

Svojstva i primjena polimera u oblikovanju lijekova

Andela Pustak

Institut „Ruđer Bošković“, 10 000 Zagreb, Bijenička cesta 54
Laboratorij za radijacijsku kemiju i dozimetriju
Zavod za kemiju materijala
tel: 01/45 71 255, e-mail: apustak@irb.hr

Pregledni rad
UDK 678.83:615.012
Prispjelo: lipanj 2010.

Polimeri su već neko vrijeme dio farmacijskoga oblikovanja lijekova, bilo da se koriste kao pomoćna sredstva ili kao ambalaža za lijekove. Polimeri imaju jedinstvena fizikalno-kemijska svojstva kao što su molekulska masa, viskoznost, geliranje ili topljivost, koja uvelike utječu na njihovu primjenu u farmaciji i medicini. Sve je veća primjena polimera u naprednim terapijskim sustavima kao što su matrični i spremišni sustavi, osmotske pumpe, degradacijski sustavi te sustavi osjetljivi na okolinu. Poznavanje odnosa struktura-svojstvo polimernih tvari te njihova karakterizacija jedan je od preduvjeta za dizajniranje lijekova pomoću polimernih tvari.

Ključne riječi: Polimeri; Farmacija; Oblikovanje lijekova

1. Uvod u građu polimera

Polimerima se nazivaju kemijske tvari koje se sastoje od više manjih jedinica – mera, koje su međusobno povezane kovalentnim vezama, a nastaju reakcijama polimerizacije ili polikondenzacije. Polimeri se mogu podijeliti na nekoliko načina (1), a za farmaciju je najvažnija podjela prema podrijetlu na prirodne polimere, organske sintetske polimere, anorganske sintetske polimere i poluorganske sintetske polimere.

Prema prihvaćenom modelu koji opisuje građu polimera, polimeri se sastoje od dugih savitljivih makromolekula koje stalno mijenjaju oblik. Na razini makromolekula polimeri se mogu različito oblikovati te biti linearni, granati, umreženi, mrežasti (slika 1.) i tako postizati različita svojstva (2). Svojstva polimera ovise o strukturi glavnoga lanca, ali i o bočnim ograncima, odnosno o vrsti polimera koji čine bočne granke. Polimeri sastavljeni od samo jedne vrste monomera nazivaju se homopolimeri, dok su kopolimeri sastavljeni od više vrsta monomera. Monomeri su povezani kovalentnim vezama, dok između lanaca polimera mogu postojati van der Waalove sile, vodikove veze, hidrofobne ili hidrofilne interakcije. Kopolimeri su pretežno amorfnе tvari jer su im segmenti nepravilno poredani u polimernoj molekuli te nemaju uređenu nadmolekulnu strukturu (1).

Prostorni raspored atoma u makromolekuli opisuje se konformacijom i konfiguracijom. Konfiguracija makromolekule opisuje prostorni raspored skupine atoma oko ugljikovoga atoma (3,4), a konformacija opisuje oblik cijele makromolekule. S obzirom na konfiguraciju, a prema rasporedu supstituenata u glavnom lancu, polimeri mogu

biti izotaktni u kojima se supstituenti na ugljikovom atomu nalaze u istom steričkom položaju, sindiotaktni u kojima se supstituenti nalaze u suprotnom steričkom položaju i ataktni koji imaju nepravilno raspoređene supstituente.

Konformacija opisuje prostorni raspored cijele makromolekule u prostoru te s obzirom na polimere konformacije mogu biti savitljive i krute (1). Savitljive ili statističke konformacije su opisane modelom statističkoga klupka (5) koji opisuje statistički najvjerojatniji oblik neke makromolekule s obzirom na međumolekulske utjecaje segmenata makromolekule (slika 2.). Krute ili nesavitljive konformacije makromolekule obično nastaju rotacijom s određenim kutem oko jednostruke veze. Najmanje steričke smetnje te najstabilniji prostorni raspored kod većine polimera postiže se zauzimanjem spiralne konformacije. Krute polimerne konformacije mogu nastati i prisustvom vodikovih veza (6) kao što je prikazano na (slici 3.).

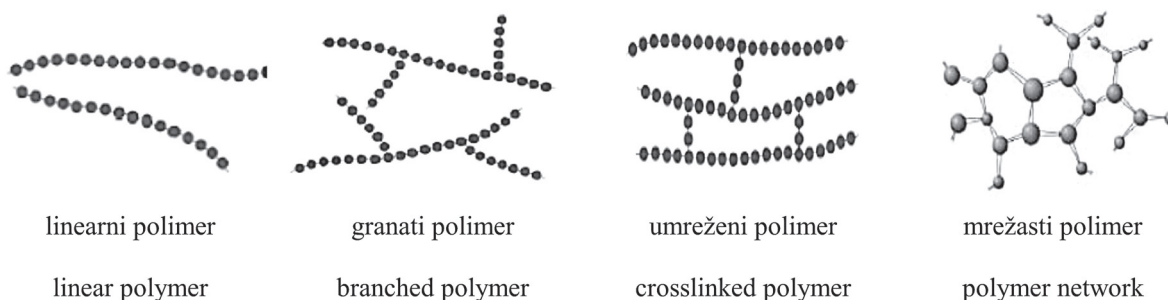
2. Fizikalno-kemijska svojstva polimera

2.1. Molekulska masa polimera

Polimeri su kemijske tvari velikih molekulskih masa (više od 25.000) i sastoje se od smjese molekula, koje imaju statistički raspoređen različiti broj segmenata, duljina i masa pa ih nazivamo polidisperznim. Određivanje molekulskih masa polimera od velike je praktične važnosti jer većina fizičkih, kemijskih i primjenskih svojstava ovisi o njihovim vrijednostima.

Molekulska masa polimera izražava se na nekoliko načina (1). M_n brojčani prosjek relativnih molekulskih masa aritmetička je sredina svih prisutnih molekula u nekom polimeru:

SLIKA 1.
 Prikaz različitih polimernih molekula konstruirano prema (2)
 FIGURE 1
 Schematic illustration of different polymer molecules according to (2)



SLIKA 2.
 Shematski prikaz statističkoga klupka prema (5)
 FIGURE 2
 Schematic illustration of statistical coil according to (5)



$$M_n = \frac{\sum n_i M_i}{\sum n_i} \quad (1)$$

M_n je direktno ovisan o broju prisutnih polimernih molekula u razrijeđenim otopinama, a metode za određivanje M_n jesu povišenje vrelišta i ledišta te određivanje osmotskoga tlaka pri difuziji kroz polupropusnu membranu.

Maseni prosjek relativnih molekulskih masa M_w doprinos je u masi svakog pojedinog segmenta u polimeru:

$$\overline{M_w} = \frac{\sum n_i M_i^2}{\sum n_i M_i} \quad (2)$$

M_w se određuje mjerenjem intenziteta rasipanja svjetlosti na polimernim molekulama u otopini (*light scattering*) te mjerenjem brzine sedimentacije polimernih molekula centrifugiranjem u otopinama.

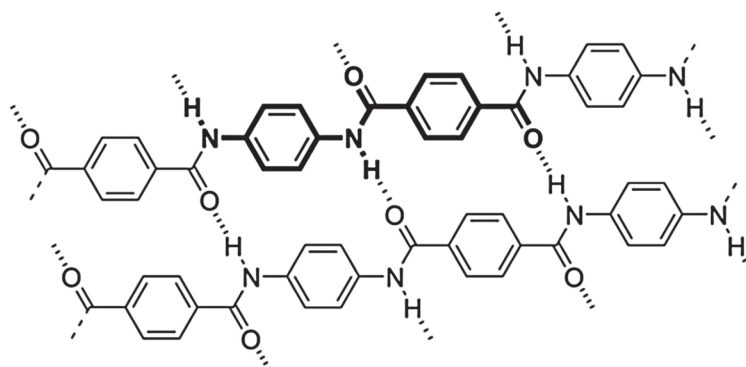
Viskozni prosjek relativnih molekulskih masa M_v (K -vrijednost) pokazuje kako je molekulska masa povezana s viskoznošću polimerne otopine preko graničnoga broja viskoznosti $[\eta]$, te konstanti K i a

$$\overline{M_v} = \left(\frac{[\eta]}{K} \right)^{1/a} \quad (3)$$

Viskozni prosjek relativnih molekulskih masa određuje se viskozimetrijskim mjerenjima u polimernim otopinama. Obično se mjeri M_v u ovisnosti o $[\eta]$ za veliki raspon molekulskih masa, otapala i temperatura iz koje se odrede konstante K i a . Vrijednosti ovih konstanti nalaze se u priručnicima.

Osim navedenih metoda molekulska masa polimera može se odrediti i metodama masene spektroskopije te nekim kromatografskim metodama (gel kromatografija, *size exclusion chromatography* SEC).

SLIKA 3.
Struktura Kevlara - krutoga aramidnog polimera prema (6)
FIGURE 3
Structure of Kevlar – rigid aramide polymer according to (6)



Molekulska masa polimernih spojeva koji se koriste općenito u farmaciji, najčešće prilikom oblikovanja ljekovitih pripravaka (7) utječe na niz bitnih faktora kao što su stabilizacija lijeka, te brzina i kinetika otpuštanja aktivne supstance.

2.2. Viskoznost polimera

Viskoznost polimera može se definirati kao otpor prema tečenju polimernih otopina, a iskazuje se i preko graničnoga viskoznog broja, gdje su K i a konstante za odgovarajući polimer, otapalo i temperaturu (1):

$$[\eta] = K \overline{M}_v^a \quad (4)$$

Vrijednosti konstanta određuju se eksperimentalno tako da se većem broju polimernih homogenih frakcija odrede molekulske mase metodom rasipanja svjetla ili centrifugiranjem pri čemu se konstanta K izračuna iz odsjeka na ordinati, a konstanta a iz nagiba pravca. Sve ove jednačbe vrijede ako je oblik makromolekulskih čestica sferičan, dok se viskoznost otopine mijenja s oblikom otopljenih čestica.

