

Mukoadhezivní systémy a jejich uplatnění ve farmacii.

doc. PharmDr. Jan Gajdziok, Ph.D.

gajdziokj@pharm.muni.cz

Teorie lékových forem

Ústav farmaceutické technologie

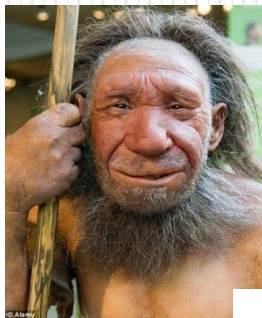
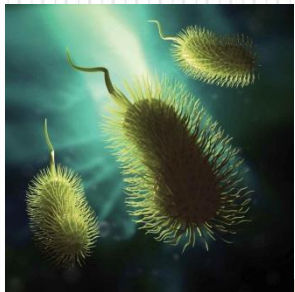
Farmaceutická fakulta

MUNI

MUNI
FARMACEUTICKÁ
FAKULTA

Adhezivní působení

Bioadheze - vazba mezi povrchy, z nichž alespoň jeden je biologický
(může vznikat s buněčnou i slizovou vrstvou)



Adhezivní působení

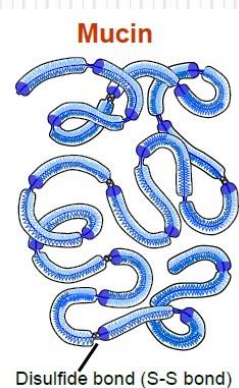


Bioadheze - vazba mezi dvěma biologickými povrchy, popř. mezi biologickým a syntetickým povrchem (může vznikat s buněčnou nebo i slizovou vrstvou, popř. kombinací obou vrstev)

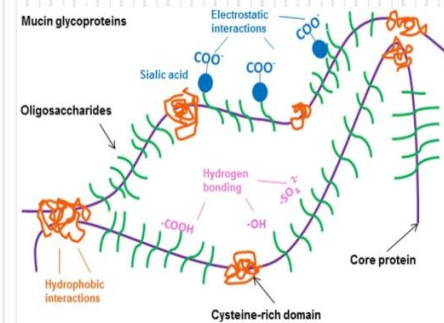
Mukoadheze - adheze na vrstvy slizu pokrývající slizniční epitel

- *ústní dutina, oční bulva, nosní sliznice, respirační trakt, gastrointestinální trakt a ženské pohlavní orgány*

Složení slizu: mucinové glykoproteiny (0,5 - 5 %), lipidy, anorganické soli, nukleové kyseliny, enzymy a voda



Mucin a slizová vrstva



- MUCIN** - peptidová kostra a oligosacharidové postranní řetězce z 2-19 jednotek (galaktosa, fruktosa, N-acetylglukosamin, N-acetylgalaktosamin a kys. sialovou) napojené na proteinovou kostru prostřednictvím H-vazeb
- při neutrálním pH se chovají jako **aniontové** polyelektrolyty
 - lubrikační a ochranná funkce

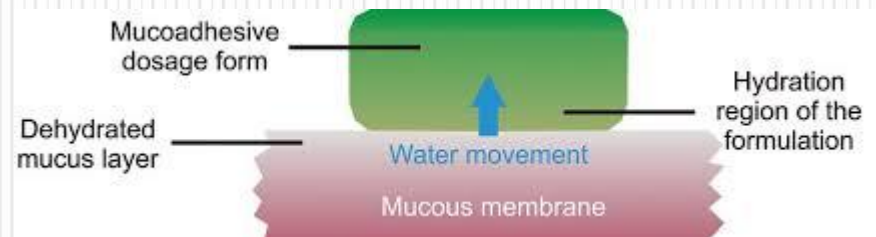
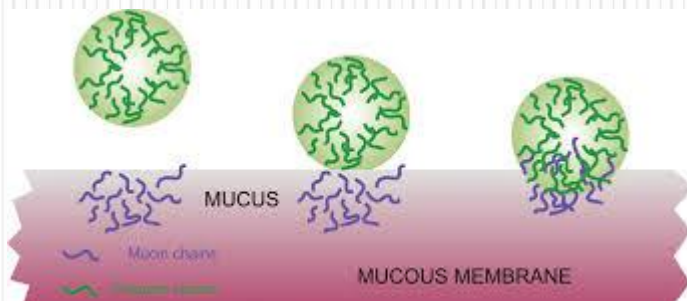
Průměrná tloušťka slizové vrstvy od 0,7 μm (ústní dutina) po 50-450 μm (žaludek).

Sliz se tvoří v pohárkových buňkách, v ústní dutině navíc jako součást slin.

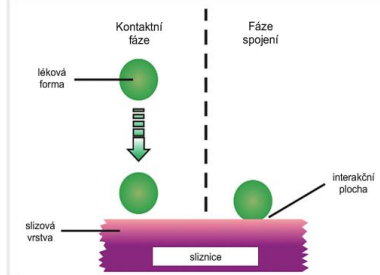
Vznik a ovlivnění mukoadheze

3 fáze přilnutí léčivého přípravku na sliznici:

- těsný kontakt bobtnajícího polymeru s tkání (**zvlhčení!**)
- prostup polymeru slizem + propletení řetězců polymeru a mucinu
- tvorba slabých fyzikálně-chemických vazeb mezi propletenými řetězci



Vznik a ovlivnění mukoadheze



Proces přilnutí - 2 základní kroky:

- 1) *kontaktní fáze* mezi sliznicí a mukoadhezivní lékovou formou
- 2) vzájemné propojení mukoadhezivní látky a slizu (*fáze spojení*)

Při těsném kontaktu mezi mukoadhezivem a glykoproteinovou sítí slizu se polymer zvlhčuje a bobtná - mezipovrchový jev, kdy původní povrchy zanikají a vytváří se nová rozhraní.

Následuje interpenetrace řetězců mukoadhezivních polymerů a slizu a stabilizace adhezivní vazby působením slabých chemických interakcí.

Vznik a ovlivnění mukoadheze

5 teorií mukoadheze

Difuzní - prostup a proplétání řetězců polymeru a slizu. Stupeň penetrace závislý na pohyblivosti a flexibilitě řetězce, koncentračním gradientu a difuzním koeficientu.

Elektronová - přenos elektronů mezi mukoadhezivní látkou a slizem, kdy na rozhraní obou povrchů vzniká elektrická dvojvrstva a k adhezi dochází vlivem přitažlivých sil.

Zvlhčovací - schopnost mukoadheziva rozprostírat se na biologickém povrchu a umožnit tak těsný kontakt s tkání.

Zlomová (frakční) - popisuje energii potřebnou k oddělení dvou povrchů při adhezi.

Adsorpční teorie - vychází z interakcí jednotlivých atomů a funkčních skupin vlivem fyzikálně-chemických vlastností při těsnému kontaktu vzájemně propletených řetězců.

- 2 základní typy chemických vazeb:

silné primární vazby - kovalentní interakce nejsou pro adhezivní vazbu žádoucí

slabé sekundární vazby - *van der Waalsovy síly*, *iontové* a *vodíkové* vazby se tvoří při kontaktu mukoadheziva a slizu

Síla adheze - podmíněna počtem vazebných míst. Polymery s vyšší Mr hmotností a vyšší c reaktivních, tj. polárních skupin vytváří intenzivnější mukoadhezivní vazby.

Vznik a ovlivnění mukoadheze

Proces mukoadheze je ovlivněn mnoha faktory (význam při vývoji vhodného mukoadheziva i LF):

Faktory organismu

- obměna slizových molekul (47-270 min)
- pohyby ústní sliznice (jídlo, nápoje, mluvení)
- chorobné stavy sliznice (infekce, nádory, sliny)

Vnější faktory

- kontaktní čas
- aplikační síla
- pH (ovlivnění adheze, bobtnání)

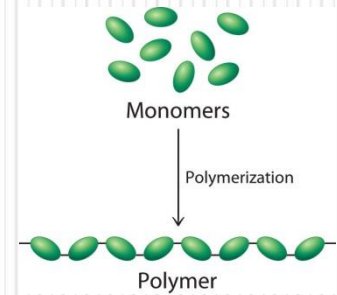
Vlastnosti polymerů

- bobtnání (přiměřeně)
- rheologické vl. (zapletení řetězců, molekul. vazby)
- adheze (sliz-MA)
- koncentrace funkčních skupin (H- interakce)
- molekulová hmotnost
- stupeň zesíťování
- vnitřní soudržnost (koheze)

