

Mukoadheze a její uplatnění při aplikaci léku do dutiny ústní

Jan Gajdziok

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Druhý ze série článků zabývajících se dutinou ústní jako vhodným místem pro aplikaci řady léků má za cíl stručně popsat fenomén mukoadheze, který je v oblasti orálního podání v odborné literatuře široce diskutován. Tento proces může zajistit, na základě vytvoření adhezivních vazeb na hlenové vrstvě sliznice, prodloužené setrvání vhodné lékové formy v místě aplikace, a tím výrazně zlepšit compliance pacientů, efektivitu terapie, biologickou dostupnost léčiva a přispět k celkovému zkvalitnění průběhu léčby. Proces mukoadheze je složitý děj, který může být ovlivněn řadou faktorů a především výběrem vhodné nosné adhezivní látky při formulaci lékové formy.

Klíčová slova: orální aplikace, mukoadheze, mukoadhezivní polymery, lektiny.

Mucoadhesion as a phenomenon used for drug application into the oral cavity

The second article from the series dealing with the oral cavity, as a suitable application site for a range of drugs, is intended to describe mucoadhesion phenomenon, which is in scientific literature widely discussed. This process can provide, based on the creation of adhesive bonds to the mucous layer, prolonged retention of the applied drug, and thereby significantly improve patient compliance, effectiveness of therapy, drug bioavailability and contribute to the overall treatment improvement. Mucoadhesion is a complex process, which may be affected by many factors and in particular by selecting a suitable carrier in the formulation of the adhesive dosage form.

Key words: oromucosal application, mucoadhesion, mucoadhesive polymers, lectins.

Mukoadheze

Bioadheze se nazývá proces, při kterém dochází k přilnutí přírodního nebo syntetického materiálu k biologickému substrátu (1). Mukoadheze je pak definována jako interakce na rozhraní tvořeném lékovou formou a slizovou vrstvou na sliznici (2). Možnými místy pro aplikaci mukoadheziv (látek nebo z nich formulovaných lékových forem) jsou ústní dutina, oční bulva, nosní sliznice, respirační trakt, gastrointestinální trakt a ženské pohlavní orgány (3, 4), i když text tohoto článku je vzhledem ke svému zaměření soustředěn téměř výlučně na dutinu ústní. Všechna uvedená místa jsou ohraničena slizovou vrstvou, obsahující pro vznik mukoadhezivní vazby nezbytné *glyko-proteinové mucinové struktury* (3).

Ačkoliv je mukoadheze již několik desetiletí zkoumána, není její princip dosud zcela objasněn. Svou roli v tom hraje komplexnost procesů, které mezi lékovou formou a slizovou vrstvou probíhají (5). Proces mukoadheze lze rozdělit do několika fází, ve kterých se uplatňují různé mechanismy, popisované teoriemi mukoadheze. Při tomto procesu dochází obecně nejdříve ke zvlhčení a nabobtnání polymeru, což umožňuje jeho těsný kontakt se slizovou vrstvou, a poté k propletení řetězců polymeru se strukturou slizu, díky čemuž může mezi řetězci dojít k vytvoření interakcí, které zprostředkovávají spojení mukoadhezivního polymeru se sliznicí (2, 5).

V současné době je obecně přijímáno 5 základních teorií mukoadheze – *difuzní, elektronová, zvlhčovací, zlomová (frakční) a adsorpční*, přičemž

žádná z nich není schopná celý proces vzniku a stabilizace mukoadhezivních vazeb popsat kompletně (6, 7).

Proces mukoadheze je ovlivňován řadou faktorů, s nimiž musí být při vývoji mukoadhezivní lékové formy počítáno.

Mezi fyziologické faktory lze zařadit (3, 6, 8):

- *Obměnu slizové vrstvy*, jež je limitujícím faktorem, který určuje dobu kontaktu mukoadheziva se sliznicí. Doba obměny slizové vrstvy, která je závislá na činnosti dutiny ústní a činnosti slinných žláz, byla stanovena na desítky minut až jednotky hodin.
- *Pohyby ústní sliznice* v průběhu příjmu potravy, pití a mluvení, jež ovlivňují dobu setrvání mukoadhezivního přípravku v místě aplikace.

- *Vlastnosti sliznice při chorobných stavech* (infekce, slizniční léze, poruchy produkce slin, nádorová onemocnění, cystická fibróza, vředová choroba, atd.), které mohou měnit fyzikálně-chemické a biologické vlastnosti slizu.

