

A transzmukozális hatóanyagbevitel biofarmáciai és formulálási szempontjai

PÁPAY ZSÓFIA EDIT, FARKAS DÓRA, BUDAI LÍVIA, BALOGH EMESE, ANTAL ISTVÁN

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészeti Intézet, 1092 Budapest, Hőgyes Endre u. 7.
Levelezési cím: antal.istvan@pharma.semmelweis-univ.hu

Summary

Pápay Zs.E., Farkas D., Budai L., Balogh E., Antal I.: **Biopharmaceutical and formulations aspects of transmucosal drug delivery**

Mucus is a complex viscoelastic fluid that lubricates, protects and moisturizes the mucosal surfaces such as the human lungs, gastrointestinal tract, and eyes. It serves as a physical barrier against pathogens and foreign particles from the environment. Rheological characterization of mucus contributes to understand the mucus physiology and pathology and it is also important in the development of drug delivery systems designed for use at mucosal surfaces. The present review provides a short overview of the most important findings of mucosa layers and recent strategies in the design of efficient drug delivery systems.

Keywords: mucosa, mucin, physicochemical and rheological attributes, viscoelasticity,

Összefoglalás

A nyálka (mukóza) egy komplex viszkoelasztikus folyadék, ami lubrikálja, védi és hidratálja a tüdő, a gasztrointesztinális traktus és a szem nyálkahártyáit. Fizikai barrierként véd a patogének és a környezetből származó idegen részecskék ellen. A nyálka reológiai tulajdonságainak megismerése hozzájárul a fiziológias és patológias szerepének megértéséhez, valamint a transzmukozális gyógyszerformák fejlesztéséhez. Ezen cikk egy rövid áttekintést ad a mukozális rétegekkel kapcsolatos legfontosabb eredményekről és a hatékony transzmukozális hatóanyagbevitel tervezésének korszerű módszereiről.

Kulcsszavak: mukóza, mucin, fizikai-kémiai és reológiai jellemzők, viszkoelaszticitás

A mukozális barrier jelentősége és tulajdonságai

A nyálka (mukóza) szinte minden szervben megtalálható, mely a külvilággal érintkezik, például szem- és ornyálkahártya, szájüreg, reproduktív szervek és a tüdő. Ezen kívül az egész gasztrointesztinális traktust és a belső szerveket is borítja. Ez az epithelium sejteket borító, szelektív barrier funkciót betöltő biopolimer a szükséges gázokat és a tápanyagokat átengedi (szemipermeábilis), de a patogénekkel szemben védelmet nyújt [1]. Összetételét tekintve 90-95% víz, 2-5% mucin (komplex glikoproteinek), 1-2% lipid és 1% elektrolitok. 0,02%-ban tartalmaz DNS-t és védő szerepet betöltő fehérjét (pl.: immunglobulinokat) [2]. A nyálka pontos összetétele az adott szervtől, ezáltal funkciójától függ.

Az egyes szervekben található mukozális barrier fontosabb funkcióit és tulajdonságait az **I. táblázat** foglalja össze [3].

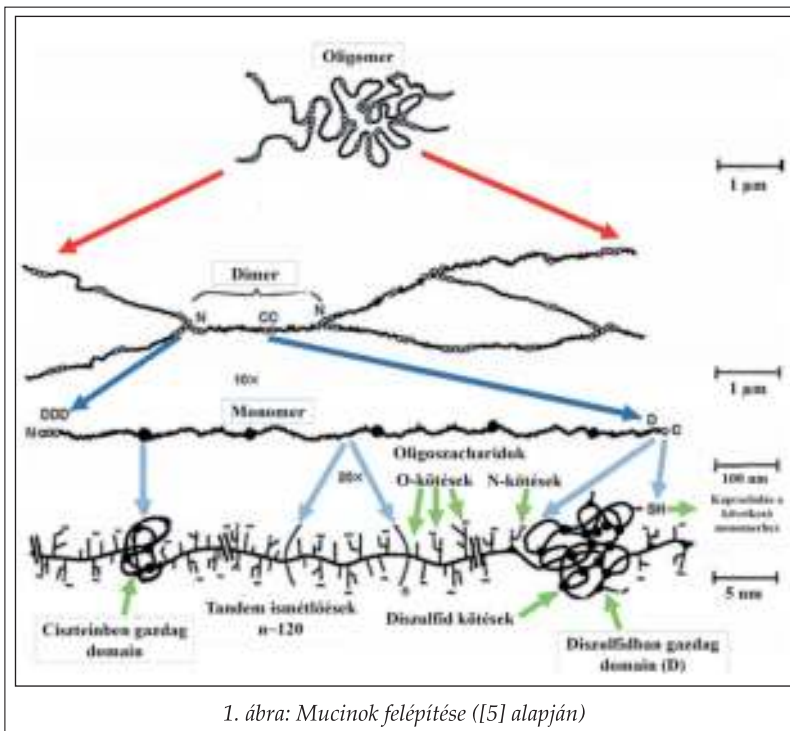
Feladatai közé tartozik a lubrikáció, a hidratálás és a védelem [3]. Továbbá legtöbb szervben tisztító szerepet is betölt, hiszen rendkívül adhezív. A nyálka eliminációjával (pl.: pislogás vagy köhögés)