Mukoadhezivní polymery

- Hydrofilita, bobtnání, vhodné visko-elastické vlastnosti
- Obsah polárních skupin - H-můstky (-OH, -COOH, -CONH₂, -SO₃H, -SH)
- Netoxičnost, nedráždivost, vhodné pH
- Schopnost rychle přilnout ke sliznici
- Dobrá rozpustnost, biodegradovatelnost
- Dostatečná mechanická odolnost
- Nepodporují vznik sekundárních infekcí, zubních kazů

Mukoadhezivní polymery



Rozdělení dle původu/náboje:

Syntetické: deriváty kyseliny polyakrylové (polykarbofil, karbomer), polyvinylpyrrolidon, polyethylenoxid

Polosyntetické: deriváty celulosy (oxycelulosa, sodná sůl karboxymethylcelulosy, hydroxypropylmethylcelulosa,...), chitosan

Přírodní: želatina, pektin, kyselina hyaluronová, alginát sodný, xanthan



kationtové (chitosan), *aniontové* (polyakryláty, CMC), *neutrální* (PVP, HPMC)

Mukoadhezivní polymery

Technologické dělení:



Polymery tvořící hydrogely: zesíťovaná struktura brání rychlému rozpuštění a pomáhá v zadržování vody

Polyakryláty - schopnost inhibice proteolytických enzymů, kyselá povrchová reakce (až $\text{pH} \approx 3,5$)

karbomery + polykarbofily - základ v kys. akrylové, liší se zesíťováním

Chitosan - kationtový, možnost substitucí látkami s -SH sk.

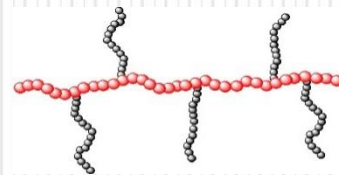
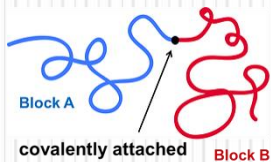
ethylenvinylalkohol, polyethylenoxid, polyvinylalkohol, alginát sodný, guma guar, guma karaya, xanthanová guma, atd.

Mukoadhezivní polymery

Technologické dělení:

Kopolymery: spojení pozitivních vlastností jednotlivých komponent

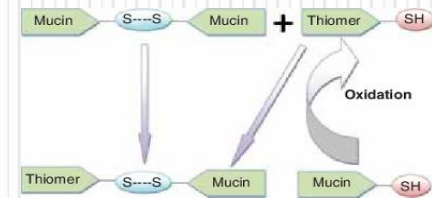
blokové kopolymery x *roubované (graftové, štěpové) polymery*



polyakryláty (Eudragit), chitosan-cystein, chitosan-4-thiobutylamidinové konjugáty a konjugáty kyseliny chitosan-thioglykolové

Mukoadhezivní polymery

Technologické dělení:



Thiomery: vytvořeny fixací sloučenin nesoucích thiolové skupiny na mukoadhezivní polymery (kopolymery)

SH skupiny se váží na glykoproteiny mukózní vrstvy + spojování inter- a intramolekulárních thiolových vazeb mezi sebou = silné adhezivní vlastnosti.

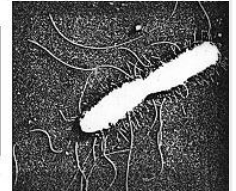
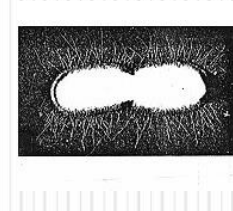
Inhibice enzymů ze skupiny Zn-dependentních proteáz (vazba Zn iontů)

Thiomery kationtové - zejména deriváty chitosanu (např. chitosan-N-acetylcystein, chitosan-cystein, chitosan-thioglykolová kyselina)

Thiomery aniontové (např. karboxymethylcelulosa-cystein, alginát-cystein)

Mukoadhezivní polymery

Technologické dělení:



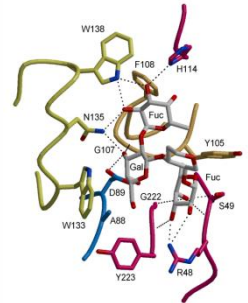
Adhezivní protein mušlí: z „modré mušle“ *Mytilus edulis*

Adhezivní vazba mořských organismů, je založena na dvou procesech: *sekreci* adhezivního biopolymeru k substrátu, následované vznikem *kohezivní vazby* mezi další vrstvou polymeru, která je nanesena na povrch první.

Bakteriální mukoadheziva: patogenní bakterie mají na povrchu kromě MA i další struktury schopné vazby k buněčným receptorům. Tato vlastnost je podpořena i schopností indukce endo- a transcytózy u cílové buňky (nosiče pro cílenou distribuci léčiva přes mukózní sliznici).

Mukoadhezivní polymery

Technologické dělení:



Lektiny: mukoadheziva 2. generace - látky se schopností specifické vazby na buňky epitelu zprostředkované receptor-ligandovým systémem
Látky, které rozpoznají oligosacharidové sekvence na povrchu cílových buněk a specificky se na ně váží - *cytoadheze*.

fytohemagglutinin z fazolí (Phaseolus vulgaris)

lektin ze šťávy zralých rajčat (Lycopersicon esculentum)

lektin z pšeničných klíčků (WGA) a kopřivy dvoudomé (UDA)

S využitím současných metod genetického inženýrství lze lektiny měnit na molekulární úrovni a připravovat nové bioadhezivní, příp. bioinvazivní nosiče léčiv.

Mukoadhezivní polymery

Shrnutí:

Polymery tvořící hydrogely

- *Deriváty celulosy*
- *Polyakryláty*
- *Xanthanová klovatina*
- *Guar galaktomanan*
- *Natrium-alginát*
- *Chitosan*

Kopolymery

- *Blokové kopolymery*
- *Roubované (graftované, štěpové) polymery*

Thiolované polymery

- *Chitosan-N-acetylcystein*
- *Chitosan-cystein*
- *Chitosan-thioglykolová kyselina*
- *Karboxymethylcelulosa-cystein*
- *Alginát-cystein*

Polymery jiných struktur

- *Adhezivní protein mušlí*
- *Lektiny*
- *Silikony*
- *Bakteriální mukoadheziva*

Mukoadhezivní přípravky a jejich použití

Určeny nejčastěji k aplikaci v trávicím traktu, případně dýchacích cestách.

Kapalné: emulze, suspenze (Nystan™)

Polotuhé: pasty, gely (Corsodyl®), masti

Pevné: tablety (Suscard®, Loramyc®), filmy

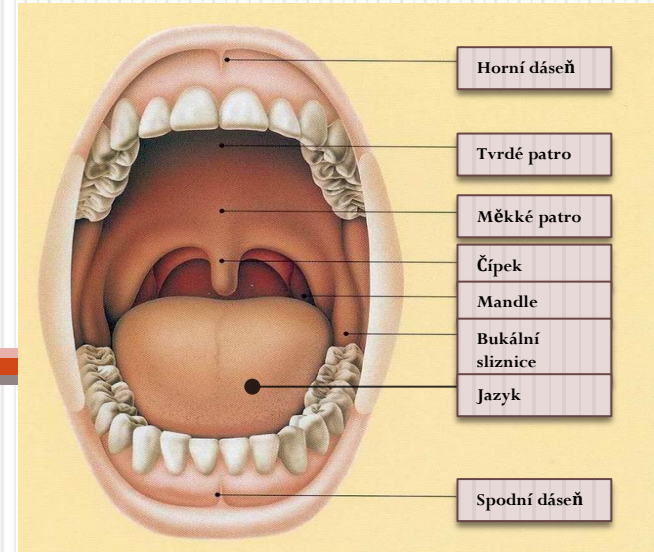
Lokální terapie:

antibiotika, antimykotika, anestetika, antiseptika,...

