

PŘEHLEDY A ODBORNÁ SDĚLENÍ

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE
Ročník LV – Číslo 1 – LEDEN 2006

PŘÍRODNÍ POLYMERY PRO FORMULACI HYDROFILNÍCH MATRICOVÝCH TABLET

SEDLÁKOVÁ M., RABIŠKOVÁ M., SPILKOVÁ J.¹

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav technologie léků
¹Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta Hradec Králové, Katedra farmakognozie

SOUHRN

Přírodní polymery pro formulaci hydrofilních matricových tablet

Polosyntetické a syntetické polymery našly své uplatnění v technologii hydrofilních matricových systémů s řízeným uvolňováním léčiva zejména v oblasti perorální aplikace. V poslední době vzrůstá zájem také o přírodní polymerní látky, jejichž přednosti spočívají v bezpečnosti, snadné dostupnosti a relativně nízké ceně. Představují tak zajímavou možnost v rozšíření výběru nových konstitutivních pomocných látek. Přehledný článek uvádí nejdůležitější přírodní polymery: alginany, karageny, arabskou gumu, pektiny, galaktomanany, ispaghulu a xantanovou gumu jako potenciální nosiče pro perorální hydrofilní systémy s řízenou liberací léčiv, popisuje jejich původ, vlastnosti a možnosti jejich využití ve farmacii.

Klíčová slova: přírodní polymery – nosiče – hydrofilní matricové tablety – řízené uvolňování léčiv

Čes. slov. Farm., 2006; 55, p. 4–11

SUMMARY

Natural Polymers in the Formulation of Hydrophilic Matrix Tablets

Semisynthetic and synthetic polymers have found their use in the technology of hydrophilic matrix systems with controlled release of the active ingredient, in particular in oral administration. In the recent period, there is increased interest also in natural polymeric substances, whose advantage consists in safety, easy availability, and a relatively low price. They thus represent an interesting possibility to extend the selection of novel constitutive auxiliary substances. The present review paper surveys the most important natural polymers: alginans, carageens, Arabic gum, pectins, galactomanans, ispaghul, and xantan gum as potential carriers for oral hydrophilic systems with controlled release of active ingredients and describes its origin, properties, and possible uses in pharmacy.

Keywords: natural polymers – carriers – hydrophilic matrix tablets – controlled release of drugs

Čes. slov. Farm., 2006; 55, p. 4–11

Má

Hydrofilní matricové tablety představují nejužívanější formu perorálních lékových forem s prodlouženým uvolňováním léčiva – retardet. Při jejich výrobě se uplatňují nejčastěji polymery polosyntetického nebo syntetického původu. V současné době stoupá zájem o polymery přírodního původu, které se preferují pro svou bezpečnost, snadnou dostupnost a relativně nízkou cenu.

Přírodní polymery je možné získat například izolací z mořských řas (kyselina alginová, karageny). Může se rovněž jednat o rostlinné exudáty (arabská guma), o rostlinné extrakty (pektiny) nebo o obsahové složky semen (galaktomanan guar) či o semení (ispaghula). Využíva-

ným produktem mikrobiální fermentace při výrobě matric je xantanová guma¹⁾.

Dispergováním ve vodě tvoří tyto polymery hydrogely, které mají široké uplatnění v různých lékových formách²⁾. Nevýhodou přírodních makromolekulárních látek je jejich kolísavé chemické složení podle místa a způsobu získávání, což se odráží i ve variabilitě jejich výsledných fyzikálně-chemických vlastností. Důsledkem pak může být například nestejněměrná rychlost hydratace polymeru či nepravidelná hydratace polymeru. Další nevýhodou je možná mikrobiální kontaminace.

Cíleným zásahem do přírodních makromolekul,

zejména ovlivněním jejich stupně polymerizace nebo stupně substituce, s cílem překonat uvedené nedostatky, se vyrábějí polymery polosyntetické. Mezi nejdůležitější zástupce skupiny polosyntetických polymerů patří ethery celulosy, chitosan a alginany.

Poslední skupinou polymerů jsou podle původu syntetické polymery. Při výrobě hydrofilních matric se uplatňuje například polyvinylalkohol, povidon nebo karbomery ¹⁾.

Při výrobě matricových tablet se polymery využívají buď samostatně, nebo v kombinacích. Kombinace jsou vhodné například pro překonání nevýhodných vlastností konkrétního použitého polymeru nebo pro dosažení požadovaného uvolňování léčiva ze systému ³⁾.

Před použitím polymeru se bere na zřetel jeho původ, chemické složení, fyzikálně-chemické vlastnosti, biodegradovatelnost a chemická stabilita, jeho mechanické vlastnosti. Výběr vhodného polymeru dále do značné míry závisí na požadované rychlosti a čase uvolňování léčiva, fyzikálně-chemických vlastnostech léčiva a místě aplikace ^{4, 5)}. Při formulaci perorálních přípravků s cílenou distribucí do specifických částí gastrointestinálního traktu (site-specific drug delivery) se například využívá schopnosti různých polymerů tvořit gely *in situ* ⁶⁾.

Polymery, které nacházejí narůstající uplatnění v oblasti řízení uvolňování biologicky aktivních substancí, se někdy označují termínem biopolymery. Původně však tento termín zahrnoval spíše vysokomolekulární látky vyskytující se přirozeně v živém organismu, například proteiny, nukleové kyseliny a polysacharidy ³⁾.

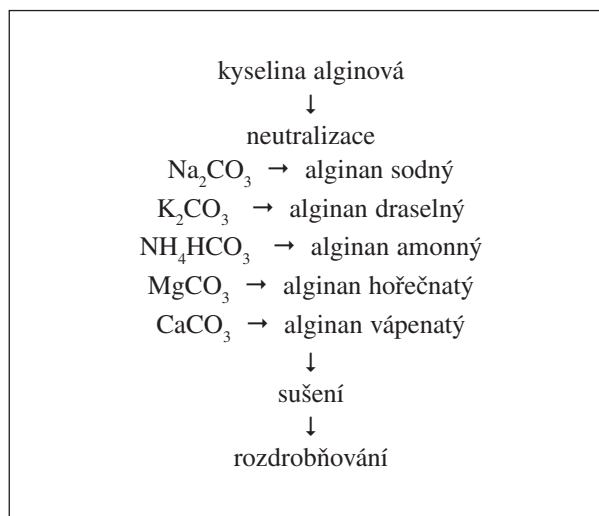
Hydrofilní polymery přírodního původu

Z hydrofilních polymerů přírodního původu se pro formulaci hydrofilních matricových tablet mohou využít kyselina alginová a alginany, karageny, arabská guma, pektiny, galaktomanany, ispagula a xantanová guma.

