEKTÓRYMI SUBSTANCJAMI ,LECNICZYMI

Polimery kwasu akrylowego, znane pod nazwą Carbopole, charakteryzują się ciekawymi właściwościami wiązania niektórych kationowych substancji leczniczych i pomocniczych w postaci soli – kompleksów. Polimery określane jako Carbopole względnie Carbomery posiadają taki sam podstawowy łańcuch złożony z monomerów kwasu akrylowego, a główne różnice dotyczą przede wszystkim obecności kopolimerów oraz ilości wiązań poprzecznych (crosslink density). Łańcuchy polimeru kwasu akrylowego są poprzecznie sieciowane allilosacharozą lub allilopentaerytrytolem. W niektórych przypadkach w łańcuchu polimeru

występują komonomery tj. długołańcuchowe alkiloakrylany. Masa molowa tych polimerów wynosi od 700 tys. do 3 lub 4 milionów, a jej dokładne wyznaczenie napotyka trudności z powodu trójwymiarowego charakteru cząsteczki polimeru poprzecznie usieciowanego.

Polimer dostarczany przez producenta stanowi proszek o średnicy ziaren 2-7 mikronów. Powstają one z mniejszych cząstek polimeru o średnicy ok. 0,2 mikrona, które ulegają agregacji w procesie produkcji. Każda taka cząstka może być rozpatrywana jako struktura, składająca się ze zwiniętych łańcuchów polimerowych poprzecznie usieciowanych sacharozą lub pentaerytrytolem. Taka ogromna cząsteczka, w przeciwieństwie do nie usieciowanych polimerów łańcuchowych, w wodzie nie ulega rozpuczeniu, ale może powyżej pH 4,0 pęcznić, powiększając swoją objętość do 1000 razy w stosunku do pierwotnej objętości i swoją średnicę do 10 razy w stosunku do początkowej średnicy. Ponieważ  $pK_a$  omawianych polimerów wynosi ok. 6,0, grupy karboksylowe ulegają jonizacji i dochodzi do wzajemnego odpychania się ujemnie naładowanych cząsteczek, co przyczynia się do rozwinięcia i usztywnienia łańcuchów polimeru w środowisku wodnym i niemal natychmiastowego wytworzenia układu o wysokiej lepkości. Lepkość wzrasta w tych układach w zakresie pH od ok. 3,5 do 11,0, a następnie nie zmienia się bądź maleje. Zwiększenie lepkości może jednak po upływie kilku minut lub nawet godzin następować w obecności niektórych rozpuszczalników organicznych np. etanolu lub izopropanolu w wyniku solwatacji, tj. wytworzenia mostków wodorowych pomiędzy grupami karboksylowymi polimeru i grupami hydroksylowymi cząsteczki rozpuszczalnika. Interakcje te mają nie tylko znaczenie dla lepkości omawianych układów, ale i dla zdolności oddawania substancji czynnej przez żel carbopolowy.

W dermalnych postaciach leku obecność Carbopoli może przyspieszać uwalnianie substancji o charakterze słabych kwasów – poprzez zwiększenie ich aktywności termodynamicznej, a spowalniać uwalnianie leków słabo zasadowych – poprzez zmniejszanie aktywności termodynamicznej tych leków. W przebiegu badań nad Carbopolem 934 z chlorowodorkiem antazoliny i chlorowodorkiem ciproheptadyny wykazano, że wraz ze wzrostem stężenia polimeru i pH wzrasta ilość wiązanej substancji leczniczej. Natomiast wzrost stężenia substancji czynnej nie wpływa na zwiększenie jego kompleksowego wiązania z polimerem. Może być to spowodowane istnieniem stałej ilości miejsc wiązania leku w cząsteczce polimeru, przy ustalonym pH. Autorzy włoscy wykazali, że szybkość uwalniania chlorowodorku lidokainy z żeli oftalmologicznych jest uzależniona od zawartości Carbopolu w żelu i od stopnia wiązania lidokainy przez polimer [1]. W przypadku dopoliczkowej postaci leku z enantanianem nalbufiny i chlorowodorkiem nalbufiny, wraz ze wzrostem zawartości Carbopolu 934 malała szybkość uwalniania enantanianu, a zwiększała się szybkość uwalniania chlorowodorku nalbufiny [2].

