

Interpolimerni kompleksi

Interpolymer complexes

Matej Pavli, Franc Vrečer, Saša Baumgartner

Povzetek: Razvoj novih pomožnih snovi poteka sočasno z razvojem novih učinkovin. Namen razvoja novih pomožnih snovi je doseganje zelenih lastnosti farmacevtskih oblik, kot so: nadzorovano sproščanje, izboljšanje biološke uporabnosti, povečana stabilnost idr. Primer novih pomožnih snovi so interpolimerni kompleksi (IPC), ki lahko izkazujejo povsem drugačne lastnosti od posameznih izhodiščnih polimerov. Na nastanek in lastnosti IPC imajo ključen vpliv parametri izdelave. V članku poleg ključnih parametrov izdelave obravnavamo tudi nekaj konkretnih primerov uporabe IPC v farmacevtski tehnologiji. Nakazane so tudi možnosti uporabe računalniških modelov za načrtovanje optimalnih pogojev za nastanek IPC. Zaključimo lahko, da so raziskave vpliva in uporabnosti IPC pri oblikovanju farmacevtskih oblik danes v farmacevtski tehnologiji zelo aktualne.

Ključne besede: nadzorovano sproščanje, pomožne snovi, polimeri, kompleksi

Abstract: The development of new pharmaceutical excipients is proceeding simultaneously with development of new active pharmaceutical ingredients. The purpose of the development of new pharmaceutical excipients is to achieve desirable properties in dosage forms like controlled release, improved bioavailability, enhanced stability etc. An example of new excipients are interpolymer complexes (IPC), which can obtain completely different properties compared to separate original polymers. The development and properties of IPC are essentially influenced by manufacturing parameters. In this article we also present some experimental cases of the usage of IPC in pharmaceutical technology beside important manufacturing parameters. The feasibilities of the usage of computer models for development of optimal conditions for IPC assembly are also pointed out. We can conclude that the research of influence and applications of IPC on formulation of dosage forms are nowadays the topic of great interest in pharmaceutical technology.

Key words: controlled release, excipients, polymers, complexes

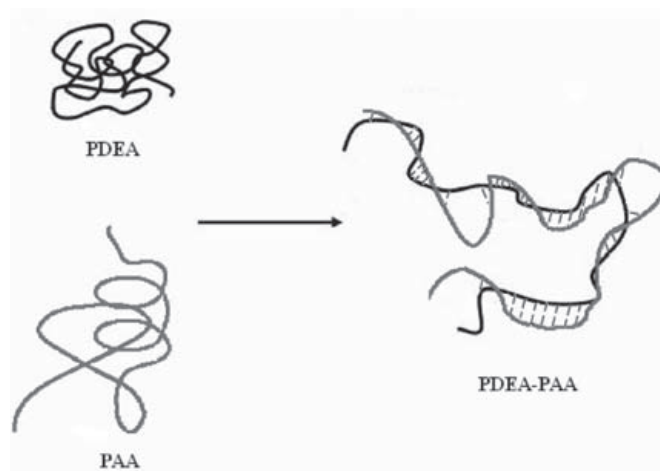
1 Uvod

Izraz interpolimerna kompleksacija opisuje nekovalentno povezovanje med posameznimi skupinami na različnih polimernih verigah (slika 1) (1). Rezultat tovrstnega povezovanja so interpolimerni kompleksi (IPC).

Interpolimerni kompleksi nastajajo pod pogoji, v katerih so polimeri med seboj termodinamsko kompatibilni. Polimerni kompleksi se tvorijo zaradi van der Waalsovih interakcij, ionskih vezi ali vodikovih vezi (1).

Interakcije, kot so vodikove vezi, dipol-dipol interakcije, prenos naboja in kislinško-bazična kompleksacija so nujne, da pride do mešanja polimerov v raztopinah (2). Kadar so polimer-polimer interakcije močnejše kot interakcije polimer-topilo, tvorita polimera pri mešanju raztopin teh dveh polimerov v skupnem topilu interpolimerne komplekse (precipitate) (3). Parametrov, ki lahko vplivajo na tvorbo interpolimerne kompleksa, je več: struktura, molekulska masa polimerov, temperatura, pH, vrsta topila ipd. Tvorba kompleksa je reverzibilna (4).

Polimerna kompleksacija je termodinamsko ugodna. Pospešena je z negativno prosto energijo združevanja med ponavljajočimi enotami.



Slika 1. Primer interpolimerne kompleksacije med poliakrilno kislino (PAA) in poli N,N – dietilakrilamidom (PDEA) (2).

Figure 1. Example of interpolymer complexation of poly(acrylic acid) (PAA) with poly(N,N – diethylacrylamide) (PDEA) (2).

