

Usna šupljina kao mjesto primjene lijekova

Jug, Mario; Bećirević-Laćan, Mira

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2004, 80, 205 - 216**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:474803>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2023-06-06**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Usna šupljina kao mjesto primjene lijekova

MARIO JUG I MIRA BEĆIREVIĆ-LAČAN

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

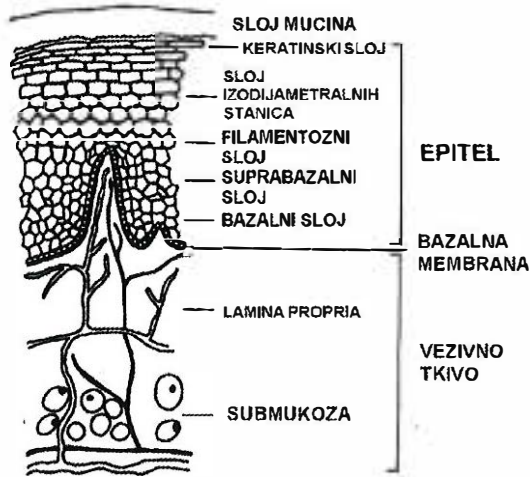
Peroralna primjena lijekova dobro je prihvaćena, no često je povezana s nizom problema kao što je enzimatski i pH vrijednošću posredovana razgradnja lijeka u gastrointestinalnom sustavu ili metabolička inaktivacija lijeka tijekom prvog prolaska kroz jetru. Lijekove peptidne strukture, koji dobivaju sve veće značenje u terapiji, nije moguće primijeniti peroralno. Primjenom lijekova na sluznice (mukoze usne i nosne šupljine te okularne, rektalne i vaginalne sluznice) s ciljem sistemske apsorpcije lijeka moguće je izbjeći većinu ovih problema. Rektalnu, vaginalnu i okularnu primjenu lijeka pacijenti loše prihvaćaju te se ovi putevi primjene uglavnom primjenjuju za lokalno liječenje. Dugotrajnu nazalnu primjenu lijeka karakteriziraju velike varijacije u apsorpciji, a postoji i opasnost iritacije sluznice te ireverzibilnog oštećenja cilijarne funkcije. Sluznice usne šupljine su dobro prokrvljene i relativno dobre propusnosti te se brzo obnavljaju nakon stresa ili oštećenja. Lijek apsorbiran putem sluznica usne šupljine zaobilazi gastrointestinalni sustav. Time je izbjegnuta presistemska eliminacija lijeka i njegova razgradnja u jetri te se ublažavaju nuspojave, kao što je iritacija gastrointestinalnog sustava. Stoga su sluznice usne šupljine prikladne za primjenu lijekova s ciljem sistemske apsorpcije (1).

Građa sluznice usne šupljine

Bukalna sluznica građena je od tri sloja (slika 1). Na površini se nalazi višeslojni skvamozni epitel prekriven mukoznim slojem, ispod epitela je bazalna membrana, a ispod nje vezivno tkivo.

Epitel usne šupljine je građom sličan epitelu drugih organa, a građen je od mitotički aktivnog sloja, iznad kojeg je niz od 40–50 slojeva stanica različitog stupnja diferencijacije te površinskog sloja s kojeg se stanice odljušćuju. Maturacijom dolazi do promjena oblika stanica, koje postaju sve spljoštenije te im raste udio proteinskih tonofilamenata (2).

Vrijeme obnove epitelnog sloja (turn-over) iznosi 5 do 6 dana. Debljina epitela varira ovisno o smještaju unutar usne šupljine. Debljina epitela bukalne sluznice iznosi 500–800 μm , dok je debljina epitela sluznica nepca, jezika i sublingvalnog područja 100–200 μm . Sastav epitela također varira zavisno o smještaju unutar usne šupljine. Tkiva izložena mehaničkom stresu, a to su sluznice gingive i tvrdog nepca, keratinizirana su u jednakoj mjeri kao i epiderma, a keratin je nakupljen u površinskim stanicama, koje su spljoštene i bez ogranela. Ne keratinizirani epitel pokriva meko nepce te sublingvalno i