a beletapadt részecskék és kórokozók távoznak a szervezetből. A mukóza folyamatosan termelődik, majd megemésztődik vagy távozik a szervezetből. Átlagosan 5 mm/perc sebességgel mozog és 20 percenként megújul az adott felületen. Mivel a clearance mechanizmus folyamatos, ezért a nyálkában kulcsfontosságú szerepet betöltő, nagy molekulatömegű mucinok termelődése állandó [4]. A mucinok szerkezetüket tekintve glikoproteinek, tehát az őket felépítő fehérje egyes aminosavaihoz (főleg szerin és treonin) kovalens kötéssel szénhidrát láncok kapcsolódnak. Ilyen szénhidrát komponensek lehetnek az N-acetil-galaktózamin, N-acetilglükózamin, fruktóz, galaktóz, szialsav vagy mannóz. Az oligoszacharid láncok 5-15 monomert tartalmaznak és a magas (kb. 80%) glikoziláltságnak köszönhetően összekapcsolódva „fogkefe-szerű” struktúrát alkotnak (**I. ábra**) (3). A fehérje mag, mely körülbelül a glikoprotein 20%-a, 200-500 kDa molekulatömegű. Főként szerin, treonin és prolin aminosavakat és ezek ismétlődő egységeit (60%), valamint ciszteint tartalmaz (>10%) [2].

Emberben 21 féle mucin gént (MUC) azonosítottak, melyek alapján az epithelium goblet sejtjei vagy

Mukóza szerepei a szervezetben

Szerv	Élettani funkciók	Átlagos rétegvastagság (µm)	pH	Pórusméret	Viszkozitás	Clearance idő (perc)
Szem	Hidratálás, könny-film kialakítása	3-30	7,6-7,8	550 ± 50 nm	0,97–2,33 mPa·s 2–9 mPa·s	5-8
Orr	Részecskék/kórokozók eltávolítása	5-15	5,0-7,8	150 ± 50 nm ²	1,8 ± 1,7 Pa·s	20
Tüdő (egészséges)	Mucociliáris clearance	10-30 trachea 2-5 bronchus	6,5–7,9	100 nm – néhány µm	10 Pas / 0,04-0,49 Pa·s	10-20
CF	Kóros túltermelődés	-	6,5–6,9	140 ± 50 nm	322 ± 199 Pa·s / 0,04–0,38 Pa·s	-
COPD	Kóros túltermelődés	-	7,59	-	0,16–1,8 Pa·s	-
GI traktus Gyomor	Lubrikálás, hámsejtek védelme	170	1-2	500 nm	2,9–3,1 mPa·s	50-360
GI traktus Vékonybél	Lubrikálás	10-40	5,5–7,5	-	1,1–25,8 mPa·s	
GI traktus Vastagbél	Lubrikálás, immunválasz kivédése	100-125	7-9,5	<200 nm	-	



1. ábra: Mucinok felépítése ([5] alapján)

szubmukozális mirigyek termelhetnek szekréciós vagy membránhoz kapcsolódó mucinokat. Az utóbbiak rövid citoplazmatikus, nagy lipofil transzmembrán és nagy extracelluláris résszel rendelkeznek. A stimulálás hatására termelődő, vezikulákban raktározódó szekréciós mucinok vízdékony monomerek, melyek lehetnek gélképzők vagy nem-gélképzők. A gélképző mucinok a legnagyobb ismert fehérjérszettel rendelkező glikoproteinek. Molekulatömegük 10-40 MDa, átmérőjük 100-500 nm hosszú és felületi töltésük a szialsav és a magas szulfát tartalomnak

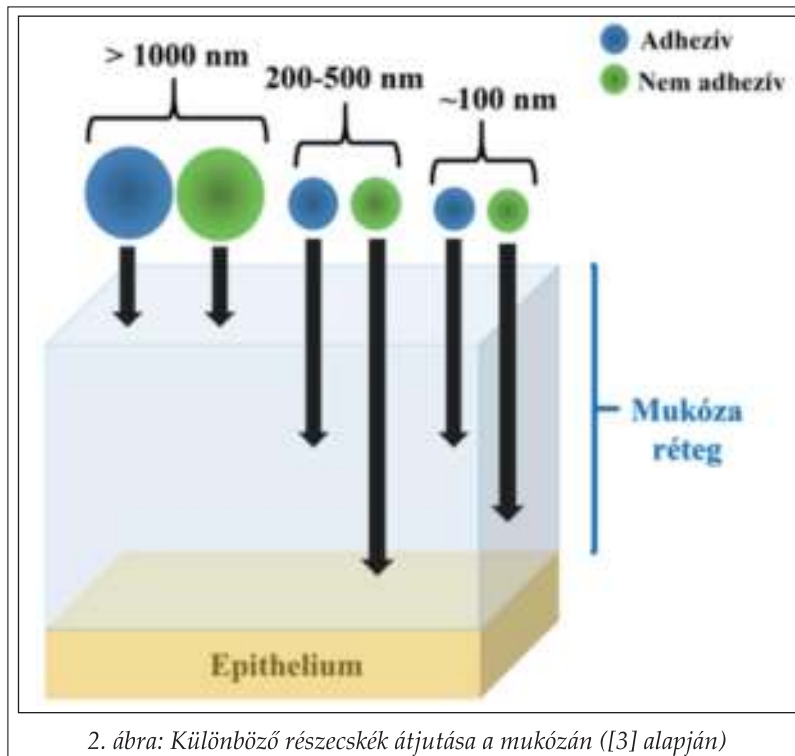
köszönhetően főként negatív [5]. A glikoprotein fehérjérsze ciszteinben gazdag domainokat tartalmaz, melyek diszulfid kötések révén dimerizálódásra és multimerizálódásra hajlamosak, összekapcsolódva gélszerű mucinréteget alkotnak az adott felszínen [6]. A gélszerű struktúra kialakításához hidrofób kötések is hozzájárulnak [7]. A nyálka vastagsága egyes szerveken eltérő, megfelelő termelődés hiányában betegségek alakulhatnak ki (pl.: száraz szem szindróma) [2].