Povećanje viskoznosti otopine proporcionalno je i molekularnoj masi otopljenog polimera. U dobrom otapalu makromolekule poprimaju mnogo veći volumen od sume njenih segmenata. U lošem otapalu klupko se smanjuje. Otopine u kojem ne dolazi do međusobnoga djelovanja segmenata približavaju se ponašanju idealnih otopina.

Viskoznost farmaceutičkih polimera bitna je karakteristika u procesu oblikovanja lijekova jer se kontrolom viskoznosti utječe na (8):

- svojstva povezivanja komponenata te održavanje viskoznosti u emulzijama, disperzijama i drugim farmaceutičkim pripravcima;
- stabilnost i gustoću pripravaka kao stabilizatora ili agensa za zgrušavanje što su obično polimeri niske viskoznosti;
- svojstva otapanja i kontrolirano otpuštanje aktivne supstance, npr. jako viskozni polimer usporava otpuštanje lijeka iz tableta.

2.3. Topljivost polimera

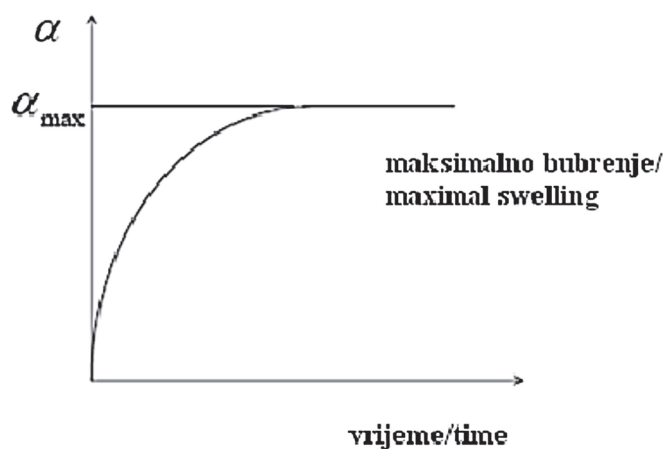
Polimerne otopine posjeduju posebna svojstva koja proizlaze iz njihove makromolekulne prirode. Otapanju polimera obično prethodi proces bubrenja, a polimerne otopine su velike viskoznosti čak i pri niskim koncentracijama (1). Sustave polimer-otapalo dijelimo na prave polimerne otopine, koloidne disperzije i gelove. U prvom stupnju otapanja polimera molekule otapala prodiru između polimernih molekula stvarajući nabubrenu gelastu masu. Nabubreni polimer zapravo je otapalo u polimeru, a nakon nekog vremena počinje spora difuzija polimernih molekula u otapalo. Zatim se molekule potpuno razdvajaju i nastaje polimerna otopina (9). Neki polimeri apsorbiraju otapalo, ali ne dolazi do spontanoga nastajanja prave otopine jer se polimerni lanci u potpunosti ne odvajaju jedni od drugih što se naziva ograničeno bubrenje. Stupanj bubrenja funkcija je vremena i ovisi o molekularnoj masi polimera (slika 4.). Bubrenje polimera razlikuje se s obzirom na to da li su polimeri linearni ili umreženi. Linearni polimeri nakon nekog vremena bubrenja mogu se promjenom temperature ili koncentracije otopiti u nekom otapalu. Umreženi polimeri imaju lance koji se bubrenjem ne mogu međusobno odvojiti pa su netopljivi te stvaraju polimerni gel.

Topljivost i bubrenje polimera ovisi o kemijskoj prirodi polimera i otapala, molekularnoj masi polimera, fleksibilnosti polimernoga lanca, gustoći pakiranja makromolekula, nehomogenosti kemijskoga sastava lanca, kristalnosti polimera, kemijskom umreženju te temperaturi (9). Topljivost polimera u raznim otapalima jedno je od najbitnijih parametara za njihovu primjenu u farmaciji. Obično se topljivost iskazuje otapanjem ili neotapanjem u standardnim organskim otapalima, vodi, te otapalima karakterističnima za primjenu tog polimera. Polimerni gelovi koji nastaju ovisno o koncentraciji otopine te njenom pH također nalaze veliku primjenu u farmaceutičkim pripravcima.

2.4. Hidrofilnost i hidrofobnost polimera

Na hidrofilnost i hidrofobnost polimera utječe prisustvo hidrofobnih ili hidrofilnih skupina u glavnom lancu ili bočnim ograncima makromolekule. Na ta se svojstva polimera

SLIKA 4.
Graf ovisnosti bubrenja polimera o vremenu, konstruirano prema (9)
FIGURE 4
Plot of polymer swelling vs. time according to (9)



može utjecati i pomoću funkcionalnih skupina koje se mogu ugraditi u polimere sintezom, cijepljenjem itd. Ako je aktivna tvar u nekom krutom pripravku osjetljiva na vlagu, obično se koriste pomoćne polimerne tvari slabe hidroskopnosti koje ne privlače vlagu čak i pri visokim udjelima vlage u okolini. Svojstva hidrofilnosti i hidrofobnost polimernih lanaca često se koriste pri izradi polimernih membrana zbog svojeg specifičnog afiniteta prema otapalu ili aktivnoj tvari. Hidrofilni polimeri često se umrežuju dajući gelove koji nalaze primjenu u farmaciji pri oblikovanju različitih pripravaka npr. gelovi na bazi želatine modificirane akrilatnim skupinama, gelovi polietilen-oksida te polietilen-glikola (10). Od hidrofobnih polimera u farmaciji se koriste polivinil-klorid, polietilen, polipropilen-oksid (11). Primjeri nekih hidrofilnih i hidrofobnih polimera prikazani su u tablici 1.

2.5. Kristalnost polimera

Kristalnost polimera odnosi se na uređenost makromolekula u čvrstom stanju. Svoja fizička svojstva polimeri zahvaljuju dugolančanoj makromolekulnoj strukturi u kojoj se međumolekulski kontakti ostvaruju preko velikoga broja sekundarnih veza – van der Waalsovih, polarnih te vodikovih veza. Svojstva polimernih materijala proizlaze iz njihove specifične građe (1,12), odnosno načina na koji se makromolekule slažu. Stupanj kristalnosti obično određuje omjer kristalnih i amorfnih domena kod polimera, a određuje se rentgenskom (XRD), elektronskom difrakcijom (SAED), raspršenjem rentgenskoga zračenja (SAXS), diferencijalnom pretražnom kalorimetrijom (DCS) te infracrvenom spektroskopijom (IR).

Kristalnost polimera koji se koriste pri oblikovanju lijekova utječe na stupanj degradacije lijeka, odnosno što je polimer kristalniji to sporije degradira.

Morfologija polimernih tvari koje se koriste u farmaciji kao npr. mikro/nano kristalna celuloza, čestice sferičnoga ili

nekoga drugog oblika također utječu na kinetiku otpuštanja aktivne tvari iz lijekova (13).

2.6. Termička svojstva

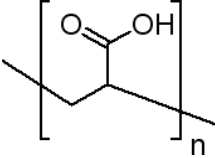
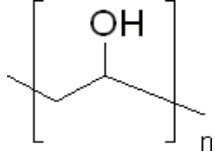
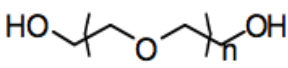
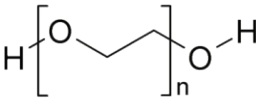
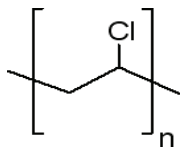
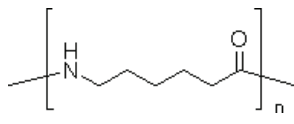
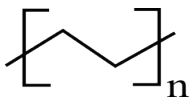
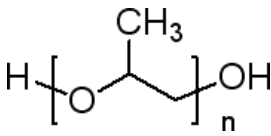
Metode termičke analize polimera standardne su metode u farmaciji za kontrolu čistoće farmaceutskih pripravaka. U farmaciji je za oblikovanje različitih oblika lijekova važna temperatura staklišta polimera pomoću koje se može utjecati na svojstva dobivenih pripravaka. Temperatura staklišta označava prijelaz polimera iz staklastoga u viskoelastično stanje. Temperatura staklišta važan je parametar pri oblikovanju čvrstih i fleksibilnih polimernih filmova koji se koriste za oblaganje tableta te pomoćnih polimernih sredstava koji se dodaju u pripravke kako bi se formirao stabilan farmaceutski pripravak (14). Staklišta nekih farmaceutskih polimera navedena su u tablici 2.

