

Interakcije ksantana in semenske sluzi rožičevca v vodnih sistemih

Interactions between xanthan and locust bean gum in water systems

Branka Rozman, Saša Baumgartner, Mirjana Gašperlin

POVZETEK: Ksantan (xan) in semensko sluz rožičevca (lbg) uvrščamo med naravne polisaharide. Xan je anionski bakterijski eksopolisaharid, lbg pa predstavnik neionogenih rastlinskih β -1,4 galaktomananov. Kombinacijo omenjenih polimerov (xlb) v farmaciji uporabljamo predvsem za izdelavo ogrodnih tablet s prirejenim sproščanjem. Rezultati vrednotenja vodnih sistemov posameznega polimera oz. njune zmesi z oscilacijsko reometrijo kažejo, da tvori xan šibke gele, lbg koloidne vodne disperzije, njuna zmes pa močne gele. Obstaja več različnih teorij o sinergizmu med tema dvema polimeroma, ki privede do tvorbe čvrstih trodimenzionalnih struktur v vodi. Z analizo rezultatov reološkega in termičnega proučevanja strukture mešanih gelov lahko predpostavimo mehanizem nastanka mešanih gelov in s tem posredno predvidimo obnašanje zmesi xan in lbg v različnih farmacevtskih oblikah.

KLJUČNE BESEDE: ksantan, semenska sluz rožičevca, polisaharidi, reologija, mikrokolorimetija

ABSTRACT: Xanthan (xan) and locust bean gum (lbg) are classified as natural polysaccharides. Xan is an anionic polymer, produced by bacteria, and lbg belongs to a family of non-ionogenic plant β -1,4 galactomannans. The mixture of xan and lbg (xlb) is used as an effective excipient for sustained-release formulations. Addition of non-gelling lbg to xan, which forms weak gels in water, leads to formation of strong gels. There are many theories about the synergism between these two substances, which results in formation of coherent 3 D structures in water. Rheology and microcalorimetry are most frequently used methods for structural investigation of xlb water dispersions. These results enable the hypothetical network model formation, which allows prediction of behaviour of xlb mixtures in different dosage forms.

KEY WORDS: xanthan, locust bean gum, polysaccharides, rheology, microcalorimetry

1 Uvod

Ogljikovi hidrati so najbolj razširjene naravne organske spojine. Predstavljajo več kot 90 % suhe biomase. Poleg razširjenosti so njihove glavne prednosti pridobivanje iz obnovljivih virov, netoksičnost, možnost vplivanja na strukturo s kemičnimi in biokemičnimi postopki ter ugodna cena. Večina ogljikovih hidratov se nahaja v obliki polisaharidov (1).

Heterogeni polisaharidi so polisaharidi, sestavljeni iz več različnih monosaharidov. Mednje uvrščamo sluzi, gumije in pektine. V vodi tvorijo polimerne koloidne raztopine (sole ali gele). Med gumije prištevamo rastlinske in bakterijske polisaharidne eksudate, med sluzi pa polisaharide, ki sestavljajo celične stene alg. Pri višjih rastlinah se sluzi nahajajo znotraj celice, kjer vežejo vodo ali predstavljajo rezervno hrano (2).

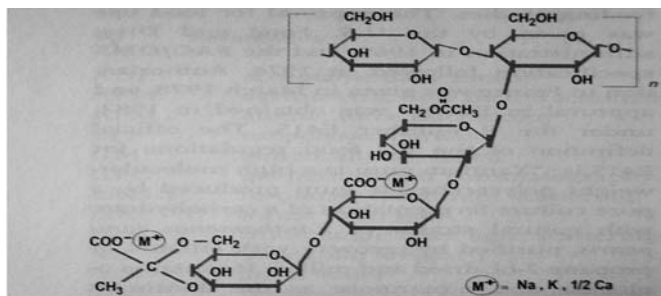
Številni polisaharidi tvorijo gele. Gel sestavlja trdna tridimenzionalna makromolekularna mreža, v katero se ujame voda. Premreženje je posledica asociacije verig ali dela verig polimera. Z večanjem števila in jakosti povezav med verigami narašča jakost gela. Ko postane organiziranost polimera prevelika, pride do obarjanja. V grobem lahko polisaharide glede na obnašanje v vodi razdelimo v tri skupine:

- dolge, homogene, linearne molekule so asociirane v trdna vlakna (npr. celuloza)
- heterogeni polimeri brez pravičnega zaporedja monosaharidov so v vodi dispergirani in tvorijo viskozne raztopine (npr. semenska sluz rožičevca)
- polimeri, ki imajo med pravilno zaporedje vrinjene nepravilne odseke, v vodi gelirajo (npr. ksantan, karagen) (3, 4).

