

Bilimsel Taramalar

Biyoadhezif Kontrollü Salım Sistemleri

Nevin ÇELEBİ (*)

Özet : Son zamanlarda biyoadhezif sistemler, ağız ve burun boşlukları ile mide veya barsakta, rektumda uygulanan ve etken maddeyi kontrollü salın sistemlerde kullanılmaktadırlar. Bu sistemler biyoadhezif kontrollü salım sistemleri olarak bilinmekte ve barsaktan absorpsiyonu düşük ilaçların salımında kullanılabilir.

Biyoadhezif polimer ile doku arasındaki biyoadhezyon, polimer yapısı ile burun boşluğu, mide veya barsak mukozası arasındaki etkileşmeden kaynaklanmaktadır. Biyoadhezyon mekanizması kimyasal ve fiziksel olarak sınıflandırılabilir.

BIOADHESIVE CONTROLLED RELEASE SYSTEMS

Summary : Recently, bioadhesive systems have been used for controlled release systems. Such applications include systems for release of drugs in the buccal or nasal cavity, for stomach or intestinal, and rectal administration. These systems are known as bioadhesive controlled release systems and may be used for release of drugs with low intestinal absorption.

The interactions of the polymer structure with the mucosa of the nasal cavity, stomach or intestine are responsible for the bioadhesion created between the bioadhesive polymer and the tissue. The mechanism of bioadhesion may be classified as chemical and physical.

Keywords : Bioadhesion, topical dosage form, mucosal dosage form of insulin, adhesive tablet.

(*) Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Etiler - Ankara.

GİRİŞ

Biyoadhezif sistemler uzun yıllardan beri dişçilikte, ortopedide (1, 2), oftalmolojide (3-6) ve cerrahi uygulamalarda (7), kullanılmaktadır. Ayrıca suni yumuşak dokuların kullanılmalarında da biyoadhezif sistemlerden yararlanılabilmektedir (8).

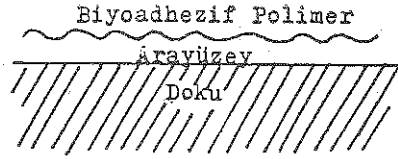
Son zamanlarda, burun boşluklarında, ağız mukozasında, mide veya barsakta ve rektumda uzun süre kalan ve içerdikleri etken maddeyi uzun sürede salan kontrollü salım sistemlerinin geliştirilmesinde biyoadhezif sistemler kullanılmaktadır (9-14). Bu sistemler biyoadhezif kontrollü salım sistemleri olarak bilinir ve barsaktan absorpsiyonu düşük ilaçların salınmasında kullanılabilirler.

Biyoadhezif sistemler için kullanılan biyoadhezif polimerler mukozal tabakaya uygulandıktan sonra şişerler ve etken maddeyi jel tabakasından difüzyon yoluyla salırlar.

Biyoadhezyon Mekanizması

Biyoadhezyon, biyolojik makromoleküller ve hidrokolloidlerin biyolojik dokulara yapışması ile ilgilidir. Bir arayüzey olayıdır Şekil 1'de yumuşak bir doku ile temas eden bir biyoadhezif kontrollü salım sisteminin basit şekli görülmektedir.

Bir biyoadhezif sistem ile yumuşak doku arasındaki adhezif



Şekil 1 : Bir biyoadhezif kontrollü salım sisteminin yumuşak doku ile teması (Peppas, A.N., 1985)

bağların oluşumu üç bölgede oluşmaktadır (15) :

- Biyoadhezif maddenin yüzeyinde,
- Dokunun ilk tabakasinda,
- Adhezif sistem ile doku arasındaki arayüzey tabakasinda

Biyoadhezif sistemler başta da belirtildiği gibi, mukozal yönden zengin olan bölgelere tatbik edilirler. Adhezif sistem ile doku arasında meydana gelen arayüzey için mukus tabakası önemli rol oynar. Mukus tabakası oldukça yüksek viskozluğa sahip bir salgı (musin) salgılar. Ana bileşikleri, glikoproteinle, lipidler, mukopolisakkaridler ve tuzlardır. En önemli bileşiği, jel yapısında ve uzun zincirli oligosakkarid olan glukoproteindir (16). Bu maddenin konsantrasyonu bulunduğu mukozaya göre değişmektedir.