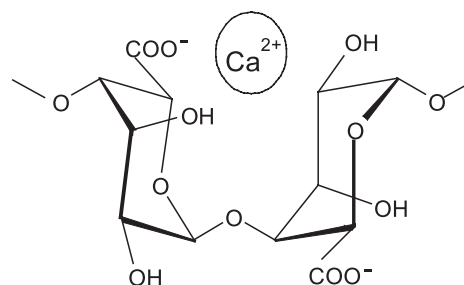
Kyselina alginová, alginany

Isolaci kyseliny alginové, přírodního polymeru obsaženého v hnědých mořských řasách, provedl poprvé v roce 1881 britský chemik E. C. Stanford. Přesná struktura této kyseliny však byla popsána teprve roku 1955 německými vědci Fischerem a Dörfelem. Po chemické stránce se jedná o lineární polymer tvořený zbytky kyseliny D-mannuronové (M) a kyseliny L-guluronové (G). Jeden polymerní řetězec jich obsahuje obvykle 100–3000. Uvedené zbytky se vzájemně vážou do bloků. Rozlišují se tři typy: homopolymerní M-bloky tvořené výhradně zbytky kyseliny mannuronové (M-M-M-M...), homopolymerní G-bloky (G-G-G-G...) a heteropolymerní MG-bloky, ve kterých se monomery kyseliny mannuronové a guluronové přesně střídají (M-G-M-G...). Poměr M/G bloků, jejich rozložení a délka ovlivňují fyzikální a chemické vlastnosti kyseliny alginové ^{7, 8)}.

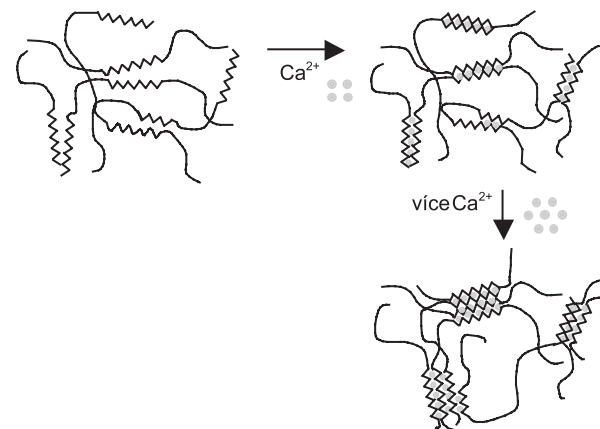
Komerčně se kyselina alginová získává izolací z hnědých řas *Phaeophyceae*, například z *Laminaria hyperborea*, *Laminaria digitata*, *Macrocystis pyrifera*, *Ascophyllum nodosum*, aj., ve kterých má funkci stavební složky buněčných stěn. Při extrakci řas zředěnými alkalickými



Obr. 1. Schéma výroby alginanů



Obr. 2. Provázání G-bloků kyseliny alginové Ca^{2+} ionty ⁹⁾



Obr. 3. Tvorba alginanových gelů ⁹⁾

roztoky za vyšší teploty dochází k rozpuštění přítomné kyseliny alginové. Volná kyselina alginová se získává vytěsněním minerálními kyselinami, nejčastěji kyselinou chlorovodíkovou. Složení polymerních řetězců kyseliny alginové se liší v závislosti na vegetačních podmínkách zpracovávaných řas, době jejich sklizně, ale zejména podle druhu řasy použité k izolaci. Například poměr M/G bloků je u *Laminaria hyperborea* 0,45, zatímco u *Macrocystis pyrifera* 1,6 ⁸⁾.

Ze získané kyseliny alginové se mohou tvořit soli. Jejich výrobu naznačuje následující schéma (obr. 1) ⁹⁾.

S jednomocnými ionty kovů tvoří kyselina alginová ve vodě pomalu rozpustné soli, s dvojmocnými a vícemocnými kationty pak soli ve vodě tvořící gely nebo sraženiny. Odlišné kationty však vykazují ke kyselině alginové různou afinitu. Je možné nalézt vztah mezi afinitou a mechanickou pevností vznikajících gelů. Afinita i pevnost gelů klesá dle následujícího pořadí: $Pb^{2+} > Cu^{2+} = Ba^{2+} > Sr^{2+} > Cd^{2+} > Ca^{2+} > Zn^{2+} > Co^{2+} > Ni^{2+}$. Nicméně, v důsledku buněčné toxicity mnohých uvedených kationtů, se prakticky pro výrobu gelů využívají pouze následující tři: Sr^{2+} , Ba^{2+} a Ca^{2+} ^{8,10)}.

K tvorbě gelů dochází, jestliže dvojmocné kationty (nejčastěji Ca^{2+}) zapadají mezi řetězce kyseliny alginové v oblastech G-bloků a v těchto úsecích je provázou. Tím se vytvoří trojrozměrná síť (obr. 2) ⁹⁾.

Při nadbytku vápenatých iontů se prováže více řetězců kyseliny alginové navzájem (opět prostřednictvím G-bloků) vzniká mezi nimi množství volných prostor a důsledkem je vysoká pórovitost těchto gelů (obr. 3) ⁹⁾.

Na základě znalosti struktury kyseliny alginové je možné předvídat vlastnosti vznikajících gelů. Kyselina alginová bohatší na obsah polyguluronátových segmentů poskytuje transparentní, pevné, rigidní gely, odolávající erozi, avšak náchylné k synerézi. Při sníženém obsahu G-bloků se naopak tvoří gely zakalené, měkké, elastičtější. Gely jsou citlivé na obsah fosforečnanů, mléčnanů a citronanů, které chelatují přítomné ionty nutné pro tvorbu gelů. Proti gelovatění rovněž působí sodné a hořečnaté soli. Naopak, chitosan, polypeptidy a některé syntetické polymery, například polyethylenimin, vytvářejí s kyselinou alginovou iontové páry (COO^- skupina kyseliny alginové s jejich NH_3^+ skupinou), které vznikající gely stabilizují a snižují jejich pórovitost ^{8,10-12)}.

