



A XI-a Conferință Națională multidisciplinară – cu participare internațională,  
"Profesorul Dorin PAVEL – fondatorul hidroenergeticii românești",  
SEBEȘ, 2011

## **POLIZAHARIDE FOLOSITE ÎN OBȚINEREA HIDROGELURILOR UTILIZATE ÎN SISTEMELE DE ELIBERARE CONTROLATĂ A MEDICAMENTELOR**

Violeta PAȘCALĂU, Violeta POPESCU

### **POLYSACCHARIDES USED IN OBTAINING HYDROGELS FOR CONTROLLED DRUG DELIVERY SYSTEMS**

This paper is a review of the most important papers related to polysaccharides studied and used in hydrogels systems for controlled drug delivery. Among the numerous macromolecules that can be used to obtain hydrogels, polysaccharides present many advantages comparatively to synthetic polymers being largely found in living organisms. Coming from renewable sources, polysaccharides also have frequently economical advantages over synthetic polymers, because they are non-toxic, biocompatible and bioavailable, showing such physico-chemical proprieties that make them suitable for applications in drug delivery systems. Focusing on the ability of polysaccharides to form hydrogels in a great diversity of compositions it is well understood that safer and more realistic approaches in the therapy of diseases will be achieved in the days to come.

Key words: polysaccharides, hydrogels, controlled release drug  
Cuvinte cheie: polizaharide, hidrogel, eliberarea controlată a medicamentelor

#### **1. Introducere**

Din punct de vedere al compoziției lor chimice, sistemele complexe care permit transportul și eliberarea controlată a medicamentelor sunt combinații de polimeri, în general de origine naturală.

Polizaharidele sunt o clasă de biopolimeri alcătuiți din monomeri de zaharuri [1]. Monozaharidele sunt legate prin legături O-glicozidice care se pot realiza la oricare din grupările hidroxil ale monozaharidei, conferind polizaharidelor posibilitatea de a forma atât catene liniare cât și ramificate. Acești polimeri biologici pot fi obținuți din diferite surse: microbiene, animale și vegetale [2]. Utilizarea lor prezintă o serie de avantaje. În primul rând polizaharidele au o bună hemocompatibilitate, probabil ca urmare a similarității structurii lor cu cea a heparinei.

Polizaharidele nu sunt toxice, interacționează cu celulele vii și în majoritatea cazurilor au costuri reduse în comparație cu alți biopolimeri [2,3], se găsesc din abundență, se obțin relativ ușor din surse regenerabile cum ar fi: algele, anumite plante, culturi de tulpini microbiene selectate și de asemenea prin tehnicile de ADN recombinant.

Polimerii polizaharidelor, cunoscuți sub denumirea de **hidrogeluri** se recomandă ca materiale pentru structuri în ingineriile tisulare, precum și ca sisteme de transport pentru eliberarea controlată a medicamentelor. Există o preocupare deosebită pentru dezvoltarea sistemelor de eliberare controlată a medicamentelor prin folosirea polimerilor naturali datorită calității acestora de a fi biodegradabili, biocompatibili și lipsiți de toxicitate [4].

În cele ce urmează vom prezenta principalele caracteristici ale celor mai cunoscuți reprezentanți ai polizaharidelor naturale.

## 2. Chitosanul

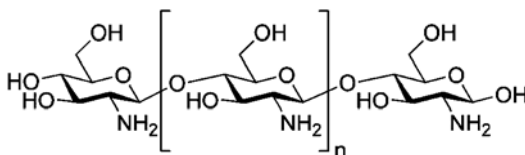


Fig. 1 Structura poli- D- glucozaminei. Alte denumiri: chitosan, poliglusan, deacetyl-chitina

Chitosanul (figura 1) este un polimer cationic obținut din chitină, constituit din copolimeri ai  $\beta$ -(1,4)-glucozaminei și N-acetil-D-glucozaminei. Chitosanul prin proprietățile sale și-a găsit multiple aplicații în domeniul ingineriei tisulare și al controlului eliberării medicamentelor, începând cu pielea, oasele, cartilajele și grefele vasculare, culturi celulare [4].