Biyoadhezif maddelerin dokuya adhezyonu : a) fiziksel ve kimyasal bağlarla, b) ikincil kimyasal bağlarla, c) iyonik veya kovalent kimyasal bağlarla olmaktadır (15).

Fiziksel veya mekanik bağlar, dokunun yarıkları (network) içine adhezif maddenin girmesini sağlarlar. İkincil kimyasal bağlar vander Waals bağları ile hidrojen bağlarını kapsamaktadır (15, 17).

Kinloch (17) yaptığı bir çalışmada, bir biyoadhezif maddenin bazı özelliklere sahip olması gerektiğini saptamıştır. Bu özellikler; 1) sıvı biyoadhezif maddenin sıfır veya sıfıra yakın bir temas açısına sahip olması, 2) düşük relatif viskozite göstermesi, 3) Biyoadhezif madde ile etken madde arasındaki temasın iyi olması gerekmektedir.

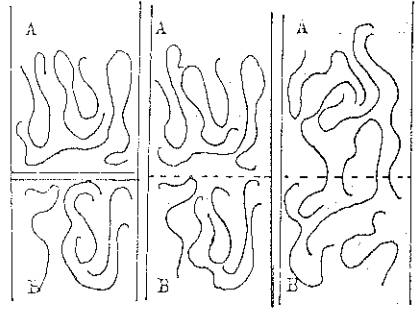
Adhezyonun termodinamik işi W_A , Dupré eşitliğine göre yazılabilmektedir (18).

$$W_A = \gamma_b + \gamma_t - \gamma_{bt}$$

Burada, γ_b ; biyoadhezif sistemin yüzey gerilimi γ_t ; dokunun yüzey gerilimi, γ_{bt} ; biyoadhezif sistem ile doku arasındaki arayüzey gerilimidir.

Taşıyıcı biyoadhezif madde ile doku arasındaki biyoadhezif kuvvetlerin nedeni, polimer yapısı ile mukus tabakasının glukoprotein kanalları arasındaki etkileşmeden kaynaklanmaktadır. Bu etkileşmeler polimerin kimyasal ve fiziksel yapısı ile ilişkilidir. Kimyasal etkileşmeler iyonik veya hidrojen bağları ile ilgilidir ve polimerde —OH veya —COOH gibi yüklü grupların bulunuşu kimyasal etkileşmeyi hızlandırır (14, 15). Biyoadhezif polimerin fiziksel yapısı da önemlidir.

Biyoadhezyon mekanizması, polimerin makromoleküler zincirlerinin mukozanın glukoprotein yapı zincirlerine interpenetrasyonu (difüzyonu) esasına dayanır (19).



Şekil 2 : Bir biyoadhezif polimerin mukus ile biyoadhezyonunda interpenetrasyon zincirinin moleküler modeli A; Biyoadhezif polimer, B; Mukus (Peppas, A. N., 1986)

Şekil 2'de bir polimerin mukus tabakası ile biyoadhezif sistemin interpenetrasyon zincir modeli görülmektedir. Biyoadhezif polimerler glukoproteinlerin arasına difüze olurlar. Bu difüzyon biyoadhezif polimerlerin konsantrasyonlarına ve difüzyon hızlarına bağlıdır.

Peppas ve ark., (20)'nin yaptıkları bir araştırmada, biyoadhezif maddenin glukoproteine difüzyonunda, çapraz bağlı makromoleküllerin difüzyon katsayısının etki ettiğini saptamışlardır. Difüzyon kat-

sayısının değerini 10^{-10} — 10^{-16} $\text{cm}^2 \cdot \text{sn}^{-1}$ olarak bulmuşlardır.

Biyoadhezif polimerler mukozal tabakaya uygulandıktan sonra şişerler (21, 22)). Şişme zamanı adhezyon mekanizması için önemli olup aşağıdaki eşitlik ile hesaplanabilir.

$$t = \frac{l^2}{D_b}$$

Burada, t ; şişme zamanı, D_b ; biyoadhezif polimerin difüzyon katsayısı, l ; difüzyonun olduğu mesafeyi göstermektedir. Şişme zamanının kısa olması, adhezyonun oluşmadığını ve adhezif kuvvetin yüksek olmadığını göstermektedir. Şişme zamanı 15 dakikanın üstünde ise $l = 30 \text{ A}^\circ$ 'dur ve difüzyon katsayısı $10 \text{ cm}^2/\text{sn}$ 'dir. Difüzyon katsayısı mukus tabakasındaki glukoprotein konsantrasyonuna bağlıdır.

