

© Коллектив авторов, 2008

Е. А. Харенко¹, Н. И. Ларионова², Н. Б. Демина¹

МУКОАДГЕЗИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ: КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПЛЕНОК ИЗ СИНТЕТИЧЕСКИХ И ПРИРОДНЫХ ПОЛИМЕРОВ СО СЛИЗИСТОЙ ТКАНЬЮ

¹ Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, Москва, Россия;

² МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Метод определения мукоадгезивных свойств полимерных пленок, предлагаемый в статье, использует модельную слизистую ткань и увлажнение системы, что приближает экспериментальные условия к физиологическим. Полученные результаты позволяют сделать вывод о достаточно сильно выраженных мукоадгезивных свойствах природных полимеров, альгината и хитозана, и количественно сопоставить наиболее часто используемые полимерные материалы по силе их взаимодействия со слизистой тканью.

В последние 10 – 15 лет в мире наблюдается огромный интерес к мукоадгезивным лекарственным формам (МЛФ). Их свойство закрепляться на слизистых оболочках (мукозе — от лат. *tucisus*) привлекло внимание как путь решения проблемы низкой биодоступности традиционных лекарственных форм (ЛФ), применяемых в полости рта, на поверхности глаз или других участках организма, где передвижение тканей или образование различных секретов препятствует длительному удерживанию лекарственного средства (ЛС) [1 – 4]. От первоначальной идеи повышения эффективности местной терапии инфекционных заболеваний слизистых оболочек концепция МЛФ перешла к эффективному использованию интраназального и буккального путей введения для системного действия лекарственных веществ (ЛВ) [1, 3 – 6].

Лекарственные вещества при таком введении не подвергаются воздействию агрессивных биологических сред, как при пероральном приеме, они удобны к применению, и требования к этим ЛФ не так жестки, как к инъекционным. Проницаемость слизистой в 4 – 4000 раз выше проницаемости кожи [5], что сильно расширяет возможности МЛФ по сравнению с трансдермальными ЛС, где ассортимент ЛВ, способных преодолеть кожный барьер, чрезвычайно узок.

Длительная экспозиция ЛФ, достаточная для высвобождения и всасывания активного компонента, напрямую зависит от наличия мукоадгезивных свойств. Следовательно, на этапе разработки МЛФ необходима количественная оценка биоадгезивных сил, возникающих между лекарственными формами и тканью слизистых. Но такое определение сопряжено с рядом трудностей. Например, для мукоадгезивов характерно практически полное отсутствие т. н. «липких» свойств в сухом, неувлажненном состоянии. Если же ЛФ и обладает адгезией к сухим поверхностям, то это совсем не означает, что в условиях организма при контакте с

увлажненными слизистыми оболочками данное свойство будет сохраняться и не исчезнет.

Причина этого явления заключается в природе мукоадгезии, а именно во взаимодействии молекул полимера и компонентов слизистой ткани. Поэтому при постановке эксперимента по мукоадгезии необходимо использовать биологические объекты, которыми являются слизистая ткань донорских животных (свежеизвлеченная или предварительно замороженная) или ее компоненты [7 – 10].

Для характеристики мукоадгезивных свойств разрабатываемых нами полимерных пленок мы адаптировали метод Probe Tack, используемый при определении липкости адгезивов, чувствительных к давлению [11, 12]. В качестве обязательного элемента в эксперименте использовалась модельная слизистая ткань.

В последнее время наблюдается большой интерес к хитозану, который представляет собой аминополисахарид, получаемый при частичном дезацетилировании хитина, выделяемого из панцирей ракообразных. Целый ряд уникальных свойств обусловил его применение в косметологии и пищевой промышленности. На сегодня он является единственным полимером, содержащим положительно заряженные группы, с доказанным отсутствием токсического действия [13, 14], изучается возможность его применения в офтальмологии [15, 16]. Было показано, что использование хитозана удлиняет время удерживания ЛФ на слизистых оболочках и повышает всасывание ЛВ [17]. Предпринимаются попытки химической модификации хитозана для улучшения его мукоадгезивных свойств [18].

Целью данной работы является количественная характеристика взаимодействия модельной слизистой ткани и пленок на основе природных и синтетических биосовместимых полимеров, сопоставление их мукоадгезивных свойств. На примере хитозана отечественного производства оценено влияние на силу мукоадге-

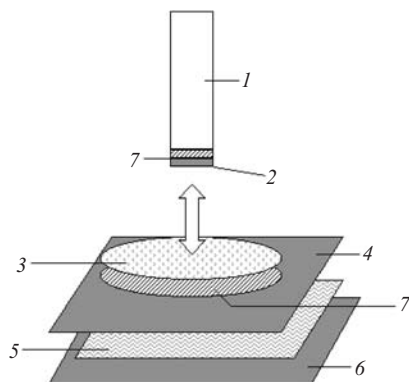


Рис. 1. Определение силы мукоадгезивного взаимодействия (схема): 1 — штук прибора TAxT2, 2 — образец исследуемой полимерной пленки, 3 — ткань слизистой тонкого кишечника свиньи, 4 — полиэтилентерефталатная пленка, 5 — двухсторонний скотч, 6 — стекло, 7 — цианакрилатный клей.

живного взаимодействия молекулярной массы M_w , степени дезацетилирования полимера и аниона кислоты, использованной при растворении хитозана.

