

ZJAWISKO MUKOADHEZJI I JEGO ZNACZENIE W APLIKACJI LEKU

Marcin Płaczek, Małgorzata Sznitowska

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Podstawowym celem nauk farmaceutycznych jest rozwój nowych, bezpieczniejszych, a przede wszystkim skuteczniejszych metod farmakoterapii. Jednym z narzędzi, służących realizacji tego celu są nowoczesne postaci leku, zarówno dla nowo otrzymanych, jak i znanych w lecznictwie substancji czynnych. Proponuje się wiele nowych sposobów dostarczania leku do organizmu, a w ostatnich latach szczególną uwagę poświęca się systemom wykorzystującym zjawisko mukoadhezji. Systemy te zawierają w swym składzie odpowiednie polimery, które zapewniają kilkugodzinną lub dłuższą adhezję formy leku do błony śluzowej, dzięki czemu możliwe jest uzyskanie dłuższego działania leku, zarówno miejscowego, jak również ogólnoustrojowego.

Artykuł zawiera przegląd danych dotyczących mukoadhezji oraz najistotniejszych teorii opisujących to zjawisko. Omówiono w nim także obecnie stosowane metody badania oddziaływań pomiędzy formą leku i błoną śluzową oraz możliwości wykorzystania hydrożeli mukoadhezyjnych jako nośników leku, w zależności od docelowej błony śluzowej.

Słowa kluczowe: mukoadhezja, polimery, postać leku

THE MUCOADHESION PHENOMENA AND IMPORTANCE IN DRUG APPLICATION

Summary

The main assignment of the pharmaceutical sciences is to develop new, safer and more effective methods of pharmacotherapy. Among tools used to realize this goal are modern drug formulations, both for new and well known active substances. Different concepts have been proposed to achieve efficient drug delivery, and mucoadhesion has received a significant degree of attention during past years. Mucoadhesive systems, thanks to the presence of certain polymers, may attach for few hours to the mucosal membrane and therefore it is possible to obtain prolonged, local or systemic drug effect.

This article contains an overview of data concerning the mucoadhesion phenomena and most important adhesion theories. Furthermore, methods that are frequently used to study the adhesion forces between drug and mucus as well as application of mucoadhesive hydrogels as drug carriers for different mucosal membranes are also discussed.

Key words: mucoadhesion, polymers, drug formulation

WPROWADZENIE

Rozwój technologii postaci leku w ciągu ostatnich 40 lat, ściśle związany z postępowaniem dokonywanym w dziedzinie polimerów, przyczynił się do opracowania nowych systemów dostarczania substancji leczniczych do organizmu, określanych w języku angielskim jako *drug delivery systems* lub *controlled-release systems* [1]. Przewaga systemów wykorzystujących nośniki polimerowe nad tradycyjnymi formami podania substancji leczniczej polega na:

- możliwości optymalizacji farmakoterapii dzięki kontrolowanemu uwalnianiu substancji leczniczej i/lub dostarczeniu jej do określonej tkanki organizmu;

- bardziej precyzyjnym dozowaniu leku, najczęściej z możliwością redukcji dawki substancji leczniczej i tym samym mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych;
- ograniczeniu częstości aplikacji (terapia łatwiejsza i wygodniejsza dla pacjenta);
- odizolowaniu substancji leczniczej od środowiska zewnętrznego, co z jednej strony chroni ją przed rozkładem hydrolitycznym, czy enzymatycznym, natomiast z drugiej strony maskuje jej nieprzyjemny smak lub zapach.

Polimerowe systemy dostarczania leku występują w formie tabletek, kapsułek, implantów, nano- i mikroziarników (w płynnych i półstałych postaciach leku). Duża różnorodność sprawia, że możliwy jest taki dobór formy leku, który uwzględnia zarówno lokalizację tkanki docelowej (podanie doustne, doodbytnicze, dopochwowe, przezskórne, dożylnie), jak również preferencje pacjenta, z jednoczesnym zachowaniem maksymalnego bezpieczeństwa farmakoterapii.

Optymalnym rozwiązaniem jest takie podanie systemu leczniczego, w którym dochodzi do bezpośredniego kontaktu pomiędzy nośnikiem substancji leczniczej, a wybraną warstwą komórek zdolnych do absorpcji tej substancji. Taka idea podania leku doprowadziła do rozwoju leczniczych systemów bioadhezyjnych, określanych w literaturze anglojęzycznej wspólnym akronimem *BDDs – bioadhesive drug delivery systems*.

BIOADHEZJA I MUKOADHEZJA

Definicja określa bioadhezję jako stan łączenia się dwóch różnych materiałów biologicznych lub adhezję materiału biologicznego (najczęściej komórek lub ich wydzielin, np. śluzu) do powierzchni syntetycznej, którą może być np. warstwa polimeru. W opisie oddziaływań różnych materiałów z błoną śluzową organizmów żywych używa się natomiast terminu mukoadhezja, która jest rodzajem bioadhezji [2].

Materiały o właściwościach bioadhezyjnych znajdują liczne zastosowania w lecznictwie – są wykorzystywane m.in. jako kleje chirurgiczne i stomatologiczne, natomiast w technologii farmaceutycznej korzysta się przede wszystkim z polimerów mukoadhezyjnych, które w obecności wody zapewniają odpowiednio długie utrzymanie postaci leku (systemu bioadhezyjnego) w określonym miejscu aplikacji, np. w jamie ustnej, jamie nosa, oku, żołądku lub jelicie.

Odpowiednie zaprojektowanie mukoadhezyjnej postaci leku, jest możliwe dopiero po zrozumieniu złożonych oddziaływań pomiędzy polimerem mukoadhezyjnym wchodzącym w skład postaci leku i błoną śluzową pokrytą śluzem. Śluz (łac. *mucus*) to hydrożel o dużej lepkości, składający się z wody (ok. 95%), lipidów, soli nieorganicznych oraz mucyny. Mucyna jest glikoproteiną zbudowaną z białkowego rdzenia i bocznych łańcuchów wielocukrów. Podstawowymi aminokwasami budującymi rdzeń są: seryna, treonina i prolina, natomiast łańcuch węglowodanowy zbudowany jest z takich monosacharydów jak: L-fukoza, N-acetyloglukozamina, D-galaktoza, N-acetylogalaktozamina i kwas sialowy. Makrocząsteczki glikoprotein łączą się ze sobą za pomocą wiązań peptydowych oraz mostków disiarczkowych, tworzonych pomiędzy cząsteczkami cysteiny [3 - 5].

Śluz powleka błonę śluzową warstwą, której grubość zależy m. in. od lokalizacji tkanki oraz jej stanu fizjologicznego i może wynosić nawet ok. 1 mm. Warstwa ta zapewnia odpowiednie nawilżenie oraz pełni rolę ochronną, biorąc udział w wytwarzaniu miejscowej, nieswoistej odporności, a także zabezpieczając tkankę przed szkodliwym wpływem ksenobiotyków [1, 6]. W fizjologicznym pH śluz zazwyczaj posiada ładunek ujemny, co jest związane z obecnością w jego składzie kwasów sialowych ($pK_a=2,6$) i estrów siarczanowych wielocukrów. Właściwość ta ma olbrzymie znaczenie dla zjawiska mukoadhezji, warunkującego kilkugodzinne utrzymanie adhezyjnych form leku w miejscu aplikacji [7].

Proces tworzenia wiązań bioadhezyjnych pomiędzy polimerem zastosowanym w postaci leku a błoną śluzową, obejmuje zawsze 3 kolejno następujące po sobie etapy [1]:

- zwilżenie i spęcznienie polimeru;
- wzajemne przenikanie i splątanie łańcuchów polimeru i mucyny;
- wytworzenie słabych wiązań chemicznych pomiędzy łańcuchami.

Oddziaływania chemiczne pomiędzy łańcuchami polimeru i mucyny najczęściej mają charakter słabych wiązań wodorowych, Van der Waalsa i hydrofobowych, bądź silniejszych wiązań jonowych lub kowalencyjnych [8]. Każde oddziaływanie pomiędzy polimerem a błoną śluzową, składa się z dwóch zasadniczych etapów: kontaktu (zwilżenia) obu warstw, a następnie ich pełnego połączenia (scalania) w wyniku tworzących się wiązań mechanicznych, fizycznych oraz chemicznych (ryc. 1).

TEORIE MUKOADHEZJI

Konsekwencją tak różnorodnych oddziaływań fizycznych, mechanicznych i chemicznych między przylegającymi do siebie materiałami, jest problem z jednoznacznym wyjaśnieniem zjawiska mukoadhezji. Obecnie jest ono opisywane przez cztery, a nawet sześć odrębnych teorii [1, 3, 8, 9].

Teoria elektrostatyczna opiera się na założeniu, że polimer adhezyjny i glikoproteiny mucyny posiadają odmienne ładunki elektryczne. W wyniku połączenia obu warstw, na ich styku dochodzi do przepływu elektronów i utworzenia podwójnej warstwy ładunku elektrycznego. System ten jest porównywany do kondensatora – naładowanego w czasie kontaktu polimeru i mucyny, lub rozładowanego po rozdzielaniu obu warstw [1]. Przykładem tego typu oddziaływań jest adhezja polimeru kationowego – chitozanu - do mucyny, obdarzonej ładunkiem ujemnym [10].