3. Polimeri u farmaciji

Polimeri i polimerni materijali se u farmaciji najčešće koriste kao pomoćne tvari u kojima utječu na oblikovanje i djelovanje farmaceutskih pripravaka te kao ambalaža za pakiranje pripravaka. Izbor polimera definiran je njegovim specifičnim svojstvima. Polimerni materijal koji se s aktivnom tvari (lijekom) unosi u organizam mora biti biorazgradiv tako da se vremenom razgrađuje u organizmu ne/enzimatskim putem, na produkte koji su netoksični i izlučuju se prirodnim putem iz organizma te biokompatibilan pri čemu u dodiru s organizmom ne izaziva neželjene i toksične nuspojave, iako njegova nazočnost u tkivima može biti i na duže vrijeme (16). Polimerni sustavi koji se koriste u farmaciji mogu se općenito podijeliti na topljive i netopljive u vodi, iako postoje i sustavi polimera koji su dispergirani u vodi i tvore dvofazni sustav. Polimeri topljivi u vodi koriste se za kontrolu viskoznosti, za stabilizaciju farmaceutskih suspenzija (npr. visokomolekulski polietilen-oksida), za stvaranje filmskih ovojnica te matričnih sustava topljivih u vodi. Također, mnogi polimerni bioadhezivi jesu topljivi u vodi (npr. poliakrilati, polioksalati). Takvi se

TABLICA 1.
 Strukture nekih hidrofilnih i hidrofobnih polimera koji se koriste u farmaciji prema (10,11)

TABLE 1
 The structures of some hydrophilic and hydrophobic polymers commonly used in pharmacy according to (10,11)

Hidrofilni polimeri Hydrophilic polymers	Poliakrilna kiselina Poly(acrylic acid) 	Polivinilni alkohol Poly(vinyl alcohol) 	Polietilen-glikol Poly(ethylene glycol) 	Polietilen-oksidi Poly(ethylene oxide) 
Hidrofobni polimeri Hydrophobic polymers	Polivinil-klorid Poly(vinyl chloride) 	Najlon Nylon 	Polietilen Poly(ethylene) 	Polipropilen-oksidi Poly(propylene oxide) 

TABLICA 2.
 Staklišta T_g nekih farmaceutskih polimera prema (1,14,15)

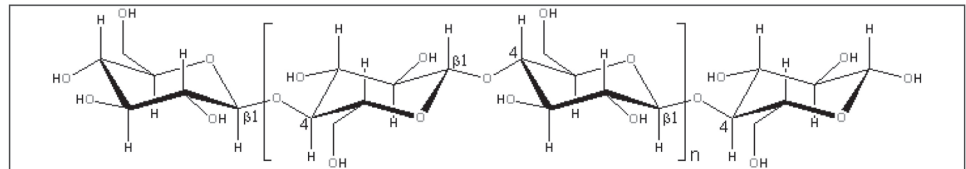
TABLE 2
 Glass transition temperature T_g for some pharmaceutical polymers according to (1,14,15)

Polimer/Polymer	$T_g/^\circ\text{C}$	Polimer/ Polymer	$T_g/^\circ\text{C}$
PEO Polietilen-oksidi ²³ Poly(ethylene oxide)	-70	MC Metil-celuloza ²⁵ Methylcellulose	184-197
PVP Polivinil-pirolidon ^{13,14} Poly(vinyl pyrrolidone)	163	HPMC Hidroksipropilmetil-celuloza ²⁵ Hydroxypropylmethylcellulose	170-198
PMMA Polimetil-akrilat ²³ Poly(methyl acrylate)	105	HPC Hidroksipropil-celuloza ²⁵ Hydroxypropylcellulose	105

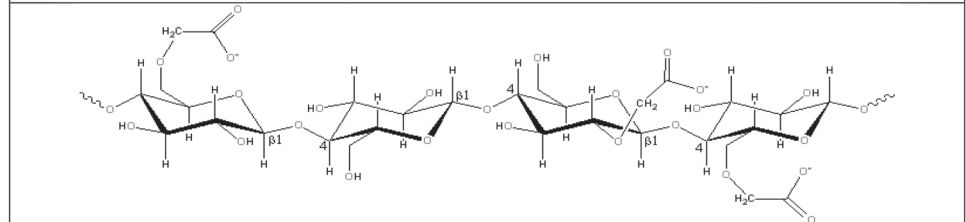
TABLICA 3.
 Struktura prirodnih polimera koji se najčešće koriste u farmaciji prema (17,18,19,20,21,22,23,24)

TABLE 3
 The structure of naturally occurring polymers commonly used in pharmacy according to (17,18,19,20,21,22,23,24)

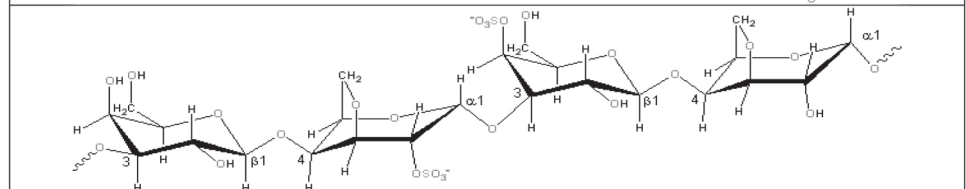
Celuloza/Cellulose



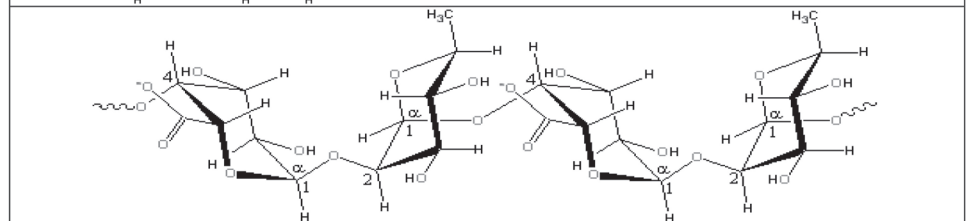
Karboksimetil-celuloza/
 Carboxymethyl
 cellulose



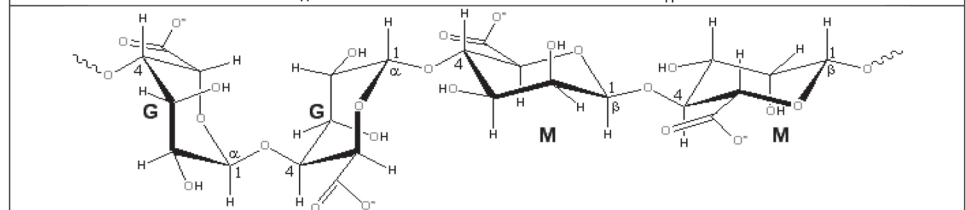
Karageni/
 Carrageenans



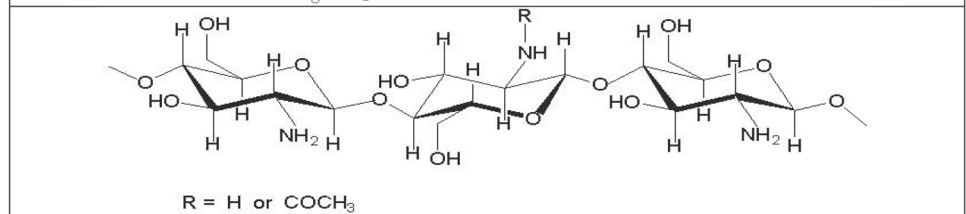
Pektini/Pectins



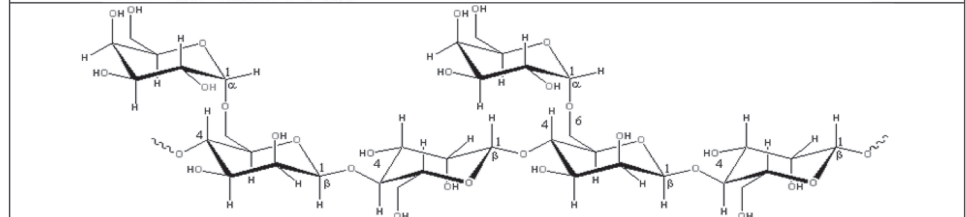
Alginati/Alginates



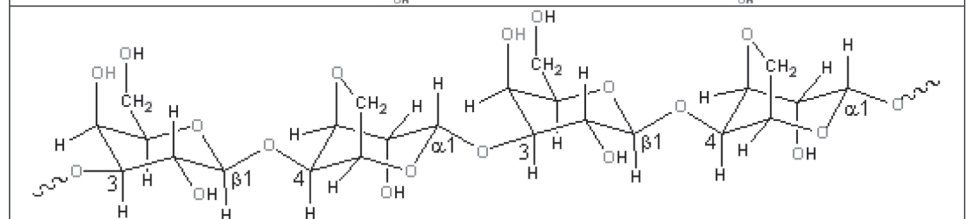
Kitozan/Chitosane



Guar guma/
 Guar gum

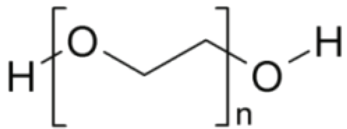
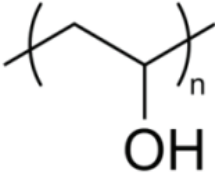
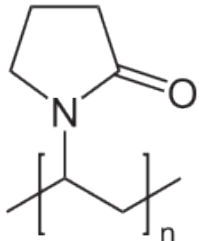
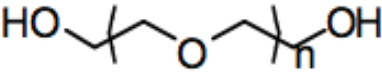
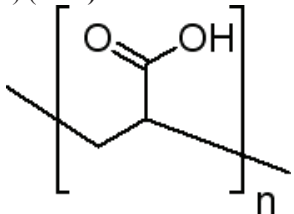
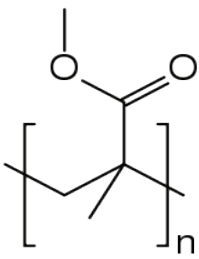


Agar/Agar



TABLICA 4.
Struktura sintetskih polimera koji se koriste u farmaciji prema (25,26,27,28,29)

TABLE 4
The structure of synthetic polymers commonly used in pharmacy according to (25 ,26,27,28,29)

<p>Polietilen-oksidi/Poly(ethylene oxide) (PEO)</p> 	<p>Polivinil-alkohol/Poly(vinyl alcohol) (PVA)</p> 	<p>Polivinil-pirolidon/Poly(vinyl pyrrolidone) (PVP)</p> 
<p>Polietilen-glikol/ Poly(ethylene glycol) (PEG)</p> 	<p>Poliakrilna kiselina/Poly(acrylic acid) (PAA)</p> 	<p>Polimetil-metakrilat/ Poly(methyl acrylate) (PMMA)</p> 

polimeri mogu međusobno umrežiti te dati hidrogelove koji apsorbiraju vodu, ali se ne otapaju (7).

Netopljivi ili djelomično topljivi polimeri često se koriste kao polimerne membrane te matrične sustave. Puno je faktora koji utječu na stabilnost ovakvih sustava, kao što su debljina polimerne membrane, topljivost lijeka u membrani, lipofilnost, prisutnost kopolimera u membrani, poroznost membrana te heterogenost samoga sustava (7,16).

