

## 口腔黏膜生物黏附性材料的研究进展

刘仁亮, 马晋隆\*, 倪 睿, 史家骏, 徐 驿

(中国医药工业研究总院药物制剂国家工程研究中心, 上海 201203)

**摘要:** 口腔给药是一种较为方便的给药途径, 可用于局部和全身给药。口腔黏膜黏附给药是指由含有药物的生物黏附性材料制成的载体持久地黏附于黏膜, 药物能从载体内持续释放的给药系统。口腔黏膜黏附剂型中最为关键的是生物黏附性材料。本文简要介绍了口腔黏膜的结构以及黏膜黏附的基本情况, 综述了常用于口腔黏膜给药的生物黏附性材料, 并总结了部分已上市的口腔黏膜黏附制剂。

**关键词:** 口腔黏膜; 口腔黏膜黏附给药系统; 生物黏附性材料; 综述

**中图分类号:** R944.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-8255(2018)02-0149-07

**DOI:** 10.16522/j.cnki.cjph.2018.02.003

近年来黏膜给药因其给药方便、患者顺应性好, 成为了研究热点。目前研究最多的黏膜给药途径包括口腔黏膜、鼻腔黏膜、眼黏膜以及胃肠道黏膜等。各种黏膜黏附制剂中最关键的点系生物黏附性材料, 本身应具有无毒无刺激、良好的生物相容性和释药性能、易与药物混合和价廉易得等特点。

口腔黏膜黏附给药系统(buccal mucoadhesive drug delivery system, BMDDS)能持久地黏附于口腔黏膜, 药物能从载体内持续释放。口腔黏膜给药不同于其他途径给药, 因而对黏膜黏附材料要求也不相同, 包括: ①应具有较好的黏弹性; ②应能快速黏附至口腔黏膜, 具有足够好的机械强度; ③干燥或润湿状态都具有较好的生物黏附性; ④口腔治疗过程中不会造成二次感染; ⑤黏附状态时具有一定剥离、拉伸和剪切强度; ⑥适合在口腔环境(pH 6.6 ~ 7.2)下电离<sup>[1]</sup>。

许多药物经口服后很容易被胃肠道环境破坏, 导致药物活性丧失, 生物利用度很低。但经口腔黏膜给药后, 具有以下特点: 药物经舌下静脉、面静

脉和后腭静脉进入颈内静脉, 直接进入体循环, 避免了胃肠道破坏以及肝首过效应, 提高了药物的生物利用度<sup>[2]</sup>; 口腔黏膜基本为非角质化结构, 血流丰富, 药物能迅速进入体内, 快速起效; 口腔内酶活性较低, pH 为 6.6 ~ 7.2, 适合遇酶不稳定或遇酸碱不稳定的药物; 易于给药, 也方便给予昏迷患者<sup>[3-4]</sup>。口腔黏膜黏附给药存在诸多优势, 因而日益受到药剂学者们的重视。

本文主要介绍口腔黏膜黏附的基本情况, 总结了常用于口腔黏膜给药的生物黏附性材料, 汇总了部分已上市的口腔黏膜黏附制剂。

### 1 口腔黏膜黏附简介

口腔黏膜由外到内分别是上皮细胞、基底膜、固有层、黏膜下组织<sup>[5]</sup>。各部位的上皮细胞面积、厚度和角质化程度不同, 因而各部位的药物渗透性存在差异, 见表 1<sup>[6-7]</sup>。口腔上皮细胞的凝胶状分泌物即为黏液层, 具有黏弹性, 在黏膜上皮细胞表面形成较薄的连续凝胶。黏液层含水量高达 95%, 还含有 2% ~ 5% 的黏蛋白以及少量矿物盐等<sup>[8]</sup>。其中黏蛋白与黏附现象密切相关。黏蛋白由柔韧的交联糖蛋白链组成, 具有较强的内凝聚力。在生理 pH 条件下, 由于糖蛋白链末端的唾液酸等酸性物质的存在, 黏液带负电, 这种性质能产生高电荷密度, 有利于生物黏附的形成<sup>[2]</sup>。目前国内外对口腔生物黏附机制的研究很多, 其理论包括吸附理论、润湿理论、电子理论、扩散理论和断离理论等<sup>[4]</sup>。

