

MUKOADHEZIVNÍ POLYMERY V LÉKOVÝCH FORMÁCH

JAN GAJZIOK a DAVID VETCHÝ

*Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1 – 3, 612 42 Brno
gajdziokj@vfu.cz, vetchy@email.cz*

Došlo 30.6.11, přijato 19.1.12.

Klíčová slova: mukoadheze, mukoadhezivní lékové formy, mukoadhezivní polymery, hydrogely, kopolymery, thiomery, celulosové deriváty, polyakryláty, chitosan, lektiny

Obsah

1. Úvod
2. Proces mukoadheze
3. Mukoadhezivní polymery a jejich dělení
 - 3.1. Polymery tvořící hydrogely
 - 3.2. Kopolymery
 - 3.3. Thiolované polymery
 - 3.4. Mukoadhezivní polymery jiných struktur

1. Úvod

Mukoadhezivní polymery jsou konstitutivními pomocnými látkami při formulaci mukoadhezivních lékových forem. Tyto moderní lékové formy umožňují na základě mukoadheze použitých polymerů výrazně prodloužit dobu setrvání lékové formy na sliznici, udržet vysokou koncentraci léčiva v místě aplikace a zajistit jeho dobrou biologickou dostupnost^{1–3}. Mukoadhezi se označuje adheze biologického nebo syntetického materiálu na vrstvu slizu pokrývající slizniční epitel^{4,5}. Možnými místy pro aplikaci mukoadhezivních lékových forem jsou ústní dutina, oční bulva, nosní sliznice, respirační trakt, gastrointestinální trakt a ženské pohlavní orgány. Schopnost udržet přívod léčivé látky na konkrétním místě po delší dobu poskytuje výhodu jak při léčbě lokálních onemocnění, tak i pro systémovou absorpci léčiva. Příkladem může být v poslední době intenzivní zkoumání orálních mukoadhezivních lékových forem pro celkové podání makromolekulárních léčivých látek, jako jsou peptidy, proteiny a polysacharidy, které po perorálním podání podléhají v trávicím traktu významnému enzymatickému rozkladu nebo nejsou sliznicí nižších partií GIT vstřebávány vůbec. Zkoumala se např. aplikace kalcitoninu, látky s proteinovou strukturou, která snižuje aktivitu osteoklastů a stimuluje novotvorbu kostní tkáně. V současnosti je kalcitonin aplikován v in-

jekční formě nebo v nepříliš oblíbené formě nazální. Řešením by mohla být aplikace kalcitoninu ve formě mukoadhezivního orálního dvouvrstevného filmu, který se skládá z mukoadhezivní vrstvy obsahující deriváty kyseliny akrylové a nepropustné voskové vrstvy zabraňující uvolňování kalcitoninu do ústní dutiny^{6,7}.

2. Proces mukoadheze

Obecně proces mukoadheze probíhá ve třech stádiích. Při těsném kontaktu mezi mukoadhezivem a glykoproteinovou sítí slizu polymer vlhne a bobtná. Jedná se o mezipovrchový jev, kdy původní povrchy zanikají a vytváří se nová rozhraní. Následuje interpenetrace řetězců mukoadhezivních polymerů a slizu⁵ a stabilizace adhezivní vazby působením slabých chemických vazeb⁸. Existuje několik teorií vysvětlujících adhezi mukoadhezivní látky ke slizové vrstvě^{1,9}. Některé jsou založené na vzniku mechanických vazeb, jiné na chemických interakcích⁵. V současné době je obecně přijímáno 5 základních teorií mukoadheze:

- Difúzní teorie je založena na vzájemném prostupu a proplétání řetězců polymeru a slizu. Stupeň penetrace je závislý na pohyblivosti a flexibilitě řetězce, koncentračním gradientu a difúzním koeficientu. Se zvyšující se schopností difuze se zvětšuje vzájemné proniknutí řetězců a tím i síla vazby^{5,9}.
- Elektronová teorie je založena na přenosu elektronů mezi mukoadhezivní látkou a slizem, kdy na rozhraní obou povrchů vzniká elektrická dvojvrstva a k adhezi dochází vlivem přitažlivých sil působících napříč touto dvojvrstvou^{5,9,10}.
- Zvlhčovací teorie popisuje schopnost mukoadheziva rozprostírat se za přispění vlhkosti na biologickém povrchu a umožnit tak těsný kontakt s tkání. Tato schopnost se definuje pomocí rozprostíracího koeficientu a kontaktního úhlu^{5,9}.
- Zlomová (frakční) teorie popisuje energii potřebnou k oddělení dvou povrchů při adhezi. Nevýhodou této teorie je předpoklad, že rozrušení adhezivní vazby nastává na původním rozhraní, ale ve skutečnosti k němu dochází uvnitř slizové vrstvy⁵.
- Adsorpční teorie vychází z interakcí jednotlivých atomů a funkčních skupin vlivem fyzikálních a chemických vlastností při těsném kontaktu vzájemně propletených řetězců, kdy pro mukoadhezi jsou nejdůležitější van der Waalsovy a iontové síly a tvorba vodíkových můstků^{1,5,9}.