Według teorii adsorpcyjnej, zjawisko adhezji możliwe jest dzięki wiązaniom wodorowym oraz oddziaływaniom Van der Waalsa i oddziaływaniom hydrofobowym. Mimo, że pojedyncze wiązania tego typu są słabe, to ich suma stanowi o sile interakcji między polimerem a tkanką [1, 3].

Teoria zwilżania dotyczy przede wszystkim systemów płynnych i opiera się na oddziaływaniach powierzchniowych i międzypowierzchniowych, zachodzących w trakcie swobodnego rozprzestrzeniania się roztworu polimeru na powierzchni tkanki. Powinowactwo cieczy do powierzchni można określić, stosując analizę kąta zwilżania. Im niższy jest kąt zwilżania, tym większe powinowactwo cieczy do powierzchni stałej. Liczbowo zależność tę opisuje współczynnik rozprzestrzeniania (S_{AB}) [8]:

$$S_{AB} = \gamma_B - \gamma_A - \gamma_{AB}$$

gdzie:

γ_A - napięcie powierzchniowe (energia) cieczy,

γ_B - napięcie powierzchniowe (energia) tkanki,

γ_{AB} - energia oddziaływania między cieczą a tkanką.

Praca adhezji (W_A) opisuje energię potrzebną do rozdzielania obu warstw:

$$W_A = \gamma_A + \gamma_B - \gamma_{AB}$$

Z zaprezentowanego wzoru wynika, że im większe energie posiadają powierzchnie roztworu polimeru i tkanki w stosunku do oddziaływań międzypowierzchniowych, tym większa praca adhezji potrzebna jest do rozdzielenia obu warstw [8].

Według teorii dyfuzyjnej wzajemne przenikanie i splatanie łańcuchów polimeru z glikoproteinami mucyny, prowadzi do utworzenia wiązań adhezyjnych, tym silniejszych im głębsza jest penetracja łańcuchów polimeru do tkanki. Przyjmuje się, że efektywne wiązanie następuje wtedy, gdy głębokość wnikania obu oddziałujących warstw wynosi ok. 0,2 – 0,5 μm . Podobieństwo budowy (struktury) cząsteczki polimeru i mucyny, zapewnia dobrą wzajemną rozpuszczalność i umożliwia utworzenie wiązań o odpowiedniej sile [1].

Teoria mechaniczna opisuje zjawisko adhezji jako oddziaływanie cząsteczek polimeru „zazębiających się” w niejednorodnej powierzchni błony śluzowej, tak jak układanka „puzzle”. Istota tego procesu związana jest nie tylko z bezpośrednim oddziaływaniem mechanicznym, ale także - a może przede wszystkim, polega na uwzględnieniu pewnej „szorstkości”, „pofałdowania” powierzchni tkanki, co zapewnia większą powierzchnię kontaktu z polimerem [8, 11].

W odmienny sposób adhezję materiałów opisuje teoria złamania (ang. *fracture theory*), która odnosi siłę oddziaływania pomiędzy dwoma materiałami do siły jaką trzeba przyłożyć, aby oddzielić obie powierzchnie, po uprzedniej adhezji [8]. Zauważono, że siła potrzebna do zniesienia wiązań jest proporcjonalna do długości łańcuchów polimeru i odwrotnie proporcjonalna do stopnia sieciowania cząsteczki polimeru [10].

Złożony mechanizm zjawiska mukoadhezji, a także różnorodność budowy i właściwości chemicznych polimerów sprawia, że istnieje wiele czynników, które decydują o sile adhezji polimeru do błony śluzowej. Najważniejsze z nich to [8 - 10]:

- masa molowa polimeru – siła adhezji zazwyczaj wzrasta wraz ze wzrostem masy molowej;
- elastyczność łańcuchów polimeru, umożliwiającą przeniknięcie do warstwy mucyny;
- zdolność tworzenia wiązań wodorowych;
- gęstość sieciowania polimeru – w połączeniu z masą molową oraz wielkością porów decyduje o strukturze sieci polimeru; zbyt duża gęstość

sieciowania uniemożliwia właściwe pęcznienie i przenikanie do warstwy mucyny;

- ładunek elektryczny, warunkujący wystąpienie oddziaływań elektrostatycznych;
- stężenie – każdy z polimerów posiada charakterystyczne dla siebie stężenie optymalne; stężenie zbyt niskie nie zapewni utworzenia dostatecznej liczby połączeń polimeru i mucyny, natomiast stężenie zbyt wysokie może nie zapewnić odpowiedniego zwilżenia polimeru;
- pęcznienie polimeru zapewniające utworzenie przestrzennej sieci mukoadhezyjnej, mogącej przenikać mucynę, zdolnej do tworzenia wiązań wodorowych i do oddziaływań elektrostatycznych,
- czynniki fizjologiczne: pH wydzieliny, szybkość odnowy warstwy mucyny, fizjologiczne ruchy błony śluzowej.

POLIMERY MUKOADHEZYJNE

Używane obecnie w technologii farmaceutycznej polimery mukoadhezyjne są najczęściej hydrofilowymi makrocząsteczkami, zawierającymi w swojej budowie ugrupowania zdolne do tworzenia wiązań wodorowych: karboksylowe, hydroksylowe i aminowe. Polimery te zaliczane są do tzw. I generacji i charakteryzują się tym, że w wyniku aktywacji (przez zwilżenie) wykazują niespecyficzną adhezję do różnorodnych powierzchni [8, 9]. Nową generację polimerów mukoadhezyjnych stanowią polimery tiolowane (tiomery) – substancje wiążące się z błoną śluzową wiązaniem kowalencyjnym [12, 13]. Polimery te powstają w wyniku koniugowania polimeru mukoadhezyjnego I generacji z aminokwasami lub peptydami, posiadającymi wolne grupy tiolowe, warunkujące ich właściwości adhezyjne [14].

Istnieje wiele różnych sposobów klasyfikacji polimerów mukoadhezyjnych. Kryterium podziału może stanowić np. źródło pochodzenia (polimery naturalne i syntetyczne), rodzaj błony śluzowej, do której przylegają (np. polimery dopoliczkowe, dopochwowe), rozpuszczalność (rozpuszczalne lub nierozpuszczalne w wodzie) oraz budowa chemiczna (np. pochodne celulozy, pochodne kwasu akrylowego).

W zależności od sposobu łączenia się polimeru z błoną śluzową, wyróżnia się polimery tworzące wiązania niekowalencyjne lub kowalencyjne. Dla pierwszej z tych

grup istotny jest ładunek, jakim obdarzone są ich cząsteczki, warunkujący sposób oddziaływań z błoną śluzową. Wśród polimerów wiążących się niekowalencyjnie wyróżnia się: polimery anionowe, kationowe i niejonowe [9, 13].

Polimery anionowe posiadają grupę karboksylową, która może tworzyć wiązania wodorowe z grupami hydroksylowymi glikoprotein mucyny. Z powodu dużej gęstości ładunku cząsteczki, polimery te posiadają pewne właściwości buforujące, natomiast ich zdolność do pęcznienia zależy od pH. W niektórych przypadkach w środowisku kwaśnym, polimery w ogóle mogą nie ulegać pęcznieniu, co znacznie redukuje ich zdolność do adhezji. Ponadto, mogą one wykazywać niezgodności z jonami wielowartościowymi, np. Mg^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{3+} , ulegając w ich obecności wytrąceniu lub koagulacji, tracąc jednocześnie właściwości mukoadhezyjne. Do grupy polimerów anionowych zalicza się: polikarbofil, karbomer, karmelozę sodową, pektyny, alginiany i kwas hialuronowy [13].

Adhezja polimerów kationowych do błony śluzowej wynika z oddziaływań grup aminowych tych polimerów z kwasem sialowym, jednym ze składników mucyny. Przykładami stosowanych obecnie polimerów tej grupy są chitozan i polilizyna. Ich zdolność pęcznienia, podobnie jak polimerów anionowych, silnie zależy od pH, ale zależność ta jest odwrotna, np. chitozan doskonale pęcznieje w kwaśnym środowisku żołądka, natomiast przy pH przekraczającym wartość 6,5 całkowicie traci zdolności mukoadhezyjne [13].

Mukoadhezja polimerów niejonowych nie jest zależna od pH i nie wynika także z oddziaływań elektrostatycznych, chociaż niektóre z polimerów tej grupy mogą tworzyć wiązania wodorowe. Najpełniej przyleganie polimerów niejonowych do błony śluzowej tłumaczy teoria dyfuzyjna, uzależniając siłę wiązania od interpenetracji obu warstw i splątania łańcuchów polimeru i mucyny. Mimo, że zazwyczaj polimery niejonowe nie zapewniają tak silnej adhezji jak polimery jonowe, to ich oddziaływanie nie zależy od obecności jonów w otaczającym środowisku. Na przykład dodatek 0,9% roztworu chlorku sodu powoduje gwałtowny spadek siły adhezji anionu karbomeru, natomiast nie wpływa zupełnie na przyleganie polimerów niejonowych. Przykładem polimerów tej grupy są: makrogol, hypromeloza, hydroksypropyloceluloza, hydroksyetyloceluloza, powidon i alkohol poliwinylowy [13].