A mukóza fizikai kémiai tulajdonságai

A barrier funkció ellátásában meghatározó szerepet tölt be a nyálka pH-értéke, ún. pórusmérete, viszkozitása és az ionerősség is. Továbbá rendkívüli adhezivitással rendelkezik, melyet hidrofób-, elektrosztatikus- és hidrogénhid kötések, valamint a sztérikus gátlás kialakításával ér el.

Pórusméret

A nyálkában a mucinok reverzibilisen összekapcsolódnak főleg laza másodrendű kötésekkel, diszulfid hidakkal, ezáltal fonalas szerkezetű mucin-rostszálakat létrehozva. Ebből következően, a mukóza barrier egy nanoszóópikus heterogén kö-



2. ábra: Különböző részecskék átjutása a mukózán ([3] alapján)

zeg, amelyen az átjutást a mucinok közötti rész vagy a „pórusméret” – mely átlagosan 20-1800 nm – jelentősen meghatározza. Például a kisebb méretű vírusok diffúzió segítségével könnyen átjutnak a védőhálón [5].

A részecskék méretén kívül a *felületi tulajdonságai* is jelentős szerepet játszanak (2. ábra). A nyálka rendkívüli adhezivitásához hozzájárul a negatív zeta potenciálú felületi töltése, valamint az elektrosztatikus és hidrofób kötőerők kialakítása. Ebből kifolyólag a nyálka alatt elhelyezkedő epithel réteghez azok a részecskék tudnak nagyobb eséllyel eljutni, melyek *semleges felületi töltéssel* és *optimális mérettel* rendelkeznek [8].

Kémhatás

A környezeti pH érték képes megváltoztatni a mucin konformációját, ezáltal a létrejövő kölcsönhatásukat is. Például a pH csökkenésével a hidrofób csoportok kerülnek előtérbe, ezáltal megváltoztatva a glikozilált régió felületi töltését, így a másodlagos kötések is. Csökken a mucin rostok közötti taszítás, nő a mukóza viszkozitása. Ez fiziológiás körülmények között előnyös a gyomorban, mert védi a nyálkahártyát a gyomorsavtól. Ezzel szemben a pH érték növekedésével csökken a viszkozitás, mely a légutakban elősegíti a kórokozók átjutását [7, 8].

Ionerősség

A mukóza megfelelő víztartalmát egy ion-nukleotid visszacsatolási folyamat biztosítja, Ozmolaritása optimális esetben a plazmáéval megegyezik (izotóniás). Az ionösszetételben vagy koncentrációban történő kis változás is képes jelentősen változtatni a viszkozitást és befolyásolni a nyálka viselkedését. Makroszkopikus szinten az ionkoncentráció növekedésével egyenes arányban csökken a mukóza viszkozitása. A magas környezeti ionkoncentráció is gyengíti a mucinok közötti interakciót, ezáltal elősegíti a részecskék átjutását [8].

Kimutatták, hogy a nikotin, a baktériumok és egyes gyógyszermolekulák is képesek jelentős mértékben megváltoztatni a mucin viszkozitását [4]. Betegség esetén a megválto-

zott reológiai tulajdonságok további funkcióvesztést és védelem csökkenést eredményezhetnek, melyek további felülfertőzésekhez is vezethetnek. Például a tüdőben nyák túlermelődés alakul ki a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), asztma vagy cisztás fibrózis (CF) betegségek esetén. Különböző daganatos elváltozások is képesek megváltoztatni nyák összetételét és a mucin termelődését [8].

A mukóza reológiai tulajdonságai

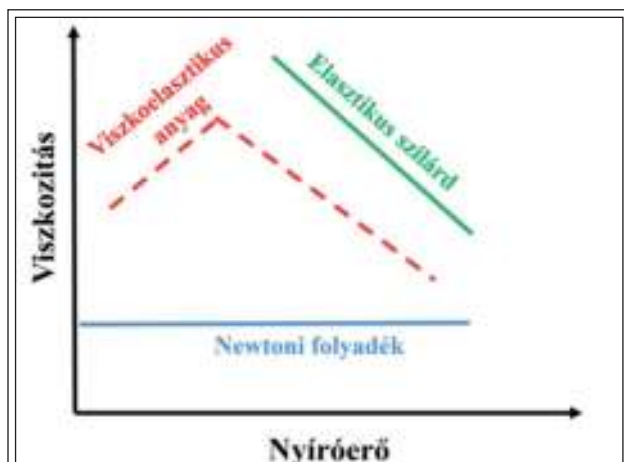
Reológiai háttér

A *reológia* a görög „rheos”, folyik szóból származik. Önálló tudományterület, mely a testek deformációját és folyási tulajdonságait, valamint a változásokat előidéző erők közötti törvényszerűségeket és ezeknek a külső tényezőktől való függését tanulmányozza. Ezen belül részletesebben a *viszkozimetria* foglalkozik a testek alakváltozásaival, amikor a tér egy pontjából erő (pl.: nyíróerő) hat a testre. Ilyen erő okozta ellenállás (belső surlódás) a test *viszkozitása*, mely egy hőmérséklettől és nyomástól függő anyagi állandó. A viszkozitás mérések egyik célja, hogy összefüggést találjanak az erő behatására történő deformáció vagy folyási tulajdonságok között *biológiai anyagokban* is. Néhány csak egyszerű folyadékként vagy szilárd testként viselkedik, azonban a legtöbb biológiai anyag