Материалы и методы

Материалы. Изученные в эксперименте пленки получали методом полива раствора (суспензии) полимера с последующим испарением растворителя (табл. 1).

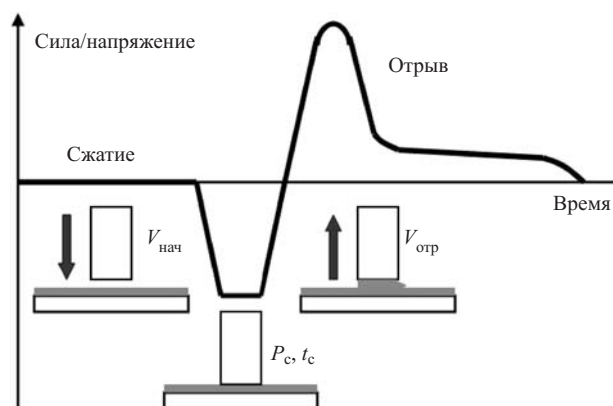


Рис. 2. Этапы определения силы мукоадгезивного взаимодействия (пояснение см. в тексте).

Методика эксперимента. Сущность метода состоит в определении силы отрыва стального штока определенного диаметра с закрепленным на нем образцом полимерной пленки от поверхности слизистой под углом 90° . Исследования проводили на анализаторе поверхности TAxT2 компании Stable Microsystems (Великобритания) в ИНХС РАН.

Подготовка ткани слизистой. В качестве модельной слизистой ткани использовали внутреннюю по-

Таблица 1

Свойства полимеров и условия получения полимерных пленок, использованных в эксперименте при определении мукоадгезивных свойств

| Полимер | Производитель полимера | Характеристика полимера | Условия получения пленок | | Обозначение пленки |
|------------------------------|--|---|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| | | | Растворитель | Пластификатор | |
| Хитозан-230 | НПО «Биопрогресс» (Россия, г. Щелково) | M_w 230 кДа, степень дезацетилирования 85 % | 3 % раствор уксусной кислоты | нет | Ацетат хитозана-230 |
| | | | 3 % раствор молочной кислоты | нет | Лактат хитозана-230 |
| | | | 2,5 % раствор лимонной кислоты | нет | Цитрат хитозана-230 |
| | | | 1,8 % раствор янтарной кислоты | нет | Сукцинат хитозана-230 |
| Хитозан-460 | НПО «Биопрогресс» (Россия, г. Щелково) | M_w 460 кДа, степень дезацетилирования 93 % | 3 % раствор уксусной кислоты | нет | Ацетат хитозана-460 |
| Биополимер растворимый | Россия* | Сополимер акриламида, N-винилпирролидона и этилакрилата с широкой полидисперсностью (M_w 30 – 600 кДа) | Вода | Полиэтиленгликоль (ПЭГ) 4000, 6 % | – |
| Альгинат | ICN (США) | Средняя вязкость раствора | Вода | нет | – |
| Карбопол-934 | BF Goodrich (США) | – | Вода | нет | – |
| Колликоут® 100 MAE | BASF (Германия) | Сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата 1:1 | 15 % суспензия в воде | Триэтилцитрат, 30 % | – |
| Этилцеллюлоза | Colorcon (США) | – | Суспензия в воде | нет | – |
| Гидроксипропилметилцеллюлоза | Dow Chemical (США) | M_w 200 кДа, E-тип (29 % метокси-групп и 10 % гидроксипропильных групп) | Вода — спирт (3:7) | ПЭГ 400, 33 % | ГПМЦ |
| Гидроксипропилцеллюлоза | Aqualon (США) | M_w 80 кДа | Вода | ТЭЦ, 5 % | ГПЦ |

* Образцы пленок предоставлены Хромовым Г. Л. (ВНИИИМТ, Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники МЗ РФ).

верхность тонкого кишечника свиньи, который извлекали сразу после убоя животного, промывали от содержимого просвета и замораживали. Перед экспериментом ткань слизистой размораживали в щадящих условиях, вымачивая в холодной воде до полного оттаивания, а затем помещали в раствор 0,05 М фосфатного буфера (рН 7,00), приготовленный согласно Европейской Фармакопее и содержащий 0,1 М NaCl. Для эксперимента вырезали образец ткани слизистой площадью около 5 см², однородный по морфологии и не содержащий физических дефектов.

Ход определения

Схематично процесс определения показан на рис. 1.

Образец ткани слизистой (3) закрепляли цианакрилатным клеем (7) на полиэтилентерефталатной пленке (4), неподвижно зафиксированной при помощи двухстороннего скотча (5) на стеклянной подложке (6). Как было показано в предварительных экспериментах, дополнительный слой из полиэтилентерефталатной пленки улучшает фиксацию слизистой на неподвижной платформе прибора. Сторону слизистой, обращенную к просвету тонкого кишечника, использовали для контакта с полимерными пленками, а сторону, обращенную к брюшной полости, — для закрепления. До начала эксперимента ткань слизистой погружали в буферный раствор. Непосредственно перед определением излишек влаги аккуратно убирали фильтровальной бумагой, стараясь не повредить и не пересушить поверхность мукозы.

Из изучаемых полимерных пленок вырубали стандартные образцы, равные по площади поверхности штока, контактирующей со слизистой (0,00005 м²). Образцы (2), подготовленные для определения, закрепляли на стандартном стальном цилиндрическом штоке (1) при помощи цианакрилатного клея (7).