Mukoadhezivní vazby jsou rovněž ovlivňovány třemi základními vnějšími faktory (3, 6, 8):

- *pH*, jehož hodnota ovlivňuje náboj mukoadhezivních polymerů i mucinových molekul, což se projeví na stupni hydratace polymerů a adhezivní síle.
- *Kontaktní čas* mezi mukoadhezivem a slizovou vrstvou určuje rozsah interpenetrace polymerních řetězců.
- *Aplikační síla* souvisí s počátečním tlakem, kterým je aplikována mukoadhezivní látka na dané místo, a může ovlivnit hloubku penetrace řetězců mukoadheziva do slizové vrstvy.

Z hlediska farmaceutické technologie a formulace lékových forem jsou nejdůležitější faktory související s vlastnostmi mukoadheziv (polymerů) (8, 9). Mezi jednotlivými typy polymerů jsou značné rozdíly, které jsou dány jejich *molekulovou hmotností, flexibilitou řetězců, prostorovou konformací, koncentrací, bobtnavostí, četností vodíkových vazeb, stupněm zesíťování a nábojem*.

V zásadě jsou vlastnosti mukoadhezivních polymerů podmíněny jejich schopností tvořit ve vodném prostředí gely nebo viskózní roztoky, které mají schopnost vytvářet s biologickými povrchy adhezivní interakce, což prodlužuje dobu setrvání na sliznici. Mezi mukoadhezivním polymerem a slizovou vrstvou vzniká několik typů vazebných interakcí – fyzikální (mechanické) vazby, nebo různé vazby chemické. Princip vzniku fyzikálních vazeb spočívá v propletení glykoproteinů mucinu s řetězcí mukoadhezivního polymeru a prostoupení řetězců mucinu do polymerové matrix. Schopnost tohoto propletení souvisí s flexibilitou řetězce a difuzními koeficienty. Mezi sekundární chemické vazby patří vazby van der Waalsovy, iontové vazby a vodíkové můstky, z nichž poslední jmenované hrají v mukoadhezi nejdůležitější úlohu. Proto vykazují výborné mukoadhezivní vlastnosti např. polyvinylalkohol, polyakrylová kyselina a polyhydroxyalkylmethakrylát. Kovalentní vazby vznikají při chemické reakci mukoadhezivního polymeru a mucinu. Vznik vazeb podporuje také vtahování

vody z extracelulárního prostoru do lékové formy. Hydratace a následné nabobtnání polymeru je důležitým aspektem zvláště u suchých nebo jen slabě hydratovaných lékových forem. Pojmutí vody polymerem vede ke zvýšení kohezivních vlastností a nastává proces mukoadheze, nabobtnání zlepšuje flexibilitu řetězců polymeru a umožňuje vzájemné prostoupení těchto řetězců s mucinem a následný vznik vzájemných vazeb mezi těmito strukturami (5).

Nejčastěji se využívají polymery hydrofilní, s velkým počtem polárních skupin, mající viskózně-elastické vlastnosti. Obecně platí, že kombinováním různých polymerů se může zlepšit mukoadheze dané formulace. Dále lze zjednodušeně říci, že neiontové polymery vykazují horší mukoadhezivní vlastnosti než nabitě polymery. Toto tvrzení však není úplně přesné, jelikož důležitějším faktorem ovlivňujícím míru mukoadheze je spíše než náboj polymeru množství vodíkových vazeb.

Mukoadhezivní polymery

Mukoadhezivní polymery jsou konstitutivními pomocnými látkami při formulaci mukoadhezivních lékových forem. Jejich unikátní vlastností je schopnost, na základě jejich strukturních a funkčních parametrů, zajistit prodloužené setrvání z nich formulované lékové formy na místě aplikace, a tím i udržet vysokou koncentraci léčiva v místě aplikace a zajistit jeho dobrou biologickou dostupnost (3).

Vhodný mukoadhezivní polymer pro orální aplikaci by měl vykazovat tyto vlastnosti (9, 10):

- netoxičnost, nedráždivost, biologickou odbouratelnost
- schopnost bobtnat, dobrou rozpustnost ve vodném prostředí
- viskózně–elastické vlastnosti
- rychlé přilnutí ke sliznici díky adhezivním skupinám
- mechanickou odolnost v tahu
- snadnou dostupnost, dostatečnou stabilitu
- schopnost inhibice lokálních enzymů, vlastností usnadňujících průnik léčiva sliznicí
- vhodné prostorové uspořádání a molekulová hmotnost, zesíťovanost
- nenapomáhat vzniku sekundárních infekcí, např. zubních kazů.