### 3. Amidonul

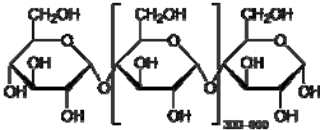


Fig. 2, a Structura macromoleculii de amiloză

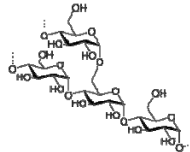


Fig. 2, b Structura macromoleculii de amilopectină

Amidonul (figura 2) este unul dintre cei mai răspândiți și abundenți polimeri, este biodegradabil și regenerabil. Se prezintă ca un amestec de glucani, pe care planta îi sintetizează iar apoi îi depozitează în cloroplaste, ca principala rezervă de nutrienți. Glucanii sunt polizaharide formate din molecule de D-glucoză legate prin legături glicozidice.

Amidonul a fost folosit în multiple aplicații de eliberare controlată a medicamentelor, incluzând tratamentul cancerului, [5], administrarea nazală a insulinei [6,7] și altele.

### 4. Alginații

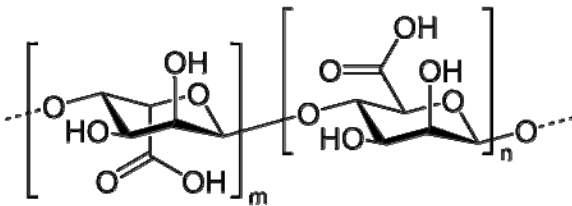


Fig. 3

Structura moleculei de acid alginic

Alginații naturali sunt sărurile de sodiu ale acidului alginic și reprezintă una dintre cele mai studiate polizaharide în domeniul ingineriei tisulare și al controlului eliberării medicamentelor. În natură se găsesc în cantități mari, fiind componenți structurali ai algelor marine brune și ca polizaharide capsulare ale unor bacterii din sol (figura 3).

Alginații prezintă un schelet de resturi de acid  $\beta$ -D-manuronic (M) și acid  $\alpha$ -L-guluronic (G) legate 1,4 și variază mult ca și compoziție și secvență. Acest polimer este de fapt un copolimer bloc compus din

regiuni homopolimerice de M și G, numite blocuri M și respectiv G, intercalate cu regiuni având structură alternantă. Materialele pe bază de algați sunt sensibile la pH.

## 5. Carrageenanul

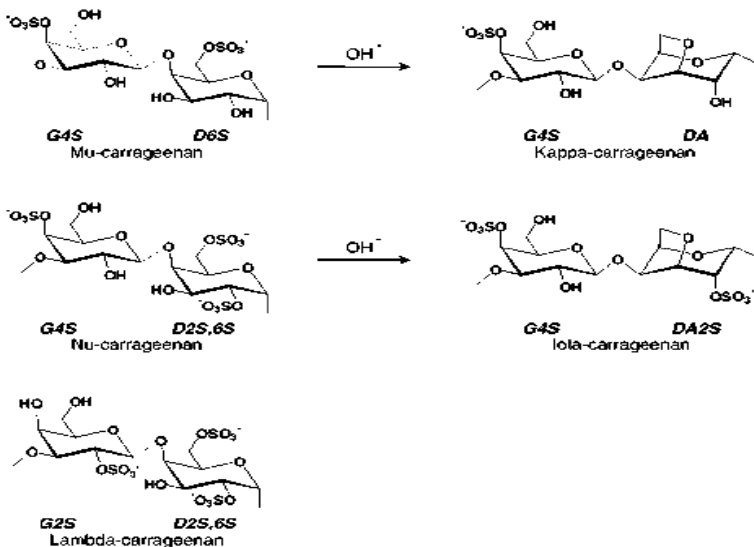


Fig. 4 Structura moleculară a diferitelor tipuri de carrageenan

Carrageenanul (figura 4) este un polizaharid care formează gel și este extras din anumite specii de alge marine roșii.

Carrageenanii sunt co-polizaharide cu o structură liniară alcătuită din unități de D-galactoză și 3,6- anhidro- D-galactoză parțial sulfatate. În funcție de gradul de sulfatare, se cunosc: ι-carrageenanul (monosulfatul), κ- (disulfatul) și λ- carrageenanul (trisulfatul).

κ- Carrageenanul a fost folosit la prepararea hidrogelurilor. Diferite viteze de eliberare a substanțelor conținute au fost corelate cu hidrofobicitatea diferită care a permis o interacțiune selectivă cu κ-carrageenanul.