Biyoadhezif polimerlerin molekül ağırlığının artması ile adhezif kuvvetler de artmaktadır (10, 23).

Adhezif Topikal Sistemler

Biyoyararlılık, ilacın dozaj formu ile kontrol edilebilmektedir. Kontrollü ilaç salım sistemleri ve transdermal terapötik sistemlerin biyoadhezif polimerle dozaj formların hazırlanması tavsiye edilmektedir.

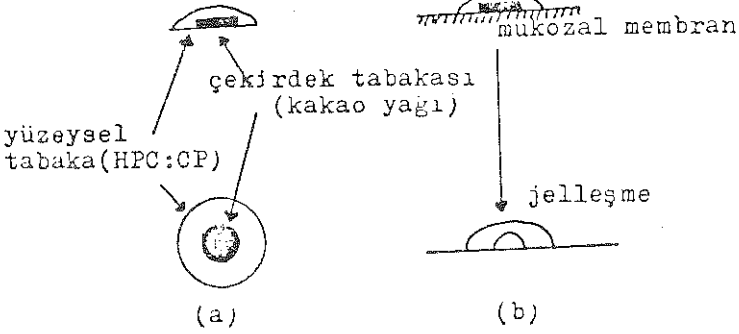
Nagai ve ark., (24) ağız, burun ve rektal mukozal yolla kullanılmak üzere biyoadhezif dozaj formları hazırlamışlardır. Bu adhezif

dozaj formları hidroksi propil selüloz (HPC) ve carbopol 934 (CP) içermektedirler. Araştırmacılar, Japonya'da kadınların % 25'de uterus kanserinin görüldüğünü ve genelde ameliyatla tedavi edildiğini belirtmektedirler. Fakat ameliyat sonucu istenmeyen yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden uterus kanserinin erken safhalarında kullanılmak üzere uygun bir biyoadhezif dozaj formunun hazırlanmasına çalışılmıştır. Etken madde olarak antitümör ajanı olan bleomisin (BLM) kullanılmıştır.

Araştırmacılar, ilk olarak bleomisin içeren vajinal supozituarları tatbik etmişlerdir. İlacın hızlı salımı sonucu rektal mukozanın iltihaplanması görüldükçe başarılı bir sonuç elde edilememiştir (24). Bu araştırmadan sonra, HPC içeren yeni bir dozaj formu geliştirilmiştir (25-27). Önce laktoz ve HPC içeren yavaş salım özelliğinde tablet (25, 26) ve polietilen glikol ile HPC içeren yarıkatı (27) bir dozaj formu üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu araştırmalardan hareketle, HPC ve CP karışımından ibaret disk ve çubuk şeklinde topikal dozaj formları hazırlanmıştır (28, 29). 30 mg BLM içeren disk, gönüllü hastaların servikal kanallarına tatbik edilerek, 24 saat sonra diskler çıkartılmıştır. 24 saat sonra hastalardan çıkan disklerin şişerek çaplarının iki misli arttığı görülmüştür. Sonuçta, bu adhezif dozaj formunun klinik tedavide yararlılığı gözlenmiştir.

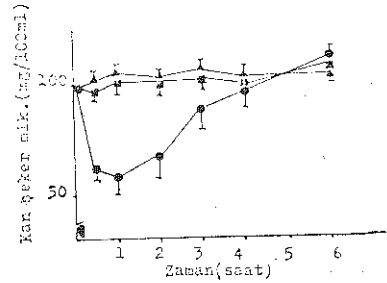
Nagai ve ark., (30)'in yaptığı diğer bir çalışmada ise, insülinin mukazal dozaj formu araştırılmıştır. Şekil 3'de görüldüğü gibi iki

iki tabakalı bir disk hazırlanmıştır. Diskin iç kısmında insülin içeren kakao yağı bulunmaktadır.