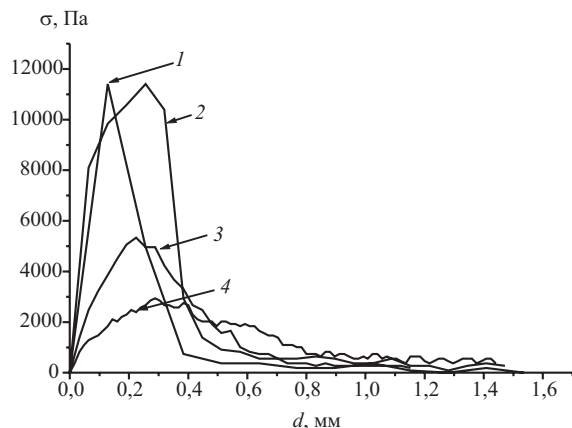


Рис. 3. Влияние времени контакта на напряжение отрыва пленок ацетата хитозана-230. Показаны кривые, соответствующие времени контакта полимерной пленки и слизистой: 300 с – 1, 180 с – 2, 60 с – 3 и 20 с – 4.

Процесс определения складывается из трех основных этапов (рис. 2).

Вначале металлический цилиндрический шток с закрепленным образцом пленки движется по направлению к слизистой с постоянной скоростью ($V_{\text{нач}} = 0,2$ мм/с). Как только давление штока на слизистую (P_c) становится равным 2 МПа (соответствует массе груза 100 г, прикладываемой к площади контакта), движение прекращается. Время контакта штока и слизистой (t_c) при постоянном давлении (P_c) устанавливали с помощью программного обеспечения прибора в зависимости от цели эксперимента (20, 60, 180 и 300 с при изучении влияния времени контакта на силу отрыва, и 60 с при сравнении мукоадгезивных характеристик различных полимеров). По истечении заданного времени шток начинает двигаться в обратном направлении с постоянной скоростью $V_{\text{отр}}$, равной 0,1 мм/с, и

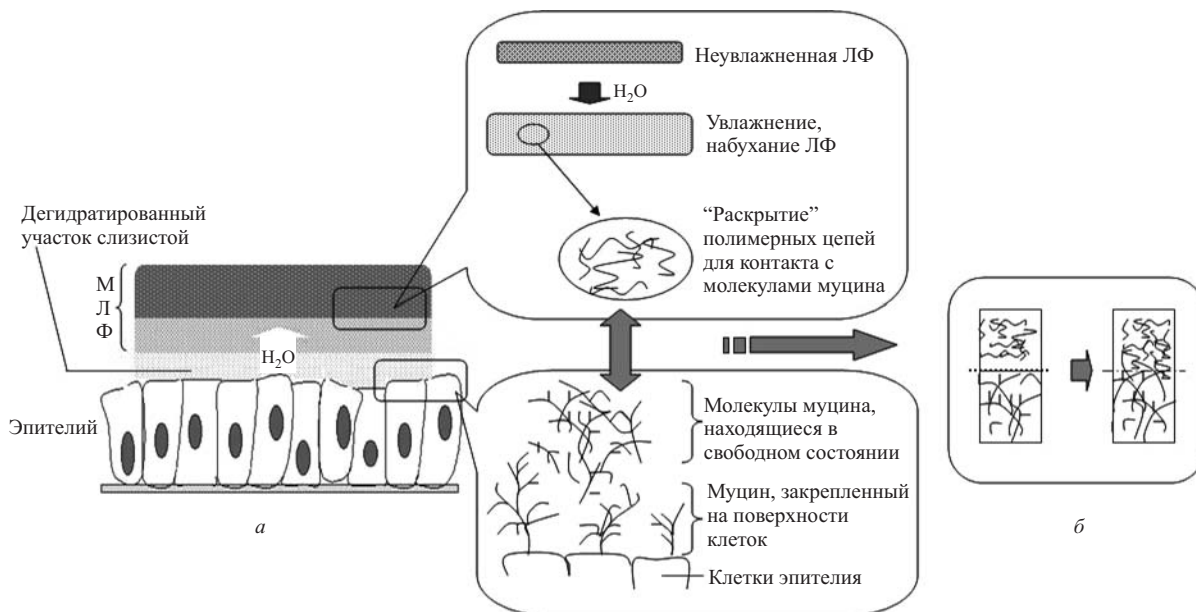


Рис. 4. Иллюстрации к теориям мукоадгезии: а — дегидратационная теория [21], б — диффузионная теория [9]. Объяснение см. в тексте.

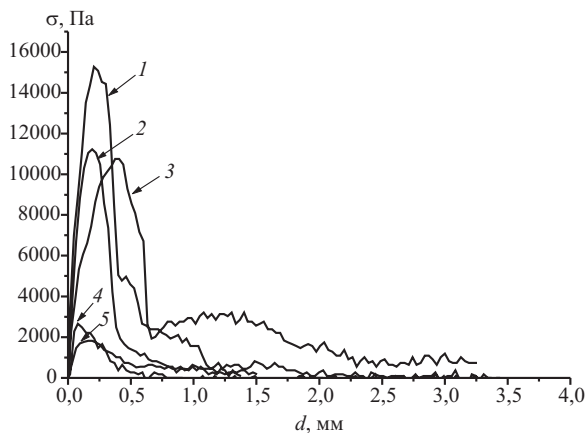


Рис. 5. Сопоставление мукоадгезивных свойств полимерных пленок, использованных в эксперименте, при времени контакта 60 с: альгинат — 1, биополимер растворимый — 2, карбопол 934 — 3, этилцеллюлоза — 4, Колликоут® 100 МАЕ — 5.