N,N-dietylotoluamid wykazuje dużą skuteczność jako repelent i jednocześnie zminimalizowane jest jego wchłanianie przez powłoki skórne w przypadku żelu z Carbopolem 940 i Poliwinylpirolidonem K-30 [3,4]. Szybkość uwalniania enoksacyny z podłoża hydrożelowego z Carbopolem 940 w trakcie jontoforezy jest niewielka, w porównaniu z innymi podłożami hydrożelowymi [5]. Sól trometaminowa ketorolaku wykazywała *in vitro* największą szybkość uwalniania z żelu oftalmologicznego z Carbopolem 940, przy czym w badaniach na królikach nie zaobserwowano działania drażniącego [6]. W badaniach *in vitro* wykazano, że nimesulid wolniej uwalnia się z przezskórnych systemów terapeutycznych z Carbopolem 940, niż z hydroksypropylometylcelulozą [7]. Uwalnianie acyklowiru z żeli z Carbopolem 934 przebiega wolniej, niż z żeli z solą sodową karboksymetylocelulozy [8].

Proponowane są plastry z ibuprofenem o kontrolowanym uwalnianiu substancji czynnej na bazie Carbopolu 934 [9]. Wraz ze wzrostem zawartości glikolu propylenowego wzrasta szybkość uwalniania soli sodowej diklofenaku z żelu z Carbopolem 940 [10].

Z powodzeniem zastosowano dopochwowy żel z estradiolem na bazie Carbopolu 934 w leczeniu schorzeń okołomenopauzalnych [11]. Dodatek Carbopolu 934 do dopoliczkowego żelu z teofiliną zwiększa jej uwalnianie *in vitro* oraz wchłanianie *in vivo* [12]. Sól trometaminy i ketorolaku uwalniała się z dużą szybkością z żelu na podłożu Carbopolowym [13]. Dyfuzja metotreksatu w żelach z Carbopolem 934 była uzależniona od odczynu żelu i od ilości substancji czynnej [14]. Spośród licznych podłoży hydrożelowych żel z Carbopolem 940 pozwala na najszybsze przenikanie chlorowodoru linkomycyny przez skórę szczura [15].

Żele z ketoprofenem na bazie Carbopolu 940 charakteryzują się stabilnością i szybkim uwalnianiem substancji czynnej [16]. Żele z Carbopolem 934 i różnymi alkoholami oraz Azonem pozwalały na szybkie uwalnianie progesteronu [17]. Przygotowano żele ze zróżnicowaną zawartością Carbopolu 934. Wprowadzano do nich zróżnicowane ilości prokainy albo w postaci roztworu chlorowodoru prokainy, albo tworzone sól prokainy z polimerem. Żele zawierające związaną z Carbopolem 934 prokainę wykazywały większą lepkość niż w przypadku chlorowodoru prokainy. Szybkość uwalniania prokainy malała ze wzrostem stężenia polimeru w obu przypadkach. Prokaina związana w postaci soli kompleksowej z Carbopolem 934 ulegała szybszemu uwalnianiu, niż w przypadku gdy prokaina występowała w postaci chlorowodoru rozpuszczonego w fazie wodnej [18].

Wg niektórych autorów, Carbopol 940 nadaje się jako dobre podłoże do maści z mocznikiem [19]. Adhezja żeli z Carbopolem zwiększa się wraz ze zmniejszeniem ilości wody w układzie, natomiast maleje ze wzrostem masy molowej i usieciowania. Dodatek chlorowodoru propranololu zwiększa siły adhezji w przypadku zastosowania niewielkiej ilości wody, co tłumaczy się powstawaniem kompleksów propranololu z polimerem. Jednak dodatek chlorowodoru przy dużej zawartości wody nawet zmniejsza siły adhezji, z powodu wytrącania kompleksów propranololu z Carbopolem [20].

Wykazano, że Carbopol 940 wykazuje synergizm w działaniu przeciw bakteriom *Escherichia coli* i *Pseudomonas aeruginosa* z metylparabenem [21]. Niektórzy autorzy proponują zastosowanie Carbopolu 934 w układach do dostarczania leku do miejsca działania z użyciem prądu elektrycznego [22]. Zaobserwowano, że uwalnianie ketoprofenu zachodzi najszybciej z podłoża z Carbopolem 940, w porównaniu z innymi podłożami hydrofilowymi i lipofilowymi [23]. W środowisku o pH ok. 7,5 Carbopol 974 ulega jonizacji, tworząc z propranololem nierozpuszczalne kompleksy, co może znaleźć zastosowanie w kontrolowaniu uwalniania leku z jego doustnej postaci [24, 25].