Mechanizm mukoadhezji polimerów tiolowanych jest odmienny i wynika z wiązania się tych substancji z mucyną w sposób kowalencyjny. Tiomery łączą się

najczęściej z cysteiną obecną w mucynie, w wyniku reakcji wymiany pomiędzy grupami sulfhydrylowymi polimeru i wiązaniami dwusiarczkowymi glikoprotein (ryc. 2) [10, 13]. Tak utworzone połączenia są znacznie silniejsze niż połączenia niekowalencyjne, przez co polimery te charakteryzują się znacznie lepszymi właściwościami mukoadhezyjnymi, a ponadto czas rozpadu form leku utworzonych z tych polimerów jest znacznie dłuższy [15].

Przykładem ilustrującym to zjawisko może być tiolowany kwas poliakrylowy, powstały z połączenia z cysteiną. Właściwości tego polimeru porównano z niemodyfikowanym kwasem poliakrylowym i okazało się, że dla nowego polimeru oznaczono ponad 2-krotnie wyższą pracę adhezji. Tabletki zawierające tiolowany polimer ulegały rozpadowi w ciągu kilku dni, podczas gdy tabletki z kwasem poliakrylowym rozpadały się już po 2 h. Podobnymi właściwościami charakteryzują się inne połączenia, np.: chitozanu i cysteiny, chitozanu i kwasu tioglikolowego, karmelozy sodowej i cysteiny, alginianu i cysteiny czy kwasu poliakrylowego i homocysteiny [10, 13]. Siła adhezji tych polimerów jest nawet 250 razy większa, niż adhezja polimerów „macierzystych” [16].

Obecnie w produkcji form mukoadhezyjnych oraz w większości prac badawczo-rozwojowych, korzysta się z polimerów I generacji. Wynika to z przekonania o ich bezpieczeństwie, na podstawie wieloletniej praktyki stosowania tych substancji w różnych postaciach leku, najczęściej w celu uzyskania innych efektów niż mukoadhezja. Niektóre z tych substancji, np. pochodne celulozy i pochodne kwasu poliakrylowego (polikarbofil i karbomer) oraz chitozan posiadają swoje monografie farmakopealne, co gwarantuje ich wysoką jakość i bezpieczeństwo stosowania, a ponadto ułatwia wdrożenie nowej formy do produkcji. Informacje o właściwościach fizykochemicznych najpowszechniej używanych obecnie polimerów mukoadhezyjnych, podano w tabeli 1.

BADANIA MUKOADHEZJI

Jednymi z podstawowych badań prowadzonych w trakcie opracowywania nowej mukoadhezyjnej postaci leku, są badania mające na celu określenie siły wiązania formy leku z błoną śluzową. Intensywny rozwój różnych metod pomiaru właściwości mukoadhezyjnych rozpoczął się pod koniec lat 80-tych XX w. i dotyczył

zarówno metod ilościowych, jak i jakościowych [3, 12]. Większość z ilościowych metod pomiaru siły adhezji/mukoadhezji opisywanych w literaturze, opiera się na pomiarze siły potrzebnej do zerwania wiązań adhezyjnych, utworzonych pomiędzy badanym polimerem (postacią leku) a modelową błoną śluzową. W zależności od kierunku działania sił odrywających wyróżnia się badania rozciągania, ścinania lub zdzierania (ryc. 3).

Badania tego typu, wraz z badaniami reologicznymi, należą do grupy technik mechanicznych, które łącznie z technikami spektroskopowymi zaliczane są do podstawowych metod badania mukoadhezji w warunkach *in vitro* [17]. Metody te wykorzystywane są w pracach o charakterze eksperymentalnym lub w badaniach rozwojowych, poprzedzających ewentualne testy *in vivo*.

Pomiar tensometryczny polega na pomiarze siły niezbędnej do oderwania testowanego materiału od naturalnej błony śluzowej, pozyskiwanej od zwierząt. Można także posłużyć się prostszym modelem badawczym wykorzystującym zamiennik naturalnej błony śluzowej, naśladujący jej właściwości. Pozwala to na zastosowanie standardowej procedury badania, a uzyskiwane wyniki charakteryzują się większą powtarzalnością. Najczęściej jako zamiennik stosuje się warstwę żelatyny lub roztwory, żele i dyski mucyny (tabela 2) [18 - 41].

Przed pomiarem badany preparat nanosi się na odpowiednio zwilżoną błonę śluzową lub jej substytut, a następnie wywiera się określony nacisk na obie warstwy (zazwyczaj stosuje się siły od 0,1 do 10,0 N, przez 30–300 s) i rozpoczyna się etap oddzielania testowanego materiału od błony. W trakcie badania rejestruje się zależność między siłą odrywania a czasem lub drogą przemieszczenia. Pole powierzchni pod wykresem tej zależności wyraża się w jednostkach pracy i określa jako pracę adhezji/mukoadhezji.

Jak dotąd nie opracowano jednego uniwersalnego schematu prowadzenia tego badania, a poszczególne parametry, takie jak sposób zwilżania, siła i czas docisku, szybkość odrywania, czy rodzaj użytej błony śluzowej, dobiera się eksperymentalnie.

W miarę rozwoju technik analitycznych, wprowadzano także zmiany w sposobie rejestracji interakcji między polimerem, a błoną śluzową w pomiarach tensometrycznych (tabela 2). Początkowo do tego celu używano zmodyfikowanej wagi szalkowej lub wagi Jolly'ego, wykorzystywanej standardowo do pomiaru napięcia powierzchniowego cieczy. Kolejną modyfikacją było wprowadzenie tensometrów, a obecnie najczęściej wykorzystuje się w tym celu analizatory tekstury,

wyposażone są w specjalistyczne przystawki (ryc. 4), umożliwiające pomiar w warunkach zbliżonych do środowiska fizjologicznego [3, 7]. Mimo technicznego zaawansowania, analizatory tekstury są urządzeniami prostymi w obsłudze, a przede wszystkim umożliwiają powtarzalną analizę różnorodnych materiałów mukoadhezyjnych. Dzięki połączeniu z komputerem i współpracy z dedykowanym oprogramowaniem pomiar jest w pełni automatyczny, a uzyskane wyniki archiwizuje się i raportuje w formie wykresów (ryc. 5), z których łatwo można odczytać zarówno maksymalną siłę, jak i pracę mukoadhezji [42].

Właściwości mukoadhezyjne roztworów polimerów lub hydrożeli (formy płynne lub półstałe), otrzymanych z polimerów rozpuszczających się lub pęczniejących w wodzie, można oceniać także w oparciu o pomiary reologiczne. Podstawę tych badań stanowi teoria dyfuzyjna adhezji, według której oddziaływanie polimeru z błoną śluzową polega na wzajemnym przenikaniu łańcuchów polimerowych i glikoprotein mucyny. W wyniku dalszych oddziaływań dochodzi do zmiany właściwości fizykochemicznych połączenia tworzącego się na granicy obu powierzchni, w tym właściwości reologicznych [43].

Metodologia badania mukoadhezji przy użyciu reometrów polega na pomiarze zmian właściwości reologicznych, którym ulegają hydrożele po połączeniu ze śluzem lub mucyną błony śluzowej [43]. Zmiany dotyczące lepkości η_b utworzonego połączenia można obliczyć ze wzoru:

$$\eta_b = \eta_t - \eta_m - \eta_p$$

gdzie:

η_t - współczynnik lepkości układu polimer – mucyna,

η_m - współczynnik lepkości mucyny,

η_p - współczynnik lepkości polimeru.

Uzyskane w ten sposób dane pozwalają także na obliczenie siły bioadhezji F [dyna/cm²] ze wzoru:

$$F = \eta_b \times \gamma$$

gdzie: γ - szybkość ścinania.

Chociaż reologiczne metody pomiaru mukoadhezji nie dają pełnych i bezpośrednich informacji na temat oddziaływań polimeru z błoną śluzową, to w pełni

nadają się one do przesiewowych badań polimerów przeznaczonych do wytwarzania bioadhezyjnych form leku [44].

W badaniach mukoadhezji stosuje się także techniki spektroskopowe, przy czym najczęściej wykorzystuje się oznaczenia kolorymetryczne. Technika barwienia złotem koloidalnym, polega na utworzeniu połączenia złota koloidalnego z roztworem mucyny i pomiarze absorbancji utworzonego układu przy długości fali 525 nm. Następnie koniugat mucyny i złota łączy się z roztworem polimeru i oznacza się zmianę wartości absorbancji. Przydatność tej metody do określenia interakcji między pochodnymi kwasu akrylowego i metakrylowego a mucyną, wykazano wyłącznie w przypadku pomiarów w środowisku kwaśnym [45].