2 Ksantan

Ksantan (ang. *xanthan*, okrajšano *xan*) je bakterijski eksopolisaharid, izoliran iz *Xanthomonas campestris*, bakterije, ki je povzročitelj številnih bolezni pri rastlinah, za človeka pa ni patogena. *Xanthomonas* ne tvori spor, vendar je zaradi *xan*, ki jo obdaja v obliki kapsule, zelo odporna na visoke temperature in vplive svetlobe (5).

Xan je heteropolisaharid, sestavljen iz D-glukoze, D-manoze in D-glukuronske kisline. Glukoze, povezane z β -1,4 vezmi, tvorijo osnovni skelet, ki je na vsaki drugi glukozi substituiran s trisaharidno stransko verigo. Nespremenljiv del ponavljajoče se stranske verige predstavlja β -D-manozil-(1,4)- β -D-glukuronil-(1,2)- α -D-manoza. Na terminalno manozo je lahko na mestu 4 ali 6 pripet piruvat. Manozo, pripeta na osnovno verigo, je običajno acetilirana na mestu 6 (slika 1).



Slika 1. Primarna struktura ksantana (5).

Figure 1. Primary structure of xanthan gum (5).

Količina ter mesto acetiliranih delov in piruvične kisline sta odvisna od seva bakterije, iz katere je *xan* izoliran. Običajno je na trgu dostopen v obliki kalijeve ali natrijeve soli (5).

V vodnih sistemih je *xan* kemijsko stabilen v širokem temperaturnem intervalu (10 - 90°C) in pH območju (pH 3 - 12). Pri višjih pH vrednostih medija poteče delna deacetilacija stranskih verig. Prisotnost encimov in soli ne zmanjša njegove stabilnosti. *Xan* je anionski polimer, zato praviloma ni združljiv s kationskimi površinsko aktivnimi snovmi, polimeri ali konzervansi (5, 6).

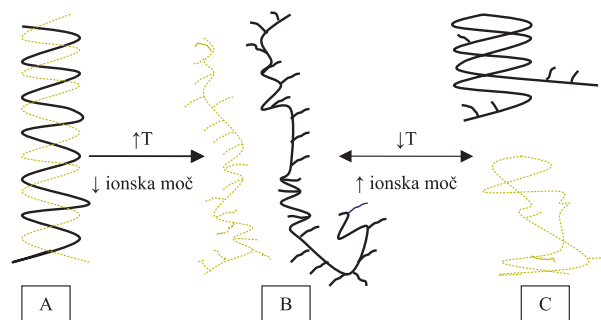
Pogoji pridobivanja *xan* vplivajo tudi na njegovo sekundarno strukturo. Molekula se pri sobni temperaturi v trdnem stanju in v mediju z visoko ionsko močjo praviloma nahaja v nativni oz. urejeni konformaciji. Obstaja več modelov nativne konformacije, v katero sta povezani dve verigi *xan* (slika 2A). Naboji na stranskih verigah so nevtralizirani, zato ni prisotnih elektrostatskih odbojnih sil med stranskimi verigami. Posledično se stranske verige tesno prilegajo osnovni verigi. Študije strukture z mikroskopijo na atomsko silo so pokazale, da se med seboj z nekovalentnimi vezmi (vodikove vezi, elektrostatske interakcije in sterični vplivi) povezujejo deli verig, ki imajo stranske verige močno substituirane s piruvično kislino (5, 7).

Povišanje temperature ali znižanje ionske moči privede do denaturacije molekule. Prevladajo odbojne elektrostatske sile med negativno nabitimi stranskimi verigami. Stranske verige se ne prilegajo več na osnovno verigo, ampak segajo z nje. Povezave med deli dveh verig z visokim deležem piruvata niso več možne. Dvojna vijačnica se začne razpirati in pri določeni temperaturi povsem razpade (slika 2B). S

pomočjo masne spektroskopije so dokazali, da je molekulska masa denaturiranega *xan* za polovico manjša od molekulske mase *xan* v nativni konformaciji, kar potrjuje razpad vijačnice, sestavljene iz dveh verig. Prehod iz nativnega v denaturirano stanje je ireverzibilen (5, 7).

Ob ohlajanju oz. višanju ionske moči poteče ponovna tvorba dvojne vijačnice, vendar jo tokrat tvori ena sama molekula *xan*. Ta struktura je v primerjavi z nativno konformacijo bistveno manj popolna, saj ostane veliko zavojev ali delov verig, ki prosto segajo z osnovne strukture. Taki obliki pravimo renaturirana konformacija (slika 2C). Struktura je bila potrjena z rentgensko difrakcijo (5). Druge študije, ravno tako podprte z rezultati rentgenske difrakcije, navajajo, da je renaturiran ksantan v obliki enojne, desnosučne vijačnice. Prehod iz denaturirane v renaturirano obliko je reverzibilen (5, 7).