Wg autorów belgijskich, zmniejszenie szybkości dyfuzji fluorouracylu w żelu Carbopolowym 940 wraz z ze wzrostem jego stężenia wynika nie tylko ze wzrostu lepkości, ale również z większego prawdopodobieństwa zderzeń cząsteczek polimeru z lekiem [26]. Wg Garcii i in. dodatek glicerolu do żeli z Carbopolem 907 lub 941, prowadzi do tworzenia wiązań estrowych pomiędzy grupami karboksylowymi polimeru i hydroksylowymi polialkoholu. W efekcie znacznie maleje zarówno rozpuszczalność leku w podłożu, stopień żelowania układu, jak i uwalnianie substancji czynnej z takiego żelu [27]. Atenolol ulega najwolniejszemu uwalnianiu z żelu z Carbopolem 940 w porównaniu z żelami z hydroksypropylometylocelulozy i hydroksypropylocelulozy [28]. Zobserwowano także powstawanie kompleksów pomiędzy Carbopolem 934, a innymi polimerami, zwłaszcza poliwinylpirolidonem i hydroksypropylocelulozą, natomiast niewielkie wiązanie z solą sodową karboksymetylocelulozy. Wiązanie było mocniejsze w środowisku kwaśnym, a wraz ze wzrostem pH słabło [29]. Uwalnianie indometacyny zachodzi szybciej z żeli z polialkolem winylowym niż z żeli z Carbopolem 940 [30].

Wg Swarta i wsp. nowy agonista receptorów D2 podawany szczurom na skórę w postaci żelu Carbopolowego uwalnia się do skóry w niewielkim stopniu, natomiast po dodaniu laurokapramu (Azone) nie uwalnia się prawie w ogóle [31]. Badano interakcję

chlorowodorku mebeweryny z Carbopolem 934 jako funkcję pH, stężenia leku, stężenia polimeru i stężenia elektrolitów. Intensywność interakcji była odwrotnie proporcjonalna do stężenia leku i wprost proporcjonalna do stężenia polimeru. Elektrolity zmniejszały intensywność interakcji, a temperatura topnienia i rozpadu produktu była inna niż substancji pierwotnych. Produkt interakcji wykazuje przedłużone działanie spazmolityczne [32]. Również indometacynę wiązano w postaci kompleksów z poliakrylanami, w celu przedłużenia jej działania [33].

## **CHARAKTERYSTYKA I INTERAKCJE EUDRAGITÓW ANIONOWO CZYNNYCH Z WYBRANYMI SUBSTANCJAMI LECZNICZYMI**

Eudragity są kopolimerami kwasu metakrylowego lub jego homologu z podstawnikiem dimetyloaminoetylowym, oraz estrów metylowych lub etylowych kwasu akrylowego i metakrylowego. Ich rozpuszczalność uzależniona jest od odczynu środowiska, stopnia zestyfikowania grup kwasowych oraz od specyficznych podstawników.

Badania dotyczące interakcji pomiędzy polimerami anionowymi z grupy Eudragitów a substancjami kationowymi, sięgają przełomu lat 70 i 80. W pracach węgierskiego autora Orbana, opisano oddziaływania pomiędzy solami licznych substancji czynnych o charakterze zasadowym, m.in. octanami sulpirydu i doksepiny [34], oraz chlorowodorkami efedryny i papaweryny z Eudragitem L30D [35]. Badano także biodostępność połączeń kompleksowych zasadowego leku psychotropowego – halidoru z kompleksowego połączenia z Eudragitem L-30D [36].

Według autorów japońskich, Eudragit L tworzy związki kompleksowe z propranololem, co udowodniono za pomocą różnicowej analizy termicznej oraz spektroskopii w podczerwieni i nadfiolecie. Wysoki współczynnik Hilla wskazuje na występowanie silnych oddziaływań pomiędzy polimerem, a badaną substancją czynną [37]. W badaniach nad stałymi, amorficznymi postaciami leku z dipirydamolem i Eudragitem S lub RL wykazano, że w środowisku kwasowym uwalnianie substancji czynnej przebiegało wolniej w obecności Eudragitu S. Eudragit RL nie wpływał na szybkość uwalniania dipirydamolu zarówno w środowisku zasadowym, jak i kwasowym. Na podstawie badań spektrofotometrycznych stwierdzono, że zachodzi interakcja o charakterze wiązań wodorowych pomiędzy grupami karboksylowymi Eudragitu S i niektórymi atomami azotu w cząsteczce dipirydamolu [38].

Metodą spektroskopii NMR potwierdzono istnienie interakcji pomiędzy naltreksonem, a Eudragitem L-30D w kompleksach sporządzonych z przeznaczeniem do doustnej postaci leku o przedłużonym działaniu. Wykazano, że triacetyna, znany plastyfikator wchodzi w interakcję z Eudragitem L-30D i L-100-55 [39]. Alvarez i wsp. wykazali istnienie dwóch rodzajów wiązań wodorowych w koprecypitatach chlorowodorku morfiny i Eudragitu L-30D, z przeznaczeniem do postaci leku o kontrolowanym uwalnianiu morfiny [40]. Carteolol ulega reakcji z Eudragitem L-30D tworząc nierozpuszczalne połączenie.

