

Received: 03.10.2019
Accepted: 07.04.2020
Published: 04.08.2020

Zastosowanie fibryny w technologii postaci leku. Osiągnięcia i perspektywy*

Application of fibrin in drug technology: Achievements and perspectives

Jakub Rech¹, Justyna Wilińska², Aleksandra Borecka³, Artur Turek^{2,4}

¹Zakład Biotechnologii i Inżynierii Genetycznej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Katedra i Zakład Biofarmacji, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych, Polska Akademia Nauk, Zabrze

⁴Fundacja Rozwoju Nauki i Przedsiębiorczości Nobilia, Dąbrowa Górnicza

*Praca powstała dzięki wsparciu finansowemu SUM, nr umowy: KNW-1-040/N/9/0

Streszczenie

W ostatnich latach fibryna znalazła zastosowanie jako polimerowy nośnik substancji leczniczych. Przy projektowaniu postaci leku wykorzystywane są nie tylko właściwości pasywne fibryny pozwalające na miejscowe i pozajelitowe dostarczenie substancji leczniczych w sposób kontrolowany i przedłużony, czy też podtrzymywanie tkanek, ich spajanie i uszczelnianie, ale również takie własności aktywne fibryny jak działanie hemostatyczne i proangiogeniczne. Do najczęściej proponowanych i stosowanych postaci leku bazujących na fibrynie należą: dyski, filmy, żele, beadsy i nanocząstki. Fibryna uzyskiwana jest zazwyczaj z fibrynogenu i trombiny, a postaci leku otrzymuje się przez zastosowanie metody wylewania z roztworu, mieszania substratów z wykorzystaniem systemów dwustrzykawkowych lub za pomocą emulsyfikacji. Każda ze wskazanych postaci po wprowadzeniu do organizmu staje się żelem na skutek pochłaniania wody. Istotną zaletą fibryny jako nośnika substancji leczniczych jest biodegradowalność i biozgodność, co pozwala na implantację postaci leku bez konieczności usunięcia z organizmu po uwolnieniu substancji. Postacie leku bazujące na fibrynie są proponowane i stosowane w leczeniu ran, chorób nowotworowych i infekcji.

Słowa kluczowe:

fibryna, uwalnianie substancji leczniczych, technologia postaci leku

Summary

In recent years, fibrin has been successfully used as a polymer drug delivery carrier. Passive properties of fibrin provide parenteral and local delivery of drug substances in controlled and prolonged manner and also tissue support, gluing and sealing. Fibrin also has hemostatic and proangiogenic effects. Discs, films, gels, beads and nanoparticles are among the most commonly proposed and used fibrin-based formulations. It is routinely obtained from fibrinogen and thrombin. Fibrin formulation methods are solution casting, dual syringe systems and

	emulsification. All fibrin formulations become gel after administration and water absorption. Biodegradation and biocompatibility are important advantages of fibrin, which make it possible to implant a formulation without the need to remove the carrier from the body after the drug is released. Fibrin-based drug delivery systems are proposed and applied in the treatment of wounds, infections and cancerous diseases.
Keywords:	fibrin, drug delivery, drug technology
GICID	01.3001.0014.3442
DOI:	10.5604/01.3001.0014.3442
Word count:	3721
Tables:	1
Figures:	3
References:	47

Adres autora: dr n. farm. Artur Turek, Katedra i Zakład Biofarmacji, 41-208 Sosnowiec, ul. Jedności 8, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; e-mail: artur.turek@sum.edu.pl; a.turek75@gmail.com

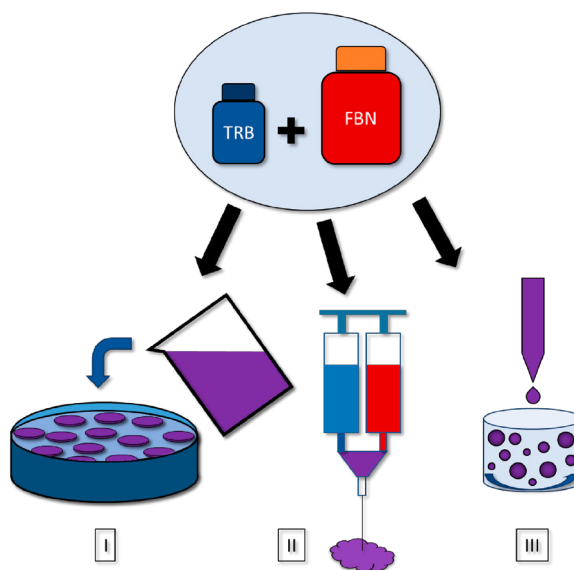
Wykaz skrótów: **BM-MSC** – mezenchymalne komórki macierzyste szpiku kostnego; **FBN** – fibrynogen; **MRSA** – gronkowiec złocisty oporny na metycylinę; **PBS** – buforowana fosforanem sól fizjologiczna; **TRB** – trombina.