收稿日期: 2017-06-19

作者简介: 刘仁亮(1993—), 男, 硕士研究生, 专业方向: 口腔黏膜生物黏附性凝胶给药系统。

Tel: 021-20572000×3058

E-mail: 1129005070@qq.com

通信联系人: 马晋隆(1955—), 男, 研究员, 硕士生导师, 从事药物新剂型及产业化研究。

Tel: 021-20572110

E-mail: majlsipi@163.com

## 2 用于口腔黏膜的生物黏附性材料

### 2.1 聚丙烯酸类

聚丙烯酸类包括：聚丙烯酸 (polyacrylic acid, PAA)、聚丙烯酸树脂 (polymethacrylates, PMAA) 以及聚丙烯酸交联物聚合物卡波姆、聚卡波菲 (polycarbophil, PCP) 等。聚丙烯酸类具有优良的黏膜黏附性能，原因在于其存在大量的羧酸基团，能与黏蛋白的寡糖侧链形成氢键，同时高分子链与黏液层形成物理缠结，更有利于促进与黏膜的黏附。

卡波姆是丙烯酸键合蔗糖（或季戊四醇）的烯丙基醚的聚合物，是合成的高分子丙烯酸交联聚合物。卡波姆中丙烯酸羧酸基团含量为 56%~68%，受温度影响小，不受微生物的影响，且无毒、无刺激，应用最广<sup>[9]</sup>。Kapil 等采用 Plackett-Burman 设计，分别考察了卡波姆 971P、羟丙甲纤维素 (HPMC K15M)、聚乙二醇 400 (PEG 400) 的用量及卡波姆的类型、搅拌时间对相应变量的影响程度，结果表明卡波姆用量和 HPMC 用量的影响较大，其中卡波姆含量越高，给药系统的黏膜黏附性越强，而少量的 HPMC 主要用于控制药物的释放<sup>[10]</sup>。卡波姆为阴离子黏附剂，不能与二价碱性药物合用，以免发生沉淀<sup>[11]</sup>。Wong 等比较了卡波姆、羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) 及 HPMC 等材料压制成片后的黏附性能，结果表明，卡波姆黏附力最大，其次为 CMC-Na 及 HPMC<sup>[12]</sup>。

### 2.2 壳聚糖

壳聚糖又称脱乙酰甲壳质，它是甲壳质在碱性条件下脱乙酰基后的水解产物，相对分子质量为  $3.0 \times 10^5 \sim 6.0 \times 10^5$ <sup>[13]</sup>。壳聚糖是一种阳离子高分子，能与带负电荷的黏蛋白产生静电结合，因而具有较佳的黏膜黏附性能<sup>[14]</sup>。然而也有人认为壳聚糖

的黏膜黏附性质较为复杂，Sogias 等报道，当含有 0.2 mol/L 氯化钠溶液时，壳聚糖与黏蛋白之间的静电力减弱；当溶液中含有 8 mol/L 或 10% 的乙醇时，黏蛋白与壳聚糖的聚合受到影响，说明氢键结合和疏水作用都会影响壳聚糖的黏膜黏附性质，此外溶液的 pH 值和其他化学物质也会影响其黏膜黏附性质<sup>[15]</sup>。

Aksungur 等选用制菌霉素预防口腔黏膜炎，考察了不同相对分子质量壳聚糖、溶剂 pH 值以及壳聚糖交联对膜剂中药物释放的影响，结果表明高分子壳聚糖、较高的 pH 值以及交联均会导致药物释放减少<sup>[16]</sup>。Kumar 等以亚麻籽黏质为胶凝剂，分别选用壳聚糖、卡波姆 934P、羧甲基纤维素及聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 为黏附性高分子材料，制备了文拉法辛口腔凝胶，研究表明 0.5% 壳聚糖和 2% 亚麻籽黏质制备的凝胶具有最佳的黏膜黏附性、胶凝强度和药物缓释性能。该凝胶的生物利用度  $[(63.08 \pm 1.28)\%]$  远高于口服生物利用度  $[(39.21 \pm 6.18)\%]$ <sup>[17]</sup>。

加入单宁酸作为交联剂能促使壳聚糖的骨架更加紧密，膜的抗张强度提高，伸长率和水蒸气透过率下降，同时膜的溶解度下降，这些都归因于壳聚糖骨架逐渐转变成无定形<sup>[18]</sup>。此外壳聚糖含有许多活性基团，如氨基和羟基，通过对其进行结构修饰，可得到不同性质的壳聚糖，如巯基壳聚糖、三甲基壳聚糖、乙二醇壳聚糖、羧甲基壳聚糖和半乙酰化壳聚糖，其中巯基壳聚糖的黏附性能最佳<sup>[19]</sup>。