V posledních desetiletích vzrůstá zájem o tyto látky a tím také množství dostupných

mukoadhezivních polymerů. Mezi prakticky používané mukoadhezivní polymery patří především hydrofilní *polymery, tvořící hydrogely*. Jedná se o látky, které k uskutečnění svých mukoadhezivních vlastností potřebují vlhkost (sliny, mucin atd.) (3). Míra hydrofility těchto sloučenin je závislá na zastoupení polárních skupin v jejich struktuře (–OH, –COOH, –SH, –CONH₂, –HSO₃), které mají také schopnost interakce se slizem (3). Jejich zesíťovaná struktura brání rychlému rozpuštění a pomáhá jim v zadržování vody. Po absorpci vody do lékové formy se ve struktuře navázaná léčiva uvolňují díky rozvolnění struktury hydrogelu (10). Dle chemické struktury do skupiny polymerů tvořících hydrogely zařazujeme *polyakryláty* (karbomer, polykarbofil) (1, 3), *ethylvinylalkohol*, *polyethylenoxid*, *polyvinylalkohol*, *kyselina hyaluronová*, *chitosan* (1, 10), *alginát sodný* a přírodní látky, jako je *guma guar*, *guma karaya* a *xanthanová guma* (10). Patří sem v neposlední řadě také *deriváty celulosy*, jak v podobě jejich esterů, tak etherů (oxycelulosa, karmelosa, hydroxypropylmethylcelulosa a další).

Současné výzkumy naznačují, že je výhodné použití kopolymerů složených ze dvou a více jednotlivých polymerů, protože vzniklý řetězec spojuje vlastnosti jeho složek. Rozlišujeme několik typů kopolymerů, z nichž z pohledu mukoadhezivních vlastností představují nejvýznamnější skupiny *blokové* a *roubované polymery* (10). Příkladem může být snaha vylepšit vlastnosti chitosanu nebo želatiny naroubováním jiných polymerů – polyakrylovou kyselinou, polyhydroxypropylmethakrylátem nebo polyvinylalkoholem (10). Jako velmi zajímavá mukoadheziva se použily např. také *akrylátové kopolymery*. Jde o polykationtové kopolymery, vhodné nejen k formulaci lékových forem s prodlouženým uvolňováním, ale také mukoadhezivních lékových forem z důvodu možného vzniku elektrostatických vazeb s negativně nabitými strukturami mucinu, podobně jako v případě chitosanu (11).

Několikanásobně silnější mukoadhezivní vlastnosti vykazují tzv. *thiolované polymery*, které jsou schopny vazby na sialové a sulfonové zbytky glykoproteinů na sliznici. Jsou obvykle vyráběny fixací sloučenin nesoucích thiolové skupiny na mukoadhezivní polymery, proto bývají v literatuře řazeny i mezi kopolymery. Léková forma z těchto materiálů je pak znatelně stabilnější, má delší čas rozpadu a je schopna déle setrvat na sliznici. Dochází k efektivnějšímu řízenému

uvolňování léčiv peptidové povahy, u nichž navíc tyto polymery zlepšují prostup tkáněmi. K nezanedbatelné výhodě řady těchto látek patří schopnost inhibovat enzymy především ze skupiny zinek-dependentních proteáz (12, 13). Jako konkrétní příklad lze uvést thiolované deriváty chitosanu. Mimo zlepšení mukoadhezivních a kohezivních vlastností byla ověřena jejich lepší odolnost proti degradaci lysozomálními enzymy. Přitom si ale tyto deriváty zachovávají důležité vlastnosti chitosanu, jako je biodegradovatelnost a nekumulativnost v organismu (1, 13).