Polimeri koji se koriste u farmaciji mogu biti prirodnoga podrijetla izolirani iz nekog prirodnoga izvora ili sintetskoga podrijetla, a mogu se razlikovati s obzirom na kemijsku strukturu, veličinu ili oblik. Neki od prirodnih i sintetskih polimera koji se koriste u farmaciji prikazani su u tablici 3. i tablici 4.

4. Neke primjene polimera u farmaciji

4.1. Pomoćne tvari

U ljekovitom pripravku uz djelatnu tvar koja nosi terapijsko djelovanje, prisutne su još i pomoćne tvari koje omogućuju bolje djelovanje i podnošljivost lijeka. Osnovne pomoćne tvari omogućuju izradu i oblikovanje farmaceutskih pripravka, a mogu se koristiti u raznim oblicima. U ljekoviti pripravak mogu se dodati još pomoćne tvari koje omogućuju mikrobiološku te kemijsku stabilnost aktivne tvari te bolji

okus ili miris pripravka (30). Obično su to konzervansi, antioksidansi, umjetna sladila, boje, arome itd.

Najčešće se kao polimerne pomoćne tvari koriste celuloza, derivati celuloze te škrob zbog njihove izrazite netoksičnosti po organizam, odnosno razgradivosti na produkte koji se lako izlučuju. Pomoćne tvari obično su topljive u vodi.

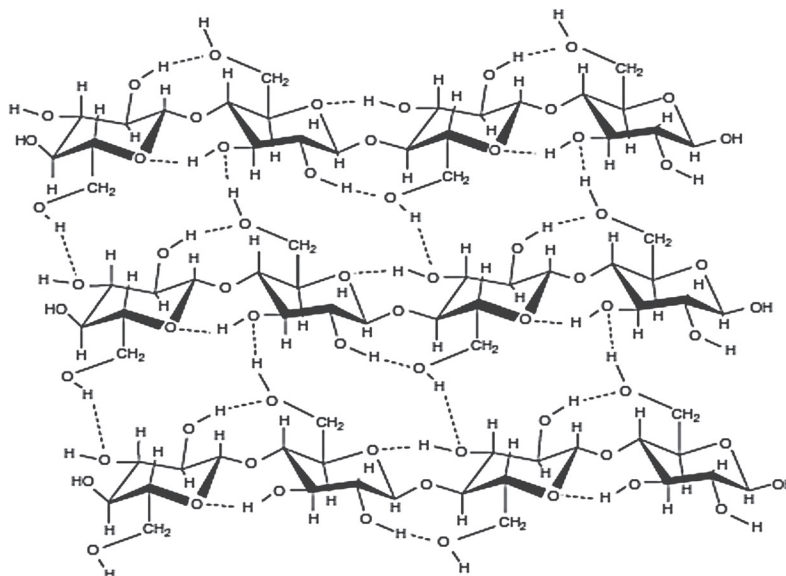
4.2. Vezna sredstva

Vezna sredstva omogućuju stabilnost farmacijskoga pripravka, a mogu se dodati u kruti ili tekući pripravak (8,30). Vezna sredstva dodaju se čvrstim pripravcima da se poveća kohezija praha kako bi se kompaktiranjem dobila kohezivna kompaktna masa od koje se kasnije stvara tableta. Najčešće se koriste celuloza i njezini derivati te škrob. Vezna sredstva smanjuju mogućnost mrvljenja tableta te osiguravaju dobra mehanička svojstva. Vezna sredstva mogu se dodavati i u tekuće oblike pripravaka pri čemu su to obično polimeri definirane viskoznosti i topljivosti koji imaju mogućnost stvaranja gela pod određenim uvjetima kao npr. polietilen-oksidi, polivinil-pirolidon, polietilen-glikol.

4.3. Filmske ovojnice

Tanka polimerna ovojnica koristi se obično kod pripravaka koji ne zahtijevaju trenutno djelovanje aktivne tvari. Filmske ovojnice od polimera koriste se kod pripravaka u obliku kapsula i film tableta u kojima se nalazi ljekovita

SLIKA 5.
Struktura polimernoga filma na bazi celuloze koji se koristi za izradu polimernih ovojnica u lijekovima prema (31)
FIGURE 5
The structure of cellulose based polymer films used in drug design according (31)



tvor. Polimerna ovojnica štiti ljekovitu supstancu ponajprije od razgradnje u želucu te od svjetla, vlage i zraka. Pomoću filmske ovojnice nastoji se izbjeći nepovoljni učinak lijeka na sluznicu želuca te postići poboljšanje okusa, mirisa ili izgleda pripravaka pomoću polisaharida koji su slatkasti i/ili obojani prirodnim ili sintetskim bojama. Pomoću filmske ovojnice može se postići i kontrola otpuštanja lijeka, odnosno djelatne tvari kao trenutačno ili postupno otpuštanje lijeka (8,30).

Filmske ovojnice koje se koriste za kontrolu otpuštanja lijeka, obično na bazi modificiranih akrilata ili modificirane celuloze, posebno su dizajnirane tako da omogućuju stabilne karakteristike filmova čija se svojstva ne mijenjaju vremenom, predvidljiv i reproducibilan način otpuštanja lijekova te kinetiku otpuštanja neovisnu o pH okoline u kojoj se lijek otapa (30).

Pripravci koje sadrže polimerne ovojnice koje se koriste za kontrolu otpuštanja lijekova, moraju omogućiti prolaz lijeka kroz želudac i crijeva prije nego se počne otpuštati aktivna supstanca. Najčešće se za ovakve namjene koriste polimerne ovojnice od pektina i etilceluloze (slika 5.). Polimeri od kojih se rade ovojnice zahtijevaju posebna mehanička svojstva, malu mogućnost istezanja, a veliku čvrstoću.

4.4. Bioadhezivi

Bioadhezivi su prirodni ili sintetski polimeri koji se koriste kao adhezivna sredstva. Najčešće se u farmaciji i medicini koriste polisaharidi - kitozan, alginat te polimerni gelovi na bazi polietilen-oksida i polietilen-glikola te škroba, a u novije vrijeme koriste se posebno oblikovani razgranati polimeri – dendrimeri (31). Bioadhezivi su biokompatibilni, a mogu i ne moraju biti topljivi u vodi. Mogu sadržavati dodane površinske

skupine te se ponašati kao površinske aktivne tvari pomoću kojih bolje prijanjaju na ciljanoj površini prilikom transporta lijeka. Omogućuju bolju apsorpciju terapijskih djelatnih tvari na prirodne polimere tijekom prolaska kroz organizam. Posebno oblikovani bioadhezivi jesu mukoadhezivni polimeri. Mukoadhezivni polimeri omogućuju bolju adheziju posebno oblikovanih polimera na sluznicu (32) nosa, probavnoga trakta, pluća. Koriste se pri oralnoj i nazalnoj primjeni lijekova, a najčešće su to polimeri metakrilnoga ili akrilnoga lanca s bočnim amino-skupinama te kitozan. U strukturu mukoadhezivnih polimera mogu biti kovalentno ili nekovalentno vezani lijekovi. Zbog specifičnoga oblika od linearnoga do razgranatoga često se koriste u sistemima za prijenos lijeka do željenoga cilja (slika 6.).

4.5. Ostale primjene polimera u farmaciji

Polimeri koji se koriste kao sredstva za otapanje dodaju se u pripravak kako bi omogućili prodor vode u lijek, odnosno disperziju vode u matricu lijeka (33) kako bi se lijek što prije otopio. Kao polimerna sredstva za otapanje koriste se modificirani škrob, kemijski modificirana celuloza te umreženi polivinil-pirolidon. To su polimeri koji imaju svojstvo bubrenja i disperzije u vodi. Ova sredstva ne moraju biti topljiva u vodi.

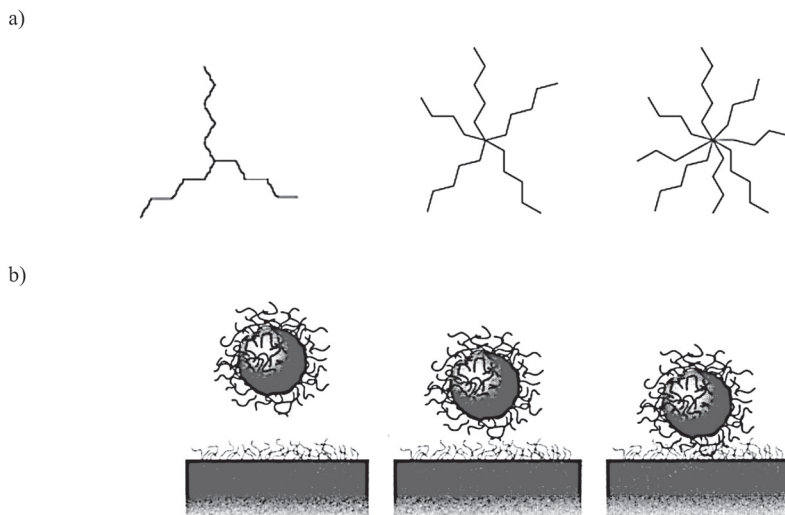
Stabilizatori su pomoćne tvari koje omogućuju dobru inkorporaciju aktivne tvari u polimernu matricu koja može služiti i kao nosač aktivne supstance. Polimerni stabilizatori obično su polimeri topljivi u vodi koji se koriste za stvaranje i održavanje viskozno-gelovite medija u farmaceutskim tekućinama (8). Obično se koriste za polučvrste i tekuće oblike pripravaka koji najčešće sadrže disperziju polimera u vodi, etanolu, glicerolu. Najčešće su to polimeri koji zadržavaju viskoznost u

SLIKA 6.

a) Različiti oblici mukoadhezivnih polimera i b) shema vezanja mukoadhezivnih polimera za površinu sluznice, konstruirano prema (32)

FIGURE 6

a) Variety in shapes of mucoadhesive polymers and b) Illustration of mucoadhesion of polymers on mucosa surface according to (32)



emulzijama/disperzijama, odnosno bubre i stvaraju gelove kao npr. derivati celuloze, polietilen-oksidi, polimetilmetakrilat, polietilen-glikol, škrob.

nalazi kao pomoćna tvar između ostaloga je pod utjecajem kemijskoga sastava, molekulske mase polimera, viskoznosti i koncentracije polimera (8).