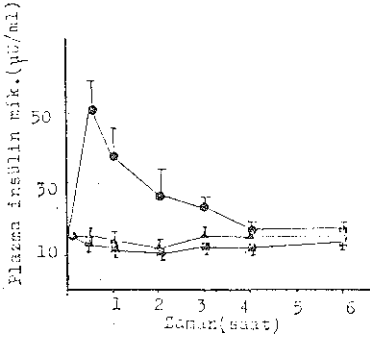
Şekil 3: İnsülinin mukozal dozaj formu (a) ve mukozaya uygulanışı (b) HPC (Hidroksi propil selüloz); CP (Carbopol 1934) (Nagai, T. ve ark., 1981)

Çekirdek kısmı HPC ve CP karışımını içeren bir sıvağ ile kaplanmıştır ve disk, yüzeyi yarıküresel olan bir kalıpla basılmıştır. Bu sistem oral mukazal membrana konduğu zaman çekirdek içindeki kakao yağı erimekte ve bir saat sonra yüzeyel tabaka membrana üzerine yapışmakta ve jel şeklini almaktadır. Yalnız insülin içeren kakao yağı sıvağından insülinin absorbe olmadığı gözlenmiştir. Bu yüzden saponin, polietilen glikol ve sodyum glukolat gibi maddeler ilave edilmiştir (31). Sonuçta, sodyum glukolatın insülin absorpsiyonunu arttırdığı saptanmıştır. Sodyum glukolat ile kakao yağından ibaret formulasyonun, plazma glukoz seviyesini düşürdüğü Şekil 4'te görülmektedir.



Şekil 4: İnsülin mukozal dozaj formunun av köpeklerine uygulanmasından sonraki kan şekeri miktarları Δ ; Formül A (kakao yağı, HPC, CP), \square ; Formül B (kakao yağı, insülin, HPC, CP), \bullet ; Formül C (kakao yağı, insülin, sodyum glukolat, HPC, CP) (Nagai, T. ve ark. 1981)

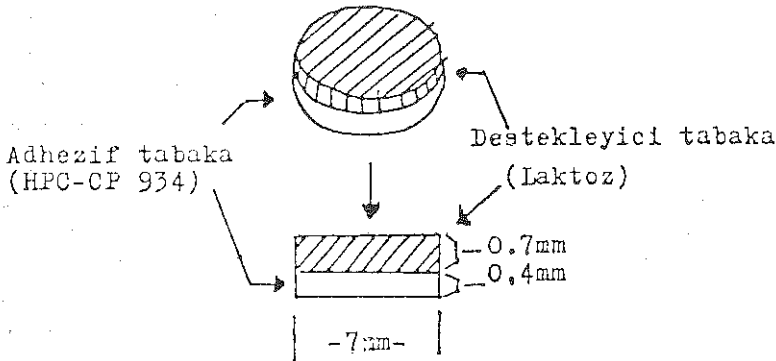
Bir saat sonra plazma glukoz seviyesinde % 40 olarak azalma görülmüştür. İmmunoassay ile tayin edilen insülin miktarı da aynı sonucu göstermektedir (Şekil 5).



Şekil 5 : İnsülinin mukozal dozaj formunun av köpeklerine uygulamasından sonraki plazma insülin miktarları Δ ; Formül A (kakaoya yağı, HPC, CP), \bullet ; Formül B (kakaoya yağı, insülin, HPC, CP) \bullet ; Formül C (kakaoya yağı, insülin, sodyum glukolat, HPC, CP) (Nagai, T., 1981)

Bir başka çalışmada ise (32), aft (aphtha) diye bilinen ve ağızda oluşan enfeksiyona karşı biyoadhezif kontrollü salım dozaj formu hazırlanmıştır. Nagai ve Teijin enstitüsü araştırma grubunun yaptığı araştırma sonucunda (32), bugün Japonya'da klinik tedavide kullanılan ve «Aftach» adı ile bilinen bir kontrollü salım yapan biyoadhezif dozaj şekli geliştirilmiştir. Şekil 6'da görüldüğü gibi bu tablet yapışkan ve destekleyici olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadır. Etken madde olarak antiinflamatuar kortikosteroid ve antiallerjik etkiye sahip olan triamsinolon asetat (TAA) kullanılmıştır.

