

Sistemas mucoadesivos de administração de fármacos na cavidade oral: Mecanismo de mucoadesão e polímeros mucoadesivos.

Mucoadhesive drug delivery systems in the oral cavity: Mucoadhesive mechanism and mucoadhesive polymers.

Ana Figueiras¹, Rui Carvalho² e Francisco Veiga¹

¹Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Coimbra, Portugal.

²Departamento de Bioquímica, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, Portugal.

Resumo

Este artigo de revisão pretende descrever o mecanismo de mucoadesão, referenciando os estádios de adesão e os factores que afectam o mecanismo. Considerando que este é um mecanismo complexo e bastante dinâmico, são ainda referidas teorias propostas por grupos de investigadores na expectativa de explicar tal mecanismo. Nos últimos anos, aspectos farmacêuticos relacionados com a mucoadesão têm sido muito salientados na literatura, uma vez que podem constituir uma possível solução para problemas de biodisponibilidade que resultam de uma curta permanência da forma farmacêutica no local de absorção.

Por último, foi elaborada uma revisão sobre os polímeros bioadesivos e as suas características físico-químicas e as respectivas vantagens resultantes da sua aplicação sob o ponto de vista farmacêutico, bem como o desenvolvimento de polímeros bioadesivos de segunda geração, nomeadamente polímeros contendo grupos tiolato, lectinas e proteínas fimbriais.

Palavras chave: Mucoadesão, Teorias, Polímeros bioadesivos, Polímeros bioadesivos de segunda geração, Biodisponibilidade.

Abstract

This is a review article that intends to describe the mucoadhesion mechanism, referencing stages of adhesion and the factors that affect the bioadhesive powder. There are yet referenced theories proposed by research workers that attempt to explain the mucoadhesion mechanism because it's a very dynamic and complex mechanism. Pharmaceutical aspects of mucoadhesion have been the subject of great interest during recent years because mucoadhesion could be a solution for bioavailability problems that result from a too short length of stay of the pharmaceutical dosage form at the absorption site.

Another subject of this work is to intend to elaborate a detailed description over bioadhesive polymers, their physicochemical characteristics and the resulting advantages of their application in the pharmaceutical point of view. At last, it's referring the development of second-generation bioadhesive polymers, namely polymers with thiol groups, lectins and fimbrial proteins.

Key words: Mucoadhesion, Theories, Bioadhesive polymers, Bioadhesive polymers of second generation, Bioavailability.

Introdução

Nos sistemas biológicos, quatro tipos de bioadesão podem ser distinguidos: i) adesão de uma célula normal a outra célula normal; ii) adesão de uma célula a uma substância estranha; iii) adesão de uma célula normal a uma célula patológica; iv) adesão de um material adesivo a um substrato biológico.

Em 1988 o termo bioadesão foi utilizado pela primeira vez para definir a ligação de macromoléculas naturais ou sintéticas a um substrato biológico^[1]. Quando o substrato em causa é a membrana mucosa revestida por muco, as interações bioadesivas ocorrem primariamente com a membrana mucosa, sendo este fenómeno referido como “mucoadesão”. Mais tarde, em 1990, a mucoadesão foi descrita como uma interacção que ocorria entre a superfície da mucina e um polímero sintético ou natural^[2].

Sempre que o objectivo é a administração de fármacos, o termo mucoadesão implica a ligação do sistema transportador do fármaco a um substrato biológico específico, neste caso o revestimento mucoso existente à superfície de um tecido. Considerando o muco que reveste a cavidade oral, do ponto de vista tecnológico, como um substrato biológico, podemos inferir que a presença de um filme de mucina (saliva) a revestir a superfície da mucosa oral permitirá que o sistema administrado permaneça em contacto com a mesma durante um período de tempo mais prolongado e que este contacto poderá ainda ser auxiliado pela presença de compostos mucoadesivos^[3]. Este é um método prático para imobilizar o fármaco à superfície da mucosa oral e um parâmetro importante na administração prolongada de fármacos^[4].

A mucoadesão pode resolver muitos problemas relacionados com a administração de fármacos permitindo, nomeadamente: i) localizar o fármaco numa região específica e, conseqüentemente, melhorar a biodisponibilidade de fármacos; ii) o estabelecimento de uma forte interacção entre o polímero e o muco que reveste o tecido, incrementando o tempo de contacto entre o material bioadesivo e o substrato biológico; iii) a inibição da metabolização enzimática do fármaco numa área localizada^[5]. Um exemplo concreto é o da administração bucal de fármacos, que se reveste de grande interesse porque oferece a possibilidade de administração do fármaco na ausência de destruição pelos enzimas e líquidos gastrointestinais, bem como na ausência de inactivação devido ao efeito de primeira passagem a nível hepático. No entanto, tal estratégia apresenta a dificuldade de exigir a manutenção por um período de tempo prolongado da forma farmacêutica num local específico da mucosa bucal sem que ocorra a sua deglutição. Surge então, em 1980, o interesse pelo uso de polímeros bioadesivos devido a estes prolongarem o

Introduction

In biological systems, four types of bioadhesion can be distinguished: i) adhesion of one normal cell to another normal cell; ii) adhesion of one cell to a strange substance; iii) adhesion of a normal cell to a pathological cell; iv) adhesion of an adhesive material to a biological substrate.

In 1988, the term bioadhesion was used for the first time to define the connection of natural or synthetic macromolecules to a biological substrate^[1]. When the substrate under consideration is the mucosal membrane covered by mucus, the bioadhesive interactions occur primarily with the mucosal membrane, and it is this phenomenon that is referred to as “mucoadhesion”. Later on, in 1990, mucoadhesion was described as an interaction that occurred between the mucin surface and a synthetic or natural polymer^[2].

Whenever the objective is drug delivery, the term mucoadhesion implies a connection of the drug's transport system to a specific biological substrate, which in this case is the mucus covering at the surface of a tissue. Considering the mucus that covers the oral cavity, from a technological point of view, as a biological substrate, we can infer that the presence of a mucin film (saliva) covering the oral mucosal surface will allow the delivered system to remain in contact for a prolonged period of time and that this contact can also be helped by the presence of mucoadhesive compounds^[3]. This is a practical method to immobilize the drug at the oral mucosal surface and has an important parameter in prolonged drug delivery systems^[4].

Mucoadhesion can solve many problems related to drug delivery allowing to, namely: i) localize the drug in a specific region and, consequently, improve the bioavailability of the drugs; ii) establish a strong interaction between the polymer and the mucus that covers the tissue, increasing the time of contact between the bioadhesive material and the biological substrate; iii) the inhibition of enzymatic metabolism of the drug in a localized area^[5]. A concrete example is that of buccal drug delivery, which is of great interest because it offers the possibility of delivering the drug in the absence of inactivation due to the effect of primary passage at a hepatic level. However, such a strategy presents the difficulty of requiring maintenance of a pharmaceutical form for a prolonged period of time in a specific location of the buccal mucosa without the occurrence of its deglutination. Thus arises, in 1980, the interest for the use of bioadhesive polymers due to these prolonging the time of contact between the various mucosae and the delivered drug. A strong 'catalyzer' for the use of bioadhesive polymers was the work of Nagai and his collaborators, at the end of the 70s start of the 80s, by

tempo de contacto entre as várias mucosas e o fármaco administrado. Um forte 'catalisador' para o uso de polímeros bioadesivos foi o trabalho pioneiro de Nagai e seus colaboradores, nos finais da década de 70 - início da década de 80, ao constatarem que as aftas bucais, resultantes de úlceras cancerígenas, poderiam ser melhor tratadas utilizando um anti-inflamatório esteróide aplicado localmente com o auxílio de um polímero bioadesivo^[6].

O principal objectivo do presente trabalho consiste em elaborar uma revisão abrangente sobre o mecanismo de mucoadesão, concedendo especial interesse aos polímeros bioadesivos, expondo também algumas considerações teóricas relativamente ao conceito de polímeros bioadesivos de segunda geração.

Mucoadesão

O mecanismo responsável pela formação de ligações bioadesivas não se encontra perfeitamente esclarecido. No entanto, para desenvolver um sistema bioadesivo de administração de fármacos ideal, é importante descrever e compreender as forças responsáveis pela formação da ligação bioadesiva.

A formação de ligações bioadesivas envolve essencialmente três etapas: i) estabelecimento de um contacto íntimo entre o sistema bioadesivo e o tecido receptor ou camada de muco. A mistura do muco com o polímero conduz à intumescência do polímero bioadesivo acompanhada pelo desenrolamento das cadeias do polímero; ii) seguido da interpenetração das cadeias poliméricas bioadesivas no interior da rede glicoproteica de muco. Este fenómeno é uma consequência da libertação das moléculas poliméricas bioadesivas enroladas e da sua difusão no muco. Uma boa intumescência do polímero bioadesivo na água é um pré-requisito para a bioadesão, no entanto a carga do mesmo poderá auxiliar ou impedir a interdifusão; iii) formação de novas ligações^[7]. O fenómeno da interacção baseia-se na formação de ligações interfaciais entre as cadeias interpenetradas quando o contacto íntimo é estabelecido. Estas três etapas encontram-se representadas de forma esquemática na Figura ^[8].

Figura 1 - Representação esquemática da interpenetração de cadeias poliméricas (A) com a estrutura glicoproteica do muco (B) durante o mecanismo de mucoadesão (adaptado de Peppas and Mikos, 1990^[8]).

Figure 1 - Schematic representation of interpenetration of the polymeric chains (A) with the glycoproteic mucus structure (B) during the mucoadhesive mechanism (adapted from Peppas and Mikos, 1990^[8]).