5. Kontrola otpuštanja aktivne tvari

5.1. Matrični sustavi

Kontrola otpuštanja aktivne tvari, uključuje dobru inkorporaciju lijeka unutar pomoćne tvari, prijenos pripravka do željenoga cilja u organizmu, te ciljano otpuštanje lijeka kroz određeno vrijeme (13). U pripravcima produženoga djelovanja potrebna doza podijeljena je na inicijalnu dozu koja podiže razinu lijeka u organizmu, a druga doza se naziva doza održavanja koja održava koncentraciju lijeka u organizmu. Mehanizmi otpuštanja su najčešće difuzija kroz matricu, membranska difuzija, biodegradacija te osmoza. Na otpuštanje lijeka utječu svojstva same aktivne tvari, pomoćne tvari, tvrdoća ljekovitoga pripravka te otapanje, odnosno njegova dezintegracija obično praćena definiranom kinetikom. Polimerni materijal kombinira se s aktivnom tvari da bi postigao određenu funkciju (16) obično na tri načina:

U matričnim sustavima djelatna komponenta jednoliko je raspoređena po cijeloj polimernoj matrici (slika 7.). Oslobođanje lijeka iz polimerne matrice ovisi o stupnju mikrohomogenosti polimera te aktivne ljekovite tvari, ukupnom volumenu pripravka te brzini difuzije otapala. Difuzija se može dogoditi preko pora polimerne matrice (makroskopska razina) ili među polimernim lancima (na razini molekule). Lijek se oslobađa iz matričnoga sustava obično kinetikom prema Higuchiju. Za homogenu matricu oslobođena količina tvari s jedinične površine Q' može se napisati (16):

$$Q' = [D_m(2A - c_s)c_s]^{1/2}t^{1/2}, \quad (5)$$

gdje je c_s topljivost lijeka u matrici, D_m koeficijent difuzije u matrici, A je masa lijeka podijeljena s ukupnim volumenom matrice, a t je vrijeme otpuštanja lijeka. Higuchijeva jednadžba može se pojednostaviti preko konstante k_H te se dobije općeniti izraz:

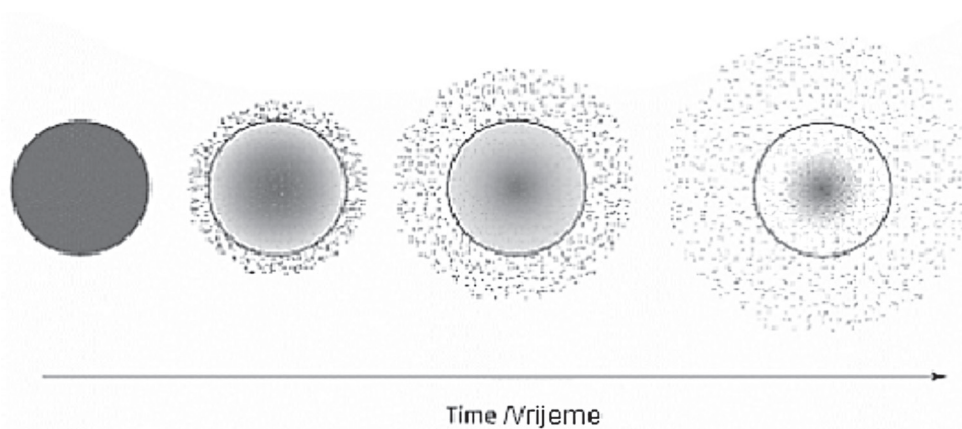
$$Q' = k_H t^{1/2}. \quad (6)$$

- odjeljak s aktivnom tvari odvojen je polimernom membranom od okoline, npr. klasične tablete, dražeje, transdermalni sustavi, filmovi, osmotske pumpe;
- u spremišnom sustavu aktivna tvar može biti uklopljena u polimerni materijal, npr. matrični sustav gdje je aktivna tvar raspoređena po cijelom volumenu polimernoga materijala;
- aktivna tvar kemijski je vezana na polimerni nosač u kompleks koji se cijepa u organizmu te oslobađa lijek na željenom mjestu.

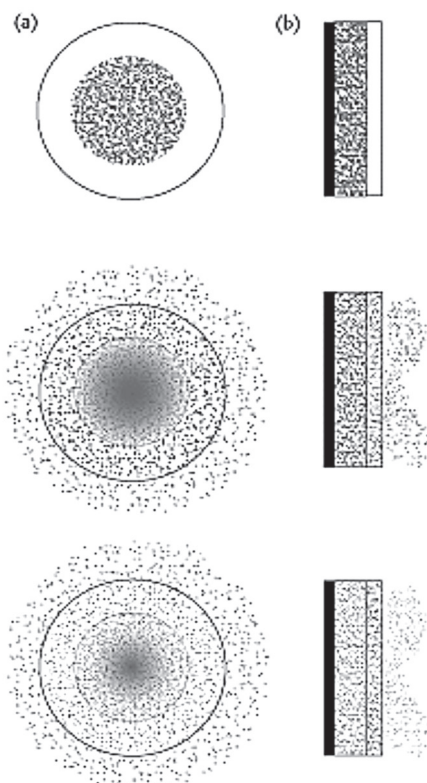
Polimerni materijali koji se koriste za izradu matričnih sustava obično su kontrolirane viskoznosti (8). Polimeri niske viskoznosti omogućuju brže otpuštanje lijeka iz polimerne matrice. Viskozniji polimeri pak mogu stvarati gel tijekom otapanja pripravka te tako usporiti otpuštanje aktivne

Kontrola otpuštanja aktivne supstance kad se polimer

SLIKA 7.
Schema otpuštanja lijeka u matricnom sustavu konstruirano prema (13)
FIGURE 7
Drug delivery from matrix drug delivery system according to (13)



SLIKA 8.
Schema otpuštanja lijeka iz a) oralnoga i b) transdermalnoga spremišnog sustava prema (13)
FIGURE 8
Drug delivery from a) oral and b) transdermal reservoir system according to (13)



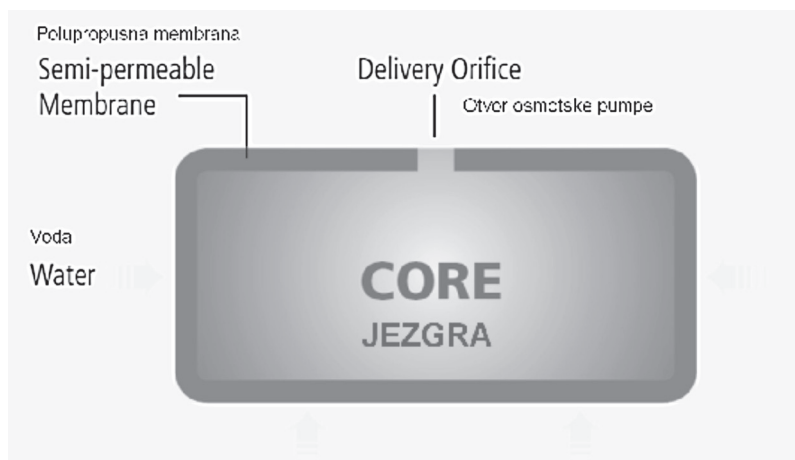
supstance iz polimerne matrice pa se koriste za lijekove s produženim djelovanjem. Najčešće se koriste polimeri na bazi celuloze te polietilen-oksidi i polietilen-glikol.

5.2. Spremišni sustavi

Spremišni sustavi obuhvaćaju razne oblike pripravaka od klasičnih tableta do implantanata. Sadrže jezgru djelatne komponente koja može biti: krutina, otopina djelatne tvari, ili

koncentrirana otopina unutar polimerne matrice (16). Jezgra koja sadrži djelatnu komponentu okružena je definiranom polimernom ovojnicom (filmom) ili polimernom membranom (slika 8.). Brzina otpuštanja lijeka kroz polimernu ovojnicu ovisi o prodiranju okolnoga medija kroz ovojnicu od polimera, otapanju djelatne tvari u jezgri te o difuziji otopljenog tvari u okolni sustav. Spremišni sustavi otpuštaju lijek obično kinetikom nultoga reda.

SLIKA 9.
Shema osmotske pumpe konstruirano prema (35)
FIGURE 9
Osmotic pump scheme according to (35)



Otpuštanje lijeka kontrolirano je polimernim slojem oko jezgre djelatne tvari i može osigurati otpuštanje lijeka kroz duže razdoblje vremena pri čemu koncentracija aktivne tvari ostaje konstantna tijekom vremena otpuštanja. Polimerna je ovojnica uniformna, ne mijenja joj se debljina tijekom otpuštanja što omogućuje konstantnu brzinu difuzije djelatne tvari u okolinu (7).