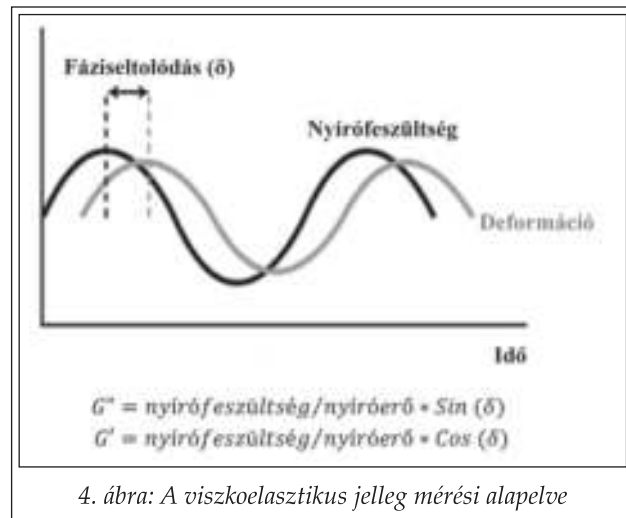
komplex viszkozitással rendelkeznek, így biztosítva egyes funkciók ellátását és a szervek működését.

A reológiai testeket viselkedésüktől függően feloszthatjuk *newtoni* vagy *nem-newtoni* anyagokra, az utóbbi esetében több alcsoportot is megkülönböztetünk. A *tixotropiát* mutató rendszereknél a viszkozitás nem csak a deformáló erő mértékétől, hanem a hatás idejétől is függ (az idő előrehaladtával csökken). Ezzel szemben, ha a viszkozitás a deformáció idejének előrehaladtával nő, akkor *reopex* jelenségről beszélünk. A viszkozitás ezen kívül jelentősen függ a hőmérséklettől és a terhelés mértékétől, melyeknek kiemelt szerepük van a *viszkoelasztikus* anyagok esetében is. Ha a reológiai test viszkoelasztikus tulajdonságú, akkor szilárd és folyékony anyagokra egyaránt jellemző módon fog viselkedni. A *viszkoelasztikus* biológiai anyagokra jellemző, hogy időtől és korábbi behatásoktól is függ a reológiai viselkedésük [8]. A 3. *ábra* szemlélteti a biológiai anyagokra jellemző viszkozitásokat. A folyadékok viszkozitása növekvő erőbehatásra konstans, míg az elasztikus szilárd anyagoké csökken. Ezzel szemben a viszkoelasztikus anyagok komplex viszkozitása azt jelenti, hogy a viszkozitás kis erőbehatásra növekszik (dilatáns), majd további nyíróerőt alkalmazva jelentősen lecsökken (plasztikus) [5].

A heterogén biológiai folyadékok hiteles modellezése és mérése nem egyszerű feladat, ugyanis számos változó tényező áll fenn az élő szervezetben. A viszkoelasztikus jelleg mérési alapelveit a 4. *ábra* szemlélteti. Oszcillációs (periodikusan változó) terheléssel tudjuk legjobban vizsgálni, ekkor az alkalmazott nyírófeszültség értékének változása egy szinuszgörbét ír le. A nyírófeszültség hatására a mintában nyírási deformáció keletkezik. Abban az esetben, ha a vizsgált minta viszko-



3. *ábra*: Biológiai anyagokra jellemző viszkozitások



4. *ábra*: A viszkoelasztikus jelleg mérési alapelve

elasztikus tulajdonságú, a deformáció – fáziskülönbséggel – követni fogja a nyírófeszültséget. A fáziskülönbséget a fáziseltolódási (veszteségi) szög jellemzi (δ) [9]. A viszkoelasztikus jelleg a komplex modulus (G^*) jellemzi, mely az elasztikus (tárolási) modulus (G') és a viszkózus (veszteségi) modulus (G'') összege, mértékegységük Pascal. A modulusok számítása figyelembe veszi a nyírófeszültséget, deformációt és a fáziseltolódási szöget (4. *ábra*). Ha a viszkózus és elasztikus modulusok értéke megegyezik, akkor $\delta=45^\circ$. Viszkoelasztikus szilárd anyagokra jellemző $\delta < 45^\circ$ és viszkoelasztikus folyadékok esetén pedig $\delta > 45^\circ$ [5].

A mukóza viszkozitása

Makroreológiai szempontból a nagy víztartalom ellenére a nyálka nem-newtoni tulajdonságú biopolimer. Főként a mucin tartalomnak köszönhetően viszkoelasztikus jellegű, melyhez a lipid és protein tartalom is hozzájárul. Habár minden nyálka viszkoelasztikus jellegű, a viszkózus és elasztikus tulajdonságok az adott szervben kissé eltérőek lehetnek, melyet főként a glikoziláció befolyásol [8]. Reológiai szempontból az elasztikus modulus (G') a gél deformálódását követően az eredeti szerkezet visszanyerését mutatja, míg a viszkózus modulus (G'') jelöli a gél nyíróerő hatására kialakuló folyási tulajdonságának mértékét. Tehát alacsony nyíróerő hatására elasztikus szilárd ($G' < G''$), magasabb erőbehatásra viszkózus folyadékként viselkedik és reverzibilis alakváltozást mutat ($G' < G''$) [5].