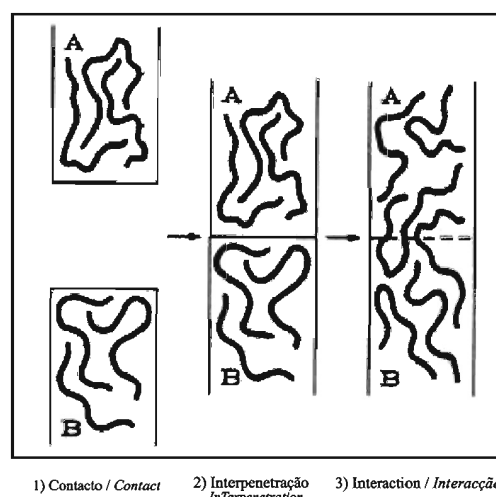
verifying that buccal aphthae, resulting from cancerigenous ulcers, could be better treated by using an anti-inflammatory steroid applied locally with the aid of a bioadhesive polymer^[6].

The main aim of this paper consists in elaborating a wide overview of the mucoadhesion mechanism, conceding a special interest to bioadhesive polymers, and also exposing some theoretical considerations in relation to the concept of second-generation bioadhesive polymers.

Mucoadhesion

The mechanism responsible for the formation of bioadhesive connections is not perfectly clear. However, to develop a bioadhesive system for an ideal drug delivery system, it is important to describe and understand the responsible forces for the formation of bioadhesive connection.

The formation of bioadhesive connections involves essentially three stages: i) the establishment of an intimate contact between the bioadhesive system and the receptor tissue or the mucus layer. The mixture of the mucus with the polymer leads to intumescence of the bioadhesive polymer accompanied by the unfolding of the polymer chains; ii) followed by the interpenetration of the bioadhesive polymeric chains in the interior of the glycoproteic network of mucus. This phenomenon is a consequence of the liberation of folded polymeric bioadhesive molecules and its diffusion on the mucus. A good intumescence of the bioadhesive polymer in water is a pre-requisite for bioadhesion, however, its weight can aid or impede interdiffusion; iii) formation of new connections^[7]. The phenomenon of interaction is based on the formation of interfacial connections between the interpenetrated chains when an intimate contact is established. These three stages are represented in a schematic form in Figure 1^[8].



Estabelecimento da ligação mucoadesiva

No desenvolvimento de sistemas mucoadesivos de administração de fármacos podem ser explorados dois tipos de ligações: i) ligações químicas primárias fortes (exemplo; ligações covalentes); ii) ligações secundárias fracas (exemplo; ligações iónicas, interações de Van der Waals e ligações de hidrogénio; interações hidrofóbicas e interações electrostáticas).

Em relação às ligações químicas de carácter permanente verifica-se que alguns factores limitam a sua utilidade, nomeadamente: i) as barreiras presentes no muco podem inibir o contacto directo entre o polímero e o tecido; ii) as ligações químicas permanentes estabelecidas com o epitélio podem não produzir uma retenção permanente do sistema administrado, na medida em que muitas das células epiteliais sofrem esfoliação cada 3 a 4 dias; iii) a biocompatibilidade deste tipo de ligações com o material biológico não foi totalmente investigada, havendo a hipótese de ocorrência de problemas significativos de incompatibilidade. Por estas razões tem-se dado mais destaque ao desenvolvimento de sistemas mucoadesivos que estabeleçam ligações secundárias fracas, tais como interações de Van der Waals ou ligações de hidrogénio. Estas ligações, apesar de individualmente apresentarem um carácter muito fraco, podem, no seu conjunto, conduzir a fortes adesões mediante o desenvolvimento de numerosos locais de interacção. As ligações mecânicas que ocorrem durante a formação de uma ligação mucoadesiva podem também ser consideradas como conexões físicas entre as superfícies de contacto^[9].

Factores que influenciam o mecanismo de mucoadesão

O estabelecimento de uma ligação mucoadesiva pode ser influenciado por numerosos factores, entre os quais poderemos incluir factores relacionados com o próprio polímero e com o ambiente, variáveis fisiológicas, factores termodinâmicos e factores cinéticos.

Factores relacionados com o polímero

Peso molecular

Numerosos estudos indicam que existe um peso molecular ideal para o qual a mucoadesão é máxima (entre 10^4 Da e 4×10^6 Da)^[9]. No entanto, a interpenetração das moléculas poliméricas é favorável para polímeros de baixo peso molecular enquanto que o mecanismo de enrolamento é favorecido na presença de polímeros de elevado peso molecular. O peso molecular óptimo para obter o máximo de bioadesão decorrerá de uma combinação destes dois parâmetros, sendo também dependente do tipo de polímero em questão^[10].

The establishment of a mucoadhesive connection

In the development of mucoadhesive systems for drug delivery, we can explore two types of connections: i) primary strong chemical connections (example; covalent connections; ii) secondary weak connections (example; ionic connections, van der Waals connections and hydrogen connections; hydrophobic interactions and electrostatic interactions).

In relation to the chemical connection of a permanent nature, we verify some factors that limit its utility, namely: i) the barriers present in the mucus can inhibit the direct contact between the polymer and the tissue; ii) the permanent chemical connections established with the epithelial may not produce a permanent retention of the delivered system, in that many of the epithelial cells suffer foliation every 3 to 4 days; iii) the biocompatibility of this type of connection with the biological material was not fully researched, and there is the possibility of significant problems of incompatibility. For these reasons, more importance has been given to the development of mucoadhesive systems that establish secondary weak connections, such as van der Waals interactions or hydrogen connections. These connections, in spite of individually presenting a very weak nature, can as a whole lead to strong adhesion through the development of numerous locations of interaction. The mechanical connections that occur during the formation of a mucoadhesive connection can also be considered as physical connections between the contact surfaces^[9].

Factors that influence the mucoadhesion mechanism

The establishment of a mucoadhesive connection can be influenced by numerous factors, among which we can include factors related to the polymer itself and the environment, physiological variables, thermodynamic factors and kinetic factors.

Factors related to the polymer

Molecular weight

Numerous studies indicate that there is an ideal molecular weight for which mucoadhesion reaches a maximum (between 10^4 Da e 4×10^6 Da)^[9]. However, the interpenetration of the polymeric molecules is favorable for polymers of a low molecular weight while the folding of the mechanism is favored in the presence of high molecular weight polymers. The optimal molecular weight to obtain the maximum bioadhesion will take place from a combination of these two parameters, being also dependent on the type of polymer under consideration^[10].

Concentração de Polímero activo

Bremecker (1983) propôs a existência de uma concentração de polímero óptima capaz de produzir máxima bioadesão, no entanto observou que para sistemas altamente concentrados a força de adesão sofre um declínio significativo. Este declínio, na opinião dos autores, resulta do facto de em soluções concentradas as moléculas enroladas tornam-se pobres em solvente e as cadeias disponíveis para a interpenetração são também menos numerosas^[11].

Flexibilidade das cadeias poliméricas

A flexibilidade é um parâmetro importante no mecanismo de interpenetração e de enrolamento. Os polímeros excessivamente solúveis em água adquirem a capacidade de formar ligações cruzadas e, consequentemente, sofrem uma diminuição da mobilidade individual das suas cadeias poliméricas. Quando a densidade das ligações cruzadas aumenta, o comprimento efectivo das cadeias que penetra dentro das cadeias de muco diminui ocorrendo uma redução da força mucoadesiva^[11].

Conformação espacial

A conformação helicoidal do polímero pode conduzir a uma diminuição da força mucoadesiva de muitos grupos funcionais activos responsáveis pelo mecanismo de adesão devido a exercer um efeito protector sobre estes, recomendando-se que os polímeros apresentem uma conformação linear^[11].

Factores relacionados com o ambiente

pH

O pH apresenta um efeito significativo na mucoadesão porque influencia a carga existente à superfície do polímero e do muco. O muco pode ter uma diferente densidade de carga dependendo do pH, devido à dissociação dos grupos funcionais presentes nos hidratos de carbono e nos aminoácidos das cadeias polipeptídicas. As características de carga dos polímeros são também influenciadas pela carga dos seus grupos funcionais (grupos carboxílicos) que varia consoante os valores de pH. Por exemplo, o ácido poliacrílico é um excelente material bioadesivo cujo valor de pKa é 4,75. Este polímero apresenta um carácter neutro para valores de pH inferiores a 4,75 e uma densidade de carga negativa para valores de pH superiores a 4,75^[12].

Força aplicada

A pressão inicialmente aplicada ao tecido mucoadesivo, no local de contacto, pode afectar a extensão da interpenetração das cadeias poliméricas na rede glicoproteica de muco. Se uma pressão elevada for aplicada durante um período de tempo

Concentration of An Active polymer

Bremecker (1983) proposed the existence of an optimal polymer concentration capable of producing a maximum bioadhesion. However, he observed that for highly concentrated systems, the adhesion strength suffers a significant decline. This decline, in the authors' opinion, results from the fact that in concentrated solutions the folded molecules become poor in solvents and the available chains for the interpenetration are also less numerous^[11].

Flexibility of the polymeric chains

Flexibility is an important parameter in the mechanism of interpenetration and folding. The polymers that are excessively soluble in water acquire the capacity to form crossed connections and consequently, suffer a decrease of individual mobility in its polymeric chains. When the density of the crossed connections increase, the effective length of the chains that penetrate inside the mucus chains decreases leading to a reduction of mucoadhesive strength^[11].

Spatial conformation

The helicoidal conformation of the polymer can lead to a decrease of mucoadhesive strength of many active functional groups responsible for the adhesion mechanism exerting the execution of a protector effect over these. It is recommended that the polymers present a linear conformation^[11].

Factors related to the environment

pH

The pH presents a significant effect in the mucoadhesion because it influences the weight present at the surface of the polymer and the mucus. The mucus can have a different weight density depending on the pH, due to the dissociation of the functional groups present in the carbohydrates and amino acids of the polypeptidic chains. The charging characteristics of the polymers are also influenced by the charge of its functional groups (carboxylic groups) that varies according to the pH values. For example, polyacrylic acid is an excellent bioadhesive material whose pKa value is 4.75. This polymer presents a neutral character for pH values inferior to 4.75 and a density of negative charge for pH values superior to 4.75^[12].

Applied Force

The pressure initially applied to the mucoadhesive tissue, at the place of contact, can affect the extension of the interpenetration of the polymeric chains in the glycoproteic network of the mucus. If an elevated pressure is applied during a sufficiently long period of time, the polymer becomes mucoadhesive but does not establish attractive interactions with the mucin^[13].

suficientemente longo, o polímero torna-se mucoadesivo mas não estabelece interações atractivas com a mucina^[13].