Slika 1: Građa sluznice usne šupljine (3)

bukalno područje, a njihove površinske stanice su manje spljoštene s očuvanim jezgrama i citoplazmatskim funkcijama. Keratin je protein tonofilamentne građe, molekularne mase od 40 do 70 kDa. Stanice nekeratiniziranog epitela sadržavaju keratinske tonofilamente niže molekularne mase, dok u keratiniziranim područjima prevladavaju keratini više molekularne mase. Keratinizirani epitel građen je uglavnom od neutralnih lipida, među kojima prevladavaju ceramidi i acilceramidi, koji su u nekeratiniziranom epitelu prisutni u malom postotku, a prevladavaju polarni lipidi poput kolesterol sulfata i glukozil ceramida. Stoga je nekeratinizirani epitel propusniji za vodu nego keratinizirani epitel (1).

Površina epitela prekrivena je slojem sluzi koja djeluje kao lubrikant, povezuje međusobno stanice te ima važnu ulogu u bioadheziji mukoadhezivnih terapijskih sustava. Sluz se sastoji od vode (95%), elektrolita i glikoproteina mucina molekularne mase oko 2000 kDa. Mucin se sastoji od proteinske jezgre na koju otpada 18.6-25.6 % ukupne mase glikoproteina a na koju su kovalentno vezani postranični lanci ugljikohidrata građeni od 2–20 šećernih jedinica, koji uglavnom završavaju L-fukozom ili sijalinskom kiselinom. U usnoj šupljini sluz se luči zajedno sa slinom iz žlijezda slinovnica. Pri fiziološkoj pH-vrijednosti mreža mucina nosi negativan naboj zbog prisutnosti sijalinske kiseline i sulfatnih ostataka, te pri toj pH-vrijednosti sluz oblikuje kohezivnu gel strukturu koja će se nakupljati na površini epitela u obliku želatinskog sloja (2).

Bazalna je membrana kontinuirani sloj ekstracelularnog materijala, a čini vezu između bazalnog sloja epitela i vezivnog tkiva laminae propriae i submukosae. Ona je trilamelarne strukture, građena od amorfnog gornjeg sloja, debljine 40–80 nm (lamina lucida), centralnog sloja visoke gustoće, približno jednake debljine (lamina densa) ispod kojeg se nalazi šire područje fibroznog materijala. Lamina densa je primarna strukturalna jedinica bazalne mem-

brane građena od kolagena, koji je umrežene građe što strukturi daje značajnu čvrstoću. Hemidezmosomi membrana bazalnih stanica povezani su kroz laminu lucidu s laminom densom. Uloga bazalne membrane je dvojaka: povezuje epitel i vezivno tkivo, osiguravajući mehaničku potporu epitelu, te čini barijeru prolasku stanica i velikih molekula kroz mukozu.

Ispod bazalne membrane nalazi se lamina propria. To je kontinuirani sloj vezivnog tkiva koje sadrži kolagenska vlakna i stanice u hidratiziranom okruženju, a tu se nalaze i kapilare te živčani završeci. Najviši dijelovi lamine proprie umreženi su s fibrilima bazalne membrane, a niži slojevi graniče sa submukozom, ako postoji ili s peristoneumom i mišićima.

Veza između lamine proprie i epitela nije ravna već je valovita, zbog čega je površina bazalne membrane veća od površine epitela. Time se osigurava veća površina za pričvršćivanje epitela te za metaboličku razmjenu između epitela i lamine proprie (1).

Permeabilnost sluznice usne šupljine

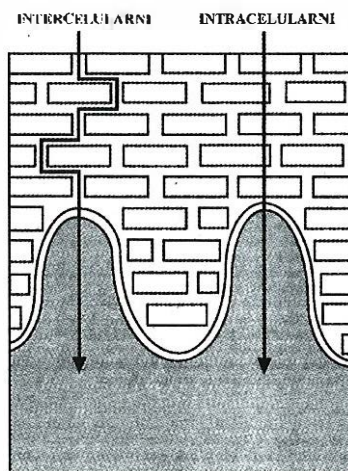
Permeabilnost sluznice usne šupljine je između permeabilnosti epidermisa i intestinalne sluznice. Čini se da je permeabilnost bukalne mukoze 4–4000 puta veća od permeabilnosti kože, ovisno o vrsti i prirodi molekule permeanta. Zbog različitosti u građi i funkciji pojedinih dijelova sluznice usne šupljine, postoje značajne razlike u permeabilnosti pojedinih područja. Permeabilnost oralne mukoze pada ovim redom: sublingvalna >bukalna> palatalna mukoza. Ovaj se redoslijed podudara s fizičkim karakteristikama ovih tkiva. Sublingvalna sluznica je relativno tanka, bukalna je nešto deblja, dok je debljina palatalne membrane između debljine sublingvalne i bukalne sluznice, ali je keratinizirana (4).