Viszkozitása a víznél 100-10000szer nagyobb, a nyál és a könny kevésbé viszkózus. Nagyobb nyíróerő hatására (fiziológias maximum esetén) pedig a víz viszkozitásához hasonló értéket mutat [8].

Habár a mukóza viszkoelasztikus jellegű, rézecskek vagy patogének átjutását a barrieren az adott mikrokozonyezetük (*mikroreológiai szinten*) fogja befolyásolni, ugyanis az összekapcsolódott mucin rostok közötti tér viszkozitása alacsony, vízhez hasonló [5].

A mukóza szerepe egyes szervekben

Szem

A szem szaru- és kötőhártyáját borító könnyfilm egy lipo-hidrofil réteg, melynek legfőbb szerepe a védelem [4]. Komplex összetételű, több rétegből áll és termelődésében több mirigy is szerepet játszik. Egészséges emberben viszkozitása sokkal kisebb (körülbelül 0,006 Pa·s), mint más mucus szekrétiómé [5]. Minden réteg más specifikus molekulákat és proteinek tartalmaz. A legkülső réteget lipidek alkotják, így gátolva a könny elpárolgását. A középső réteg főként vizet, proteinek és elektrolitokat tartalmaz. A szaru- és kötőhártya sejteji termelik a különböző mucinokat (szekréciós és membránhoz felszínhez kapcsolódó – gélképző), melyek a legbelső mucus réteget építik fel. A mucinok játszószák a legnagyobb szerepet a szem védelmében, ugyanis hidratáló, lubrikáló és anti-adhezív tulajdonságokkal rendelkeznek. Feltehetően a szekréciós mucinok gátolják a patogének megtapadását a szem felületén, míg a gélképző mucinoknak a patogének megkötésében és eliminálásában van szerepe [6]. Viszkoelasztikus jellegének köszönhetően pislogás folyamán (nagy erő behatásra) csökken a viszkozitás, lubrikáló hatás lép fel. A könnyfilm reológiai viselkedését és a szaruhártyán történő szétterülés sebességét befolyásolja a vizes fázis rétegvastagsága, ezért ennek non-invazív vizsgálata a szemszárazságot is felderítheti [10]. Továbbá nem csak a könnyfilm rendelkezik viszkoelasztikus jelleggel, hanem az ínhártya [11] illetve a kollagén és hialuronsav építőegységeknek köszönhetően az üvegtést is [12].

Szájüreg és gasztrointesztinális traktus

A szájüregben termelődő nyál is tartalmaz kis molekulatömegű mucint (körülbelül 180 kDa), mely a szekréciós mucinok csoportjába tartozik. A nyál sem newtoni folyadék, nyíróerőtől függően viszkoelasztikus tulajdonságokkal rendelkezik [13]. Viszkozitását befolyásolják a különböző stimulusok és a nyálmirigyek mucinban kissé eltérő koncentrációjú szekrétiói [14].

A gyomorban, vékony- és vastagbélben található szekrétióm reológiai tulajdonságai hasonlóak. A gyomorban a nyálka viszkoelasztikus jellege pH-függést mutat, mely a nyálkahártya védelmét szolgálja. Alacsony pH értéken az elasztikus jelleg dominánsabb, a viszkózus folyás minimálisra tehető ($G' > G''$), ezzel szemben pH=4 érték felett ez fordítva mutatható ki ($G' < G''$), alátámasztva az elektrolitok és egyéb komponensek befolyásoló szerepét a viszkozításra [4].

A legösszetettebb mucusréteg a beleket borítja, rétegvastagsága a colon felé haladva nő. Több funkcióval is rendelkezik, például lubrikánsként segíti a gyomor és béltartalom átjutását, a tápanyagok felszívódását és a salakanyagok ürülését. A nyálkaréteg a vékonybélben egy, míg a vastagbélben két részre osztható. Az epithel sejtek felszínével közvetlenül érintkező 50-100 μ m vastagságú réteg viszkoelasztikusabb jellegű, mint a lumináris részhez közelebb eső nyák. Kimutatták, hogy a két réteghez eltérő affinitást mutatnak a baktériumok. A vékonybélben lévő réteg és a vastagbél külső rétege átjárható a számukra, míg a belső réteg védi az entrocitákat és megakadályozza, hogy a bélbaktériumok immunválaszt válthassanak ki [4, 6].

Reproduktív szervek

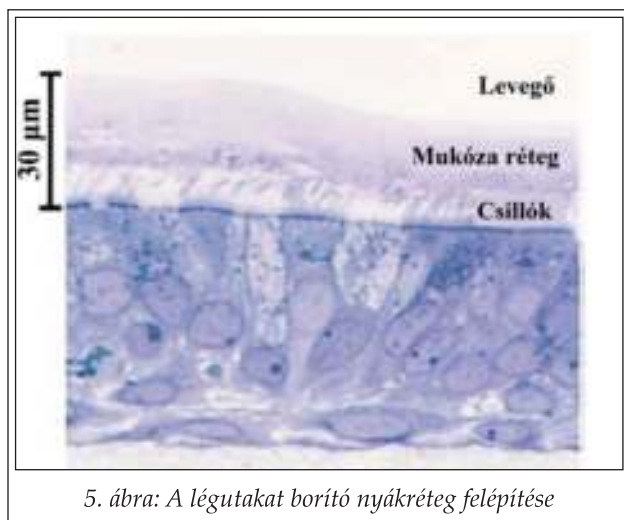
A méhnyaknyák változó viszkozitásának nagy jelentősége van a megtermékenyítésben. A női hormonális ciklus fogamzóképes fázisában termelődő viszkoelasztikus jellegű méhnyaknyák elősegíti a spermiumok megfelelő helyre történő eljutását, és így megtermékenyülést [3]. Felfedezték, hogy newtoni folyadékban a spermiumok individuálisan és random módon úsznak, de viszkoelasztikus közegbe kerülve csoportokba rendeződve célorientáltan kezdenek el együtt mozogni. Tehát a spermiumok kollektív mozgása a közeg viszkozitásától függ, az elasztikus jelleg segíti elő a rendeződést [15].