Tempo inicial de contacto

O tempo inicial de contacto entre o mucoadesivo e a camada de muco determina a extensão do intumescimento e da interpenetração das cadeias poliméricas. O contacto inicial pode afectar dramaticamente o desempenho do sistema. A força mucoadesiva aumenta com o aumento do tempo inicial de contacto. No entanto, para tempos iniciais de contacto muito longos é necessário ter em atenção a viabilidade do tecido em causa^[14].

Grau de intumescência

As características de intumescência estão relacionadas com o próprio polímero e o ambiente envolvente. A interpenetração das cadeias é facilitada quando as cadeias poliméricas estão desenroladas e livres de interações. Por outro lado, a intumescência depende da concentração de polímero e da presença de água, não se pretendendo, no entanto, que esta seja muito elevada pois nesse caso ocorre uma diminuição da bioadesão. Importante ainda é que o fenómeno não seja imediato ao contacto inicial polímero mucina por forma a permitir uma acção adequada do sistema bioadesivo^[11].

Variáveis fisiológicas

Tempo de renovação da mucina

O tempo de renovação das moléculas de mucina que constituem a camada de muco é um factor importante por dois motivos: i) limita o tempo de residência dos mucoadesivos na camada de muco; ii) resulta numa amostra substancial de moléculas de mucina solúveis que interactivam com os mucoadesivos, mas que previamente têm a oportunidade de interactivar com a camada de muco, gerando uma superfície obstrutiva que é desfavorável à ocorrência da mucoadesão na superfície do tecido^[14].

Condições patológicas

Estados patológicos como a tosse, a presença de úlcera gástrica, colitis ulcerosa, fibrose quística, infecções bacterianas ou fúngicas, bem como condições inflamatórias, provocam alterações estruturais nas propriedades físico-químicas do muco. Assim, o sistema mucoadesivo a aplicar deve ter características adequadas a tais alterações para que seja eficaz^[14].

Teorias elucidativas do mecanismo de Mucoadesão

Numerosas teorias foram desenvolvidas na tentativa de explicar o fenómeno de mucoadesão. Devido à

Initial Contact Time

The initial contact time between the mucoadhesive and the mucus layer determines the extension of intumescence and the interpenetration of the polymeric chains. The initial contact can dramatically affect the system's performance. The mucoadhesive strength increases with the increase of the initial contact time. However, for very long initial contact times, it is necessary to bear in mind the viability of the tissue under consideration^[14].

Degree of intumescence

The characteristics of intumescence are related to the polymer itself and the surrounding environment. The interpenetration of the chains is facilitated when the polymeric chains are unfolded and free from interactions. On the other hand, the intumescence depends on the concentration of the polymer and the presence of water, not intending, meanwhile, that this be very high since in that case there is a decrease of bioadhesion. Still important is that the phenomenon not be immediate at the initial polymer mucin contact in order to allow for an adequate action of the bioadhesive system^[11].

Physiological variables

Renovation Time of the Mucin

The renovation time of the mucin molecules that constitute the mucus layer is an important factor for two motives: i) it limits the residence time of the mucoadhesives in the mucus layer; ii) it results in a substantial sample of soluble mucin molecules that interact with the mucoadhesive ones, but that previously have the opportunity to interact with the mucus layer, generating an obstructive surface that is unfavorable to the occurrence of mucoadhesion at the surface of the tissue^[14].

Pathological conditions

Pathological states such as cough, the presence of gastric ulcers, ulcerative colitis, cystic fibrosis, bacterial or fungal infections, as well as inflammatory conditions, provoke structural changes in the physicochemical properties of the mucus. Thus, the applied mucoadhesive system should have the appropriate characteristics for such alterations so that it is effective^[14].

Explanatory theories of mucoadhesion mechanism

Several theories have been developed in an attempt to explain the phenomenon of mucoadhesion. Due to the complexity of the mechanism, there is no individual theory that is universally accepted to explain the phenomenon of mucoadhesion as a singular

complexidade do mecanismo não existe uma teoria individual que seja aceite universalmente para explicar o fenómeno de mucoadesão como um mecanismo singular sendo este fenómeno frequentemente descrito mediante a combinação de várias teorias^[4,9]. Algumas dessas teorias tentam explicar o mecanismo de mucoadesão na medida em que um correcto entendimento deste fenómeno é fundamental para o desenvolvimento racional de melhores mucoadesivos no futuro^[15].

Teoria electrónica

Esta teoria foi proposta por Derjaguin e Surilga. Tais investigadores assumiram que o material bioadesivo e o material biológico alvo possuíam diferentes estruturas electrónicas. Quando estes dois materiais são colocados em contacto ocorre transferência de electrões na tentativa de equilibrar o nível de Fermi, causando a formação de uma dupla camada de carga eléctrica na interface entre o bioadesivo e o material biológico. Os autores propuseram que a força bioadesiva resultava das forças atractivas ao longo da dupla camada eléctrica. No entanto, esta teoria tem sido alvo de inúmeras controvérsias relacionadas com o papel das forças electrostáticas, na medida em que não se sabe se estas são uma causa importante ou o resultado do contacto entre o bioadesivo e o material biológico^[16].

Teoria da adsorção:

Kemball e Huntsberger descreveram a teoria da adsorção. De acordo com esta teoria, após um contacto inicial entre duas superfícies, o material adere devido às forças superficiais que se estabelecem entre os átomos das duas superfícies. A ligação bioadesiva que se forma entre o substrato bioadesivo e o tecido ou mucosa, deve-se a interacções van der Waals, ligações de hidrogénio, ligações hidrofóbicas, forças electrostáticas, bem como outras forças relacionadas com as anteriores. No entanto, estas forças individualmente apresentam um carácter fraco, mas um determinado número de interacções conjuntas poderá num todo produzir uma intensa força mucoadesiva. A teoria da adsorção é a teoria da adesão mais largamente difundida e tem sido intensivamente estudada^[17-20].

Teoria da molhabilidade

A capacidade do material bioadesivo ou do muco se espalharem e desenvolverem um contacto íntimo com o correspondente substrato é um factor muito importante na formação da ligação bioadesiva. A teoria da molhabilidade aplica-se, maioritariamente a sistemas bioadesivos líquidos analisando as tensões interfaciais de forma a avaliar a capacidade da pasta ou líquido se propagarem ao longo da superfície

mechanism since this phenomenon is frequently described according to the combination of various theories^[4,9]. Some of those theories try to explain the mucoadhesion mechanism since a correct understanding of this phenomenon is fundamental for the rational future development of improved mucoadhesives^[15].

Electronic Theory

This theory was proposed by Derjaguin and Surilga. These researchers assumed that the bioadhesive material and the target biological material possessed different electronic structures. When these two materials are put in contact there is a transfer of electrons in the attempt to balance the level of Fermi, causing the formation of a double layer of electric charge at the interface between bioadhesive and biological material. The authors proposed that the bioadhesive force resulted from attractive forces throughout the double electric layer. However, this theory has been the target of innumerable controversies related to the role of electrostatic forces since it is not known if these are an important cause or the result of the contact between the bioadhesive and biological material^[16].

Adsorption theory:

Kemball and Huntsberger described the theory of adsorption. In accordance with this theory, after initial contact between two surfaces, the material adheres due to the surface forces that are established between the atoms of its surfaces. The bioadhesive connection that is formed between the bioadhesive substrate and the tissue or mucosa, is due to the van der Waals interactions, hydrogen connections, hydrophobic connections, electrostatic forces, as well as other forces related to the previous ones. Nonetheless, these forces individually present a weak character, but a determined number of combined interactions can together produce an intense mucoadhesive force. The theory of adsorption is the theory of adhesion that has been largely discussed and intensely studied^[17-20].

Moistness theory

The capacity for bioadhesive material or the mucus to spread and develop an intimate contact with the corresponding substrate is a very important factor in the formation of the bioadhesive connection. The theory of moistness is mainly applied to liquid bioadhesive systems analyzing the interfacial tensions in order to evaluate the capacity of the paste or liquid to propagate besides the biological surface^[21]. In this theory, the study of the surface energy of the polymer and the tissue, are the target of special attention, in order to forecast the mucoadhesive performance^[22,23]. Using this theory it is possible to calculate the

biológica^[21]. Nesta teoria é alvo de especial atenção, o estudo da energia superficial do polímero e do tecido de forma a prever a performance mucoadesiva^[22,23]. Utilizando esta teoria é possível calcular os coeficientes de expansão para vários polímeros sobre o tecido biológico e prever a intensidade da ligação bioadesiva.

Teoria de difusão:

Foi proposta por Voyutskii em 1963^[24]. Esta teoria sugere que a formação de ligações bioadesivas semi-permanentes se deve ao enrolamento e consequente interpenetração das cadeias do polímero bioadesivo nas cadeias glicoproteicas do muco conforme ilustrado na Figura II. De acordo com esta teoria, a força de ligação aumenta com o grau de penetração das cadeias do polímero na camada de muco. A penetração das cadeias poliméricas na rede de muco e vice-versa depende do gradiente de concentração e dos coeficientes de difusão.

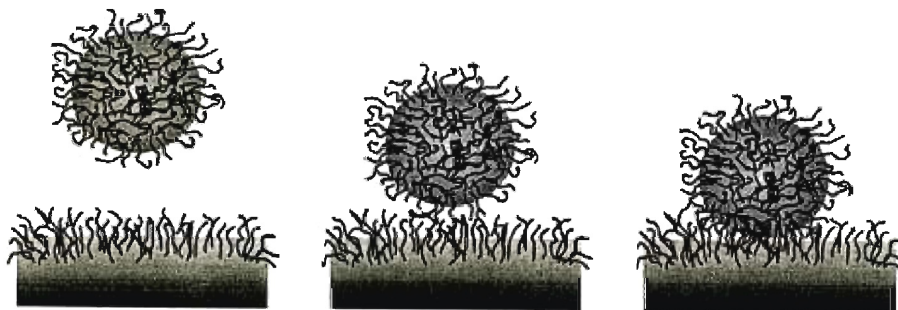


Figura 2 - Ligação bioadesiva estabelecida mediante interpenetração das cadeias do material bioadesivo nas cadeias poliméricas de muco (adaptado de Chickering and Mathiowitz, 1999^[25]).