Novija ispitivanja upućuju na to da je zaštitna uloga sluznice usne šupljine povezana s materijalom nastalim u lamelarnim granulama. Kako stanica prolazi kroz proces diferencijacije, lamelarne granule nakupljaju se na apikalnoj površini stanice te se spajaju s plazmatskom membranom i ispuštaju svoj sadržaj u međustanični prostor u gornjoj trećini epitela. Ta barijera postoji u vanjskih 200 µm površinskog sloja. U ispitivanjima permeabilnosti markerima velike molekularne mase, utvrđeno je da markeri nakon primjene na površinski sloj epitela, penetriraju samo kroz jedan ili dva sloja stanica. Primjenom na submukozalnu površinu, visokomolekularni markeri penetrirali su sve do vanjskih slojeva epitela. S obzirom na navedene rezultate, čini se da je stanjeni sloj stanica glavna prepreka permeaciji, dok su slojevi izodijametralnih stanica relativno propusni. U keratiniziranom i nekeratiniziranom epitelu ograničenije penetracije povezano je s udjelom stanica na čijim se površinskim plazmatskim membranama mogu vidjeti lamelarne granule. Budući da su isti rezultati dobiveni i za keratinizirani, kao i za nekeratinizirani epitel, čini se da keratinizacija sama po sebi nema značajnu ulogu u barijernoj funkciji epitela (3). Sastav lamelarnih granula je različit u keratiniziranom i nekeratiniziranom epitelu. U keratiniziranom epitelu naglašena je slojevitost građa lamelarnih granula, dok u nekeratiniziranom epitelu slojevitost granula nije toliko izražena. Lamelarne granule keratiniziranog epitela građene su od polarnih lipida kao što su sfingomijelin, glukozilceramid, te glikoproteina i veli-

kog broja hidrolitičkih enzima. Smatra se da su polarni lipidi prekursori nepolarnih lipida koji čine stanični cement koji je glavna barijera permeaciji u keratiniziranom epitelu. Enzimi prisutni u lamelarnim granulama keratiniziranog epitela uključeni su u proces pretvorbe lipida, a pretpostavlja se da su odgovorni i za kidanje dezmosomskih veza među stanicama gornjeg sloja, što uzrokuje deskvamaciju (odljušćivanje). O građi lamelarnih granulata u nekeratiniziranom epitelu manje se zna. Njihova lamelarna struktura nije toliko izražena, ne sadržavaju glikoproteine i glikolipide kao lamelarne granule keratiniziranog epitela, a prevladavaju lipidi, kao što su kolesterol i njegovi esteri i glikosfingolipidi. Budući da su lamelarne granule odgovorne za nastajanje intercelularnog matriksa, smatra se da bi se djelovanjem na lamelarne granule ili sprječavanjem ispuštanja njihovog sadržaja u intercelularni prostor mogla povećati permeabilnost mukoze, naročito ako se u obzir uzme paracelularni put permeacije. Stoga se pokušavalo primjenjivati različite glikoproteine ili glikolipid specifične enzime kao promotore penetracije, no učinak je ostao ograničen jer se u potpunosti nije razjasnila uloga lamelarnih granulata u nekeratiniziranom epitelu (1). Osim lamelarnih granulata, bazalna membrana može biti svojevrsna barijera penetraciji tj. prolasku molekula, no danas se smatra da je epitel onaj koji određuje permeabilnost molekule jer struktura bazalnog sloja nije dovoljno gusta da bi zadržavala i relativno velike molekule (3).