Zaključimo lahko, da so v renaturiranem stanju prevladujoče intramolekularne interakcije, oblika vijačnice pa je najverjetneje odvisna od izhodnega vzorca, ki ga uporabljamo. S spreminjanjem pogojev fermentacije in čiščenja praviloma ne vplivamo na primarno strukturo *xan*, ki je precej konstantna, pač pa na njegovo sekundarno strukturo (najbolj vplivata ionska moč in temperatura fermentacijske brozge) (5, 7, 8).



Slika 2. Sekundarna struktura ksantana: A-nativna (urejena) konformacija, B-denaturirana oblika, C-renaturirana oblika.

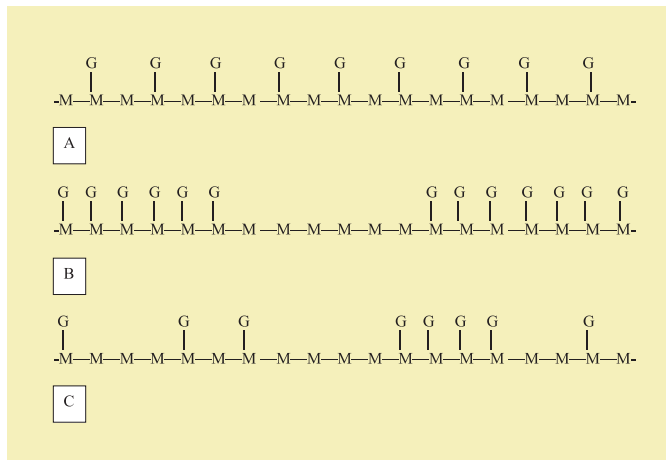
Figure 2. Secondary structure of xanthan gum: A-native (ordered) conformation, B-denatured conformation, C-renatured conformation.

V farmaciji je *xan* emulgator in zgoščevalo v peroralnih in dermalnih farmacevtskih oblikah. Izkoriščamo torej predvsem lastnosti vodnih sistemov *xan*, čeprav je *xan* sam ali v kompleksu z želatino uporabljan tudi za izdelavo ogrodnih tablet in mikrokapsul s prirejenim sproščanjem. Zaradi bioadhezivnih lastnosti je *xan* lahko sestavina nadomestkov za slino. Liofilizate sistemov s *xan* uporabljamo za izdelavo oralnih tablet s hitrim sproščanjem (9,10, 11, 12, 13).

3 Semenska sluz rožičevca

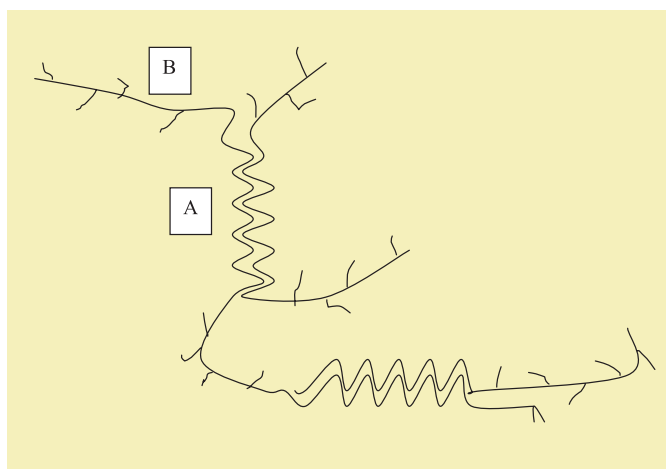
Semensko sluz rožičevca (ang. *locust bean gum*, *carob bean gum*, *carob flour*, *St. John's bread*; okrajšano *lbg*) pridobivamo iz endosperma zrelih semen zimzelenega sredozemskega drevesa rožičevca (*Ceratonia siliqua*). Predstavlja rezervno hrano, ki jo seme porablja med kalitvijo. Druga biološka vloga *lbg* je zadrževanje vode v semenu, s čimer preprečuje izsušitev semena, hkrati pa ustvarja ustrezno okolje za kalitev (14).

Kemijsko gledano je lbg galaktomanan. Kot pove že ime, so galaktomanani polisaharidi, zgrajeni iz manoze in galaktoze. 1000 - 1500 linearnih poli- β -1,4-manopiranoz tvori ogrodje, na katero so v primeru semenske sluzi rožičevca brez pravega reda pripete α -1,6-D-galaktopiranoze. Na posameznih odsekih manozne verige so lahko galaktoze pravilno razporejene na vsaki drugi manozni (slika 3A), blokovno razporejene (slika 3B), možna pa je tudi naključna razporeditev (slika 3C). Tako v trdnem stanju kot v raztopini se nahajajo v obliki togih, trakovom podobnih struktur (10).



Slika 3. Primarna struktura semenske sluzi rožičevca: A-pravilna razporeditev, B-blokovna razporeditev, C-naključna razporeditev. M-manoza, G-galaktoza (10).

Figure 3. Primary structure of locust bean gum: A-regular distribution, B-blockwise distribution, C-random distribution. M-mannose, G-galactose (10).