WSTĘP

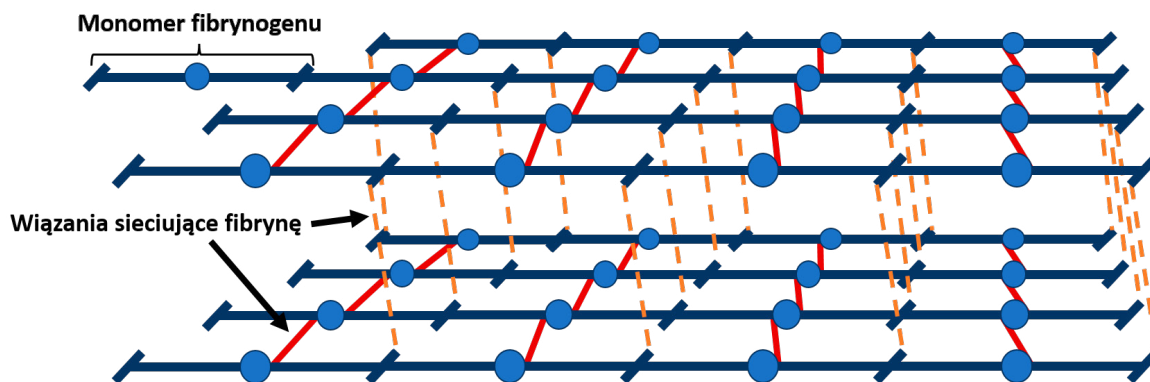
W ostatnich latach odnotowano znaczny postęp w technologii postaci leku [5, 8, 12, 18, 32, 33, 34, 39, 41]. Istotą wielu nowoczesnych rozwiązań jest zwiększenie skuteczności terapeutycznej przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych. Rezultaty takie osiągnięte są przez stosowanie postaci leku o działaniu miejscowym, podawanych pozajelitowo, zapewniających uwalnianie substancji leczniczych w sposób kontrolowany oraz przedłużony. Wskazane efekty uzyskiwane są przez zastosowanie m.in. fibryny jako polimerowego nośnika substancji leczniczych.

Fibryna jest białkiem fibrylarnym, którego obecność po raz pierwszy potwierdził Galen (Claudius Galenus) w starożytnym Rzymie. Jednak dopiero opracowanie metody pozwalającej na izolację odpowiedniej ilości fibrynogenu (FBN) z krwi umożliwiło znaczący postęp jej zastosowania w medycynie [1]. Fibrynę początkowo otrzymywano tylko w warunkach *in vivo*. Aplikowany FBN przekształcał się w fibrynę pod wpływem trombiny (TRB) w organizmie człowieka, hamując krwawienie [7, 40]. Obecnie białko to uzyskuje się w warunkach laboratoryjnych, głównie z FBN i TRB, przez ich mieszanie. Dzięki temu fibryna wykorzystywana jest w wielu specjalnościach, takich jak: medycyna estetyczna, dermatologia, ortopedia, stomatologia, chirurgia ogólna czy też ginekologia. Zyskała znaczenie również jako polimerowy nośnik substancji leczniczych [3, 4, 9, 15, 19, 22, 23, 38, 39, 42, 47]. Istotnym aspektem jest możliwość inkorporacji i pułapkowania w strukturze fibryny substancji leczniczych w dawkach zapewniających stężenie terapeutyczne. Ponadto zastosowanie fibryny umożliwia wypełnianie ubytków w tkankach i narządach, a także ich spajanie i uszczelnianie. Białko to charakteryzuje się

biozgodnością, a jego własności budowy umożliwiają sterowanie czasem biodegradacji. Fibryna nie jest jednak typową substancją pomocniczą, która według definicji farmakopealnej nie powinna wpływać farmakologicznie na organizm chorego, ponieważ wykazuje działanie hemostatyczne i inicjuje angiogenezę [26, 35].



Ryc. 1. Schemat wybranych metod otrzymywania fibryny. I – metoda wylewania z roztworu; II – system dwustrzykawkowy; III – emulsyfikacja. FBN – fibrynogen, TRB – trombina



Ryc. 2. Uproszczony schemat trójwymiarowej struktury fibryny

OTRZYMYWANIE POSTACI LEKÓW Z FIBRYNY

Wielu autorów wskazuje na stosowanie takich fibrynowych postaci jak: dyski, filmy, żele, kulki (beads – tzw. beadsy), nanocząstki i metody ich formułacji [2, 3, 4, 11, 14, 15, 20, 21, 23].

Postacie leku bazujące na fibrynie mogą być otrzymywane z:

- FBN i TRB [3, 16, 20, 22, 23, 42],
- osocza i chlorku wapnia [2] lub
- samej fibryny [38].

W otrzymywaniu fibrynowych postaci leku z FBN i TRB wykorzystuje się takie metody jak (I) wylewanie z roztworu, (II) systemy dwustrzykawkowe i (III) emulsyfikację (ryc. 1) [3, 16, 20, 22, 23, 42]. Wszystkie przedstawione metody otrzymywania fibrynowych postaci leku opierają się na zmienieniu procesu fizjologicznego na warunki *in vitro*. Stosowanie wskazanych metod wymusiło opracowanie odpowiednich technik przechowywania i mieszania roztworów FBN i TRB. Osiągnięcie optymalnej chłonności wody przez liofilizaty okazało się stosunkowo kłopotliwe i zmusiło do opracowania specjalnych urządzeń grzewczo-mieszających [24].