Druhá generace mukoadheziv, tedy látky se schopností specifické vazby na epitelální buňky, přes receptor-ligand zprostředkovaný mechanismus, může být reprezentována např. *lektiny* (6). První lektin byl objeven před více než 100 lety na povrchu červených krvinek a postupně byla prokázána jeho zodpovědnost za jejich aglutinaci (14). Jedná se o bílkoviny nebo glykoproteiny, které rozpoznají oligosacharidové

sekvence na povrchu cílových buněk a specificky se na ně mohou vázat (14). Všeobecně se jedná o látky živočišného nebo rostlinného původu i produkty mikroorganismů (6, 14). Jejich interakce s buněčným povrchem je rychlá, bez předchozí vazby k vrstvě slizu, nejedná se tedy o mukoadheziva v pravém slova smyslu. Některé lektiny se mohou vázat pouze na povrch buněk epitelu, zatímco jiné na základě této primární adheze vstupují až do cytoplazmy buněk. Tyto látky jsou schopny vytvářet nový, rychlý typ adheze, tzv. *cytoadhezi*. Mezi další perspektivní mukoadhezivní polymery patří mukoadhezivní bílkoviny mušlí (*Mytilus edulis*), které jsou intenzivně testovány zejména ve vztahu ke tkáňovému inženýrství, a bakteriální mukoadheziva (15). Velké množství především patogenních bakterií má na svém povrchu specifické tzv. fimbriální proteinové struktury schopné vazby k některým buněčným receptorům gastrointestinální sliznice. Tato jejich vlastnost je podpořena

i schopností indukce endo- a transcytózy u cílové buňky, což je činí vhodnými potenciálními nosiči pro cílenou systémovou distribuci léčiva přes mukózní sliznici trávicího traktu (8, 9).

Pokračující výzkum moderních mukoadhezivních lékových forem, kterým bude věnován další článek této série, se zaměřuje na vývoj mukoadhezivních polymerů a dalších pomocných látek pro mukoadhezivní systémy s cílem dosáhnout u těchto forem co nejdelšího setrvání lékové formy v místě aplikace a zlepšit její kontakt se sliznicí a využít co nejlépe omezenou plochu pro absorpci léčiva. Konvenční lékové formy nevyhovují těmto požadavkům kvůli přirozené obnově sliznice dutiny ústní a omývání sliznice slinami, čímž dochází k rychlému odlučování lékové formy a nepředvídatelné distribuci léčiva.

*Tato práce vznikla za podpory projektu IGA
Ministerstva zdravotnictví České Republiky
NT14477.*

LITERATURA

1. Andrews GP, Lavery TP, Jones DS. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 2009; 71: 505–518.
2. Khutoryansky VV. Advances in mucoadhesion and mucoadhesive polymers. *Macromol Biosci* 2011; 11: 748–764.
3. Swarwick L, Boylan JC. (eds.). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York: Marcel Dekker 2002: 1–21, 89–92, 133–164, 1327–1344, 1848–1863, 2081–2095.
4. Edsman K, Hägerström H. Limitation of the rheological mucoadhesion method: the effect of the choice of conditions and the rheological synergism parameter. *Eur J Pharm Sci* 2003; 18: 349–357.
5. Serra L, Doménech J, Peppas NA. Engineering design and molecular dynamics of mucoadhesive drug delivery systems

- as targeting agents. *Eur J Pharm Biopharm* 2009; 71: 519–528.
6. Peppas NA, Huang Y. Nanoscale technology of mucoadhesive interactions. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56: 1675–1687.
7. Doudou D, Breedveld P, Wieringa PA. Mucoadhesive in the gastrointestinal tract: revisiting the literature for novel applications. *Eur J Pharm Biopharm* 2005; 60: 1–16.
8. Salamat-Miller N, Chittchang M, Johnston TP. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 1666–1691.
9. Lee JW, Park JH, Robinson JR. Bioadhesive-Based Dosage Forms: The Next Generation. *J Pharm Sci* 2000; 89: 850–866.
10. Sudhakar Y, Kuotsu K, Bandyopadhyay AK. Buccal bioadhesive drug delivery – a promising option for orally less efficient drugs. *J Control Release* 2006; 114: 15–40.

11. Hoffart V, Lamprecht A, Maincent P. Oral bioavailability of a low molecular weight heparin using a polymeric delivery system. *J Control Release* 2006; 113: 38–42.
12. Bernkop-Schnürch A, Hoffer MA, Kafedjiiski K. Thiomers for oral delivery of hydrophilic macromolecular drugs. *Exp Opin Drug Deliv* 2004; 1: 87–98.
13. Schmitz T. Synthesis and characterization of a chitosan-N-acetyl cysteine conjugate. *Int J Pharm* 2008; 347: 79–85.
14. Shah S, Maddineni S, Lu J. Melt extrusion with poorly soluble drugs. *Int J Pharm* 2013; 453: 233–252.
15. Berglin M, Hedlund J, Fant C. Use of surface-sensitive methods for the study of adsorption and cross-linking of marine bioadhesives. *J Adhes* 2005; 81: 805–822.