Pomiar bioadhezji płynnych postaci leku, w warunkach *in vitro* i *in vivo*, umożliwia technika bezpośredniego barwienia [46]. Roztwory polimerów po połączeniu z błoną śluzową wybarwia się za pomocą błękitu alejaju (polimery anionowe np. pochodne kwasu akrylowego) lub eozyny (polimery kationowe np. chitozan). Stopień adhezji polimeru określa się ilościowo metodą mikroskopową, na podstawie porównania intensywności zabarwienia tkanki poddanej działaniu polimeru i próby kontrolnej.

Inna technika mikroskopowa wykorzystuje mikroskop sił atomowych [47]. Obraz uzyskany z tego aparatu wskazuje, że w wyniku kontaktu z polimerem zmienia się struktura powierzchni komórek nabłonka. Pod wpływem polimeru komórki tracą swoją charakterystyczną gładkość, natomiast zanikają typowe naturalne pęknięcia i szczeliny.

W odmienny sposób próbuje się oznaczyć właściwości mukoadhezyjne mikroziornikowych form leku, np. mikrosfer. Najczęściej w takim przypadku proponuje się metody płukania lub wmywania modelowych substancji leczniczych, po wcześniejszej adhezji badanych mikroziorników do zwierzęcej błony śluzowej (ryc. 6). W tym celu na błonie śluzowej, przymocowanej do odpowiedniego wspornika (np. w kształcie rynienki, w termostатовanej komorze) umieszcza się mikrosfery i opłukuje spływającą cieczą (buforem). W wyniku przepływu płynu następuje uwalnianie substancji leczniczej z mikroziorników, ewentualnie z jednoczesnym oddzieleniem mikrosfer od błony. W płynie akceptorowym oraz w tkance oznacza się stężenie substancji leczniczej inkorporowanej w mikrosferach, co służy ocenie kinetyki uwalniania, wchłaniania i pośrednio ocenie adhezji [48, 49].

Podstawowymi technikami wykorzystywanymi w ocenie mukoadhezji polimerów i postaci leków w warunkach *in vivo* są: gamma-scyntygrafia, technika izolowanej pętli oraz metody fluorescencyjne lub radioizotopowe [9]. Umożliwiają one śledzenie pasażu bioadhezyjnych form leku w organizmach ludzi i zwierząt. Technika izolowanej pętli zastosowana u szczura, posłużyła do badań nad mechanizmem mukoadhezji mikrosfer do błony śluzowej jelita [3], natomiast znakowanie chitozanu izocyjanianem fluoresceiny, umożliwiło poznanie oddziaływań między tym polimerem a mucyną błony śluzowej [50].

W pracach badawczo-rozwojowych, dobór matrycy dla systemów adhezyjnych odbywa się w oparciu o analizę właściwości mukoadhezyjnych polimerów, dokonywaną najczęściej metodą tensometryczną lub reologiczną. Chociaż często w piśmiennictwie spotyka się badania porównawcze siły adhezji, to ich interpretacja jest trudna. Problem stanowi brak jednolitej metodyki badania mukoadhezji (zastosowanie odmiennych parametrów badania, różne jednostki stosowane w określaniu siły adhezji, różne cechy fizjologiczne stosowanych błon śluzowych) oraz brak prostych i jednoznacznych kryteriów oceny wyników uzyskanych w trakcie pomiarów. Mimo to badania te umożliwiają wybór grupy polimerów, które charakteryzują się dobrą adhezją. Wyróżniającymi się polimerami pod tym względem są: pochodne kwasu poliakrylowego oraz karmeloza sodowa, a także ich pochodne zawierające grupę sulfhydrylową (tabela 3).

MUKOADHEZYJNE FORMY LEKU

Droga doustna wciąż pozostaje najchętniej akceptowanym sposobem przyjęcia leku przez pacjentów, a tabletki i kapsułki są najpopularniejszymi formami leku. Nic więc dziwnego, że prowadzi się wiele badań, również nad preparatami bioadhezyjnymi, które mogłyby być przyjmowane doustnie. Takie rozwiązanie mogłoby, dzięki obecności odpowiedniego polimeru mukoadhezyjnego, zapewnić miejscowe, wybiórcze i długotrwałe powiązanie leku z błoną śluzową odpowiedniego odcinka przewodu pokarmowego i tym samym zredukować częstość jego podawania [3, 9].

W licznych pracach doświadczalnych, wskazuje się na możliwość przygotowywania takich doustnych form bioadhezyjnych, jak tabletki (w tym wielowarstwowe), kapsułki oraz systemy wielokompartamentowe (z mikro- lub

nanocząstkami substancji leczniczej). Niestety istotne ograniczenia doustnego podania form adhezyjnych, wynikające m. in. ze zmian pH środowiska przewodu pokarmowego, silnego metabolizmu wielu substancji leczniczych oraz ryzyka miejscowego podrażnienia błony śluzowej powodują, że do tej pory, mimo znacznego zainteresowania, nie udało się opracować doustnego systemu mukoadhezyjnego.

Jedną z najintensywniej badanych obecnie grup preparatów mukoadhezyjnych są formy stosowane w jamie ustnej. Przenikanie substancji leczniczych podawanych podjęzykowo jest intensywne i szybkie, dlatego tę drogę stosuje się przede wszystkim dla substancji działających natychmiast, w stanach zagrożenia życia (nitrogliceryna), natomiast droga podpoliczkowa pozostaje dobrą alternatywą dla form charakteryzujących się przedłużonym uwalnianiem.

Do niewątpliwych zalet tej drogi podania należą: wygodny dostęp do błony śluzowej, akceptacja miejsca aplikacji przez pacjentów, możliwość usunięcia formy w przypadku zbyt uciążliwych działań niepożądanych, zwiększenie biodostępności niektórych substancji leczniczych poprzez ograniczenie ich metabolizmu wątrobowo-jelitowego, zapobieganie rozkładowi substancji leczniczej w środowisku żołądka, a także pod wpływem enzymów przewodu pokarmowego oraz możliwość zastosowania tej drogi do podania leków o charakterze peptydów [61]. Zestawienie obecnie produkowanych preparatów podpoliczkowych przedstawiono w tabeli 4. Chociaż preparaty te określane są jako podpoliczkowe lub dopoliczkowe, miejscem ich aplikacji wskazywanym przez producentów jest przestrzeń między dziąsłem a wargą, na wysokości górnego kła, prawego lub lewego.

Oprócz wymienionych w tabeli typowych, stałych form leku, w podaniu dopoliczkowym wykorzystuje się ponadto filmy polimerowe (lamelki), które w odróżnieniu od tabletek posiadają właściwości elastyczne, a także postaci płynne i półstałe – maści, najczęściej w formie żelu o wysokiej lepkości [9]. Wchłanianie substancji leczniczej z żelu w porównaniu z roztworem stosowanym w jamie ustnej jest zazwyczaj wyższe, co wynika przede wszystkim z dłuższego czasu kontaktu leku z błoną śluzową.

Specyficzna budowa błony śluzowej jamy nosa, charakteryzująca się stosunkowo dużą powierzchnią i stosunkowo dużą przepuszczalnością sprawia, że donosowe podanie leku jest możliwe nawet dla substancji o dużej masie cząsteczkowej, takich jak peptydy i białka [3].

Dodatkową zaletą jest fakt, że podobnie jak dla podania podpoliczkowego, podanie leku do jamy nosa umożliwia ominięcie efektu pierwszego przejścia i redukcję intensywnego metabolizmu wielu substancji leczniczych. Drogą donosową można podawać leki w formie roztworów, proszków inhalacyjnych, a nawet mikrosfer, a w składzie tych preparatów często obecne są polimery mukoadhezyjne oraz promotory wchłaniania [3, 9]. Polimer zwiększa lepkość roztworu kropli do nosa, dzięki czemu po rozpyleniu preparatu do postaci aerozolu, możliwe jest dokładniejsze i trwalsze powleczenie błony śluzowej lekiem.

Ponieważ na powierzchni gałki ocznej również występują komórki wyspecjalizowane w produkcji mucyny, uwzględnienie w składzie preparatów stosowanych do oka polimerów mukoadhezyjnych może zapewnić ich wyższą skuteczność terapeutyczną. Typowymi bioadhezyjnymi formami leku ocznego są: krople o zwiększonej lepkości, w których substancja lecznicza może być rozpuszczona lub zawieszona, systemy żelujące „*in situ*” pod wpływem takich czynników jak pH, temperatura, siła jonowa, czy obecność odpowiedniego jonu oraz postaci stałe – inserty o kształcie i rozmiarze odpowiednim do aplikacji na gałce ocznej [3, 9, 62]. Podobnie jak w przypadku preparatów do nosa coraz powszechniejsze jest stosowanie kropli ocznych o zwiększonej lepkości.

Mukoadhezyjne formy leku mogą być również podawane drogą dopochwową [3, 9]. Typowymi dopochwowymi postaciami leku są tabletki, pręciki, zawiesiny, piany oraz preparaty półstałe, natomiast formy mukoadhezyjne mają zazwyczaj postać żelu. Są one stosowane wyłącznie w celu wywołania efektu miejscowego, np. podanie estrogenów w hormonalnej terapii zastępczej, chociaż w pracach doświadczalnych wskazuje się również na możliwość uzyskania działania ogólnoustrojowego, nawet leków peptydowych.