To združevanje pospešuje tudi eksotermna reakcija med funkcionalnimi skupinami ter velika pozitivna entropijska sprememba zaradi tvorbe kompleksa. Interpolimerni kompleksi so stabilizirani s kooperativno naravo njihovih vezi, kar pomeni, da je z nastankom prvih vezi v IPC tvorba naslednjih zaradi prostorskega približevanja sosednjih aktivnih mest (funkcionalnih skupin) še pospešena. Zaradi kooperativne narave vezi obstaja kritična dolžina polimerne verige za kompleksacijo, kar je v večini primerov povezano z molekulsko maso polimera (1). Ko je molekulska masa majhna, je kljub prisotnosti lokalnih interakcijskih mest težko povzročiti konformacijske spremembe polimerov, saj je kooperativni učinek majhen, zato je tudi kompleksacija majhna. Kooperativni učinek se torej povečuje s povečanjem molekulske mase (povečevanjem polimerne verige), na ta način se poveča stopnja tvorbe kompleksa (5). Poleg kooperativnega efekta igrajo zelo pomembno vlogo tudi hidrofobne interakcije.

Interpolimerna kompleksacija lahko bistveno vpliva na strukturo polimerne mreže. Rezultat tega so lahko povsem spremenjene fizikalne lastnosti polimerov, kot so nabrekanje, mehanske lastnosti in mehanizem transporta topljenca skozi IPC. Zaradi takega obnašanja imajo interpolimerni kompleksi možnost uporabe na različnih področjih. Uporabimo jih lahko kot pomožne snovi za izdelavo farmacevtskih oblik z nadzorovanim sproščanjem, kot mehanske senzorje, biosenzorje, peptidne stabilizatorje ipd. (1). Na tržišču že obstaja dostavni sistem na osnovi ksantana in semenske sluzi rožičevca imenovan TIMERx, ki je namenjen nadzorovanemu sproščanju (6).

3 Delitev interpolimernih kompleksov (IPC-jev)

3.1 IPC-ji na osnovi vodikovih interakcij

Interpolimerni kompleksi, ki so stabilizirani z vodikovimi vezmi, se tvorijo med polimeri, ki imajo funkcionalne skupine s pomanjkanjem

elektronov (polikislina) v neioniziranem stanju, ter polimeri s funkcionalnimi skupinami, ki vsebujejo področja z visoko elektronsko gostoto (etri, alkoholi, pirolidoni) (slika 2) (1).

Ti kompleksi se ponavadi tvorijo v vodnem mediju v ozkem območju sestave topila, pH-ja in ionske moči (4). Dodatno je kompleksacija stabilizirana s kooperativno naravo vezi kot tudi s hidrofobnimi interakcijami.

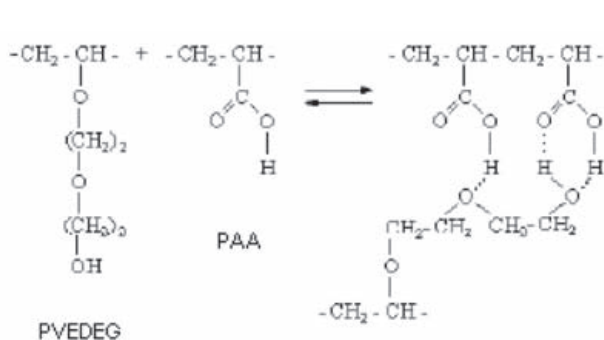
Nekateri primeri polimernih sistemov, kjer pride do kompleksacije zaradi vodikovih vezi: poliakrilna kislina in poliakrilamid, poliakrilna kislina in polivinilalkohol, poliakrilna kislina in polietilenglikol, polimetakrilna kislina in polietilenglikol, polimetakrilna kislina in polivinilpirolidon. Kompleksi med polimetakrilno kislino in polivinilpirolidonom so najstabilnejši med kompleksi z vodikovimi vezmi. Njihovo stabilnost pripisujejo močnemu intermolekularnemu privlaku med polimernimi verigami ter hidrofobne stabilizacije vodikovih vezi z α -metilno skupino (1).

3.2 IPC-ji na osnovi elektrostatskih interakcij

Do tvorbe IPC v tem primeru pride preko ionskih interakcij med kationskimi in anionskimi polimeri (enostaven primer: kompleks kislina-baza) (slika 3).

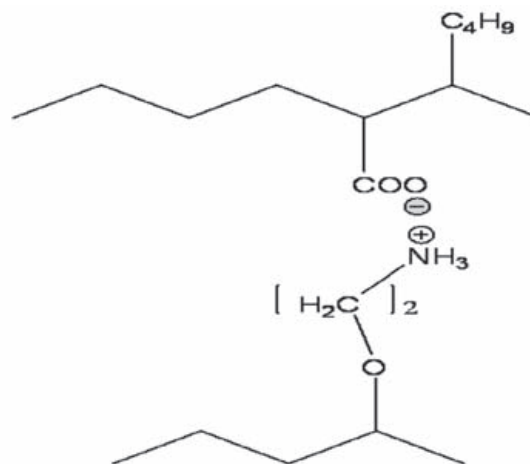
IPC-ji na osnovi elektrostatskih interakcij nastanejo lahko tudi med ionskim in ionizabilnim polimerom.