производится отрыв пленки от поверхности слизистой. Отметим, что адгезивы для закрепления полимерных пленок и слизистой на установке для измерения подобраны таким образом, чтобы для их отрыва требовалось прикладывать силу заведомо большую, чем для отрыва образца исследуемого полимера от поверхности слизистой. Показания прибора, регистрируемые в автоматическом режиме, затем используют для построения кривых напряжение (σ) — деформация (d).

Напряжение отрыва (σ) — величина силы на единицу площади образца полимерной пленки, необходимая для ее отрыва от поверхности слизистой.

Для расчета σ использовали формулу:

$$\sigma = F(t)/S, \quad (1)$$

где S — площадь контакта образца полимерной пленки и слизистой, $F(t)$ — сила, приложенная для отрыва (значение, регистрируемое прибором).

Деформация отрыва (d) — это расстояние, на которое необходимо сдвинуть шток от поверхности слизистой, чтобы произошел полный отрыв; зависит от жесткости материала и силы адгезии и рассчитывается по уравнению:

$$d = V_{\text{отр}} \cdot t, \quad (2)$$

где $V_{\text{отр}}$ — скорость движения (0,1 мм/с), а t — время (переменная величина, регистрируемая прибором), с.

Работа мукоадгезии ($W_{\text{адг}}$) является функцией напряжения и деформации отрыва, рассчитывается по площади под кривой.

Эксперимент проводили при комнатной температуре (20 °С). Все определения осуществляли в пятикратном повторе.

Кинетика набухания хитозановых пленок в фосфатном буфере. Определение степени набухания ацетатных пленок хитозана с молекулярной массой 230 и 460 кДа проводили по методике, описанной в [19]. Стандартные образцы ацетатных пленок (табл. 1) взвешивали на аналитических весах с точностью 0,0001 г (m_0) и погружали в термостатируемые при 37 °С бюксы с 5 мл 0,05М фосфатного буфера (рН 7,00, Европейская Фармакопея), содержащего 0,1 М NaCl. По прошествии времени t (15, 30, 45, 60 и 120 мин) извлекали набухшие образцы пленок, удаляли излишки влаги фильтровальной бумагой и определяли массу набухшей пленки m_t .

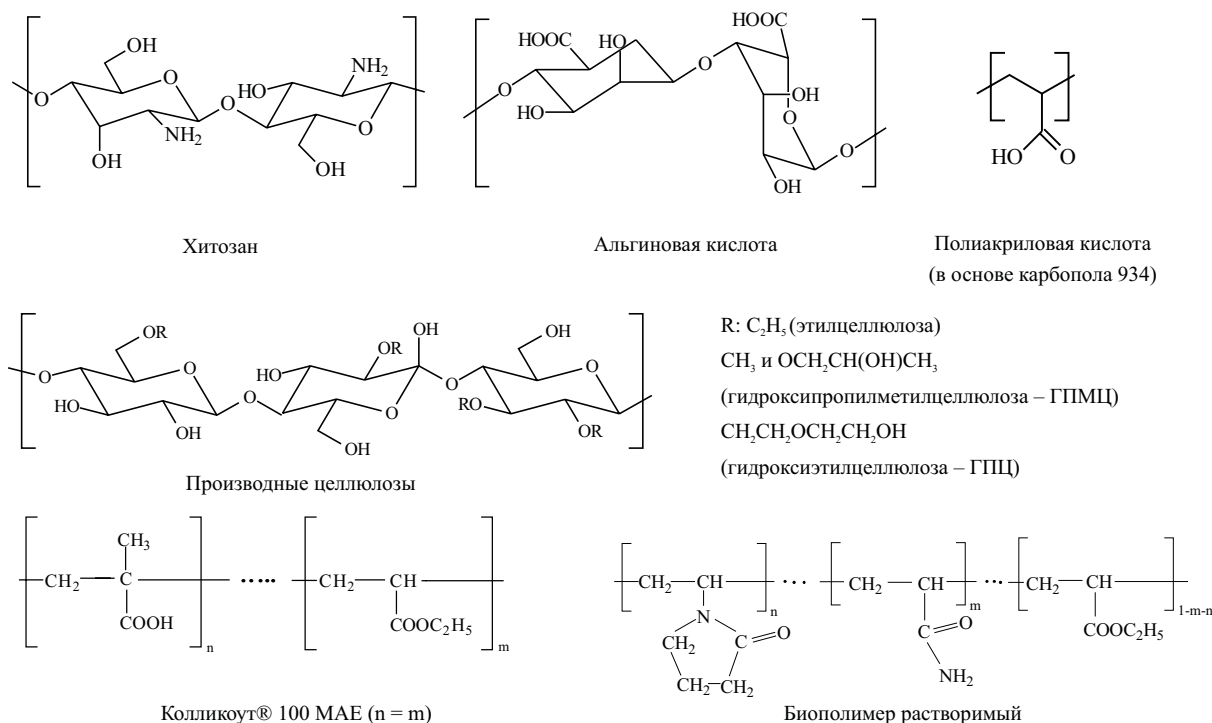


Рис. 6. Структурные формулы полимеров, использованных в эксперименте.