### 2.3 纤维素类

纤维素衍生物是通过纤维素高分子中的羟基与化学试剂发生酯化、醚化、交联或接枝反应后得到的<sup>[20]</sup>。常用于黏膜黏附的高分子有 HPMC、CMC-

表 1 口腔黏膜特征<sup>[6-7]</sup>

Tab.1 Characteristics of Oral Mucosa<sup>[6-7]</sup>

组织	结构	厚度/ $\mu\text{m}$	黏液更替时间/d	表面积/ $\text{cm}^2$	渗透性	滞留时间	每 100 g 组织中血流流速 <sup>1)</sup> / $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$
颊膜	非角质化	500~600	5~7	50.2±2.9	中等	中等	20.3
舌下	非角质化	100~200	20	26.5±4.2	优良	较差	12.2
牙龈	角质化	200	—	—	较差	中等	19.5
上颌	角质化	250	24	20.1±1.9	较差	优良	7.0

注：<sup>1)</sup> 试验数据来源于猕猴

Na、羟丙纤维素 (HPC) 及羟乙基纤维素 (HEC) 等。CMC-Na 是一种阴离子黏附材料, 具有氢键结合能力, 黏膜黏附性较好<sup>[21]</sup>。Singh 等采用 CMC-Na 为主要黏附材料, 制备了硫酸沙丁胺醇口腔黏附膜剂, 具有较好的膨胀系数、黏附力和体外释放行为, 对支气管的舒缓作用时间长达 4 h, 较硫酸沙丁胺醇溶液的作用时间 (1.5 h) 长<sup>[22]</sup>。

非离子型的中性纤维素衍生物如 HPMC 具有适中的黏附性, 是因为它们不含可贡献质子的羧酸基团, 降低了形成氢键的能力。Shirsand 等以 HPMC (15 mPa·s) 和卡波姆 934P 作黏膜黏附性材料, 乙基纤维素作背衬材料, 采用直接压片法将阿替洛尔制备成口腔黏附双层片, 具有良好的黏膜黏附性, 9 h 内能释放 89.43% 的药物<sup>[23]</sup>。Al-Dhubiab 等将阿昔洛韦与聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 制备成纳米粒, 以 HPMC K15M 为黏附性材料、Eudragit RL100 为成膜材料, 制备成具有口腔生物黏附性的膜剂。药物以一定的速率透黏膜吸收, 相较于口服剂型, 其生物利用度提高了 8 倍<sup>[24]</sup>。

成膜凝胶具有独特的成膜性和生物黏附性能。本课题组采用 HPC、单宁酸、乳酸和木糖醇制备了生物黏附性成膜凝胶<sup>[25]</sup>。HPC 是一种水溶性的成膜材料, 如单独用 HPC 制备的凝胶膜在口腔内成膜后, 因其亲水性的原因很快会被口腔唾液溶解和洗脱掉, 有效作用时间很短。为了降低 HPC 的亲水性, 将其与有机羧酸酯化, 提高了膜的疏水性, 并通过木糖醇的交联作用, 最后形成一种柔韧、持久、光滑的生物黏附性薄膜。这种疏水性成膜凝胶可用于口腔和皮肤疾病的治疗。将其涂附于口腔或皮肤表面后很快形成一层疏水性薄膜, 可牢固持久地黏附于口腔黏膜或皮肤表面, 膜内的药物可长时间地释放至患处, 起到局部长效治疗作用, 而且所形成的固体疏水性薄膜具有保护患处的作用。这种新颖的外用剂型为口腔和皮肤疾病的局部治疗提供了新的治疗手段。

## 2.4 海藻酸盐

海藻酸盐是从海藻和细菌中提取的线性多糖, 其钠盐和钾盐可溶于水, 而其高价阳离子盐不溶于

水。这类阴离子多糖广泛应用于微球的制备, 具有良好的生物黏附性。Pistone 等采用  $Zn^{2+}$  作为交联剂, 制备了海藻酸钠和果胶的纳米粒, 结果表明海藻酸钠纳米粒在唾液中最为稳定<sup>[26]</sup>。Pongjanyakul 等采用海藻酸钠-硅酸镁铝成膜, 其中模型药物尼古丁 (NCT) 在酸性或中性条件下与带负电的硅酸镁铝通过静电交互作用絮凝, 形成微型药物储库, 膜剂蒸发干燥过程中尼古丁损失较少。这种膜剂对口腔黏膜具有优良的黏附特性, 同时能维持较低的尼古丁释放速率和透膜速率, 对 NCT 成瘾人群的戒断治疗具有良好的疗效<sup>[27]</sup>。