Figure 2 - Bioadhesive connection established through interpenetration of the chains of bioadhesive material in the polymeric chains of the mucus (adapted from Chickering and Mathiowitz, 1999^[25]).

Ainda não foi exactamente definido qual o grau de interpenetração necessário para produzir uma ligação bioadesiva efectiva mas acredita-se que o valor esteja compreendido entre 0.2-0.5µm, sendo possível estimar a profundidade de penetração (L) através da seguinte equação:

$$L = (tDb)^{1/2} \quad (1)$$

Na equação (1), t representa o tempo de contacto e Db o coeficiente de difusão do material bioadesivo na camada de muco.

A teoria da difusão sugere que a força de ligação para um determinado polímero é alcançada quando a profundidade da penetração é igual à distância entre o final de ambas as cadeias poliméricas (muco e polímero bioadesivo). Para que a difusão ocorra é importante que haja uma boa solubilidade de um dos componentes no outro. O bioadesivo e o muco devem também apresentar uma estrutura química similar, pois quanto maior for a similaridade estrutural entre o

expansion coefficients for various polymers over the biological tissue and foresee the intensity of the bioadhesive connection.

Diffusion theory:

It was proposed by Voyutskii in 1963^[24]. This theory suggests that the formation of semi-permanent bioadhesive connections are due to the folding and consequently interpenetration of the bioadhesive polymer chains in the glycoprotein mucus chains as is illustrated in Figure II. In accordance with this theory, the strength of connection increases with the degree of penetration of the polymer chains in the mucus layer. The penetration of the polymeric chains in the mucus network and vice-versa depends on the gradient of concentration and the diffusion coefficients.

The degree of interpenetration needed to produce an effective bioadhesive connection has not been exactly defined yet, but it is believed that the value is between 0.2-0.5µm, and it is possible to estimate the profundity of penetration (L) through the following equation:

$$L = (tDb)^{1/2} \quad (1)$$

In equation (1), t represents the time of contact and Db the coefficient of diffusion of the bioadhesive material in the mucus layer.

The theory of diffusion suggests that the connection force for a determined polymer is achieved when the profundity of penetration is equal to the distance between the end of both polymeric chains (mucus and bioadhesive polymer). For the diffusion to occur, it is important that there be a good solubility of one of the components on the other. The bioadhesive and mucus should also present a similar chemical structure, for the bigger the structural similarity between the bioadhesive and the stronger biological substrate will

bioadesivo e o substrato biológico mais forte será a ligação mucoadesiva estabelecida^[25].

Teoria da fractura:

Esta teoria analisa as forças requeridas para separar as duas superfícies após a adesão. A força de fractura é equivalente à força adesiva, podendo ser calculada pela seguinte expressão^[13]:

$$G = \sqrt{E \epsilon} / L \quad (2)$$

Na equação (2), E representa o Módulo de Young para a elasticidade; ϵ representa a energia de fractura e L é a força crítica de fractura, quando as duas superfícies estão separadas.

A energia de fractura pode ser determinada pela soma entre o trabalho de adesão reversível (energia requerida para produzir uma nova fractura superficial) e o trabalho de adesão irreversível (trabalho de deformação plástica no início do crescimento da fenda).

Para determinar as propriedades de fractura numa união adesiva assume-se a ocorrência de uma falha na interface bioadesiva. No entanto, a fractura raramente ocorre na interface, mas sim nas proximidades da mesma.

A principal limitação desta teoria é a de apenas ter em conta a análise da força adesiva requerida para a separação, não assumindo a existência de mecanismos tais como enrolamento, difusão e interpenetração das cadeias poliméricas. É uma teoria apropriada para calcular forças de fractura de ligações adesivas envolvendo materiais bioadesivos rígidos ou semi-rígidos, nos quais as cadeias poliméricas não penetram na camada de muco^[26].

Em 1988, Ponchel e colaboradores^[27] demonstraram que a bioadesão resultaria de um compromisso entre a teoria química da interacção (teoria da adsorção para a interface entre os grupos funcionais do polímero e o muco) e a teoria da interpenetração das cadeias poliméricas no muco.

Polímeros bioadesivos

Polímeros bioadesivos são macromoléculas hidrofílicas que contêm numerosos grupos funcionais, nomeadamente carboxílicos, hidroxílicos, amidas e aminas, capazes de estabelecer ligações de hidrogénio, sofrendo hidratação e intumescência quando são colocadas em contacto com uma solução aquosa. Estes materiais necessitam de sofrer hidratação para adquirirem propriedades adesivas, mas quando esta é excessiva resulta na formação de uma mucilagem escorregadia e na diminuição das propriedades adesivas^[28].

Existem variados tipos de polímeros, no entanto um determinado número de polímeros neutros e iónicos foram classificados como mucoadesivos devido à sua

be the mucoadhesive connection established^[25].

Fracture theory:

This theory analyses the required forces for the separation of two surfaces after adhesion. The strength of the fracture is equivalent to the adhesive strength, and can be calculated in the following equation^[13]:

$$G = \sqrt{E \epsilon} / L \quad (2)$$

In equation (2), E represents Young's Modulus of elasticity; ϵ represents the fracture energy and L is the critical force of the fracture, when the two surfaces are separated.

The energy of the fracture can be determined by the sum between the work of reversible adhesion (energy requested to produce a new surface fracture) and the work of irreversible adhesion (work of plastic deformation at the start of fracture growth).

To determine the properties of fracture in an adhesive union, the occurrence of a flaw in the bioadhesive interface is assumed. However, the fracture rarely occurs in the interface, but rather in its proximities.

The main limitation of this theory is of merely keeping in mind the analysis of the adhesive strength requested for the separation, not assuming the existence of mechanisms such as folding, diffusion and interpenetration in the polymeric chains. It is an appropriate theory to calculate fracture forces of adhesive connections involving rigid or semi-rigid bioadhesive materials, of which polymeric chains do not penetrate the mucus layer^[26].

In 1988, Ponchel and collaborators^[27] showed that bioadhesion would result from a compromise between the chemical theory of interaction (theory of adsorption for the interface between the polymer and mucus functional groups) and the theory of interpenetration of the polymeric and mucus chains.

Bioadhesive polymers

Bioadhesive polymers are hydrophilic macromolecules that contain numerous functional groups, namely carboxylics, hydroxylics, amids and aminos, capable of establishing hydrogen connections, and suffering hydration and intumescence when they are put in contact with an aqueous solution. These materials need to suffer from hydration to acquire adhesive properties, but when it is excessive it results in the formation of a slippery mucilage and the decrease of adhesive properties^[28].

There are various types of polymers, however, a determined number of neutral and ionic polymers were classified as mucoadhesives due to their capacity to establish a connection with the mucus through the formation of non-covalent connections^[29].

capacidade para estabelecerem ligação com o muco mediante a formação de ligações não covalentes^[29].

Características de um polímero bioadesivo ideal

Os polímeros bioadesivos devem apresentar as seguintes principais características: i) adequada tensão superficial para a intumescência à superfície do muco/tecido mucosal; ii) natureza predominantemente aniônica de forma a possuírem numerosos grupos carboxílicos com elevada capacidade de formar ligações de hidrogénio; iii) elevado peso molecular (> 100 000); iv) flexibilidade suficiente para penetrar a rede polimérica do muco ou as fendas tecidulares; v) presença ao longo das cadeias poliméricas de grupos funcionais com carga, permitindo gerar uma repulsão electrostática que contribui para a expansão da rede polimérica; vi) conformação molecular preferencialmente linear, na medida em que outros tipos de conformação (helicoidal) podem proteger os grupos funcionais activos responsáveis pelo mecanismo de adesão, diminuindo a sua actividade; vii) devem possuir uma energia superficial e uma flexibilidade de cadeias favorável à sua difusão no interior do muco; viii) o polímero e os seus produtos de degradação não devem ser tóxicos, não devem ser irritantes para a membrana das mucosas, nem absorvíveis pelo tracto gastrointestinal; ix) devem formar preferencialmente uma ligação não covalente com a mucina epitelial existente à superfície das células; x) devem aderir rapidamente ao tecido húmido e possuir alguma especificidade local; xi) não devem decompor-se durante o período de armazenamento ou durante o tempo de vida de prateleira da forma farmacêutica; xii) devem permitir uma fácil incorporação do fármaco e não causar qualquer impedimento à sua libertação^[11].

As Tabelas I e II referenciam os polímeros bioadesivos mais vulgarmente utilizados bem como as suas principais propriedades e características físico-químicas^[6,30].

Classificação dos polímeros bioadesivos

Os polímeros bioadesivos podem ser classificados em sintéticos ou naturais. Dentro dos polímeros sintéticos destacam-se: i) os derivados do ácido poliacrílico, nomeadamente o carbopol, o policarbofil, o ácido poliacrílico e o poliacrilato; ii) os derivados da celulose, destacando-se a carboximetilcelulose, a hidroxietilcelulose, a hidroxipropilcelulose, a metilcelulose e a metilhidroxietilcelulose; iii) a polivinilpirrolidona e o álcool polivinílico podem igualmente ser incluídos nos polímeros sintéticos. Dentro dos polímeros naturais destacam-se: i) o quitosano; ii) as várias gomas, tais como a guar, a xantana, a carragenina e a pectina; iii) o alginato. Outra classificação adicional, consiste em agrupar os

Characteristics of an ideal bioadhesive polymer

Bioadhesive polymers should present the following main characteristics: i) adequate surface tension for the intumescence at the surface of the mucosal tissue; ii) predominantly anionic nature in order to possess numerous carboxylic groups with a high capacity for forming hydrogen connections; iii) high molecular weight (> 100 000); iv) enough flexibility to penetrate the polymeric network of the mucus or the tissue fractures; v) presence throughout the polymeric chains of functional groups with a charge, allowing for the production of an electrostatic repulsion that contributes to the expansion of the polymeric network; vi) a preferentially linear molecular conformation, so that other types of conformation (helicoidal) can protect the active functional groups responsible for the mechanism of adhesion, decreasing its activity; vii) they should possess a surface energy and a flexibility of the chains that are favorable to its diffusion in the interior of the mucus; viii) the polymer and its degradation products should not be toxic, should not be an irritant for the membrane of the mucosas, nor absorbable by the gastrointestinal tract; ix) they should preferentially form a non-covalent connection with the epithelial mucin that exist at the surface of cells; x) they should rapidly adhere to the moist tissue and possess some local specificity; xi) they should not decompose themselves during the period of storage or during the drug shelf life period; xii) they should allow for an easy incorporation of the drug and not cause any impediment to its liberation^[11].