Systémová terapie:

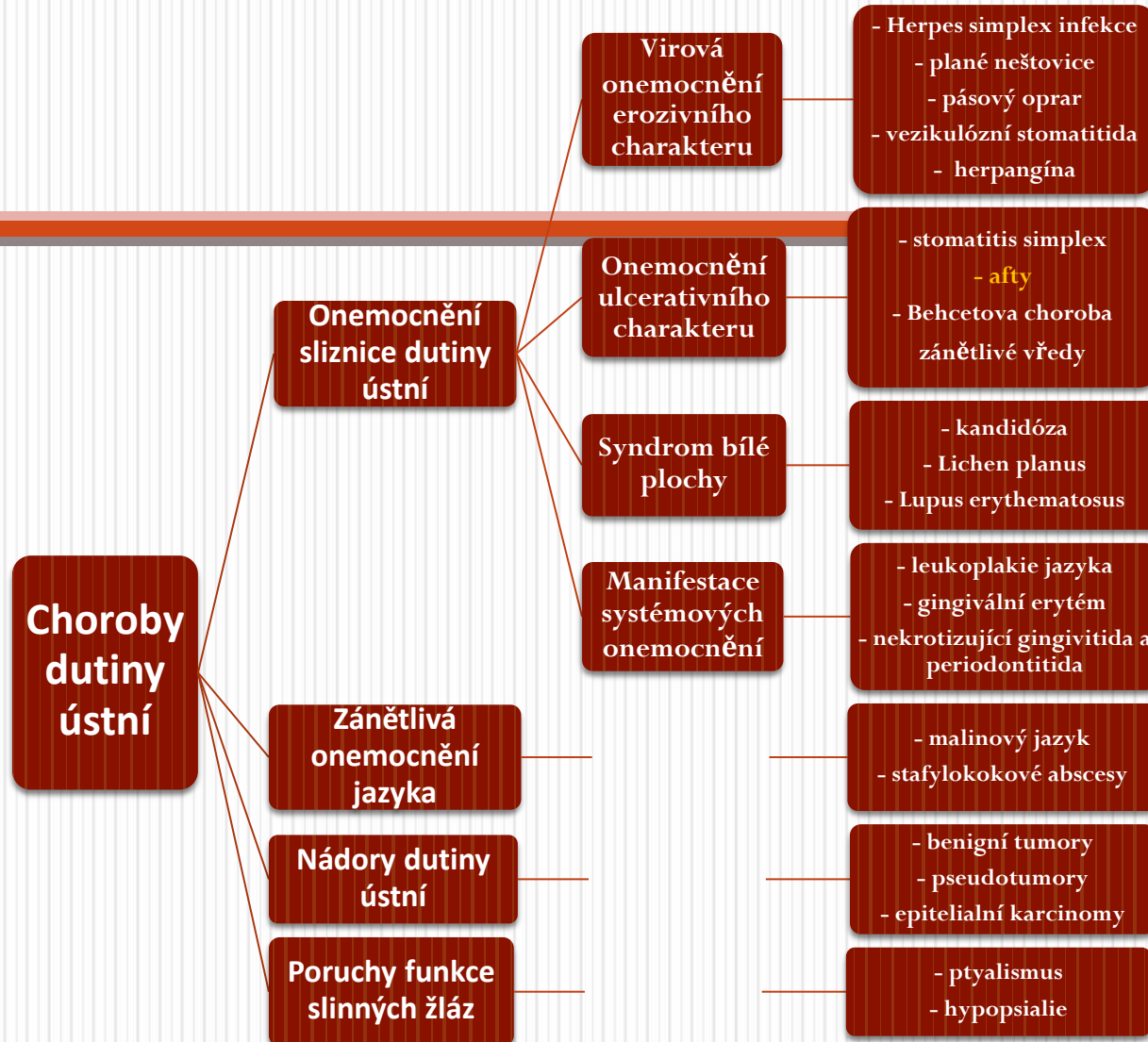
hormony (peptidové povahy), vasodilatancia, bronchodilatancia, analgetika,...

Dutina ústní

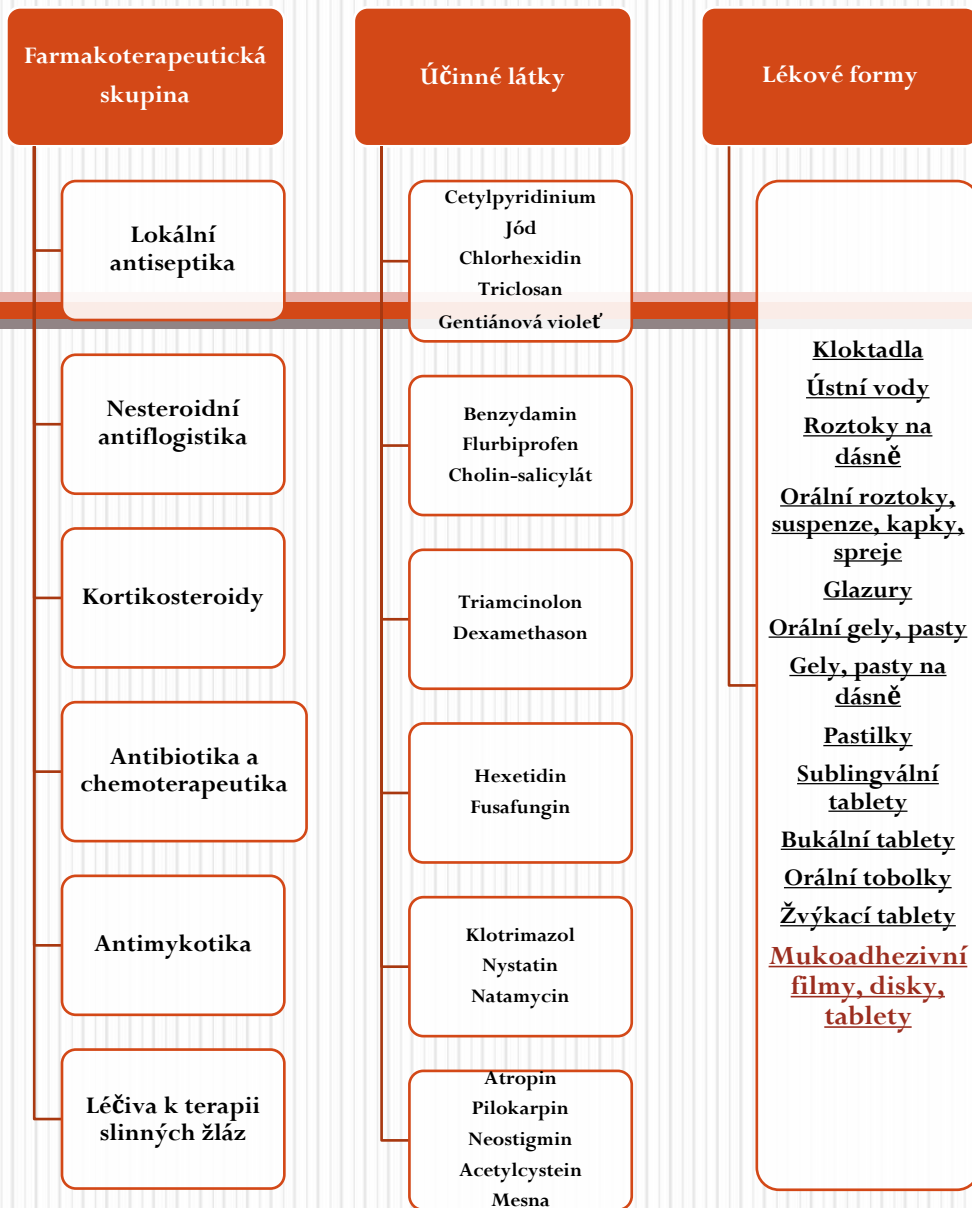


- vzhledem ke svému propojení s příjmem potravy, dýchacími procesy a mluvením neustále vystavována vnějším vlivům
- choroby DÚ = projev dysbalance mezi agresivními a protektivními faktory v organismu
- choroby dutiny ústní často prvními projevy vážnějšího onemocnění
- zdravá dutina ústní snižuje výskyt řady patologických stavů (kardiovaskulární poruchy, respirační infekce, cukrovka, atd.)

Dutina ústní - choroby



Dutina ústní - terapie



Dutina ústní - aplikační místo

Sliznice DÚ (především bukální) tvoří výhodnou oblast pro aplikaci řady lékových forem jak s lokálním, tak i systémovým účinkem.

Výhody orální aplikace:

- dostatečný povrch a bohaté prokrvení
- přístupnost
- dobrá prostupnost (permeabilita) nekeratinizovaných oblastí ústní sliznice - možnost absorpce léčiva trans- i paracelulární cestou
- obcházení first-pass efektu v játrech
- vysoká přijatelnost pro pacienta - compliance a efektivita terapie
- snadné a rychlé odstranění přípravku v případě potřeby
- sliznice DÚ má schopnost rychlé regenerace
- lze použít i v případě bezvědomí a u nespolupracujících pacientů
- přítomnost slin zajišťuje dostatečné množství vodného média pro rozpuštění API
- nízká enzymatická aktivita a neagresivní prostředí
- možnost využít fenoménu mukoadheze
- poskytuje alternativní cestu pro přestup hormonů, opiátů, steroidů, enzymů, atd.