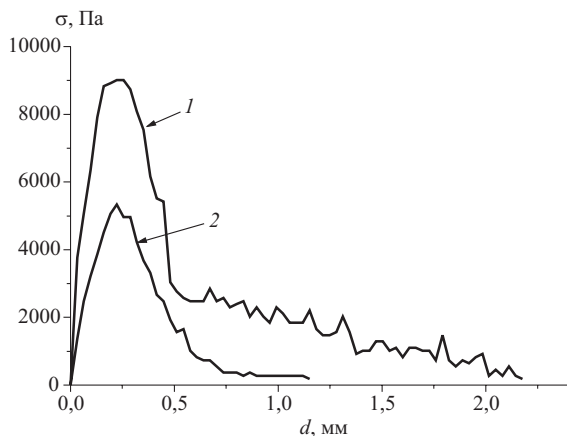


Рис. 7. Деформационные кривые пленок ацетата хитозана при времени контакта с мукозой 60 с: хитозан 460 кДа — 1; хитозан 230 кДа — 2.

При расчете степени набухания q_t использовали формулу (3) [19].

$$q_t = (m_t - m_0) / m_0 \cdot 100 \% \quad (3)$$

По полученным данным строили графики зависимости степени набухания от времени.

Результаты и их обсуждение

Особенности применения буккальных ЛФ подразумевают, что их аппликация осуществляется при приложении определенного давления в течение короткого времени. Для сопоставления мукоадгезивных свойств хитозана с другими полимерами, применяющимися при разработке МЛФ, необходимо экспериментально определить и поддерживать постоянные значения давления и времени контакта МЛФ с мукозой.

На рис. 3 приведены деформационные кривые пленок хитозана-230 ацетата при изменении времени первоначального контакта с увлажненной слизистой тканью; нагрузка во всех случаях постоянная и равна 2 МПа. Видно, что все деформационные кривые в исследованных интервалах времени от 20 до 300 с обнаруживают ярко выраженный максимум с соответствующими значениями деформации (d_{\max}) и напряжения (σ_{\max}). Увеличение времени контакта слизистой ткани и исследуемой полимерной пленки ведет к росту σ_{\max} и изменению площади под кривой ($W_{\text{адг}}$).

Причина наблюдаемого явления лежит в механизме взаимодействия мукоадгезивной полимерной пленки и

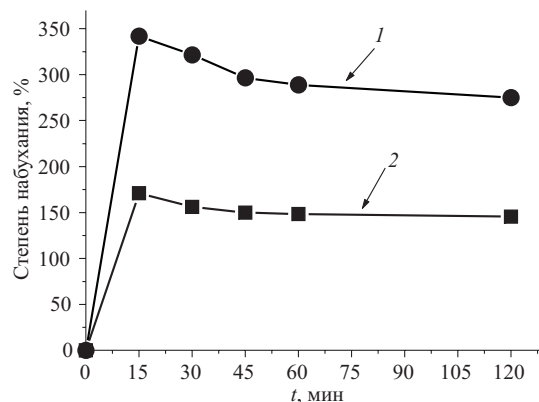


Рис. 8. Набухание пленок ацетата хитозана в 0,05 М фосфатном буфере, pH 7,00: хитозан 460 кДа — 1, хитозан 230 кДа — 2.

компонентов слизистой ткани. В данном случае из многих теорий, применяемых авторами для объяснения природы мукоадгезии [6, 9, 20, 21], только две теории — дегидратационная [21] и диффузионная [9] — наиболее полно учитывают существующие в живом организме условия. Каждая из них объясняет разные стадии мукоадгезивного взаимодействия, что отражено на рис. 4.

Принимается, что при экспозиции МЛФ на слизистой взаимодействуют 3 участка: мукоадгезив, мембраны слизистой и промежуточная область, вначале состоящая из слизи, которая содержит в своем составе гликопротеины, липиды, неорганические соли и до 95 % воды, являясь таким образом сильно гидратированной системой [3, 20, 21]. Гелевый слой, покрывающий слизистую ткань, препятствует аппликации и длительной экспозиции ЛС, поэтому для достижения прочного связывания необходимо изменение его свойств [21].

Когда материал, обладающий способностью к быстрому набуханию в водной среде, приводится в контакт с мукозой, наблюдается диффузия воды из слоя слизи в пленку мукоадгезива (рис. 4, а), и этот процесс способствует первичному закреплению МЛФ на поверхности слизистых [21].

Затем за счет взаимодиффузии полимерных цепей и муцина через поверхность контакта происходит дальнейшее закрепление мукоадгезива (рис. 4, б), обусловленное физическими, механическими и химическими процессами: от простого переплетения цепей до водородных, ван-дер-ваальсовых, ионных и прочих видов взаимодействий [9]. Сила мукоадгезии обусловлена

Т а б л и ц а 2

Свойства кислот, использованных для получения пленок хитозана-230

| Название кислоты | | Формула | pK ₁ | pK ₂ | pK ₃ |
|------------------|--|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| Тривиальное | IUPAC | | | | |
| Уксусная | этановая кислота | CH ₃ COOH | 4,76 | — | — |
| Молочная | 2-гидрокси-пропионовая кислота | CH ₃ CH(OH)COOH | 3,86 | — | — |
| Янтарная | бутандикислота | HOOC-(CH ₂) ₂ -COOH | 4,16 | 5,60 | — |
| Лимонная | 2-окси-1,2,3-пропантрикарбоновая кислота | (HOOCCH ₂) ₂ -C(OH)-COOH | 3,13 | 4,76 | 6,39 |

