

MARCIN SOBCZAK^{*)}, EWA OŁĘDZKA, WACŁAW L. KOŁODZIEJSKI, RAFAŁ KUŹMICZ

Akademia Medyczna w Warszawie
Wydział Farmaceutyczny
Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

Polimery do zastosowań farmaceutycznych

Streszczenie — Farmacja jest jedną z ważniejszych dziedzin, w których znajdują zastosowanie związki wielkocząsteczkowe. Polimery są używane jako substancje farmakologiczne, środki krwiozastępcze, różne substancje pomocnicze, a także służą do produkcji proleków wielkocząsteczkowych, polimerowych systemów kontrolowanego uwalniania substancji leczniczych, systemów terapeutycznych, itp. Proleki wielkocząsteczkowe, polimerowe systemy kontrolowanego uwalniania substancji leczniczych oraz systemy terapeutyczne cechują się wyjątkową farmakokinetyką, zdolnością precyzyjnego transportu substancji leczniczej w organizmie oraz farmakologiczną wydajnością. W niniejszej pracy opisano naturalne, modyfikowane i syntetyczne polimery stosowane w farmacji.

Słowa kluczowe: polimery biomedyczne, proleki wielkocząsteczkowe, systemy kontrolowanego uwalniania substancji leczniczej.

POLYMERS FOR PHARMACEUTICAL APPLICATIONS

Summary — The pharmacy is one of the most important areas in which the macromolecular compounds are applied. They are used as pharmacological substances, blood substitutes, various auxiliary materials or excipients as well as in the production of macromolecular prodrugs, polymeric drug delivery systems, therapeutic systems, etc. (Table 1 and 2). The prodrugs, polymeric drug delivery systems and therapeutic systems are characterized with unique pharmacokinetics, ability to distribute precisely the drugs in the organism as well as pharmacological efficiency. In this paper the natural, modified and synthetic polymers and examples of their applications were described.

Key words: biomedical polymers, macromolecular prodrugs, drug delivery systems.

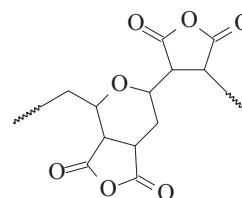
Polimery syntetyczne, biopolimery oraz ich modyfikowane pochodne są powszechnie stosowane w medycynie i farmacji. Intensywny rozwój chemii i technologii polimerów spowodował także dynamiczny postęp w dziedzinie technologii środków leczniczych. Związki wielkocząsteczkowe mogą być używane jako substancje farmakologiczne, środki krwiozastępcze, nośniki leków, substancje pomocnicze oraz materiały opakowaniowe substancji leczniczych.

W ostatnich latach ogromne zainteresowanie budzą polimery stosowane w technologii systemów kontrolowanego uwalniania substancji leczniczych oraz tzw. proleków wielkocząsteczkowych. Zastosowanie polimerów w technologii postaci leku otworzyło przed medycyną nowe możliwości polegające m.in. na dostarczeniu substancji leczniczej do wybranych tkanek i komórek oraz dozowaniu leku z zaprogramowaną farmakodynamiką. Szczególnie ciekawym kierunkiem badań jest chemia biokompatybilnych i biodegradowalnych związków wielkocząsteczkowych. Polimery te, wprowadzone wraz z substancją aktywną do organizmu

ludzkiego, ulegają rozkładowi w wyniku procesów metabolicznych do produktów całkowicie usuwalnych i nietoksycznych.

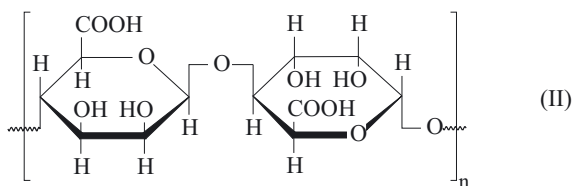
POLIMERY O DZIAŁANIU FARMAKOLOGICZNYM I WIELKOCZĄSTECZKOWE ŚRODKI KRWIOZASTĘPCZE

Z medycznego punktu widzenia, bardzo ciekawą grupą polimerów stosowanych w farmacji są związki wielkocząsteczkowe o działaniu farmakologicznym. Przykładem takiego polimeru, charakteryzującego się właściwościami przeciwnowotworowymi i przeciwwirusowymi jest kopolimer eteru diwinylnowego i bezwodnika maleinowego (DIVEMA — divinyl ether-maleic anhydride), zawierający pierścienie piranowe i furanowe. Fragment łańcucha tego kopolimeru przedstawia wzór (I) [1, 2]. Jego działanie polega na stymulowaniu wytwa-



(I)

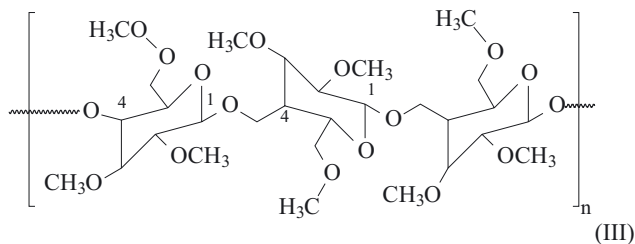
^{*)} Autor do korespondencji; e-mail: marcin.sobczak@wp.pl, tel.: (22) 572 07 55



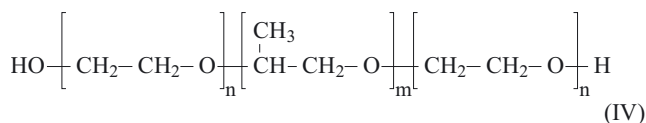
rzania glikoproteiny, hamującej translację wirusowego RNA w komórkach oraz podział komórek nowotworowych.

Kwas alginowy [wzór (II)], liniowy polimer kwasów uronowych (kwasu D-mannurowego związanego β -1,4 i kwasu L-guluronowego związanego glikozydowo α -1,4, otrzymywany z glonów morskich z gatunku *Laminaria*, wchodzi w skład preparatów o działaniu neutralizującym kwas solny [3, 4]. Jego działanie polega na wiązaniu wody w żołądku i tworzeniu żelowej warstwy ochronnej, zmniejszając tym samym podrażnienia i łagodząc dolegliwości bólowe [4].

Polimery stosowane są często także jako środki pęczniące, rozluźniające i poślizgowe. Metyloceluloza [wzór (III)] podawana doustnie nie wchłania się z prze-

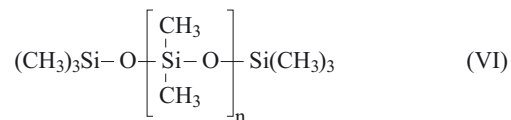
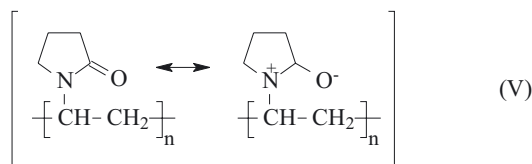


wodu pokarmowego, pęczniąc zatrzymuje wodę, co w następstwie powoduje rozluźnienie mas kałowych [4, 5]. W leczeniu m.in. zaparcie zastosowanie znalazł także kopolimer glikoli etylenowego i propylenowego [wzór (IV)] [4, 5]. Ten niejonowy polimer powierzchniowo czynny, ze względu na duży średni ciężar cząstecz-



kowy, nie przenika przez ściany jelit, ale zmniejszając napięcie powierzchniowe, powoduje rozluźnienie i uwodnienie mas kałowych.

