

Mukoadhezivní tablety

PharmDr. Milan Kuna

Mukoadheze je interakce, při které dochází k přilnutí dvou povrchů, z nichž jedním je mukózní membrána. Tento jev je možné ve farmacii využít pro lokální zvýšení koncentrace uvolněného léčiva, prodloužení uvolňování léčiva nebo pro usnadnění transportu léčiv typu proteinů či oligonukleotidů do systémové cirkulace. Mukoadhezivní látky jsou obvykle hydrofilní makromolekuly s velkým množstvím funkčních skupin, které mohou vytvářet vodíkové vazby. Mukoadhezivní vazba se vytváří ve dvou stupních. Nejdříve dochází ke kontaktu povrchů a jejich zvlhčení, poté se vytváří a stabilizuje adhezivní interakce. Adhezivní vazba je odbourána rozpadem lékové formy její nadměrnou hydratací nebo obměnou slizu, případně celého povrchu sliznice. Stále se vyvíjí nové mukoadhezivní materiály s optimálními vlastnostmi, které by rozšířily využití této technologie.
Klíčová slova: mukoadheze, mukoadheziva, biologická dostupnost, sliznice, tablety.

Jedním z hlavních úkolů moderní farmaceutické technologie je vývoj lékových forem vyšších generací, které odráží požadavky klinické praxe na systémy s řízeným transportem a uvolňováním léčiva. Tabletová léková forma přitom patří mezi nejvyhledávanější možnosti podávání účinné látky. Již od konce 70. let minulého století se začaly cíleně vyvíjet lékové formy založené na mukoadhezi. Mukoadheze je možné definovat jako stav nebo jev, kdy dochází k přilnutí dvou látek po prodloužení řasový úsek vlivem mezipovrchových sil, přičemž jednou z látek je povrch sliznice nebo slizniční hlen (13). Využití mukoadheze nabízí nejen výhodu v prodloužení absorpce léčiva z místa aplikace, ale i možnost jeho řízeného uvolňování pro lokální nebo systémový účinek. Řízeným uvolňováním léčiva lze snížit celkovou dávku podaného léčiva, prodloužit dávkovací interval, a tím omezit jeho nežádoucí účinky s cílem zlepšení compliance pacienta a zvýšení efektivity léčby.

Pro léčiva, která při klasické perorální aplikaci vykazují nízkou biologickou dostupnost, se nabízí využití sliznice oční, ušní, nosní, ústní, plicní, střevní, rektální i vaginální (1, 14). Tyto cesty však mají bez stimulace usnadnění absorpce význam jen pro aplikaci léčiv s lokálním účinkem. Otevřela se tak cesta pro použití inhibitorů enzymů, enhancerů penetrace léčiva, reverzibilní chemické modifikace léčiv i nové farmaceutické technologie (14). Mezi těmito alternativními cestami podání léčiva je nejvhodnější sliznice ústní dutiny, která

má nejlepší přístupnost, je relativně imobilní a dobře prokrvená s přímým přístupem do systémového oběhu cestou vena jugularis bez předchozího průtoku játry. Mezi další výhody patří nízká enzymatická aktivita, bezbolestná aplikace, snadné ukončení aplikace léčiva, univerzálnost v použití lékových forem s jednosměrným i vícesměrným uvolňováním léčiva (2).

Sliznice

Sliznice jsou vlhké povrchy lemující stěny různých tělních dutin, zejména trávicího a dýchacího traktu. Skládají se z pojivové tkáně (*lamina propria*), na kterou nasedá vrstva epitelálních buněk, které jsou na povrchu zvlhčeny zpravidla slizničním hlenem (slizem). Epiteliální buňky mohou být v jedné vrstvě (např. žaludek, tenké střevo, tlusté střevo, průdušky), a pak je hlen sekretován pohárkovými buňkami přímo na povrchu sliznice. U vícevrstvých epitelů (např. ústní dutina, jícn, vagina, oční rohovka) je sliznice spojena se žlázami, které secernují sliz na povrch sliznice. Sliz může být buď ve formě gelové vrstvy přiléhající k povrchu sliznice nebo je rozpuštěn, případně suspendován v lumen tělní dutiny. Hlavními složkami slizu jsou voda, glykoproteiny, lipidy, anorganické soli. Glykoproteiny jsou rozhodující jak pro charakteristiku gelové struktury slizu, tak pro jeho kohezivní a adhezivní vlastnosti. Tloušťka slizové vrstvy sliznic se různí od 1 µm v ústní dutině po 450 µm v žaludku (13).