Slika 4. Shematski prikaz orientacije verig galaktomanana v vodi: A – agregirane nesubstituirane manoze, B – solvatirane substituirane manoze, ki tvorijo amorfna področja

Figure 4. Schematic structure of galactomannan in water: A – aggregated unsubstituted mannose chains, B – solvated substituted mannose chains that form amorphous regions.

Galaktomanani iz semenskih sluzi različnih rastlin se med seboj razlikujejo po razporeditvi galaktoz na manoznem skeletu in razmerju med obema monosaharidoma, ki močno vpliva na topnost. Če so manozne verige nesubstituirane, se približajo druga drugi in tvorijo supramolekularne strukture, ki so lahko solvatirane le na površju. Notranji deli ostanejo povsem nedostopni molekulam topila. Rezultat je slaba topnost spojine.

Pri galaktomananih galaktoze predstavljajo stranske verige, zaradi katerih se molekule ne morejo tesno približati druga drugi. Nastanejo amorfne regije, v katere zlahka prodre topilo. Galaktomanani tako nabrekajo in se počasi raztapljajo. Večja substituiranost osnovne verige oziroma nižje razmerje manozna/galaktoza pomeni torej večjo topnost galaktomanana (slika 4).

Lbg, pri katerem je razmerje manozna : galaktoza 3,20 : 5,75, je eden slabše topnih galaktomananov, saj se ga v vodi pri sobni temperaturi raztoplja le 10 % (14, 15).

Galaktomanani so nevtralni polisaharidi brez ionskih lastnosti. Pri sobni temperaturi in nizki vlažnosti so kemijsko stabilni, pri visokih temperaturah in ekstremnih pH vrednostih pa so podvrženi oksidativni depolimerizaciji. V vodnih raztopinah brez dodatka antioksidanta delno razpadejo že po nekaj dneh, kar zaznamo kot padec viskoznosti raztopine. Viskoznost je tako parameter, s katerim lahko določamo kakovost lbg. Na trgu so prisotne različne oblike lbg, od moke, pridobljene z mletjem celih semen, do visoko prečiščenega izdelka, ki vsebuje manj kot 2 % nečistot. Glavna pomanjkljivost neprečiščenega lbg je manjša stabilnost zaradi delovanja endogenih encimov (14). Vodne koloidne raztopine lbg povečajo viskoznost sistemov. Pri izdelavi tablet se lbg uporablja kot vezivo (5, 6, 14).

4 Interakcije ksantana in semenske sluzi rožičevca v vodnih sistemih

Xan tvori v vodnih sistemih šibke gele, lbg pa koloidne polimerne raztopine. Ob dispergiranju xan v vodi se med seboj najverjetneje povezujejo vijačnice v nativni konformaciji in tvorijo gelsko rešetko. Poleg nativne oblike naj bi bili v vodi prisotni tudi denaturirani deli vijačnic, ki omogočajo solvatacijo le-te (5, 10). Interakcije med molekulami lbg v vodi so šibke, saj se med seboj povezujejo le nesubstituirani deli manoznih verig. Substituirana in nesubstituirana območja molekule lbg so naključno razporejena, zato je intermolekularno povezovanje oteženo. Nastane koloidna polimerna raztopina (5, 10).

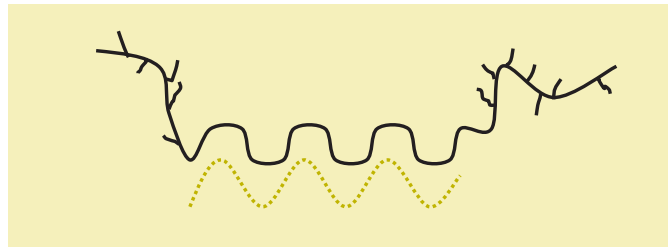
Dispergiranje zmesi xlbG v vodi privede do nastanka čvrste trodimenzionalne gelske strukture, kar so prvi raziskovalci opazili že v zgodnjih 70-ih letih. Domnevali so, da je sinergizem posledica t.i. »izključitvenega učinka«, pogosto opaženega pri zmesih polimerov. Nezdržljivost obeh polimerov naj bi namreč pripeljala do nastanka področij, v katerih bi bile prisotne le molekule enega polimera, s čimer bi se njegova koncentracija lokalno zvišala in bi gel nastal hitreje (15).