Dutina ústní - aplikační místo



Nevýhody a omezení :

- malá absorpční plocha ve srovnání se střevem (100-200 cm²)
- silné bariérové vlastnosti keratinizovaných oblastí sliznice dutiny ústní
- slizová vrstva schopná vazby léčiva
- kontinuální sekrece slin vedoucí k ředění léčivé látky
- polykání slin může vést ke ztrátě rozpuštěné či suspendované látky a jejímu nežádoucímu dostání se do nižších partií GIT
- agresivní vliv nápojů, potravin, žvýkání a mluvení
- potenciální patologický stav dutiny ústní

Orální lékové formy

Orální přípravky (*Oromucosalia*)

- jsou pevné, polotuhé nebo tekuté přípravky obsahující jednu nebo více LL, určené k podání do ústní dutiny a/nebo ústní části hltanu k dosažení místního nebo systémového účinku.

Dle lékopisu lze orální přípravky rozdělit do dvou základních kategorií:

- lékové formy *s mukoadhezivními* vlastnostmi
- formulace, u kterých mukoadhezivní vlastnosti nejsou požadovány (*orodispergovatelné*)



Mukoadhezivní LF

Moderní terapeutické systémy - prodloužené setrvání na sliznici.

Tekuté MLF (ústní vody, spreje, kloktadla) jsou roztoky, emulze nebo suspenze léčiva ve vodném rozpouštědle s přídavkem mukoadhezivního polymeru, jejichž omezením je krátká doba setrvání v místě aplikace.

Polotuhé MLF (gely, pasty) - snadno se nanášejí, odebraná velikost dávky však není přesná (ne silně účinné látky).

Pevné MLF (tablety, pastilky, **filmy**) - nejlepší stabilita a délka setrvání na sliznici, mohou působit dyskomfort při mluvení nebo příjmu potravy.



Mukoadhezivní LF

Přehled

Mukoadhezivní léčivé formy		
PEVNÉ	POLOTUHÉ	TEKUTÉ
tablety filmy pastilky oplatky a lyofilizáty prášky mikro- a nano-částice	masti gely krémy pasty	roztoky kapalné aerosoly laky

Mukoadhezivní přípravky a jejich použití

Komerční název	Typ bioadhezivního polymeru	Výrobce	Léková forma
Buccastem	PVP, xanthanová klovatina, karubin	Rickitt, Benckiser	tablety
Suscard	HPMC	Forest	tablety
Gaviscon liquid	natrium-alginát	Rickitt, Benckiser	orální kapalina
Orabase	pektin, želatina	ConvaTech	orální pasta
Corsodyl gel	HPMC	Glaxosmithkline	orální gel
Corlan pellets	arabská klovatina	Celltech	pelety
Fentanyl Oralet	CP 934, NaCMC	Lexicomp	pastilky
Miconazole Lauriad	modifikovaný škrob, CP 934	Bioalliance	tablety
EmezineTM	CP 934, PVP K-30	BDSI's	tablety
Strain SR	CP 974, HPMC K4M	Ardana	tablety
Zilactin	HPC	Zila	bukální film
Luborant	NaCMC	Antigen	umělé sliny
Saliveze	NaCMC	Wyvern	umělé sliny
Tibozole	PC, CP 934-P	Tibotec	tablety
Aphtach	HPC, PAA	Tejin Ltd	tablety
Buccastem buccal	xanthanová klovatina	Reckitt	tablety

MA přípravky a jejich použití

Magistraliter příprava - pasty, globule.

Triamcinoloni acetonidi
pasta mucoadhesiva 0,1%

Rp.

Triamcinoloni acetonidi	0,01
Hypromellosi	4,0
Menthae piper. etherol.	gtt. II (duas)
Vaselini albi	2,0
Paraffini liq. ad	10,0
M. f. pasta mucoadhes.	

Pilocarpinové orální globule

Rp.

Pilocarpini hydrochloridi	0,002
Gelatinae	0,72
Glyceroli 85%	2,0
Ac. citrici	0,04
Aq. conservantis	q.s.
M. f. globul. oral.	
D. t. d. No. XXX (triginta)	

MA přípravky a jejich použití

Magistraliter příprava - roztoky, suspenze, gely.

Rp.
Carmellosi natrici 1,0
Aquae purificatae ad 200,0
M.f.liquid.
D.S. K výplachům úst mezi jídlem.

Rp.
Methylcellulosi 1,0
Glyceroli 85% 9,0
Natrii chloridi 0,7
Aq. purif. ad 100,0
M. f. sol.
D.S. K výplachům úst mezi jídlem.

Rp.
Nystatini (6500 IU/mg) 0,3
Hypromellosi 0,12
Glyceroli 85% 0,6
Menthae piper. etherol. gutt. II (duas)
Aq. conserv. ad 20,0

M. f. susp.
D. ad vitr. gutt.
S. 6x denně 1ml (20 kapek) suspenze nechat rozplynout v ústech; min.10min nepít ani nevyplachovat ústa.

Rp.
Nystatini 2 mil UI
Methylcellulosi 0,3
Glyceroli 85% 0,6
Aquae purif. ad 20,0

Rp.
Chlorhexid. digluc. sol. 20% 5,0
Glyceroli 85% 8,0
Methylcellulosi 3,6
Menthae piper. etherol. 0,4
Aq. purif. ad 100,0
M. f. gelat.

Mukoadhezivní přípravky a jejich použití

Filmové mukoadhezivní systémy

Mukoadhezivní orální tablety

- + lokální i systémová terapie
- + neinvazivní cesta podání
- + dobrá biologická dostupnost účinné látky
- + pohodlný způsob podání, dovolují pacientovi jíst i pít
- + přesnost dávkování
- + vhodný způsob podání léku pro pacienty s polykacími obtížemi
- + snadné přerušení přívodu léčiva do organismu např. při výskytu NÚ
- + mechanizovaná a automatizovaná technologie výroby
- + minimální obsah vlhkosti zajišťující jejich stálost
- + možnost výroby léku s řízeným uvolňováním léčiv

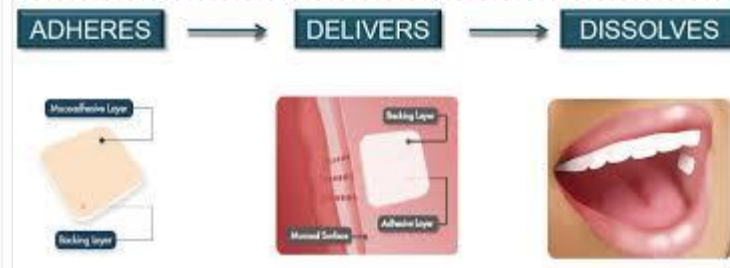
- složky mohou způsobit lokální podráždění sliznice
- omezená dávka léčiva, které lze touto cestou do systému podat
- poškození integrity slizničního epitelu může ovlivnit vstřebání ÚL

Mukoadhezivní filmy



- nejkoumanější mukoadhezivní lékové formulace
- vzhledem připomínají bukkální filmy klasickou náplast, která ovšem k přilnutí na sliznici využívá procesu mukoadheze

Breakyl® (fentanyl) - indikovaný k léčbě pronikavé bolesti u dospělých s nádorovým onemocněním, kteří již užívají udržovací terapii opioidy



Mukoadhezivní filmy

- nejčastěji **bukální** filmy
- jednovrstvé nebo vícevrstvé plátky, jejichž konstitutivními pomocnými látkami jsou mukoadhezivní polymery
- z hlediska doby setrvání na bukální sliznici se dělí na permanentní a dispergovatelné

Permanentní bukální filmy (syn. bukální náplasti) obsahují nerozpustnou krycí vrstvu a na konci dávkovacího intervalu musí být odstraněny.

Dispergovatelné mukoadhezivní bukální filmy podléhají postupné erozi nebo rozpouštění a samovolně se v dutině ústní rozpadají.