Adhezif tabaka TAA ihtiva eden HPC ve CP'den ibarettir. Destekleyici tabaka ise laktoz içermektedir. Adhezif tablet mukozaya uygulandığı zaman mukus salgısını absorbe eder ve jelleşerek şişer. Destekleyici tabakada bulunan laktoz uygulamadan sonra atılır. Bu ilacın, ağrıyı azalttığı ve tedavi edici



Şekil 6 : Adhezif Tablet (Nagai, T., 1985)

etkisi olduğu saptanmıştır. Aynı araştırmacılar (33), burun yoluyla (nazal) verilmek üzere insülinin biyoadhezif polimerler ile toz dozaj formu üzerinde çalışmışlardır. HPC, CP 934 ve MCC (mikro kristalin selüloz) içeren insülin toz dozaj formları hazırlanmıştır. In vivo deney sonuçları, av köpeklerinde 6 saatlik bir zamanda plazma glukoz seviyesinin azaldığını göstermiştir. IV olarak tatbik edilen insülinin üçte biri kadar insülin biyoyararlılığı sağlanmıştır.

Adhezif Oral Sistemler

Biyoadhezif polimerler gastrik mukozaya ve epitel yüzeyine yapışmalarından dolayı, GI'da sürekli etkili bir doz ayarlaması yapılabilen ve ilacın GI'daki epitel yüzeyi ile temas zamanı artmaktadır.

Robinson ve ark., (34) albumin küreleri içeren klortiazidin biyoadhezif polimerler ile sürekli etkili şeklini geliştirmişlerdir. Albumin kürelerin polikarbofil ile fiziksel karışımları hazırlanıp, kapsüllere konarak biyoadhezif dozaj formu elde edilmiştir. Bu dozaj formu mideye temas edince, jelatin kapsül çözünmekte, polikarbofil mide sıvısına çıkmaktadır. Böylece, biyoadhezif polimer hızlı bir şekilde hidrate olmakta ve albumin küreleri mukus tabakasına bağlanmaktadır. Tavşanlarda yapılan in vivo deney sonuçları, biyoadhezif sistemde biyoyararlılığın daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, biyoadhezyon mekanizmasının tedaviyi anlamlı bir şekilde

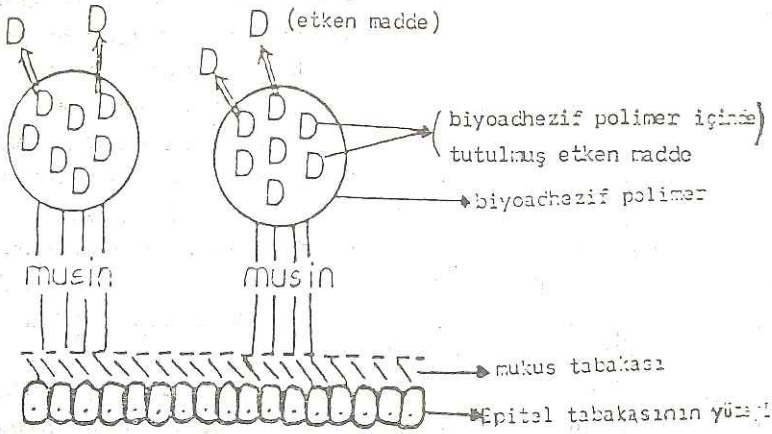
iyileştirdiği ve ilaç ile membran arasında temas süresinde bir artış olduğunu kanıtlamaktadır.

Adhezif Oküler Sistemler

Bilindiği gibi kolirlerin çeşitli dezavantajları bulunmaktadır. Etken maddenin gözde temas süresinin az olması düşük biyoyararlılığa neden olur. Kolirler göze damlatıldığında gözün dışına taşan çözeltiden etken madde kaybı da önemlidir. Bundan dolayı kolirlere biyoadhezif polimer maddeler ilave edilerek, ilacın absorpsiyon bölgesindeki teması artırılabilir. Aynı zamanda polimer madde ilavesi viskozluğu arttırmakta ve etken maddenin gözün dışına taşması önlenmektedir.