5.3. Osmotske pumpe

Osmotske pumpe spadaju u napredne sustave za kontrolu otpuštanja aktivne supstance (16). U ovakvim sustavima lijek je u jezgri zaštićen polimernom ovojnicom koja propušta vodeni medij iz okoline (34), a zatim se otopina lijeka istiskuje pomoću osmotskoga tlaka obično kroz mali otvor u polimernoj ovojnici, koji omogućuje konstantno ispuštanje lijeka tijekom vremena (slika 9). Polimerna ovojnica u osmotskim sustavima ima točno određenu permeabilnost (propusnost) te tako određuje brzinu oslobađanja lijeka te njegovu koncentraciju. Oslobađanje lijeka može se opisati formulom, gdje je Q/t brzina otpuštanja lijeka, P_w permeabilnost vode, A_m efektivna površina, h_m debljina rezervoara, a $(\pi_s - \pi_e)$ razlika između tlakova unutar spremišta i okoline (34):

$$\frac{Q}{t} = \frac{P_w A_m}{h_m} (\pi_s - \pi_e). \quad (7)$$

Takav sustav za otpuštanje aktivne supstance sastoji se od jezgre okružene polimernom polupropusnom membranom. Oko jezgre nalaze se dva sloja: jedan sloj sadrži aktivnu tvar, a drugi sloj je polimerni osmotski agens pomoću koje se aktivna tvar istiskuje iz sustava (*push layer*). Kad se proguta npr. tableta, polimerna semipermeabilna membrana propušta vodu iz organizma u tabletu pri čemu se aktivna supstanca otapa ili prelazi u suspenziju. U osmotskom sloju dolazi do povišenja tlaka te on izbacuje otopinu aktivne tvari iz tablete. Brzina otpuštanja lijeka ovisi o gradijentu osmotskoga tlaka između okolne tekućine te osmotskog tlaka u unutrašnjosti sustava kao

i o polimernoj membrani, odnosno o njoj debljini, prisustvu aditiva ili agensa za bubrenje (PEO ili PVP). Permeabilnost polimerne membrane u osmotskim pumpama regulira se izborom polimera za membranu te raznim dodatcima. Membrane u osmotskim sustavima građene su od polimera koji je propusan za vodu, a nepropusan za otopinu lijeka (36). Za izradu se polimernih membrana koriste:

- celulozni esteri – celuloza acetat, celuloza diacetat, celuloza acetat butirat;
- celulozni eteri – etilceluloza, hidroksipropil-celuloza, metilceluloza.

Najčešći biopolimer od kojega se grade polimerne membrane za osmotske sisteme jest celuloza acetat (slika 10a). Filmovi celuloza acetata su netopljivi i polupropusni, odnosno propuštaju vodu unutar osmotskoga sustava u tableti. Propusnost vode ovakvih membrana relativno je visoka te se može kontrolirati stupnjem acetilacije – veći stupanj acetilnih skupina smanjuje propusnost membrane.

Etilceluloza (slika 10b) također se često koristi za izradu membrana pri čemu je permeabilnost vode etil-celuloznih membrana dosta niska pa se koristi u sustavima u kojima je potrebno vrlo sporo otpuštanje lijeka. Brzina otpuštanja lijeka može se povećati dodatkom funkcionalnih grupa koje pospješuju topljivost u vodi.

5.4. Transdermalni sustavi

Transdermalni polimerni sustavi mogu biti spremišni ili matrični, a razlikuju se od ostalih sustava jer prijenos aktivne supstance kroz kožu obuhvaća niz procesa aktivnoga transporta te difuzijskih procesa. Polimeri koji se koriste u transdermalnim sustavima moraju imati visoku biokompatibilnost te kemijsku kompatibilnost s aktivnom tvari te ostalim komponentama sustava. U spremišnim sustavima lijek se nalazi okružen obično polimernom membranom kroz koju je omogućen prijenos aktivne supstance. Membrana

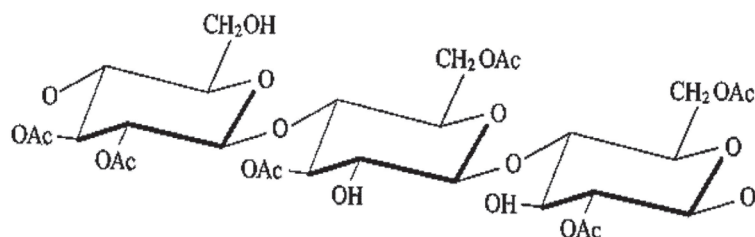
SLIKA 10.

Strukture derivata celuloze koji se koriste za izradu membrana u osmotskim pumpama a) celuloza-acetata prema (37) i b) etil-celuloze prema (38)

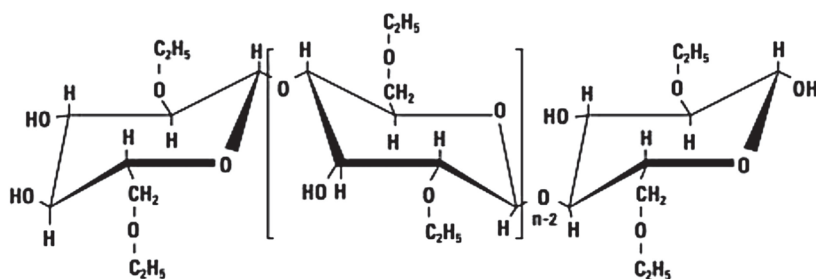
FIGURE 10

The structures of cellulose derivates used as membranes in osmotic pump a) cellulose acetate according to (37) and b) ethyl cellulose according to (38)

a)



b)



može biti propusna ili nepropusna ovisno o prirodi ljekovite tvari koja je otopina, suspenzija ili gel dispergirana u krutoj polimernoj matrici (13). Na vanjskoj se strani sustava može nalaziti kompatibilan adhezivni polimer koji omogućava prianjanje na kožu. Lijek se može također dispergirati u adhezivni polimer te se otpušta otapanjem ili topljenjem adhezivnoga polimernog sloja u kojemu se nalazi ljekovita supstanca prilikom dolaska u kontakt s kožom. Na slici 11. prikazan je primjer transdermalnoga spremišnog sustava u nikotinskom flasteru.

Polimeri koji se najčešće koriste u transdermalnim sustavima jesu ovi (40):

- za matične sisteme – umreženi polietilen-glikol u obliku gela, poliakrilatna kiselina, etil-celuloza, polivinil-pirolidon;
- za membranske sustave – polietilenvinil-acetat (EVA), poliuretani;
- za adhezivni sloj u sustavu – poliizobutileni, poliakrilati, silikoni.

5.5. Polimerne membrane

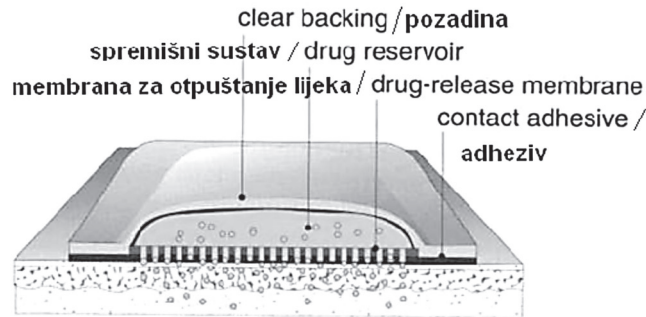
Polimerne membrane slične su po svome djelovanju na spremišne sustave s polimernom ovojnicom (filmom). U membranskom sustavu djelatna komponenta nalazi se u

spremištu okruženom polimernom membranom koja regulira otpuštanje lijeka u okolinu obično kroz duže vremensko razdoblje (16).

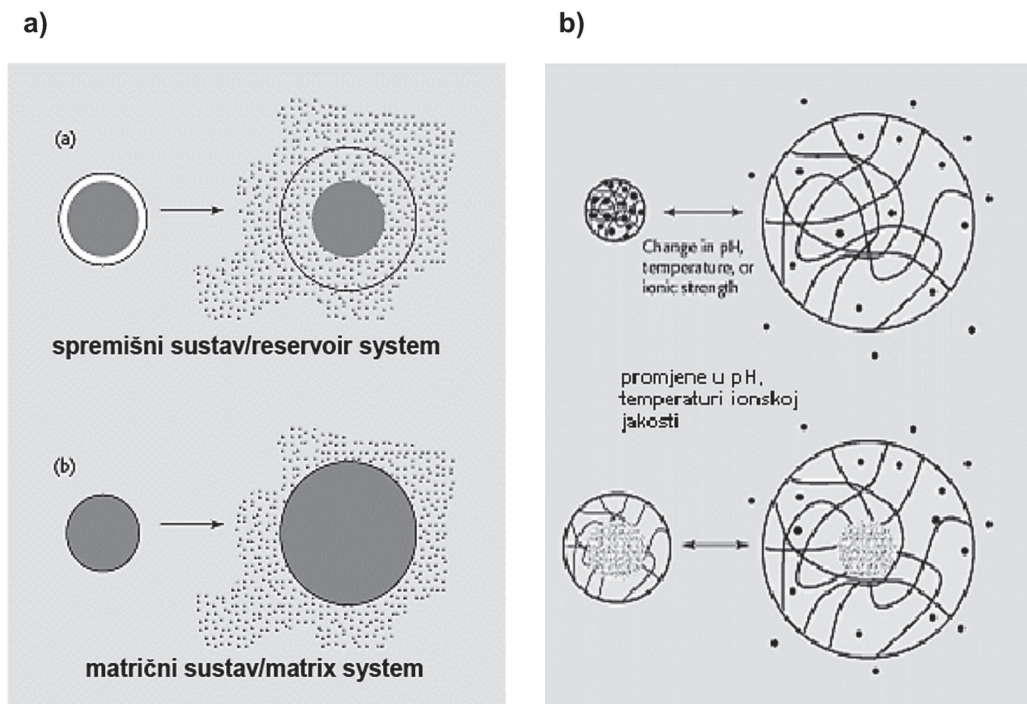
Membrane su najčešće građene od biopolimera (uglavnom celuloze, derivata celuloze, kitozana), ali i sintetskih polimera te mogu biti modificirane različitim funkcionalnim skupinama s obzirom na sustav u kojem se primjenjuju. Svojstva polimernih membrana (41) ovise o molekulskoj masi, viskoznosti polimera, raspodjeli naboja po cijelom lancu polimera, te hidrofilitnosti ili hidrofobnosti polimernih podjedinica koje grade membranu. Membrane mogu biti porozne za makromolekule i za male molekule s obzirom na karakterističnu širinu pora. Polimerne membrane odlikuje određena veličina pora kroz koje može prolaziti aktivna tvar, mogućnost postojanja dodatnoga funkcionalnog sloja za kontrolu interakcija s površinom te mogućnost odaziva na okolinu promjenom veličine pora u membrani ili pomoću određenih funkcionalnih skupina (42).