Novejše teorije razlagajo sinergistično tvorbo mešanega gela s prisotnostjo ustreznega razmerja dveh področij, ki sta sestavljeni iz:

- dolgih, strukturno in konformacijsko pravilnih odsekov polimernih verig, ki zagotavljajo medmolekulske povezave

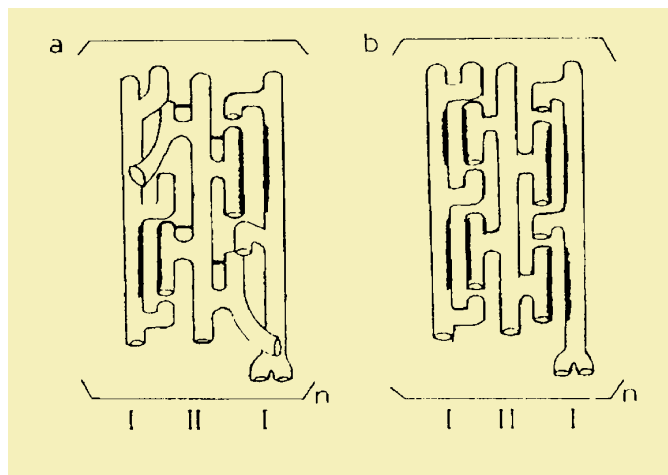
- neasociiranih, konformacijsko nepravilnih delov molekul, ki so vrinjeni med pravilne odseke in služijo za solvatacijo polimera.

Strukturno pravilne dele tvorijo molekule xan z nesubstituiranimi deli verige lbg, nepravilne pa prispeva lbg (substituirane regije) (slika 5) (5, 15, 17, 18, 19, 20).



Slika 5. Shematski prikaz molekularnih interakcij ksantana (črtkana črta) s semensko sluzjo rožičevca (polna črta).
Figure 5. Schematic presentation of molecular interaction between xanthan (broken line) and locust bean gum (ful line).

Dea in sodelavci (15) so na podlagi reološkega vrednotenja sistemov xlbz predvidevali, da se molekule xan v nativni konformaciji (ki je bila po njihovem mnenju dvojna vijačnica, sestavljena iz ene verige xan) povezujejo z nesubstituiranimi deli verig lbg, s katerimi tvorijo visoko specifične interakcije. Narava teh visoko specifičnih interakcij ni poznana, na njihovo prisotnost pa so sklepali, ker zmes lbg z nekaterimi drugimi bakterijskimi eksopolisaharidi iz vrst *Arthrobacter* ni tvorila gela in je bil tudi sinergizem med xan in guar gumijem oz. mananom iz gomolja *Amorphophallus konjac* (rastlinskima galaktomananoma) slabo izražen (15).



Slika 6. Shematski prikaz možnih molekularnih interakcij ksantana (I) s semensko sluzjo rožičevca (II): a-nespremenjen xan, b-deacetiliran xan (21).

Figure 6. Schematic presentation of possible molecular interaction between xanthan (I) and locust bean gum (II): a-unmodified xan, b-deacetylated xan (21).

Skupina japonskih znanstvenikov je z reološkim proučevanjem jakosti mešanih gelov xlbz z različno stopnjo acetiliraniosti xan nadalje razvijala teorijo Dea in sodelavcev. Dokazali so, da je nastal močnejši gel, če je imel xan manjši delež acetiliranih stranskih verig. Acetilni ostanke namreč pripomorejo k boljšemu povezovanju molekul xan med seboj, istočasno pa otežujejo povezovanje z molekulami lbg (slika 6). Povezovanje med xan in lbg je podobno medmolekularnemu povezovanju pri sistemu encim – substrat, saj so za interakcije potrebne točno določene konformacije molekul (21).

Ko se je kot model nativne konformacije xan uveljavila dvojna vijačnica, sestavljena iz dveh molekul xan, so se mnjenja raziskovalcev o strukturi, ki tvori medmolekulske povezave z lbg, razdelila. Nekateri avtorji dokazujejo, da so pri tvorbi mešanih struktur udeležene molekule xan v nativni konformaciji, drugi pa da so to denaturirane molekule (5,16-19). Novejše raziskave nakazujejo možnost, da za nastanek mešanega gela ni pomembna le sekundarna struktura xan, ampak tudi prisotnost drugih snovi, npr. proteinov in nekaterih organskih nečistot nepolarnega značaja, preko katerih se molekule polisaharidov povezujejo med seboj (8, 22).

Zmes polimerov xan in lbg (xlbz), se že vrsto let uporablja v prehrabeni industriji, v zadnjem času pa srečujemo to kombinacijo tudi v farmaciji, zlasti pri oblikovanju ogrodnih tablet s prirejenim sproščanjem. V vodnem mediju polimera nabrekata in sinergistično tvorita gelski sloj okoli tablete, ki zadržuje sproščanje učinkovine. Mešani xlbz gel je tudi nosilni sistem za učinkovine za rektalno aplikacijo (5 15, 17-20).