Zebrane w tym artykule informacje wskazują na ogromną złożoność zjawiska mukoadhezji i konieczność wielokierunkowej oceny właściwości adhezyjnych polimerów, używanych w pracach badawczo-rozwojowych dla adhezyjnej postaci leku. Liczba doniesień publikowanych w piśmiennictwie fachowym, ciągły postęp w technologii polimerów oraz sposobu ich analizy wskazują, że ta dziedzina technologii farmaceutycznej ciągle będzie się rozwijać.

Tak intensywne zainteresowanie powinno już wkrótce doprowadzić do opracowania nowych, doskonalszych mukoadhezyjnych form leku, być może również na bazie nowych polimerów adhezyjnych. Należy jednak pamiętać, że wprowadzenie

do zastosowań farmaceutycznych nowej substancji pomocniczej jest trudne i musi być dokumentowane badaniami dowodzącymi, że nowy polimer nie tylko zapewnia skuteczność nowej formy leku, lecz także nie wykazuje własnego działania farmakologicznego i jest bezpieczny (szczegółowe badania toksyczności).

LITERATURA

- [1] Mathiowitz E., Chickering D., Jacob J. S., Santos C.: Bioadhesive drug delivery systems. W: Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz E. (red.), John Wiley & Sons, Nowy Jork (1999), 9 – 45.
- [2] Robinson J. R.: Rationale of bioadhesion/mucoadhesion. W: Bioadhesion – Possibilities and Future Trends, Gurny R., Junginger H. E., Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart (1990), 13 – 15.
- [3] Junginger H. E., Verhoef J. C., Thanou M.: Drug delivery: mucoadhesive hydrogels. W: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Swarbrick J. (red.), Informa Healthcare, Nowy Jork (2007), 1169 – 1182.
- [4] Peppas N. A., Huang Y.: Nanoscale technology of mucoadhesive interactions. Adv. Drug Del. Rev., (2004), 56, 1675 – 1687.
- [5] Marriott C., Hughes D. R. L.: Mucus physiology and pathology. W: Bioadhesion – Possibilities and Future Trends, Gurny R., Junginger H. E., Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart (1990), 29 – 43.
- [6] Sawicki W.: Histologia, PZWL, Warszawa (2003)
- [7] Bruschi M. L., Freitas O.: Oral bioadhesive drug delivery systems. Drug Dev. Ind. Pharm., (2005), 31, 293 – 310.
- [8] Smart J. D.: The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. Adv. Drug Del. Rev., (2005), 57, 1556 – 1568.
- [9] Lee J. W., Park J. H., Robinson J. R.: Bioadhesive-based dosage forms: the next generation. J. Pharm. Sci., (2000), 89, 850 – 866.
- [10] Salamat-Miller N., Chittchang M., Johnston T. P.: The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. Adv. Drug Del. Rev., (2005), 57, 1666 – 1691.
- [11] Peppas N. A., Sahlin J. J.: Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive materials: a review. Biomaterials, (1996), 17, 1553 – 1561.

- [12] Sudhakar Y., Kuotsu K., Bandyopadhyay A. K.: Buccal bioadhesive drug delivery – a promising option for orally less efficient drugs. *J. Control. Release*, (2006), 114, 15 – 40.
- [13] Bernkop-Schnürch A.: Mucoadhesive polymers. W: *Polymeric Biomaterials*, Dumitriu S. (red.), Marcel Dekker, Nowy Jork (2001), 147 – 165.
- [14] Bernkop-Schnürch A.: Thiomers: a new generation of mucoadhesive polymers. *Adv. Drug Del. Rev.*, (2005), 57, 1569 – 1582.
- [15] Bernkop-Schnürch A., Steininger S.: Synthesis and characterisation of mucoadhesive thiolated polymers. *Int. J. Pharm.*, (2000), 194, 239 – 247.
- [16] Bernkop-Schnürch A.: Mucoadhesive systems in oral drug delivery. *Drug Discov. Today: Technol.*, (2005), 2, 83 – 87.
- [17] Kellaway I. W., Warren S. J.: Mucoadhesive hydrogels for buccal delivery, w: *Oral Mucosal Drug Delivery*, Rathbone M. J. (red.), Marcel Dekker, Nowy Jork (1996), 221 – 239.
- [18] Ali J., Khar R., Ahuja A., Kalra R.: Buccoadhesive erodible disk for treatment of oro-dental infections: design and characterisation. *Int. J. Pharm.*, (2002), 238, 93 – 103.
- [19] Singh B., Ahuja N.: Development of controlled-release buccoadhesive hydrophilic matrices of diltiazem hydrochloride: optimization of bioadhesion, dissolution and diffusion parameters. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, (2002), 28, 431 – 442.
- [20] Desai K. G. H., Kumar T. M. P.: Preparation and evaluation of a novel buccal adhesive system. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, (2004), 5, art. 35.
- [21] Choi H. G., Kim Ch. K.: Development of omeprazole buccal adhesive tablets with stability enhancement in human saliva. *J. Control. Release* (2000), 68, 397 – 404
- [22] Langoth N., Kalbe J., Bernkop-Schnürch A.: Development of buccal drug delivery systems based on a thiolated polymer. *Int. J. Pharm.*, (2003), 252, 141 – 148.
- [23] Llabot J. M., Manzo R. H., Allemandi D. A.: Double-layered mucoadhesive tablets containing nystatin. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, (2002), 3, art. 22.
- [24] Llabot J. M., Manzo R. H., Allemandi D. A.: Drug release from carbomer:carbomer sodium salt matrices with potential use as mucoadhesive drug delivery system. *Int. J. Pharm.*, 276 (2004), 59 – 66
- [25] Alur H. H., Pather I., Mitra A. K.et. al.: Transmucosal sustained-delivery of

- chlorpheniramine maleate in rabbits using a novel, natural mucoadhesive gum as an excipient in buccal tablets. *Int. J. Pharm.*, (1999), 188, 1 – 10.
- [26] Alur H. H., Beal J. D., Pather S. I.: Evaluation of a novel, natural oligosaccharide gum as a sustained-release and mucoadhesive component of calcitonin buccal tablets. *J. Pharm. Sci.*, (1999), 88, 1313 – 1319.
- [27] Shojaei A. H., Li X.: Mechanisms of buccal mucoadhesion of novel copolymers of acrylic acid and polyethylene glycol monomethylether monomethacrylate. *J. Control. Release*, (1997), 47, 151 – 161.
- [28] Shojaei A. H., Paulson J., Honary S.: Evaluation of poly(acrylic acid-co-ethylhexyl acrylate) films for mucoadhesive transbuccal drug delivery: factors affecting the force of mucoadhesion. *J. Control. Release*, (2000), 67, 223 – 232.
- [29] Akbari J., Nokhodchi A., Farid D. et al.: Development and evaluation of buccoadhesive propranolol hydrochloride tablet formulations: effect of fillers. *Il Farmaco*, (2004), 59, 155 – 161.
- [30] Bonacucina G., Cespi M., Misici-Falzi Met al.: Rheological, adhesive and release characterisation of semisolid Carbopol/tetraglycol systems. *Int. J. Pharm.*, (2006), 307, 129 – 140.
- [31] Varshosaz J., Dehghan Z.: Development and characterization of buccoadhesive nifedipine tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, (2002), 54, 135 – 141.
- [32] Jain A. C., Aungst B J., Adeyeye M. Ch.: Development and in vivo evaluation of buccal tablets prepared using danazol-sulfobutylether 7 β -cyclodextrin (SBE 7) complexes. *J. Pharm. Sci.*, (2002), 91, 1659 – 1668.
- [33] Rossi S., Bonferoni M. C., Ferrari F. et al.: Characterization of mucin interaction with three viscosity grades of sodium carboxymethylcellulose. Comparison between rheological and tensile testing. *Eur. J. Pharm. Sci.*, (1996), 4, 189 – 196.
- [34] Kelly H. M., Deasy P. B., Busquet M. et al.: Bioadhesive, rheological, lubricant and other aspects of an oral gel formulation intended for the treatment of xerostomia. *Int. J. Pharm.*, (2004), 278, 391 – 406.
- [35] Gavini E., Sanna V., Juliano C. et al.: Mucoadhesive vaginal tablets as veterinary delivery system for the controlled release of an antimicrobial drug, acriflavine. *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, (2002), 3, art. 20.
- [36] Jones D. S., Woolfson A. D., Brown A. F. et al.: Design, characterisation and preliminary clinical evaluation of a novel mucoadhesive topical formulation containing tetracycline for the treatment of periodontal disease. *J. Control. Release*, (2000), 67, 357 – 368.