Hitosan se kot ionski polimer pogostokrat uporablja za pripravo IPC z ionizirajočimi akrilnimi polimeri, kot so akrilna kislina, metakrilna kislina in akrilamid. Najzanimivejša lastnost teh sistemov je zmožnost akrilnih polimerov, da tvorijo ionske komplekse preko interakcije karboksilne funkcionalne skupine z bazično aminsno skupino deacetiliranih piranskih obročev hitosanskih verig (8).



Slika 2. Primer interpolimernega kompleksa na osnovi vodikovih interakcij med poliviniletrom dietilenglikola (PVEDEG) in poliakrilno kislino (PAA) v neioniziranem stanju (7).

Figure 2. Example of interpolymer complex based on hydrogen interactions between poly (vinyl ether) of diethylene glycol (PVEDEG) with poly(acrylic acid) (PAA) in unionized state (7).



Slika 3. Shematski prikaz ionske interakcije.

Figure 3. Schematic presentation of ionic interaction.

4 Dejavniki, ki vplivajo na nastanek IPC

4.1 Vpliv dolžine verige, molekulske mase ter koncentracije polimera

V splošnem velja, da je za tvorbo stabilnega kompleksa potrebna kritična dolžina polimerne verige. Kritična dolžina verige je odvisna od afinitete med dvema komplementarnima skupinama in sicer se zmanjša, če se so interakcije večje (2). Dolžina verige polimera je ponavadi v sorazmerju z molekulsko maso polimera.

V primeru interakcije razvejanega kopolimera polimetakrilne kisline (MAA) s polietilenglikolom (PEG) so avtorji (1) ugotovili, da večja kot je bila molekulska masa uporabljenega PEG (daljše, razvejane verige), večja je bila stopnja kompleksacije. Stopnja kompleksacije pa je bila močno odvisna od pH medija, saj je kompleksacija naraščala z daljšanjem verige le v kislem. Nad pH 4,2 pa je prišlo do večje interpolimerne kompleksacije v primeru najkrajših razvejanih PEG (najmanjša molekulska masa). Lowman in soavtorji (1) vzrok pripisujejo močnejši ionizaciji kislinjskih skupin MAA pri višjem pH-ju, kar naj bi v primeru večjih PEG enot vodilo do večjega nabrekanja in posledično možne manjše kompleksacije.

V drugi študiji (9) so preučevali vpliv koncentracije in molekulske mase polimera na kritično pH-vrednost, pri kateri se tvorijo kompleksi. Preučevali so kompleksacijo med poliakrilno kislino (PAA) in polivinileter etilenglikolom (PVEEG). Nastanek kompleksov so spremljali z merjenjem motnosti – turbidimetrijo. Ugotovili so, da je kritična pH-vrednost, ko pride do nastanka kompleksa takrat, ko pride do močnega povečanja motnosti. Pod to vrednostjo so zmesi kompleksov polimerov motne in pride do oboritve kompleksov iz disperzije. Povečanje polimerne koncentracije pa premakne kritične pH k višjim pH-vrednostim. Ta pojav pojasnjujejo (9) z zmanjšanjem ionizacije PAA s povečanjem njene koncentracije v raztopini.

Molekulska masa PAA ni vplivala na kritično pH-vrednost tvorbe kompleksa PVEEG-PAA. Slednje avtorji (9) razlagajo z dejstvom, da so bile vse različne preiskovane PAA verige že dovolj velike, da je bila možna popolna tvorba kompleksa.

4.2 Vpliv pH in temperature

V sistemu, ki vsebuje šibko polibazo (npr. polietilenimin (PEI)), polikislino (npr. poliakrilno kislino (PAA)) in proton akceptorski, neionski polimer (npr. polietilenoksid (PEO)), je selektivnost tvorbe makromolekularnega kompleksa z različnimi pari polimerov odvisna od pH-sistema. V tem trokomponentnem sistemu je v kislih medijih (PEI povsem protoniran, PAA skoraj nič) prvenstveno favorizirana tvorba kompleksa preko vodikovih vezi med PAA in PEO, v nevtralnem pH (PAA in PEI oba delno ionizirana) je favoriziran nastanek polielektrolitnega kompleksa med PAA in PEI. V bazičnem pH-okolju (PAA popolnoma disocirana, PEI skoraj nič) pa ne pride do tvorbe ne polielektrolitnega kompleksa, in ne kompleksa, ki bi bil posledica vodikovih vezi. V tem primeru je torej pH-sistema bistven za selektivnost tvorbe kompleksa med različnimi pari polimerov, saj vpliva na interakcijske lastnosti med komponentami (10).