Hui ve Robinson (35), progesteronun divinil glikol ve 2,5-dimetil-1, 5-hekzadien ile bağlanmış akrilik asid ile biyoadhezif oküler sistemi hazırlamışlardır. Şekil 7'de bir biyoadhezif oküler taşıyıcı sisteminin konjuktivanın mukus tabakasına uygulandığı görülmektedir.

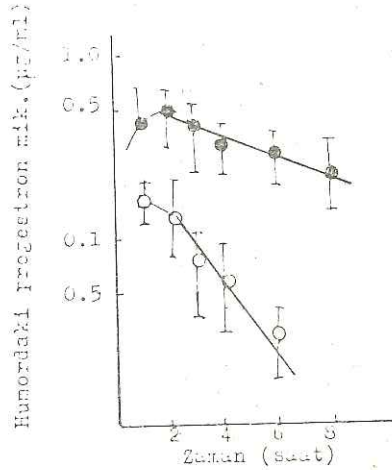
Bu çalışmada, biyoadhezif polimerin konjuktiva epitel yüzeyine mükemmel bir şekilde biyoadhezyon etki gösterdiği saptanmıştır. Progesteronun difüzyonu sıfır derecedendir. Polimer göz yaşı ile temas gelince şişer ve difüzyon artar. Hidratasyon çalışmalarına göre polimerin elastik jel şekline gelmesi, önemli miktarda suyu absorpladığını göstermektedir. Aynı zamanda ilacın salımı da jel tabakasından difüzyonla olmaktadır. Bi-



Şekil 7: Bir bioadhezif oküler taşıyıcı sistemin mukozaya uygulaması (Hui, H. W., ve ark., 1985)

yoyararlılık çalışmaları sonucu, AUC (area under the curve) polimer içermiyen sisteme nazaran 4.2 defa büyük bulunmuştur. $C_{im\max}$ (maksimum konsantrasyona ulaşmak için geçen süre) değeri biyoadehezif dozaj formunda 2 saatte, polimer içermiyen formunda ise 1 saatte bulunmuştur (Şekil 8).

Diğer bir çalışmada (36), HPCL (düşük mol. ağırlıklı hidroksi propil selüloz), HPCM (orta mol. ağırlıklı hidroksi propil selüloz) ve PVP (polivinil piroolidon), CMC (karboksî metil selüloz), PVA (polivinil alkol) biyoadehezif polimerleri kullanılarak tropisamid (tropicamide) etken maddesi ile biyoadehezif dozaj formu hazırlanmıştır. Bu polimer maddelerin midriatik aktiviteye olan etkileri araştırılmıştır. 18-65 yaşları arasındaki gönüllü insanlara $50 \mu\text{l}$ tropisamid-biyoadehezif sistemi göze damlatılarak midri-



Şekil 8: Progesteron - bioadhezif sistemin tavşanlara uygulandıktan sonra humordaki progesteron miktarları (●); % 0.3 lük progesteron - biyoadehezif polimer sistemi (○); Biyoadehezif polimer içermeyen % 0.3 lük progesteron süspansiyonu (Hui, H.W., ve ark., 1985)

atik aktivitenin arttığı saptanmıştır.

Bu çalışmanın devamında, tropisamid - biyoadhezif sisteme % 0.01 benzalkonyum klorür ilave edilerek midriyatik etki hem insanlarda hemde tavşanlarda denenmiştir (37). Tavşanlarda benzalkonyum klorür içeren formüllerde istatistiksel olarak midriyatik etkide anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. İnsanlarda ise polimer içermiyen tropisamid ve benzalkonyum klorürden ibaret olan formülasyonda biyoyararlılıkta artış görülmemiştir. Buna karşı, biyoadhezif polimer ve benzalkonyum klorürden ibaret formülasyonda biyoyararlılıkta bir artış saptanmıştır.

Urtti ve ark., (38), pilokarpinin PVM/MA hidrofobik matristen salım hızının sıfırıncı derece kinetikle olduğu saptamışlardır. Sekiz saat sonra pilokarpinin tamamen çözüldüğü gözlenmiştir.