Permeabilnost molekule određuje njezina molekularna veličina, topljivost u lipidima te ionizacija.

Za hidrofilne molekule, permeabilnost je funkcija njihove molekularne veličine. Male molekule, molekularne mase od 75 do 100 Da, prolaze brzo kroz sluznicu, a permeabilnost pada s porastom molekularne mase. Utvrđeno je da permeabilnost naglo opada kako se molarni volumen povećava iznad 80 ml/mol. Za lipofilne molekule nije određen odnos između lipofilnosti i molekularne mase, makar je logično očekivati da takav odnos postoji.



Slika 2: Mogući putovi penetracije lijeka kroz oralnu mukožu (1)

Osim molekularne mase, na permeabilnost značajno utječe ionizacija molekule. Relativna permeabilnost neioniziranih molekula je funkcija njihovog koeficijenta razdjeljenja u sustavu voda – ulje te su lipofilnije molekule veće permeabilnosti (3). Stupanj ionizacije molekule permeanta je funkcija pKa-vrijednosti te molekule i pH-vrijednosti okolnog medija. Dokazano je za niz molekula da se maksimalna permeabilnost ostvaruje pri onoj pH-vrijednosti kod koje je najveći udio lijeka u neioniziranom stanju.

Mnogo je puteva penetracije lijeka kroz sluznicu usne šupljine, od kojih valja spomenuti intercelularni i intracelularni put (slika 2). Kod intracelularnog puta permeacije, molekula permeanta mora proći pore u membranama stanica epitela ili difundirati kroz lipidni dvosloj tih membrana. Prolazak kroz membranske pore moguć je samo malim molekulama, dok difuzija kroz staničnu membranu zahtijeva odgovarajuću topljivost u lipidima, odnosno vodi. Za intercelularni put permeacije nužno je da epitel sadrži dovoljno pora te da molekule permeanta imaju odgovarajuću difuzibilnost u intracelularnom miljeu. Najvjerojatnije je da veliki i/ili ionizirani permeanti ne mogu proći celularnu membranu, te stoga oni slijede intracelularni put.

Gotovo sva ispitivanja upućuju na to da je za većinu molekula permeanta proces prolaska kroz sluznicu usne šupljine jednostavna difuzija koja se odvija kinetikom prvog reda. Također se pretpostavlja da su u sluznici usne šupljine prisutni aktivni ili nosačima posredovani sustavi za male molekule kao što su monosaharidi, aminokiseline i vitamini. No ovi procesi nisu još razjašnjeni s obzirom na smještaj, transportni kapacitet i specifičnost.

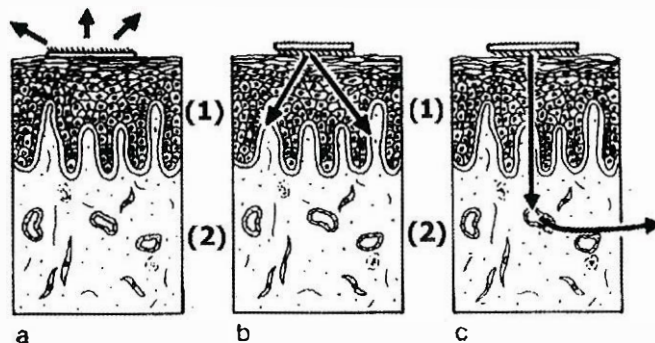
Proučavana je kinetika apsorpcije kroz sluznicu usne šupljine te je dokazano lagano kašnjenje u pojavljivanju permeanta u sistemskoj cirkulaciji. rezultati upućuju na to da mukoza djeluje kao depo, a to je posljedica veza među stanicama unutar sluznice. No, ovo područje nije sustavno proučeno te je uglavnom nepoznato (1).

Ljekoviti oblici koji se primjenjuju na sluznice usne šupljine

Lijek se u usnoj šupljini najčešće primjenjuje na sublingvalnu i na bukalnu sluznicu(5). Takvom primjenom moguće je ostvariti lokalnu terapiju usne šupljine i sluznice te sistemsku apsorpciju lijeka (slika 3).