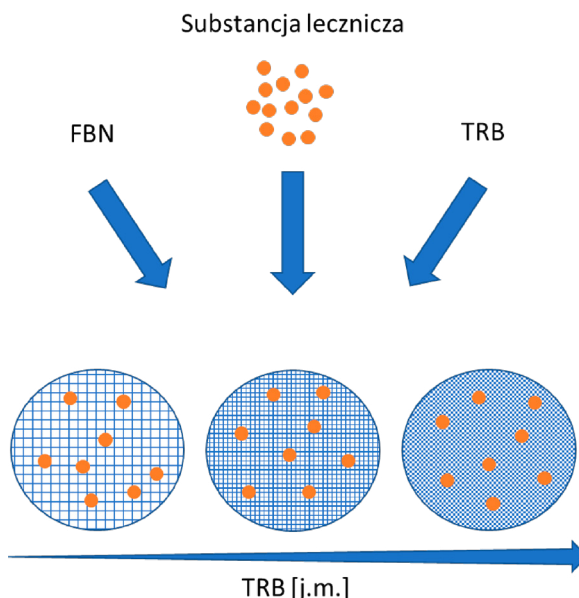
Metodę wylewania z roztworu mieszaniny FBN i TRB wykorzystano do otrzymywania zarówno filmów z prednizonem czy też prednizolonem [20], jak i dysków fibrynowych z tetracykliną [42]. Film był postacią docelową, natomiast dyski z tetracykliną formowane były przez wycięcie z wcześniej uzyskanego filmu, za pomocą igły biopsyjnej [42].

Obecnie, najczęściej korzysta się z systemów dwustrzykawkowych, zawierających osobno roztwór FBN i TRB. Systemy te umożliwiają mieszanie roztworów z określoną szybkością i uzyskanie fibryny w postaci żelu zawierającego lidokainę lub wankomycynę [16, 22].

Metodę emulsyfikacji wykorzystuje się do otrzymywania nanocząstek z FBN i TRB zawierających cyprofloksacynę, flukonazol lub takrolimus. Proces przeprowadza się

najczęściej z wykorzystaniem oleju roślinnego o temperaturze 70–80°C, rzadziej oleju słonecznikowego, kokosowego czy sezamowego. W celu zapewnienia równomiernego rozkładu wielkości nanocząstek stosuje się proces sonifikacji. Warto nadmienić, że metoda ta nie wymaga użycia tenzydów [3, 23].

Formułacje fibrynowych postaci leku, wykorzystujące mieszaniny osocza z chlorkiem wapnia [2] lub samej fibryny [38], są opisywane tylko w niewielu pracach, w zasadzie odgrywają rolę marginalną. Pierwszą z nich zastosowano do formułacji beadsów z amfoterycyną B, cefotaksymem, daunorubicyną i tetracykliną. Mechanizm tej metody opiera się na obecności jonów wapniowych, które warunkują aktywność TRB i czynnika XIII kaskady krzepnięcia krwi, który sieciuje i stabilizuje fibrynę [2].



Ryc. 3. Wpływ stężenia trombiny na stopień usieciowienia matrycy fibrynowej z inkorporowaną substancją leczniczą

Z samej fibryny otrzymano natomiast, nanocząstki metodą nanoprecypitacji. Do stale mieszanego roztworu fibryny w roztworze wodorotlenku sodu dodawano stopniowo kwas solny. Po obniżeniu pH do wartości około 5,5 wykonano nanocząstki fibryny o rozmiarze 25–28 nm [37].

Samo wprowadzenie substancji leczniczej do nośnika polimerowego odbywa się najczęściej podczas otrzymywania fibryny z FBN. Trójwymiarowa struktura ukształtowana przez sieciowanie zawiera istotny potencjał pułapkowania substancji leczniczych (ryc. 2). Są one dodawane do jednego ze wskazanych składników przed procesem polimeryzacji [16, 17, 42]. Należy podkreślić, iż gęstość usieciowania matrycy polimerowej jest regulowana głównie stężeniem TRB (ryc. 3), co może wpływać na różny czas uwalniania substancji leczniczych, takich jak: tetracyklina, doksorubicyna czy też lidokaina [16, 17, 42].

Warto jednak wspomnieć, że – niezależnie od wybranej metody formułacji czy rodzaju uzyskanej postaci leku (dyski, filmy, żele, beadsy lub nanocząstki) – ostatecznie każda postać na skutek pochłaniania wody w warunkach *in vivo* staje się żelem, czyli postacią farmaceutyczną półstałą.

UWALNIANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH Z FIBRYNY

Proces uwalniania substancji leczniczych z fibryny jest stosunkowo złożony, ponieważ jego mechanizm zależy od wielu zmiennych, takich jak: (I) stopień porowatości matrycy, (II) gęstość usieciowania matrycy, (III) właściwości fizykochemiczne substancji leczniczej, (IV) oddziaływanie lek-polimer i (V) kształt postaci leku [1, 2, 3, 14, 38, 46]. Uwalnianie substancji leczniczych zachodzi w różnych fazach, a także zmiennym czasie [2, 46].

Z postaci leków opartych na bazie fibryny uzyskuje się uwalnianie substancji leczniczych w sposób jedno-, dwu- i trójfazowy. Proces jednofazowy należy do najczęstszych [2, 20, 42], rzadziej obserwowane jest uwalnianie substancji leczniczej w dwóch fazach [10, 21, 46], natomiast sporadycznie w trzech fazach [17].