Proces vývoje vhodného mukoadheziva je ovlivněn faktory, které lze rozdělit do tří základních skupin^{1,5,8–12}:

- faktory organismu – obměna slizových molekul, pohyby ústní sliznice, chorobné stavy bukové sliznice,
- vnější faktory – pH, kontaktní čas, aplikační síla,

- polymerní faktory – bobtnání, rheologické vlastnosti, adheze, koheze, molekulová hmotnost, stupeň sesíťování, koncentrace funkčních skupin, koncentrace polymeru v systému.

3. Mukoadhezivní polymery a jejich dělení

Mukoadheziva, používaná nejčastěji k aplikaci do dutiny ústní, patří obvykle mezi polymery tvořící ve vodném prostředí gely nebo viskózní roztoky se schopností vytvářet s biologickými povrchy adhezivní interakce. Zejména se využívají polymery hydrofilní, s velkým počtem polárních skupin, mající viskózně-elastické vlastnosti¹³.

Vhodný mukoadhezivní polymer má vykazovat tyto vlastnosti^{1,11,13}:

- netoxičnost, nedráždivost, biologickou odbouratelnost,
- schopnost bobtnat, dobrou rozpustnost,
- pH vhodné pro organismus,
- viskózně-elastické vlastnosti,
- rychlé přilnutí ke sliznici díky adhezivním skupinám,
- snadnou dostupnost, dostatečnou stabilitu,
- schopnost inhibice lokálních enzymů, vlastnosti usnadňující průnik sliznicí,
- vhodné prostorové uspořádání a molekulovou hmotnost, sesíťovanost.

3.1. Polymery tvořící hydrogely

Jedná se o hydrofilní polymery, které k uskutečnění svých mukoadhezivních vlastností potřebují vlhkost (sliny, mucin atd.)^{1,14}. Míra hydrofility těchto sloučenin je závislá na zastoupení polárních skupin v jejich struktuře ($-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{HSO}_3$), které mají také schopnost interakce se slizem¹. 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 hydrogelu¹³.

Dle chemické struktury se do skupiny polymerů tvořících hydrogely řadí polyakryláty, ethylenvinylalkohol, polyethylenoxid, polyvinylalkohol, alginát sodný a přírodní látky, jako je guma guar, guma karaya a xanthanová guma a v neposlední řadě významná skupina celulosových derivátů¹³.

Polyakryláty

Polyakryláty byly intenzivně studovány pro využití v trávicím traktu díky jejich nízké toxicitě a vysoké mukoadhezivní schopnosti. Ve vodě bobtnají a mnohonásobně zvětšují svůj objem¹. Polyakryláty interagují se slizem prostřednictvím vodíkových a van der Waalsových sil tvořících se mezi karboxylovou skupinou polyakrylátu a hydroxyskupinou kyseliny sialové slizových glykoproteinů⁹. Jejich hlavní nevýhodou je kyselá povrchová reakce, často až na úrovni $\text{pH} \approx 3,5$, což může způsobovat slizniční

iritaci. Zajímavou vlastností polyakrylátů je schopnost inhibice proteolytických enzymů, založená na možnosti komplexace s vápenatými ionty, které jsou nezbytným kofaktorem např. trypsinu¹¹.

Nejvýznamnějšími zástupci jsou karbomery a polykarbofil – mají stejný základ v kyselině akrylové, liší se ale hustotou zesíťování^{1,7,13}.

Karbomery

Karbomery po rozptýlení ve vodě nebo v jiném polárním rozpouštědle a následné neutralizaci bobtnají a gelovávají. Vznikají zesíťováním akrylátů allylsacharosou nebo allylpentaerytrole. Molekulová hmotnost se pohybuje v rozmezí $7 \cdot 10^3$ až $4 \cdot 10^9$. Mají vynikající zahušťující, emulgující, suspenzační a gelující vlastnosti. Běžně se používají jako součást bioadhezivních lékových forem, kde je využíváno mimo jiné i jejich schopnosti maskovat nepříjemnou chuť léčivé látky. Nejsou citlivé k výkyvům teplot, hydrolyze, oxidaci, ani k bakteriální kontaminaci, ale po expozici světlu dochází ke ztrátě vytvořené gelové struktury^{1,13}. Vzhledem k jejich příznivým mukoadhezivním vlastnostem, schopnosti řídit uvolňování léčiva a kompatibilitě s většinou léčiv, lze v odborné literatuře najít velké množství studií zabývajících se formulacemi lékových forem typu mukoadhezivních tablet, filmů, gelů a viskózních kapek s obsahem léčiv ze skupin antimykotik, antiseptik, antibiotik, glukokortikoidů, analgetik a dalších, na bázi karbomerů, jako základních nosných látek¹⁵. Za všechny lze jmenovat antimikrobiální oční kapky Fucithalmic, u kterých účinná koncentrace kyseliny fusidové přetrvává v slzné tekutině a komorové vodě nejméně 12 hodin po aplikaci¹⁶.