Sublingvalna mukoza je relativno permeabilna, a apsorpcija kroz nju je brza sa zadovoljavajućom bioraspoloživošću lijeka. Kao mjesto primjene lijeka ona je uobičajena i prihvatljiva za bolesnike. Zbog svoje visoke permeabilnosti i dobre prokrvljenosti, sublingvalno područje je prikladno za primjenu lijekova kod kojih je poželjan brzi početak djelovanja. Na sublingvalnu sluznicu primjenjuju se uglavnom dva tipa pripravaka i to tablete koje se brzo raspadaju ili meke želatinske kapsule s tekućim oblikom lijeka. Takvi ljekoviti oblici omogućuju visoku koncentraciju lijeka u sublingvalnom području, te se lijek brzo apsorbira u sistemsku cirkulaciju.

Bukalna sluznica je značajno slabije propusna od sublingvalne, zato primjenom lijeka na bukalnu sluznicu ne može se ostvariti brza apsorpcija i bioraspoloživost kao sublingvalnom primjenom lijeka. Primjena lijeka radi lokalne terapije se često primjenjuje u liječenju zubobolje, periodontalnih bolesti, bakterijskih i gljivičnih infekcija, afti, te dentalnog stomatitisa.



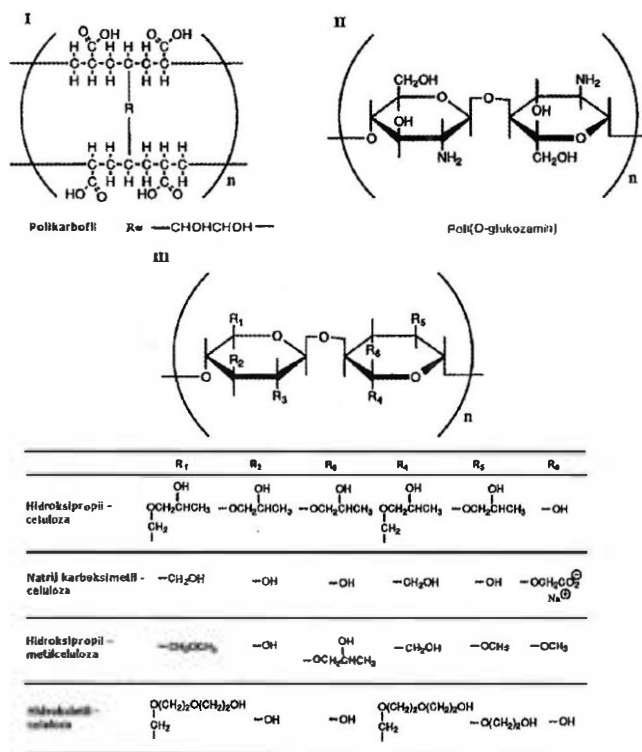
Slika 3: Učinci primjene lijekovitih oblika na sluznice usne šupljine: (a) oslobađanje u usnu šupljinu, (b) lokalna terapija, (c) sistemska apsorpcija (1=epitel; 2= vezivno tkivo) (2)

Kako bukalna sluznica ima veliku površinu glatkog mišićja i relativno nepomične sluznice, prikladna je za primjenu transmukoznih terapijskih sustava, primjenu lijekova slabije permeabilnosti, a možda i proteina (2).

Niska permeabilnost tkiva i enzimatska razgradnja lijekova, naročito onih peptidne strukture, odgovorni su za nisku bioraspoloživost primijenjenih lijekova. Utvrđeno je da na bukalnoj membrani ne postoje površinski vezane peptidaze i karbohidraze. U homogenatu bukalnog tkiva pronađene su aminopeptidaze N i A (peptidaze vezane na plazmatsku membranu) i aminopeptidaza B (citosolni enzim), no čini se da je njihov utjecaj precijenjen te su potrebna istraživanja uloge subcelularne organizacije ovih peptidaza. Upotrebom promotora permeacije i inhibitora enzima moguće je korigirati permeabilnost lijekova u željenom smjeru (1).

Kao promotori penetracije najčešće se rabe male hidrofilne molekule kao što su dimetilsulfoksid, dimetilformamid, etanol, propilenglikol te 2-pirolidon. Od dugolančanih ambifilnih molekula koriste se decimetil sulfoksid, Azon[®], natrij laurilsulfat, oleinska kiselina i žučne soli a od neionogenih tenzida najčešće se upotrebljavaju polisorbati. Zasad je nepoznat točan mehanizam njihova djelovanja.