Na tvorbo IPC vpliva tudi temperatura medija preko vpliva na jakost vezi, ki vežejo polimere med seboj. Pri povišanih temperaturah pride le do rahlih sprememb v moči kolumbovih (elektrostatskih) vezi, medtem ko se vodikove vezi prekinajo pri dovolj visoki temperaturi. Potrebno je upoštevati še hidrofobni efekt, saj le-ta igra pomembno vlogo pri stabilizaciji IPC. Znano je, da se hidrofobne interakcije povečajo z naraščujočo temperaturo v vodnem mediju.

Verjetno pa je efekt hidrofobnih interakcij na stabilizacijo vodikovih vezi v kompleksu močnejši kot v primeru stabilizacije kolumbovih sil v polielektrolitnem kompleksu (10).

4.3 Vpliv dodanih ionov in ionske moči

Vpliv anorganskih soli na kompleksacijo z vodikovimi vezmi je odvisen od dveh nasprotujočih si dejavnikov. Po eni strani povečanje ionske moči raztopine vodi v delno disociacijo poli (karboksilnih kislin), kar je lahko neugodno za kompleksacijo. Po drugi strani dodatek anorganskih soli poslabša termodinamsko kakovost topila z ozirom na polimere, saj njihova prisotnost vodi do ojačanja hidrofobnih interakcij, ki so ugodne za kompleksacijo. Ravnotežje med tema dvema nasprotujočima si vplivoma bo določalo, kako se bo polimerni sistem v raztopini odzval na prisotnost ionov z majhno molekulsko maso.

Budtova s sodelavci (4) je poročal, da povečanje ionske moči medija zaustavi kompleksacijo poliakrilne kisline (PAA) s polivinilalkoholom (PVA) in hidroksietilcelulozo (HEC) (4). Chen in Morawetz (4) sta demonstrirala, da dodatek NaCl zmanjša intenziteto interakcij med PAA in polivinilpirolidonom (PVP) in polietilenoksidom (PEO). Sivadasan in sodelavci (4) so odkrili, da povečanje ionske moči vodi do znižanja pH-ja, pri katerem pride do interpolimernih interakcij med PAA in poliakrilamidom z modificiranimi pireni. Staikos in sodelavci (4) pa so pokazali, da prisotnost NaBr v raztopini pospešuje tvorbo polikompleksa med PAA in PEO.

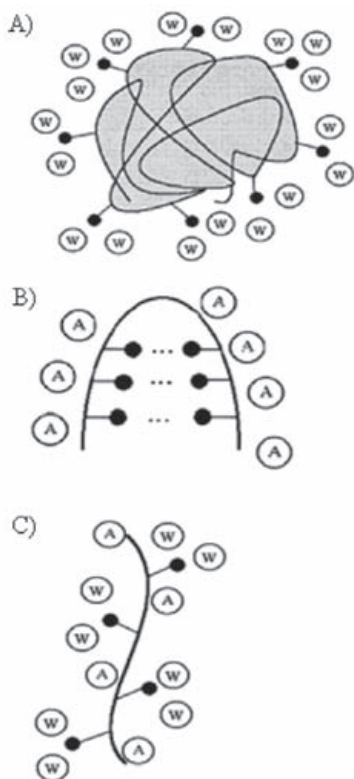
Če povzamemo, v literaturi lahko najdemo precej nasprotujoča si mnenja o vplivu ionske moči oziroma ionov na interpolimerno kompleksacijo (4).

4.4 Vpliv medija

Tekmovanje polimer-polimer interakcij z interakcijami polimer-topilo je odločilni dejavnik, ki vpliva na kompleksacijo v raztopinah.

V študiji avtorjev (9) so preučevali vpliv medija za kompleksacijo PVEEG-PAA (polivinileter etilenglikola – poliakrilna kislina). Preskušali so vodo, etanol in njuni mešanici. Ugotovili so, da je v vodnih raztopinah konformacija molekul IPC stabilizirana z hidrofobnimi interakcijami nepolarnih skupin (slika 4(A)).

Nasprotno pa so v alkoholnih raztopinah hidrofilni IPC fragmenti povezani z intermolekularnimi vodikovimi vezmi in alkoholne molekule solvatirajo hidrofobne dele polimerov (slika 4(B)). Zato lahko kompleksi nastanejo tako v vodi kot v etanolu, imajo pa seveda različne površinske lastnosti. V zmesih vode in alkohola pa naj bi sočasna solvatacija hidrofilnih skupin z vodo in hidrofobnih skupin z alkoholom vodila do razvitja IPC (slika 4(C)). V določenih razmerjih vode in etanola se kompleksi ne tvorijo, ker so interakcije polimer-topilo močnejše od polimer-polimer interakcij (9).