Mukoadheziva

Jedná se zejména o látky polymerní povahy, které vykazují schopnost adheze ke slizničnímu povrchu a při kontaktu s vodou vytváří hydrokoloidy, případně hydrogely. Nejčastěji používané jsou syntetické polymery, ale v mukoadhezivních LF mají zastoupení i polymery přírodní a polosyntetické, u kterých se umělým zásahem do přírodních makromolekul ovlivňuje stupeň polymerizace nebo stupeň substituce, s cílem překonat nedostatky přírodních polymerů (14).

- **Syntetická mukoadheziva zahrnují polymery:** kyseliny akrylové, hydroxyethylmetylakrylátu, etylenoxidu, vinylpyrrolidonu, vinylalkoholu.
- **Polosyntetické polymery:** deriváty celulózy, chitosanu a alginanu.
- **Přírodní polymery:** tragant, kyselina alginová, karajový sliz, guma guar, xantánový sliz, lektiny, škrob, želatina, pektin, chitosan, tamarindový sliz, ispaghula.

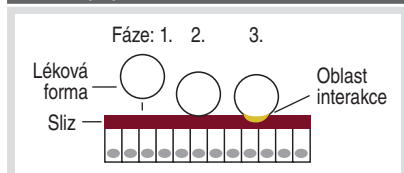
Při výrobě matricových tablet se polymery využívají buď samostatně nebo v kombinacích. Kombinace jsou vhodné např. pro překonání nevýhodných vlastností konkrétního použitého polymeru nebo pro dosažení požadovaného uvolňování léčiva ze systému. Před použitím polymeru se bere na zřetel jeho původ, chemické složení, fyzikálně-chemické vlastnosti, biodegradabilita, chemická stabilita i jeho mechanické vlastnosti. Výběr vhodného polymeru dále do značné míry závisí na požadované rychlosti a čase uvolňování léčiva, fyzikálně-chemických vlastnostech léčiva a místě aplikace (7).

Mukoadhezivní polymery dosahují své základní adhezivní vlastnosti čtyřmi možnými způsoby adheze ke sliznici:

- nespecifická lepivost, která vzniká po styku polymeru s vodou,
- vzájemné pronikání řetězců polymeru a slizu, které se řídí zákony difuze,
- tvorba elektrostatických interakcí, které nejsou ani specifické, ani kovalentní,
- vazba ke specifickým receptorovým místům na povrchu buněk (5, 10).

Mukoadheziva „nové generace“

Výzkum nových mukoadheziv je v současné době zaměřen na látky, které se mohou vázat na určité buněčné struktury při povrchu sliznice nebo vytváří kovalentní vazby se

Obrázek 1. Průběh adheze lékové formy ke sliznici (13)

strukturami slizu (10). Potenciálními mukoadhezivy z této skupiny jsou thiomery, rostlinné lektiny, protilátky nebo produkty bakterií. Z živočišné říše byl izolován mukoadhezivní protein MaP z mořského měkkýše *Mytilus edulis* (10). Thiomery jsou thiolátové polymery původních mukoadheziv kyseliny polyakrylové, polykarbofilu, sodné soli karmelózy s aminokyselinou cysteinem a thiolátové polymery chitosanu s kyselinou thioglykolovou nebo 2-iminothiolanem. Tvorbou disulfidických vazeb uvnitř struktury thiomérů s cysteiny glykoproteinů slizu se násobně zvyšují mukoadhezivní i kohezivní vlastnosti původních nemodifikovaných polymerů. Vede to ke zlepšení stability systému a prodloužení doby adheze ke sliznici. Thiomery navíc inhibují zinek dependentní proteázy aminopeptidázy a karboxypeptidázy díky chelataci zinečnatých iontů a zároveň působí jako urychlovači absorpce. Nabízí se tak slibné využití pro aplikaci peptidových a proteinových léčiv (3).

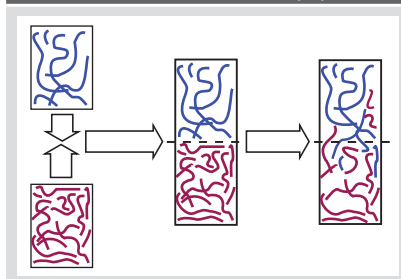
Mechanismus mukoadheze

Proces mukoadheze se skládá ze tří na sebe navazujících fází (obrázek 1):

1. fáze je těsný kontakt mezi mukoadhezivem a slizniční tkání. Pro těsný kontakt je nutná vlhkost sliznice. Po zvlhčení mukoadheziva dochází k jeho bobtnání a rozptýlení na povrchu sliznice. Bobtnání má význam i pro rozptýlení polymerních řetězců mukoadheziva.