## 6. Dextranul

Dextranii sunt homopolizaharide ale glucozei cu peste 50 % legături consecutive α-(1,6) în catenele principale. Acești α-D-glucani

prezintă deasemenea și catene secundare prin ramificare cu legături  $\alpha$ -(1,2),  $\alpha$ -(1,3) sau  $\alpha$ -(1,4). Dextranul (figura 5) și derivații săi sunt compuși cu cea mai mare disponibilitate pentru prepararea sistemelor capabile de eliberarea de durată a proteinelor.

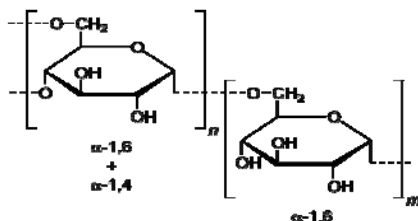


Fig. 5

Structura  
moleculii  
de  
dextran

## 7. Gelanul

Guma gellan (figura 6) este o exopolizaharidă bacteriană, obținută prin fermentația aerobă a *Sphingomonas elodea*. Este o tetrazaharidă liniară alcătuită din [D-Glc( $\beta$ -1,4)D-Glc( $\beta$ -1,4)D-Glc( $\beta$ -1,4) L-Rha ( $\alpha$ -1, 3)]. Unitățile de tetrazaharidă sunt unite între ele prin legături glicozidice ( $\alpha$ -1,3). Cu ioni bivalenți formează geluri deosebit de rezistente.

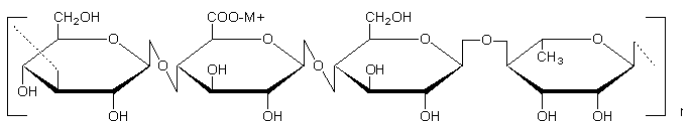


Fig. 6 Structura macromoleculii de gelan

Polimerul a fost intens investigat pentru crearea de noi formulări oftalmice, grație capacității sale de a gelifica în prezența cationilor din secreția lacrimală.

## 8. Guma guar

Guma guar (figura 7) face parte din grupul de polizaharide înmagazinate în partea endospermică a semințelor. Este alcătuită din manoză și galactoză. Scheletul este o catenă liniară formată din resturi de manoză legate  $\beta$ -1,4 și la care resturile de galactoză sunt legate 1,6 la fiecare al doilea rest de manoză.

S-a dovedit că acest polizaharid poate fi degradat în colon de către enzime care se găsesc în această porțiune a tractului digestiv și ca urmare recomandat pentru eliberarea medicamentelor specifice pentru colon [8].

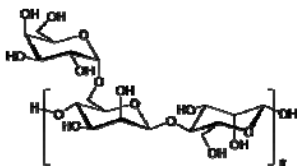


Fig. 7 Structura macromoleculii de gumă guar

## 9. Acidul hialuronic

Acidul hialuronic (figura 8) denumit și hialuronan este o polidizaharidă compusă din acid D-glucuronic și D-N-acetilglucozamină, unite prin legături glicozidice alternante  $\beta$ -1,3 și  $\beta$ -1,4. Se găsește în țesuturile conjunctive umane unde are un rol important în multe mecanisme biologice. Industrial acidul hialuronic se obține din streptococi [9]. A fost folosit cu succes ca matrice de transport a medicamentelor.

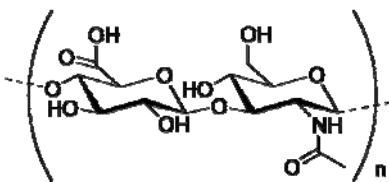


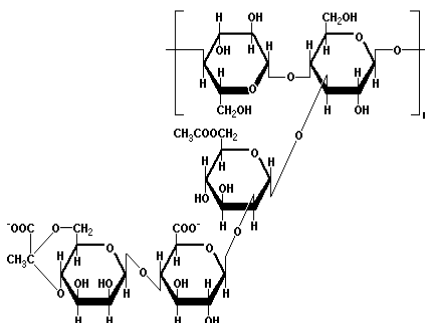
Fig. 8 Structura macromoleculii de acid hialuronic

glucoză alternante sunt legate de o catenă formată din  $\beta$ -D-manoză-(1,4)-  $\beta$ -D-acid glucuronic-(1,2)- $\alpha$ -D-manoză. Xanthanul a fost testat pentru eliberarea proteinelor și peptidelor în cavitatea nazală [10].