Tables I and II indicate the bioadhesive polymers that are more commonly used as well as the main physicochemical properties and characteristics^[6,30].

Classification of bioadhesive polymers

Bioadhesive polymers can be classified as synthetic or natural. Inside the synthetic polymers we highlight: i) the derivatives from polyacrylic acid, namely carbopol, polycarbofil, polyacrylic acid and polyacrylate; ii) the derivatives of cellulose, highlighting carboxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose and methylhydroxyethylcellulose; iii) the polyvinylpyrrolidone and the polyvinyl alcohol can equally be included in the synthetic polymers. Inside the natural polymers we highlight: i) the chitosan; ii) the several starch, such as guar gum, xanthane, carragenin and pectin; iii) alginate. Another additional classification, consists in grouping the polymers in: i) water soluble, ex. polyacrylic acid; ii) insoluble in water, ex. polycarbofil. A third classification considers that the polymers that adhere to the mucin epithelial surface can be grouped into the following categories: i) polymers that become viscous in contact with water, where its bioadhesion capacity is due to its

polímeros em: i) solúveis em água, ex: ácido poliacrílico; ii) insolúveis em água, ex: policarbofil. Uma terceira classificação considera que os polímeros que aderem à superfície mucina epitélio podem ser agrupados nas seguintes categorias: i) polímeros que se tornam viscosos em contacto com a água, devendo-se a sua capacidade de bioadesão à sua viscosidade; ii) polímeros que aderem através de interacções não específicas, não covalentes e de natureza electrostática, tais como ligações de hidrogénio e interacções hidrofóbicas; iii) polímeros que se ligam a sítios específicos dos receptores existentes à superfície das células^[11].

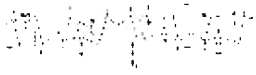
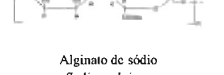
viscosity; ii) polymers that adhere through interactions that are unspecific, non-covalent and of an electrostatic nature, such as hydrogen connections and hydrophobic interactions; iii) polymers that connect to specific sites of the existing receptors that are at the surface of cells^[11].

Tabela 1 e 2 - Polímeros mucoadesivos mais frequentemente utilizados, suas propriedades e características físico-químicas.

η = Viscosidade; ρ = Densidade; ϕ = Solvente solúvel; Mw = Peso molecular; pH determinado numa solução aquosa (sol. aq.) a 1.0%^[6,11].

Table 1 and 2 - Most frequently used mucoadhesive polymers, their properties and physicochemical characteristics.

η = Viscosity; ρ = Density; ϕ = Soluble solvent; Mw = Molecular weight; pH determined in an aqueous solution (aq. sol.) at 1.0%^[6,11].

Polímeros Bioadesivos Bioadhesive Polymers	Propriedades Properties	Características Characteristics	Referência Reference
 Policarbofil Polycarbofil	Mw 2.2×10^5 η 2000 – 22,500 cps (1% sol. aq.) ϕ colóide viscoso em água fria ϕ viscous colloid in cold water	Sintetizado por formação de ligeiras ligações cruzadas com o álcool divinílico. <i>Synthesized by formation of weak crossed connections with divinyl alcohol.</i> Intumescência depende do pH, mas é insolúvel em água. <i>Intumescence depends on the pH, but is insoluble in water.</i> Ligação mediante formação de ligações de hidrogénio entre os grupos carboxílicos e a mucina. <i>Connection through the formation of hydrogen connections between the carboxylic and mucin groups.</i>	Ch'ng <i>et al</i> ^[39]
 Carbopol/ Carbomer Carbopol/ Carbomer	Mw $1 \times 10^6 - 4 \times 10^6$ η 29,400 – 39,400 cps a 25°C (0.5% sol. aq.) ϕ Água, álcool, glicerina ϕ Water, alcohol, glycerin ρ 5 g/cm ³ pH 2.5 – 3.0	Síntese mediante ligações cruzadas do grupo alil da sucrose ou do pentaeritritol. <i>Synthesis through crossed connections of the sucrose or pentaerythritol allyl group.</i> Excelentes propriedades emulsificante, suspensora, gelificante e espessante. <i>Excellent emulsificant, suspending, freezing and condensing properties.</i> Componente vulgarmente presente nas formas de dosagem bioadesivas. <i>Component commonly present in the forms of bioadhesive dosage.</i>	Ahuja <i>et al</i> ^[11]
 Carboximetilcelulose de sódio Carboxymethylcellulose sodium	Mw $9 \times 10^4 - 7 \times 10^5$ η 1200 cps em 1.0% de sol. ϕ Água / ϕ Water ρ 0.75 g/cm ³ pH 6.5 – 8.5	Sal de sódio do éter polycarboximetilcelulose. <i>Salt from sodium of the polycarboxymethylcellulose ether.</i> Apresenta propriedades emulsificantes, ligantes e gelificantes. <i>Presents emulsificant, connector and freezing properties.</i> Boa força bioadesiva. <i>Good bioadhesive force.</i>	Wallace <i>et al</i> ^[38]
 Hidroxipropilcelulose Hydroxypropylcellulose	Mw $6 \times 10^4 - 1 \times 10^6$ η 4000 – 6500 cps em 2% sol. aq. ϕ solúvel em água abaixo 38°C, etanol ϕ soluble in water below 38°C, ethanol ρ 5 g/cm ³ pH 5.0 – 8.0	Substituto parcial do éter polihidroxipropilcelulose. <i>Partial substitute of the polyhydroxypropylcellulose ether.</i> Utilizado na granulação e revestimento por filme dos comprimidos. <i>Used in the granulation and film coverage of pills.</i> Agente espessante, estabilizante de emulsões e suspensor de soluções líquidas e suspensões. <i>Condensing agent, emulsion stabilizer and suspensor of liquid solutions and suspensions.</i>	Kumar <i>et al</i> ^[39]
 Hidroxipropilmetilcelulose Hydroxypropylmethylcellulose	Mw 8.6×10^4 η 15 – 4000 cps (2% sol. aq.) ϕ Água fria ϕ Cold water	Resultado de uma mistura de éteres celulósicos alquílicos e hidroxialquílicos. <i>Results from the mixture of alkali cellulose ethers and hydroxyalkyl.</i> Agente formador de filme, suspensor e promotor da viscosidade. <i>Agent that forms film, suspensor and promotor of viscosity.</i> Agente ligante muito utilizado em comprimidos e ungentos adesivos. <i>Connector agent used a lot in pills and balm adhesives.</i>	Ahuja <i>et al</i> ^[11]
 Hidroxietilcelulose Hydroxyethylcellulose	ρ 0.6 g/ml pH 6 – 8.5	Agente suspensor e promotor da viscosidade. <i>Suspending agent and viscosity promotor.</i> Agente ligante, formador de filme e espessante. <i>Connector agent, film former and condenser.</i>	Ahuja <i>et al</i> ^[11]
 Alginato de sódio Sodium alginate	η 20 – 400 cps (1% sol. aq.) ϕ Água ϕ Water pH 7.2	Agente estabilizador de emulsões e suspensor. <i>Agent stabilizer of emulsions and suspensor.</i> Utilizado como agente desintegrante e ligante de comprimidos. <i>Used as disintegrating agent and pill connector.</i>	Wallace <i>et al</i> ^[38]
 Goma Guar Guar Gum	Mw ~ 220,000 η 2000 – 22,500 cps (1% sol. aq.) ϕ Solução coloidal viscosa em água fria ϕ Colloidal viscous solution in cold water pH 1.0 – 10.5	Obtida do endosperma das raízes da <i>Cyamopsis tetragonolobus</i> (Leguminosae). <i>Obtained from the endosperm of the roots of Cyamopsis tetragonolobus (Leguminosae).</i> Polissacarídeo hidrocolóide, elevado peso molecular composto por unidades de galactano e manano ligadas por ligações glicosídicas. <i>Polysaccharid hydrocolloid, high molecular weight composed by galactane units and manano connected by glycosidic connections.</i>	Ahuja <i>et al</i> ^[11]

Vantagens da utilização de polímeros bioadesivos

A utilização de polímeros bioadesivos na administração de fármacos apresenta inúmeras vantagens, permitindo: i) prolongar a administração de fármacos através de todas as vias de administração não parentéricas; ii) localizar o fármaco no local terapêutico desejado; iii) funcionar como um alvo para os tecidos patológicos em causa; iv) localizar o fármaco de acordo com determinados propósitos, entre os quais a modificação da permeabilidade, a inibição de proteases ou de outras enzimas e a modulação da expressão imunológica; v) aumentar a viabilidade de vias de administração alternativas à via parentérica ou à via peroral^[10].

Polímeros bioadesivos de segunda geração

Várias tentativas têm sido levadas a cabo com o objectivo de melhorar as propriedades bioadesivas dos vários polímeros, incluindo o desenvolvimento de polímeros contendo grupos tióis, de polímeros conjugados do tipo polímero lectina e polímeros conjugados de adesão polímero bactéria, focando-os para um local específico de ligação e adquirindo estes a designação de polímeros bioadesivos de segunda geração.