Menchicchi 等考察了海藻酸钠的相对分子质量和链柔顺性对其与口腔黏蛋白之间反应程度的影响。结果表明, 相对分子质量较低的海藻酸钠不影响蛋白质构象, 原因在于低分子海藻酸钠的分子链过于刚硬, 不会引起黏蛋白的收缩; 而相对分子质量较高时, 链柔顺性更好, 从而能够连接相距较远的黏蛋白, 促使蛋白质的构象发生改变<sup>[28]</sup>。

## 2.5 透明质酸

透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 又名玻璃酸, 是一种由  $\beta$ -1,3-*N*-乙酰基-D-葡萄糖胺和  $\beta$ -1,4-D-葡萄糖醛酸的双糖单位聚合而成的线性大分子酸性黏多糖, 相对分子质量为  $1 \times 10^4 \sim 6 \times 10^6$ , 广泛分布于人体各部位, 具有良好的生物相容性<sup>[29]</sup>。HA 能与黏蛋白产生氢键结合和静电作用, 因而具有优良的黏膜黏附性能。有研究报道不同相对分子质量 HA 的口腔黏膜黏附性存在差异。Sandri 等以猪口腔颊黏膜和黏蛋白 (牛颌下腺) 模拟口腔环境, 分别选用了相对分子质量为  $1\ 878 \times 10^3$ 、 $693 \times 10^3$  和  $202 \times 10^3$  的 HA, 制备成各自的凝胶溶液, 采用拉应力测试仪测定黏附力, 结果表明相对分子质量较低的 HA, 黏膜黏附性更佳。此外还观察到 HA 能促进药物渗透黏膜<sup>[30]</sup>。

## 2.6 新型高分子材料

若对高分子材料进行化学改造, 往往能得到性能更优异、应用更广泛的材料。单一的生物黏附性高分子往往不具备所需的性能, 若混合多种高分子, 可能会得到一种新型材料, 满足各种剂型需求。传



统的生物黏附性高分子不具备特异性和靶向性,其黏附时间受到黏液层更替速率的影响;它与黏液层或组织表面之间的反应本质上是非共价结合。新一代高分子能够与黏液层共价结合,或直接黏附于特定细胞表面,从而提高黏附性能。对于许多新型药物分子而言,这类高分子具有良好的应用前景。

### 2.6.1 巯基化黏附性高分子材料

巯基化聚合物是近年药剂学家构建的新型聚合物。巯基化聚合物的巯基可与黏膜糖蛋白富含半胱氨酸(Cys)的子域内的Cys巯基形成二硫键,黏附性较强,且内聚性也较好<sup>[9]</sup>。通过共价结合后,其黏附性受离子强度和pH值变化的影响更小<sup>[6]</sup>。壳聚糖经巯基化后,促渗作用明显增强,而且能抑制细胞外排泵的作用<sup>[31]</sup>。

Laffleur等将羧甲基纤维素(CMC)与Cys通过酰胺键共价结合形成巯基化羧甲基纤维素(CMC-SH),随后与2-巯基烟酸(MNA)反应,形成活化羧甲基纤维素(CMC-S-S-MNA)。研究表明CMC-S-S-MNA没有毒性,与未修饰的CMC相比,CMC-S-S-MNA的黏膜黏附时间提高了3倍,黏附力提高了8.8倍<sup>[32]</sup>。Ayensu等将壳聚糖与巯基乙酸通过酰胺键结合,得到巯基化壳聚糖,随后加入木糖醇、甘油及模型药物牛血清白蛋白,形成水凝胶溶液,经冷冻干燥后制备成干凝胶。整个巯基化过程不会影响蛋白质构象的稳定性。体外试验表明巯基化后壳聚糖的黏膜黏附性能增强,同时该干凝胶易水化,体外药物释放性能良好,有望成为蛋白类药物经口腔黏膜给药的新剂型<sup>[33]</sup>。