- [37] Park C. R., Munday D. L.: Development and evaluation of a biphasic buccal adhesive tablet for nicotine replacement therapy. *Int. J. Pharm.*, (2002), 237, 215 – 226.
- [38] İkinci G., Senel S., Akincibay H. et al.: Effect of chitosan on a periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Int. J. Pharm.*, (2002), 235, 121 – 127.
- [39] Accili D., Menghi G., Bonacucina G. et al.: Mucoadhesion dependence of pharmaceutical polymers on mucosa characteristics. *Eur. J. Pharm. Sci.*, (2004), 22, 225 – 234.
- [40] Eouani C., Piccerelle Ph., Prinderre Pet al.: In-vitro comparative study of buccal mucoadhesive performance of different polymeric films. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, (2001), 52, 45 – 55.
- [41] Bredenberg S., Nyström Ch.: In-vitro evaluation of bioadhesion in particulate systems and possible improvement using interactive mixtures. *J. Pharm. Pharmacol.*, (2003), 55, 169 – 177.
- [42] Tobbyn M., Johnson J., Gibson S.: Use of a TA.XT2 Texture Analyser in mucoadhesive research. *International Labmate*, (1994), 17, 6.
- [43] Caramella C. M., Rossi S., Bonferoni M. C.: A rheological approach to explain the mucoadhesive behavior of polymer hydrogels. *W: Bioadhesive Drug Delivery Systems: Fundamentals, Novel Approaches and Development*, Mathiowitz E., Chickering D. E., Lehr C. M. (red.), Marcel Dekker, Nowy Jork (1999), 25 – 65.
- [44] Hao J., Heng P. W. S.: Buccal delivery systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, (2003), 29, 821 – 832.
- [45] Tur K. M., Ch'ng H. S.: Evaluation of possible mechanism(s) of bioadhesion. *Int. J. Pharm.*, (1998), 160, 61 – 74.
- [46] Kockisch S., Rees G. D., Young S. A. et al.: A direct-staining method to evaluate the mucoadhesion of polymers from aqueous dispersion. *J. Control. Release*, (2001), 77, 1 – 6.
- [47] Patel D., Smith J. R., Smith A. W. et al.: An atomic force microscopy investigation of bioadhesive polymer adsorption onto human buccal cells. *Int. J. Pharm.*, (2000), 200, 271 – 277.
- [48] Kockisch S., Rees G. D., Young S. A. et al.: In situ evaluation of drug-loaded microspheres on a mucosal surface under dynamic test conditions. *Int. J. Pharm.*, (2004), 276, 51 – 58.
- [49] Nielsen L. S., Schubert L., Hansen J.: Bioadhesive drug delivery systems. I. Characterisation of mucoadhesive properties of system based on glyceryl mono-

- oleate and glyceryl monolinoleate. *Eur. J. Pharm. Sci.*, (1998), 6, 231 – 239.
- [50] Qaqish R. B., Amiji M. M.: Synthesis of a fluorescent chitosan derivative and its application for the study of chitosan-mucin interactions, *Carbohydr. Polym.*, (1999), 38, 99 – 107.
- [51] Rossi S., Sandri G., Caramella C. M.: Buccal drug delivery: a challenge already won? *Drug Discov. Today: Technol.*, (2005), 2, 59 – 65.
- [52] Rowe R. C., Sheskey P. J., Weller P. J. (red.): *Handbook of pharmaceutical excipients*. Pharmaceutical Press, Londyn (2003).
- [53] Smart J. D., Kellaway I. W., Worthington H. E. C.: An in-vitro investigation of mucosa-adhesive materials for use in controlled drug delivery. *J. Pharm. Pharmacol.*, (1984), 36, 295 – 299.
- [54] Tobyn M. J., Johnson J. R., Dettmar P. W.: Factors affecting in vitro gastric mucoadhesion. II. Physical properties of polymers. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, (1996), 42, 56 – 61.
- [55] Wong Ch. F., Yuen K. H., Peh K. K.: An in-vitro method for buccal adhesion studies: importance of instrument variables. *Int. J. Pharm.*, (1999), 180, 47 – 57.
- [56] Prudat-Christiaens C., Arnaud P., Allain P. et al.: Aminophylline bioadhesive tablets attempted by wet granulation. *Int. J. Pharm.*, (1996), 141, 109 – 116.
- [57] Tamburic S., Craig D. Q. M.: A comparison of different in vitro methods for measuring mucoadhesive performance, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, (1997), 44, 159 – 167.
- [58] Jacques Y., Buri P.: An investigation of the physical behaviour of moisture-activated mucoadhesive hydrogels upon contact with biological and non-biological substrates. *Pharm. Acta Helv.*, (1997), 72, 225 – 232.
- [59] Grabovac V., Guggi D., Bernkop-Schnürch A.: Comparison of the mucoadhesive properties of various polymers, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, (2005), 57, 1713 – 1723.
- [60] Madsen F., Eberth K., Smart J. D.: Arheological examination of the mucoadhesive/mucus interaction: the effect of mucoadhesive type and concentration. *J. Control. Release*, (1998), 50, 167 – 178.
- [61] Webber W.: Mucosal drug delivery, buccal. W: *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Mathiowitz E. (red.), John Wiley & Sons, Nowy Jork (1999), 553 – 563.
- [62] Robinson J. R.: Mucoadhesive ocular drug delivery systems. W: *Bioadhesion – Possibilities and Future Trends*, Gurny R., Junginger H. E., Wiss. Verl.-Ges.,

Stuttgart (1990), 109 – 123.