Orrüreg és légutak

Az orrnyálkahártyát borító váladék szintén viszkoelasztikus. Viszkozitása nagyobb, mint a tracheobronchiális váladéké. Rendkívül adhezív jellegének köszönhetően főbb szerepe a levegő megtisztítása az orrüregben található szőrszálak és csillósőrös hengerhámsejtek segítségével. A teljes nyákréteg körülbelül 20 percenként megújul [16]. A belélegzett levegőben szálló porrészecskék meg-

tapadnak a nyákban, majd a csillók mozgásának hatására az orrgaratba sodródhatnak, ahonnan főként a nyállal együtt a gyomorba kerülnek, vagy köpet formájában ürülnek [5].

A légutakat borító nyákréteg alatt is hámsejtek találhatóak, melyekből 5-10 μm hosszán kinyúló csillók láthatóak az **5. ábrán** [8]. Viszkozitása a légzőrendszer különböző részein eltérő, átlagosan 1215 Pa-s, az elasztikus modulus értéke 1 Pa. A tracheobronchiális váladék viszkoelasztikus jellegének nagy szerepe van a *mucociliáris clearanceben* (MCC). A nyák viszkozitása köhögést (nyíróerő) követően gyorsan, néhány mp alatt, és reverzibilisen visszalakul, mely elengedhetetlen a mucociliáris transzportozhoz és megakadályozza, hogy a mucus a gravitáció hatására az alveolusokig eljusson. A MCC jelentős védelmet nyújt a patogénektől szemben. A csillók szisztematikusan, gyorsan és egy irányba mozognak, ezáltal folyamatosan eliminálják a nyákréteget, ezért az egész tüdő clearance mechanizmusa 24 óra alatt lezajlik [5]. Strukturáját tekintve a tracheobronchialis nyák heterogén, egy kisebb viszkozitású alsó (*periciliáris*, PCL) és egy viszkózusabb, felső (*luminális*) rétegből áll. A PCL rész, mely körülbelül 7 μm vastagságú, elengedhetetlen a csillók megfelelő működéséhez. A luminális nyák rétegvastagsága a disztálisról a proximális légutak felé haladva nő [4, 8]. Ennek a két rétegnek a mucociliáris clearance mechanizmusban van szerepe, ugyanis a periciliáris folyadék rész elősegíti a csillószőrök mozgását, de a viszkózus nyák nem engedi át a baktériumokat és vírusokat, mintegy védőhálóként funkcionál [6]. A PCL régióban továbbá a csillószőrök között nagy mukopoliszacharidok és membránhoz kapcsolódó mucinok találhatóak, így mintegy 20-40 nm pórusnagyságú



5. ábra: A légutakat borító nyákréteg felépítése

védőhálót képeznek a bronchiális epithelium felszínén. Továbbá egy intermolekuláris taszítás is fellép, mely stabilizálja a PCL-t az ozmotikusan aktív viszkózusabb mucus réteggel szemben [17]. Irritáció (pl.: dohányzás) esetén hígabb nyák termelődik, így elősegítve a gyorsabb eliminációt, azonban krónikus irritáció esetén ez segíti a baktériumok megtelepedését. A cisztás fibrózisban (CF) szenvedő betegek esetén a túl viszkózus nyák gátolja a csillószőrök mozgását, így szintén sérül a védelem és fertőzések léphetnek fel [5].

Stratégiaiák a mukozális barrieren történő átjutásra

A funkcionalitásából és a komplex struktúrából adódóan a mukozális barrier megakadályozhatja a részecskék és molekulák eljutását az epitheliumhoz, ezáltal csökkenti a terápiás hatékonyságot. A molekuláris kölcsönhatások következtében rendkívül adhezív tulajdonsággal rendelkezik. A mucin proteoglikánok szénhidrát komponensei semleges és felületi töltéssel rendelkező részecskéket is képesek megkötni másodlagos kötőerőkkel, elektrosztatikus kölcsönhatásokkal. Továbbá a fehérje nem glikozilált része hidrofób kötések kialakítására is képes. Ennek következtében a mukoadhezivitásnak és a mucus barrieren történő átjutásnak jelentős szerepe van a gyógyszer-molekulák lokális transzportjában, melynek az egyik sebességmeghatározó lépése a mukozális barrieren történő átjutás. A nyálkaréteg pórusmérete, vastagsága, összetétele és viszkozitása az egyes szervekben, valamint a patológias elváltozások esetén is eltérő.