De acordo com Lee e colaboradores^[6], os polímeros bioadesivos de segunda geração deverão apresentar as seguintes características: i) propriedades bioadesivas no estado líquido e seco; ii) capacidade de acomodação de fármacos solúveis em água e em óleo, permitindo uma administração prolongada do fármaco; iii) capacidade de inibição local enzimática e/ou propriedades promotoras da absorção; iv) capacidade de ligação específica a uma área ou local celular; v) capacidade de estabelecer ligações específicas, estimulando a endocitose e/ou a libertação de citocinas intracelulares; vi) elevada margem de segurança a nível local e sistémico.

Woodley^[31] considerou que a definição de bioadesão poderia ser aperfeiçoada introduzindo determinados conceitos, tais como “específico” e “não específico”. Tal visão surgiu devido à observação de que a maioria dos polímeros bioadesivos apresenta a capacidade de aderir à superfície das células epiteliais/muco, mediante o estabelecimento de ligações não covalentes e inespecíficas com as glicoproteínas (mucina), e ainda do facto de que pequenos grupos de moléculas biológicas apresentam a capacidade de reconhecer e, consequentemente, ligar-se a estruturas químicas alvo específicas existentes na superfície das células ou no muco, que lhes permitirá adquirir a designação de “bioadesivos específicos”.

Polímeros contendo grupos tiolato

Os sistemas bioadesivos convencionais baseiam-se na formação de ligações não covalentes, nomeadamente

Advantages from the usage of bioadhesive polymers

The usage of bioadhesive polymers in drug delivery presents innumerable advantages, allowing to: i) prolong drug delivery through all of the non-parenteric modes of administration; ii) localize the drug in the desired therapeutic locale; iii) function as a target for the pathological tissues under consideration; iv) localize the drug in accordance with determined purposes, including the modification of permeability, the inhibition of proteases or other enzymes and the modulation of immunological expression; v) increase the viability of administration modes that are alternatives to the parenteric or peroral modes^[10].

Second-generation Bioadhesive polymers

Several attempts have been made with the objective of improving the bioadhesive properties of the various polymers, including the development of polymers that contain thiol groups, polymers conjugated to the polymer lectin type and polymers conjugated from polymer bacteria adhesion, focusing them to a specific place of connection and acquiring the designation of bioadhesive polymers of second generation.

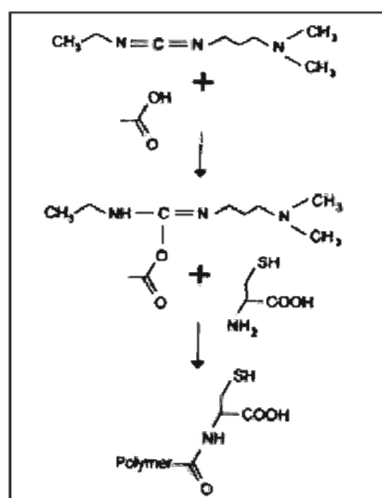
In accordance with Lee and collaborators^[6], the second-generation bioadhesive polymers should present the following characteristics: i) bioadhesive properties in a liquid or dry state; ii) capacity to accommodate drugs that are soluble in water and in oil, allowing for a prolonged administration of the drug; iii) capacity of local enzymatic inhibition and/or properties promoting absorption; iv) capacity of a specific connection to a cellular area or location; v) capacity to establish specific connections, stimulating the endocytose and/or liberation of intracellular cytokines; vi) a high border of security at a local and systemic level.

Woodley^[31] considered that the definition of bioadhesion could be perfected by introducing determined concepts, such as “specific” and “non-specific”. Such a vision surged due to the observation that the majority of bioadhesive polymers present the capacity to adhere to the surface of epithelial/mucus cells, through the establishment of non-covalent and unspecific connections with the glycoproteins (mucin). There is also the fact that the small groups of biological molecules present the capacity to acknowledge and consequently to connect to specific targets and existing chemical structures on the surface of cells or mucus which will allow them to acquire the designation of “specific bioadhesives”.

Polymers containing thiol groups

Conventional bioadhesive systems are based on the formation of non-covalent connections, namely hydrogen connections and ionic interactions. This type

ligações de hidrogénio e interações iónicas. Este tipo de ligação apenas garante uma adesão fraca e em muitos casos insuficiente para garantir a localização do sistema de administração do fármaco no local alvo^[32]. Bernkop-Schnürch e colaboradores^[33] sintetizaram polímeros tiolato (polímeros contendo grupos tiol), também designados por tiómeros, utilizando a carboximetilcelulose de sódio (CMCNa) e o policarbofil (PCP). Os autores verificaram que a cisteína se ligava covalentemente aos polímeros mediante a formação de ligações amida entre o grupo amina primário do aminoácido e o grupo ácido carboxílico do respectivo polímero, como ilustrado na Figura III. Verificaram também que estes polímeros apresentavam capacidade de formação de ligações covalentes, ou seja, desenvolviam uma ligação bioadesiva mais forte comparativamente aos sistemas que incorporam polímeros mucoadesivos convencionais.



of connection only guarantees a weak adhesion and in many cases it is insufficient to guarantee the localization of the drug delivery system at the target location^[32].

Bernkop-Schnürch and collaborators^[33] synthesized thiolate polymers (polymers containing thiol groups), also designated as thiomers, using carboxymethylcellulose sodium (CMCNa) and polycarbophil (PCP). The authors verified that the cystine connected itself covalently to the polymers through the formation of amid connections between the primary amine group of the amino acid and the carboxylic acid group of the respective polymer, as is illustrated in Figure III. They also verified that these polymers presented the capacity to form covalent connections, that is, they developed a stronger bioadhesive connection in comparison to the systems that incorporated conventional mucoadhesive polymers.

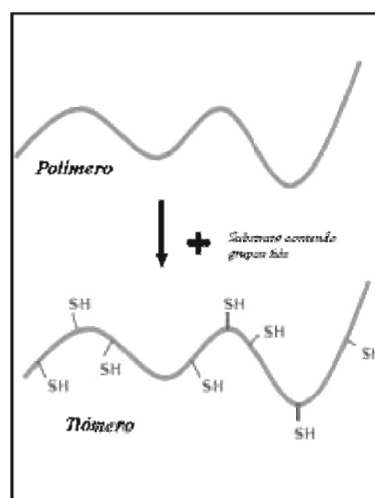


Figura 3 - Mecanismo de estabelecimento da ligação covalente entre a cisteína e os polímeros bioadesivos (adaptado de Bernkop-Schnürch and Steininger, 2000^[33, 34]).

Figure 3 - Mechanism of the establishment of a covalent connection between the cysteine and bioadhesive polymers (adapted from Bernkop-Schnürch and Steininger, 2000^[33, 34]).

Relativamente ao mecanismo de acção, Bernkop-Schnürch concluiu que estes polímeros estabeleciam uma ligação mucoadesiva com o substrato biológico de forma semelhante aos polímeros mucoadesivos convencionais, no entanto, além de desenvolverem a ligação mucoadesiva em contacto com a camada de muco mediante formação de ligações dissulfito entre grupos tióis (ver Figura IV), apresentavam a capacidade de formar ligações dissulfito cruzadas entre grupos tióis de cadeias poliméricas vizinhas (“cross-linking”), formando como que uma malha polimérica fechada em torno da camada de muco, tal como ilustrado na Figura V, tornando a ligação mucoadesiva formada mais coesa e consequentemente mais forte^[34].

In relation to the action mechanism, Bernkop-Schnürch concluded that these polymers established a mucoadhesive connection with the biological substrate in a similar way to the conventional mucoadhesive polymers. However, besides developing a mucoadhesive connection in contact with the mucus layer through the formation of disulfite connections between thiol groups (see Figure IV), they presented the capacity to form crossed disulfite connections between thiol groups of neighboring polymeric chains (“cross-linking”), forming a type of polymeric closed spots around the mucus layer, as is illustrated in Figure V, making the formed mucoadhesive connection more cohesive and stronger^[34].

Langoth and collaborators^[35] developed a study whose

Langoth e colaboradores^[35] desenvolveram um estudo que teve como objectivo a formulação de sistemas mucoadesivos baseados em polímeros tiolato (poliocarbofil tiolato) destinados à administração bucal de fármacos. Os estudos de desintegração realizados revelaram uma elevada estabilidade para os comprimidos formulados com o polímero conjugado. Os autores concluíram que a elevada estabilidade dos comprimidos se devia à formação de ligações dissulfeto entre os polímeros conjugados, originando estas um aumento da coesividade do sistema. Relativamente aos estudos mucoadesivos os referidos autores verificaram que o polímero conjugado apresentava uma força mucoadesiva 1,5 vezes superior à do polímero não modificado, tendo sugerido que tal aumento da mucoadesividade se devia à formação de ligações covalentes adicionais entre os grupos tióis do polímero e a camada de muco, ligações estas com um carácter mais forte comparativamente às ligações não covalentes. O tempo de mucoadesão determinado para os comprimidos contendo o polímero conjugado foi de 24h.

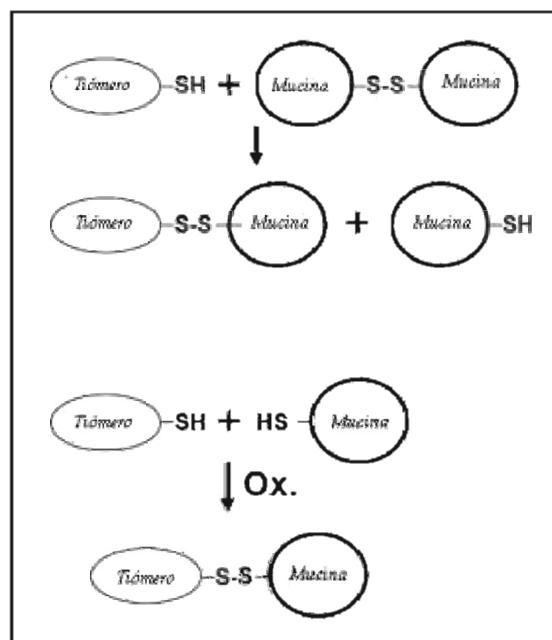


Figura 4 - Mecanismo de formação de ligações dissulfeto entre os tiómeros e as glicoproteínas do muco, mucina. (adaptado de Bernkop-Schnürch, 2005^[34]).