Adres do korespondencji

Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej

Gdański Uniwersytet Medyczny

ul. Hallera 107, 80-416 Gdańsk

e-mail: msznito@amg.gda.pl; mpl@amg.gda.pl

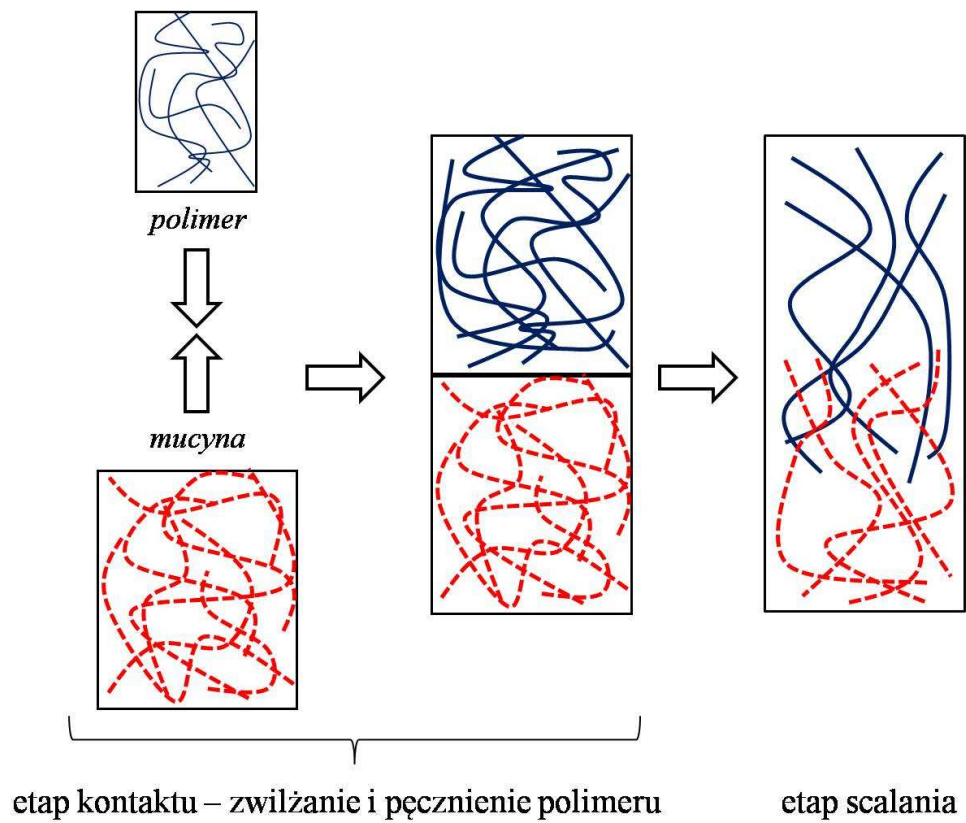
Correspondence

Department of Pharmaceutical Technology

Medical University of Gdansk

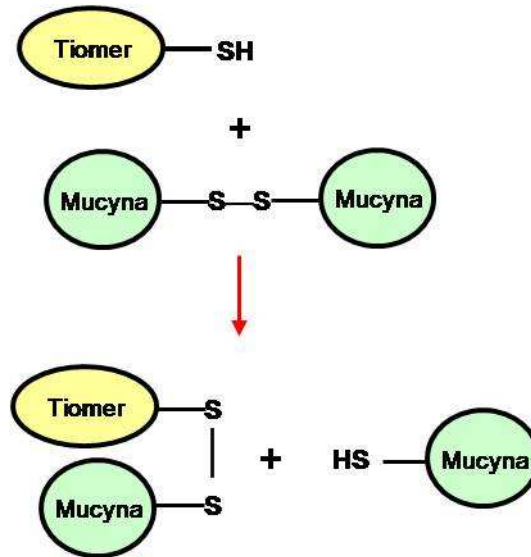
Hallera Street 107, 80-416 Gdansk

e-mail: msznito@amg.gda.pl; mpl@amg.gda.pl



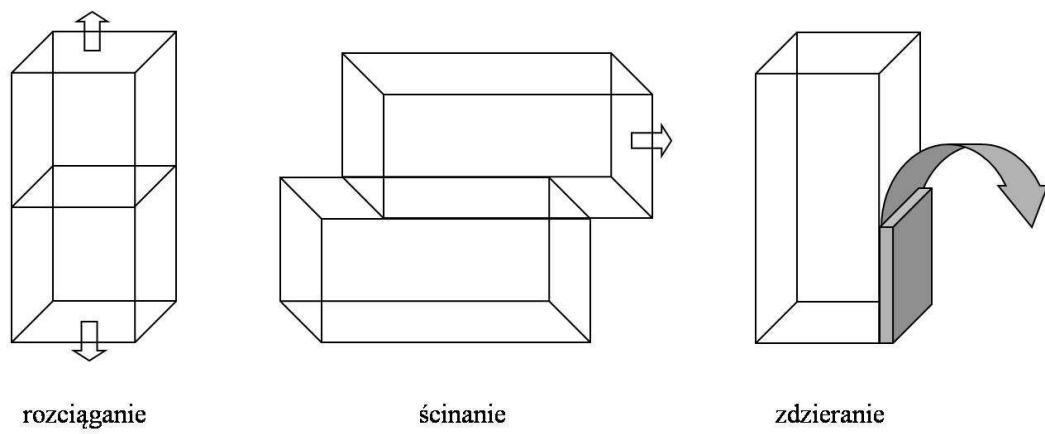
Ryc. 1. Etapy oddziaływań pomiędzy glikoproteinami mucyny i polimerem mukoadhezyjnym [wg 8]

Fig. 1. Interactions between mucin glycoproteins and mucoadhesive polymer [from 8]



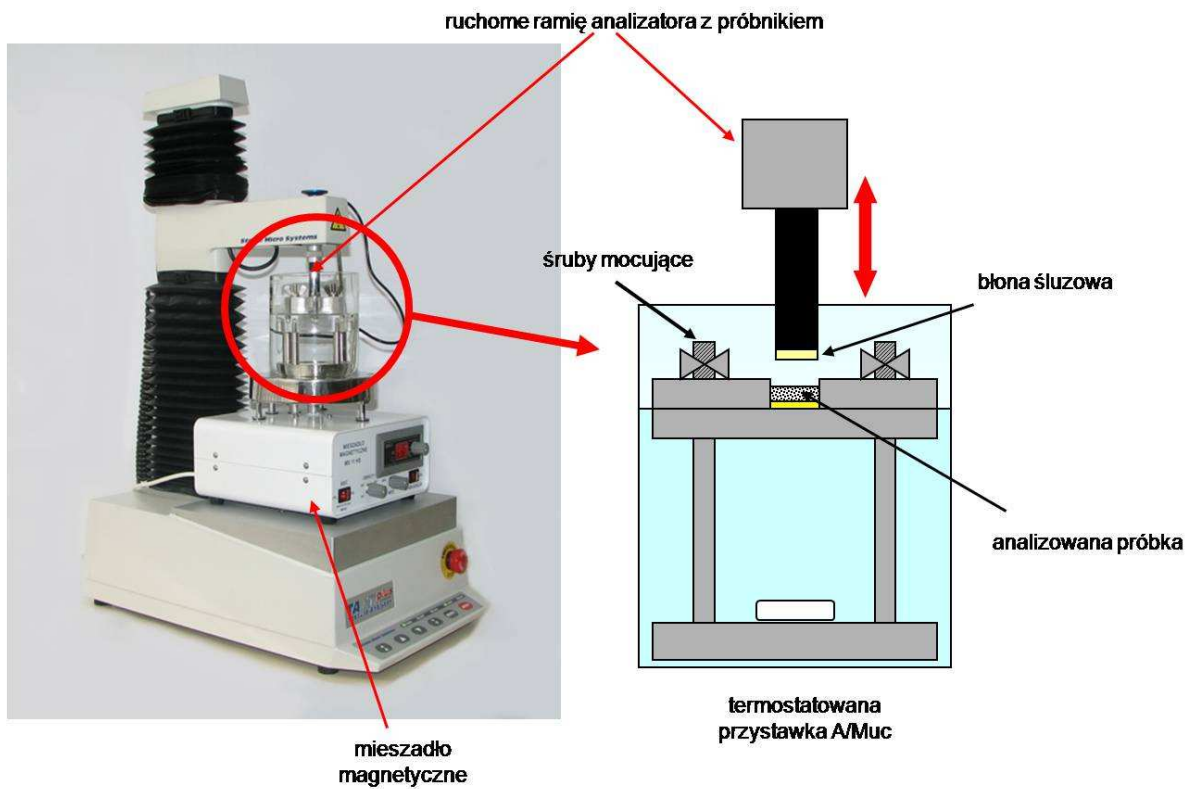
Ryc. 2. Tworzenie wiązań kowalencyjnych pomiędzy tiomerami i glikoproteinami mucyny [wg 12]

Fig. 2. Formation of covalent bonds between tiomers and mucin glycoproteins [from 12]



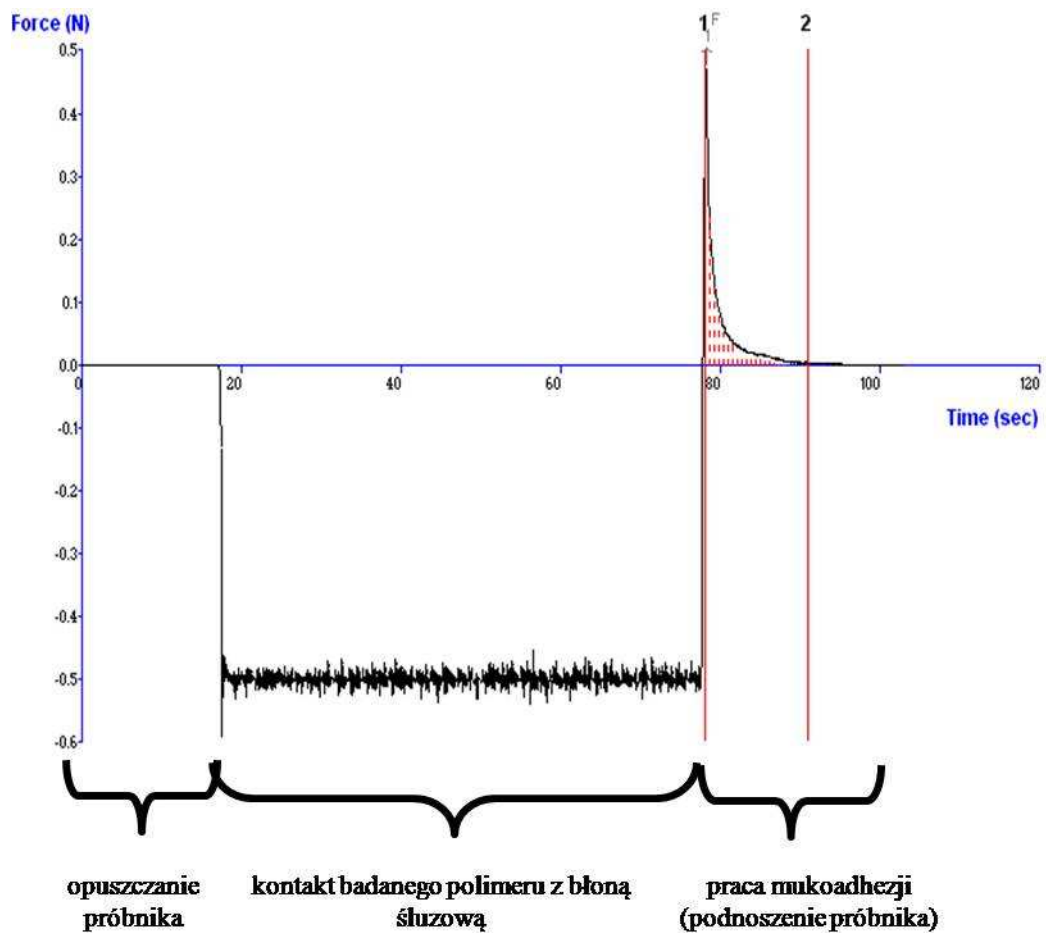
Ryc. 3. Kierunek działania sił w trakcie badań mukoadhezji [wg 12]

Fig. 3. Representation of tensile, shear and peel forces during mucoadhesion tests [from 12]



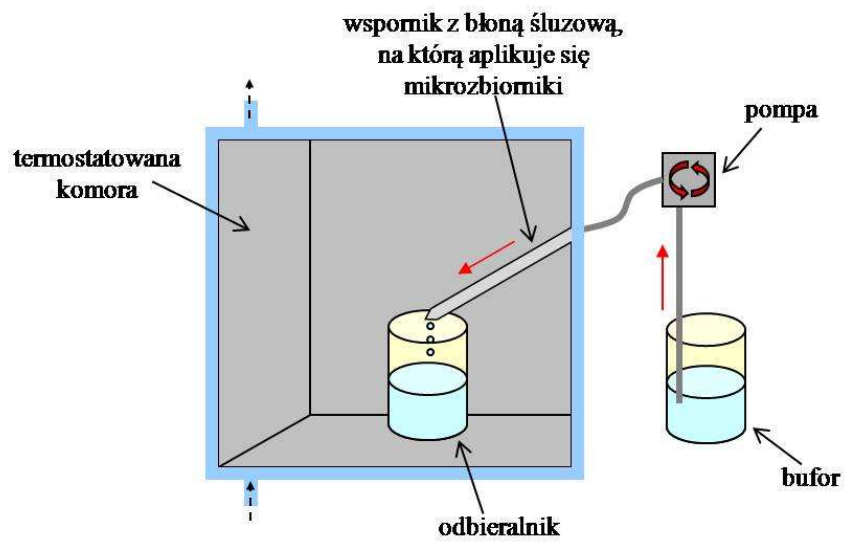
Ryc. 4. Analizator tekstury typu TA.XT Plus (prod. Stable Micro Systems) – widok ogólny aparatu w trakcie badania oraz schemat przystawki A/Muc