Kyselina alginová a alginany nacházejí široké uplatnění ve farmaceutickém, kosmetickém i potravinářském průmyslu. Protože se však získávají z přírodních zdrojů, mohou obsahovat různé nečistoty – těžké kovy, proteiny či endotoxiny. Před farmaceutickým využitím, zejména pro parenterální a podkožní aplikaci, se musí tyto nečistoty efektivně odstranit. Vysoce čištěné alginany se pak mohou bez obav používat například pro výrobu implantátů ¹⁰⁾.

Nejpoužívanější alginan sodný je sodnou solí kyseliny alginové. Považuje se za netoxický a biokompatibilní. Je to bílý nebo světle žlutohnědý prášek bez chuti a zápachu. Je pomalu rozpustný ve vodě za tvorby viskózního koloidního roztoku (pH 1% vodného roztoku je 7,2). Při snížení hodnoty pH pod 3 se alginan sodný mění na kyselinu alginovou, sráží se a depolymerizuje, což se projeví snížením viskozity, která jinak dosahuje nejvyšších hodnot v rozmezí pH 4–10. Ke koagulaci dochází také v prostředí obsahujícím více než 30 % ethanolu a působením kvarterních amoniových bází ^{13,14)}. Alginan sodný je inkompatibilní s akridinovými deriváty, krystalickou violetí, fenylrtnatanem sodným, se solemi vápníku, ethanolom ve vyšších koncentracích a s těžkými kovy ¹⁵⁾.

Alginan sodný se využívá jako pojivo, rozvolňovadlo,

nosný polymer při výrobě hydrofilních matric. Jeho reakce s ionty Ca^{2+} například glukonanu vápenatého, který se přidává jako plnivo a lze využít ke zpomalení liberace léčiva ze zesíťované matrice ¹⁶⁾. Uplatňuje se jako stabilizátor při výrobě suspenzí, emulzí a krémů. Slouží jako stěnotvorný polymer při výrobě mikrotobolek. Alginan sodný může tvořit také součást obsahu lipozómů či vehikula při jejich přípravě. Díky antioxidační aktivitě přispívá následně i ke stabilizaci lipozómových preparátů.

Někdy se také využívají nízkomolekulární alginany, které mohou vznikat například katalytickou hydrolyzou těchto polymerů. Tyto produkty se mohou uplatnit jako nosiče pro molekuly léčiv s nízkou rozpustností ve vodě s cílem zlepšení jejich biologické dostupnosti. Nízkomolekulární alginany v tomto případě vytvářejí na částicích léčiva obal a činí je tak hydrofilnějšími ^{10,17)}.

Karageny

Karageny jsou přírodní sulfonované vysokomolekulární polysacharidy, které se získávají extrakcí stélek mořských řas třídy *Rhodophyceae*. Je doloženo, že tyto řasy sloužily obyvatelům jižního pobřeží Irska již před více než 600 lety k medicínským účelům, ale i jako zdroj potravy. Polysacharidy z nich se poprvé extrahovaly v roce 1871. Dostaly název podle irské vesnice Carrageen – karageny. Průmyslová výroba karagenů započala v USA v roce 1937. Pro dnešní produkci těchto polymerů slouží červené řasy uvedené v tabulce 1 ¹⁸⁾.

Po sklizni se vysušené, rozemleté stélky řas extrahují slabě alkalickými roztoky. Řasy se odfiltrují a karageny se ze získaných extraktů vysrážejí alkoholem.

Lineární polymerní řetězce karagenů se skládají z jednotek D-galaktosy a 3,6-anhydro-D-galaktosy částečně esterifikovaných kyselinou sírovou (stupeň esterifikace se pohybuje v rozmezí 15–40 %) a propojených α -1,3 a β -1,4 glykosidickými vazbami. Mohou se zde rovněž nacházet i některé další cukerné zbytky (kyselina uronová, glukosa, xylosa) a substituenty (methyl, pyruvát). Jednotky 3,6-anhydro-D-galaktosy udělují karagenům hydrofobní charakter a snižují jejich rozpustnost ve vodě. Sulfátové zbytky naopak přispívají k hydrofilnímu chování těchto polymerů a rozpustnost ve vodě zvyšují.

Molekulová hmotnost karagenů se pohybuje v rozmezí od 100 000 do 1 000 000. Závisí na druhu a stáří řas, době sklizně, použité extrakční metodě a délce tepelného ošetření během výroby ¹⁸⁻²⁰⁾.

Rozlišují se tři základní typy karagenů: κ -, ι - a λ - (obr. 4). κ - a λ - karageny si jsou strukturně velmi podobné. ι -karagen se odlišuje pouze esterifikací kyselinou sírovou na uhlíku v poloze 2. Oba polymery při styku s vodou bobtnají a vytvářejí gely. λ - karagen oproti nim vykazuje daleko vyšší stupeň esterifikace a neobsahuje ve své makromolekule 3,6-anhydro-D-galaktosu. Taková chemická struktura přispívá ke zvýšení rozpustnosti ve vodě a k omezení tvorby gelu. λ - karagen se proto využívá pouze jako pomocná látka zvyšující viskozitu ^{1,19,20)}.

V přítomnosti příslušných druhů kationtů jsou schopné karageny κ - a ι - vytvářet gely (tab. 2). Po přidání kationtů do roztoků těchto polymerů dochází

Tab. 1. Řasy používané pro izolaci karagenů

Rod	výskyt
<i>Gigartina</i>	Argentina, Chile, Maroko, Francie
<i>Chondrus</i>	Francie, sever Atlantského oceánu
<i>Iridaea</i>	Chile
<i>Eucheuma</i>	Filipíny, Indonésie

v počáteční fázi k proplétání jejich makromolekulárních řetězců a k tvorbě dvoušroubovic (helixů). Tyto se pak prostřednictvím interakcí s kationty vzájemně provazují, čímž vzniká pevná trojrozměrná struktura – gel (obr. 5) ²¹⁾.

Karageny κ - a ι - se používají rovněž jako pomocné látky pro stabilizaci emulzí a suspenzí. Samostatně nebo v kombinaci s jinými polymery jsou vhodné pro výrobu tablet s řízeným uvolňováním léčiva. Odlišnosti ve stupni esterifikace, resp. v přítomnosti iontů (například Gelcarin GP – 812 NF obsahuje malé množství chloridu draselného) ovlivňují velmi nepatrně výsledné vlastnosti vyrobených tablet ^{11, 22)}.