Polykarbofil

Strukturálně jde o kyselinu polyakrylovou zesíťovanou divinylglykolem. Polykarbofil je nerozpustný ve vodě, ale bobtná různou měrou i v běžných organických rozpouštědlech, silných minerálních kyselinách i zásadách. Jeho bobtnavost ve vodném prostředí závisí na pH a iontové síle rozpouštědla – při neutrálním a alkalickém pH pojme několiknásobně více vody než při pH silně kyselém. S neionizovanými karboxylovými kyselinami je schopen vytvořit vodíkové vazby^{7,13}. Pro své výhodné vlastnosti bývá polykarbofil, obdobně jako karbomer, s oblibou formulován do mukoadhezivních lékových forem s řízeným uvolňováním jak lokálně, tak systémově působících léčiv např. antiseptik, hormonů, antiflogistik, antihypertenziv a mnoha dalších¹⁵. Příkladem jeho praktického využití je vaginální gel Crinone obsahující 8 % progesteronu. Trojrozměrná síťovitá struktura gelu je tvořena systémem z polykarbofilu a karbomeru, který se váže na vaginální mukózu a zajišťuje prodloužení uvolňování progesteronu po dobu minimálně 3 dnů¹⁷.

Xanthanová klovatina

Jde o přírodní polysacharid neiontového charakteru vznikající fermentací cukrů produkovaných mikroorganismem *Xanthomonas campestris*. Xanthanová klovatina je

dobře rozpustná ve vodě a v horkém glycerolu, rozpouštěním vznikají pseudoplastické roztoky, které díky malému množství přítomných solí vykazují dobrou viskozitní stabilitu^{13,18}. V porovnání s ostatními přírodními polymery je poměrně stabilní vůči působení elektrolytů, kyselin i zásad, nicméně za specifických podmínek může dojít k jejímu srážení vícemocnými kationty kovů. Je také relativně odolná k bakteriální, enzymatické a UV degradaci¹³. Příkladem využití mukoadhezivních vlastností xanthanové klovatiny pro řízené uvolňování léčiva jsou moderní antibiologické oční kapky Tobrex LA, které umožňují prodloužit interval mezi jednotlivými dávkami antibiotika ze 4 na 12 hodin (cit.^{19,20}). Jiným příkladem je přípravek Buccastem s obsahem antiemetika prochlorperazinu ve formě bukalních tablet, který je založený na mukoadhezivních vlastnostech xanthanové klovatiny a karubínu. Po aplikaci 3 mg prochlorperazinu dvakrát denně ve formě bukalních tablet se dosáhne srovnatelných plazmatických koncentrací léčiva jako po perorální aplikaci 5 mg prochlorperazinu třikrát denně²¹.

Guar galaktomanan, guma guar

Získává se parciální hydrolyzou rozemletého endospermu semen druhu *Cyanopsis tetragonolobus*. Po rozpouštění ve studené vodě tvoří pseudoplastické roztoky^{13,18}. Používá se nejen k formulaci mukoadhezivních léčkových forem, ale také v potravinářském průmyslu a v kosmetice¹³. Zvláště vhodným se jeví pro vaginální mukoadhezivní léčkové formy, protože je schopen tvořit systémy věrně napodobující poševní hlen z hlediska jeho viskozity, pH i elastických vlastností²².

Alginát sodný

Jde o polymer, který se skládá z polyuronových kyselin s navázanými zbytky kyseliny β -D-mannuronové. Je to přírodní látka získaná z mořských řas ve formě kyseliny alginové, která je poté upravena na její sodnou sůl^{13,18}. Alginát sodný je pomalu rozpustný ve vodě za vzniku koloidního, viskózního roztoku. Je biokompatibilní, má vynikající gelotvorné vlastnosti. Oproti ostatním přírodním polymerům je více odolný vůči bakteriální a enzymatické degradaci^{13,18}. Byly navrženy bukalní mukoadhezivní filmy s obsahem alginátu v kombinaci s dalšími polymery pro prodloužené systémové podání léčiva²³.

Chitosan

Chitosan je, jako jedno z mála mukoadheziv, polysacharid kationtového charakteru, který se skládá z glukosaminových a *N*-acetylovaných glukosaminových jednotek. Získává se alkalickou deacetylací chitinu ze skořápek garnátů a krabů. Je biokompatibilní a biodegradovatelný, netoxický, má vynikající gelotvorné a filmotvorné vlastnosti, byly prokázány také jeho antimikrobiální a antifungální účinky^{7,13,24}.

Díky aminoskupinám má pozitivní náboj a rozpouští se v kyselých až neutrálních roztocích za tvorby polyelektrolytu. Jeho mukoadhezivní vlastnosti jsou podmíněny vznikem vodíkových můstků nebo iontovými interakcemi mezi jeho aminoskupinami a složkami mucinové vrstvy na

sliznici. Linearita jeho řetězce umožňuje dostatečnou flexibilitu. Díky svému náboji je schopný vázat se na buněčný povrch. Kromě lepšího vstřebávání léčivé látky daného jeho mukoadhezivními vlastnostmi je chitosan schopen napomáhat absorpci i paracelulární cestou, což je umožněno neutralizací aniontových oblastí uvnitř těsných spojů v mezibuněčném prostoru^{7,13}. Výhodou chitosanu je možnost jeho poměrně snadného obohacení o různé chemické skupiny, zejména v poloze C-2 a získání tak výhodnějších vlastností. Velmi efektivním je vnesení např. thiolových skupin. Chitosan je často využíván při formulaci mukoadhezivních léčkových forem s obsahem antiseptik, antiflogistik, antibiotik, analgetik, aj. určených k lokální terapii dutiny ústní^{25,26} i k systémovému podání léčiva (antidiabetik, antihypertenziv, aj.)²³.