2. fáze představuje průnik mukoadheziva do povrchu sliznice nebo vzájemné proplétání (interpenetrace) polymerních řetězců mukoadheziva a slizu. K interpenetraci dochází mezi postranními oligosacharidovými řetězci glykoproteinu a volnými zakončeními mukoadhezivního polymeru. To vede k maximálnímu možnému kontaktu mezi mukoadhezivem a sliznicí. Kvalita interakce přitom závisí na mobilitě řetězců a jejich propletenosti, hustotě příčných vazeb, bobtnavosti, pórovitosti, přítomnosti aditiv a kompatibilitě obou povrchů (obrázek 2).

3. fáze zahrnuje vznik chemických interakcí mukoadheziva se slizem. Tyto interakce

Obrázek 2. Znárodnění interpenetrace řetězců molekul slizu a mukoadheziva (13)

nejčastěji představují vodíkové vazby mezi mukoadhezivem a koncovými jednotkami oligosacharidových řetězců slizu. Vytvořením adhezivních vazeb se snižuje celková povrchová energie, dva původní povrchy zanikají a vzniká nové rozhraní. Vznikne tak pevnější gelová síť odolávající větší deformaci, což umožňuje delší setrvání mukoadhezivního systému na místě aplikace.

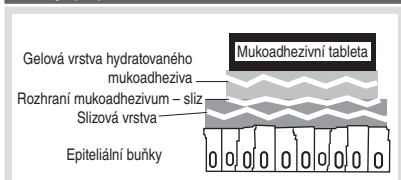
Z fyzikálního hlediska se mukoadheze řídí termodynamickými a kinetickými faktory. Termodynamické faktory rozhodují o síle adheze a kinetické faktory rozhodují o míře zvlhčení a interpenetraci adhezivních látek. Fyzikální faktory, které ovlivňují mukoadhezi, zahrnují molekulovou hmotnost, viskozitu, bobtnavost, hydrataci a gelotvorné vlastnosti mukoadhezivních polymerů (5, 13).

Mukoadhezivní proces je reverzibilní a k jeho ukončení dochází rozrušením vazby mukoadhezivum-sliznice v oblasti nejslabších kohezivních sil. Pro slabá adheziva to je v oblasti rozhraní hydratované lékové formy a slizu, pro silná adheziva to je až v slizové vrstvě. Pokud jsou kohezivní síly dostatečně velké, dochází k ukončení adheze až biologickou obměnou slizu nebo celého povrchu sliznice (obrázek 3) (10, 13).

Mukoadhezivní tablety

Mukoadhezivní lékové formy nesmí dráždit, musí být malé, pružné, snadno odstranitelné a přijatelné pacientem. Musí být dostatečně adhezivní, ne však příliš, aby nenarušovaly fyziologické pochody sliznice (5, 10). Velikost mukoadhezivních přípravků je limitována plochou 1–3 cm² a mohou nést pouze omezené množství léčiva. Vhodné jsou látky, které se aplikují v množství do 25 mg. Pro systémovou aplikaci se využívá zpravidla bukalní nebo sublinguální sliznice (5, 14).

Mukoadhezivní tablety mají léčivo dispergováno v mukoadhezivním polymeru nebo je léčivo na něm adsorbováno (9). Mukoadhezivní

Obrázek 3. Oblasti rozrušení adhezivní vazby (13)

polymery slouží buď k uchycení matrice s léčivem na sliznici (pouze funkce adhezivní), nebo jsou součástí matrice a slouží tak k uchycení i k řízení uvolňování léčiva (funkce adhezivní a bariérová) (8).

Velké rozšíření tabletových lékových forem vyplývá z jejich základních vlastností:

- přesnost dávkování léčiv,
- vysoký aplikační komfort pro pacienty,
- minimální obsah vlhkosti zaručující jejich dlouhodobou stabilitu,
- velmi dobrá biologická dostupnost vlivem vysokého koncentračního gradientu léčiva,
- mechanizovaná a automatizovaná technologie výroby transformující do tabletové formy prakticky všechna tuhá léčiva,
- možnost připravit léky s řízeným uvolňováním léčiva, a tak splňovat stoupající nároky na bezpečnost a účinnost farmakoterapie (4).