Figure 4 - Mechanism of the formation of disulfide connections between the tiomers and glycoproteins of the mucus, mucin. (adapted from Bernkop-Schnürch, 2005^[34]).

objective was the formulation of mucoadhesive systems based on thiol polymers (polycarbophil thiol) destined for buccal drug delivery. The disintegration studies carried out revealed a high stability for the formulated pills with the conjugated polymer. The authors concluded that the high stability of the pills was due to the formation of disulfide connections between the conjugated polymers, with these originating in an increase of the system's cohesiveness. In relation to the mucoadhesive studies, the authors verified that the conjugated polymer presented a mucoadhesive force that was 1.5 times higher to that of the non-modified polymer, suggesting that such an increase of mucoadhesiveness was due to the formation of additional covalent connections between the thiol polymer groups and the mucus layer. These connections have a stronger character in comparison to the non-covalent connections. The time of mucoadhesion determined for the pills containing the conjugated polymer was 24h.

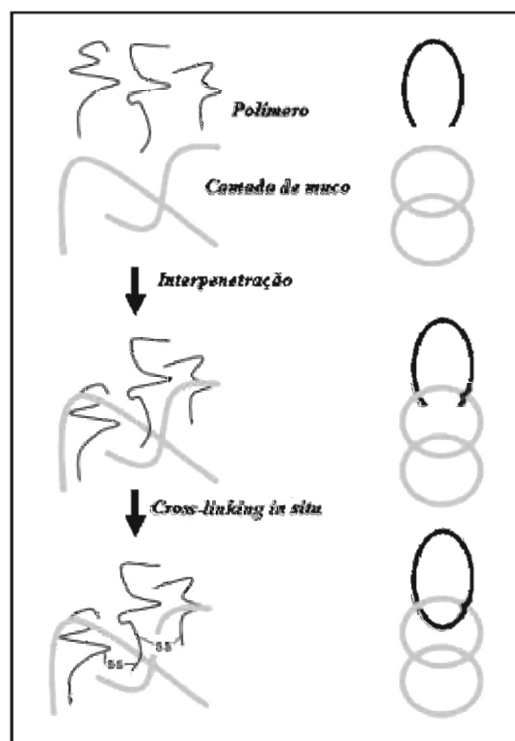


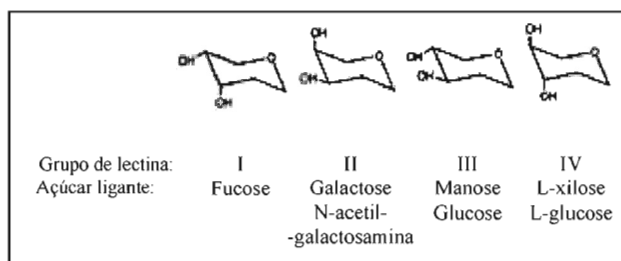
Figura 5 - Representação esquematizada do mecanismo de mucoadesão envolvendo polímeros mucoadesivos de segunda geração. (adaptado de Bernkop-Schnürch, 2005^[34]).

Figure 5 - Schematic representation of the mucoadhesion mechanism involving second-generation mucoadhesive polymers. (Adapted from Bernkop-Schnürch, 2005^[34]).

Lectinas

Um outro tipo de polímeros de segunda geração é o resultante da conjugação com lectinas. O nome lectina deriva do latim 'legere' que significa seleccionar. Inicialmente foram descritas como extractos de plantas com capacidade de aglutinação aos glóbulos vermelhos que se encontravam nas plantas, vertebrados, bactérias ou invertebrados. Subsequentemente, foram definidas como proteínas ou glicoproteínas de origem não imunológica, com a capacidade de reconhecerem e ligarem, específica e reversivelmente, aos hidratos de carbono dos complexos glicoconjugados sem provocarem alterações na estrutura covalente dos ligandos glicosil reconhecidos.

As lectinas das plantas podem ser classificadas em quatro classes distintas com base nas diferentes configurações dos seus grupos hidroxílicos localizados em posição 3 e 4, como representado na Figura VI. Podem ser consideradas glicoproteínas dimericas compostas por duas subunidades diferentes, A e B, ligadas por uma ponte dissulfeto. A cadeia A exerce primariamente funções relacionadas com a toxicidade e a cadeia B é responsável pela adesão e entrada na célula^[6].



Lectins

Another type of second-generation polymers is the result of the conjugation with lectins. The name lectin derives from the latin 'legere' which means to select. Initially they were described as plant extracts with the capacity to agglutinate to red globules that were found in pants, vertebrates, bacteria or invertebrates. Subsequently, they were defined as proteins or glycoproteins of non-immunological origin, with the capacity of acknowledging and connecting, specifically and reversibly, to the carbon hydrates of the glycoconjugated complexes without provoking alterations in the covalent structure of the acknowledged glycosyl connectors.

The lectins from plants can be classified into four distinct classes based on the different configurations of their hydroxilic groups localized in position 3 and 4, as is represented in Figure VI. What we can consider as composed dimeric glycoproteins by two different subunits, A and B, connected by a disulfite bridge. The A chain exerts primarily functions related with toxicity and chain B is responsible for the adhesion and entry in the cell^[6].

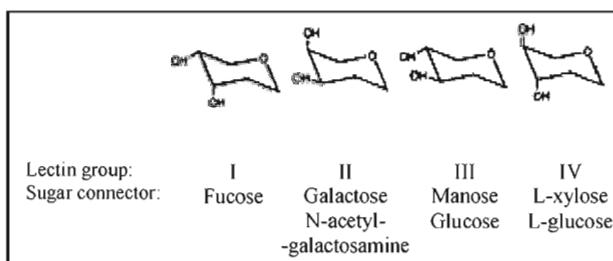


Figura 6 - Classificação das lectinas de acordo com a configuração dos grupos OH em C 3 e C 4 do anel de piranose que se liga especificamente a cada um dos açúcares (adaptado de Lee et al, 2000^[6]).

Figure 6 - Classification of the lectins in accordance with the OH groups in C 3 and C 4 of the pyranose rings that connect specifically to each of the sugars (adapted from Lee et al, 2000^[6]).

Proteínas fimbriais

Na opinião de Bernkop-Schnurch e colaboradores^[36], as bactérias são capazes de aderir à superfície dos epitélios do tracto gastrointestinal com o auxílio das fimbrias. Estas são longas proteínas semelhantes às lectinas existentes à superfície de diversos tipos de bactérias, encontram-se ilustradas na Figura VII. A sua presença nas bactérias pensa-se estar correlacionada com a respectiva patogenicidade. Sabe-se actualmente que a formulação de sistemas de administração de fármacos com base em factores bacterianos de adesão (fimbrias) poderá constituir um método eficiente no aumento da adesão de transportadores específicos de fármacos à superfície dos epitélios^[6].

Fimbrial proteins

In the opinion of Bernkop-Schnurch and collaborators^[36], bacteria are capable of adhering to the epithelial surface of the gastrointestinal tract with the aid of the fimbrial. These are long proteins similar to the existing lectins at the surface of several types of bacteria, which is illustrated in Figure VII. Its presence in the bacteria is thought to be correlated to its respective pathogenicity. It is currently known that the formulation of drug delivery systems based on bacterial factors of adhesion (fimbrial) may constitute an efficient method in the increase of adhesion of specific drug transporters to the surface of the epithelials^[6].

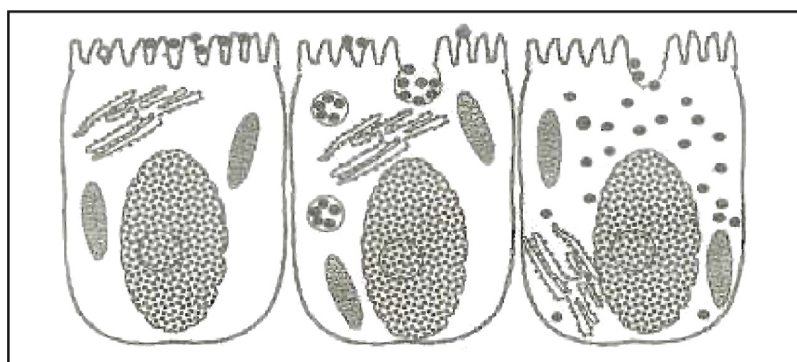


Figura 7 - Representação esquematizada do mecanismo de mucoadesão das proteínas fimbrias à superfície das células epiteliais. (adaptado de Bernkop-Schnürch et al, 1995^[36]).

Figure 7 - Schematized representation of the mucoadhesion mechanism of fimbrial proteins to the surface of epithelial cells. (Adapted from Bernkop-Schnürch et al, 1995^[36]).

Conclusão

Actualmente, recorrendo à utilização de polímeros bioadesivos é possível desenvolver e otimizar variadas formas farmacêuticas destinadas à administração transmucosa. Na medida em que a utilização de sistemas mucoadesivos de administração de fármacos permite aumentar o tempo de permanência do fármaco no local de absorção, diminuindo a frequência de administração e intensificando o contacto com a mucosa epitelial em questão. Por norma, na formulação destes sistemas recorre-se à utilização de misturas de polímeros bioadesivos, na tentativa de obter uma combinação com propriedades bioadesivas adequadas ao local de aplicação, isto é, um dos polímeros apresenta propriedades bioadesivas relativamente fracas e o outro é um bom bioadesivo, assim é possível formular um sistema utilizando menores quantidades de polímeros bioadesivos e por outro lado evitar o aparecimento de lesões ou irritações na mucosa de aplicação. Em alternativa, surgiram, recentemente, os polímeros bioadesivos de segunda geração, nomeadamente, os tiómeros, os quais demonstraram possuir fortes propriedades bioadesivas devido à capacidade de formação de ligações dissulfito (covalente), conduzindo à formação de uma ligação bioadesiva de natureza forte e duradoura.