Výhody mukoadhezivních filmů

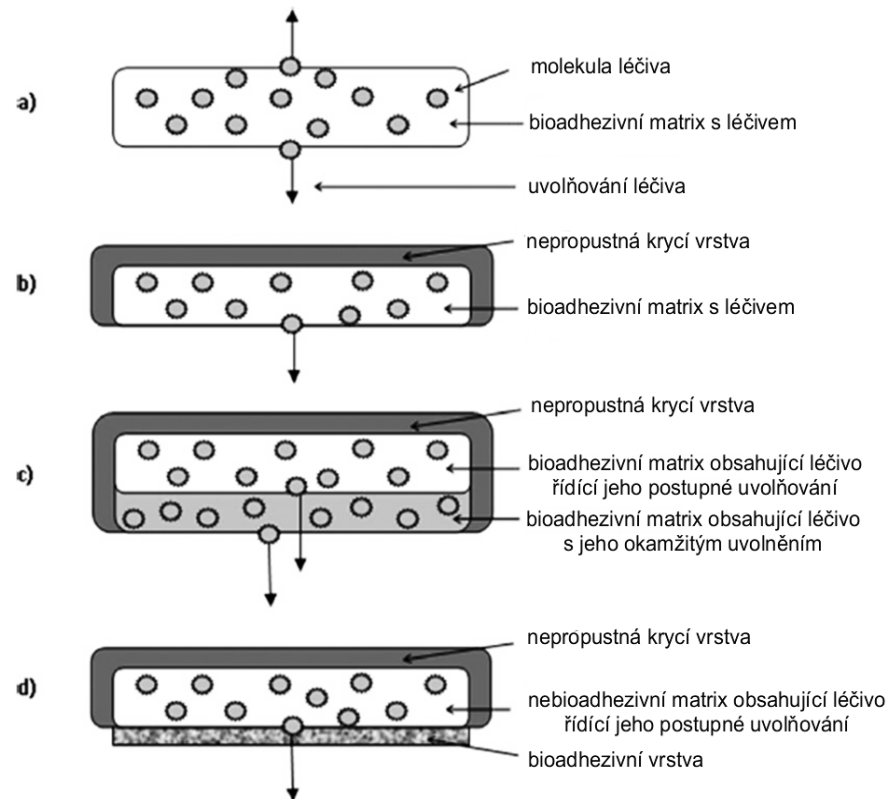
- flexibilita, snadná a bezbolestná aplikace → compliance
- prodloužení času setrvání na sliznici
- snadné vyjmutí v případě potřeby
- zajištění přesné dávky
- zlepšení biologické dostupnosti
- krytí povrchu léze
 - prodloužení aktivní farmakoterapie, snížení potřeby opakované aplikace, snížení ekonomické náročnosti léčby



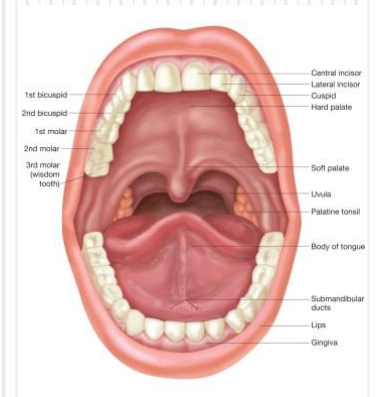
Mukoadhezivní filmy - charakterizace

- mohou se stejně jako tablety skládat z několika vrstev, od čehož se odvíjí směr uvolňování léčivé látky
- vhodným návrhem filmů lze ovlivňovat i jejich využití, buď pro *lokální*, nebo *systemovou* aplikaci léčiva
- LF povahy bukalních mukoadhezivních filmů mohou mít kromě různé struktury také způsob rozptýlení léčiva uvnitř ní
- lze se setkat s **jednovrstevnými**, **vícevrstevnými**, **matricovými** či **rezervoárovými** pevnými mukoadhezivními filmy

Mukoadhezivní filmy - charakterizace



Mukoadhezivní filmy

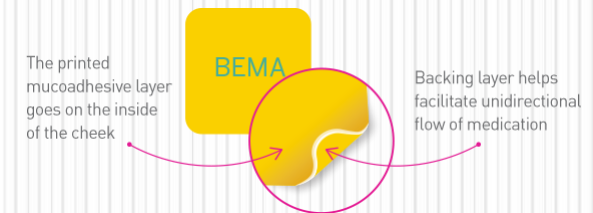


LF složená obvykle z několika vrstev:

- mukoadhezivní
- krycí
- střední, upravující uvolňování léčiva

Příprava:

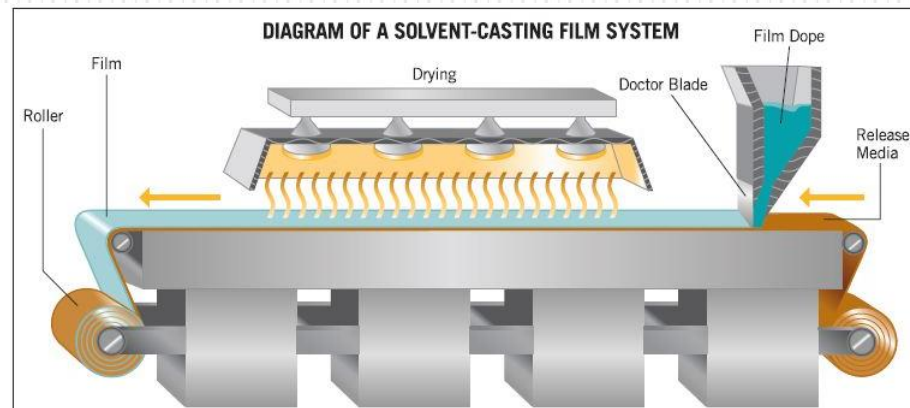
- metoda odpařování rozpouštědla
- metoda impregnace
- extruze, printing, elektrospinning



Mukoadhezivní filmy - příprava

Odpařování rozpouštědla (solvent casting)

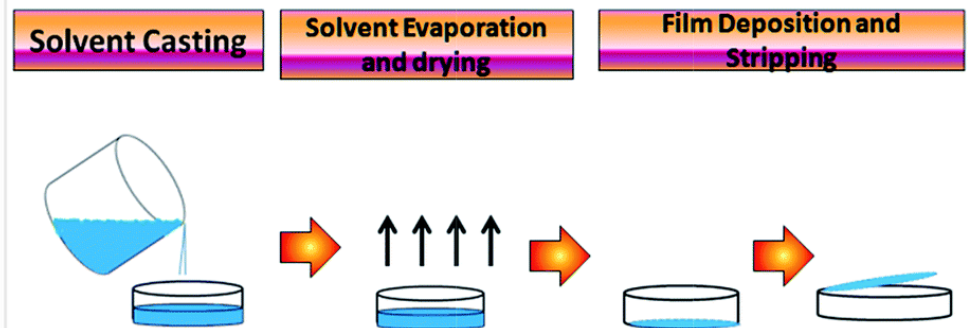
- příprava disperze
- přenos jejího stanoveného objemu do odlévací formy
- sušení = odpaření rozpouštědla
- vyřezání filmu do požadovaného tvaru a balení



Mukoadhezivní filmy - příprava

Odpařování rozpouštědla (solvent casting)

- nejvíce rozšířená technologie pro výrobu MAF z důvodu jednoduchosti postupu a nenáročnosti přístrojového vybavení
- problémem může být zajistit dobré rheologické vlastnosti disperze, její homogenitu a nepřítomnost vzduchových bublin - uniformita filmu
- postup časově náročný a používaná rozpouštědla někdy představují zátěž pro životní prostředí



Mukoadhezivní filmy - příprava

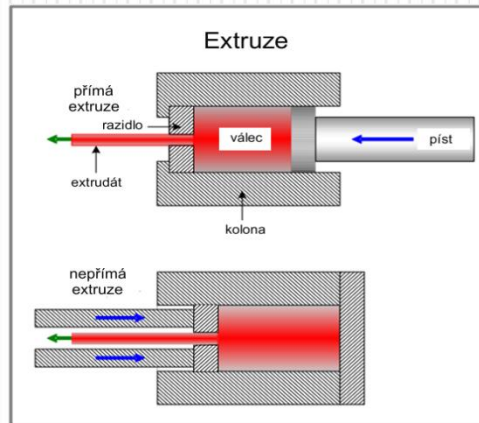
Metoda vytlačování filmu (extrusion)

- může probíhat buď za vysokých (hot melt extrusion) či pokojových a nižších teplot (cold extrusion)
- lze se setkat s velmi variabilním přístrojovým vybavením
- „hot melt extrusion“ využívána při přípravě MAF
 - + nemusí se používat žádná rozpouštědla
 - + doba zpracování je kratší, proces je efektivní, filmy jsou stabilnější
 - finanční náročnost díky specializovanému přístrojovému vybavení
 - nelze díky vysokým teplotám zpracovávat termolabilní látky

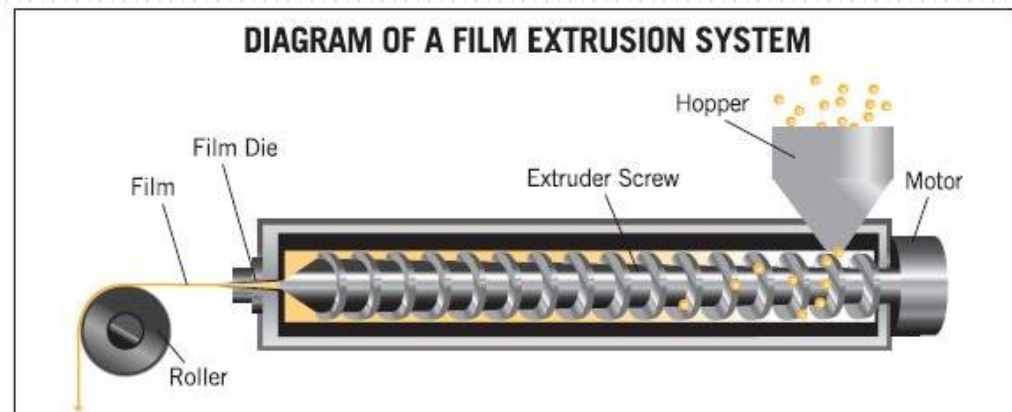
Mukoadhezivní filmy - příprava

Metoda vytlačování filmu (extrusion)

- vložení léčivých a pomocných látek do extrudéru
- pomocí tlaku a zvýšené teploty natavení a homogenizace
- protlačování taveniny přes tvarovací otvor
- chlazení vzniklého extrudátu



Ram (pístová) extruze



Screw (šneková) extruze

Mukoadhezivní filmy - příprava

Metoda vytlačování filmu (extrusion)

Rozhodujícím faktorem je termoplasticita polymeru, jeho schopnost mísit se s léčivem, stabilita a funkce v konečné lékové formě.