Slika 4. Možne IPC strukture PVEEG-PAA IPC v vodi (A), alkoholu (B) in njihovih mešanicih (C). Molekule vode in alkohola so označene z W oziroma A. Črni krogi predstavljajo hidrofilne skupine. Obarvano območje označuje hidrofobne interakcije (A) (9).

Figure 4. Possible IPC structures of PVEEG-PAA IPCs in water (A), alcohol (B) and their mixture (C). Molecules of water and alcohol are indicated as W and A respectively. Black circles indicate the hydrophilic groups. The field area indicates the hydrophobic interactions (A) (9).

5 Parametri karakterizacije IPC-jev

Kot smo že omenili se lahko IPC-ji bistveno razlikujejo v svojih lastnostih od izhodnih (osnovnih) polimerov. Parametri s katerimi lahko vrednotimo oziroma dokazujemo nastanek interpolimernega kompleksa so lahko naslednji:

- Viskoznost in motnost (2);
- Temperatura steklastega prehoda (11);
- Sila nabrekanja (12)
- Natezna trdnost (1);
- Slike elektronskega mikroskopa (13);
- ATR-FTIR spekter (14);
- NMR (13)
- Površinska energija (15);
- Sproščanje zdravilnih učinkovine iz ogrodja interpolimernega kompleksa (16)
- Stabilnost (10)

6 Primeri IPC v farmacevtskih oblikah

6.1 Trdne disperzije z vgrajenim fenacetinom

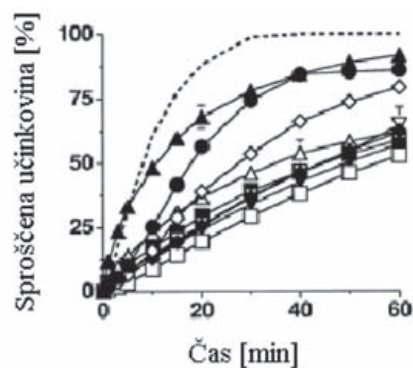
Proučevali so vpliv vgradnje fenacetina (FEN) v IPC na sproščanje iz zrn, narejenih iz trdnih disperzij. Za izdelavo trdnih disperzij so uporabili čist PEO (polietilenoksid) različnih molekulskih mas ter CP (karboksivinil polimer). Med njima lahko v ustreznih pogojih pride do nastanka IPC zaradi tvorbe vodikovih vezi med etersko skupino PEO in karboksilno skupino CP.

Profil sproščanja čistega fenacetina in fenacetina iz zrn trdnih disperzij (IPC) z različnimi molekulskimi masami PEO je prikazan na sliki 5.

Iz slike je razvidno, da je sproščanje iz trdnih disperzij in kompleksov počasnejše kot sproščanje samega čistega fenacetina. Razvidno je tudi, da je sproščanje iz trdnih disperzij odvisno od molekulske mase uporabljenega PEO v IPC, s čimer lahko uravnavamo kinetiko sproščanja. Vpliv molekulske mase PEO na sproščanje fenacetina iz IPC lahko vidimo na sliki 6.

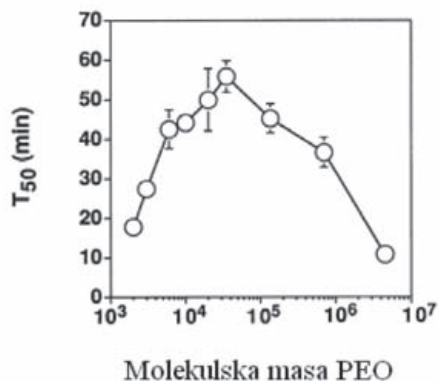
T_{50} fenacetina iz trdnih disperzij se je povečeval s povečevanjem molekulske mase PEO do MM 35000. Z nadaljnim večanjem molekulske mase se je T_{50} zniževal.

Možen vzrok, da se z nadaljnim povečevanjem mase PEO sproščanje ni dodatno upočasnjevalo je v manjši stopnji kompleksacije. S povečevanjem molekulske mase PEO nad 35000 se je namreč učinkovita specifična površina PEO, ki je zmožna tvorbe vodikovih vezi s CP, zmanjšala zaradi sočasnega navijanja in zapletanja verig PEO (5).



Slika 5. Vpliv molekulske mase PEO na profile sproščanja fenacetina (FEN) iz PEO-CP trdnih disperzij (IPC). Črtkana črta označuje profil raztapljanja čistega FEN. Trdne disperzije (molekulska masa PEO: ●, 2000; ◊, 3000; ◆, 8200; ▽, 10750; ▼, 20000; □, 35000; ■, 135000; △, 700000; ▲, 4500000) ($n = 3$) (3).