Neke polimerne membrane mogu biti krute i savitljive, ovisno o polimernim blokovima koji ih izgrađuju te tako stvaraju sustave za otpuštanje aktivne tvari različitih fizikalno-kemijskih svojstava (43). Mekani blokovi membrana obično su građeni od polietilen-glikola i hidrofilni su, dok hidrofobni kruti blokovi obično sadržavaju polimere koji imaju aromatske prstenove u strukturi. Promjenom svojstava membrane

SLIKA 11.
Transdermalni sustav u nikotinskom flasteru konstruirano prema (39)
FIGURE 11
Transdermal system in nicotine patch according to (39)



SLIKA 12.
Otpuštanje lijeka a) bubrenjem iz spremišnoga i matričnoga sustava i b) iz sustava osjetljivoga na promjenu okoline
konstruirano prema (13)
FIGURE 12
Drug delivery a) by swelling-controlled reservoir and matrix system and b) environmentally sensitive release systems according to (13)



postiže se kontrola otpuštanja aktivne tvari. Moć bubrenja ima veliki utjecaj na permeabilnost ljekovite tvari kroz pore polimerne membrane te na mehanička svojstva membrane. Razvijaju se materijali osjetljivi na okolinu u kojoj se nalaze, kao promjene pH lijeka u želudcu pri čemu promjena kiselosti potiče bubrenje polimernoga membranskog sloja te dolazi do otpuštanja lijeka (41,42).

5.6. Polimeri osjetljivi na okolinu

Polimerni sustavi za kontrolu otpuštanja aktivne supstance mogu biti dizajnirani tako da ne omogućuju otpuštanje lijeka

sve dok ne dođu u određenu okolinu. Obično se kod takvih sustava koristi sposobnost bubrenja polimera kad stignu u organizam da apsorbiraju vodu ili druge tjelesne tekućine. Količina vode u ovakvom sustavu povećava sposobnost bubrenja te omogućuje lijeku da difundira preko nastale mreže u vanjski okoliš (slika 12 a). Ovakvi sustavi obično su bazirani na hidrogelovima, polimerima koji mogu nabubriti bez njihovoga otapanja kad dođu u vodeni medij (13).

Bubrenje polimera također može biti potaknuto promjenom uvjeta okoline u kojoj se polimer nalazi. Ovisno o polimeru, promjene mogu uključivati pH, temperaturu ili ionsku jakost

TABLICA 5.
 Polimerni hidrogelovi osjetljivi na okolinu i njihov mehanizam djelovanja prema (13)

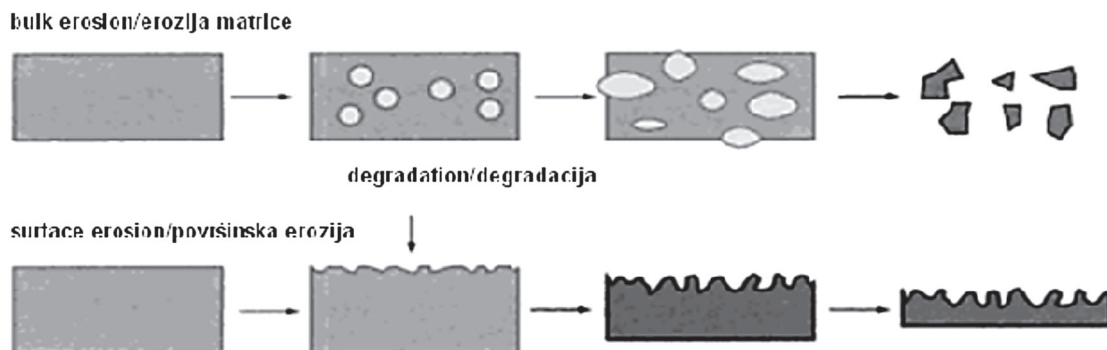
TABLE 5
 Environmentally sensitive polymers for drug delivery and mechanism of drug release according to (13)

Faktor promjene / Stimulus	Vrsta hidrogela /Hydrogel	Mehanizam djelovanja /Mechanism
pH /pH	Kiseli/bazni hidrogel / Acidic/basic hydrogel	Bubrenje uzrokovano promjenom pH omogućuje otpuštanje lijeka. /Change in pH — swelling— release of drug.
Ionska jakost / Ionic strength	Ionski hidrogel/ Ionic hydrogel	Promjenu u ionskoj jakosti uzrokuju promjene u koncentraciji iona u gelu. Gel promjenom bubrenja otpušta lijek. /Change in ionic strength— change in concentration of ions inside gel —change in swelling — release of drug.
Kemijske vrste/ Chemical species	Gelovi koji sadrže donorsko-akceptorske grupe /Hydrogels containing electron-accepting groups	Stvaranje kompleksa donor-akceptor pomoću kojeg dolazi do prijenosa naboja, što uzrokuje bubrenje te otpuštanje lijeka. /Electron-donating compounds — formation of charge/transfer complex — change in swelling — release of drug.
Mehanizam enzim-supstrat / Enzyme-substrate	Hidrogel s imobiliziranim enzimima /Hydrogel containing immobilized enzymes	Supstrat uzrokuje promjenu u enzimu koji potiče bubrenje gela te otpuštanje lijeka. /Substrate present —enzymatic conversion —product changes swelling of gel — release of drug.
Magnetsko polje/ Magnetic field	Magnetske čestice dispergirane u mikrosfere alginata / Magnetic particles dispersed in alginate microspheres	Magnetsko polje uzrokuje promjene u veličini pora gela te bubrenje i otpuštanje lijeka. /Applied magnetic field — change in pores in gel —change in swelling —release of drug.
Temperatura / Temperature	Hidrogel poli(N-izopropil-akrilamida) /Thermoresponsive hydrogel poly(N-isopropyl-acrylamide)	Promjene u temperaturi dovode do promjena u interakcijama polimer-polimer te polimer-voda što uzrokuje bubrenje i otpuštanje lijeka. /Change in temperature —change in polymerpolymer and water-polymer interactions —change in swelling —release of drug.
Električno polje/ Electrical field	Polielektrolitni hidrogel / Polyelectrolyte hydrogel	Električno polje utječe na naboj membrana pri čemu dolazi do elektroforeze lijeka i njegovoga otpuštanja. /Applied electric field —membrane charging —electrophoresis of charged drug — change in swelling— release of drug.

(slika 12 b), a sistem može nabubriti ili se smanjiti promjenom nekog od ovih faktora. Takvi materijali jesu obično hidrogelovi, a njihove su strukturne promjene reverzibilne i mogu se ponavljati promjenom faktora u okolini. Hidrogelovi su umreženi hidrofilni polimeri koji mogu adsorbirati velike količine vode te značajno povećati svoj volumen (7,13). Njihova fizikalno-kemijska svojstva ovise o kemijskoj strukturi, strukturi gela, postotku umrežavanja te o količini vode u stanju hidrogela (5). Hidrogelovi koji bubre i smanjuju se promjenom pH koriste se u lijekovima koji djeluju u gastroenterološkom traktu. Najčešće korišteni polimeri za

hidrogelove bazirani su na poliakrilatnoj kiselini. Poliakrilati imaju svojstva izvrsne apsorpcije te stvaraju velike polimerne mreže povezane vodikovim vezama. Poliakrilati su izvrsni bioadhezivi te se mogu jako dobro vezati na sluznicu probavnoga trakta otpuštajući lijek kroz dugo razdoblje vremena (13). U tablici 5. prikazani su hidrogelovi koji se koriste u sustavima osjetljivim na okolinu te njihov mehanizam djelovanja.

SLIKA 13.
Shematski prikaz otpuštanja lijeka erozijom iz polimerne matrice te površinskom erozijom konstruirano prema (7)
FIGURE 13
Schematic illustration of drug release from bulk erosion and surface erosion according to (7)



5.7. Degradacijski (erozivni) sustavi

Otpuštanje lijeka degradacijom (erozijom) polimera u kojemu je aktivna tvar otopljena ili dispergirana predstavlja mehanizam kontrole otpuštanja koji se zasniva na svojstvu polimera da degradira u tijelu pod utjecajem bioloških procesa (13).

Degradacijski polimerni sustavi koriste se i u matričnim i u spremišnim terapijskim sustavima. Biorazgradivi polimeri koji se koriste u degradacijskim sustavima građeni su tako da se degradiraju u organizmu hidrolizom polimernih lanaca u manje biološki prihvatljive komponente koje se prirodnim putem mogu izlučiti iz organizma. Na primjer, polimeri polilaktidi i poliglikolidi te njihovi kopolimeri mogu se degradirati do laktične (mliječne) i glikolne kiseline koje ulaze u Krebsov ciklus te se tamo raspadaju do ugljičnoga dioksida i vode koji se izlučuju iz organizma. Degradacijom polimera aktivna tvar dispergirana u polimernom nosaču ili matrici može se otpuštati kontinuirano iz cijele polimerne matrice ili samo s površine polimera (slika 13.). Način otpuštanja lijeka ovisi o tipu monomera od kojega je građen polimer, tipu veze među kopolimerima, stupnju umreženja, taktičnosti, ali isto tako i o obliku i veličini terapijskoga sustava (44) (sferni, cilindrični) itd.

Degradacijom polimerne matrice cijela je matrica izložena kemijskim ili enzimatskim reakcijama te se lijek kontinuirano otpušta na relativno uniforman način, ponekad ako je potrebno i na duže vremensko razdoblje. Degradacija polimera odvija se do određene kritične mase polimera pri kojoj on postaje topljiv u vodi. Otapanje lijeka ovisi da li se on nalazi dispergirano u cijeloj matrici pa tijekom degradacije dolazi i do njegovoga otpuštanja ili se on nalazi u centru sustava pa tek kad takva struktura postane porozna i hidratizirana omogućuje se otapanje samoga lijeka. Za ovaj tip sistema koriste se razni poliesterski sistemi koji su uglavnom topljivi u vodi (44).