5 Vrednotenje vodnih sistemov polisaharidov

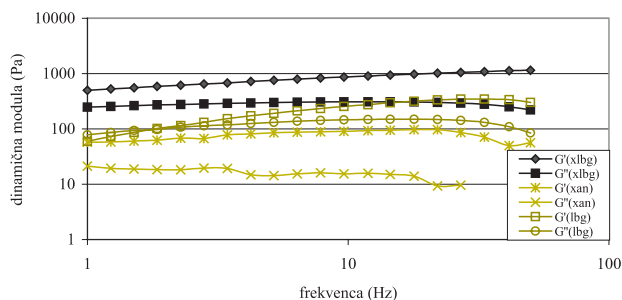
Vodne sisteme polisaharidov lahko vrednotimo z različnimi tehnikami: rotacijsko in oscilacijsko reometrijo, nuklearno magnetno resonanco (NMR), cirkularnim dihroizmom, diferenčno dinamično kalorimetrijo (DSC), mikrokalorimetrijo, mikroskopijo na atomsko silo (AFM), idr. Z oscilacijskim merjenjem dinamične viskoznosti in viskoelastičnih modulov določamo jakost povezav med molekulami polimerov, z rotacijsko reometrijo pa opazujemo razpad struktur pod vplivom različno velikih strižnih sil. S pomočjo NMR lahko zelo uspešno proučujemo molekularno konformacijo polisaharidnih polimerov v vodnih sistemih. Rezultati meritev cirkularnega dihroizma nam podajajo informacije o spremembah geometrijskega okolja določenih funkcionalnih skupin, ki absorbirajo svetlobo v izbranem valovnem območju. Z DSC preučujemo termično obnašanje polisaharidov. AFM posnetki vodnih disperzij polisaharidov omogočajo boljše poznavanje interakcij med polimeri ter med polimeri in topilom (8, 15, 23). Strukturna analiza ogljikovih hidratov je izjemno kompleksna in zahteva kombinacijo fizikalnih (spektroskopske tehnike) in kemijskih metod (hidrolize, delne hidrolize, tvorba derivatov, kontrolirana razgradnja...) (4).

Za rutinsko pridobivanje osnovnih podatkov o vodnih sistemih polisaharidov najpogosteje uporabljamo različne reološke tehnike in mikrokalorimetrijo.

Oscilacijska reometrija

Z oscilacijsko reometrijo pridobimo podatke o strukturiranosti in jakosti nastalih gelov. Z naraščanjem števila in moči interakcij med molekulami polimerov se namreč večajo vrednosti dinamičnih mod-

ulov, dobljenih z oscilacijskim merjenjem v linearnem viskoelastičnem območju sistema. To je območje, v katerem ne pride do porušitve strukture sistema, deformacija in hitrost deformacije pa sta tako majhni, da lahko zveze med napetostjo in deformacijo zapišemo s pomočjo linearnih diferencialnih enačb s konstantnimi koeficienti – dinamičnimi (viskoelastičnimi) moduli, ki predstavljajo zapis linearne viskoelastičnega območja (24). Vodne sisteme polisaharidov običajno opišemo s frekvenčno odvisnostjo elastičnega (G') in viskoznega (G'') modula (slika 7). Elastični modul je merilo elastičnega obnašanja sistema in karakterizira njegovo upiranje preoblikovanju. Podaja količino energije, ki jo sistem reverzibilno shrani in uporabi za vrnitev v prvotno stanje. Viskozni modul opisuje viskozno obnašanje sistema in predstavlja tisto količino energije, ki jo sistem ireverzibilno odda okolici, zato je zanj izgubljena in je ne more uporabiti za kompenziranje deformacije (24).



Slika 7. Frekvenčna odvisnost dinamičnih modulov 2-% vodne disperzije xlbG (razmerje xan: lbg = 1 : 1), xan in lbg. Priprava vzorca: v prečiščeni vodi s temperaturo 85 °C.

Pogoji merjenja: amplituda deformacije: 0,1, temperatura merjenja: 37 °C. Figure 7. Dynamic modulus as a function of frequency shown for 2-% water dispersions of xlbG (ratio xan: lbg = 1 : 1), xan and lbg. Preparation of a sample: in purified water at 85 °C.

Experimental conditions: strain: 0,1, temperature: 37 °C

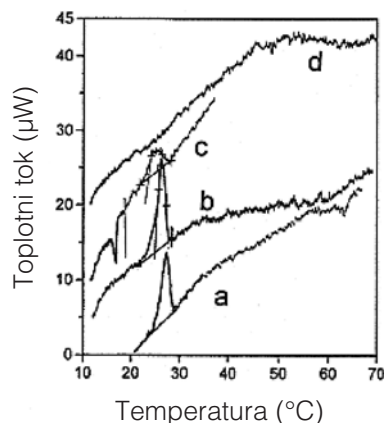
Slika 7 prikazuje 2-% vodni sistem xan, lbg in njune zmesi. Majhna frekvenčna odvisnost obeh modulov ter večje vrednosti G' od G'' v celotnem frekvenčnem območju nakazuje nastanek gela (slika 7 – xan in xlbG). Za sisteme, ki jih opredelimo kot gele, velja, da višji vrednosti dinamičnih modulov pomenita večjo strukturiranost le-teh. Iz slike 7 lahko torej ugotovimo, da tvori zmes xlbG močnejši gel kot sam xan pri istih pogojih.