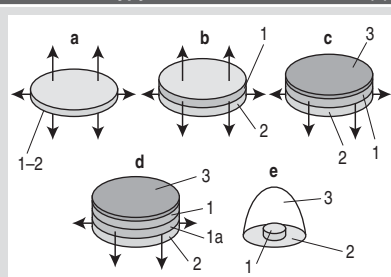
Orální mukoadhezivní lékové formy musí splňovat další podmínky:

- musí být dostatečně flexibilní, aby umožnily přirozený pohyb úst,
- musí dostatečně přilnout na sliznici, ale ne příliš silně, aby se sliznice při jejich odejmutí nepoškodila,
- musí být biokompatibilní a nesmí dráždit (9).

První mukoadhezivní systém byl připraven v roce 1947, kdy se použila tragantová guma na přípravu adhezivního prášku pro aplikaci penicilinu na orální sliznici. Následovala kombinace karboxymethylcelulózy a vazelíny, později byla formulována směs Orahesive (složená ze sodné soli karboxymethylcelulózy, pektinu a želatiny) a Orabase, která obsahovala tuto směs dispergovanou v prostředí polyetylenu a minerálního oleje. Dalším krokem byla směs NaCMC a polyisobutylenu navrstvená na polyetylenovou folii (10, 12). Mukoadhezivní orální tablety se připravují stejně jako klasické tablety, lisováním tabletoviny v tabletovacích lisech. Mohou to být jednoduché matricové tablety připravené přímým lisováním (obrázek 4a), které uvolňují



Obrázek 4. Typy mukoadhezivních tablet (6)



(1-vrstva s léčivem, 2-vrstva s mukoadhezivem, 3-nepropustný film)

léčivo všemi směry nebo složené vícevrstvé systémy, u kterých je modifikováno uvolnění léčiva (obrázek 4 b–e) (6). V poslední době se však dosávají do popředí mukoadhezivní lékové formy na bázi mikročástic, lipozomů a tenkých filmů (14).

Přehled v současnosti dostupných a vyvíjených mukoadhezivních tablet uvádí tabulky 2 a 3. V České republice nebyla dosud žádná z pevných mukoadhezivních lékových forem registrována. Vzhledem k tomu, že dosud nebyly stanoveny standardizované lékopisné metody hodnocení, publikované experimentální výsledky v oblasti orálních mukoadhezivních tablet představují hodnocení na zvířecích biomodelech, kdy si jednotlivé výzkumné týmy vytváří metodiku hodnocení individuálně.

Využití mukoadhezivních tablet představuje jednu z cest, jak zajistit dostatečnou biologickou dostupnost léčiv, u nichž potřebujeme protražovaný lokální účinek nebo léčiva, která se po perorálním podání obtížně vstřebávají nebo rozkládají v trávicím traktu, případně při prvním průchodu játry, stejně tak i léčiva, která souvisí s rozvojem léčebných metod na bázi genové terapie, vývojem nových biotechnologických i chemických syntetických metod, které s sebou nesou potřebu aplikovat nová makromolekulární, peptidová a proteinová léčiva. Mukoadhezivní jev je však závislý na velkém množství fyzikálních, chemických i biologických proměnných, které mohou vést k významné individuální variabilitě dosažených výsledků.

PharmDr. Milan Kuna

Veterinární a farmaceutická univerzita

Ústav technologie léků

Palackého 1-3, 612 42 Brno

e-mail: m.kuna@centrum.cz

Tabulka 1. Srovnání doby adheze vybraných mukoadheziv na sliznici ex vivo podle V. Grabovac a kol. (10)

testovaný polymer	pH	doba adheze (hod.)
chitosan 4-thiobutylamidin	6,5	40,4
hydroxypropylcelulóza	7	15,2
carbopol 980	7	12,5
carbopol 974	7	10,3
polykarbofil	7	10,2
hydroxyetylcelulóza	7	7,7
sodná sůl karmelózy-cystein	7	7,3
carbopol 971	7	7,2
polyakrylová kyselina-cystein	7	6,6
hyaluronát sodný	7	3,9
polykarbofil-cystein	7	3,1
karagenan	7	2,7
sodná sůl karmelózy	7	2,0
polyakrylová kyselina	7	0,5
alginát sodný	7	0,3
chitosan	6,5	0,1
polyvinylpyrrolidon	7	0,1

Tabulka 2. Mukoadhezivní orální tablety v klinickém použití (11, 14)

název přípravku	mukoadhezivum	účinná látka
Buccastem	Polyvinylpyrrolidon, xantánová guma	Prochlorperazin maleát
Suscard	HPMC	Glycerol trinitrát
Aftach	HPC + Carbopol	Triamcinolon acetonid