Fig. 9 Structura macromoleculii de gumă xanthan

## 10. Guma Xanthan

Xanthanul (figura 9) are o structură celulozică de molecule de D-glucoză legate  $\beta$ -1,4. Lanțurile de molecule de



## 11. Pectina

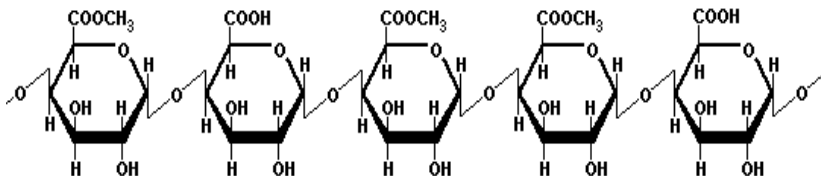


Fig. 10 Structura macromoleculii de pectină

Pectina (figura 10) este o polizaharidă liniară compusă din unități de acid D-galacturonic legate prin legături  $\alpha$ -1,4 - glicozidice. Pectinele slab metoxilate formează hidrogeluri. Publicații recente au raportat gelificarea *in situ* a pectinelor cu eliberarea controlată a unor medicamente (acetaminofen, teofilina și cimetidina) [11].

Pe lângă polizaharidele amintite mai sus mai există un număr mare de alte polizaharide naturale cu variabilitate și versatilitate determinate de structurile lor complexe, care le diferențiază de alte clase de polimeri și le recomandă în aplicațiile biomedicale.

## BIBLIOGRAFIE

- [1] Nishinari, K., Takahashi, R., *Interaction in polysaccharide solutions and gels*, Curr. Opin. Colloid Interface Sci. 8, 5983-5992, 2003.
- [2] Cascone, M.G., Barbani, N., Cristallini, C., Giusti, P., Ciardelli, G., Lazzeri, L., *Bioartificial polymeric materials based on polysaccharides*, J. Biomater. Sci., Polym Ed. 12, 267-281, 2001.
- [3] Venugopal, J., Ramakrishna, S., *Applications of polymer nanofibers in biomedicine and biotechnology*, Appl. Biochem. Biotechnol. 125, 147-157, 2005.
- [4] Donati, I., Holtan, S., Morch, Y.A., Borgogna, M., Dentini, M., Skjåk-Bræk, G., *New hypothesis on the role of alternating sequences in calcium-alginate gels*, Biomacromolecules 6, 1031-1040, 2005.
- [5] Carter, R., Cooke, T.G., Hemingway, D., McArdle, C.S., Angerson, W., *The combination of degradable starch microspheres and angiotensin-II in the manipulation of drug delivery in an animal-model of colorectal metastasis*, Br. J. Cancer 65, 37-39, 1992.
- [6] Clens, C., Remon, J.P., *Evaluation of starch-maltodextrin-Carbopol 974P mixtures for the nasal delivery of insulin in rabbits*, J. Control Release 66, 215-220, 2000.

- [7] Desevaux, C., Lenaerts, V., Girard, C., Dubreuil, P., *Characterization of crosslinked high amylose starch matrix implants: 2. in vivo release of ciprofloxacin*, J. Control, Release 82, 95-103, 2002.
- [8] Rubinstein, A., *Natural polysaccharides as targeting tools of drugs to the human colon*, Drug Dev. Res. 50, 435-439, 2000.
- [9] Mora, M., *Engineering of biomaterials surfaces by hyaluronan*, Biomacromolecules 6, 1205-1223, 2005.
- [10] Betram, U., Bodmeier, R., *In situ gelling, bioadhesive nasal inserts for extended drug delivery: in vitro characterization of a new nasal dosage form*, Eur. J. Pharm. Sci. 27, 62-71, 2006.
- [11] Itoh, K., Kubo, W., Fujiwara, M., Watanabe, H., Miyazaki, S., Attwood, D., *The influence of gastric acidity and taste masking agent on in situ gelling pectin formulations for oral sustained delivery of acetaminophen*, Biol. Pharm. Bull. 29, 343-347, 2006.

Drd. Violeta PAȘCALĂU  
cerc. șt. princ Universitatea Tehnică din Cluj-Napoca  
e-mail: violetapascalau@yahoo.com

Prof.Dr.Ing. Violeta POPESCU  
Facultatea de Știința și Ingineria Materialelor și Mediului  
Universitatea Tehnică din Cluj-Napoca  
e-mail:violeta.popescu@chem.utcluj.ro