Uwalnianie jednofazowe jest charakterystyczne głównie dla: dysków, filmów, beadsów oraz nanocząstek [2, 42] i często zachodzi zgodnie z kinetyką bliską zerowego rzędu [2, 42]. Jest to związane z małym rozmiarem tych postaci. Uwalnianie dwufazowe występuje dla żeli; jest rezultatem istotnego spęcznienia materiału i zmiany geometrii postaci [10, 21, 39, 45].

Naszym zdaniem w pierwszej fazie dochodzi do uwolnienia substancji występującej na powierzchni matrycy fibrynowej, a także z cienkiej warstwy pod jej powierzchnią. Jeżeli uwalnianie jest procesem jednofazowym, to substancja lecznicza zamknięta w strukturze matrycy niezależnie od sposobu – przez pułapkowanie, czy też przez związanie ze strukturą fibryny – uwalniana jest zarówno przez dyfuzję, jak i przez proteolizę (metotreksat, cispłatyna) [38, 39]. W drugiej fazie uwalnianie

zachodzi głównie w wyniku proteolizy, a w mniejszym stopniu przez dyfuzję, natomiast w trzeciej fazie dochodzi do uwalniania substancji leczniczej z powodu rozpadu enzymatycznej matrycy fibrynowej.

Porowatość matrycy jest istotną cechą w procesie uwalniania substancji leczniczych, ponieważ zdecydowanie zwiększa jej powierzchnię. W materiale porowatym, w pierwszej kolejności, substancja lecznicza uwalniana jest z porów otwartych, a następnie z porów zamkniętych. Sam proces jest również regulowany przez proteolizę i dyfuzję.

Wiązania sieciujące matryce fibrynowe również znacząco wpływają na sposób uwalniania substancji leczniczych. Oddziaływania te mogą mieć charakter zarówno endo-, jak i egzogeny. Pierwsze powstają podczas formowania fibryny zarówno w warunkach *in vivo*, jak i w procesie *in vitro* naśladującym proces fizjologiczny. Te drugie, przez wprowadzenie czynnika sieciującego *in vitro*.

W przypadku tworzenia się wiązań endogennych czas sieciowania jest głównym parametrem wpływającym na średnicę włókien. Ze wzrostem średnicy włókien spada ilość matrycy polimerowej, a cały układ jest bardziej podatny na dyfuzję [25].

Wytworzenie egzogennych wiązań sieciujących, z wykorzystaniem aldehydu glutarowego, kwasu tanninowego czy naświetlenia polimerowych nośników leków, takich jak fibryna czy też polipeptydów i białek, może dodatkowo zwiększyć stabilność matrycy [2, 6, 13, 29, 30, 31].

Obecność tych wiązań może opóźniać zarówno dyfuzję, jak i degradację matrycy. Przedstawione zjawisko odnotowano dla matryc fibrynowych zawierających tetracyklinę, daunorubicynę i amfoterycynę B, sieciowanych aldehydem glutarowym [2]. Wykazano np., że sieciowanie matrycy fibrynowej za pomocą aldehydu glutarowego spowodowało uwalnianie substancji leczniczej z beadsów fibrynowych w sposób dwufazowy do 100 godzin [2].

Analiza danych literaturowych nie pozwala na jednoznaczne określenie czy hydrofilowość substancji leczniczej wpływa w istotny sposób na mechanizm jej uwalniania [20, 46]. Decydujące znaczenie ma tutaj struktura matrycy fibrynowej. Struktura pierwszorzędowa fibryny stwarza duże możliwości tworzenia oddziaływań lek-polimer ze względu na jej wolne reszty aminokwasowe. Występowanie wiązań wodorowych z fibryną odnotowano dla flukonazolu i cyprofloksacyny [3].

Należy również zwrócić uwagę na formy krystalograficzne fibryny. Przeprowadzone badania wskazały na możliwość uzyskania semikrystaliczności na poziomie profibryli [44]. Zastosowanie materiału semikrystalicznego może umożliwić wydłużenie uwalniania substancji leczniczych i zapewnić większą stabilność tego procesu w stosunku do materiału amorficznego.

Tabela 1. Przykłady zastosowań różnych postaci fibryny do dostarczania substancji leczniczych