- využívány polymerní látky a plastifikátory

Polymery: *polyvinylpyrolidon, makrogoly, ethery celulosy, polyakryláty, polyoxyethylen, polymethakryláty, poloxamery, polymléčná a polyglykolová kyselina, škrob a škrobové deriváty, cukry, cukerné alkoholy a vosky*

Plastifikátory: *triacetin, estery kyseliny citronové nebo makrogoly*

- schopnost snížit teplotu tavení

Mukoadhezivní filmy - příprava

Metoda tisku (printing) léčiva na nemedikované filmy



- 2D i 3D (vícevrstevné)
- inkjet vs. flexography

Výhodou metody je **individualizace** množství léčiva (dávky) pro konkrétního pacienta, jelikož v rámci této technologie lze vytvořit film s širokým rozmezím obsahu API a tím pádem možnost vytvořit formulaci individualizovanou na míru pacientovi.

Perspektiva do budoucna je taková, že bude možné tuto metodu využít přímo farmaceutem těsně před výdejem léčivého přípravku, prostým nanesením léčivé látky na nosič.

Mukoadhezivní filmy - hodnocení

- hodnocení MALF není jednotné
- používána řada nelékopisných metod, nebo se vychází z hodnocení obdobných lékových forem (transdermálních náplastí)
- problém srovnání výsledků různých vědeckých prací
- testování na dobrovolnících a pacientech, neboť některé vlastnosti, jako je *chuť* přípravku, *iritace* sliznice, slinění, *doba setrvání* nelze simulovat v laboratorních podmínkách

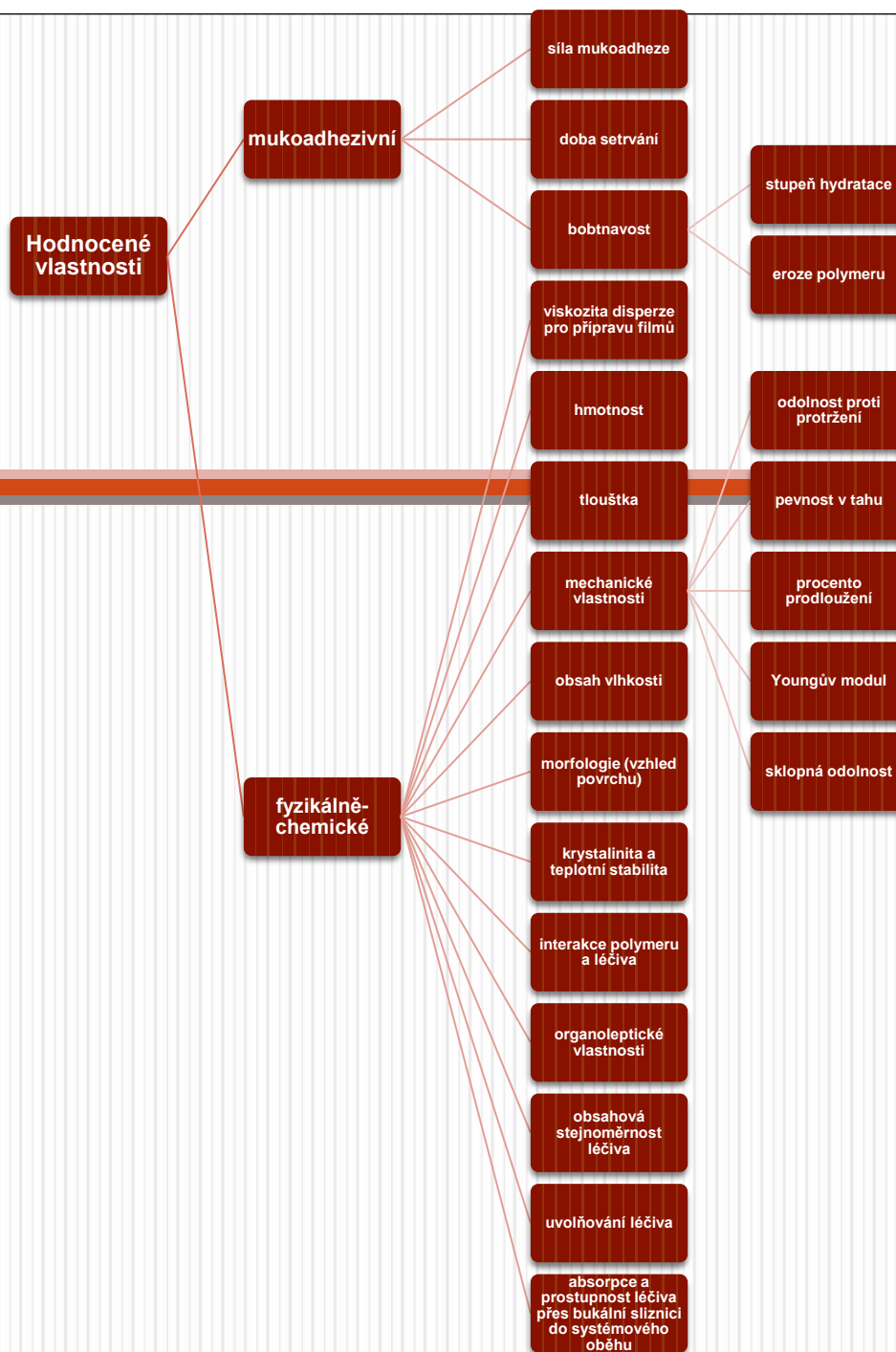
Mukoadhezivní filmy - hodnocení

Hodnocení MAF:

1) **mukoadhezivní vlastnosti** (síla mukoadheze, bobtnavost, doba setrvání filmu na povrchu bukové sliznice)

2) **testování fyzikálně-chemických vlastností** (viskozita disperzí, obsahová stejnoměrnost léčiva, hmotnost, tloušťka, mechanická odolnost, povrchové pH, morfologie povrchu, organoleptické vlastnosti filmů, obsah vlhkosti, tepelná stabilita, interakce polymeru a léčiva, uvolňování léčivé látky, absorpce a prostupnost léčiva přes bukové sliznici...)

Shrnutí



Mukoadhezivní filmy - výzkum



- onemocnění sliznice DÚ potkávají většinu populace
- vyplývají z jejího trvalého vystavení vnějším vlivům
- léze v DÚ velmi bolestivé, snižují kvalitu života pacientů
- ve farmakoterapii slizničních defektů používány ústní vody, gely a pasty s krátkou dobou setrvání
- krytí pomocí MA filmů - zefektivnění farmakoterapie (oddělení léze, aplikace přípravku)

Bukální filmy pro krytí lézí v dutině ústní

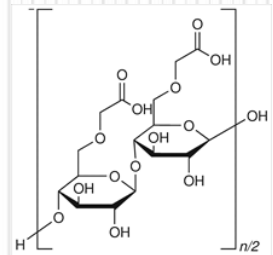
Formulace, vývoj, příprava a hodnocení flexibilních mukoadhezivních filmů určených k lokální terapii defektů sliznice dutiny ústní.