Figure 5. Effect of molecular weight of PEO on release profiles of phenacetine (FEN) from PEO-CP solid dispersions (IPC). The dotted line: dissolution profile of pure FEN. Solid dispersions (the molecular weight of PEO: ●, 2000; ◊, 3000; ◆, 8200; ▽, 10750; ▼, 20000; □, 35000; ■, 135000; △, 700000; ▲, 4500000) ($n = 3$) (3).



Slika 6. Vpliv molekulske mase PEO na T_{50} fenacetina (FEN) iz IPC med PEO in CP ($n = 3$) (5).

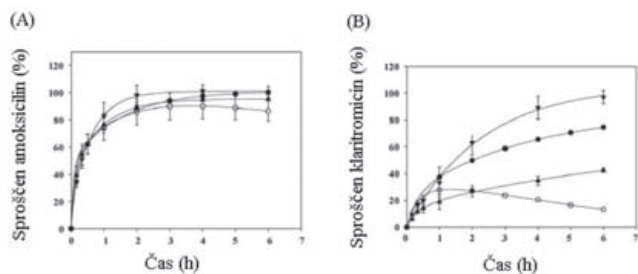
Figure 6. Effect of molecular weight of PEO on T_{50} phenacetine (FEN) from IPC of PEO and CP ($n = 3$) (5).

6.2 Mukoadhezivne mikrosfere z vgrajenim klaritromicinom ali amoksicilinom

Ugotovljeno je bilo, da ima poliakrilna kislina (PAA) dobre mukoadhezivne lastnosti. Le-te ohrani tudi v IPC, ki ga tvori s polivinilpirolidonom (PVP) preko vodikovih vezi. Topnost PAA-PVP kompleksa se v raztopinah zmanjša in pride do oboritve.

Preko tvorbe IPC je možna tudi izdelava mikrosfer. Vanje so vgrajevali klaritromicin in amoksicilin, da bi dosegli podaljšano sproščanje. Učinkovitost vgradnje klaritromicina v IPC mikrosfere je bila višja kot v primeru amoksicilina (17).

Hitrost sproščanja amoksicilina, vgrajenega v kompleksne mikrosfere, je bila večja od hitrosti sproščanja vgrajenega klaritromicina pri vseh preučevanih pH-jih (slika 7). Sproščanje amoksicilina je bilo skoraj povsem pH neodvisno, medtem ko je bila hitrost sproščanja klaritromicina od pH odvisna (pri pH 4,0 je bilo sproščanje



Slika 7. Sproščanje amoksicilina (A) in klaritromicina (B) iz PAA/PVP IPC mikrosfer pri pH: ○, 2,0; ●, 2,0 (podatki popravljene zaradi degradacije učinkovine); ▲, 4,0; ▼, 6,8 pri 37 °C ($n=3$) (17).

Figure 7. Release of amoxicillin (A) and clarithromycin (B) from the PAA/PVP complex at pH: ○, 2,0; ●, 2,0 (data corrected for degradation of active substance); ▲, 4,0; ▼, 6,8 at 37°C ($n=3$) (17).

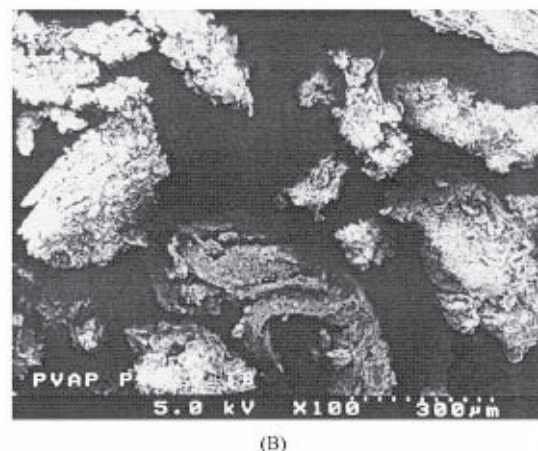
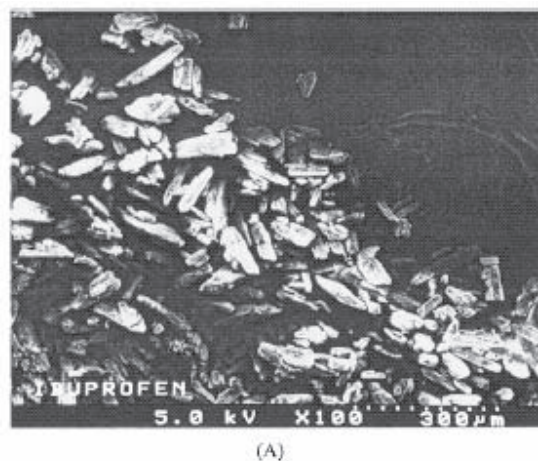
počasnejše v primerjavi s pH 2,0, pri pH 6,8 pa hitrejše, kar avtorji (17) razlagajo z večjim vplivom ogrodja). V vseh primerih je bilo sproščanje učinkovin iz kompleksnih mikrosfer PAA-PVP počasnejše glede na sproščanje iz mikrosfer, narejenih le iz PVP, kar pa na grafih (slika 7) ni prikazano (17).