Sonuç olarak, biyoadhezif polimerler, mukozaya biyoadhezyon yöntemi ile bağlanarak kontrollü salım sistemlerinin hazırlanmasını sağlarlar. Bu amaçla hazırlanan ağız, burun, topikal ve biyoadhezif sistemler ilaçların biyoyararlılıklarını anlamlı bir şekilde arttırmaktadırlar.

KAYNAKLAR

1. Wright, P. S., «Composition and properties of soft lining materials for acrylic dentures» **J. Dent.**, 9, 210-215, 1981.
2. Gross, L., Hoffman, R., «Medical and biological adhesives, in : I. Skeist (Ed.), Handbook of Adhesives, Van Nostrand - Reinhold, New York, NY 2nd. 1977, p. 818.
3. Brown, C., Hanna, C., «Use of dilute drug solutions for routine cycloplegia and mydriasis» **Am. J. Ophthalmol.**, 86, 820-824, 1978.
4. Saettone, M. F., Giannaccini, B., Savigni, P., Wirth, A., «The effect of different ophthalmic vehicles on the activity of tropicamide in man» **J. Pharm. Pharmacol.**, 32, 519-521, 1980.
5. Saettone, M. F., Giannaccini, B., Teneggi, A., Savigni, P., Tellini, N., «Vehicle effects on ophthalmic bioavailability : The influence of different polymers on the activity of pilocarpine in rabbit and man» **J. Pharm. Pharmacol.**, 34, 464-466, 1982.
6. Saettone, M. F., Giannaccini, B., Barattini, F., Tellini, N., «The validity of rabbits for investigations ophthalmic vehicles : a comparison of four different vehicles containing tropicamide in humans and rabbits» **Pharm. Acta Helv.**, 57, 47-55, 1982.
7. Wang, P. Y., «Surgical adhesives and coating» in : C. D Ray (Ed.) Medical Engineering, Year book, Medical Publishers, Chicago, IL., 1974 p. 1123.
8. Baier, R.E., «Conditioning surfaces to suit the biomedical en-

- viroment : Recent progress» **J. Biomech. Eng.**, 104, 257-263, 1982.
9. Gurny, R., Meyer, J. M., Peppas, N. A., «Bioadhesive intra-oral release systems : Desing, testing and analysis» **Biomat. J.** 5, 336-346, 1984.
 - 10 Park, K., Robinson, J. R., «Bioadhesive polymers as platforms for oral-controlled drug delivery : Method to study bioadhesion» **Int. J. Pharm.**, 107-127, 1984
 11. Banker, G. S., «Pharmaceutical applications of controlled release, in : R. S. Langer and D.L. Wise (Eds), Medical applications of controlled release, vol. II CRC Press, Boca Fraton, FL, 1984 p. 1.
 12. Ishida, M., Nambu, N., Nagai, T., «Ointment-type oral mucosal dosage form of carbopol containig prednisolone for treatment of aphtha» **Chem. Pharm. Bull.**, 31, 1010-1014, 1983.
 13. Park, K., Ch'ng, H. S., Robinson, J. R., «Alternative approaches to oral controlled drug delivery: Bioadhesives and in situ systems, in : J. M. Anderson and S. W. Kim (Eds) Recent Advances in Drug Drelivery Plenum Press, New York, NY, 1984 p. 163.
 - 14 Peppas, N.A., «The desing and evaluation of bioadhesive controlled release systems» 3rd International Pharmaceutical Technology Sysposium, Ankara, 1986, p. 35.
 15. Peppas, N.A., «Surface interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues» **J. Control. Release**, 2, 257-275, 1975.
 16. Horowitz, M. I., «Gastrointestinal glycoproteins in : M. I. Horowitz and W. Pigman (Eds.), The Glycoconjugates, vol. 1, Academic Press, New York, NY, 1977 p. 189
 17. Kinloch, A. J. «The science of adhesion : I Surface and interfacial aspects» **J. Mater. Sci.**, 15, 2141-2148, 1980.
 - 18 H. W. Kammer «Adhesion between polymers» **Acta Polm.**, 34, 112-115 1983.
 19. Peppas N. A., Mikos, A. G., «Polymer/glycoprotein chain interpenetration in bioadhesion» **Proceed. Intern. Sym. Control. Rel. Bioact. Mater.**, 12, 86-87, 1986.
 20. Reinhart, C. T., Peppas, N. A., «Solute Diffusion in swollen membranes. II. Influence of crosslinking on diffusive properties» **J. Membr. Sci.**, 18, 227-231, 1984.
 - 21 Park, H., Robinson, J. R., «Physico chemical properties of water insoluble polymers important to mucin/epithelial adhesion» **J. Control. Release**, 2, 47-57, 1985.