Por outro lado, o mecanismo de formação da ligação mucoadesiva depende não só do material mucoadesivo mas também da natureza da membrana mucosa alvo, do tipo de formulação, do processo de ligação, bem como do meio envolvente. Assim sendo, um entendimento do mecanismo de mucoadesão em cada instante é essencial no desenvolvimento de novos sistemas mucoadesivos de administração de fármacos alternativos à via oral, permitindo resolver muitos dos problemas inerentes à baixa biodisponibilidade apresentada por diversos fármacos quando administrados oralmente.

Conclusion

Currently, by resorting to the usage of bioadhesive polymers it is possible to develop and optimize various pharmaceutical forms destined for transmucosal delivery. The usage of mucoadhesive systems for drug delivery allow for the increase of the time of permanence of the drug in the place of absorption, diminish the frequency of delivery and intensify the contact with the epithelial mucosa under consideration. As a norm, in the formulation of these systems, we resort to the usage of bioadhesive polymer mixtures, in an attempt to obtain a combination with adequate bioadhesive properties to the place of application. That is, one of the polymers presents relatively weak bioadhesive properties and the other is a good bioadhesive, thus it is possible to formulate a system using fewer quantities of bioadhesive polymers and on the other hand we can avoid the appearance of lesions or irritation in the mucosa of application. Otherwise, there have recently surged the second-generation bioadhesive polymers, namely the tiomers, which demonstrate possessing strong bioadhesive properties due to the capacity of forming disulfite connections (covalent), leading to the formation of a bioadhesive connection of a strong and lasting nature. On the other hand, the mechanism of formation of mucoadhesive connection depends not only on the mucoadhesive material but also on the nature of the target mucosa membrane, the type of formulation, the connection process, as well as the surrounding environment. Thus, an understanding of the mucoadhesion mechanism in each instant is essential in the development of new mucoadhesive drug delivery systems that are alternatives to oral delivery, allowing for the resolution of many problems inherent in the low bioavailability present in diverse drugs when administered orally.

Referências / References

- [1].Gu, J. M.; Robinson, J. R.; "Fundamental aspects of bioadhesion." Pharm. Int., Karlsruhe 1988; 7:114 - 117.
- [2].Leung, S.; Robinson, J. "Polymer structure features contributing to mucoadhesion. II." J. Controlled Release 1990; 12:187 - 194.
- [3].Rathbone, M. J.; Drummond, B. K.; Tucker, I. G. "The oral cavity as a site for systemic drug delivery." Adv. Drug Del. Rev. 1994; 13:1 - 22.
- [4].Huang, Y.; Leobandung, W.; Foss, A.; Peppas, N. A. "Molecular aspects of muco- and bioadhesion: Tethered structures and site-specific surfaces." J. Controlled Release, 2000; 65:63 - 71.
- [5].Jiménez-Castellanos, M. R.; Zia, H.; Rhodes, C. T. "Mucoadhesive Drug Delivery Systems". Drug Dev. Ind. Pharm., 1993; 19:n. 1&2.
- [6].Lee, J.; Park, J.; Robinson, J. "Bioadhesive - Based Dosage Forms: The Next Generation". J. Pharm. Sci., 2000; 89:850 - 863.
- [7].Duchêne, D.; Ponchel, G. "Bioadhesion: A new pharmacotechnical method for improving therapeutic efficiency." S. T. P. Pharm. 1989; 5:830 - 838.
- [8].Peppas, N. A.; Mikos, A. G. ; V. Kinetics of Mucus-Polymer Interactions In: Robert Gurny and Hans E. Junginger (Ed.), Bioadhesion-Possibilities and Future Trends, Wissenschaftliche, Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1990:65 - 85.
- [9].Smart, J. D. "The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion". Adv. Drug Deliv. Reviews, 2005; 57:1556 - 1568.
- [10].Robinson, J. R. Rationale of Bioadhesion / Mucoadhesion. In: Robert Gurny and Hans E. Junginger (Ed.), Bioadhesion-Possibilities and Future Trends, Wissenschaftliche, Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1990:13 - 28.
- [11].Ahuja, A.; Khar, R.; Ali, J. "Mucoadhesive Drug Delivery Systems." Drug Dev. Ind. Pharm., 1997; 23:489 - 515.
- [12].Mikos, A.; Peppas, N. "Systems for controlled release of drugs V. Bioadhesive systems." S. T. P. Pharma., 1986; 2:705 - 716.
- [13].Duchêne, D.; Touchard, F.; Peppas, N. A. "Pharmaceutical and medical aspects of bioadhesive systems for drug administration". Drug Dev. Ind. Pharm., 1988; 14:283 - 318.
- [14].Kamath, K. R.; Park, K. Mucosal adhesive preparation. In: S. Swarbrick and J. C. Boylan (Ed.), Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker, New York, 1994;133.
- [15].Lehr, C.; Bouwstra, J.; Spies, F.; Onderwater, J.; Noordeinde, J.; Vermeij-Keers, C.; Munsteren, C.; Junjinger, H. "Visualization studies of the mucoadhesive interface." J. Controlled Release, 1992;18:249 - 260.
- [16].Derjaguin, D. V.; Topov, Y. P.; Muller, V. M.; ALeinikova, I. N. "On the relationship between the molecular component of the adhesion of elastic particles to a solid surface." J. Colloid Interface Sci., 1997; 59:398 - 419.
- [17].Huntsberger, J. R. Mechanisms of adhesion. In: RL Patrick (Ed.), Treatise on Adhesion and Adhesives, Marcel Dekker, New York, 1966:119 - 149.
- [18].Huntsberger, J. R. "Mechanisms of adhesion". J. Paint Technol., 1967; 39:199 - 211.
- [19].Good, R. J. "Surface energy of solids and liquids: Thermodynamics, molecular forces and structure." J. Colloid Interface Sci., 1977; 59:398 - 419.
- [20].Tabor, D. "Surface forces and surface interactions". J. Colloid Interface Sci., 1977; 58:2 - 13.
- [21].Kaelble, D. H.; Moacanin, J. "A surface energy analysis of bioadhesion." Polymer, 1977; 18:475 - 482.
- [22].Lehr, C.; Bowstra, J. A.; Boddé, H. E.; Junjinger, H. E. "A surface energy analysis of mucoadhesion: Contact angle measurements on polycarbophil and pig intestinal mucosa in physiologically relevant fluids." Pharm. Res., 1992; 9:70 - 75.
- [23].Lehr, C. M.; Boddé, H. E.; Bowstra, J. A.; Junginger, H. E. "A surface energy analysis of mucoadhesion. II: Prediction of mucoadhesive performance by spreading coefficients." Eur. J. Pharm. Sci., 1993; 1:19 - 30.
- [24].Voyutskii, S.S. Autoadhesion and Adhesion of High Polymers. 1 st ed. HF Mark, EH Immergut (Eds.), Polymer Review. New York: John Wiley & Sons, 1963; 4:272.
- [25].Kinloch, A. J. "Review: The science of adhesion. Part I. Surface and interfacial aspects." J. Mater Sci., 1980; 15:2141 - 2166.
- [26].Chickering III, D. E.; Mathiowitz, E. Definitions, Mechanisms, and Theories of Bioadhesion. In: Mathiowitz, E.; Chickering III, D. E. Lehr, C. M. (Ed.), Bioadhesive Drug Delivery Systems: Fundamentals, Novel Approaches and Development, Marcel Dekker, New York, 1999; 98:1 - 24.
- [27].Ponchel, G.; Touchard, F.; Duchêne, D.; Peppas, N. A. "Bioadhesive analysis of controlled-release systems. I. Fracture and interpenetration analysis in poly(acrylic acid)-containing systems". J. Controlled Release, 1988; 5:129 - 141.

- [28].Mortazavi, S. "An in vitro assessment of mucus/mucoadhesive interactions." *Int. J. Pharm.*, 1995; 124:173 - 182.
- [29].Robert, C.; Buri, P.; Peppas, N. A. "Experimental method for bioadhesive testing of various polymers". *Acta Pharm. Technol.*, 1988; 34:95 - 98.
- [30].Salamat-Miller, N., Chittchang, M., Johnston, T. P., "the use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery". *Adv. Drug, Deliv. Reviews*, 2005; 57:1666 1691.
- [31].Woodley, J. "Bioadhesion. New Possibilities for Drug Administration?" *Clin. Pharmacokinet.*, 2001; 40:77 84.
- [32].Bernkop-Schnurch, A.; Schwarz, V.; Steininger, S. "Polymers with Thiol Groups: A New Generation of Mucoadhesive Polymers?" *Pharm Res.*, 1999; 16:876 881.
- [33].Bernkop-Schnürch, A.; Steininger, S. "Synthesis and characterization of mucoadhesive thiolated polymers". *Int. J. Pharm.*, 2000; 194:239 247.
- [34].Bernkop-Schnurch, A. "Thiomers. A new generation of mucoadhesive polymers". *Adv. Drug Deliv. Reviews*, 2005; 57:1569 1582.
- [35].Langoth, N.; Kalbe, J.; Bernkop-Schnurch, A. "Development of buccal drug delivery systems based on a thiolated polymer". *Int. J. Pharm.*, 2003; 252:141 - 148.
- [36].Bernkop-Schnurch, A.; Gabor, F.; Szustak, M. P.; Lubitz, W. "An adhesive drug delivery system based on K99 - fimbriae". *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1995; 3:293 299.
- [37].Ch'ng, H. S.; Park, H.; Kelly, P.; Robinson, J. R. "Bioadhesive polymers as platforms for oral controlled drug delivery. II: Synthesis and evaluation of some swelling water-insoluble bioadhesive polymers ". *J. Pharm. Sci.*, 1985; 74:399 405.
- [38].Wallace, J. W. Cellulose derivatives and natural products utilized. In: Swarbrick, J.; Boylan, J. C. (Ed.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Marcel Dekker, New York; 1990:319 337.
- [39].Kumar, V.; Banker, G. S. "Chemically - modified cellulosic polymers". *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1993; 19:1 31