Substancja lecznicza; dawka	Postać; rozmiar postaci	Zastosowanie	Model badawczy	Źródło
Tetracyklina; 50–1750 mg/1 kg m.c	Dysk fibrynowy; 20x3 mm	Infekcja <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>In vivo</i> (myszy BALB/c)	[42]
Prednizolon; 0,26–1,25 mM; Prednizon; 0,11–0,52 mM	Film fibrynowy; 18x18x0,15 mm	Schorzenia dermatologiczne	Badanie uwalniania <i>in vitro</i> (woda destylowana)	[20]
Cisplatyna; 0,2 mg/1 ml żelu fibrynowego	Żel fibrynowy z nanocząstkami hialuronianu sodu zawierającymi cisplatynę; nanocząstki 241 nm	Czerniak	Badanie uwalniania <i>in vitro</i> (0,9% NaCl) <i>In vivo</i> (myszy NOD-SCID)	[39]
Dokсорubicyna; 6 mg/0,2 ml żelu fibrynowego	Żel fibrynowy z 2,5 ml dodatkiem żelu alginianowego	Rak wątroby	<i>In vivo</i> (szczury Donryu)	[17]
Wankomycyna; 25 mg/1 ml alginianu	Żel fibrynowy z BM-MSC i beadsami alginianowymi zawierającymi wankomycynę; beadsy 5 mm	Przewlekłe zapalenie szpiku (infekcja <i>Staphylococcus aureus</i>)	<i>In vivo</i> (króliki New Zealand)	[43]
Wankomycyna; 0,6 mg/0,24 ml żelu fibrynowego	Dysk dakronowy impregnowany żelem fibrynowym z wankomycyną; dysk 10x2,7 mm	Infekcja <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>In vivo</i> (szczury Sprague-Dawley)	[10]
Alendronian sodu; 10 ⁻⁷ -10 ⁻⁴ M (brak informacji dotyczącej ilości podanego żelu)	Żel fibrynowy	Uszkodzenie kości	Badanie uwalniania <i>in vitro</i> (PBS; hodowla BM-MSC)	[15]
Alendronian sodu; 10 ⁻⁶ M (brak informacji dotyczącej ilości podanego żelu)	Żel fibrynowy	Uszkodzenie kości	<i>In vivo</i> (króliki New Zealand)	[15]
Karboplatyna; 37,5 mg/1 ml żelu fibrynowego; 75 mg/1 ml żelu fibrynowego	Żel fibrynowy	Retinoblastoma	<i>In vivo</i> (myszy LHβ-Tag)	[36]
Lidokaina; 1%; 2%	Żel fibrynowy	Tonsillektomia	<i>In vivo</i> (badanie kliniczne)	[16]
Lidokaina; 1,5%; 3,5%	Żel fibrynowy	Powiększanie piersi	<i>In vivo</i> (badanie kliniczne)	[47]
Ropiwakaina; 1 mg/1 kg m.c.	Żel fibrynowy	Cholecystektomia	<i>In vivo</i> (badanie kliniczne)	[9]

Substancja lecznicza; dawka	Postać; rozmiar postaci	Zastosowanie	Model badawczy	Źródło
Sisomycyna; 1,75 mg/0,24 ml żelu fibrynowego	Dysk dakronowy 10x2,7 mm impregnowany żelem fibrynowym	Infekcje <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus</i> <i>epidermidis</i>	<i>In vivo</i> (szczury Sprague-Dawley)	[21]
Sisomycyna; 45 mg/6 ml żelu fibrynowego	Żel fibrynowy		<i>In vivo</i> (badanie kliniczne)	
Wankomycyna; 15–120 mg/1 ml żelu fibrynowego	Żel fibrynowy	Infekcja MRSA	<i>In vivo</i> (szczury Lewis)	[22]
Meta- jodobenzylguanidyna; 25 mM/1 ml żelu fibrynowego	Żel fibrynowy	Restenoza tętnicy udowej	Badanie uwalniania <i>in vitro</i> ; PBS <i>In vivo</i> (świnia domowa)	[45]
Temozolomid; 1 mM/1,5 ml żelu fibrynowego	Żel fibrynowy	Glejak wielopostaciowy	Badanie uwalniania <i>in vitro</i> ; PBS <i>In vivo</i> (myszy ICR-nu nu/nu)	[4]
Wankomycyna; 25 mg/1 ml alginianu	Żel fibrynowy z beadsami alginianowymi z wankomycyną; beadsy: 3 mm	Infekcja <i>Staphylococcus aureus</i>	Badanie uwalniania <i>in vitro</i> (hodowla BM-MSK)	[14]
Cyprofloksacyna; 33 µg/ml; 66 µg/ml; 99 µg/ml nanocząstek	Nanocząstki; 254 nm	Infekcja <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i>	Badanie uwalniania <i>in vitro</i> (agar LB i bulion LB)	[3]
Flukonazol; 28 µg/ml; 66 µg/ml; 84 µg/ 1 ml nanocząstek	Nanocząstki; 260 nm	Infekcja <i>Candida albicans</i>	Badanie uwalniania <i>in vitro</i> (agar SC i bulion SD)	
Metotreksat; 0,5 mg/2 mg nanocząstek	Nanocząstki fibryna-chitozan; 24–28 nm	Infekcja <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i>	Badanie uwalniania <i>in vitro</i> ; (bulion odżywczy; agar odżywczy) <i>In vivo</i> (szczury albinosy, brak szczepu)	[38]
Metotreksat; 80 µM/1 kg m.c	Nanocząstki; 25 nm	Białaczka	<i>In vivo</i> (myszy B6D2F1)	[11]
Takrolimus; 0,2 mg/1 ml żelu fibrynowego	Nanocząstki; 240 nm	Immunosupresja	Badanie uwalniania <i>in vitro</i> (PBS); <i>In vivo</i> (szczury Sprague-Dawley)	[23]

W literaturze przedstawiono wiele chorób, w których fibryna jest wykorzystywana jako nośnik substancji leczniczych (tabela 1).

Fibryna jest szeroko stosowana do wspomagania leczenia ran. Zastosowanie znajdują tu:

- antybiotyki (amfoterycyna B, cyprofloksacyna, cefotaksym, tetracyklina, sisomycyna, wankomycyna), a także chemioterapeutyki jak flukonazol,
- substancje przeciwzapalne (prednizon, prednizolon) czy
- substancje znieczulające (ropiwakaina, lidokaina) (tabela 1) [2, 3, 9, 28, 47].