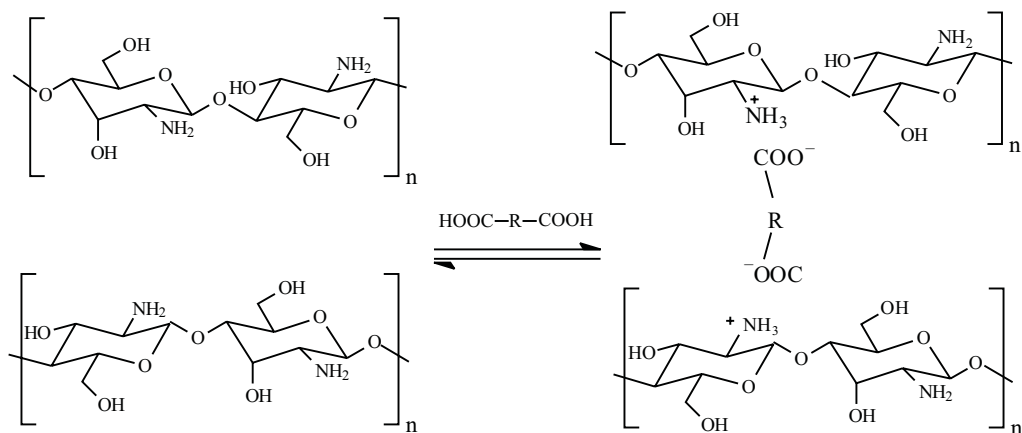


Рис. 9. Образование сшивок при взаимодействии хитозана с двухосновными кислотами.

глубиной проникновения полимерных цепей друг в друга L [9, 22], которая, в свою очередь, зависит от времени t и коэффициента диффузии полимера в слизистую D_p в соответствии с уравнением (4) [1].

$$L = (tD_p)^{1/2}. \quad (4)$$

Увлажнение полимерной пленки и ее набухание, переводя молекулы полимера в более подвижное состояние, способствуют диффузии цепей полимера в слой слизистой ткани. Следовательно, при увеличении времени контакта полимерной пленки и слизистой закрепление должно быть более прочным, приводя к увеличению напряжения отрыва и соответствующего максимума на деформационной кривой.

Со временем процесс набухания приводит к потере прочностных свойств МЛФ. Переход полимера в набухшее гелеобразное состояние начинается с поверхности и постепенно распространяется вглубь. С увеличением степени набухания уменьшается когезионная прочность полимерной пленки. Когда она становится меньше прочности мукоадгезивного взаимодействия, происходит когезионный разрыв, на что указывает уменьшение d_{\max} , а также $W_{\text{адг}}$ (рис. 3). При времени контакта, равном 300 с, работа мукоадгезии в

1,5 раза меньше, чем при 180 с интервале (2584 ± 125 и 3980 ± 230 соответственно при $d_{\max} 0,10 \pm 0,02$ мм вместо $0,25 \pm 0,03$ мм).

Поэтому при определении мукоадгезивных свойств полимерных пленок важно, чтобы интервал времени, в течение которого МЛФ и увлажненная слизистая удерживаются в контакте при постоянной нагрузке, был, во-первых, одинаков для всех образцов, во-вторых, достаточен для установления прочного взаимодействия, достоверно фиксируемого прибором и, в-третьих, мал для потери прочности исследуемой МЛФ. Выбранный 60 с интервал удовлетворяет этим требованиям и приближен к условиям применения буккальных МЛФ.

На рис. 5 представлены деформационные кривые, полученные для пленок, полимерные основы которых различаются по сродству к воде. Сильно выраженные мукоадгезивные свойства проявляют пленки на основе гидрофильных полимеров — растворимого биополимера, альгината и карбопола 934. Все они, наряду с хитозаном, содержат в своей молекуле группы, способные быть либо акцепторами, либо донорами протонов (рис. 6). Муцины, основные функциональные компоненты слизистых мембран, также имеют значительное количество групп, способных образовывать водородные связи: гидроксильные на боковых углеводных цепях, аминогруппы протеинового каркаса, карбоксильные и сульфогруппы терминальных участков боковых цепей. Постулируемая ключевая роль водородных связей в процессе мукоадгезии согласно [22] объясняет способность пленок с повышенным содержанием в полимерной цепи полярных групп, подобных $-\text{COOH}$ и $-\text{OH}$, образовывать сильное взаимодействие с модельной слизистой тканью.

Интересно, что пленка на основе Колликупта® 100МАЕ, состоящая из равного количества гидрофильных и гидрофобных звеньев (рис. 6), не проявляет выраженных мукоадгезивных свойств. Низкое значение напряжения отрыва, сопоставимое с результатом, полученным для гидрофобной этилцеллюлозной пленки (рис. 5), может быть связано со слабым набуханием данных пленок. Возникновение необходимого количе-

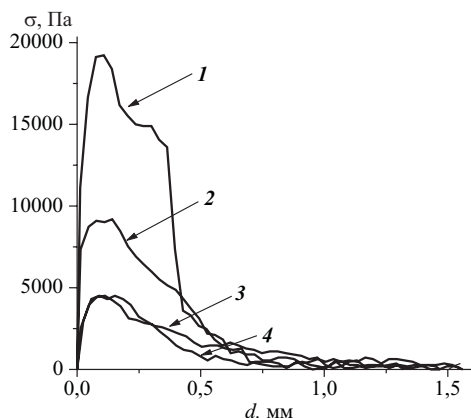


Рис. 10. Мукоадгезивные свойства пленок различных солей хитозана-230 при времени контакта 60 с: лактат — 1, цитрат — 2, ацетат — 3, сукцинат — 4.