Jako lek przeciwbiegunkowy znalazł zastosowanie poliwinylpirolidon [wzór (V)] [4, 5]. Ze względu na właściwości amfoteryczne, substancja ta normalizuje pH w żołądku i jelitach przez adsorpcję kwasów, powstają-

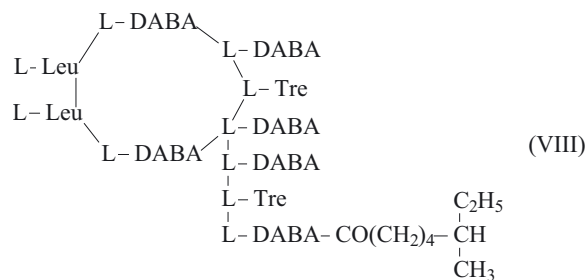
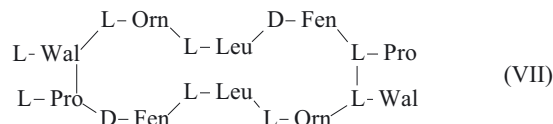


cych w wyniku fermentacji lub zasad pojawiających się w efekcie procesów gnilnych.

Działanie adsorbujące gazy jelitowe oraz przeciwważalne na błonę śluzową przewodu pokarmowego posiada olej metylosilikonowy, będący mieszaniną liniowych polimerów siloksanowych [wzór (VI)] [4].

Duże znaczenie we współczesnej farmakologii odgrywają również syntetyczne hormony o budowie białkowej (polipeptydowej, oligopeptydowej) [4]. Znane są syntetyczne analogi gonadoliberyny (dekapeptydu) — hormonu podwzgórza, np.: busarelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina. Oligopeptydy te otrzymywane są na drodze wymiany niektórych aminokwasów w gonadoliberynie i wykorzystywane są w leczeniu raka prostaty, raka sutka oraz endometriozy. Innym przykładem jest syntetyczny analog somatoliberyny, który może być wykorzystywany w leczeniu niektórych postaci niedoboru hormonu wzrostu pochodzenia podwzgórzowego u dzieci. Z kolei syntetyczny analog somatostatyny — oktreotyd (pierścieniowy oktapeptyd z wiązaniami dwusiarczkowymi) stosowany jest w leczeniu przewodu pokarmowego [4].

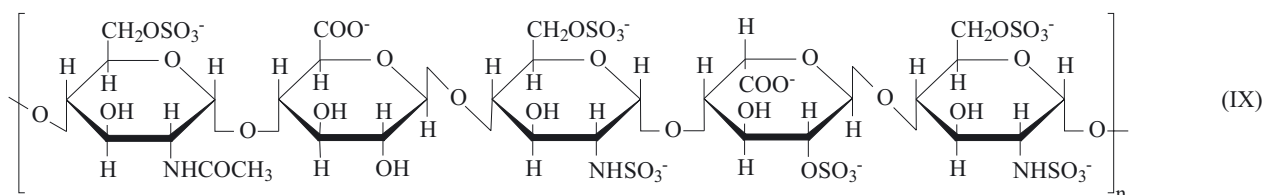
Przykładami syntetycznych hormonów przedniego płata przysadki są analogi kortykotropiny, stosowane coraz częściej w terapii chorób reumatoidalnych, w astmie oskrzelowej, w napadach dny moczanowej oraz w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby. Do grupy syntetycznych hormonów tylnego płata przysadki zaliczyć należy nanopeptydy: oksytocynę, wazopresynę i ornipresynę [4]. Pierwszy z nich powoduje skurcze macicy wzmagając akcję porodową, wazopresyna kurczy mięśnie gładkie naczyń krwionośnych podnosząc ciśnienie krwi, a ornipresyna powoduje kurczenie się naczyń. Ta ostatnia wykorzystywana jest także jako dodatek do leków znieczulających. Możliwe jest już również otrzymanie w pełni syntetycznego hormonu wysp trzustkowych — insuliny.



Stosunkowo liczną grupę oligomerów naturalnych stanowią antybiotyki peptydowe. Zbudowane są one z aminokwasów połączonych wiązaniami peptydowymi, tworząc struktury cykliczne, łańcuchowe lub cykliczno-łańcuchowe [4, 6, 7]. Antybiotyki te działają na bakterie Gram-ujemne [np. polimyksyna, wzór (VII)], Gram-dodatnie [np. gramicydyna, wzór (VIII)] i prostinamycyna] oraz grzyby i pierwotniaki.

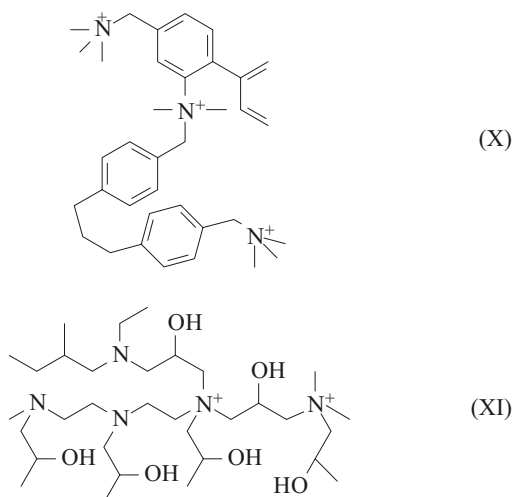
Bardzo ważnym wielkocząsteczkowym lekiem immunosupresyjnym jest cyklosporyna A — rozgałęziony, cykliczny oligopeptyd złożony z 11 aminokwasów [4, 7]. Cyklosporyna A selektywnie hamuje funkcje limfocytów T, dzięki czemu jest szeroko stosowana jako środek znoszący „barierę immunologiczną” w transplantologii narządów (nerek, wątroby i skóry).

Przykładem naturalnego polisacharydu stosowanego jako substancja lecznicza jest heparyna hamująca krzepliwość krwi [wzór (IX)], która otrzymywana jest z tkanek zwierzęcych, głównie wątroby i płuc [4]. Hepar-



ryna działa na wszystkie fazy krzepnięcia krwi, stosowana jest dożylnie (w postaci roztworów soli wapiennej) w zakrzepach, zatorach tętniczych, w zawale serca oraz przed zabiegami chirurgicznymi.

Znane są również wielkocząsteczkowe środki hamujące wchłanianie cholesterolu z jelit. Są to nierozpuszczalne w wodzie polimery, tworzące kompleksy z kwasami żółciowymi. Kompleksy te nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego i wydalane są z kałem. Do wspomnianej grupy związków należą kopolimer diwinylobenzenu i styrenu podstawiony IV-rzędową grupą trimetyloamoniową oraz kopolimer dietylenotriaminy



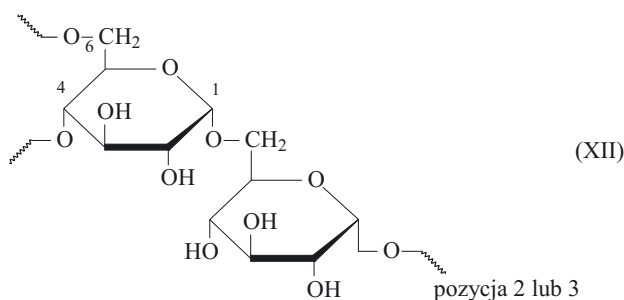
i epichlorohydryny, których powtarzalne fragmenty struktur ilustrują odpowiednio wzory (X) i (XI) [4].