Antybiotyki i chemioterapeutyki są wykorzystywane głównie w zwalczaniu infekcji. Zastosowanie matrycy fibrynowej znacząco wydłuża uwalnianie w porównaniu z podaniem roztworu w iniekcji. W warunkach *in vitro* obserwowany jest czas uwalniania wynoszący 2–9 dni [2, 14, 42], a najczęściej 4–6 dni [2, 3]. W przypadku modelu *in vivo*, odnotowano czas uwalniania substancji leczniczej między 1 a 8 dniem [2, 10, 22].

Istotnym rozwiązaniem zastosowania wybranych antybiotyków jest ich wprowadzenie do żeli fibrynowych, stosowanych w celu uszczelniania wyrobów medycznych, przeznaczonych do długotrwałego kontaktu z krwią. Z powodzeniem wykorzystano u szczurów (Sprague-Dawley) żel fibrynowy z wankomycyną do impregnacji dakronu w przeciwdziałaniu infekcji spowodowanych przez *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*. Ten sposób aplikacji umożliwił także skrócenie czasu obecności wankomycyny w surowicy z ponad 24 h do 4 h w stosunku do iniekcji. Uzyskano również większe jej stężenie w zainfekowanej tkance [10]. Podobne rozwiązanie osiągnięto przez zastosowanie sisomycyny z uwalnianiem do 24 godzin w modelu szczurzym (Sprague-Dawley). W modelu ludzkim zanotowano połowiczny spadek stężenia sisomycyny w osoczu w ciągu 2 h [21].

Do substancji przeciwzapalnych uwalnianych z fibryny stosowanych w gojeniu ran należą prednizon i prednizolon. Zastosowanie filmu z fibryny pozwoliło na uwalnianie tych substancji leczniczych 4–24 godzin *in vitro* [20]. Z grupy analgetyków, z dobrymi rezultatami, stosowano lidokainę

w redukcji bólu u pacjentek po powiększeniu biustu. Autorzy prowadzili obserwację operowanych pacjentek przez 7 dni. W tym czasie osiągnięto znaczącą redukcję bólu u pacjentek, którym podano lidokainę w żelu fibrynowym w porównaniu do pacjentek, którym podano tylko lidokainę lub tylko żel fibrynowy. Niestety autorzy nie podali rezultatów z badań farmakokinetycznych [47]. Lidokainę z żelem fibrynowym wykorzystano również do redukcji bólu pacjentów po tonsillektomii, skracając jednocześnie okres pooperacyjny, w którym pacjent wymagał podawania analgetyków oraz czas powrotu pacjenta do prawidłowego spożywania posiłków [16]. Inny analgetyk w żelu fibrynowym (ropiwakaina) został z powodzeniem wykorzystany jako znieczulenie po cholecysektomii [9] (tabela 1).

Istotnym zagadnieniem jest również zastosowanie fibryny w uwalnianiu cytostatyków. Najkorzystniejszymi postaciami leku stosowanymi w tym celu są żele i nanocząstki. Żel znalazł zastosowanie jako nośnik karboplatyny, dokso-rubicyny i temozolomidu [4, 17, 19, 36]. Natomiast nanocząstki wykorzystano do uwalniania metotreksatu [11, 38]. Warto wspomnieć, że nanocząstki po miejscowym podaniu mogą zwiększać objętość wskutek pęcznienia i zamykać sieć naczyń krwionośnych wokół nowotworu. W modelu *in vitro* czas uwalniania cytostatyków wynosił do niepełnych 7 dni [39, 46], a *in vivo* do 28 dni [4, 11, 19, 36].

PODSUMOWANIE

Fibryna znalazła zastosowanie jak polimerowy nośnik substancji leczniczych. Jej właściwości umożliwiają zaprojektowanie wielu postaci leku, pozwalających na dostarczenie substancji leczniczych miejscowo i pozajelitowo, zapewniających uwalnianie w sposób kontrolowany oraz przedłużony. Dodatkowo fibryna może podtrzymywać tkanki, spajać i uszczelniać. Fibryna ma również działanie hemostatyczne i inicjuje angiogenezę, a to pozwala na wspomaganie procesu leczenia. Obecnie z fibryny otrzymywane są takie postaci leku: jak dyski, filmy, żele, beadsy i nanocząstki. Dużą zaletą fibrynowych postaci leku jest ich biodegradowalność i biogodność. Wskazane postaci znajduje zastosowanie w leczeniu ran, chorób nowotworowych i infekcji.