Deriváty celulosy s mukoadhezivními vlastnostmi

Přítomnost jedné primární a dvou sekundárních hydroxylových skupin v každé monomerní anhydroglukosové jednotce celulosy, umožňuje polymeru podstupovat širokou paletu chemických reakcí, což má za následek vznik mnoha derivátů s rozmanitými fyzikálně-chemickými vlastnostmi a uplatněním²⁷. Stupeň substituce (SS) je dán průměrným počtem substituovaných –OH skupin v jedné monomerní jednotce. SS v rozsahu 0,4–2,0 určuje rozpustnost ve vodě, při SS 2,0–3,0 se derivát rozpouští ve vodě i organických rozpouštědlech²⁸. Ve farmaceutickém průmyslu se používají zejména sloučeniny vzniklé esterifikací nebo etherifikací hydroxyskupin nativní celulosy.

Hydroxypropylmethylcelulosa

Hydroxypropylmethylcelulosa (HPMC) je neiontový celulosový ether rozpustný ve studené vodě. Po chemické stránce se připravuje částečnou *O*-methylací a *O*-2-hydroxypropylací celulosy. HPMC vykazuje tzv. převrácenou termoreverzibilitu, tedy k přechodu sol-gel dochází zahříváním a opačně. Při nízké teplotě jsou molekuly polymeru hydratovány a interakce mezi řetězci je nepatrná. Zvyšováním teploty dochází ke snížení hydratace molekul polymeru, hydrofobní interakce mezi řetězci obsahující ve své struktuře methoxy-skupiny rostou a vedou ke zvýšení viskozity a následně k tvorbě gelové sítě²⁹. Může se vyskytovat v mnoha formách v závislosti na poměru methoxylových a hydroxypropylových skupin, molekulové hmotnosti, viskozitě roztoku nebo velikosti částic. Výhodou HPMC je stabilita v suchém prostředí, nevýhodou je, že není kompatibilní s extrémními hodnotami pH a oxidačními činidly^{13,30,31}. Z mukoadhezivních léčkových forem jsou v současnosti na trhu například orální přípravky s prodlouženým uvolňováním glycerol trinitrátu pro léčbu anginy pectoris (Suscard) nebo mikonazolu pro léčbu mykóz v dutině ústní^{32,33}.

Hydroxypropylcelulosa

Hydroxypropylcelulosa (HPC) je částečně substituovaný poly-*O*-(2-hydroxypropyl)-derivát celulosy. Existují různé typy lišící se stupněm substituce, průměrnou molekulovou hmotností a z toho plynoucí viskozitou jejich

roztoků, rozpustností apod²⁸. Jedná se o látku rozpustnou ve vodě do teploty 38 °C. Je nedráždivá, nemetabolizuje se v těle, je kompatibilní s většinou ve vodě rozpustných gum a pryskyřic, synergní s karboxymethylcelulosou a sodnou solí kyseliny alginové. Nevýhodou ale je degradovatelnost roztoků enzymy, teplotou nebo mikroorganismy, inkompatibilita s parabeny, nebo možnost vysolování z roztoku¹³. Jako základní mukoadhezivní složka je HPC zastoupena v orálním gelu Zilactin-B s obsahem lokálně působícího anestetika benzokainu, kde umožňuje pacientovi až 6hodinový bezbolestný příjem potravy a nápojů, nebo v antiseptickém gelu s obsahem chlorhexidinu (Corsodyl) (cit.^{34,35}).

Hydroxyethylcelulosa

Hydroxyethylcelulosa (HEC) je polymer vznikající působením ethylenoxidu na celulosu zalkalizovanou hydroxidem sodným. Jedná se částečně o *O*-(2-hydroxyethyl)ovanou celulosu. Je to neiontový, ve vodě rozpustný polymer s širokým použitím v oblasti farmacie. Její roztoky jsou stálé v širokém rozmezí pH 2–12 (cit.³⁶). Vykazuje synergismus s karmelosou a alginátem sodným. K vysolování dochází u vícemocných solí při jejich menším obsahu než u solí jednomocných¹³. Bioadhezivní vlastnosti vykazují gely HEC, s rostoucí koncentrací vzrůstá adhezivita i pevnost gelu. Ve stadiu výzkumu je HEC používána jako mukoadhezivní polymer u řady formulací s obsahem léčiv jako např. cetylpyridinium chlorid nebo mikonazol (Nafee, 2003). V praxi se s výhodou využívá její mukoadhezivní schopnosti v orálních gelech (Calgel, Elmex) nebo v očních kapkách (Trusopt, Tobradex, Flarex)³⁷.