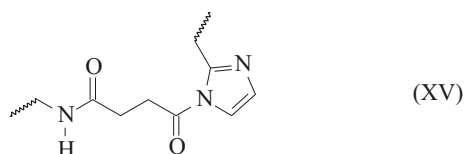
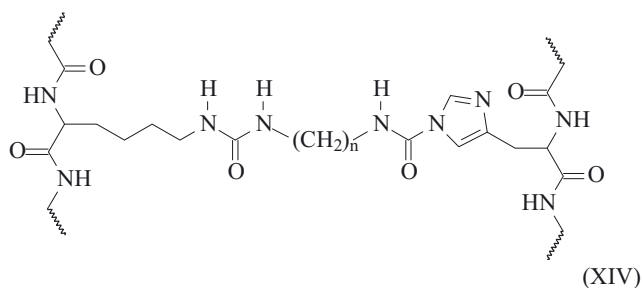
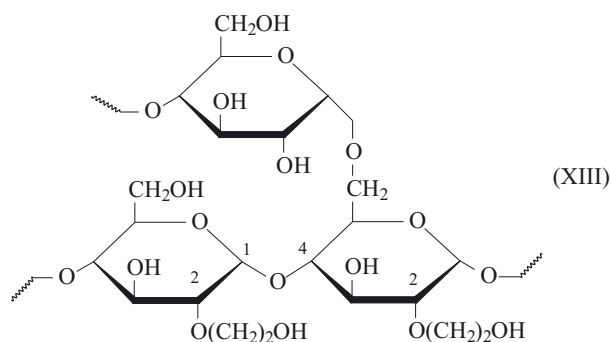
Ważną grupę polimerów biomedycznych stanowią wielkocząsteczkowe środki krwiozastępcze, które utrzymują ciśnienie osmotyczne i lepkość, zbliżone do ciśnienia osmotycznego i lepkości krwi. Stosowane są w zaburzeniach hemodynamicznych, powstających w przypadku wstrząsu anafilaktycznego, zawału serca, zatruciu, oparzeń, biegunek toksycznych, powikłań zatorowo-zakrzepowych lub upośledzenia krążenia włośniczkowego. Pierwszym syntetycznym polimerem użytym jako środek zastępczy krwi był poliwinylpirolidon. Roztwory poliwinylpirolidonu wykorzystywane były głównie w leczeniu wstrząsów powodowanych ciężkimi oparzeniami oraz w przypadkach, gdy nie była wskazana transfuzja krwi [1, 4, 5].

Jako środki krwiozastępcze stosowane były również kilkuprocentowe roztwory poli(alkoholu winylowego), ale w wyniku stwierdzenia niepożądanych skutków ubocz-

nych, zostały wycofane. Opracowano także środki zastępcze krwi do działania leczniczym wykorzystując modyfikowany poli(alkohol winylowy). W wyniku modyfikacji polegającej na przyłączeniu do cząsteczki polimeru szeregu substancji leczniczych (np.: penicyliny, kwasu pelentanowego, chlorku *p*-aminosalicylowego) otrzymano środki stosowane w leczeniu wielu schorzeń [4, 5].

Obecnie jako środki krwiozastępcze stosuje się głównie roztwory polisacharydów (np.: dekstranu), zmodyfikowane pochodne skrobi oraz produkty modyfikacji żelatyny (poliżeliny, oksypoliżelatynę, płynną żelatynę) [4, 5]. Dekstran o średnim ciężarze cząsteczkowym 40 000 — 70 000 stosuje się w postaci 6 lub 10 % roztworów [5]. Polisacharyd ten otrzymuje się w wyniku fermentacji roztworów sacharozy z udziałem bakterii *Leuconostoc mesenteroides*. Powstająca glukoza w obecności enzymów ulega polimeryzacji do dekstranu, który składa się z powtarzalnych fragmentów opisanych wzorem (XII).





Hydroksyetyloskrobia otrzymywana jest w procesie hydrolizy (w środowisku kwaśnym) skrobi bogatej w amylopektyny [4]. Produkty reakcji zobojętnia się, po czym poddaje reakcji z tlenkiem etylenu, otrzymując skrobię podstawioną grupą hydroksyetylową w pozycji 2 [wzór (XIII)]. Hydroksyetyloskrobię o średnim ciężarze cząsteczkowym 40 000 — 450 000 stosuje się w postaci 6 % roztworów.

Modyfikacja żelatyny diizocyjanianem prowadzi do tworzenia się sieciujących grup mocznikowych i powstania poliżelatyny [wzór (XIV)]. Z kolei oksypoliżelatynę otrzymuje się w wyniku działania gliksalu, natomiast żelatynę płynną [fragment cząsteczki przedstawia wzór (XV)] w reakcji z bezwodnikiem kwasu bursztynowego.

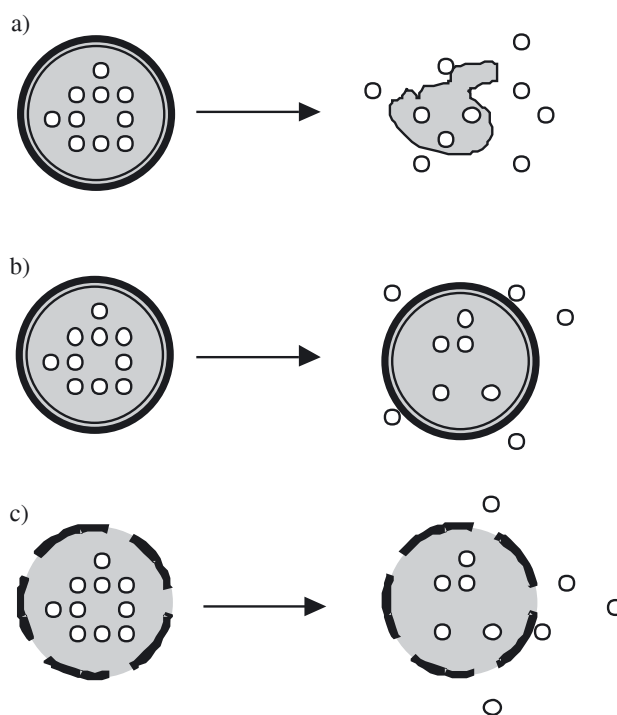
POLIMERY W TECHNOLOGII POSTACI LEKU O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU

Związki wielkocząsteczkowe znalazły zastosowanie w produkcji leków o przedłużonym uwalnianiu. Ich głównym zadaniem jest zapewnienie stałego stężenia terapeutycznej substancji leczniczej w organizmie chorego przez określony czas bez konieczności wielokrotnego przyjmowania leku w ciągu dnia. Taka postać pozwala także na zmniejszenie całkowitej dawki dobowej leku, ograniczając tym samym działania niepożądane. Tego typu leki stosowane są głównie w terapii chorób serca, naczyń wieńcowych, cukrzycy, chorób przewodu pokarmowego i chorób psychicznych.