PIŚMIENICTWO

- [1] Ahmad E., Fatima M.T., Hoque M., Owais M., Saleemuddin M.: Fibrin matrices: The versatile therapeutic delivery systems. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2015; 81: 121–136
- [2] Ahmad E., Fatima M.T., Owais M., Saleemuddin M.: Beaded plasma clot: A potent sustained-release, drug-delivery system. *Ther. Deliv.*, 2011; 2: 573–583
- [3] Alphonsa B.M., Sudheesh Kumar P.T., Praveen G., Biswas R., Chennazhi K.P., Jayakumar R.: Antimicrobial drugs encapsulated in fibrin nanoparticles for treating microbial infested wounds. *Pharm. Res.*, 2014; 31: 1338–1351
- [4] Anai S., Hide T., Takezaki T., Kuroda J., Shinojima N., Makino K., Nakamura H., Yano S., Kuratsu J.: Antitumor effect of fibrin glue containing temozolomide against malignant glioma. *Cancer. Sci.*, 2014; 105: 583–591
- [5] Brown A.C., Barker T.H.: Fibrin-based biomaterials: Modulation of macroscopic properties through rational design at the molecular level. *Acta Biomater.*, 2014; 10: 1502–1514
- [6] Cwalina B., Turek A., Nozynski J., Jastrzebska M., Nawrat Z.: Structural changes in pericardium tissue modified with tannic acid. *Int. J. Artif. Organs.*, 2005; 28: 648–653
- [7] Davie E.W., Kulman J.D.: An overview of the structure and function of thrombin. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2006; 32: 3–15
- [8] Fredenberg S., Wahlgren M., Reslow M., Axelsson A.: The mechanisms of drug release in poly(lactide-co-glycolic acid)-based drug delivery systems – a review. *Int. J. Pharm.*, 2011; 415: 34–52
- [9] Fu J.Z., Li J., Yu Z.L.: Effect of implanting fibrin sealant with ropivacaine on pain after laparoscopic cholecystectomy. *World. J. Gastroenterol.*, 2009; 15: 5851–5854
- [10] Fujimoto K., Yamamura K., Osada T., Hayashi T., Nabeshima T., Matsushita M., Nishikimi N., Sakurai T., Nimura Y.: Subcutaneous tissue distribution of vancomycin from a fibrin glue/Dacron graft carrier. *J. Biomed. Mater. Res.*, 1997; 36: 564–567
- [11] Goszczyński T., Nevozhay D., Wietrzyk J., Omar M.S., Boratynski J.: The antileukemic activity of modified fibrinogen-methotrexate conjugate. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013; 1830: 2526–2530
- [12] Gruchlik A., Turek A., Polechoński J., Dzierżewicz Z.: Effects of 300 mT static magnetic field on IL-8 secretion in normal human colon myofibroblasts. *Acta. Pol. Pharm.*, 2015; 72: 713–717
- [13] Ho H., Hsiao C., Chen C., Sokoloski T., Sheu M.: Fibrin-based drug delivery systems. II. The preparation and characterization of microbeads. *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 1994; 20: 535–546
- [14] Hou T., Xu J., Li Q., Feng J., Zen L.: In vitro evaluation of a fibrin gel antibiotic delivery system containing mesenchymal stem cells and vancomycin alginate beads for treating bone infections and facilitating bone formation. *Tissue Eng. Part A*, 2008; 14: 1173–1182
- [15] Kim B.S., Shkempi F., Lee J.: In vitro and in vivo evaluation of commercially available fibrin gel as a carrier of alendronate for bone tissue engineering. *Biomed. Res. Int.*, 2017; 6434169
- [16] Kitajiri S., Tabuchi K., Hiraumi H., Kaetsu H.: Relief of post-tonsillectomy pain by release of lidocaine from fibrin glue. *Laryngoscope*, 2001; 111: 642–644
- [17] Kitazawa H., Sato H., Adachi I., Masuko Y., Horikoshi I.: Microdialysis assessment of fibrin glue containing sodium alginate for local delivery of doxorubicin in tumor-bearing rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 1997; 20: 278–281
- [18] MacPhee M.J., Singh M.P., Brady R., Akhyani N., Liau G., Lasa C., Hue C., Best A., Drohan W.: Fibrin sealant: a versatile delivery vehicle for drugs and biologics. W: *Surgical Adhesives and Sealants: Current Technology and Applications*, red.: D.H. Sierra, R. Saltz. Technomic Publishing AG, Basel 1996, 109–120
- [19] Martin N.E., Kim J.W., Abramson D.H.: Fibrin sealant for retinoblastoma: Where are we? *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, 2008; 24: 433–438
- [20] Miyazaki S., Nadai T.: Use of fibrin film as a carrier for drug delivery: In vitro drug permeabilities of fibrin film. *Chem. Pharm. Bull.*, 1980; 28: 2261–2264
- [21] Osada T., Yamamura K., Yano K., Fujimoto K., Mizuno K., Sakurai T., Nabeshima T.: Distribution and serum concentration of sisomicin released from fibrin glue-sealed dacron graft in the rat and human. *J. Biomed. Mater. Res.*, 2000; 52: 53–57
- [22] Ozaki S., Saito A., Nakaminami H., Ono M., Noguchi N., Motomura N.: Comprehensive evaluation of fibrin glue as a local drug-delivery system-efficacy and safety of sustained release of vancomycin by fibrin glue against local methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *J. Artif. Organs.*, 2014; 17: 42–49
- [23] Praveen G., Sreerekha P.R., Menon D., Nair S.V., Chennazhi K.P.: Fibrin nanoconstructs: A novel processing method and their use as controlled delivery agents. *Nanotechnology*, 2012; 23: 095102
- [24] Redl H.: Verfahren und Vorrichtung zur Beschleunigung des Auflösens von schwerlöslichen lyophilisierten Arzneimitteln. 1980, Austria Patent No. A 4289/80
- [25] Ryan E.A., Mockros L.F., Weisel J.W., Lorand L.: Structural origins of fibrin clot rheology. *Biophys. J.*, 1999; 77: 2813–2826
- [26] Schlag G., Redl H., Turnher M., Dinges H.P.: The importance of fibrin in wound repair. W: *Fibrin Sealant in Operative Medicine*, Vol. 1: Otorhinolaryngology, red.: G. Schlag, H. Redl. Springer-Verlag, Berlin 1986, 3–12
- [27] Spicer P.P., Mikos A.G.: Fibrin glue as a drug delivery system. *J. Control. Release*, 2010; 148: 49–55
- [28] Tezcaner A., Baran E.T., Keskin D.: Nanoparticles based on plasma proteins for drug delivery applications. *Curr. Pharm. Des.*, 2016; 22: 3445–3454
- [29] Turek A., Cwalina B.: Some irradiation-influenced features of pericardial tissues engineered for biomaterials. W: *New Developments in Biomedical Engineering*, red. D. Campolo. InTech, Vukovar 2010, 543–568
- [30] Turek A., Cwalina B., Kobielarz M.: Radioisotopic investigation of crosslinking density in bovine pericardium used as a biomaterial. *Nukleonika*, 2013; 58: 511–517
- [31] Turek A., Kasperczyk J., Dzierżewicz Z.: Collagen application in drug formulation technology. Achievements and perspectives. *Chemik*, 2010; 64: 229–237
- [32] Turek A., Kasperczyk J., Jelonek K., Borecka A., Janeczek H., Libera M., Gruchlik A., Dobrzyński P.: Thermal properties and morphology changes in degradation process of poly(L-lactide-co-glycolide) matrices with risperidone. *Acta Bioeng. Biomech.*, 2015; 17: 11–20
- [33] Turek A., Olakowska E., Borecka A., Janeczek H., Sobota M., Jaworska J., Kaczmarczyk B., Jarząbek B., Gruchlik A., Libera M., Liśkiewicz A., Jędrzejowska-Szypułka H., Kasperczyk J.: Shape-memory terpolymer rods with 17- β -estradiol for the treatment of neurodegenerative diseases: An in vitro and in vivo study. *Pharm. Res.*, 2016; 33: 2967–2978
- [34] Turek A., Wilińska J., Borecka A., Pawlus-Łachecka L.: Application of antibiotics in sterilization of homogeneous heart valves. *Postępy. Hig. Med. Dośw.*, 2017; 71: 1187–1201
- [35] van Hinsbergh V.W., Collen A., Koolwijk P.: Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2001; 936: 426–437