Sodná sůl karboxymethylcelulosy

Sodná sůl karboxymethylcelulosy (NaCMC) je aniontový polymer tvořený biskarboxymethyletherem celulosy. Vzniká působením natriummonochlor-acetátu na alkalickou celulosu²⁸. Stupeň substituce a délka molekuly určují rozpustnost NaCMC, viskozitu a pevnost jejich gelů¹. Nevýhodou je inkompatibilita se silně kyselými sloučeninami. Dále lze obecně říct, že je stabilní s jednomocnými solemi, méně už s dvojmocnými. S trojmocnými solemi nebo solemi těžkých kovů dochází ke gelování nebo srážení. Rostoky NaCMC vykazují dobrou toleranci jak k hydrofilním rozpouštědlům, tak k ve vodě rozpustným gumám, a jsou synergické s HPC, HPMC a HEC^{13,18,31}. Mimo široké použití NaCMC ve výzkumných projektech týkajících se mukoadhezivních lékových forem, je v ČR registrována mukoadhezivní orální pasta Solcoseryl s obsahem tohoto polymeru, určená k léčbě bolestivých a zánětlivých onemocnění sliznice ústní dutiny. Spolu s dalšími látkami v přípravku umožňuje po nabobtnání slinami vytvořit adherentní elastický ochranný film na ránu³⁸.

Oxycelulosa

Termínem oxycelulosa se označuje jakýkoliv materiál připravený oxidací celulosy, při které dochází ke změně

hydroxylových skupin původního polymeru na karbonylové, častěji až na karboxylové funkční skupiny. Tyto skupiny jsou zodpovědné za změny probíhající v polymeru při pH vyšším než 7, jako je tvorba laktonů a otevírání cukerných kruhů. Výsledkem je biodegradovatelnost a absorbovatelnost oxidované celulosy za fyziologických podmínek³⁹. Kromě základní oxycelulosy v kyselé formě je možno připravit jednoduchými reakcemi širokou paletu jejích solí s rozmanitými fyzikálně-chemickými vlastnostmi pro její uplatnění jako biokompatibilní antihemorhagický absorbovatelný materiál, iontoměnič, polymerní nosič léčiva aj^{40,41}. Jejím širšímu zavedení do praxe částečně brání problémy spojené s přípravou oxycelulosy stabilní při běžné pokojové a zvýšené teplotě. Na úrovni výzkumu byla oxycelulosa použita v kombinaci s dalšími mukoadhezivními polymery při formulaci bukalních tablet s obsahem lokálního antiseptika⁴².

3.2. Kopolymery

Akrylátové polymery se uplatňují jako filmotvorné agens, jsou schopny modifikovat uvolňování léčiva i při zakomponování do matrice lékové formy a dnes se začíná rozšiřovat i uplatnění v řízeném uvolňování u transdermálních a mukoadhezivních přípravků. Komerčně jsou dostupné pod chráněným názvem Eudragit⁴³. Po chemické stránce jde o kopolymery odvozené od esterů akrylové a methakrylové kyseliny. Jednotlivé typy Eudragitů se liší poměrem neutrálních, alkalických a kyselých skupin, z nichž vycházejí jejich fyzikálně-chemické vlastnosti. Dnes je dostupných 8 druhů Eudragitů. Typy RL a RS s obsahem alkalických skupin se chovají jako polykationtové sloučeniny, vhodné k formulaci mukoadhezivních lékových forem z důvodu možného vzniku elektrostatických vazeb s negativně nabitými strukturami mucinu, podobně jako v případě chitosanu. Eudragit NE a NM mají neutrální skupiny⁴⁴. Jejich výhodných vlastností se využívá v adhezivních lékových formách, kde podporují setrvání podaného léku na aplikačním místě a časově řídí uvolňování léčiva, čímž zvyšují jeho biodostupnost, jako v případě vývoje lékové formy pro perorální podání nízkomolekulárního heparinu nebo orálních mukoadhezivních filmů, kde se podařilo zvýšit biodostupnost antihistaminika fexofenadinu z méně než 33 na více než 70 % (cit.^{45,46}).

3.3. Thioloované polymery

Thioloované polymery (thiomery) jsou vytvořeny fixací sloučenin nesoucích thiolové skupiny na mukoadhezivní polymery, proto bývají v literatuře řazeny i mezi kopolymery. Podle struktury lze thiomery rozdělit na thiomery kationtové, které jsou reprezentované zejména deriváty chitosanu, např. chitosan-*N*-acetylcystein, chitosan-cystein, chitosan-thioglykolová kyselina a thiomery aniontové, např. karboxymethylcelulosa-cystein, alginát-cystein (obr. 1)^{47,48}.