ства центров мукоадгезивных взаимодействий полимера и слизистой для прочного закрепления Колликута® 100 МАЕ оказывается затрудненным из-за недостаточного раскрытия СООН-групп.

Влияние набухаемости полимерных пленок на их мукоадгезивные свойства хорошо видно из сопоставления данных, представленных на рис. 7 и 8. Пленки с большей степенью дезацетилирования (хитозан-460) быстрее и сильнее набухают в фосфатном буфере, чем пленки ацетата хитозана-230. Это обусловлено более высоким содержанием NH₂-групп в пленках хитозана-460. Сильно выраженная способность к набуханию ведет к более быстрому оттягиванию воды из слизистой ткани и раскрытию полимерных цепей для диффузии. Поэтому закрепление пленок хитозана-460 оказывается прочнее, что наглядно демонстрируют деформационные кривые, приведенные на рис. 7. Видно, что при одинаковом значении d_{\max} , адгезионный отрыв пленок ацетата хитозана-460 от слизистой ткани происходит при значительно большем значении σ_{\max} и $W_{\text{адг}}$ по сравнению с ацетатом хитозана-230.

Хотя уксусная кислота наиболее часто используется для растворения хитозана, в литературе описано также применение других кислот, как органических, так и неорганических. Среди них особый интерес вызывает применение двух- и трехосновных кислот, например янтарной и лимонной. Введение анионов этих кислот (табл. 2) позволяет модифицировать свойства полимера, например набухаемость [19]. Карбоксильные группы кислот взаимодействуют с аминогруппами хитозана и образуют солевые связи, которые играют роль сшивок между разными цепями и фрагментами одной цепи полимера (рис. 9). Образование сетчатой структуры способствует повышению когезионной прочности геля при увлажнении и набухании. В связи с этим представляет интерес сравнение мукоадгезивных

свойств пленок хитозана, полученных из растворов в двух- и трехосновных кислотах.

На рис. 10 представлены деформационные кривые пленок цитрата и сукцината хитозана-230 в сравнении с лактатом и ацетатом (соли одноосновных кислот). Видно, что по своим мукоадгезивным свойствам пленки, полученные из раствора молочной кислоты, существенно превосходят все остальные соли, включая многоосновные, хотя цитрат хитозана-230 также отличается сильным взаимодействием. Следовательно, помимо возможных сшивок существуют другие факторы, оказывающие влияние на мукоадгезивные свойства.

Характеристики исследованных полимерных пленок (работа мукоадгезии и напряжение отрыва) суммированы в табл. 3.

Полученные результаты экспериментального исследования позволяют провести сравнительную оценку изученных полимеров: к сильным мукоадгезивам можно отнести лактат хитозана-230, альгинат, биополимер растворимый, карбопол-934, ацетат хитозана-460 и цитрат хитозана-230. Средневыраженные мукоадгезивные свойства характерны для ацетата и сукцината хитозана-230; ГПМЦ и ГПЦ являются слабыми мукоадгезивами. Этилцеллюлоза и сополимер метакриловой кислоты и этилакрилата (Колликут® 100 МАЕ) практически не несут в себе мукоадгезивного потенциала.

Предлагаемый метод исследования позволяет провести инструментальную оценку мукоадгезивных свойств на стадии разработки МЛФ при скрининге полимерных основ и выборе технологических параметров, а также контроля качества готовых ЛФ и технологического процесса их получения на производстве. Неоспоримым преимуществом метода является его приближение к физиологическим условиям.

Авторы выражают глубокую признательность М. Б. Новикову за помощь в проведении эксперимента.

Таблица 3

Показатели мукоадгезии использованных в эксперименте полимерных пленок и их положение в ряду силы мукоадгезивного взаимодействия (время контакта 60 с, давление 2 МПа, скорость обратного движения штока 0,1 мм/с, площадь контакта $5 \cdot 10^{-5}$ м², количество определений — 5, доверительная вероятность 90 %)