Základní MA polymer: **karmelosa**

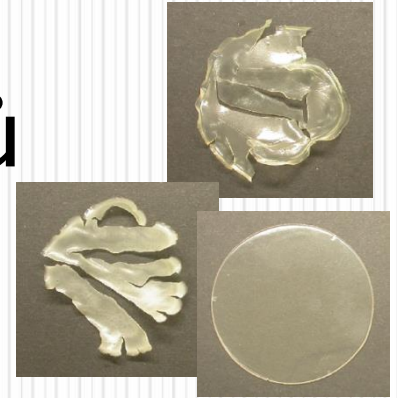
(Blanose 7LF-PH, Ashland Aqualon, USA)

Metoda přípravy: metoda odpařování rozpouštědla

Hodnocení: optická analýza
analýza textury (Texture Analyzer CT3, Brookfield, USA)
- mechanická odolnost v tlaku a tahu, MA síla
stanovení pH, bobtnání
doba setrvání *in vitro*
in vivo hodnocení



Optimalizace složení filmů



Plastifikátor

- **glycerol** (PEG, PG, triethylcitrát, dibutylsebakát)

Přidavky mukoadhezivních polymerů:

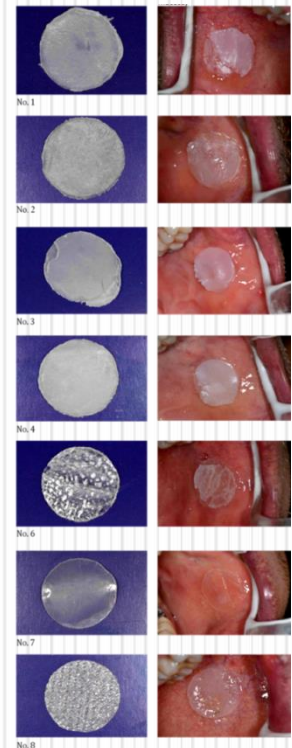
- **polyoxyethylen** (Polyox™ WSR 301)
- HPMC K100LV a HPMC E4M

Inkorporace HPMC v podobě mřížky z **Hcel HT**

- **metoda impregnace**

Krycí vrstva

hydrofilní - **5% EC + DBS** x hydrofóbní - kostní tmel (vaselina alba + cera alba)



Složení a vlastnosti filmů pro *in vivo*

	NaCMC ^a	Glycerol ^a	PEO ^a	textile	backing layer
sample 1	2 %	2 %	-	no	hydrophobic ^b
sample 2	2 %	2 %	-	yes	hydrophobic ^b
sample 3	2 %	2 %	0,5 %	no	hydrophobic ^b
sample 4	2 %	2 %	0,5 %	yes	hydrophobic ^b
sample 5	2 %	2 %	-	no	EC
sample 6	2 %	2 %	-	yes	EC
sample 7	2/4 %	2/3 %	0,5 %	no	EC
sample 8	2 %	2 %	0,5 %	yes	EC

18 + 9 mL casting solution (48 + 48 h drying)
4,5 mL backing layer

<i>In vitro</i> residence time	h:min
sample 1	6:15
sample 2	4:49
sample 3	> 8:00
sample 4	6:48
sample 5	4:57
sample 6	1:07
sample 7	> 8:00
sample 8	2:20

^a in casting dispersion

^b blend of white beeswax and white petrolatum
in ratio 55:45

	Composition of backing layer	2% NaCMC 2% glycerol		2% NaCMC 2% glycerol +textile	
		no co-polymer	+ Polyox 0,5%	no co-polymer	+ Polyox 0,5%
	Sample nr.	1+5	3+7	2+6	4+8
	Thickness (μm)	327.25	293.09	302.97	300.27
Tensile testing	Tensile strength (N)	9.04	11.79	7.65	6.63
	Work done (mJ)	117.68	132.57	26.21	21.81
	Deformation (mm)	20.17	18.69	3.94	3.61
Penetration testing	Penetration force (N)	6.26	6.90	4.42	3.65
	Work done (mJ)	12.09	12.23	4.81	4.30
	Deformation (mm)	4.41	4.27	2.43	2.61
	Surface pH	6.61	7.17	5.11	5.18

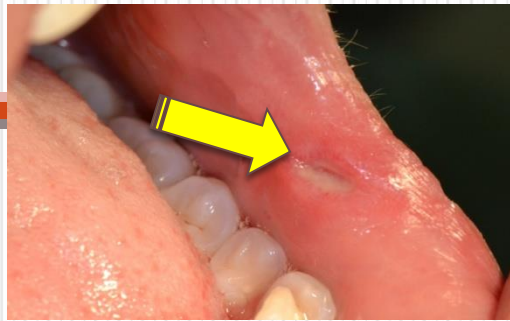
- asi 35 pacientů – snížení bolestivosti, urychlení hojení

Složení a vlastnosti filmů pro *in vivo*

Kontrolní skupina



Den č. 1

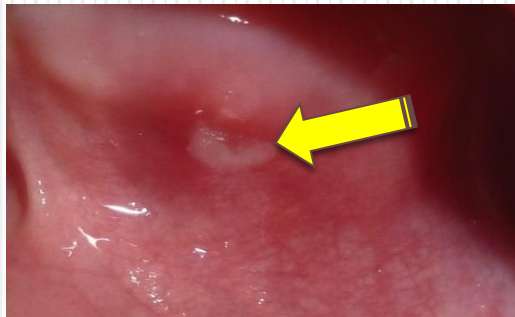


Den č.3



Den č. 5

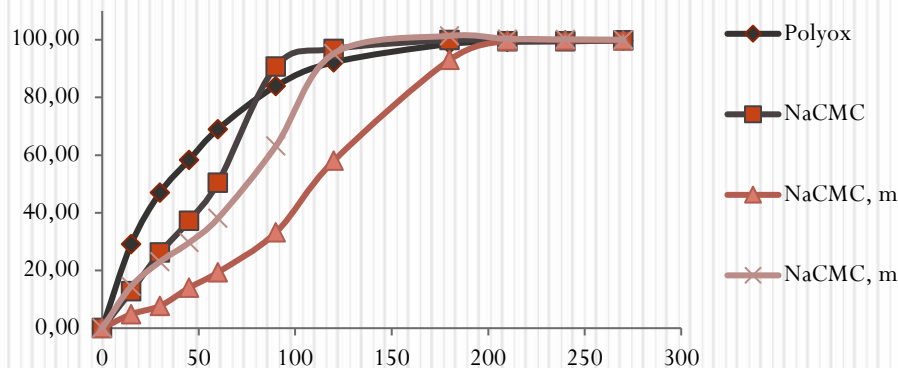
Experimentální skupina s mukoadhezivním filmem



Filmy s obsahem ciclopiroxolaminu

Formulace obsahující **NaCMC** drží déle, ale je potřeba delší kontaktní doba k přichycení. Filmy obsahující **Polyox** přilnou rychle, ale doba setrvání je kratší.

Složení	Doba setrvání in vitro (min)
2% Polyox, 3% Glycerol	22,4 ± 4,3
4% NaCMC, 3% Glycerol	43,6 ± 4,3
2% Polyox, 3% Glycerol, plošná netkaná textilie o SD 0,4	formulace vyřazena
4% NaCMC, 3% Glycerol, plošná netkaná textilie o SD 0,4 (ven)	73,5 ± 7,3
4% NaCMC, 3% Glycerol, plošná netkaná textilie o SD 0,4 (do)	59,8 ± 5,2



Filmy s obsahem antimykotik - další

Snaha o prodloužení doby setrvání a optimalizaci disolučního profilu (CPX, nystatin) - testy na králících

Složení:

- 4% NaCMC, 3% Glycerol x alternativně Polyox
- + **Hcel HT o DS = 0,4000, 35 gsm**
- + Montanglykolový vosk, Eudragit NM 30 D
(inkorporace i krycí vrstva)



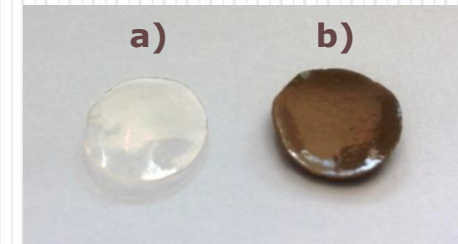
MA filmy s nanojilem

léčba infekcí dutiny ústní

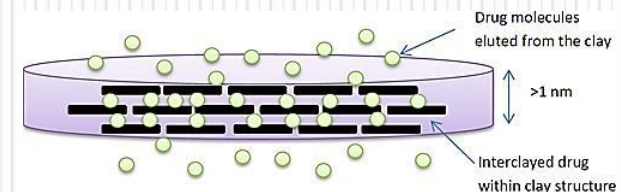
- současný trh postrádá vhodnou lékovou formu pro lokální léčbu s dlouhodobým působením
 - snaha vyhnout se systémové léčbě
- ⇒ řešením může být **mukoadhezivní film** obsahující **antimikrobiálně působící nanokompozit**

antimikrobiální nanokompozit

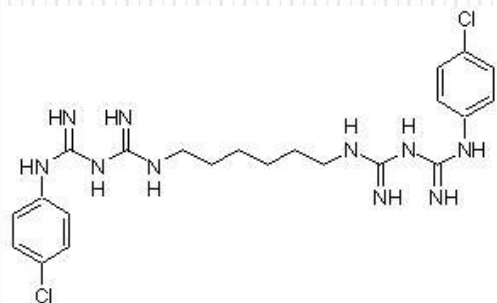
- anorganický **nosič** modifikovaný antimykotickou či antibakteriální látkou
 - ukotvením léčiva na vhodný nosič lze zajistit
- ⇒ transport na určené místo v organismu
- ⇒ řízené uvolňování
- ⇒ minimalizace vedlejších účinků