### 2.6.2 聚合物混合而成的生物黏附性高分子材料

聚合物的简单混合是获得新材料较为简便的方法,无需对其化合物进行衍生化。聚合物的混合能够优化其黏附性能和机械性质,调节它们的膨胀行为或改善其生物相容性。Luo等将壳聚糖与HEC在100℃时均匀混合成膜,聚合物之间通过氢键交联结合。HEC的加入使壳聚糖的机械性质明显改善,其比例升高后,混合材料的弹性更佳。该混合材料可用于研发新的口腔黏膜给药剂型。以猪口腔黏膜为模型考察黏附性,观察到该混合膜的黏膜黏

附性能优于纯HEC膜和纯壳聚糖膜<sup>[34]</sup>。De Souza Ferreira等混合了泊洛沙姆407和卡波姆971P,制备成一种新型材料。该材料存在溶胶-凝胶转变温度,根据用药部位混合不同比例,即可得到具有不同转变温度的材料,同时具有良好的机械性质和黏附性能,适合开发成口腔给药剂型<sup>[35]</sup>。

然而,由于聚合物的热力学不相容性(不混溶性),共混常导致相分离,因而不能改善材料的物理和机械性能。若共混物中存在特定相互作用如氢键或离子对配对,则有利于聚合物组分充分混合。因此可以预测,许多具有质子供体和质子受体基团组合的水溶性聚合物是可混溶的<sup>[19]</sup>。

### 2.6.3 靶向、凝集素介导的生物黏附性高分子材料

第二代高分子与第一代非特异高分子的不同之处在于,其黏附特性不易受到黏液更替的影响,它们直接与黏膜表面结合,或更精确地靶向于特定细胞,称之为“细胞黏附”<sup>[6]</sup>。凝集素是天然存在的蛋白质,能特异性识别某些细胞以及蛋白质。由于各个靶点位置表面的碳水化合物和蛋白质组成各不相同,因而可以实现更准确的药物递送。Clark等认为凝集素-药物载体复合物能够将药物递送至上皮细胞表面,从而提高口腔内局部给药和全身给药效率<sup>[36]</sup>。

虽然凝集素在靶向方面有明显优势,但许多是有毒性或有免疫原性的,并且凝集素反复暴露带来的影响目前尚不清楚<sup>[4-5]</sup>。

## 3 已上市的口腔黏膜黏附制剂

常见的口腔黏膜黏附剂型包括:片剂、膜剂、凝胶剂、糊剂等,其中以片剂居多。部分已上市的口腔黏膜黏附剂见表2。

## 4 结语

随着给药技术和新型给药系统的不断发展,越来越多的给药途径受到药剂学者的重视。众所周知,药物通过口腔黏膜给药,能有效避免胃肠道的降解和一系列首过效应,明显提高药物的生物利用度。如今口腔黏膜给药不仅局限于口腔相关疾病的局部治疗,如牙周病、口腔溃疡等,而且通过口腔途径可递送疫苗、胰岛素,从而实现全身给药。除了传

表 2 部分已上市的口腔黏膜黏附制剂

Tab.2 A Part of Commercial Buccal Mucoadhesive Formulations

商品名	药物	生物黏附性材料	公司	剂型
Fentanyl	芬太尼	HPMC	Mylan Pharms	口颊片
Suscard	三硝酸甘油酯	HPMC	Forest	口颊片
Striant	睾酮	卡波姆934P、PCP、HPMC	Mipharm	口颊片
Sitavig	阿昔洛韦	HPMC、PVP	Bioalliance	口颊片
Corlan pellets	氢化可的松	阿拉伯胶	Celltech	口颊片
Buccastem	丙氯拉嗪	PVP、黄原胶	Alliance	口颊片
Aphthasol	氨来咕诺	CMC-Na、明胶、果胶	Block Drug Company	口腔糊剂
Kenalog in Orabase	曲安奈德	CMC-Na、明胶、果胶	Delcor Asset	口腔糊剂
Corcodyl gel	氯己定	HPMC	Glaxosmithkline	口腔凝胶
Zilactin - B	苯佐卡因	HPC	Zila	口腔凝胶
Gelclair	—	HEC、透明质酸钠	Helsinn Healthcare	口腔凝胶
Onsolis	枸橼酸芬太尼	HPC、CMC、HEC	Meda	颊膜剂
Dentipatch	利多卡因	卡拉亚树胶	Noven	颊膜剂
Suboxone	丁丙诺啡、纳诺酮	HPMC、聚环氧乙烷	Indivior	舌下膜剂