| Полимерная пленка | Напряжение отрыва, σ_{\max} (СО*, %) | Работа мукоадгезии, $W_{\text{адг}}$ (СО*, %) | Место в ряду мукоадгезии | |
|------------------------|--|--|--------------------------|---------------------|
| | | | по σ_{\max} | по $W_{\text{адг}}$ |
| Лактат хитозана-230 | 19220 ± 74 (0,4 %) | 9023 ± 890 (10 %) | 1 | 1 |
| Альгинат | 16277 ± 1011 (6,2 %) | 8050 ± 978 (12 %) | 2 | 3 |
| Биополимер растворимый | 11219 ± 205 (1,8 %) | 3796 ± 246 (6,5 %) | 3 | 5 |
| Карбопол 934 | 10484 ± 275 (2,6 %) | 8764 ± 664 (7,6 %) | 4 | 2 |
| Цитрат хитозана-230 | 9472 ± 470 (5 %) | 3731 ± 375 (10 %) | 5 | 6 |
| Ацетат хитозана-460 | 9012 ± 320 (4 %) | 5841 ± 486 (8,3 %) | 6 | 4 |
| Ацетат хитозана-230 | 5334 ± 170 (3,2 %) | 2086 ± 234 (11,2 %) | 7 | 8 |
| Сукцинат хитозана-230 | 4506 ± 210 (4,7 %) | 2791 ± 105 (3,7 %) | 8 | 7 |
| ГПМЦ | 4140 ± 173 (4,2 %) | 1473 ± 137 (9,3 %) | 9 | 9 |
| ГПЦ | 3770 ± 92 (2,5 %) | 1179 ± 52 (4,4 %) | 10 | 10 |
| Этилцеллюлоза | 2670 ± 55 (2 %) | 561 ± 60 (11 %) | 11 | 12 |
| Колликут® 100 МАЕ | 1824 ± 41 (2,2 %) | 1020 ± 73 (7 %) | 12 | 11 |

* СО — среднестатистическое отклонение.

ЛИТЕРАТУРА

1. R. Birudaraj, R. Mahalingam, X. Li, and B. R. Jasti, *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, **3**(22), 295 – 330 (2005).
2. A. Ludwig, *Adv. Drug Del. Rev.*, **57**(11), 1595 – 1639 (2005).
3. N. Salamat-Miller, M. Chittchang, and T. P. Johnston, *Adv. Drug Del. Rev.*, **57**(11), 1666 – 1691 (2005).
4. M. I. Ugwoke, R. U. Agu, N. Verbeke, and R. Kinget, *Adv. Drug Del. Rev.*, **57**(11), 1640 – 1665 (2005).
5. H. E. Junginger, J. A. Hoogstraate, and J. C. Verhoef, *J. Control. Rel.*, **62**(1 – 2), 149 – 159 (1999).
6. J. K. Vasir, K. Tambwekar, and S. Garg, *Int. J. Pharm.*, **255**(1 – 2), 13 – 32 (2003).
7. I. Genta, C. Colonna, P. Perugini, et al., *J. Drug Del. Sci. Tech.*, **15**(6), 459 – 463 (2005).
8. N. A. Peppas and A. G. Mikos, *S. T. P. Pharma*, **5**, 187 – 191 (1989).
9. N. A. Peppas and J. J. Sahlin, *Biomaterials*, **17**(16), 1553 – 1561 (1996).
10. H. Takeuchi, J. Thongborisute, Y. Matsui, et al., *Adv. Drug Del. Rev.*, **57**(11), 1583 – 1594 (2005).
11. F. H. Wetzel, *Rubber Age*, **82**(11), 291 – 295 (1957).
12. M. I. Johnson, in: *Advances in PSA technology-3*, D. Satas (ed.), Satas & Associates, Warwick, RI. (1998), pp. 209 – 218.
13. S. A. Agnihotri, N. N. Mallikarjuna, and T. M. Aminabhavi, *J. Control. Rel.*, **100**(1), 5 – 28 (2004).
14. J. Berger, M. Reist, J. M. Mayer, et al., *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **57**(1), 19 – 34 (2004).
15. O. Felt, P. Furrer, J. M. Mayer, et al., *Int. J. Pharm.*, **180**(2), 185 – 193 (1999).
16. A. I. Vallelado, M. I. Lopez, M. Calonge, et al., *Curr. Eye Res.*, **24**(1), 39 – 45 (2002).
17. L. Illum, in: *Bioadhesive Drug Delivery Systems — Fundamentals, Novel Approaches and Development' 98*, E. Mathiowitz, D. E. Chickering, C. M. Lehr (eds.), Marcel Dekker, NY (1999), pp. 519 – 539.
18. A. Bernkop-Schnürch, *Adv. Drug Del. Rev.*, **57**(11), 1569 – 1582 (2005).
19. S. Cafaggi, R. Leardi, B. Parodi, et al., *J. Contr. Rel.*, **102**(1), 159 – 169 (2005).
20. D. A. Pecosky and J. R. Robinson, in: *Polymers for Controlled Drug Delivery*, P. J. Tarcha (ed.), Boston, CRC Press; Boca Raton Ann Arbor (1991), pp. 99 – 125.
21. J. D. Smart, *Adv. Drug Del. Rev.*, **57**(11), 1556 – 1568 (2005).
22. N. A. Peppas, *TUFTAD Haberler (Special Issue)*, 4 – 8 (2005).

Поступила 29.03.07

MUCOADHESIVE DRUG DELIVERY SYSTEMS: QUANTITATIVE ASSESSMENT OF INTERACTION BETWEEN SYNTHETIC AND NATURAL POLYMER FILMS AND MUCOSA

E. A. Kharenko¹, N. I. Larionova², and N. B. Demina¹

¹ Department of Pharmacy, Sechenov Moscow Medical Academy, 119881, Moscow, Russia;

² Department of Chemistry, Moscow State University, 119992, Moscow, Russia

A method for evaluating mucoadhesive properties of polymer films is proposed, which employs a model mucosa and wetting of tissues imitating physiological conditions. The results show evidence for good mucoadhesive properties of natural biocompatible polymers such as alginate and chitosan. The proposed method can be used to compare the mucoadhesive strength of various polymers widely used in pharmaceutical technology.