V primeru, da sta G' in G'' v celotnem frekvenčnem območju odvisna od frekvence, vzorec ni gel, ampak koloidna raztopina polimera (slika 7 – lbg). Pomemben podatek pri vrednotenju gelov je frekvenca, pri kateri se modula prekrizata – t. i. točka križanja (*crossover point*). Pri frekvencah, nižjih od le-te, je viskozni modul višji od elastičnega, pri višjih frekvencah pa je elastični modul višji od viskoznega (primer: 2-% lbg na sliki 7). Pri šibkeje strukturiranih sistemih se točka križanja pojavlja pri višjih frekvencah (7).

Z analizo vpliva lastnosti izhodnih polimerov in medija ter priprave vzorca na strukturiranost vodnih disperzij xlbG lahko predpostavimo mehanizem nastanka mešanih gelov na molekularnem nivoju (5, 7, 15, 16, 17, 19, 20).

Mikrokalorimetrija

Pri mikrokalorimetriji merimo toplotni tok v ali iz vzorca pri nadzorovanem segrevanju. Končni rezultat analize je termogram, tj. temperaturna odvisnost razlik toplotnih tokov vzorca in reference. Z analizo termograma pridobimo podatke o temperaturi, pri kateri pride do sprememb in entalpiji nastale spremembe (25). S slike 8 je razvidno, da se s spreminjanjem razmerja med xan in lbg ter medija, v katerem je bil gel pripravljen, spreminjata tako temperatura kot entalpija eksotermnih vrhov (26). S primerjavo termogramov so ugotovili, da se z višanjem koncentracije elektrolita pri istem razmerju med polimero-ma zmanjšuje entalpija eksotermnega vrha, ker se manjša delež denaturiranega xan. Entalpija vrha naj bi namreč predstavljala energijo, sproščeno ob prehodu denaturirane oblike xan v renaturirano. V primeru d (slika 8) na termogramu niso zaznali vrha, saj se je ves denaturiran xan vezal z lbg (26).



Slika 8. Termogrami zmesi xan ($c = 1$ g/l) in lbg ($c = 0,3$ g/l), dobljeni z ohlajanjem sistema s hitrostjo 0,5 °C/min v: a - prečiščeni vodi, b - 5 mM NaCl, c - 100 mM NaCl in d - zmesi xan ($c = 1$ g/l) in lbg ($c = 0,5$ g/l) v 5 mM NaCl (26).

Figure 8. Thermograms of xan ($c = 1$ g/l) mixed with lbg ($c = 0,3$ g/l) during cooling (0,5 °C/min) in: a - water, b - 5 mM NaCl, c - 100 mM NaCl or d - with lbg ($c = 0,5$ g/l) in 5 mM NaCl (26).

6 Zaključek

V farmaciji izkoriščamo zmes polimerov xan in lbg predvsem za izdelavo tablet s prirejenim sproščanjem. Na podlagi poznavanja lastnosti xan in lbg ter predvidevanja mehanizma tvorbe mešanega xlbG gela na osnovi izsledkov mikrokalorimetrije in reometrije lahko napovemo strukturiranost xlbG gela v izbranem mediju in s tem posredno obnašanje in/ali učinek zmesi obeh polisaharidov v različnih farmacevtskih oblikah. Z omenjenima metodoma spremljamo vpliv sekundarne strukture obeh polisaharidov na jakost gelov, rezultati novejših, bolj občutljivih tehnik pa nakazujejo na to, da je tvorba mešanih gelov na molekularnem nivoju bolj zapletena, saj naj bi na gelsko strukturo vplivale tudi potencialno prisotne organske nečistote.