Tabulka 3. Orální mukoadhezivní lékové formy v experimentální fázi (11, 14)

léčivo	mukoadhezivum
Busipron hydrochlorid	Carbopol 974P + HPMC
Cetylpyridinium chlorid	NaCMC + HPMC
Citri etheroleum	Karbomer + HPC
Chlorhexidin	Carbopol 974P + HPMC
Diltiazem HCl	Carbopol 934P + HPMC
Diltiazem HCl	Carbopol 934P + HPMC + polykarbofil + NaCMC + polyakrylová kyselina
Ergotamin tartrát	Karboxyvinyl polymer + HPC
Fluorid sodný	Eudragit R + EC
Inzulin	Carbopol 934P + HPC / HPMC
Inzulin	Polykarbofil-cystein
Inzulin	Chitosan + karbomer
Laktoferin	Alginát sodný
Leu-enkefalin	Thiol-polykarbofil
Metronidazol	Carbopol 940/971 / polykarbofil + HPC/HPMC / NaCMC / HEC
Mikonazol nitrát	Carbopol 934P + HPMC / NaCMC / Alginát sodný
Mikonazol nitrát	Neuvedeno
Nikotin	Carbopol 934 + HPC
Nikotin	Carbopol 934P + HPMC + alginát sodný
Nimesulid, sodná sůl	Carbopol 974P + HPMC
Nystatin	Carbomer + NaCMC
Piroxicam	Carbopol 940 + HPMC
Prednisolon	Carbopol 934P + polykarbofil
Propranolol hydrochlorid	HPMC + polykarbofil
Propranolol hydrochlorid	HPMC + Carbopol 934P
Teofylin	Směs / komopolymer škrobu + polyakrylová kyselina
Testosteron	Směs / komopolymer škrobu + polyakrylová kyselina
Testosteron	Polykarbofil + Eudragit RS-100
Thiokolchikosid	Želatina + NaCMC
Triamcinolon acetonid	Carbopol, poloxamer + HPMC
HPMC – hydroxypropylmetylcelulóza, MC – metylcelulóza, NaCMC – sodná sůl karmelózy, HPC – hydroxypropylcelulóza, HEC – hydroxyetylcelulóza	

Literatura

1. Ahuja A, Khar RK, Ali J. Mucoadhesive Drug Delivery Systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1997; 23(5): 489–515.
2. Alur HH, Johnston TP, Mitra AK. Peptides and Proteins: Buccal Absorption. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York: Marcel Dekker Inc. 2001: 193–218.
3. Bernkop-Schnürch A. Thiomers: A new generation of mucoadhesive polymers. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2005; 57: 1569–1582.
4. Chalabala M, et al. *Technologie léků*. Praha: Galén 2001. 408 s.
5. Dodou D, Breedveld P, Wieringa PA. Mucoadhesive in the gastrointestinal tract: revisiting the literature for novel applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2005; 60(1): 1–16.
6. Dostálová M, Rabišková M. Mukoadhezivní orální tablety – moderní léková forma s řízeným uvolňováním léčiva. *Česká a slovenská farmacie* 2000; 49(2): 55–61.
7. Goñi I, Ferrero MC, Jiménez-Castellanos RM, Gurruchaga M. Synthesis of hydroxy-propyl methacrylate/polysaccharide graft copolymers as matrices for controlled release tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2002; 28(9): 1101–1115.
8. Grabovac V, Guggi D, Bernkop-Schnürch A. Comparison of the mucoadhesive properties of various polymers. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2005; 57 (11): 1713–1723.
9. Kamath KR, Park K. Mucosal adhesive preparations. In: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. New York: Marcel Dekker Inc. 2002: 133–164.
10. Khutoryanskiy VV. Mucoadhesive polymers in pharmacy. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2005; 39 (12): 1497–1510.
11. Salamat-Miller N, Chittchang M, Johnston TP. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2005; 57(11): 1666–1691.
12. Smart JD. Bioadhesion. In: *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering*. New York: Informa Healthcare 2004: 62–71. ISBN: 978-0-8247-5562-1.
13. Smart JD. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2005; 57: 1556–1568.
14. Sudhakar Y, Kuotsu K, Bandyopadhyay AK. Buccal bioadhesive drug delivery – a promising option for orally less efficient drugs. *Journal of Controlled Release* 2006; 114(1): 15–40.

DO PŘÍŠTÍHO ČÍSLA PRO VÁS PŘIPRAVUJEME ...

Přehled léčiv používaných po transplantacích

Farmakoterapie demence

Přehled farmakoterapie revmatických onemocnění

Vakcíny tradiční nebo konjugované proti meningokovým nákazám ?