Pretpostavlja se da promotori penetracije ulaze u interakciju ili s polarnim grupama ili hidrofilnim repovima molekula koje sačinjavaju lipidni dvosloj. Interakcije na tom stupnju najvjerojatnije imaju učinak razgradnje složene strukture lipidnih molekula pri čemu se povećava fluidnost lipidnog dvosloja te se time olakšava difuzija lijeka. Interakcija promotora penetracije s polarnim glavama glikolipida može uzrokovati pojačani unos vode u hidrofilna područja te time otvara intracelularni put permeacije. Određeni promotori penetracije, kao što su polietilenglikol i etanol, ako su prisutni u dovoljnoj koncentraciji, ulaze u vodenu fazu stanica epitela i time mijenjaju njihovu propusnost. Prilikom upotrebe promotora penetracije valja imati na umu njihov mogući toksični učinak, jer često mijenjanjem svojstava sluznice dolazi do njezinog oštećenja. Važno je da promjene permeabilnosti mukoze uzrokovane promotorima tijekom dugotrajne upotrebe promotora penetracije budu rever-



Slika 4: Strukture nekih od najčešće upotrebljivanih mukoadhezivnih polimera (7)

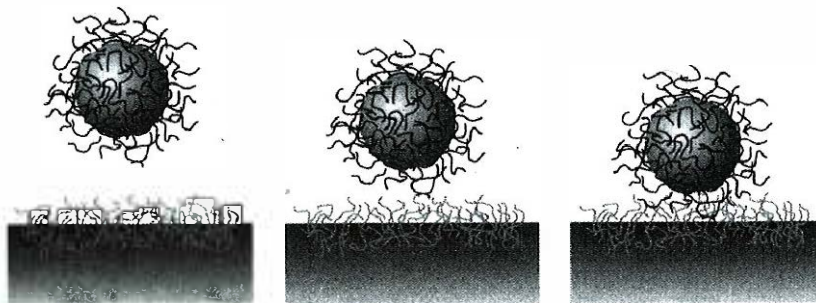
zibilne, da ne pokazuju svojstva kumulativne toksičnosti ili trajne promjene permeabilnosti (3).

Problem je ovog načina primjene lijekova i zadržavanje terapijskog sustava na mjestu primjene, stoga je nužna upotreba mukoadhezivnih polimera, tj. polimera koji pokazuju svojstva adhezije na mukozna tkiva (6).

Mnogi bioadhezivi su eteri prirodnih ili sintetskih polimera (Slika 4). Većina sintetskih bioadhezivnih polimera su eteri poliakrilne kiseline ili derivati celuloze. Primjeri polimera baziranih na eterima poliakrilne kiseline su Carbopol®, polikarbofil, poliakrilna kiselina, poliakrilat, polimetilvinileter metakrine kiseline, poli(2-hidroksietilmetakrilat), polimetakrilat, poliakrilcijanokrilat, poliizohexsilcijanokrilat i polibutilcijanoakrilat. Od derivata celuloze najčešće se koriste karboksimetilceluloza, hidroksietilceluloza, hidroksipropilceluloza, hidroksimetilpropilceluloza, natrij karboksimetilceluloza, metilceluloza i metilhidroksietilceluloza. Upotrebljavaju se i prirodni bioadhezivni polimeri, kao što je kitozan te različite prirodne gume (guar, ksantan, gelan, karagen, pektin i alginati). Sintetskim polimerima mogu se pribrojiti polivinilpirolidon i polivinilalkohol.

Bioadhezivne polimere možemo podijeliti na polimere topljive u vodi (najčešće polimeri linearne strukture) i na polimere netopljive u vodi koji su umrežene strukture i bubre u dodiru s vodom. U slučaju polimera topljivih u vodi, vrijeme zadržavanja polimera na površini tkiva ovisi o brzini otapanja polimera, a kod polimera netopljivih u vodi vrijeme zadržavanja polimera na mjestu primjene ovisi o brzini obnove mucinskog sloja (7).