统的生物黏附性高分子材料外，一些新型生物黏附性材料不仅具有优良的黏附性能，而且能够特异性黏附于某些细胞，日益受到人们的关注。随着更多的新型口腔黏附材料出现，将会很大程度上推动口腔黏膜黏附给药剂型的发展。

#### 参考文献:

- [1] Sudhakar Y, Kuotsu K, Bandyopadhyay AK. Buccal bioadhesive drug delivery--a promising option for orally less efficient drugs [J]. *J Controlled Release*, 2006, **114**(1): 15—40.
- [2] 李玉清, 黄绳武. 药物口腔黏膜吸收机理的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2012, **21**(5): 512—517.
- [3] Paderni C, Compilato D, Giannola LI, *et al.* Oral local drug delivery and new perspectives in oral drug formulation [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2012, **114**(3): e25—e34.
- [4] Shinkar DM, Dhake AS, Setty CM. Drug delivery from the oral cavity: a focus on mucoadhesive buccal drug delivery systems [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2012, **66**(5): 466—500.
- [5] Evans EW. Treating scars on the oral mucosa [J]. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2017, **25**(1): 89—97.
- [6] Patel VF, Liu F, Brown MB, *et al.* Advances in oral transmucosal drug delivery [J]. *J Controlled Release*, 2011, **153**(2): 106—116.
- [7] 李 丁, 王 健, 侯惠民. 口腔黏膜给药系统研究进展[J]. *中国医药工业杂志*, 2009, **40**(4): 303—307.
- [8] Sosnik A, das Neves J, Sarmiento B. Mucoadhesive polymers in the design of nano-drug delivery systems for administration by non-parenteral routes: A review [J]. *Prog Polym Sci*, 2014, **39**(12): 2030—2075.
- [9] 申 婷, 潘一峰, 何翦太. 常用生物黏附性材料的应用分析[J]. *中国医学工程*, 2012, **24**(10): 25—27.
- [10] Kapil R, Dhawan S, Beg S, *et al.* Buccoadhesive films for once-a-day administration of rivastigmine: systematic formulation development and pharmacokinetic evaluation [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2013, **39**(3): 466—480.
- [11] Keegan G, Smart J, Ingram M, *et al.* An *in vitro* assessment of bioadhesive zinc/carbomer complexes for antimicrobial therapy within the oral cavity [J]. *Int J Pharm*, 2007, **340**(1-2): 92—96.
- [12] Wong CF, Yuen KH, Peh KK. An *in-vitro* method for buccal adhesion studies: importance of instrument variables [J]. *Int J Pharm*, 1999, **180**(1): 47—57.
- [13] Graciano TB, Coutinho TS, Cressoni CB, *et al.* Using chitosan gels as a toluidine blue O delivery system for photodynamic therapy of buccal cancer: *In vitro* and *in vivo* studies [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2015, **12**(1): 98—107.
- [14] Pedro AS, Cabral-Albuquerque E, Ferreira D, *et al.* Chitosan: An option for development of essential oil delivery systems for oral cavity care? [J]. *Carbohydr Polym*, 2009, **76**(4): 501—508.
- [15] Sogias IA, Williams AC, Khutoryanskiy VV. Why is chitosan mucoadhesive? [J]. *Biomacromolecules*, 2008, **9**(7): 1837—1842.