- [36] van Quill K.R., Dioguardi P.K., Tong C.T., Gilbert J.A., Aaberg T.M. Jr., Grossniklaus H.E., Edelhauser H.F., O'Brien J.M.: Subconjunctival carboplatin in fibrin sealant in the treatment of transgenic murine retinoblastoma. *Ophthalmology*, 2005; 112: 1151–1158
- [37] Vedakumari W.S., Prabu P., Babu S.C., Sastry T.P.: Fibrin nanoparticles as possible vehicles for drug delivery. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013; 1830: 4244–4253
- [38] Vedakumari W.S., Prabu P., Sastry T.P.: Chitosan-fibrin nanocomposites as drug delivering and wound healing materials. *J. Biomed. Nanotechnol.*, 2015; 11: 657–667
- [39] Viale M., Rossi M., Russo E., Cilli M., Aprile A., Profumo A., Santi P., Fenoglio C., Cafaggi S., Rocco M.: Fibrin gels loaded with cisplatin and cisplatin-hyaluronate complexes tested in a subcutaneous human melanoma model. *Invest. New Drugs*, 2015; 33: 1151–1161
- [40] Weisel J.W., Litvinov R.I.: Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications. *Blood*, 2013; 121: 1712–1719
- [41] Wilińska J., Turek A., Borecka A., Rech J., Kasperczyk J.: Electron beam sterilization of implantable rods with risperidone and with 17- β -estradiol: A structural, thermal and morphology study. *Acta Bioeng. Biomech.*, 2019; 21: 39–47
- [42] Woolverton C.J., Fulton J.A., Salstrom S.J., Hayslip J., Haller N.A., Wildrout M.L., MacPhee M.: Tetracycline delivery from fibrin controls peritoneal infection without measurable systemic antibiotic. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2001; 48: 861–867
- [43] Xing J., Hou T., Luobu B., Luo F., Chen Q., Li Z., Jin H., Xu J.: Anti-infection tissue engineering construct treating osteomyelitis in rabbit tibia. *Tissue. Eng. Part A*, 2013; 19: 255–263
- [44] Yang Z., Mochalkin I., Doolittle R.F.: A model of fibrin formation based on crystal structures of fibrinogen and fibrin fragments complexed with synthetic peptides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 14156–14161
- [45] Yau L., Molnar P., Moon M.C., Buhay S., Werner J.P., Molnar K., Seward L., Del Rizzo D., Zahradka P.: Meta-iodobenzylguanidine, an inhibitor of arginine-dependent mono(ADP-ribosyl)ation, prevents neointimal hyperplasia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2008; 326: 717–724
- [46] Yoshida H., Yamaoka Y., Shinoyama M., Kamiya A.: Novel drug delivery system using autologous fibrin glue – release properties of anti-cancer drugs. *Biol. Pharm. Bull.*, 2000; 23: 371–374
- [47] Zhibo X., Miaobo Z.: Effect of sustained-release lidocaine on reduction of pain after subpectoral breast augmentation. *Aesthet. Surg. J.*, 2009; 29: 32–34

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.