Thiolové skupiny se váží na glykoproteiny mukózní vrstvy, čímž napodobují způsob vazby glykoproteinů

s kyselinou sialovou a sulfonovou na sliznici. Důsledkem toho dochází k několikanásobnému zvýšení mukoadhezivních vlastností polymeru. Dále dochází ke spojování intra- a intramolekulárních thiolových vazeb mezi sebou, díky čemuž vznikají silné adhezivní vlastnosti. Dochází k efektivnějšímu řízenému uvolňování léčiv peptidové povahy, u nichž navíc tyto polymery zlepšují prostup tkáněmi. K nezanedbatelné výhodě těchto látek patří schopnost inhibovat enzymy především ze skupiny zinek dependentních proteas^{47,48}. U derivátů chitosanu je modifikace založená na fixaci thiolových skupin na aminoskupinu nacházející se na neacetylované glukosaminové jednotce. 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^{7,24,48}. Potenciál těchto látek je hledán při formulaci pevných lékových forem s obsahem léčiv polypeptidické struktury, degradovaných v nižších partiích GIT.

3.4. Mukoadhezivní polymery jiných struktur

Adhezivní protein mušlí

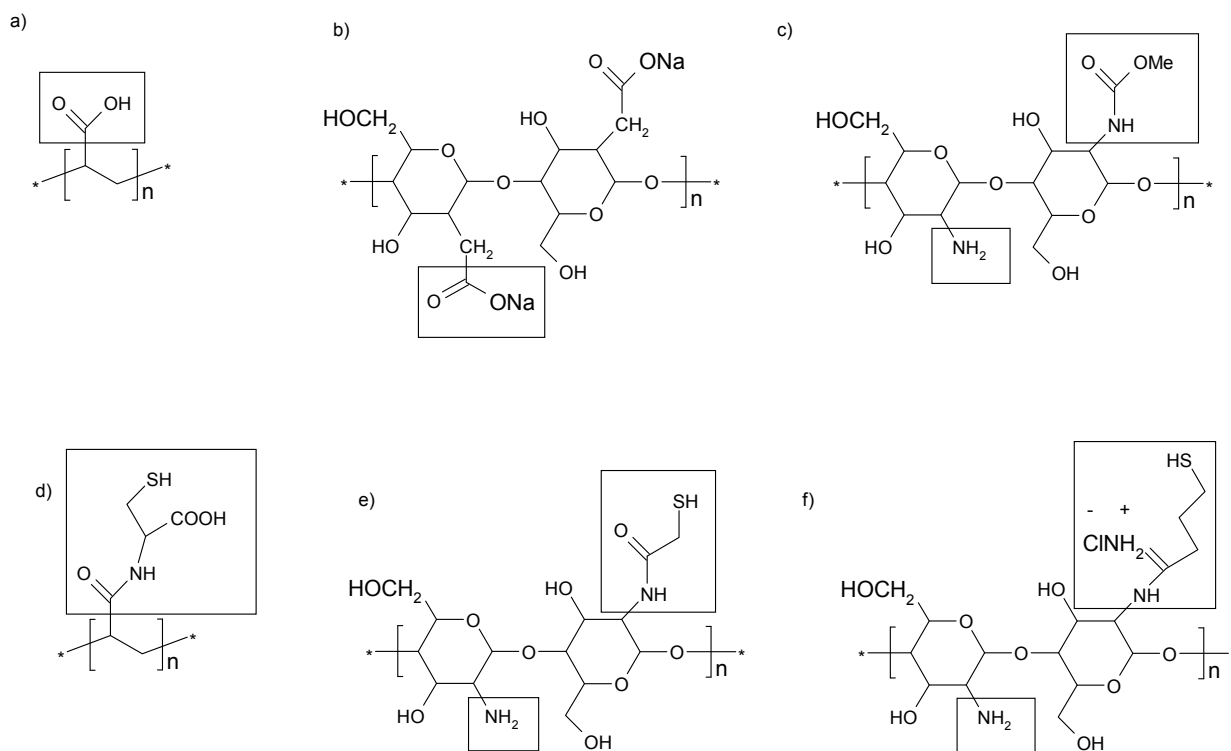
Adhezivní protein mušlí (MAP, Mefp-1) se získá extrakcí z modré mušle *Mytilus edulis*. Adhezivní vazba

mořských organismů, mušlí a řas je založena na dvou základních procesech: sekreci a adsorpci adhezivního biopolymeru k substrátu, následované vznikem kohezivní vazby⁴⁹. Adhezivní protein mušlí se intenzivně zkoumá zejména v souvislosti s tkáňovým inženýrstvím, kde napomáhá žadaným morfologickým buněčným změnám např. při ortopedických aplikacích⁵⁰.

Lektiny

Lektiny jsou řazeny mezi tzv. mukoadheziva 2. generace, tedy látky se schopností specifické vazby na jednotlivé buňky epitelu zprostředkované receptor-ligandovým systémem^{10,51}. První lektin byl objeven před 100 lety na povrchu červených krvinek a postupně byla prokázána jeho zodpovědnost za jejich aglutinaci. Jedná se o bílkoviny nebo glykoproteiny, které rozpoznávají oligosacharidové sekvence na povrchu cílových buněk a specificky se na ně mohou vázat⁴. Tyto interakce vytváří nový typ adheze, tzv. cytoadhezi. Jejich interakce s buněčným povrchem je rychlá, bez předchozí vazby k vrstvě slizu⁵¹. Některé lektiny se mohou vázat pouze na povrch buněk epitelu, zatímco jiné na základě této primární adheze vstupují endocytickým procesem do cytoplazmy buněk⁴.