Tab. 2. Vlastnosti karagenů ²¹⁾

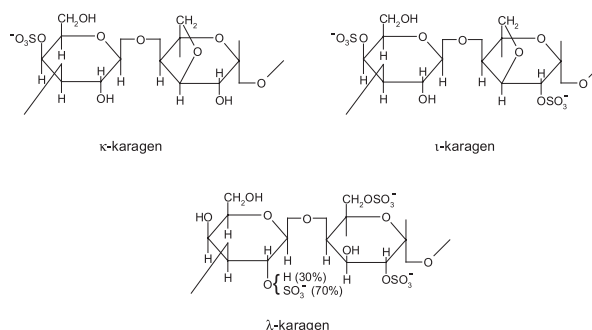
	κ - karagen	ι - karagen	λ - karagen
stupeň esterifikace	25 %	32 %	35 %
obsah 3,6-anhydro-D-galaktosy	34 %	30 %	0 %
rozpuštnost: voda 80 °C	ANO	ANO	ANO
rozpuštnost: voda 20 °C	Na ⁺ sůl rozpustná, K ⁺ , Ca ²⁺ , NH ₄ ⁺ sůl bobtná	Na ⁺ sůl rozpustná, Ca ²⁺ sůl bobtná → tixotropní disperze	ANO
tvorba gelů	s K ⁺ ionty	s Ca ²⁺ ionty	netvoří gely
vlastnosti gelů	pevné, rigidní, křehké, mírně zakalené	elastické, tixotropní, průhledné	netvoří gely
syneréze	ANO	NE	NE
teplotní stabilita	NE	ANO	ANO
stabilita v kyselém prostředí: roztoky po zahřátí	NE	NE	NE
gely	stabilní nad pH 3,8	stabilní nad pH 3,8	–

*V kyselém prostředí podléhají karageny hydrolýze, kterou urychluje zvýšená teplota.

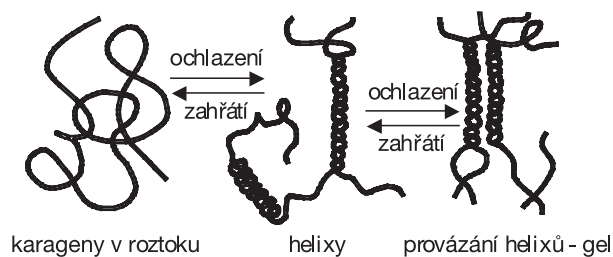
Arabská guma

Arabská guma (klovatina) je sušený exudát, který samovolně vytéká nebo se získává nařezáváním kůry dřevin *Acacia senegal* (*Fabaceae*). Asi 10 % arabské gumy pochází z druhu *Acacia seyal*. Největším producentem je Súdán (80 % světové produkce) a další západoafrické země – Nigérie, Mali, Čad nebo Mauretánie.

Dřeviny *Acacia sp.* vylučují arabskou gumu například při nedostatku vláhy či živin, nebo při poranění. U pěstovaných stromů se během období sucha záměrně nařezává kůra a po 3–8 týdnů se ručně sbírá produkovaný exudát. Ten se v průběhu dalšího zpracování třídí, suší a mele. Průměrný výnos z jedné rostliny za jeden rok činí 1 až 2 kg.



Obr. 4. Strukturální vzorec karagenů

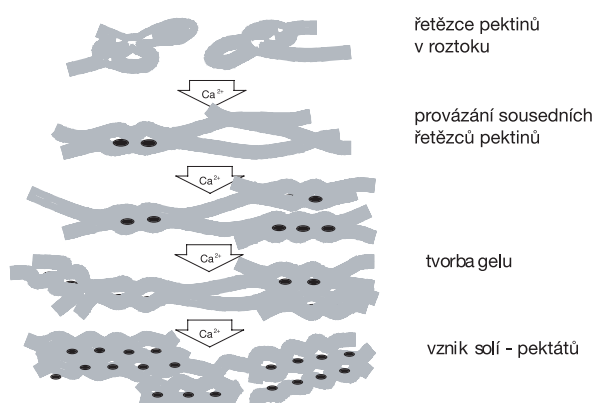


Obr. 5. Tvorba karagenových gelů ²¹⁾

Po chemické stránce je arabská guma tvořená kyselinou arabinovou – polysacharidem složeným z D-galaktosy (32–50 %), L-arabinosy (17–34 %), L-ramnosy (11–16 %) a kyseliny D-glukuronové (13–19 %). Kyselina arabinová je přítomná v droze ve formě solí, převážně vápenatých, hořečnatých nebo draselných. Droga obsahuje dále velké množství oxidas a peroxidas. Molekulová hmotnost tohoto polymeru se pohybuje v rozmezí 260 000–1 160 000 ^{1, 23)}.

Arabská guma je kompatibilní s většinou rostlinných hydrokoloidů a většinou alkaloidů. Je inkompatibilní s želatinou, solemi železa, morfinem a fenoly (thymolem nebo eugenolem) ²³⁾.

Arabská guma je dobře rozpustná ve vodě. Je možné



Obr. 6. Mechanismus tvorby gelů u nízkomolekulárních pektinů (modelový kationt Ca^{2+})²⁵⁾

připravit roztoky s více než 50% obsahem tohoto polymeru. Roztoky jsou slabě kyselé. Maximální viskozitu vykazují v oblasti neutrálního pH. Přídavkem solí nebo zvýšením teploty dochází k poklesu viskozity. Arabská guma se nerozpouští v lihu, v olejích a v mnoha organických rozpouštědlech.

Používá se jako stabilizátor emulzí a suspenzí pro perorální i topické upotřebení. Slouží jako pojivo při výrobě tablet a pastilek a jako nosný polymer v tabletách s řízeným uvolňováním léčiva²⁴⁾.

Pektiny

Pektiny jsou aniontové polysacharidy, které se nacházejí společně s celulosou v buněčných stěnách rostlin, u kterých ovlivňují jejich mechanické vlastnosti: celuloza pevnost, pektiny flexibilitu¹⁾.

Základní stavební složkou pektinů je kyselina α -D-galakturonová, která je vázaná (1→4) glykosidickými vazbami do lineárních řetězců. Vyskytují se zde rovněž postranní řetězce, které mohou obsahovat 1–20 zbytků. Jsou tvořené L-arabinosou, D-xylosou, L-fukosou, D-apiosou a dalšími cukry. Molekulová hmotnost pektinů se pohybuje v rozmezí od 50 000 do 150 000^{25, 26)}.