Efekt spowolnionego wchłaniania na skutek przedłużonego uwalniania substancji leczniczej uzyskuje się

dzięki jej powlekananiu, inkorporowaniu, kompleksowaniu lub wiązaniu na jonitach [5]. Polimery stosowane w technologii wspomnianych leków generalnie można podzielić na niebiodegradowalne i biodegradowalne, które są zdecydowanie bardziej preferowane ze względów toksykologicznych. Wykorzystuje się tu polimery naturalne i ich modyfikowane pochodne (np.: skrobia, celuloza, chitozan) oraz polimery syntetyczne. Spośród tych ostatnich można wymienić: polietylen, polipropylen, poli(chlorek winylu), poli(alkohol winylowy), poli(octan winylu), poli(enoloketon), kwas poliakrylowy, polikarbofile, poliakryloamidy, poliakrylany, poli(glikol etylenowy), poliaminoamidy, poliuretany, polisiloksany, homo- i kopolimery laktydu i glikolidu, poli(ϵ -kaprolakton), poli(orto-estry) [8—27]. Ostatnio prowadzone są bardzo intensywne prace badawcze nad syntezą polimerów biodegradowalnych, zawierających segmenty estrowe i węglanowe [28—31].

Kryształy, peletki lub granulki substancji leczniczej mogą być powlekane naprzemiennie kilkoma warstwami polimeru, tak aby osiągnąć oczekiwaną szybkość uwalniania w wyniku trzech możliwych zjawisk: erozji warstwy polimerowej, dyfuzji przez otoczkę polimerową lub wypłukiwania cząsteczek leku poza otoczkę polimerową, co schematycznie przedstawiono na rys. 1.



Rys. 1. Zjawiska umożliwiające kontrolowane uwalnianie substancji leczniczej: a) erozja warstwy polimerowej, b) dyfuzja przez otoczkę polimerową, c) wypłukiwanie poza otoczkę polimerową (według [8])

Fig. 1. Phenomena making possible the controlled drug release: a) polymeric layer erosion, b) diffusion through polymeric shell, c) rinsing out the drug outside the polymeric shell (according to [8])

Jako substancje powlekające wykorzystuje się najczęściej metylocelulozę, poliwinylpirolidon i poli(alkohol winylowy), które rozpuszczają się w różnych odcinkach przewodności pokarmowego w zależności od pH oraz pod wpływem enzymów. Uwalnianie substancji leczniczej na skutek dyfuzji ma miejsce w przypadku zastosowania jako substancji powlekającej polimerów nierozpuszczalnych w przewodzie pokarmowym (np.: etylocelulozy, nitrocelulozy, octanu celulozy, kopolimerów estrów kwasu akrylowego i metakrylowego). Stosuje się również powlekanie tzw. porofoforami (kopolimery estrów kwasu akrylowego i metakrylowego, skrobia, octofalan celulozy, celuloza mikrokryształiczna). W trakcie przemieszczania się w przewodzie pokarmowym tak powleczonej tabletki, na skutek rozpuszczania lub pęcznienia porofoforów wzrasta przepuszczalność powłoki i w związku z tym możliwość wypłukiwania substancji czynnej.

Metoda inkorporowania, w odróżnieniu od metody powlekania, polega na zawieszeniu substancji leczniczej w nośniku opóźniającym uwalnianie. Wyróżnia się nośniki hydrofilowe (np.: metylocelulozę, karmelozę sodu, hypromelozę, polimery kwasu akrylowego), lipofilowe oraz nośniki nierozpuszczalne w przewodzie pokarmowym [poli(chlorek winylu), polietylen, octan celulozy, etyloceluloza, polistyren, poliamidy, żywice silikonowe, kopolimery octanu winylu z chlorkiem winylidenu i akrylonitrylem, kopolimery estrów kwasu akrylowego i metakrylowego]. W przypadku zastosowania nośnika hydrofilowego, tabletkę po dotarciu do kolejnych odcinków przewodności pokarmowego pęcznienie tworząc hydrożele o dużej lepkości, opóźniając w ten sposób uwalnianie substancji leczniczej. Substancja lecznicza zawieszona w nośniku lipofilowym jest natomiast uwalniana w odpowiednim pH środowiska lub pod wpływem enzymów. Tabletki matrycowe, zawierające nośniki nierozpuszczalne w wodzie, nie rozpadają się w przewodzie pokarmowym. Substancja lecznicza jest stopniowo wypłukiwana z ich wnętrza poprzez kapilary, charakteryzujące się różną wielkością i kształtem.

Metoda kompleksowania polega na utworzeniu trudno rozpuszczalnego kompleksu substancji leczniczej z polimerem (np.: karboksymetylocelulozą, dekstranem, kwasem poligalakturonowym). Substancja lecznicza uwalniana jest w wyniku stopniowego rozkładu kompleksu. Wspomnianą technikę wykorzystuje się również w produkcji preparatów stosowanych jako antyseptyki skóry i błon śluzowych (tzw. jodoforach). Są to głównie kompleksowe połączenia jodu z rozpuszczalnymi w wodzie polimerami, pełniącymi rolę nośników. Jodofory wykazują wysoką aktywność wobec bakterii, wirusów, grzybów i pierwotniaków. Przykładem tego typu

związków jest kompleks jodu z poli(1-winylo-2-pirolidynojodem), wzór (XVI) [5].

Metoda wiązania substancji leczniczej na jonitach znajduje zastosowanie w przypadku substancji leczniczych o charakterze kwasowym lub zasadowym. Lek jest uwalniany w przewodzie pokarmowym na zasadzie wymiany jonowej.

POLIMERY DO PRODUKCJI KAPSULEK, MIKROKAPSULEK, NANOKAPSULEK I MIKROSFER

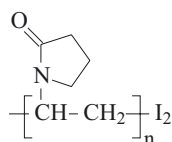
Polimery stosuje się do wytwarzania kapsulek, będących stałą postacią leku, przeznaczoną do podawania doustnego, doodbytniczego lub dopochwowego oraz formą opakowania substancji leczniczej, przeznaczonej do rozpylania lub aplikacji na skórę [1, 5]. Również mikrokapsułki, nanokapsułki i mikrosfery otrzymuje się z polimerów. Najbardziej rozpowszechnione są kapsułki skrobiowe i żelatynowe.

Kapsułki żelatynowe dojelitowe otrzymuje się poprzez wprowadzenie do roztworu żelatyny związków nierozpuszczalnych w środowisku kwaśnym (np.: octanoftalanu celulozy, kopolimerów estrów kwasu akrylowego i metakrylowego). W celu ochrony przed wilgocią kapsułki powleka się metylocelulozą, etylocelulozą lub glikolem polioksyetylenowym.