Silně adhezivní avšak toxický je fytohemagglutinin z fazolí (*Phaseolus vulgaris*)⁴. Naproti tomu zcela netoxický je lektin získaný ze šťávy zralých rajčat (*Lycopersicon*



Obr. 1. Základní typy mukoadhezivních polymerů a jejich thiolované deriváty; (a) kyselina polyakrylová, (b) NaCMC, (c) chitosan, (d) thiolovaný derivát kyseliny polyakrylové, (e) konjugát chitosan-kyselina thioglykolová, (f) chitosan-2-iminothiolátový konjugát. Mukoadhezivní skupiny vyznačeny rámečkem (upraveno podle Dodou)⁹

esculentum). Byla prokázána i jeho rezistence k degradaci v gastrointestinálním traktu a silná adheze k střevní tkáni kryš⁵². S využitím současných metod genetického inženýrství lze lektiny cíleně měnit na molekulární úrovni a s jejich pomocí připravovat nové bioadhezivní, příp. bioinvazivní nosiče léčiv⁴.

Silikony

Silikony, nebo také polysiloxany jsou anorganicko-organické polymery s obecným vzorcem $[R_2SiO]_n$, kde R je organický substituent. Organické skupiny jsou navázány na čtyřvázné atomy křemíku. Jde obvykle o inertní polymery různých fyzikálně-chemických vlastností, forem a použití v medicíně i mnoha dalších průmyslových odvětvích. Silikonové polymery jsou látky v technologii léků používané jako nebiodegradovatelné materiály schopné zajistit řízené uvolňování léčiva, mající vlastnosti vhodné k použití v bioadhezivní nebo osmoticky aktivních systémech atd⁵³. Při snaze o využití vlastností silikonových materiálu v mukoadhezivních lékových formách se obvykle připravují jejich graftované kopolymery, kdy se na silikonovou kostru naroubuje některý z běžně používaných mukoadhezivních polymerů, nejčastěji ze skupiny polyakrylátů⁵⁴. Tímto způsobem se např. získal mukoadhezivní oční inzert s prodlouženým uvolňováním oxytetracyklinu vhodný k terapii očních bakteriálních infekcí, např. trachomu⁵⁵.

Bakteriální mukoadheziva

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^{8,11}.

Práce vznikla za podpory projektu IGA MZ ČR č. NT11396 a IGA VFU Brno č. 45/2011/FaF.

LITERATURA

1. Swarbick L., Boylan, J. C. (ed.): *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker, New York 2002.
2. Edsman K., Hägerström H.: *J. Pharm. Pharmacol.* 57, 3 (2005).
3. Mashru R., Sutariya V., Sankalia M., Sankalia J.: *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 8, 54 (2005).
4. Müller R. H., Hildebrand G. E. (ed.): *Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1997.
5. Mathiowitz E., Chickering III D. E., Lehr C.-M. (ed.): *Bioadhesive Drug Delivery Systems, Fundamentals, Novel Approach and Development*. Marcel Dekker, New York 1999.
6. Cui Z., Mumper R. J.: *Pharm. Res.* 19, 1901 (2002).
7. Andrews G. P., Laverty T. P., Jones D. S.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 71, 505 (2009).
8. Salamat-Miller N., Chittchang M., Johnston, T. P.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 57, 1666 (2005).
9. Dodou D., Breedveld P., Wieringa P. A.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 60, 1 (2005).
10. Peppas N. A., Huang Y.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 56, 1675 (2004).
11. Lee J. W., Park J. H., Robinson J. R.: *J. Pharm. Sci.* 89, 850 (2000).
12. Jinsong Hao K. C., Heng P. W. S.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 29, 821 (2003).
13. Sudhakar Y., Kuotsu K., Bandyopadhyay A. K.: *J. Controlled Release* 114, 15 (2006).
14. Shojaei A. H.: *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 1, 15 (1998).
15. Singla A., Chawla M., Singh A.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 26, 913 (2000).
16. Fucithalmic (SPC), kyselina fusidová, LEO Pharmaceutical Products Ltd, Ballerup, Dánsko, 2008.
17. Crinone 8% (SPC), progesteron, Serono Ltd, Feltham, Velká Británie, 2010.
18. Ministerstvo zdravotnictví ČR: *Český lékopis 2005. Grada, Praha 2005*.
19. Tobrex (SPC), tobramycin, Alcon-Couvreur n. v., Puurs, Belgie, 2010.
20. Tobrex LA (SPC), tobramycin, Alcon Cusi, S.A., Barcelona, Španělsko, 2005.
21. Buccastem, prochlorperazin, Alliance Pharmaceuticals Ltd, Chippenham, Velká Británie, 2011.
22. Burruano B. T., Schnaare R. L., Malamud D.: *Contraception* 66, 137 (2002).
23. Remuñán-López C., Portero A., Vila-Jato J. L., Alonso M. J.: *J. Controlled Release* 55, 143 (1998).
24. Kafedjiiski K.: *Biomaterials* 26, 819 (2005).
25. Aksungur P., Sungur A., Ünal S., Iskit A. B., Squier C. A., Senel S.: *J. Controlled Release* 98, 269 (2004).
26. Varshosaz J., Karimzadeh S.: *Res. Pharm. Sci.* 2, 43 (2007).
27. Domb A. J., Kost J., Wiseman M. W. (ed.): *Handbook of Biodegradable Polymers*. Harwood Academic Publishers, Londýn 1997.
28. Chalabala M. (ed.): *Technologie léků*. Galén, Praha 2001.
29. Ruel-Gariépy E., Perouc L. Ch.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58, 409 (2004).
30. Bourgesa X.: *Adv. Colloid Interface Sci.* 99, 215 (2002).
31. Komárek P., Rabišková M. (ed.): *Technologie léků*. Galén, Praha 2006.
32. Suscard (SPC), glycerol trinitrát, Forest Laboratories UK Limited, Bexley, Velká Británie, 2006.
33. Loramyc (SPC), mikonazol, BioAlliance Pharma, Paříž, Francie, 2010.
34. Zilactin B, <http://www.blairex.com/BLZilactin-B.php>, staženo 23. června 2011.
35. <http://www.gsk.com/>, staženo 23. června 2011.
36. Rowe R. C., Sheskey P. J., Owen S. C. (ed.): *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. The Pharmaceutical