Určité procento karboxylových skupin kyseliny α -D-galakturonové bývá vždy esterifikováno methanolem. Podle stupně esterifikace je možné rozdělit pektiny do dvou skupin: na pektiny s vysokým obsahem methoxylových skupin (obsah >50 % esterifikovaných karboxylových skupin) a na pektiny s nízkým obsahem methoxylových skupin (stupeň esterifikace <50 %). Stupeň esterifikace ovlivňuje vlastnosti těchto polymerů, zejména rozpustnost ve vodě a schopnost interagovat s dvojmocnými ionty. Platí, že se vzrůstající metylací karboxylových skupin pektinů nabývají jejich molekuly hydrofobnější charakter a jejich interakce s kationty klesají^{26–27)}.

Výchozími surovinami pro výrobu pektinů jsou například citrusové výlisky (zejména Albeno z oplodí citrusových plodů) a jablečné výlisky. Rostlinný materiál se nejprve podrobí kyselé hydrolyze při teplotě 70–90 °C. Během ní dochází k deesterifikaci vysoce methoxylovaných a tudíž ve vodě nerozpustných pektinů obsažených ve výchozích surovinách. Tím vznikají pektiny s nižším

obsahem methoxylových skupin, které se již ve vodě rozpouštějí. Požadovaný stupeň methylace pektinů se tedy reguluje délkou tepelného ošetření. Získaný extrakt se dále zakonzcentruje, pektiny se z něj vysrážejí ethanolom, oddělí se a vysuší²⁹⁾.

Dispergováním pektinů ve vodě vznikají viskózní roztoky. Disperze 1–2 % mají charakter slizů. Gely vznikají při vyšší koncentraci pektinů. Tvorbu a konzistenci gelů výrazně ovlivňuje stupeň esterifikace pektinu, stupeň jeho polymerizace a aktuální acidita prostředí²⁹⁾.

Pektiny s nízkým obsahem methoxylovaných skupin jsou schopné tvořit gely v přítomnosti dvojmocných kationtů (například Ca^{2+}). Tyto, podobně jako v případě kyseliny alginové, provazují sousední řetězce pektinů, čímž vzniká trojrozměrná síť – gel. Pevnost gelů se zvyšuje s koncentrací kationtů. Ovšem, při jejich výrazném nadbytku dochází k transformaci pektinů na soli – pektáty, které se nerozpouštějí ve vodě ani netvoří gely. Ke snížení pevnosti gelů dochází při poklesu pH pod 3 a při zahřátí. Gely jsou však termoreverzibilní^{25, 27)}.

I v případě pektinů je možné nalézt vztah mezi afinitou kationtů k nim a mechanickou pevností vznikajících gelů. K poklesu obou těchto parametrů dochází v pořadí: $\text{Ba}^{2+} > \text{Sr}^{2+} > \text{Ca}^{2+} > \text{Mg}^{2+}$. S Na^+ a K^+ kationty pektiny s nízkým obsahem methoxylovaných skupin gely nevytvářejí.

Při kontaktu pektinů s vysokým obsahem methoxylovaných skupin s vodou dochází k jejich agregaci. Je to důsledek hydrofobního charakteru velkého počtu v nich obsažených methoxylových skupin. Tvorba gelů nastává v tomto případě při hodnotě pH přibližně 3. Protože pK_a pektinů je 2,9, klesá v kyselém prostředí disociace volných karboxylových skupin D-galakturonových jednotek a zmenšuje se záporný náboj makromolekul. Jednotlivé polymerní řetězce se proto mohou propojit vodíkovými vazbami do trojrozměrné sítě a vytvořit gel. Struktura gelu se dále zpevňuje prostřednictvím hydrofobních interakcí mezi řetězci^{27, 29)}.

Ve farmaceutické technologii se pektiny používají jako stabilizátory emulzí a suspenzí, gely jako mastové základy. Pektiny se uplatňují také při výrobě hydrofilních matricových tablet. Uvolňování léčiv z nich však může být ovlivněno typem použitého pektinu^{28, 30)}.

Reakce mezi karboxylovými skupinami aniontových polysacharidů – pektinů a aminoskupinami kationtového polysacharidu – chitosanu vede v prostředí s pH 3–6 ke vzniku nerozpustného komplexu. Z tohoto důvodu dochází v horní části zažívacího traktu ke zpomalenému uvolňování léčiv. Kombinace pektinů a chitosanu lze proto využít v systémech určených pro cílený transport léčiv do tlustého střeva³¹⁾, ale i pro flotující lékové formy s uvolňováním léčiva v žaludku³²⁾.

Galaktomanan guar

Galaktomanany jsou přírodní polymerní látky obsažené v luštěninách. Galaktomanan guar se získává z endospermu rostlin *Cyamopsis tetragonoloba* (*Fabaceae*). Domovem těchto rostlin je Indie a Pákistán. Od roku 1946 se však pěstují také na jihu západě USA.

Při výrobě galaktomananu se nejprve semena matečné rostliny zbavují osemení buď namáčením ve vodě, nebo opražením. Endosperm, který může tvořit až 43 % hmotnosti semene, se od zárodku separuje sérií speciálních mletí, kdy se využívá rozdílné hustoty těchto dvou složek semen. Parciální hydrolýzou endospermu se získává galaktomanan. Droga obsahuje rovněž 5–6 % proteinů, 2,5 % vlákniny, 0,7 % tuku a 10–15 % vlhkosti^{33, 34}.

Hlavními složkami galaktomananu jsou polysacharidy složené z D-galaktosy a D-mannosy v molekulárním poměru 1:1,4 až 1:2. Makromolekuly obsahují hlavní lineární řetězec z β -(1 \rightarrow 4)-glykosidicky vázaných mannosopyranos. Na každé druhé mannosové jednotce se vyskytuje postranní řetězec tvořený monomerním α -(1 \rightarrow 6)-glykosidicky vázaným galaktopyranosy. Molekulová hmotnost galaktomananu se pohybuje v rozmezí $220\,000 \pm 10\%$ ^{1, 35}.

Galaktomanan guar je bílý nebo žlutobílý prášek bez zápachu, nevýrazné chuti. Je netoxický, fyziologicky inertní. Nerozpouští se v organických rozpouštědlech. Po jeho rozpuštění ve studené nebo teplé vodě vznikají viskózní koloidní roztoky. Viskozita je závislá na koncentraci polymeru, pH, teplotě, velikosti částic polymeru, přítomnosti solí. Roztoky jsou mírně zakalené, což způsobuje malý obsah vlákniny v droze. Jsou stabilní v rozmezí pH 4–10,5. Optimální hydratace polymeru však nastává při pH 7,5–9,0.