7 Literatura

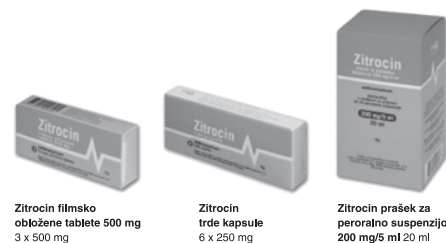
- Zohuriaan MJ, Shokrolahi F. Thermal studies on natural and modified gums. Poly test 2004; 23: 575-579.
- Umek A. Farmakognozija - študijsko gradivo. Ljubljana: Fakulteta za farmacijo, 2002: 21-26.
- Tišler M. Organska kemija. 3rd ed. Ljubljana: Državna založba Slovenije, 1991: 365-368
- Gunnar S. Drugs of natural origin. 47th ed. Stockholm: Apotekarsocieten, 1999: 35-43.
- Born K, Langerdorff V, Boulenger P. Xanthan. In: Polysaccharides I Polysaccharides from prokaryotes. Ed. Vandemene EJ, De Baets S, Steinbuechel A. Weinheim: Wiley – VCH Verlag, 2002: 259-290.
- Friedler HP. Encyclopedia of excipients: for pharmaceuticals, cosmetics and related areas. 5th Ed., Aulendorf: ECV, 2002: 123,124, 691-693.
- Rochefort EW, Middleman S. Rheology of Xanthan gum: Salt, Temperature, and Strain Effects In Oscillatory and Steady Shear Experiments. Journal of Rheology, 1987; 31: 337-369. 8. Capron I, Alexandre S, Muller G. An atomic force microscopy study of the molecular organisation of xanthan. Polymer 1998; 23: 5225-5730.
- Ruissen ALA, van der Reijden WA, van't Hof W et al. Evaluation of the use of xanthan as vehicle for cationic antifungal peptides. J Control Release 1999; 60: 49-56
- Talukdar MM, Kinget R. swelling and drug release behaviour of xan gum matrix tablets. Int J Pharm 1994; 120: 63-72.
- Corveleyn S, Remon JP. Formulation and production of rapidly disintegrating tablets by lyophilisation using hydrochlorothiazide as a model drug. Int J Pharm 1997; 152: 215-225.
- Lii CY, Liaw SC, Ali VMF et al. Xanthan gum-gelatin complexes. Eur Polymer J 2002; 38: 1377-1381.
- Corveleyn S, Remon JP. Bioavailability of hydrochlorothiazide: conventional versus freeze-dried tablets. Int J Pharm 1998; 173: 149-155.
- Dierckx S, Dewettinck K. Seed gums. In: Polysaccharides II Polysaccharides from eukaryotes. Ed. Vandemene EJ, De Baets S, Steinbuechel A. Weinheim: Wiley – VCH Verlag, 2002: 321-343.
- Dea CM, Morris ER, Rees DA et al. Association of like and unlike polysaccharides: Mechanism and specificity in galactomannans, interacting bacterial polysaccharides, and related systems. Carbohydr Res 1977; 57: 249-279.
- Copetti G, Grassi M, Lapasin R et al. Synergistic gelation of xanthan gum with locust bean gum: a rheological investigation. Glycoconjugate journal 1997; 14: 951-961.
- Zhan DF, Ridout MJ, Brownsny GJ et al. Xanthan-locust bean interactions and gelation Carbohydr Poly 1993; 21: 53-58.
- Watanabe K, Yakou S, Takayama K et al. Rectal absorption and mucosal irritation of rectal gels containing buprenorphine hydrochloride prepared with water-soluble dietary fibers, xanthan gum and locust bean gum. J Control Release 1996; 38: 29-37.
- Pai VB, Khan SA. Gelation and rheology of xanthan/enzyme-modified guar blends. Carbohydr Poly 2002; 49: 207-216.
- Lundin L, Hemansson AM. Supramolecular aspects of xanthan-locust bean gum gels based on rheology and electron microscopy. Carbohydr Poly 1995; 26: 129-140.
- Tako M, Nakamura S. D-Mannose-specific interaction between xanthan and D-galacto-D-mannan. Agric Biol Chem 1986; 48: 2995-3000.
- Schorsch C, Garnier C, Doublier JL. Microscopy of xanthan/galactomannan mixtures. Carbohydr Poly 1996; 28: 319-323.
- Gells and Jellies In Encyclopedia of Pharmaceutical Technology Volume 7. 7th ed. Ed. Swarbrick J, Boylan BC. New York, Hong Kong, Basel: Dekker M., 1992: 415-424.
- Žumer M, Zupančič Valant A, Florjančič U et al. Seminar iz aplikativne reologije. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko inženirstvo, Katedra za kemijsko inženirstvo, 1997: 7-13, 20-22, 30-41.
- Planišek O, Zajc N, Srčič S.: Uporaba diferencialne dinamične kalorimetrije v farmaciji. Farm vestn 2001; 52: 173-185.
- Goycolea FM, Milas M, Rinaudo M. Associative phenomena in galactomannan-deacetylated xanthan systems. Int J Biol Macromolecules 2001; 29: 181-192.



Na listi medsebojno zamenljivih zdravil

Zitrocin azitromicin

- tridnevno odmerjanje azitromicina za desetdnevno zdravljenje okužb dihal odraslih in otrok
- azitromicin ima najmanj interakcij med makrolidi
- zanesljivo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju



Zitrocin filmsko obložene tablete 500 mg 3 x 500 mg

Zitrocin trde kapsule 6 x 250 mg

Zitrocin prašek za peroralno suspenzijo 200 mg/5 ml 20 ml

Meloxan meloksikam

Varno nesteroidno protivnetno zdravilo za zdravljenje revmatoidnega artritisa, osteoartrtoze in ankilozirajočega spondilitisa:

- selektiven zaviralec COX-2
- odmerjanje enkrat na dan



Meloxan 7,5 mg 20 tablet

Meloxan 15 mg 20 tablet

Za podrobnejše informacije smo vam na voljo: **Galex d. d.**, Tišinska ulica 29 g, Murska Sobota, telefon 02 521 35 10, telefaks 02 521 35 20, e-pošta info@galex.si, spletna stran www.galex.si