- Press, Londýn 2006.
37. <https://www.sukl.cz>, staženo 23. června 2011.
 38. Solcoseryl (SPC), deproteinovaný hemodialyzát, ME-DA Pharma s.r.o., Praha, Česká republika, 2008.
 39. Dimitrijevič S. D., Tatarko M., Gracy R. W.: *Carbohydr. Res.* 195, 247 (1990).
 40. Schonauer C., Tessitore E., Barbagallo G., Albanese V., Moraci A.: *European Spine Journal* 13, 89 (2004).
 41. Zhu L., Kumar V., Banker G. S.: *AAPS PharmSci-Tech* 5, 328 (2004).
 42. Gajdziok J., Bajerová M., Chalupová Z., Rabišková M.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 36, 1115 (2010).
 43. Wang Ch. Ch., Zhang G., Shah N. H., Infeld M. H., Malick A. W., McGinity J. W.: *Int. J. Pharm.* 152, 153 (1997).
 44. Jain S. K., Rai G., Saraf D. K., Agrawal G. P.: *Pharm. Technol.* 2004, 66.
 45. Scala bertola J., Gajdziok J., Rabišková M., Bonneaux F., Lecompte T., Sapin A., Maincent P.: *Drug Dev. Ind. Pharm.* 35, 1503 (2009).
 46. Thimmasetty J., Subrahmanyam C. V. S., Manish Kumar D. S., Manjunath K., Shivanand K.: *Biomed* 2, 78 (2007).
 47. Prabakaran M., Gong S.: *Carbohydr. Polym.* 73, 117 (2008).
 48. Schmitz T.: *Int. J. Pharm.* 347, 79 (2008).
 49. Berglin M., Hedlund J., Fant C., Elwing H.: *J. Adhes.* 81, 805 (2005).
 50. Choi B., Choi Y. S., Kang D. G., Kim B. J., Song Y. H.: *Biomaterials* 31, 8980 (2010).
 51. Lehr C.M.: *Adv. Drug Delivery Rev.* 56, 419 (2000).
 52. Naisbett B., Woodley J.: *Int. J. Pharm.* 114, 227 (1995).
 53. Wise D. L. (ed.): *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. CRC press, New York 2000.
 54. Ninomiya H., Urabe Y. (Dow Corning, Nippon Kaya-ku KK): US 5413792 (C08K5/00).
 55. Chetoni P., Di Colo G., Grandi M., Morelli M., Saetone M. F., Darougar S.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 46, 125 (1998).

J. Gajdziok and D. Vetchý (*Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences Brno*): **Mucoadhesive Polymers in Medical Forms**

Mucoadhesive polymers are constitutive parts in formulations of mucoadhesive medical forms. These advanced formulations allow to extend the time of persistence of the drug on the mucosa of oral cavity, eyeball, nasal mucosa, respiratory tract, gastrointestinal tract or female genitals, to maintain high drug concentration on the application site and to ensure good bioavailability of the drug for the treatment of a local disease as well as for systemic drug absorption. Well established mucoadhesive polymers include hydrophilic polymers forming hydrogels, Carbomer, Polycarbophil, xanthan gum, sodium alginate, chitosan and cellulose derivatives. Thiolated polymers simulating the binding of glycoproteins to sialic and sulfonic acids to the mucosa show stronger mucoadhesive properties. Second-generation mucoadhesives, the substances with the ability to specifically link to epithelial cells through a receptor-ligand mediated mechanism, are lectins. They form a new fast type of adhesion without previous binding to mucous layer, called cytoadhesion. Mucoadhesive polymers, such as mucoadhesive proteins of mussels, are tested particularly in tissue engineering. Bacterial mucoadhesives are investigated as carriers for targeted drug delivery systems acting through the mucous membranes of the digestive tract.