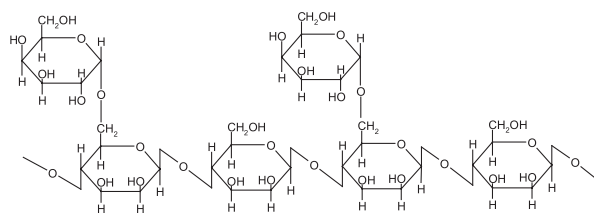
Galaktomanan guar je neionogenní, kompatibilní s mnoha anorganickými i organickými sloučeninami. Soli, nízkomolekulární sacharidy a rozpouštědla mísitelná s vodou snižují jeho hydrataci. Polymer je inkompatibilní s acetonem, taninem, silnými kyselinami a hydroxidy^{14, 33, 36, 37}.

Galaktomanan guar se používá jako stabilizátor emulzí, jako látka ovlivňující rheologické vlastnosti krémů a lotionů, jako pojivo nebo rozvolňovadlo. Využívá se také buď samostatně, nebo v kombinaci jako nosný polymer pro výrobu hydrofilních matricových systémů. Toto použití je však limitováno neřízeným stupněm hydratace galaktomananu. Uvedená negativní vlastnost se odstraňuje úpravou polymeru alkalickými hydroxidy, například hydroxidem sodným, čímž se zvýší stupeň hydratace i kapacita bobtnání polymeru. Upravený galaktomanan vykazuje také lepší lisovatelnost. Další zápornou vlastností polymeru může být jeho případná mikrobiální kontaminace^{1, 15, 35, 38}.

Galatomanany s nízkým obsahem postranních řetězců, s poměrem D-mannosy vůči D-galaktose asi 3:1, se vyskytují v kasií trnité (*Caesalpinia spinosa*). Naopak, vysoce rozvětvené galaktomanany obsahuje například pískavice řecké seno (*Trigonella foenum-graecum*). Postranní řetězce D-galaktosy způsobují intenzivnější hydrataci těchto polymerů, jejich lepší rozpustnost a udělují jim emulgační vlastnosti^{33, 37, 38}.

Ispaghula

Ispaghula je sušené osemení rostlin rodu *Plantago sp.* (*Plantaginaceae*). K jejímu získávání se nejvíce využívá druh *Plantago ovata* rostoucí v Indii. Vymláčená a roztrádaná semena jitrocele se zpracovávají ve speciálních



Obr. 7. Strukturální vzorec galaktomananu

mlýnech, kde se z nich odlupuje osemení, které se dále prosévá, popřípadě se ještě jemně rozemele.

Ispaghula je prakticky bez chuti, slabého charakteristického zápachu. Po chemické stránce ji tvoří neutrální a kyselé polysacharidy obsahující zbytky kyseliny D-galakturonové, D-xylosy, L-arabinosy a L-rhamnosy.

Ispaghula se ze zažívacího traktu nevstřebává, ani nedochází k jejímu trávení. Má však schopnost velmi silně bobtnat, asi na dvacetinásobek svého původního objemu. Při jejím kontaktu s vodou vzniká gel, jehož struktura se snadno rozrušuje mechanickým namáháním. Ispaghula modifikovaná působením teploty je však již schopná vytvářet relativně pevné gelové vrstvy. Pak se dá využít i při výrobě hydrofilních matricových tablet^{39, 40}.

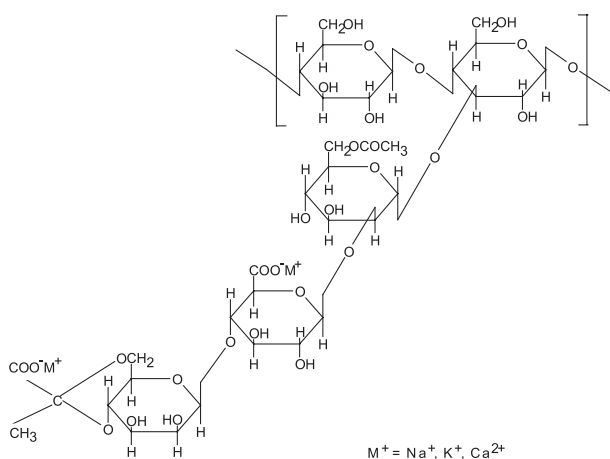
Xantanová guma

Xantanová guma je extracelulární aniontový polysacharid, fermentační produkt gramnegativních aerobních bakterií *Xanthomonas campestris*. Z kultivačních médií se získává vysrážením isopropylalkoholem. Vysuší se a rozdrobí.

Makromolekulární řetězce xantanové gumy se skládají z asi 2000 pravidelně se opakujících jednotek. Každou jednotku tvoří pět cukerných zbytků: dva β -D-glukosové, dva D-mannosové a jeden zbytek kyseliny D-glukuronové. Hlavní lineární řetězec polymeru obsahuje pouze zbytky β -D-glukosy, které jsou propojené 1,4-glykosidickými vazbami (složení je zcela identické s celulosou). Na každý druhý monomer hlavního řetězce se však napojuje trisacharidový postranní řetězec. Tvoří ho kyselina D-glukuronová (ve formě K^+ , Na^+ a Ca^{2+} soli) a dvě D-mannosy. Přibližně polovina terminálních D-mannosových zbytků nese v pozici 4 a 6 ještě pyruvát. Distribuce je však nepravidelná a závisí na podmínkách fermentace. Proximální D-mannosa může být také v poloze 6 acetylována. Molekulová hmotnost xantanové gumy je přibližně 2×10^6 ^{40, 41}.

Xantanová guma je bílý nebo krémově zbarvený prášek. Rozpouští se ve studené i teplé vodě, v 5% kyselině octové, v 5% kyselině sírové i dusičné, v 5% roztoku hydroxidu sodného. Naopak, je nerozpustná v mnoha organických rozpouštědlech^{41, 43}.