Metodą spektroskopii IR i NMR stwierdzono powstawanie kompleksów o charakterze soli, które mogą znaleźć zastosowanie do otrzymywania postaci leku o spowolnionym uwalnianiu [41]. Przeprowadzono badania farmakokinetyczne sporządzonych kompleksów i stwierdzono przedłużenie działania przeciwbólowego morfiny [42]. Yuksel i wsp. przygotowali mikrosfery z nikardypiną i wykazali istnienie oddziaływania na poziomie molekularnym pomiędzy substancją czynną, a Eudragitem RS i L, stanowiącymi podstawowe składniki omawianych mikrosfer [43]. Bounaguidi i wsp. badali kompleksy Eudragitu L-100 i glikolu polioksyetylenowego jako czynniki spowalniające uwalnianie nikotynamidu i salicylamidu z matryc silikonowych. Wraz ze wzrostem zawartości Eudragitu L-100

zmniejsza się szybkość uwalniania substancji czynnej do sztucznego soku żołądkowego, a wzrasta szybkość jej uwalniania do sztucznego soku jelitowego [44]. Najnowsze badania Sarisuty i wsp. wskazują, że spośród licznych polimerów kwasowych tworzących powłoczki o charakterze filmów, tylko Eudragit L-100 wchodzi w interakcję z teofiliną [45].

## **CHARAKTERYSTYKA KWASU ALGINOWEGO I JEGO INTERAKCJE Z WYBRANYMI SUBSTANCJAMI LECZNICZYM**

Kwas alginowy jest polisacharydem, występującym powszechnie w organizmach wodorostów morskich. Ze względu na zgodność z tkankami ludzkimi, łatwe pozyskiwanie z odnawialnych źródeł i niskie ceny, kwas alginowy ma szerokie zastosowanie jako środek zagęszczający i emulgujący w przemyśle spożywczym [46].

W skład kwasu alginowego wchodzi kwas beta-D-mannuronowy (M) i alfa-L-guluronowy (G). Tworzą one liniowy kopolimer anionowy, zawierający homogenne bloki łańcuchów (M)<sub>n</sub> i łańcuchów (G)<sub>n</sub> oraz heterogenne bloki łańcuchów (MG)<sub>n</sub> [47,48].

Stosunek kwasu mannuronowego do guluronowego wynosi ok. 1 : 1,5, a masa molowa polimeru wynosi ok. 240 tys. Przybliżona wartość pK kwasu alginowego wynosi 3,4 do 4,4. Uważa się, że jest związkiem biodegradowalnym [49].

W przebiegu interakcji z kationami dwuwartościowymi np. wapnia, powstają mostki wodorowe, przede wszystkim z homogennymi blokami łańcuchów kwasu guluronowego [50]. Tworzy się żel o mikrostrukturze przypominającej „pudełko na jajka” („egg-box”) bowiem każdy jon dwuwartościowy jest otoczony czterema resztami kwasu guluronowego, pochodzącymi z dwóch sąsiadujących łańcuchów polimeru [51]. Zawartość kwasu guluronowego w cząsteczce kwasu alginowego jest istotnym czynnikiem, wpływającym na lepkość i trwałość żeli kwasu alginowego. Wraz ze wzrostem zawartości długołańcuchowych bloków kwasu guluronowego wzrasta czas pęcznienia, ale zmniejsza się ilość rozpuszczanych i wymywanych z łożyska żelowego reszt alginianowych [52]. W badaniach z zastosowaniem AFM (Atomic Force Microscopy) wykazano, że w strukturze żelu alginianowego występuje przestrzeń wypełniona rozpuszczalnikiem tj. wodą, o średnicy 22 – 58 nm, natomiast przekrój wiązek polimeru tworzących sieć wynosił od 3,74 do 18,20 nm. Świadczy to o powstawaniu pomiędzy łańcuchami polimeru o przekroju 1 – 3 nm wiązań, z wytworzeniem nitkowatego agregatu [53]. Szeroko stosuje się go w badaniach nad lekiem do wiązania substancji leczniczych [54] i związków wielkocząsteczkowych, takich jak dekstran [55,56] czy insulina [57] oraz do unieruchamiania żywych komórek [58] i ich ochrony przed czynnikami odpornościowymi w przebiegu transplantacji [59].