Nastajanje adhezivne veze između polimera i biološke membrane odvija se u dva stupnja. Prvi stupanj uključuje dodir između dvije površine (slika 5), dok u drugom koraku dolazi do nastajanja sekundarnih veza uslijed nekovalentnih interakcija. U većini slučajeva, inicijalna interakcija će nastati između bioadhezivnog polimera i mukoznog sloja i neće izravno uključivati površinu epitelnih stanica.



Slika 5. Interpenetracija bioadhezivnog polimera i mucinskih lanaca (7).

Nastajanje veze odvija se uglavnom nastajanjem fizičkih i slabih kemijskih veza. Fizičke ili mehaničke veze nastaju uslijed ispreplitanja lanaca mukoadhezivnog polimera i mucinskih lanaca, što će rezultirati maksimalnim pričvršćenjem. Kemijske veze mogu biti primarne i sekundarne. Primarne veze nastaju kovalentnim vezanjem, a sekundarne su posljedica elektrostatskih, hidrofobnih i vodikovih veza. Elektrostatske interakcije i vodikove veze nastaju između velikog broja nabijenih skupina, kao što su hidroksilna (-OH), karboksilna (-COOH), sulfonska (-SO₃H) i amino skupina (-NH₂). Hidrofobne interakcije nastaju asocijacijom nepolarnih skupina zbog tendencije molekula vode da istisnu nepolarne molekule. Energija van der Waalsovih veza između hidrofobnih skupina je 4–40 kJ/mol, dok je energija vodikove veze između hidrofilnih skupina 24 kJ/mol. Smatra se da su za nastanak bioadhezije najznačajnije hidrofobne veze.

Utvrđeno je da bioadhezivnost polimera raste s porastom molekularne mase iznad 100 000, kao što je uočeno kod polimera PEG (2). Očito je da molekula polimera mora biti prikladne dužine kako bi se omogućilo uplitanje lanaca polimera i mucina. Valja voditi računa i o veličini i konformaciji molekule polimera. Stoga, kod polietilenoksida, adhezivnost raste čak i do molekularne mase od 4 000 000, budući da je polietilen oksid molekula linearne konforma-

cije dostupna za interpenetraciju. Nasuprot tome, dekstrani molekularne mase 19 500 000 pokazuju sličnu bioadhezivnost, kao i oni molekularne mase 200 000. Budući da je konformacija dekstranskih molekula uzvojita, mnoge aktivne adhezivne grupe su zasjenjene unutar uzvojnice i time nedostupne za adheziju. Zbog takve strukture češće se uspostavljaju neučinkovite intramolekularne veze, nego površinske intramolekularne veze koje pridonose adheziji.

Polikarbofil je polimer akrilne kiseline mukoadhezivnih svojstava čiji su linearni segmenti međusobno umreženi divinil glikolom. Gustoća umreženja polikarbofila utječe na broj dostupnih lanaca u danom volumenu, kao i na gibljivost pojedinih segmenata. Porastom stupnja umreženja slabi snaga mukoadhezije zbog smanjenja koeficijenta difuzije, fleksibilnosti i gibljivosti segmenata lanaca, čime je reduciran udio interpenetracije.

Ispitivanjem anionskih, kationskih i neionogenih polimera pokazalo se da su anionski polimeri najveće bioadhezivnosti i niže toksičnosti. Također, polimeri s karboksilnim skupinama pokazuju bolja bioadhezivna svojstva, nego oni sa sulfonskim skupinama.

Kako bi se postigla optimalna bioadhezivnost, potrebna je optimalna koncentracija polimera. Porastom koncentracije polimera dolazi do značajnog pada bioadhezivnosti. U koncentriranoj otopini polimera, zbog nedovoljne količine otapala, lanci polimera ostaju u formaciji klupka, jer nije moguća njihova hidratacija i relaksiranje lanaca te stoga ne može doći do interpenetracije.