Mikrokapsułki mają wielkość od 5 do 1000 μm i zbudowane są z rdzenia i otoczki. Otoczki mogą stanowić następujące związki wielkocząsteczkowe: żelatyna, octanoftalan celulozy, etyloceluloza, karboksymetyloceluloza, nitroceluloza, octan celulozy, alkohol poliwinylowy, poliamidy, glikol polioksyetylenowy, polipropylen, poliwinylpirolidon lub lipidy zdolne do polimeryzacji, zawierające grupy estrowe. Stosowane są również otoczki z mieszanin polimerów [32–34]. Szybkość dyfuzji substancji leczniczej przez otoczkę oraz miejsce w przewodzie pokarmowym, w którym następuje uwalnianie, zależy od rodzaju użytego polimeru. Mikrokapsułki można otrzymywać wieloma sposobami, tj. metodą koncentracji, polimeryzacji międzyfazowej, topliwej dyspersji, powlekania z zastosowaniem obrotowego bębna lub powlekania w warstwie fluidalnej. Mikrokapsułkuje się m.in. witaminy A, D, B i C, kwas acetylosalicylowy, antybiotyki oraz enzymy.

W ostatnich latach prowadzone są intensywne badania nad metodami otrzymywania nanokapsulek (kulistych kapsulek o rozmiarach od 20 do 500 nm), które mogłyby być stosowane np. drogą dożylną, bez zagrożenia spowodowania zatoru [32]. Nanokapsułkowanie polega na utworzeniu miceli substancji leczniczych w fazie wodno-olejowej, a następnie na dodaniu monomeru osadzającego się na ich powierzchniach. Cząsteczki monomeru poddaje się polimeryzacji, a po usunięciu środków powierzchniowo czynnych i fazy organicznej, otrzymuje się ostatecznie dyspersję nanokapsulek w wodzie.

Bardzo ciekawą postacią leków o przedłużonym uwalnianiu się są mikrosfery — monolityczne, porowate



(XVI)

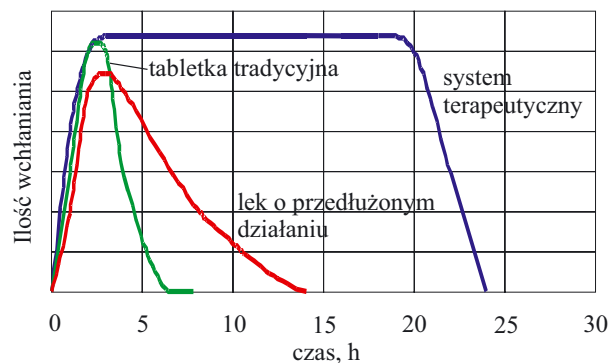
mikrokuleczki o rozmiarach od 1 do 500 μm . Zbudowane są one z różnego rodzaju polimerów, w których substancja lecznicza jest rozpuszczona lub zawieszona. W odróżnieniu od mikrokapsulek (substancja lecznicza w postaci płynnej lub stałej otoczona jest błoną polimerową), w mikrosferach substancja lecznicza jest rozpuszczona lub zawieszona w matrycy polimerowej. Mikrosfery stosowane są najczęściej jako postaci leku do podawania pozajelitowego. Z tego względu użyty polimer powinien być biodegradowalny chemicznie (głównie hydroliza) lub fizycznie (erozja). Jako matryce polimerowe stosuje się najczęściej kwas polimlekowy oraz kopolimery kwasu mlekowego i glikolowego, żelatynę, chitozan, albuminy, kolagen. Przedłużone uwalnianie substancji leczniczych z mikrosfer wykorzystuje się głównie w leczeniu nowotworów i choroby Parkinsona.

POLIMERY W TECHNOLOGII SYSTEMÓW TERAPEUTYCZNYCH

Z medycznego punktu widzenia duże znaczenie mają polimery stosowane w tzw. systemach terapeutycznych. Są to postaci leków dozujących lub uwalniających substancję leczniczą z zaprogramowaną szybkością, przez określony czas [5, 35]. Zadaniem systemu terapeutycznego jest zapewnienie stałego stężenia substancji leczniczej w organizmie (rys. 2).

Systemy terapeutyczne, charakteryzujące się większą skutecznością niż klasyczne postaci leków oraz postaci leków o przedłużonym działaniu, znajdują coraz częstsze zastosowanie w medycynie. Element kontrolujący dozowanie leku stanowi materiał matrycy, przepuszczalna błona lub kapilara. Ze względu na sposób podania i miejsce wchłaniania substancji leczniczej wyróżniamy systemy terapeutyczne doustne, transdermalne, do oczu, domaciczne, implantacyjne i infuzyjne. W tabeli 1 zestawiono przykłady stosowanych systemów terapeutycznych.

W doustnych systemach terapeutycznych dozowanie leku polega na wypychaniu roztworu substancji leczni-



Rys. 2. Uwalnianie substancji leczniczej w trakcie stosowania tabletek tradycyjnych, leków o przedłużonym działaniu i systemów terapeutycznych (według [5])

Fig. 2. Drug release from the conventional tablets, prolonged release tablets and polymeric therapeutic systems (according to [5])

czej przez otwór tabletki powlekanej w wyniku wytworzenia wysokiego ciśnienia osmotycznego.

Transdermalne systemy terapeutyczne w zależności od budowy elementu dozującego substancje lecznicze można podzielić na membranowe, matrycowe i mikroziornikowe [35–37]. Systemy te stosowane są w leczeniu m.in. dusznicy bolesnej, bólów i stanów zapalnych, choroby lokomocyjnej, choroby nadciśnieniowej oraz w terapii hormonalnej i przeciwnikotynowej [38–47]. Nowością są także tzw. mikroelektroniczne transdermalne systemy terapeutyczne. W tym przypadku substancja lecznicza jest uwalniana z polimerowego nośnika leku pod wpływem pulsacyjnego pola elektrycznego [48, 49]. Obecnie trwają również prace nad ultradźwiękowymi transdermalnymi systemami terapeutycznymi [50, 51].

W systemach terapeutycznych do oczu substancja lecznicza uwalniana jest do płynu łzowego przez membranę. Waginalne systemy terapeutyczne stosowane są często w antykoncepcji. Implantacyjne systemy terapeutyczne umieszcza się pod skórą po nacięciu chirurgicz-

T a b e l a 1. Przykłady systemów terapeutycznych

T a b l e 1. Examples of therapeutic systems

Rodzaj systemu	Polimer	Przykład substancji leczniczej
Transdermalny system terapeutyczny	membrany: kopolimer octanu winylu i etylenu, polimetakrylany; matryce: silikon, poliakrylany, poliizobutylen, poliuretan; mikroziorniki: poli(glikol etylenu)	estradiol, nitrogliceryna, klonidyna, testosteron, octan noretisteronu, diazotan izosorbidu, nikotyna, hioscyna
Doustny system terapeutyczny	poli(alkohol winylowy), poli(octan winylu), polikarbofile, poliakryloamidy, poliakrylany, poli(glikol etylenowy), poliaminoamidy, polisiloksany, homo- i kopolimery laktydu i glikolidu, poli(ϵ -kapolakton), poli(orto-estry)	acetazolamid, nifedypina, glipizyd, chlorek potasu, siarczan(VI) litu, siarczan(VI) żelaza(II), metoprolol, okseprenilol
Oczny system terapeutyczny	membrany: kopolimer octanu winylu i etylenu	polikarpina
Domaciczny system terapeutyczny	Matryce: silikon	progesteron
Implantacyjny system terapeutyczny	Silikony, kopolimery kwasu mlekowego i glikolowego	estradiol, goserelina

nym. Uwalnianie leku odbywa się na drodze powolnej dyfuzji z polimerowego materiału systemu do tkanek. Wszczepienne infuzyjne systemy terapeutyczne umieszcza się najczęściej na przedramieniu lub okolicy klatki piersiowej. Substancje lecznicze uwalniane są pod wpływem rosnącego ciśnienia osmotycznego przez elastyczną błonę nieprzepuszczalną.