Erozijom s površine polimera vrijeme otpuštanja aktivne tvari u okolni sustav ovisi o površini s koje se otpušta. Obično se polimeri degradiraju hidrolizom njihove površine pri čemu

dolazi do sporoga raspadanja. Erozivni materijali obično degradiraju sloj po sloj pri čemu se najčešće hidrofobnom karakteru kostura polimera dodaje hidrofilne bočne grupe čineći kopolimer. Hidrofobni karakter sprječava prilaz molekula vode, dok se hidrofilniji bočni ogranci nalaze na površini čime se degradacija odvija sloj po sloj. Najčešći polimeri koji se koriste za površinsko otpuštanje jesu polianhidridi te poliesteri (33).

6. Zaključak

Iako se polimerni materijali najčešće koriste kao pomoćne tvari za oblikovanje lijekova te njihovo pakiranje, primjena polimera u farmaciji i medicini sve više koristi polimere u složenim terapijskim sustavima za transportiranje lijekova na željeno mjesto. Razvoj polimerne kemije donosi nebrojene mogućnosti variranja polimera kako prirodnih tako i sintetičkih i time daje poseban doprinos razvitku naprednih sustava za terapiju. Takvi sustavi razvijaju se u smjeru biokompatibilnosti i netoksičnosti, što u farmaciji postaje imperativ kako bi pomoćne tvari i cijeli terapijski sustav koji se unosi bili što manje invazivni po organizam.

Ranija istraživanja polimera u farmaciji bila su usmjerena više prema biopolimerima, dok se u novije vrijeme sve više koriste sintetički polimeri dobiveni i oblikovani tako da zadovoljavaju potrebe određenoga terapijskog sustava. Biopolimeri koji se u organizmu razgrađuju i daju netoksične produkte koji se lako izlučuju imaju veliki potencijal u primjeni u medicini i farmaciji. Isto tako mnogi polimeri mogu se modificirati kako bi se strukturom što bolje uklopili u neki terapijski sustav. Nerazgradivi polimeri koji su biokompatibilni također nalaze veliku primjenu u obliku raznih implantata.

Polimeri se sve više koriste kao nosači lijekova. Polimerni sustavi razvijaju se i smjeru tzv. inteligentnih sustava, polimernih gelova koji reagiraju na okolinu u kojoj se nalaze. Područje od posebnoga interesa jesu polimerne membrane koje imaju sve veću primjenu u farmaciji, ali i medicini, biologiji, kemiji materijala te inženjeringu materijala.

Polimerni materijali danas postavljaju velike izazove u istraživanju, preko sinteze novih vrsta polimernih materijala, do modifikacije poznatih polimera i njihove primjene. Dobro poznavanje fizikalno-kemijskih svojstava te odnosa struktura-svojstvo polimera preduvjet je za daljnje istraživanje i primjenu polimernih materijala.

LITERATURA

1. Janović Z. Polimerizacije i polimeri. Zagreb: HDKI – Kemija u industriji; 1997.
2. [http://www.riteh.hr/zav_katd_sluz/zm/pdf/nastava/tehnologija_materijala-2.god-stari%20bolonjci/skripta/skripta-lekcija8\(tmtr\).pdf](http://www.riteh.hr/zav_katd_sluz/zm/pdf/nastava/tehnologija_materijala-2.god-stari%20bolonjci/skripta/skripta-lekcija8(tmtr).pdf)
3. Jarm V. Mikrostrukturne karakteristike molekula polimera. Polimeri. 1988;9(1-2):23-30.
4. Jarm V. Mikrostrukturne karakteristike molekula polimera. Polimeri. 1988;9(4-5):111-8.
5. Ivanković M. Konformacije polimernih molekula. Zagreb: Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije (citirano 29.09.2009.). Dostupno na URL: www.fkit.hr/files/nastava/zfk/fkp/FKP_3.pdf
6. <http://en.wikipedia.org/wiki/Kevlar>
7. Florence AT, Attwood D. Physicochemical principles of pharmacy (citirano 29.05.2009.). London: Pharmaceutical Press; 2006. Dostupno na URL: <http://books.google.com/books?id=9pCJLnHwFowC&pg=PA281&dq=Polymers+in+pharmacy>
8. Guo JH, Skinner GW, Harcum WW, Barnum PE. Pharmaceutical application of naturally occurring water soluble polymers. Pharm Sci Technol Today. 1998;1(6):254-61.
9. Ivanković M. Polimerne otopine. Zagreb: Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije (citirano 29.05.2009.). Dostupno na URL: <http://www.fkit.hr/files/nastava/zfk/fkp/FKP5.pdf>
10. <http://www.sigmaaldrich.com/materials-science/material-science-products.html?TablePage=16372116>
11. <http://www.sigmaaldrich.com/materials-science/material-science-products.html?TablePage=16372120>
12. Andričić B. Prirodni polimerni materijali. Split: Sveučilište u Splitu; 2008.
13. Brannon-Peppas L. Polymers in controlled drug delivery. Med Plast Biomat (on-line article) 1997 Nov (citirano 01.06.2009.). Dostupno na URL: <http://www.device-link.com/mpb/archive/97/11/003.html>
14. <http://online1.ispcorp.com/Brochures/Pharma/PlasdoneS630.pdf>
15. Gómez-Carracedo A, Alvarez-Lorenzo C, Gomez-Amoza JL, Concherino A. Chemical structure and glass transition temperature of non-ionic cellulose ethers. J Therm Anal Cal. 2003;73:587-96.
16. Jalšenjak I. Farmaceutika repetitorij osnova; Praktikum; Seminarski zadaci. Zagreb: Zavod za farmaceutsku tehnologiju, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2003.
17. <http://www1.lsbu.ac.uk/water/hycel.html>
18. <http://www.lsbu.ac.uk/water/hycar.html>
19. <http://www.lsbu.ac.uk/water/hyalg.html>
20. <http://www1.lsbu.ac.uk/water/hygua.html>
21. <http://www1.lsbu.ac.uk/water/hycmc.html>
22. <http://www.lsbu.ac.uk/water/hypec.html>
23. <http://en.wikipedia.org/wiki/Chitosan>
24. <http://www1.lsbu.ac.uk/water/hyagar.html>
25. http://en.wikipedia.org/wiki/Polyethylene_glycol
26. http://en.wikipedia.org/wiki/Polyvinyl_alcohol
27. <http://en.wikipedia.org/wiki/Polyvinylpyrrolidone>
28. http://en.wikipedia.org/wiki/Polyacrylic_acid
29. http://en.wikipedia.org/wiki/Polymethyl_methacrylate
30. Jug M. Farmaceutska tehnologija. Zagreb: Farmaceutsko-biokemijski fakultet (citirano 02.06.2009.). Dostupno na URL: www.pharma.hr/download.aspx?file=/Upload/Microsoft%20PowerPoint%20-%20UF-3.1.pdf
31. Williams PA. Handbook of industrial water soluble polymers. Oxford: Blackwell Publishing; 2007.
32. Keely S, Rullay A, Wilson C, Carmichael A, Carrington S, Corfield A, i sur. In vitro and ex vivo intestinal tissue models to measure mucoadhesion of poly (methacrylate) and N-trimethylated chitosan polymers. Pharm Res. 2005;22:38-49
33. Swarbrick J, Boylan JC. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Vol 3. New York: Marcel Dekker; 1990 (citirano 02.06.2009.). Dostupno na URL: <http://books.google.com/books?id=knZOYplinRAC&pg=PP1&dq=Encyclopedia+of+pharmaceutical+technology#PPA2042,M1>
34. Allen LV, Popovich NG, Ansel HC. Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
35. Bhat PB. Osmotic drug delivery systems (on-line report). Technology/ Industry Overview Autumn/Winter 2004 (citirano 17.06.2009.): 1-4. Dostupno na URL: <http://www.drugdeliveryreport.com>
36. <http://www.reference.ksu.edu.sa/pdf/4044-nueral%20networks/4953-political%20sciences/4870network%20security.pdf>
37. http://www.nfsa.gov.au/preservation/audiovisual_terms/audiovisual_item.php?term_=Diacetate
38. <http://www.dow.com/dowexcipients/images/EthylcelluloseStructure.jpg>
39. <http://www.pharmainfo.net/reviews/transdermal-drug-delivery-technology-revisited-recent-advances&usg>
40. Kandavilli S, Nair V, Panchagnula R. Polymers in Transdermal Drug Delivery Systems. Pharm Tech May 2002 (citirano 17.06.2009.):62-80. Dostupno na URL: <http://pharmtech.findpharma.com/>
41. Ulbricht M. Advanced functional polymer membranes. Polymer. 2006;47:2217-62.
42. Clasen C, Wilhelms T, Kulicke WM. Formation and characterization of chitosan membranes. Biomacromolecules. 2006;7:3210-22.
43. <http://observer.octoplus.nl/index.cfm/site/OctoPlus/pageid/0DE2EFF8-D03E-C80E-104B0E3548A07E7D/index.cfm>
44. Hillery AM, Lloyd AW, Swarbrick J. Drug delivery and targeting for pharmacists and pharmaceutical scientists. London: Francis & Taylor; 2005.

POLYMER PROPERTIES AND APPLICATION IN DRUG DESIGN

Andela Pustak

Ruđer Bošković Institute, Bijenička cesta 54, 10 000 Zagreb, Croatia
Laboratory for Radiation Chemistry and Dosimetry
Division of Materials Chemistry
tel: 01/45 71 255, e-mail: apustak@irb.hr
Review

ABSTRACT

For some time now, polymers have been standard components for drug design either as excipients or drug packing materials. Polymers have outstanding physical and chemical properties such as molecular weight, viscosity, gelling ability and solubility which largely influence their application in pharmacy and medicine. The application of polymer materials in advanced drug delivery devices like matrix systems, reservoir systems, osmotic pumps, degradation systems and environmentally responsive systems has largely increased in a past few years. The investigation of structure-property relationship and thorough characterization of polymers is one of the most important conditions for the design of polymer containing drug substances.

Key words: Polymers; Pharmacy; Drug design