Według niektórych autorów, wraz ze wzrostem stosunku reszt kwasu mannuronowego do guluronowego, w cząsteczce polimeru wzrasta szybkość uwalniania substancji leczniczych o niskiej masie cząsteczkowej z żeli kwasu alginowego [60-62]. Sechoy i wsp., stosując test dyfuzyjny wykazali, że kwas alginowy wchodzi w interakcje z karteololem, tworząc kompleksy o charakterze połączeń jonowych. Prawdopodobnie dochodzi wtedy do wiązania karteololu z grupami karboksylowymi kwasu alginowego. Efektem takiego oddziaływania może być spowolnienie uwalniania karteololu z preparatu zawierającego kwas alginowy, w porównaniu z preparatem o takiej samej lepkości, lecz sporządzonym na bazie polimeru niejonowego [63]. Żele kwasu alginowego wykorzystuje się także w badaniach nad spowalnianiem uwalniania niektórych substancji przeciwbakteryjnych, takich jak ampicylina [64], oraz blokerów kanałów wapniowych takich jak nikardypina [65].

## **CHARAKTERYSTYKA PEKTYNY I JEJ INTERAKCJE Z WYBRANYMI SUBSTANCJAMI LECZNICZYMI**

Pektyny składają się z długich łańcuchów kwasu galakturonowego przerywanych wysokorozgałęzionymi regionami ramnogalakturonianów. W środowisku wodnym pektyny tworzą żel w sensie fizycznym, a ponieważ są polimerami anionowymi ich żelowanie uzależnione jest od odczynu środowiska. Tworzą one sieć trójwymiarową, w której występują wiązania niekowalencyjne poprzeczne typu mostków wodorowych, wiązań jonowych i oddziaływań hydrofobowych pomiędzy poszczególnymi łańcuchami polimeru [66]. Interakcje substancji leczniczych z pektynami są jak dotąd mało poznane. Zaledwie nieliczni autorzy podejmują tematykę wiązania leków z tymi naturalnymi polimerami anionowymi. Wynika to między innymi z faktu, że na wiązanie związków chemicznych z pektynami wpływa w istotny sposób zróżnicowana zawartość grup karboksylowych w cząsteczce polimeru (stopień estryfikacji), zdolność pektyn do żelowania, zróżnicowana konformacja i wiązanie kationów. Pewne kłopoty sprawia także obecność pektynoesteraz i poligalakturonaz [67].

Jak wykazała Kalinkova i Krasteva, w wyniku interakcji nystatyny z pektyną na drodze wytwarzania mostków wodorowych dochodzi do spowolnienia uwalniania leku [68]. Wyniki badań wykorzystano do przygotowania produkowanych przemysłowo płytek przeciwgrzybiczych do jamy ustnej. Stwierdzono także wiązanie chlorowodoru prometazyny z pektyną z owoców cytrusowych oraz z pektyną z jabłek, przy czym interakcja ta nie ma prawdopodobnie charakteru mostków wodorowych [69]. Propranolol silnie wiąże się z grupami karboksylowymi pektyny *in vitro*, co w istotny sposób wpływa na jego uwalnianie z postaci leku [70].

### **PODSUMOWANIE**

Zastosowanie polimerów anionowo czynnych w technologii nowych postaci leku jest zagadnieniem wciąż aktualnym. Wraz z rozwojem syntezy nowych rodzajów polimerów kwasowych powstawać będą systemy terapeutyczne, dostarczające substancję leczniczą do miejsca działania w sposób coraz bardziej selektywny i bezpieczny, z uwzględnieniem zagadnienia biodegradacji wielkocząsteczkowych substancji pomocniczych.

### **CONCLUSIONS**

Application of anionic polymers in drug form technology is an up to date problem. According to new synthesis methods and new anionic polymers, new drug delivery systems would be researched. Most selective and safe devices should be developed, concerning biodegradation aspects.