Do chwili obecnej opracowano bardzo wiele polimerowych systemów terapeutycznych stosowanych m.in. w chemioterapii [52, 53], w technologii środków immunosupresyjnych [54], przeciwzapalnych [55–57], antybiotyków [58], antagonistów opioidów [59], sterydów [60], hormonów [61], środków znieczulających [62] i szczepionek [63]. Trwają również intensywne prace nad systemami stosowanymi w terapii genowej.

CYKLODEKSTRYNY DO ZASTOSOWAŃ FARMACEUTYCZNYCH

W ostatnich dwudziestu latach obserwuje się znaczny wzrost zainteresowania cyklodekstrynami (CD), związkami cyklicznymi zbudowanymi z cząsteczek glukozy połączonych w pozycji 1,4 mostkami eterowymi [64]. Ze względu na rozmiary luki wewnętrznej najczęściej badane są β - i γ -CD, mające w swojej strukturze odpowiednio 7 lub 8 cząsteczek glukozy. Cyklodekstryny charakteryzują się niezwykłymi zdolnościami kompleksującymi w stosunku do szeregu substancji chemicznych o działaniu leczniczym [65–69]. Właściwości te związane są z obecnością wewnętrznej hydrofobowej luki i hydrofilowej części zewnętrznej.

Większość leków nierozpuszczalnych w wodzie podawana jest doustnie, co znacznie utrudnia ich wchłanianie z przewodu pokarmowego. Wykorzystanie cyklodekstryn, a w szczególności ich polimerów, jako nośników hydrofobowych substancji leczniczych do błon lipidowych pomaga rozwiązać ten problem. Zwiększenie rozpuszczalności w środowisku wodnym hydrofobowych substancji leczniczych zwiększa ich biodostępność oraz chroni substancję leczniczą przed działaniem soków żołądkowych w przypadku, gdy miejscem wchłaniania jest dolny odcinek przewodu pokarmowego.

Opracowano już metody otrzymywania CD o charakterze hydrofobowym w postaci proszków, żeli, błon lub żywic [64, 69]. Najczęściej stosuje się pochodną O-alkilową otrzymywaną w reakcji pomiędzy α -, β - i γ -CD a epichlorohydryną. W badaniach na myszach wykazano brak toksyczności takich polimerów. Ze względu na dużą masę cząsteczkową nie wchłaniają się one z przewodu pokarmowego i są wydalane z kałem [64].

Miejsce wchłaniania substancji leczniczej jest ważnym kryterium w wyborze odpowiedniego nośnika. W chemioterapii nowotworów niezbędne jest selektywne podanie leku do układu limfatycznego z ominięciem wątroby. W tym celu Kaji i jego współpracownicy [70] wykorzystali jako nośnik dobrze rozpuszczalną w wodzie wielkocząsteczkową CD w połączeniu z micelar-

nym związkiem powierzchniowo czynnym oraz fluorouracyłem — prekursorem 5-fluorouracylu. Mechanizm wchłaniania substancji leczniczej ze światła jelita grubego do układu limfatycznego nie jest do końca poznany, jednak uważa się, że odpowiedzialnym za wchłanianie jest związek powierzchniowo czynny [64, 70].

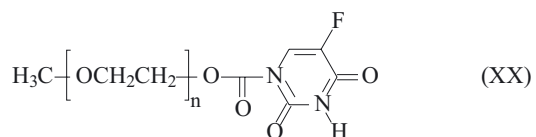
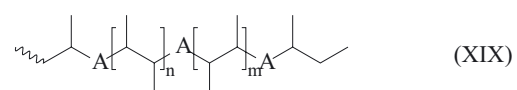
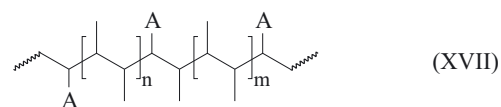
Polimery dodaje się także w celu modyfikowania właściwości leków. Dodatek polimeru o dużej lepkości, np. hydroksypropylocelulozy, do roztworu kompleksu CD-diazepam modyfikuje uwalnianie diazepam wydlużając czas, przez który stężenie leku utrzymywane jest na wysokim poziomie. Wykorzystanie polimerów o dużej lepkości i cyklodekstryn pozwala również na zmniejszenie dawki leczniczej [64, 66, 69].

Biodegradowalne polimery CD-nanocząsteczki wykorzystano m.in. do kompleksowania związków leczniczych. Duchene i wsp. [66] otrzymali polimer poli(izobutylocyjanoakrylatu) z β -cyklodekstrynami. Zdolności kompleksujące tego polimeru w stosunku do prednizolonu wzrosły 130-krotnie w porównaniu z samą β -CD. Podobny wpływ obserwowano także w przypadku innych steroidów [66].

PROLEKI WIELKOCZĄSTECZKOWE

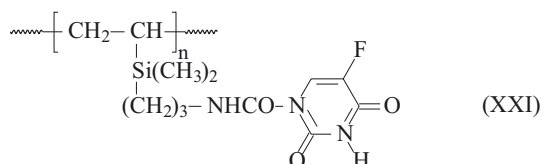
W klasycznej farmacji stosowanej funkcjonuje pojęcie proleku, tj. zmodyfikowanej substancji leczniczej, która ulega w organizmie metabolizmowi do aktywnego prekursora [5]. W ostatnich latach pojawiło się pojęcie proleku wielkocząsteczkowego (ang. *macromolecular prodrugs, polymeric prodrugs*), które oznacza makrocząsteczkę zawierającą w swojej strukturze wbudowane cząsteczki substancji leczniczej. Uwolniona w wyniku hydrolizy polimeru substancja lecznicza staje się farmakologicznie aktywna [17]. Cząsteczki leków mogą być związane z łańcuchem polimeru jako podstawniki, grupy końcowe lub mogą być też wbudowane w łańcuch polimeru, jak to pokazują wzory odpowiednio (XVII), (XVIII) i (XIX).

Przykładem proleku wielkocząsteczkowego, którego łańcuchy zakończone są fragmentem substancji leczni-



czej, jest glikol polioksyetylenowy (uretan z 5-fluoroacylem) [wzór (XX)] [18, 19]. Fluorouracyl jest lekiem stosowanym miejscowo lub doustnie w terapii nowotworów przewodu pokarmowego, pęcherza moczowego i gruczołu prostaty.