Již při nízké koncentraci xantanové gumy vznikají velmi viskózní roztoky. Jsou pseudoplastické, mají výbornou teplotní stabilitu. Jejich viskozita je v podstatě konstantní v teplotním rozpětí 10–80 °C a v rozmezí pH 2–12. Vodné roztoky jsou velmi stabilní i v přítomnosti až 60 % s vodou mísitelných rozpouštědel, například methanolu, ethanolu, propanolu nebo acetonu, ale i v přítomnosti solí v poměrně vysoké koncentraci, například



Obr. 8. Strukturní vzorec xantanové gumy

15 % chloridu sodného, 25 % chloridu vápenatého. Roztoky xantanové gumy jsou kompatibilní s neiontovými tensidy v koncentraci do 20 %. Aniontové a amfoterní tensidy v koncentraci nad 15 % polymer vysolují^{1, 14}.

Xantanová guma je rovněž odolná proti enzymatickému rozkladu působením α -amylasy, amyloglukosidasy, celulasy, pektinasy a proteas. Za tuto její vysokou stabilitu, v porovnání s ostatními polysacharidy, jsou zodpovědné postranní řetězce, které jí udělují extrémní rigiditu a chrání hlavní lineární řetězec⁴¹.

Díky své aniontové povaze není xantanová guma kompatibilní s kationtovými polymery a konzervačními látkami. Oxidační činidla, například peroxidy, ji degradují. Je rovněž inkompatibilní s amitriptylinem, tamoxifenem a verapamilem¹⁴.

Xantanová guma se uplatňuje jako pomocná látka v perorálních i topických přípravcích. Používá se jako stabilizátor, látka zvyšující viskozitu nebo nosný polymer pro výrobu matricových tablet^{42, 44, 45}.

ZÁVĚR

Formulaci hydrofilních matricových systémů založených na přírodních polymerech zveřejnilo během posledních deseti let více autorů. Vyšší retardační schopnost než u hydroxypropylmethylcelulosity – polymeru nejčastěji využívaného pro hydrofilní matrice popsal u xantanové gumy Talukdar^{46,47}, stejný polymer pro řízené uvolňování sodné soli diklofenaku z pelet použil Santos⁴⁸. Matrice složené z galaktomannanu guar a vliv různých excipientů na uvolňování léčiva (verapamilu hydrochloridu) zveřejnil Düring⁴⁹. Matrice založené alginanech s prodlouženým uvolňováním theofylinu popsal Bayomi⁵⁰, flotující částicové systémy s podobným nosičem pro cílené uvolňování léčiv v žaludku publikoval Murata et al.³².

Přírodní hydrofilní polymery představují zajímavou možnost rozšíření výběru nových pomocných látek pro formulaci matricových tablet s řízeným uvolňováním léčiva a jejich využití má stoupající tendenci.

LITERATURA

- Bhardwaj, T. R., Kanwar, M., Lal, R., Gupta, A.: Drug. Dev. Ind. Pharm., 2000; 26, 1025-1038.
- Chalupová, Z., Masteiková, R., Savickas, A.: Čes. slov. Farm., 2005; 54, 55-59.
- Thombre, A. G., Cardinal, J. R.: In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol. 6 (Swarbrick, J., Boylan, J. C., ed.), New York and Basel, Marcel Dekker Inc., 1993, s. 61-69.
- Goňi, I., Ferrero, M. C., Jiménez-Castellanos, R. M., Gurruchaga, M.: Drug. Dev. Ind. Pharm., 2002; 28, 1101-1115.
- Vitková, M., Chalabala, M.: Acta Pharmaceutica Hungarica, 1998; 68, 336-344.
- Masteiková, R., Chalupová, Z., Šklubalová, Z.: Medicina, 2003; 39, 19-24.
- Giunchedi, P., Gavini, E., Moretti, M. D. L., Pirisino, G.: AAPS Pharm. Sci. Tech., 2002; 3, article 19.
- Draget, K. I., Smidsrød, O., Skjak-Braek, G.: In: Biopolymers, Vol. 2 (Steinbüchel, A., ed.), Weinheim, Wiley-VCH 2003, s. 216-225.
- FMC BioPolymer, Philadelphia: FMC Alginates, 2004, 9 s.
- Tønnesen, H. H., Karlsen, J.: Drug. Dev. Ind. Pharm., 2002; 28, 621-630.
- Klech, C. M.: In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol. 6 (Swarbrick, J., Boylan, J. C., ed.), New York and Basel, Marcel Dekker Inc., 1993, s. 415-440.
- Tapia, C., Costa, E., Moris, M. et al.: Drug. Dev. Ind. Pharm., 2002; 28, 217-224.
- Efentakis, M., Buckton, G.: Pharm. Dev. Technol., 2002; 7, 69-77.
- Wade, A., Weller, D. J.: Handbook of pharmaceutical excipients. 2. ed. London, The Pharmaceutical Press 1994, 651 s.
- Ahuja, A., Khar, R. K., Ali, J.: Drug. Dev. Ind. Pharm., 1997; 23, 489-515.
- Zeng, W. M.: Drug. Dev. Ind. Pharm., 2004; 30, 491-495.
- Bayomi, M. A., Al-Suwayeh, S. A., El-Helw, A.-R. M.: Drug. Dev. Ind. Pharm., 2001; 27, 499-506.
- van de Velde, F., De Ruiter, G. A.: In: Biopolymers, Vol. 2. (Steinbüchel, A., ed.), Weinheim, Wiley-VCH 2003, s. 247-272.
- Picker, K. M.: Drug. Dev. Ind. Pharm., 1999; 25, 329-337.
- Gupta, V. K., Hariharan, M., Wheatley, T. A., Price, J. C.: Eur. J. Pharm. Biopharm., 2001; 51, 241-248.
- FMC BioPolymer, Philadelphia: FMC Marine colloids – Carrageenan, 2004, 8 s.
- Picker, K. M.: Drug. Dev. Ind. Pharm., 1999; 25, 339-346.
- Bruneton, J.: Pharmacognosy, 2. ed. Paris, Lavoisier Publ. 1999, 61-87.
- Willy Benecke GmbH, Hamburg: Gum arabic, 2004, 3 s.
- Herbstreith Fox KG, Neuenbürg/Württ: Influence of calcium concentration on texture and baking stability of baking stable fruit preparations, 2004, 4 s.
- Sriamornsak, P.: Eur. J. Pharm. Sci., 1999; 8, 221-227.
- Sunghongjeen, S., Sriamornsak, P., Pitaksuteepong, T. et al.: AAPS Pharm. Sci. Tech., 2004; 5, article 9.
- Ahrabi, S. F., Madsen, G., Dyrstad, K. et al.: Eur. J. Pharm. Sci., 2000; 10, 43-52.
- Herbstreith Fox KG, Neuenbürg/Württ: Diverse textures from different pectins, 2004, 8 s.
- Sunghongjeen, S., Pitaksuteepong, T., Somsiri, A., Sriamornsak, P.: Drug. Dev. Ind. Pharm., 1999; 25, 1271-1276.