6.3 Žvečljive tablete z vgrajenim ibuprofenom

Za žvečljive tablete je zelo pomembno, da so dobrega okusa. S tem namenom so pripravili žvečljive tablete iz IPC med PVAP in PVP. Vanj so s kopreceptacijo vključili ibuprofen kot modelno učinkovino ter tako dobili zrnca.

Slike posnete z elektronskim mikroskopom (slika 8) kažejo, da se čist ibuprofen nahaja v obliki podolgovatih kristalov, zrnca polimernega kompleksa z ibuprofenom pa so v obliki agregatov.

Zrnca ibuprofena v IPC so nato stisnili v tablete. Izkazalo se je, da je trdnost teh tablet nekoliko nižja kot trdnost tablet z ibuprofenom,



Slika 8. SEM slike čistega ibuprofena (A) ter ibuprofena v zrnih polimernega kompleksa (B) (18).

Figure 8. SEM pictures of pure ibuprofene (A) and ibuprofene in granules of polymer complex (B) (18).

Tabela 1. Sestava žvečljivih tablet z ibuprofenom (18).
Table 1. Compositions of chewable ibuprofen tablets (18).

Sestavina	Sestava tablet				
	I*	II	III	IV	V
Ibuprofen	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	–
PVP-PVAP kompleks	–	–	–	–	512 mg**
PVP	–	312 mg	–	–	–
PVAP	–	–	312 mg	–	–
PVAP:PVP***(2:1)	–	–	–	312 mg	–
Aroma višnje	156 mg	156 mg	156 mg	156 mg	156 mg
Laktoza	162 mg	–	–	–	–
Koruzni škrob	150 mg	–	–	–	–
Masa tablete	668 mg	668 mg	668 mg	668 mg	668 mg
Trdnost (kp)	5,7	>20	18	>20	7,1

* Pripravljen z metodo vlažne granulacije, ** Vsebnost ibuprofena bila 200 mg, **** Fizikalna zmes

vgrajenim v druge pomožne snovi (tabela 1), vendar še venomer ustrežna.

Izdelane tablete so imele poleg ostalih ustreznih tehnoloških parametrov tudi dober okus v ustih, kar je bil namen študije. Pri preučevanju sproščanja ibuprofena iz tako dobljenih tablet so ugotovili, da je pri pH 1,2 sproščanje minimalno (2 % v 3 urah), pri pH 7,4 pa je bilo sproščanje nekoliko počasnejše kot pri ostalih preskušanih tabletah. To pomeni, da je uporaba IPC med PVAP in PVP potencialno ustrežna za pripravo zrn z dobrim okusom za izdelavo žvečljivih tablet (18).

7 Prihodnost IPC-jev?

Interpolimerni kompleksi predstavljajo alternativne pomožne snovi za farmacevtske oblike z nadzorovanim sproščanjem. Njihov pomen bo v prihodnosti zagotovo naraščal. Za zdaj je pri njihovem uveljavljanju omejujoče ugotavljanje vseh dejavnikov, ki na interpolimerno kompleksacijo vplivajo ter iskanje najugodnejših kombinacij polimerov in njihovih razmerij.

Prav tako je relativno slabo raziskano njihovo obnašanje v fizioloških (in vivo) pogojih, kjer imamo sočasen vpliv večjih dejavnikov (temperatura, ioni, površinsko aktivne snovi, ...). Ker stabilnost kompleksov vpliva na sproščanje, bi potencialno lahko prišlo tudi do t.i. dose dumpinga v primeru prehitrega sproščanja.

Danes obstajajo tudi že računalniški modeli napovedovanja optimalnih interakcij med polimeri z namenom ugotavljanja želene kombinacije zmesi polimerov za tvorbo ustreznega interpolimernega kompleksa.

Eksperimentalni modeli in molekularni (računalniški) modeli se zaenkrat razlikujejo v enem bistvenem aspektu: v molekularnem modelu se polimerne verige nahajajo v »suhem« okolju, medtem ko eksperimentalni model vključuje tudi vpliv topila. Zavedati se moramo, da bi vključitev molekul topila v simulacijo precej povečala stroške in čas izračunavanja. Pomembna razlika med simulacijo in eksperimentalnim modelom je tudi v dolžini verig polimerov. V

računalniški simulaciji ne uporabljajo zelo dolgih polimernih verig, saj želijo obdržati čas računanja na sprejemljivem nivoju, hkrati pa želijo zagotoviti ustrezno mobilnost verig znotraj določenega časovnega okvirja. Seveda bi lahko uporabili tudi daljše polimerne verige posameznega polimera vendar bi bilo teh verig zato ustrezno manj, s tem pa bi postal sistem manj realen (19).