Znany jest również prolek 5-fluorouracylu, w którym cząsteczki substancji aktywnej przyłączane są jako pod-



stawniki łańcuchów polimerów winylowych [wzór (XXI)] [20, 21]. Farmakokinetyka wspomnianych proleków jest determinowana budową polimeru (szybkość

hydrolizy w danym środowisku, podatność na rozkład pod wpływem enzymów) i jego średnim ciężarem cząsteczkowym (zdolność do akumulacji we krwi, limfie, śledzionie, wątrobie i innych organach). Polimery stosowane w syntezie proleków oraz produkty ich metabolicznego rozkładu nie mogą być toksyczne i nie mogą być kumulowane w organizmie. Poza tym, makrocząsteczka w wyniku procesów metabolicznych powinna uwalniać substancję leczniczą. Szeroką listę dotychczas opracowanych wielkocząsteczkowych proleków przedstawiono w monografii [17].

WIELKOCZĄSTECZKOWE ŚRODKI POMOCNICZE STOSOWANE W PRODUKCJI LEKÓW

W technologii różnych postaci leków (tabletek, kapsulek, systemów terapeutycznych, maści, czopków) wy-

T a b e l a 2. Przykłady wielkocząsteczkowych środków pomocniczych stosowanych w technologii postaci leku
T a b l e 2. Examples of macromolecular auxiliary materials used in drug form technology

Rodzaj środka pomocniczego	Polimer
Związki wielkocząsteczkowe tworzące rozpuszczalne w wodzie kompleksy z substancjami leczniczymi	pochodne celulozy, poliwinylpirolidon, polioksyetylenoglikole
Nośniki hydrofilowe	poliwinylpirolidon, polioksyetylenoglikole
Solubilizatory hydrotropowe	poliwinylpirolidon
Środki dyspersyjne i zwiększające lepkość	skrobia, hydroksyetyloceluloza, hypromeloza, metyloceluloza, żelatyna, kwas poliakrylowy, alkohol poliwinylowy, poliwinylpirolidon, karmeloza sodowa
Emulgatory niejonowe	kopolimer polietylenoglikolu i polipropylenoglikolu
Emulgatory koloidalne	pochodne celulozy, poliwinylpirolidon, żelatyna, kwas poliakrylowy
Środki wiążące	polimery kwasu akrylowego, celuloza i jej pochodne, alkohol poliwinylowy, poliwinylpirolidon
Substancje rozsadzające	metyloceluloza, karboksymetoloceluloza, sieciowany poliwinylpirolidon
Substancje utrzymujące wilgoć	skrobia
Substancje opóźniające rozpad	karmeloza sodu, karboksymetylodekstran
Substancje wypełniające	celuloza mikrokrystaliczna
Błonotwórcze substancje powlekające	alkohol poliwinylowy, metyloceluloza, hydropromeloza, karmeloza sodu, glikol polioksyetylenowy, poliwinylpirolidon, octanoftalan celulozy, bursztynian acetylocelulozy, ftalan metylocelulozy, poli(ftalan acetylowinyłu, etyloceluloza, octan celulozy, poli(chlorek winylu), poliamidy, żywice silikonowe
Produkty do sporządzania maści hydrofobowych	polialkilosiloksany
Produkty do sporządzania maści hydrofilowych	polioksyetylenoglikol
Produkty do sporządzania żeli	kwas poliakrylowy, alkohol poliwinylowy, metyloceluloza, karmeloza sodowa, hydroksyetyloceluloza, hypromeloza
Produkty do sporządzania czopków	polioksyetylenoglikol, kopolimery tlenku etylenu i tlenku propylenu
Substancje nawilżające stosowane w kremach kosmetycznych	chitozan, chityna, hydrolizaty protein, polioksyetylenoglikol, silikon
Substancje czyszczące i polerujące (składniki past do zębów)	poli(metakrylan metylu), poli(chlorek winylu)
Powłoki ochraniające tabletki i drażetki przed wilgocią	kopolimer octanu winylu i <i>N,N</i> -dietylowinyloaminy, kopolimer ftalanu winylu i octanu winylu
Środki stabilizujące emulsje i zawiesiny	polimery kwasu akrylowego, celuloza i jej pochodne
Substancje zmniejszające sedimentację	celuloza i jej pochodne

korzysta się szereg wielkocząsteczkowych substancji pomocniczych, które w zależności od właściwości fizykochemicznych spełniają różną rolę. Przykłady takich zastosowań obejmujące zarówno polimery naturalne i ich modyfikowane pochodne, jak i polimery syntetyczne zestawiono w tabeli 2.

PODSUMOWANIE

Jak wykazano w niniejszej pracy postęp we współczesnej farmacji nie jest możliwy bez powszechnego wykorzystania naturalnych i syntetycznych związków wielkocząsteczkowych. W najbliższych latach należy spodziewać się intensyfikacji prac nad nowymi postaciami leków, np.: liposomów do podawania dożylnego, innych preparatów z cyklodekstrynami, nowych systemów terapeutycznych oraz proleków wielkocząsteczkowych. Opracowanie nowych preparatów leczniczych będzie wymagało również wzmożonych badań w obszarze chemii i technologii polimerów biomedycznych.

Składamy serdeczne podziękowania Panu Prof. dr hab. inż. Zbigniewowi Florjańczykowi za cenne uwagi i merytoryczną dyskusję podczas opracowania niniejszego artykułu.

LITERATURA

[1] Florjańczyk Z., Penczek S.: „Chemia polimerów”, Wydawnictwo Politechniki Warszawskiej, Warszawa 1998, tom III, wyd. I. [2] Papamatheakis J. D., Schultz R. M., Chirigos M. A., Massicot J. G.: *Cancer Treat Rep.* 1978, **62**, 1845. [3] Tonnesen H. H., Karlsen J.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2002, **28**, 621. [4] Zejca A., Gorczyca M.: „Chemia leków”, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002, wyd. II zmienione. [5] Janicki S., Fiebig A., Sznirowska M.: „Farmacja stosowana”, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002, wyd. IV popr. i uzupełnione. [6] Graham P. L.: „Chemia medyczna”, WNT, Warszawa 2003. [7] Markiewicz Z., Kwiatkowski Z. A.: „Bakterie, antybiotyki, lekooporność”, PWN, Warszawa 2001. [8] Uhrich K. E., Cannizzaro S. M., Langer R. S.: *Chem. Rev.* 1999, **99**, 3181. [9] Ertan G., Karasulu E., Demirtas D., Arici M., Guneri T.: *J. Pharm. Pharmacol.* 1997, **49**, 229. [10] Cardamone K., Lofthouse S. A., Lucas J. C., Lee R. P., O'Donoghue M., Brandon M. R.: *J. Control. Rel.* 1997, **47**, 205. [11] Sintzel M. B., Bernatchez S. F., Tabatabay C., Gurny R.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1996, **42**, 358. [12] Ulbrich K., Strohal J., Subr V., Plocova D., Duncan R., Rihova B.: *Macromol. Symp.* 1996, **103**, 177. [13] Matthews S. E., Pouton C. W., Threadgill M. D.: *Advan. Drug Delivery Rev.* 1996, **18**, 219. [14] Huang S. J., Ho L.-H., Hong E., Kitchen O.: *Biomaterials* 1994, **15**, 12 437. [15] Lan P. N., Corneillie S., Schacht E., Davies M., Shard A.: *Biomaterials* 1996, **93**, 2273. [16] Schlerholz J. H.: *Biomaterials* 1997, **18**, 635. [17] Ouchi T., Ohya Y.: *Prog. Polym. Sci.* 1995, **20**, 211. [18] Ouchi T., Yuyama H., Vogl O.: *J. Macro-*

mol. Sci., Part A: Pure Appl. Chem. 1987, **24**, 1011. [19] Ouchi T., Hagihara Y., Takahashi K., Takano Y., Igarashi I.: *Drug Design Disc.* 1992, **9**, 93. [20] Ouchi T., Hagita K., Kawashima M., Inoi T., Tashiro T.: *J. Control. Rel.* 1988, **8**, 141.