Napjainkban számos kutatás folyik olyan *transz-mukozális* gyógyszerhordozó rendszer létrehozásának érdekében, mely képes hatékonyan átjutni a mukozális barrieren és bejutni az epithelium sejtekbe. Az optimális tulajdonságokkal rendelkező részecske (pl.: méret, felületi töltés) képes átjutni ezen a viszkoelasztikus és adhezív barrieren, elősegítve az adott gyógyszer-molekula stabilitását, felszívódását és a terápiás hatás kialakulását.

A nanoméretű gyógyszerhordozó rendszerek (nDDS) kiemelkedő jelentőségűek a hatóanyagok bio-disztribúciójában, farmakokinetikájának javításában és a hatás helyére történő eljuttatásában, ezáltal növelve a készítmény hatékonyságát és csökkentve a mellékhatásokat. A szervezetbe juttatásukra számos lehetőség nyílik, ezek közül is jelentősek a non-invazív és lokális adagolási módok, pl.: az orális vagy pulmonális adagolás. Előnyeik a szisztémás adagolással szemben, hogy

csökken a mellékhatások veszélye, továbbá nyújtott hatóanyagleadás és a célszövetben megnövekedett hatóanyag koncentráció érhető el [18]. A megfelelő terápiás hatás kialakításához azonban át kell jutniuk a mukozális barrieren, elkerülve a gyors eliminációt és elérni az epitheliumot. Általánosságban elmondható, hogy a

- nagy méretű (hidrofób vagy hidrofil) molekulák
- pozitív felületi töltésű molekulák
- lipofil molekulák
- hidrofób molekulák

átjutása a mukozán jelentősen akadályozott a sztérikus gátlás és másodlagos kötőerők következtében [3].

A különböző biofarmáciai megközelítéseken alapuló gyógyszer technológiai megoldásokat a **II.** és **III. táblázat** tekinti át. A két fő irányvonal a mukóza *barrier* módosításán vagy sértetlenségének megőrzésén alapszik. A megfelelő terápiás hatás eléréséhez, tehát a módosított hatóanyagleadáshoz, sejt szintű penetrációhoz, valamint a hatóanyag védelméhez a *nanorészecskék* extra- és

intracelluláris szinten is alkalmas jelöltek [16, 18].

Az intakt nyálkaréteg adhezív tulajdonságát használják ki az úgynevezett *mukoadhezív rendszerek* (**II. táblázat**). A nano- és mikrorészecskék nem tudnak közvetlen kapcsolatba lépni a nyálkahártyával borított epithelium sejtekkel. Mukoadhezív rendszerek segítségével növelni lehet a részecskék retenciós idejét, így több idő jut a hatóanyag kioldódására az adott felszínen, ezáltal nő a diffúzió, a lokális hatás kialakulásának esélye és a terápiás hatékonyság. Mukoadhezivitást könnyen el lehet érni elektrosztatikus kötőerők révén, hiszen a mucin glikoproteinek főként negatív töltéssel rendelkeznek. Ezen kívül a mucin fehérjék cisztein tartalmának, így aktív szulfhidril csoportjainak köszönhetően diszulfid kötések is képesek könnyen kialakítani a tiolált felületű részecskékkel. Továbbá a *pozitív felületi töltéssel* rendelkező nanorészecskék tovább növelik a celluláris felvétel, és így a magasabb biohasznosíthatóság esélyét, hiszen az epithelium sejt felszíne is negatív tulajdonságú [18]. Fontos azonban megjegyezni, hogy

II. táblázat

Mukadhezív gyógyszerhordozó rendszerek

Gyógyszer-hordozó rendszer	Jellemzői	Előnyei	Hátrányai	Alkalmazható segédanyagok
Mukoadhezív részecskék	Pozitív felületi töltés	Erős muko- és citoadhezivitás, gyors endocitózis Megnövekedett retenciós idő és lokális hatóanyag koncentráció	Rossz mukozális permeabilitás, gyors clearance	Kitozán és származékai
	Negatív felületi töltés	Erős mukoadhezivitás Megnövekedett retenciós idő és lokális hatóanyag koncentráció	Rossz mukozális permeabilitás, gyors clearance	Carbopol®
	Tiolált felület	Megnövekedett retenciós idő és lokális hatóanyag koncentráció	Rossz mukozális permeabilitás, gyors clearance	Kitozán-thioglikolsav kopolimer Thiolált α -ciklodextrin
Muko-inert/ Mukozán áthatoló részecskék (MPP)	Hidrofil és semleges felület	Jó permeabilitás Gyors mukozális penetráció és egyenletes eloszlás	Alacsony citoadhezivitás	Alacsony molekulatömegű PEG és kopolimerei, Pluronic®
	Ikerionos polimer (ismétlődő kationos és anionos csoportok)	Jó permeabilitás, nagy kémiai stabilitás csökkenti az elektrosztatikus interakciókat, „csúszós” felszín	Alkalmazásuk gyógyszer technológiában még nem elterjedt	Poliakrilsav/poliállilamin polielektrolit komplex, Kitozán-kondroitin szulfát komplex
	Önemulgeáló rendszerek (SNEDDS)	Kis méret (<50 nm) és hidrofób felület következtében inertek és könnyen átjutnak a pórusokon	Még nem ismert	Cremophor®, Triacetin, Labrafil®
Nano-mikrorészecskék	Nanofonalak a felületen	Erős citoadhezivitás Megnövekedett retenciós idő és lokális hatóanyag koncentráció	Gyors clearance	Szilikon nanoszálak PLGA