## LITERATURA

- [1] Bozkir A., Aydinli A.: In vitro release study of lidocaine hydrochloride from ophthalmic gels containing polyacrylic acid polymers. *Acta Pharm.* (1997), 47, 21-30.
- [2] Han R.Y., Fang J.Y., Sung K.C., Hu, O.Y.: Mucoadhesive buccal disks for novel nalbuphine prodrug controlled delivery: effect of formulation. *Int. J. Pharm.* (1999), 177, 201-209.
- [3] Milutinovic R., Vuleta G., Milic J., Stajkovic N.: Assessment of Efficiency of Repellent Formulations with N, N-diethyl-m-toluamide. *Int. J. Cosmet. Sci.* (1999), 21, 7-14.
- [4] Qiu H., McCall J.W., Won Jun H.: Formulation of topical insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET): vehicle effects on DEET in vitro skin permeation. *Int. J. Pharm.* (1998), 163, 167-176.
- [5] Fang J.Y., Hsu L.R., Huang Y.B., Tsai Y.H.: Evaluation of transdermal iontophoresis of enoxacin from polymer formulations. *Int. J. Pharm.* (1999), 180, 137-149.
- [6] Amin P.D., Tayade P.T., Dhavse V.S.: Ophthalmic formulation of Ketorolac tramethamine. *East. Pharm.* (1998), 41, 127-130.
- [7] Ilango R., Kavimani S., Kumar K.S., Deepa K.R., Jaykar B.: *East. Pharm.* (1998), 41, 123-125.
- [8] Rossi S., Bonferoni M.C., Ferrari F., Caramella C.: Drug release and washability of mucoadhesive gels based on sodium carboxymethylcellulose. *Pharm. Dev. Technol.* (1999), 4, 55-63.
- [9] Agarwal V., Singh S.K., Reddy I.K. i wsp.: Cataplasma-based controlled drug delivery: development and optimization of a novel formulation. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* (1999), 25, 659-665.
- [10] Arellano A., Santoyo S., Martin C., Ygartua P.: Influence of propylene glycol and isopropyl myristate on the in vitro percutaneous penetration of diclofenac sodium from carbopol gels. *Eur. J. Pharm. Sci.* (1999), 7, 129-135.
- [11] Braha S., Dumitrache. F., Popovici I. i wsp.: *Farmacia* (1998), 6, 47-56.
- [12] Pandey S., Pai M., Singh U.V., Udupa N.: Mucoadhesive formulations of theophylline. *Ind. J. Pharm. Sci.* (1998), 60, 241-243.
- [13] Sathyamurthy B.A.: *East. Pharm.* (1998), 41, 135-136.
- [14] Lu G., Jun H.W.: Diffusion studies of methotrexate in Carbopol and Poloxamer gels. *Int. J. Pharm.* (1998), 160, 1-9.
- [15] Panigrahi L., Joh T., Shariff A. i wsp.: Formulation and evaluation of lincomycin HCl gels. *Ind. J. Pharm. Sci.* (1997), 59, 330-332.
- [16] Dhavse V.S., Amin P.D.: *East. Pharm.* (1997), 40, 133-135.
- [17] Valenta C., Wedenig S.J.: J Effects of penetration enhancers on the in vitro percutaneous absorption of progesterone. *Pharm. Pharmacol.* (1997), 49, 955-959.
- [18] Realdon N., Ragazzi E., Dal Zotto M., Dalla Fini G.: Possibilities of conveying a cationic drug in carbomer hydrogels. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* (1998), 24, 337-343.
- [19] Allen L.V., Li X. H.: Carbopols, Featured Excipient. *Int. J. Pharm. Compound.* (1997), 1, 168-171.
- [20] Blanco-Fuente H., Anguiano-Igea S., Otero-Espinar F.J., Blanco-Mendez J.: In-vitro bioadhesion of carbopol hydrogels. *Int. J. Pharm.* (1996), 142, 169-174.
- [21] Scalzo M., Orlandi C., Simonetti N., Cerreto F.: Study of interaction effects of polyacrylic acid polymers (carbopol 940) on antimicrobial activity of methyl parahydroxybenzoate against some gram-negative, gram-positive bacteria and yeast. *J. Pharm. Pharmacol.* (1996), 48, 1201-1205.