[21] Ouchi T., Hagita K., Kawashima M., Inoi T., Tashiro T.: *J. Bioact. Comp. Polym.* 1988, **3**, 53. [22] Merkli A., Tabaabay C., Gurny R., Heller J.: *Prog. Polym. Sci.* 1998, **23**, 563. [23] Słomkowski S., Sosnowski S., Gadzinowski M.: *Polimery* 2002, **47**, 485. [24] Słomkowski S., Sosnowski S., Gadzinowski M., Pichot C., Elaissari A.: *Macromol. Symp.* 2000, **150**, 259. [25] Słomkowski S., Sosnowski S., Gadzinowski M.: *Polym. Degrad. Stab.* 1998, **59**, 153. [26] Łukaszczyk J., Cebulska A.: *Macromol. Symp.* 2001, **164**, 71. [27] Łukaszczyk J., Jaszczka K.: *Macromol. Chem. Phys.* 2002, **203**, 301. [28] Plichta A., Florjańczyk Z., Rokicki G.: *Polimery* 2005, **50**, 537. [29] Florjańczyk Z., Plichta A., Sobczak M.: *Polymer* 2006, **47**, 1081. [30] Kuran W., Florjańczyk Z., Listoś T., Sobczak M., Dębek C.: *Polimery* 2001, **46**, 602.

[31] Pawłowski P., Rokicki G.: *Polymer* 2004, **45**, 3125. [32] Słomkowski S.: *Polimery* 2006, **51**, 87. [33] Słomkowski S., Gadzinowski M., Sosnowski S., Radomska-Galant I.: *Polimery* 2005, **50**, 546. [34] Słomkowski S., Gadzinowski M., Sosnowski S., De Vita C., Pucci A., Ciardelli F., Jakubowski W., Matyjaszewski K.: *Macromol. Symp.* 2005, **226**, 239. [35] Müller R. H., Hildebrand G. E.: „Technologia nowoczesnych postaci leków”, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1998, wyd. I. [36] Knoch A., Merkle H. P.: *Acta Pharm. Technol.* 1985, **31**, 197. [37] Łukaszczyk J., Urbaś P.: *J. Microencaps.* 1998, **15**, 609. [38] Hadgraft J.: *Int. J. Pharm.* 1996, **135**, 1. [39] Man M., Chang C., Lee P. H., Broman T., Cleary G. W.: *J. Control. Rel.* 1996, **27**, 59. [40] Monkhouse D. C., Hug A. S.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1998, **14**, 183.

[41] Fagerström K. O., Säwe U., Tonnesen P.: *J. Drug Dev.* 1993, **5**, 191. [42] Ho H., Chien Y.W.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1993, **19**, 295. [43] Lin S. S., Chien Y. W., Huang W. C., Li C. H., Chueh C. L., Chen R. R. L., Hsu T. M., Jiang T. S., Wu J. L., Valia K. H.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1993, **19**, 2765. [44] De Mey C., Enterling D., Ederhoft M., Wesche H., Osterwald H.: *Drug Res.* 1989, **39**, 1505. [45] De Mey C., Meineke I., Enerling D., Rehbock C., Osterwald H.: *Drug Res.* 1989, **39**, 1508. [46] Liedtke R. K., Chien L. S., Mangold B., Haase W.: *Drug Res.* 1989, **39**, 1501. [47] Sanders S. W.: *J. Control. Rel.* 1996, **39**, 389. [48] Prausnitz M. R., Pliquett U., Langer R., Weaver J. C.: *Pharmaceut Res.* 1994, **11**, 1834. [49] Prausnitz M. R.: *Advan. Drug Delivery Rev.* 1996, **18**, 395. [50] Simonin J. P.: *J. Control. Rel.* 1995, **33**, 125.

[51] Santus G. C., Baker R. W.: *J. Control. Rel.* 1993, **25**, 1. [52] Walter K. A., Tamaro R., Olivi A., Burger P. C., Brem H.: *Neurosurgery* 1995, **37**, 1129. [53] Dang W., Colvin O. M., Brem H., Saltzman W. M.: *Cancer Res.* 1994, **54**, 1729. [54] Katayama N., Tanaka R., Ohno Y., Ueda C., Houjou T., Takada K.: *Int. J. Pharm.* 1995, **115**, 87. [55]

- Wagenaar B. W., Muller B. W.: *Biomaterials* 1994, **15**, 49. [56] Conforti A., Bertani S., Lussignoli S., Grigolini L., Terze M., Lora S., Caliceti P., Marsylio F., Veronese F. M.: *J. Pharm. Pharmacol.* 1996, **48**, 468. [57] Katala W., Kinget R., Van den Mooter G., Samyn C.: *J. Pharm. Pharmacol.* 1996, **139**, 187. [58] Schierholz J. M., Rump A., Pulverer G.: *Drug Res.* 1997, **47**, 70. [59] Falk R., Randolph T. W., Meyer J. D., Kelly R. M., Manning M. C.: *J. Control. Rel.* 1997, **44**, 77. [60] Ye W. P., Chien Y. W.: *J. Control. Rel.* 1996, **41**, 259. [61] Johnson O. L., Cleland J. L., Lee H. J., Charnis M., Duenas E., Jaworowicz W., Shepard D., Shahzamani A., Jones A. J., Putney S. D.: *Nat. Med.* 1996, **2**, 795. [62] Maniar M., Domb A., Haffer A., Shah J.: *J. Control. Rel.* 1994, **31**, 55. [64] Uekama K., Otagiri M.: „Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems”, CRC Press, Boca Raton 1987. [65] Uekama K., Narisawa S., Irie T., Otagiri M.: *J. Incl. Phenom.* 1984, **1**, 309. [66] Duchene D., Wouessidjewe D., Ponchel G.: *J. Control. Rel.* 1996, **62**, 263. [67] Van Doorne H.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1993, **39**, 133. [68] Loftsson T., Brewster M. E.: *J. Pharm. Sci.* 1996, **85**, 1017. [69] Fromming K.-H., Szejtli J.: „Cyclodextrins in Pharmacy”, Kluwer Academic Press, Boston 1994. [70] Kaji Y., Uekama K., Yoshikawa H., Takada K., Muranishi S.: *Int. J. Pharm.* 1985, **24**, 79.

Otrzymano 4 V 2006 r.