Za razmahnitev uporabe IPC bo torej nujna uporaba računalniških modelov. Za zdaj pa se bolj ali manj zanašamo na eksperimentiranje.

8 Literatura

- Lowman AM, Peppas NA: Molecular analysis of interpolymer complexation in graft copolymer networks. Polymer 2000; 41: 73-80.
- Bian F, Liu M: Complexation between poly(N,N-diethylacrylamide) and poly(acrylic acid) in aqueous solution. Eur Polym J 2003; 39: 1867-1874.
- Luo X, Goh SH, Lee SY, Tan KL: Interpolymer complexation between poly(N-methyl-4-piperidiny methacrylate) and acidic polymers. Macromolecules 1998; 31: 3251-3254.
- Khutoryanskiy VV, Mun GA, Nurkeeva ZS, Dubolazov AV: pH and salt effects on interpolymer complexation via hydrogen bonding in aqueous solutions. Polym Int 2004; 53: 1382-1387.
- Ozeki T, Yuasa H, Kanaya Y: Control of medicine release from solid dispersion composed of the poly(ethylene oxide)-carboxyvinylpolymer interpolymer complex by varying molecular weight of poly(ethylene oxide). J Controlled Release 1999; 58: 87-95.
- McCall TW, Baichwal AR, Staniforth JN: TIMERx Oral Controlled-Release Drug Delivery System, v: Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MC (Eds.), Modified-Release Drug Delivery Technology. Marcel Dekker, NY, Basel, 2003, 11-19.
- Nurkeeva ZS, Mun GA, Khutoryanskiy VV, Sergaziyev AD: Complex formation of polyvinyl of diethylene glycol with polyacrylic acid II. Effect of molecular weight of polyacrylic acid and solvent nature. Eur Polymer J 2002; 38: 313-316.

8. Peniche C, Argüelles-Monal W, Davidenko N, Sastre R, Gallardo A, Roman JS: Self-curing membranes of chitosan/PAA IPNs obtained by radical polymerization: preparation, characterization and interpolymer complexation. *Biomaterials* 1999; 20: 1869-1878.
9. Nurkeeva ZS, Mun GA, Khutoryanskiy VV, Zotov AA, Mangazbaeva RA: Interpolymer complexes of poly(vinyl ether) of ethylene glycol with poly(carboxylic acids) in aqueous, alcohol and mixed solutions. *Polymer* 2000; 41: 7647-7651.
10. Vasheghani BF, Rajabi FH, Ahmadi MH, Nouhi S: Stability and thermodynamic parameters of some selective intermacromolecular complexation. *Polym Bull* 2006; 56: 395-404.
11. Zhou X, Goh SH, Lee SY, Tan KL: Interpolymer complexation between poly(vinylphosphonic acid) and poly(vinylpyridine)s. *Polymer* 1997; 38: 5333-5338.
12. Bell CL, Peppas NA: Measurement of the swelling force ionic polymer networks. III. Swelling force of interpolymer complexes. *J Controlled Release* 1995; 37: 277-280.
13. Kumar V, Yang T, Yang Y: Interpolymer complexation. I. Preparation and characterization of a polyvinyl acetate phthalate-polyvinylpyrrolidone (PVAP-PVP) complex. *Int J Pharm* 1999; 188: 221-232.
14. Dumitriu S, Magny P, Montane D, Vidal PF, Chornet E: Polyionic hydrogels obtained by complexation between xanthan and chitosan: their properties as supports for enzyme immobilization. *J Bioactive and Comp Polym* 1994; 9: 184-209.
15. Liu S, Jiang M, Chan CM, Weng LT: Elimination of surface enrichment in polymer blends via interpolymer complexation. *Macromolecules* 2001; 34: 3802-3804.
16. Fukuda M, Peppas NA, McGinity JW: Properties of sustained release hot-melt extruded tablets containing chitosan and xanthan gum. *Int J Pharm* 2006; 310: 90-100.
17. Chun MK, Sah H, Ckoi HK: Preparation of mucoadhesive microspheres containing antimicrobial agents for eradication of *H. pylori*. *Int J Pharm* 2005; 297: 172-179.
18. Kumar V, Yang T, Yang Y: Interpolymer complexation. II. Entrapment of ibuprofen by in-situ complexation between polyvinyl acetate phthalate (PVAP) and polyvinylpyrrolidone (PVP) and development of a chewable tablet formulation. *Pharm Dev Tech* 2001; 6: 71-81.
19. Moolman FS, Meunier M, Labuschagne PW, Truter PA: Compatibility of polyvinyl alcohol and poly(methyl ether-co-maleic acid) blends estimated by molecular dynamics. *Polymer* 2005; 46: 6192-6200.