- [16] Aksungur P, Sungur A, Ünal S, *et al.* Chitosan delivery systems for the treatment of oral mucositis: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *J Controlled Release*, 2004, **98**(2): 269—279.
- [17] Kumar R, Tiwari P, Garg S. Alkali transesterification of linseed oil for biodiesel production [J]. *Fuel*, 2013, **104**: 553—560.
- [18] Rivero S, Garcia MA, Pinotti A. Crosslinking capacity of tannic acid in plasticized chitosan films [J]. *Carbohydr Polym*, 2010, **82**(2): 270—276.
- [19] Khutoryanskiy VV. Advances in mucoadhesion and mucoadhesive polymers [J]. *Macromol Biosci*, 2011, **11**(6): 748—764.
- [20] 罗成成, 王 晖, 陈 勇. 纤维素改进及应用研究进展[J]. 化学进展, 2015, **34**(3): 767—773.
- [21] Dekina S, Romanovska I, Ovsepyan A, *et al.* Gelatin/carboxymethyl cellulose mucoadhesive films with lysozyme: Development and characterization [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, **147**: 208—215.
- [22] Singh S, Soni R, Rawat MK, *et al.* *In vitro* and *in vivo* evaluation of buccal bioadhesive films containing salbutamol sulphate [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2010, **58**(3): 307—311.
- [23] Shirsand S, Suresh S, Keshavshetti G, *et al.* Formulation and optimization of mucoadhesive bilayer buccal tablets of atenolol using simplex design method [J]. *Int J Pharm Investig*, 2012, **2**(1): 34—41.
- [24] Al-Dhubiab BE, Nair AB, Kumria R, *et al.* Formulation and evaluation of nano based drug delivery system for the buccal delivery of acyclovir [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, **136**: 878—884.
- [25] 倪 睿, 马晋隆, 孙有丽, 等. 盐酸特比萘芬生物黏附性成膜凝胶的制备及其体外评价[J]. 中国药科大学学报, 2015, **46**(6): 671—676.
- [26] Pistone S, Goycoolea FM, Young A, *et al.* Formulation of polysaccharide-based nanoparticles for local administration into the oral cavity [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, **96**: 381—389.
- [27] Pongjanyakul T, Suksri H. Alginate-magnesium aluminum silicate films for buccal delivery of nicotine [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2009, **74**(1): 103—113.
- [28] Menchicchi B, Fuenzalida JP, Hensel A, *et al.* Biophysical analysis of the molecular interactions between polysaccharides and mucin [J]. *Biomacromolecules*, 2015, **16**(3): 924—935.
- [29] 蒋延超, 蒋世云, 傅凤鸣, 等. 透明质酸生物合成途径及基因工程研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2015, **35**(1): 104—110.
- [30] Sandri G, Rossi S, Ferrari F, *et al.* Mucoadhesive and penetration enhancement properties of three grades of hyaluronic acid using porcine buccal and vaginal tissue, Caco-2 cell lines, and rat jejunum [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2004, **56**(9): 1083—1090.
- [31] Werle M, Hoffer M. Glutathione and thiolated chitosan inhibit multidrug resistance P-glycoprotein activity in excised small intestine [J]. *J Controlled Release*, 2006, **111**(1-2): 41—46.
- [32] Laffleur F, Bacher L, Vanicek S, *et al.* Next generation of buccadhesive excipient: Preactivated carboxymethyl cellulose [J]. *Int J Pharm*, 2016, **500**(1-2): 120—127.
- [33] Ayensu I, Mitchell JC, Boateng JS. *In vitro* characterisation of chitosan based xerogels for potential buccal delivery of proteins [J]. *Carbohydr Polym*, 2012, **89**(3): 935—941.
- [34] Luo K, Yin J, Khutoryanskaya OV, *et al.* Mucoadhesive and elastic films based on blends of chitosan and hydroxyethylcellulose [J]. *Macromol Biosci*, 2008, **8**(2): 184—192.
- [35] De Souza Ferreira SB, Moço TD, Borghi-Pangoni FB, *et al.* Rheological, mucoadhesive and textural properties of thermoresponsive polymer blends for biomedical applications [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2015, **55**: 164—178.
- [36] Clark MA, Hirst BH, Jepson MA. Lectin-mediated mucosal delivery of drugs and microparticles [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2000, **43**(2-3): 207—223.

## Progress of Buccal Bioadhesive Polymers

LIU Renliang, MA Jinlong\*, NI Rui, SHI Jiajun, XU Yi

(National Pharmaceutical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203)

**ABSTRACT:** Buccal delivery is considered a convenient route for the administration of drugs intended for both local and systemic delivery. Buccal mucoadhesive drug delivery systems (BMDDS) are drug-loading carriers with the buccal bioadhesive function, which can persistently adhere to oral mucosa and thus continue to release drug to administration place. Buccal bioadhesive polymer is the crucial point for BMDDS to achieve sustained adherence and release. This paper illustrates the similarities and differences between buccal bioadhesive polymers and other bioadhesive polymers, lists the advantages of BMDDS, describes characteristics of oral mucosa and the basic situation of mucoadhesion, reviews the bioadhesive polymers commonly used in buccal mucoadhesive delivery and summaries some of the commercial buccal mucoadhesive formulations.

**Key Words:** oral mucosa; buccal mucoadhesive drug delivery system; bioadhesive polymer; review