31. **Hiort, M., Tho, I., Sande, S. A.:** Eur. J. Pharm. Biopharm., 2003; 56, 175-182.
32. **Murata, Y., Sasaki, N., Miyamoto, E., Kawashima, S.:** Eur. J. Pharm. Biopharm., 2000; 50, 221-226.
33. **AG Altrafine Gums, Gujarat:** Guar gum information, 2004, 4 s.
34. **Shree Ram, Jodhpur:** Guar gum splits, 2004, 5 s.
35. **Krishnaiah, Y. S. R., Satyanarayana, V., Kumar, B. D., Karthikeyan, R. S.:** Eur. J. Pharm. Sci., 2002; 16, 185-192.
36. **Willy Benecke GmbH, Hamburg:** Guar gum, 2004, 2 s.
37. **Khullar, P., Khar, R. K., Agarwal, S. P.:** Drug. Dev. Ind. Pharm., 1998; 24, 1095-1099.
38. **Gohel, M. C., Panchal, M. K.:** Drug. Dev. Ind. Pharm., 2002; 28, 77-87.
39. **Megamic Globus Est., Mumbai:** Psyllium products, 2004, 4 s.
40. **Gohel, M. C., Patel, K. V.:** Drug. Dev. Ind. Pharm., 1997; 23, 1055-1061.
41. **Gowthaman, M. K., Prasad, M. S., Karanth, N. G.:** In: Encyclopedia of Food Microbiology, Vol. 2. (Perlman, D., ed.) New York, Academic Press 1999, s. 265-271.
42. **Born, K., Langendorff, V., Boulenguer, P.:** In: Biopolymers, Vol. 3. (Steinbüchel, A., ed.) Weinheim, Wiley-VCH 2003, s. 261-292.
43. **El-Gazayerly, O. N.:** Drug. Dev. Ind. Pharm., 2003; 29, 241-246.
44. **Billa, N., Yuen, K.-H.:** AAPS Pharm. Sci. Tech., 2000; 1, article 30.
45. **Park, C. R., Munday, D. L.:** Drug. Dev. Ind. Pharm., 2004; 30, 609-617.
46. **Talukdar, M., Kinget, R.:** Int. J. Pharm., 1997; 151, 99-107.
47. **Talukdar, M., Michoel, A., Rombaut, P., Kinget, R.:** Int. J. Pharm., 1996; 129, 233-241.
48. **Santos, H., Veiga, F., Pina, E., Sousa, J. J.:** Eur. J. Pharm. Sci., 2004; 21, 271-281.
49. **Dürig, T., Fassih, R.:** J. Control. Rel., 2002; 80, 45-56.
50. **Bayomi, M. A., Al-Suwayeh, S. A., El-Helw, A.-R.:** Drug Dev. Ind. Pharm., 2001; 27, 499-506.

Došlo 10. 6. 2005.

Přijato ke zveřejnění 7. 9. 2005.

doc. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.
Palackého 1-3, 612 42 Brno
e-mail: rabiskovam@vfu.cz

NOVÉ KNIHY

Friedrich, Ch.: **50 Jahre Förderung der Arzneimittelsicherheit.**
Mainz, AVP e.v., 2004, 117 s., 32 obr.

Koncem roku 2004 slavilo 50 let své činnosti pracovní sdružení pro farmaceutickou techniku (AVP), které založilo v roce 1954 šest lékárníků v Mohuči. V této době se v jejím předsednictvu vystřídala řada farmaceutů jak z lékáren, tak i z farmaceutického průmyslu a v poslední době pak profesorů z farmaceutických fakult, a to nejen z Německa, ale i ze Švýcarska, Francie a Holandska.

Činnost sdružení se nejdříve soustředila na doškolování formou praktických kurzů lékárníků především v malovýrobě (receptuře) určitých lékových forem – tablet, dražé, granulátů, dermatologik, sterilních přípravků: případně i pravidelné exkurze s botanickou náplní. Rychlý rozvoj technologie léků v Německu (západním i východním) byl provázen vznikem samostatných univerzitních pracovišť, na nichž se postupně mohly kurzy APV provádět. V roce 1977 vzniklo postupně v AVP asi 13 odborných sekcí: například pro dermatologika, pevné lékové formy, pomocné látky, kontrolu jakosti léků, sterilní přípravky, nově pro biofarmaceutickou tematiku, mikrobiologii a hygienu, farmakokinetiku aj.

Názornou ukázkou vlastní činnosti APV jsou přehledy školících kurzů v období let 1989–2004. V roce 1989 pořádala společnost 30

kurzů, na nichž se účastnilo 1990 farmaceutů (z toho 574 z lékáren a 1943 z průmyslu), ovšem v roce 2003 bylo kurzů 82 s 1488 účastníky (z lékáren 134 a 1111 z průmyslu). Každoročně pořádá společnost výroční kongres zaměřený na konkrétní téma z oblasti farmaceutické technologie. Tyto kongresy se konají především v Německu, ale i ve Francii (3), ve Švýcarsku (2) a po jednom v Belgii, Holandsku a Itálii.

Bohatá je odborná publikační činnost APV. Nejdříve (od roku 1975) zde vycházel časopis Acta Pharmaceutica Technologica (německé příspěvky až do roku 1991). Ten nyní nahrazuje časopis nově vycházející v angličtině pod názvem European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics; má ročně 6 sešitů a rozsah do 700 stran. O vlastních akcích informuje (od roku 2000) „APV News“ – pravidelná příloha v časopisu Pharmazeutische Industrie. Od roku 1981 vydává APV monografie zaměřené na farmaceutickou technologii. Těch vyšlo ve spolupráci s dalšími nakladatelstvími již více než čtyřicet.

Publikace prof. Ch. Friedricha z Ústavu dějin farmacie v Marburgu je cenným dokumentem o vlastní bohaté činnosti APV na doškolování farmaceutů, ale také přínosem pro zvýšení vědecké úrovně prací z farmaceutické technologie.

J. Malý