Fig. 4. Texture analyzer type TA.XT Plus (Stable Micro Systems) – general appearance and a scheme of the A/Muc rig



Ryc. 5. Typowy wykres uzyskiwany w trakcie pomiaru mukoadhezji przy użyciu analizatora tekstury

Fig. 5. Typical graph recorded during mucoadhesion test from a texture analyzer



Ryc. 6. Model badania mukoadhezji z płukaniem [wg 48, 49]

Fig. 6. Model of mucoadhesion test with flushing [from 48, 49]

Tabela 1. Właściwości fizykochemiczne wybranych polimerów mukoadhezyjnych [9, 12, 51, 52]

Table 1. Physicochemical properties of selected mucoadhesive polymers [9, 12, 51, 52]

Polimer	Masa molowa	pH	Lepkość [mPa×s]	Rozpuszczalność
Polikarbofil	$2,2 \times 10^5$	< 4	2000 – 22500 (roztwór 1%)	W wodzie
Karbomer	$7 \times 10^5 - 4 \times 10^9$	2,5 – 3,5	29400 – 39400 (roztwór* 0,5%)	W wodzie
CMCNa	$9 \times 10^4 - 7 \times 10^5$	6,0 – 8,5	5 – 13000 (roztwór 1%)	W wodzie
HPC	$6 \times 10^4 - 1 \times 10^6$	5,0 – 8,0	do 3000 (roztwór 1%)	W wodzie o temp. <38°C
HPMC	$1 \times 10^4 - 1,5 \times 10^6$	5,0 – 8,0	2,4 – 120000 (roztwór 2%)	W zimnej wodzie
Chitozan	$1 \times 10^4 - 1 \times 10^6$	4,0 – 6,0	12 – 260 (roztwór [▲] 1%)	W wodnych roztworach kwasów organicznych

* – roztwór zobojętniony; ▲ – roztwór kwaśny, CMCNa – karmeloza sodowa,

- HPC – hydroksypropylceluloza, HPMC – hypromeloza

Tabela 2. Przykłady wykorzystania pomiarów tensometrycznych w badaniu mukoadhezji


Tabela 2. Examples of tensometric measurements used in mucoadhesion tests

Aparat	Model błony śluzowej	Badana postać leku (polimer)	Źródło
Zmodyfikowana waga szalkowa	Policzek wołowy	Tabletka (CMCNa+HPMC)	18
	Policzek wieprzowy	Tabletka (CP+HPMC)	19, 20
	Policzek królika	Tabletka (AlgNa lub CP + HPMC)	20, 21
	Jelito wieprzowe	Tabletka (PC-cysteina koniugat)	22
Waga Jolly'ego	Roztwór żelatyny 30%	Tabletka (CP+HPMC)	23, 24
	Roztwór mucyny 30%	Tabletka (CP+CPNa)	
Tensometr	Jelito królika	Tabletka (guma Hakea)	25, 26
	Policzek wieprzowy	Tabletka (kopolimer PAA-PEG)	27
		Film (kopolimer PAA-EHA)	28
	Błona śluzowa szczura	Tabletka (PC+HPMC)	29
	Przełyk wołowy	Hydrożel (CP)	30
	Roztwór mucyny 1% lub 5%	Tabletka (CP+CMCNa)	31
		Tabletka (PC+HPMC)	32
	Analityzator tekstury	Roztwór mucyny 4%, 8%, 20%	Hydrożel (CMCNa, CP)
Tabletka (MC, CP, AlgNa, CMCNa)			
Dyski mucyny		Hydrożel (CMCNa, HEC)	36
Policzek wołowy		Tabletka (PVP, CP, HPC)	37
Policzek wieprzowy		Hydrożel (CP)	34, 38
		Tabletka i film (chitozan)	
Świeża mucyna żołądka wieprzowego		Hydrożel (CP)	34
Wołowa tkanka podjęzykowa, przełyk, dwunastnica		Tabletka (CP, HPMC)	39, 40
		Filmy (CP, PC, CMCNa, PVP, guma karagenowa)	
Jelito wieprzowe		Tabletka lub proszek (AlgNa, X-PVP, X-CMCNa)	41

CMCNa – karmeloza sodowa, HPMC – hypromeloza, CP – Carbopol, AlgNa – alginian sodu, PC – polikarbofil, CPNa – sól sodowa karbomeru, PAA-PEG – kopolimer kwasu poliakrylowego i makrogolu, PAA-EHA – kopolimer kwasu poliakrylowego i etyloheksyloakrylowego, MC – metyloceluloza, HEC – hydroksyetyloceluloza, HPC – hydroksypropyloceluloza, PVP – powidon, X-PVP – sieciowany powidon, X-CMCNa – sieciowana karmeloza sodowa

Tabela 3. Ocena właściwości mukoadhezyjnych polimerów

Table 3. Assessment of mucoadhesive properties of polymers

Jednostka pomiaru	Uszeregowanie pod względem wzrastającej mukoadhezji 	Źródło
Pomiar tensometryczny		
% siły adhezji	PEG<PVP<Pek<HPMC<AlgNa<Gantrez<GT<CP934<CMCNa	53
mN/cm ²	Pek<GX<HPC<CMCNa<CH<PC+CH<PC	9
mJ	*PCn<PCw<CP(k)<CMCNa/n<GX<CMCNa/ś<PCś<CP(alk)<CMCNa/w	54
mJ	CH<EudRS<EudRL<HPMC<CMCNa<GX<PVP<Żel<PC<CP	55
mJ	CP974<HPMC<CP-EX55<HPC<CMCNa<CP934	56
mJ	GC<CP<PC<CMCNa	40
μJ	▲ CP971(k)<PC(k)<CP974(k)<CP971(alk)<PC(alk)<CP974(k)	57
mN	▲ CP907(k)<PC<CP974	58
dyna/cm ²	PVA<PVP<HPMC<GA<CP<CMCNa	23
μJ	¹⁾ PC-cyst<CH<CP971<PC<CP974<CMCNa-cyst	59
	²⁾ CH<CMCNa<PC<CP971<CMCNa-cyst<PC-cyst<CH-TBA	
	³⁾ AlgNa<HEC<CMCNa<CP971<CP974<PC	
	⁴⁾ AlgNa<PC-cyst<HEC<CMCNa-cyst<PC<HPC<CP974<CMCNa<CP971<PC-cyst<PC	
Pomiar reologiczny		
ΔG'	PEG<MC<HPMC<AlgNa<CMCNa<GX<GT<GC<CP934<PC	60

* - masa cząsteczkowa polimeru: n – niska, ś – średnia, w – wysoka,

▲ – (k) – forma kwasu, (alk) – forma zobojętniona

PEG – makrogol, PVP – powidon, Pek – pektyna, HPMC – hypromeloza, AlgNa – alginian sodu, GT – tragakanta, CP – Carbopol, CMCNa – karmeloza sodowa, GX – guma ksantanowa, HPC – hydroksypropyloceluloza, CH – chitozan, PC – polikarbofil, Eud – Eudragit, Żel – żelatyna, GC – guma karagenowa, GA – guma akacjowa, -cyst – cysteina, HEC – hydroksyetyloceluloza, MC – metyloceluloza, TBA – tiobutylamidyna,

¹⁾ – polimery wytrącane z roztworu o pH 3; ²⁾ – polimery liofilizowane z roztworu o pH 3; ³⁾ – polimery wytrącane z roztworu o pH 7; ⁴⁾ – polimery liofilizowane z roztworu o pH 7;

Tabela 4. Skład i zastosowanie produkowanych obecnie stałych dopoliczkowych form leku

Table 4. Composition and application of currently produced solid buccal dosage forms

Substancja lecznicza	Zastosowanie	Nazwa handlowa (Producent)	Polimer warunkujący adhezję
Nitrogliceryna	Dusznicza bolesna	Suscard, Nitrogard (<i>Forest Laboratories</i>)	HPMC
Testosteron	Opóźniona dojrzałość płciowa	Striant (<i>Columbia Laboratories</i>)	Carbopol 934P, HPMC, polikarbofil
Prochloroperazyna	Nudności, wymioty, migrena	Buccastem M (<i>Reckitt Benckiser</i>)	guma ksantanowa, powidon
Mikonazol	Grzybica jamy ustnej	Loramyc (<i>BioAlliance Pharma</i>)	HPMC

HPMC – hypromeloza