MUKOADHEZIVNÍ FILMY
a) bez nanokompozitu
b) s nanokompozitem vermikulit/chlorhexidin



MA filmy s nanojílem



účinná antimikrobiální látka

CHLORHEXIDIN DIACETÁT/DIGLUKONÁT

- bivalentní povrchově aktivní biguanidin
- léčba zánětů, dezinfekce především ústní dutiny
- působí proti široké škále G- a G+ vegetativních bakterií, kvasinkám, dermatofytickým plísním a lipofilním virům

připravené vzorky

- dvě koncentrace API odpovídající 10 nebo 20 mg diacetátu (**CHDAC**) či diglukonátu (**CHDG**)

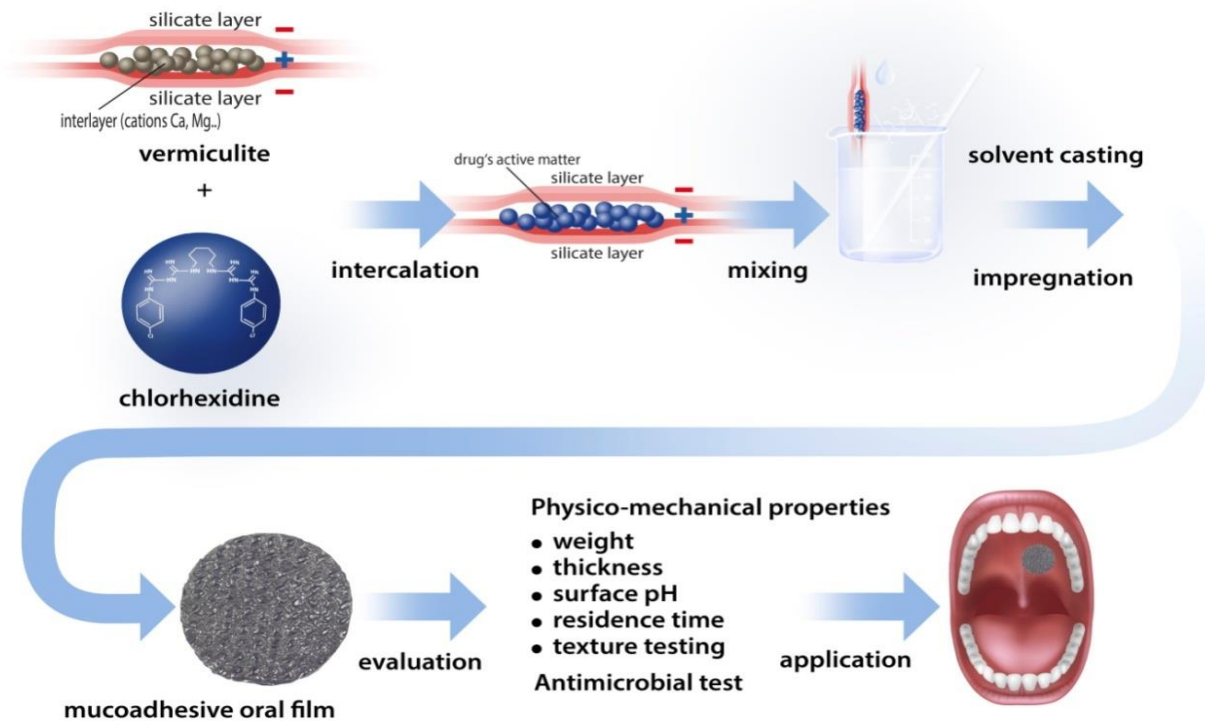
dvě metody přípravy:

odlévání rozpouštědla (hladké vzorky)

x

impregnace netkané textilie (**H-Cel HT**, označení **M**)

MA filmy s nanojilem



MA filmy s nanojilem

postup

- na filmy velikosti 1,77 cm² nanesena suspenze
 - ⇒ *Staphylococcus aureus* (objem 50 µl, denzita 10⁸ CFU/ml)
 - v souběžné sérii testována suspenze
 - ⇒ *Candida albicans* (objem 50 µl, denzita 10⁸ CFU/ml)



- oba kmeny exponovány za stejných podmínek v časové řadě 30, 60, 120, 180, 240 a 300 min a dále 24, 48, 72 a 96 hod
- po uplynutí expozice filmy vyšetřovány metodou přímých otisků na pevnou živnou půdu
- po inkubaci 24 h a 48 h sledován růst bakterií a kvasinek na plotnách a stav vyjádřen počtem CFU na ploše 3 otisků
- *S. aureus* na krevním agaru, *Candida albicans* na Sabouraudově agaru

kmen	vzorek	expozice											
		30	60	90	120	180	240	300	24	48	72	96	
<i>S. aureus</i>	10CHDAC	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	55	0	0	0	
	10CHDAC-M	NM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	20CHDAC	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	0	0	0	0	
	20CHDAC-M	NM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	10CHDG	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	0	0	0	
	10CHDG-M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	20CHDG	NM	NM	NM	NM	NM	NM	0	0	0	0	0	
	20CHDG-M	NM	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>C. albicans</i>	10CHDAC	NM	NM	NM	NM	14	11	10	11	0	0	0	
	10CHDAC-M	NM	NM	NM	NM	4	3	0	0	0	0	0	
	20CHDAC	NM	NM	NM	NM	NM	NM	26	29	0	0	0	
	20CHDAC-M	3	1	0	6	3	2	5	0	0	0	0	
	10CHDG	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	23	0	0	
	10CHDG-M	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	10	0	0	
	20CHDG	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	100	0	0	0	
	20CHDG-M	NM	NM	NM	NM	NM	NM	15	13	8	0	0	

pozn.: NM = nespočetné množství (více než 300 CFU na plotně)

MA filmy s nanojílem

10CHDAC-M a 20CHDAC-M - nejúčinnější na STAU i CAAL

10CHDG-M a 20CHDG-M - nejúčinnější na STAU

10CHDAC a 10CHDG - nejméně účinné na STAU

20,10CHDG a 10CHDG-M - nejméně účinné na CAAL

Na STAU byly vzorky s Hcel HT vždy účinnější než bez ní!

Na CAAL byl pouze vzorek 20CHDAC-M lepší než bez Hcel HT!

Účinná látka	Mukoadhezivní polymer
Antiseptika a desinficiencia	
chlorhexidin-diglukonát	chitosan
chlorhexidin-diacetát	ethylcelulosa
cetylpyridinium-chlorid	polyvinylalkohol, hyetelosa nebo chitosan
Antihistaminika	
chlorfeneramin-maleát	polyethylenoxid
Opiodní analgetika	
buprenorfin	Carbopol 934, polyisobutylem, polyisopropen
Antianginózní látky	
isosorbid-dinitrát	hypromelosa, ftalát hypromelosy
Lokální anestetika	
lidokain	hyprolosa
Antimykotika	
mikonazol-nitrát	karmelosa, chitosan, polyvinylalkohol, hyetelosa, hypromelosa
Blokátory kalciových kanálů	
nifedipin	alginát sodný, methylcelulosa, polyvinylpyrolidon, makrogol
Beta-blokátory	
metoprolol-tartrát	Eudragit® NE 40D s hypromelosou, karmelosou nebo karpobolem
Antivirotika	
acyklovir	kopolymer kyseliny akrylové a makrogol
Antibiotika	
tetracyklin	atelokolagen
Hormonální látky	
melatonin	Carbopol 934-P, polyisobutylem
oxytocin	Carbopol 974-P
testosteron	polykarbofil, Eudragit® S-100
lososí kalcitonin	polykarbofil, Eudragit® S-100
protirelin	hyetelosa, hyprolosa, polyvinylpyrolidon, polyvinylalkohol
triamcinolon-acetonid	karbopol, poloxamer, hypromelosa
Insulin a antidiabetika	
insulin	želatina, Carbopol 934-P
glibenklamid	chitosan, polyvinylpyrolidon
Antiastmatika	
terbutalin	Carbopol 934 a 971, hypromelosa, hyetelosa, karmelosa
Antioxidační látky	
inriflavin	Kopolymer kyseliny mléčné a glykolové - chitosan

Děkuji za pozornost.