- [22] Hsu C.S., Block L.H.: Anionic gels as vehicles for electrically-modulated drug delivery. *Pharm. Res.* (1996), 13, 1865-1870.
- [23] Gurol Z., Hekimoglu S., Demirdamar R., Sumnu M.: Percutaneous absorption of ketoprofen. I. In vitro release and percutaneous absorption of ketoprofen from different ointment bases. *Pharm. Acta. Helv.* (1996), 71, 205-212.
- [24] Perez-Marcos B., Ford J.L., Armstrong D.J. i wsp.: Release of propranolol hydrochloride from matrix tablets containing hydroxypropylmethylcellulose. *Int. J. Pharm.* (1994), 111, 251-259.
- [25] Perez-Marcos B., Ford J.L., Armstrong D.J. i wsp.: Influence of pH on the release of propranolol hydrochloride from matrices containing hydroxypropylmethylcellulose K4M and carbopol 974. *J. Pharm. Sci.* (1996), 85, 330-334.
- [26] Dolz M., Gonzalez F., Herraiz M., Diez O. J.: The influence of polymer concentration on the 5-fluorouracil release rate from carbopol hydrogels. *Pharm. Belg.* (1994), 49, 509-513.
- [27] Garcia-Gonzalez N., Kellaway I.W., Blanco-Fuente H.B. i wsp.: Design and evaluation of buccoadhesive metoclopramide hydrogels composed of poly (acrylic acid). *Int. J. Pharm.* (1994), 104, 107-113.
- [28] Demou J.S., Sidhom M.B., Plakogiannis F.M.: Comparative in vitro diffusion studies for atenolol transdermal delivery system. *Pharm. Acta. Helv.* (1994), 68, 215-219.
- [29] Gupta A., Garg S., Khar R.K.: Interpolymer complexation and its effect on bioadhesive strength and dissolution characteristics of buccal delivery systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.* (1994), 20, 315-325.
- [30] Elgindy N.A.: *Pharmazie* (1993), 48, 616-619.
- [31] Swart P.J., Toulouse F.A., De-Zeeuw R.A.: The influence of azone on the transdermal penetration of the dopamine D<sub>2</sub> agonist N-0923 in freely moving rats. *Int. J. Pharm.* (1992), 88, 165-170.
- [32] Al-Gohary O.M., Foda N.H.: Use of b-Cyclodextrins to Prevent Modifications of the Properties of Carbopol Hydrogels Due to Carbopol–Drug Interactions. *Pharm. Ind.* (1993), 55, 523-527.
- [33] Lele B.S., Hoffman A. S.: Mucoadhesive drug carriers based on complexes of poly(acrylic acid) and PEGylated drugs having hydrolysable PEG-anhydride-drug linkages. *J. Controll. Rel.* (2000), 69, 237–248.
- [34] Orban E.: *Gyogyszereszet* (1979), 23, 293-296.
- [35] Orban E.: *Gyogyszereszet* (1980), 24, 419-421.
- [36] Elekes I., Auer P., Patfalusi M., Orban E.: Pharmacokinetic tests with delayed-absorption Halidor-Eudragit L complex in dogs. *Acta Pharm. Hung.* (1981), 51, 66-69.
- [37] Lee H. K., Hajdu J., McGoff P.: Propranolol: methacrylic acid copolymer binding interaction. *J. Pharm. Sci.* (1991), 80, 178-180.
- [38] Beten D. B., Gelbcke M., Diallo B., Moes A.: Interaction between dipyridamole and Eudragit S. *Int. J. Pharm.* (1992), 88, 31-37.
- [39] Gutierrez-Rocca J. C., McGinity J. W.: Influence of water soluble and insoluble plasticizers on the physical and mechanical properties of acrylic resin copolymers. *Int. J. Pharm.* (1994), 103, 293-301.
- [40] Alvarez-Fuentes J., Fernandez-Arevalo M., Holgado M. A. i wsp.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* (1994), 20, 2409-2424.
- [41] Holgado M. A., Fernandez-Arevalo M., Alvarez-Fuentes J. i wsp.: Physical characterization of carteolol: Eudragit® L binding interaction. *Int. J. Pharm.* (1995), 114, 13-21.
- [42] Alvarez-Fuentes J., Fernandez-Arevalo M., Holgado M. A. i wsp.: I Preclinical study of a controlled release oral morphine system in rats. *Int. J. Pharm.* (1996), 139, 237-241.