22. Robinson, J. R., Leung, S., Park, H., «Mechanism of adhesion of swelling insoluble polymers to mucin-epithelial surfaces» **Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.**, 12, 32, 1985.
23. Smart, J. D., Kellaway, I. W., Worthington, E. C., «An in-vitro investigation of mucosa-adhesive materials for use in controlled drug delivery» **J. Pharm. Pharmacol.**, 36, 295-299, 1984.
24. Nagai, T., «Adhesive topical drug delivery system» **J. Control. Release**, 2, 121-134, 1985.
25. Machida, Y., Nagai, T., «Directly compressed tablets containing hydroxypropyl cellulose» **Chem. Pharm. Bull.**, 22, 2346-2351, 1974.
26. Machida, Y., Nagai, T., «Application of hydroxypropyl cellulose to peroral controlled release dosage form» **Chem. Pharm. Bull.**, 26, 1652-1658, 1978.
27. Machida, Y., Nagai, T., «Semi-solid bases containing hydroxypropyl cellulose» **Chem. Pharm. Bull.**, 23, 1003-1008, 1975.
28. Machida, Y., Masuda, H., Fujiyama, N., Ito, S., Iwata, M., Nagai, T., «Preparation and phase II clinical examination of topical dosage form for treatment of carcinoma colli containing bleomycin with hydroxypropyl cellulose» **Chem. Pharm. Bull.**, 27, 93-100, 1979.
29. Machida, Y., Masuda, H., Fujiyama, N., Iwata, H., Nagai, T., «Preparation and phase II clinical examination of carcinoma colli containing bleomycin, carboquone, or 5-fluorourasil with hydroxypropyl cellulose» **Chem. Pharm. Bull.**, 28, 1125-1130, 1980.
30. Ishida, M., Machida, Y., Nambu, N., Nagai, T., «New mucosal dosage form of insulin» **Chem. Pharm. Bull.**, 29, 810-816, 1981.
31. Nagai, T., «Some new dosage forms for better efficacy and safety of drugs» **Proc. Hoshi Pharm.**, 23, 29-44, 1981.
32. Teijin Ltd., Aftach : «Adhesive topical preparation for treatment of aphthous stomatitis» Teijin Ltd. Pharmaceutical Division (Uchisaiwai-cho, Chiyoda-ku, Tokyo), 1982.
33. Nagai, T., Nishimoto, Y., Nambu, N., Suzuki, Y., Sekine, K., «Powder dosage form of insulin for nasal administration» **J. Control. Release**, 1, 15-22, 1984.
34. Longer, M. A., Ch'ng, H. S., Robinson J. R., «Bioadhesive polymers as platform for oral controlled drug delivery III : Oral delivery of chlorthiazide using a bioadhesive polymer» **J. Pharm. Sci.**, 74, 406-410, 1985.
35. Hui, H. W., Robinson, J. R., «Ocular delivery of progesterone

- rone using a bioadhesive polymer» *Int. J. Pharm.*, 26, 203-213, 1985.
36. Saettone, M. F., Giannaccini, B., Ravecca, S., Marca, F., Tota, G., «Polymer effects on ocular bioavailability - The influence of different liquid vehicles on the mydriatic response of tropicamide in humans and in rabbits» *Int. P. Pharm.* 20, 187-202, 1984
- 37 Saettone, M. F., Giannaccini, B., Guiducci, A., Marca, F. L., Tota, G., «Polymer effects on ocular bioavailability. II. The influence of benzalkonium chloride on the mydriatic response of tropicamide in different polymeric vehicles» *Int. J. Pharm.*, 25, 73-83, 1985.
38. Urti, A., Salminen, L., Miinalainen, O., «Systemic absorption of ocular pilocarpine is modified by polymer matrices» *Int. J. Pharm.* 23, 147-161, 1985.