III. táblázat

Mukadhezivítás növelésének mechanizmusai

Mukóza barrier módosítása	Jellemzői	Előnyei	Hátrányai	Alkalmazható segédanyagok
Hidratáltság növelése	Nagyobb víztartalom következtében nagyobb pórusméret és csökkent viszkozitás	Csökkent sztérikus barrier funkció, részecskék könnyebben átjutnak	Elválhat az epitheliumtól Csökkent védelem a patogének ellen	Ozmotikusan aktív anyagok (pl.: mannit)
Mukolítikus szerek alkalmazása	Depolimerizálja a mucinrostokat a S-S kötések felbontásával vagy szulfhidril-diszulfid interakciók alakulnak	Csökkent viszkozitás és megnövelt részecske mobilitás	Csökkent védelem a patogének ellen	N-acetilcisztein L- cisztein, Glutation Mucinex®
Proteolítikus enzimek alkalmazása	Keresztkötésben lévő glikoproteinek ezimatis bontása	Csökkent viszkozitás és megnövelt penetráció	Enzimek következtében csökkent stabilitás	Tripszin, Papanin, Bromelain
Mukóza előkezelése (interakciók gátlása)	Amfifil polimer vagy Töltéssel rendelkező oligomer blokkolja a mucin kötési helyeit	Megnövelt részecske mobilitás és uptake	Csak hidrofób vagy töltéssel rendelkező részecskék esetében működik Csökkent védelem	Triblock kopolimerek, Oligo-guluronát

a részecskék tranzit idejét az adott mukóza réteg fiziológiás clearance ideje fogja meghatározni, továbbá adhezivitásukból adódóan nem fognak átjutni az epitheliumhoz. Ennek következtében a mukoadhezív részecskék nem alkalmasak intracelluláris hatóanyagbevitel vagy génterápia esetén. Alkalmazásuknak a hosszú clearance idő következtében inkább a gasztrointesztinális rendszerben van nagyobb jelentősége [16].

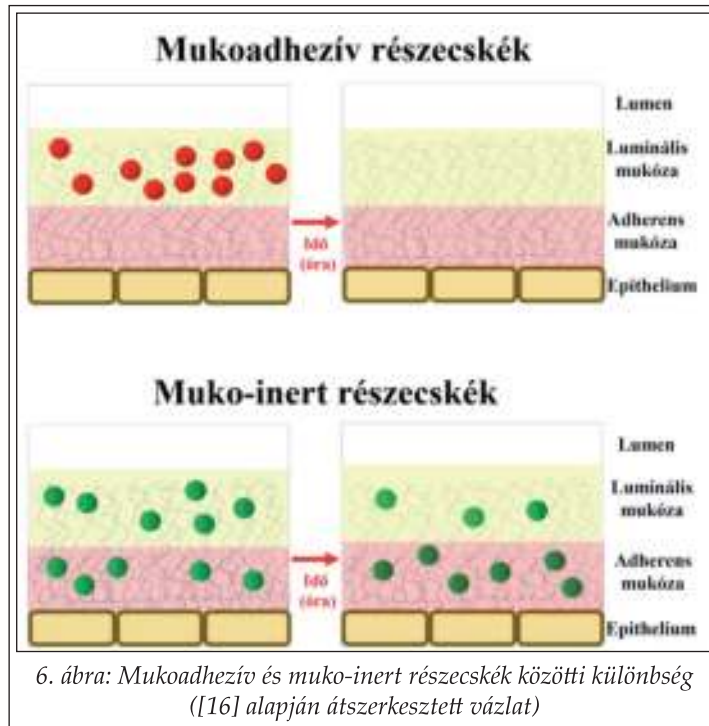
A mukózán áthatoló részecskék (MPP) mukoinertek, vagyis hidrofílek és nem rendelkeznek felületi töltéssel, vagy nagyon sűrűn helyezkednek el a pozitív és negatív csoportok (ikerionos polimerek). A mukoadhezív és mukoinert részecskék viselkedése közötti különbséget a 6. ábra mutatja. Egyik lehetőség a nanorészecske felszínének módosítása alacsony molekulatömegű polietilén-glikollal (PEG). Ez képes minimalizálni az interakció kialakulását a részecske és a mucin anionos, valamint hidrofób csoportjai között, így könnyen átjut a részecske a mucin rostok között és eléri az epithelium sejteket [19, 20, 21]. Ígéretesnek bizonyulnak még egyéb vízdoldékony polimerek (pl.: polivinil-alkohol) és biodegradábilis nanohordozó rendszerek, melyek gyors penetrációval és szabályozott hatóanyagleadással növelhetik a biohasznosíthatóságot [22, 23].

A nano-mikrorészecskék felszíne nano méretű fonalakkal borított. Méretüknél fogva magasabb hatóanyagtartalommal rendelkezhetnek, továbbá segítségükkel elkerülhető a toxikus akkumuláció a sejtekben. Lassabban

haladnak át a mukózán, mint a kis méretű részecskék, mégis jelentős citoadhezíót figyeltek meg [18].

A mukóza fiziológiás tulajdonságainak módosítására több lehetőség adódik (III. táblázat). Ezek ugyan elősegítik a részecskék átjuttatását, de a csökkent barrier funkció miatt a kórokozók bejutásának veszélye is minden esetben fenn áll.

A nyálkaréteg hidratáltságát növelni ozmotikusan aktív anyagokkal vagy hipotóniás oldattal lehet, mely nem toxikus hatású és kedvezően csökkenti a sztérikus gátlást, valamint a viszkozitást.



6. ábra: Mukoadhezív és mukoinert részecskék közötti különbség ([16] alapján átszerkesztett vázlat)