- [43] Yuksel N., Tincer T., Baykara T.: Interaction between nicardipine hydrochloride and polymeric microspheres for a controlled release. *Int. J. Pharm.* (1996), 140, 145-154.
- [44] Bounaguidi M., Carelli V., Di-Colo G. i wsp.: Mechanism of drug release from silicone microspheres containing Polycarbophil. *Int. J. Pharm.* (1997), 147, 1-10.
- [45] Sarisuta N., Kumpugdee M., Lawanprasert P.: Physical structure characterization of theophylline in some acidic film-forming polymers. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* (2000), 26, 687-691.
- [46] Cottrell I.W., Kovacs P.: Alginates, [w:] *Handbook of water-soluble gums and resins*, New York, McGraw-Hill. (1980), 124-128.
- [47] Draget K.I., Ostgaard K., Smidsrod O.: Physical–Chemical Properties, Physiological Activity, and Usage of Alginates, the Polysaccharides of Brown Algae. *Carbohydrate Polym.* (1991), 14, 159-178.
- [48] Martinsen A., Skjak Brvk G., Smidsrod O.: Alginate as immobilization material: I. Correlation between chemical and physical properties. *Biotechnol. Bioengng.* (1989), 33, 79-89.
- [49] Park K., Shalaby W.S.W., Park H.: *Biodegradable hydrogels for drug delivery*, Technomic, Lancaster. (1993), ss.: 99-140.
- [50] Aslani P., Kennedy R. A.: Studies on diffusion in alginate gels. I. Effect of cross-linking with calcium or zinc ions. *J. Contr. Rel.* (1996), 42, 75-82.
- [51] Gregor J. E. i wsp: Interactions of calcium and aluminium ions with alginate. *Wat. Res.* (1996), 30, 1319-1324.
- [52] Draget K. I.: Chemistry and physical properties of alginates. *Carbohydr. Polym.* (1996), 29, 209-215.
- [53] Alan W.: Imaging an alginate polymer gel matrix using atomic force microscopy. *Carbohydr. Res.* (1999), 315, 330–333.
- [54] Bodmeier R., Paertakul O. J.: Spherical agglomerates of water-insoluble drugs. *Pharm. Sci.* (1989), 78, 964-967.
- [55] Kim C. K., Lee E. J.: The controlled release of blue dextran from alginate beads. *Int. J. Pharm.* (1992), 79, 11-19.
- [56] Kikuchi A, Kawabuchi M, Watanabe A, Sugihara M, Sakurai Y, Okano T.: Effect of Ca<sup>2+</sup>-alginate gel dissolution on release of dextran with different molecular weights. *J. Contr. Rel.* (1999), 58, 21-28.
- [57] Lowman A.M., Morishita M., Kajita M. i wsp.: Oral delivery of insulin using pH-responsive complexation gels. *J Pharm Sci.* (1999), 88, 933-937.
- [58] Lanza R. P.: Xenotransplantation of porcine and bovine islets without immunosuppression using uncoated alginate microspheres. *Transplantation* (1995), 59, 1485-1487.
- [59] Lysaght M., Rudnick S., Goddard M.: Transplantation in humans of encapsulated xenogeneic cells without immunosuppression. *Transplantation* (1994), 58, 1275-1277.
- [60] Shiraishi S., Imai T., Otagiri M.: Controlled-release preparation of indomethacin using calcium alginate gel. *Biol. Pharm. Bull.* (1993), 16, 1164-1168.
- [61] Tateshita K., Sugawara S., Imai T., Otagiri M.: Preparation and evaluation of a controlled-release formulation of nifedipine using alginate gel. *Biol. Pharm. Bull.* (1993), 16, 420-424.
- [62] Sugawara S., Imai T., Otagiri M.: The controlled release of prednisolone using alginate gel. *Pharm. Res.* (1994), 11, 272-277.
- [63] Sechoy O., Tissie G., Chantal S. i wsp.: A new long acting ophthalmic formulation of Carteolol containing alginic acid. *Int. J. Pharm.* (2000), 207, 109–116.

- [64] Yu Gyu B.: Development of a local antibiotic delivery system using fibrin glue. *J. Contr. Rel.* (1996), 39, 65-70.
- [65] Sevgi T., Omer H. Ocak, Fusun A.: Formulation and investigation of nicardipine HCl–alginate gel beads with factorial design-based studies. *Eur. J. Pharm. Sci.* (1998), 6, 241–246.
- [66] Sayeh F. Ahrabi, Madsen G., Dyrstad K. i wsp.: Development of pectin matrix tablets for colonic delivery of model drug ropivacaine. *Eur. J. Pharm. Sci.* (2000), 10, 43–52.
- [67] Kalinkova G. N.: Studies of beneficial interactions between active medicaments and excipients in pharmaceutical formulations. *Int. J. Pharm.* (1999), 187, 1–15.
- [68] Kalinkova G. N., Krasteva S.: IR-spectroscopic investigation of interactions in the drug preparation Nystatin-Plaque, [w:] *Recent Developments in Molecular Spectroscopy*, Singapore. (1989), ss.: 705–709.
- [69] Rachnev N., Kalinkova G.N., Toneva-Balucheva R., Kretev V.: *Pharmacia* (1986), 36, 20–25.
- [70] Neubert R., Fritsch B., Dongowski G.: Interactions between food components and drugs. Part 3. Interactions between pectin and propranolol. *Pharmazie* (1995), 50, 414–416.

Adres autorów:

Katedra Farmacji Stosowanej  
 Zakład Technologii Postaci Leku  
 Akademia Medyczna we Wrocławiu  
 ul. Szewska 38, 50-139 Wrocław  
 tel. (071)784-03-15  
 e-mail: witold@bf.uni.wroc.pl