Utvrđeno je da pH-vrijednost medija ima važnu ulogu pri mukoadheziji polimera akrilne kiseline umreženih karboksilnim skupinama. Sluz će imati različitu gustoću naboja na površini ovisno o pH-vrijednosti medija zbog različite disocijacije funkcionalnih skupina na ugljikohidratnim ograncima te amino skupina na polipeptidnom lancu. pH-vrijednost medija presudna je za hidrataciju lagano umreženih kopolimera poliakrilne kiseline (6). Određena pKa polimera iznosi 4.7. Maksimalna adhezija je izmjerena pri pH-vrijednosti medija između 5 i 6, a minimalna pri pH-vrijednosti 7. Taj fenomen je povezan s razlikom u gustoći naboja kod različitih pH-vrijednosti. Iz tog razloga, gustoća naboja mucina i polimera ovisi o pH-vrijednosti, a o tome ovisi jačina bioadhezije.

Zbog ograničene veličine bioadhezivnog pripravka, samo se ograničena količina lijeka može upotrebljavati u bukalnim terapijskim sustavima. Općenito, lijekovi čija dnevna doza ne prelazi 25 mg kandidati su za primjenu putem bukalne sluznice. Lijekovi s kratkim poluvremenom izlučivanja, kod kojih je poželjno produženo oslobađanje, lijekovi niske permeabilnosti i osjetljivosti na enzimatsku razgradnju, te slabo topljivi lijekovi mogu se uspješno primjenjivati putem bukalne sluznice. Najčešći bioadhezivni terapijski sustavi koji se primjenjuju na bukalnu sluznicu su bukalne tablete, adhezivni gelovi, flasteri i adhezivne masti (2).

Bukalne tablete mogu se primjenjivati i radi lokalne terapije usne šupljine. Primjenom adhezivnih tableta omogućuje se zadržavanje lijeka na mjestu primjene. Tablete mogu biti jednoslojne ili višeslojne. Dvoslojne tablete obično se sastoje od bioadhezivnog sloja koji osigurava zadržavanje pripravka na mjestu primjene, dok drugi sloj regulira brzinu oslobađanja lijeka. Tijekom primjene bukalne tablete ne stvaraju veće smetnje prilikom govora ili konzumacije hrane i pića.

Tablica 1. Pregled terapijskih sustava za bukalnu i/ili sublingvalnu primjenu lijeka.

lijekovita supstancija	terapijska indikacija	naziv
nitрати	angina pectoris	CARDILATE NITROBID NITROMEX NITROLINGUAL SUSCARD TINIDIL
nifedipin	angina pectoris	ADALAT PROCARDIA
izosorbidmononitrat	angina pectoris	IMDUR ISORDIL
buprenorfin	analgeziја	BUPRENEX SUBUTREX TEMGESIC
nikotin	odvikavanje od pušenja	NICOTINELL NICORETE
ergotamin	antimigrenik	ERGOMAR ERGOSTAT
fentanil	opioidni analgetik	ACTIQ
metiltestosteron	hipogonadizam zakašnјeli pubertet	METANDREN OTRETON METYL TESTRED VIRILON
lorazepam	anksioznost nesanica	ATIVAN
prokloroperazin	antiemetik	BUCCASTEM
piroksikam	antireumatik	FELDENE lingual

Adhezivni gelovi su također jedan od oblika koji se najčešće primjenjuju s ciljem lokalne terapije usne šupljine. U usporedbi s otopinama, gelovi značajno produljuju zadržavanje lijeka u usnoj šupljini te time pridonose porastu bioraspoloživosti. Za pripremu gelova najčešće se koriste polimeri poliakrilne kiseline u kombinaciji s derivatima celuloze te polimetilmetakrilati. Budući da se u ustima dnevno luči do 2 litre sline, moguće je primijeniti čvrsti oblik

koji će stvarati hidrogel u dodiru sa slinom ili se može aplicirati gel koji će dodatno bubriti u dodiru sa slinom.

Flasteri za bukalnu primjenu se danas intenzivno proučavaju. To su najčešće erodibilni ili neerodibilni filmovi te laminarni sustavi, veličine od 1 do 15 cm². Flasteri manje površine prikladniji su i ugodniji za upotrebu. Flasteri se mogu oblikovati tako da imaju pokrovni sloj koji sprječava oslobađanje lijeka u neželjenom smjeru te tako osigurati maksimalni koncentracijski gradijent lijeka u sluznici. Bubrenjem mukoadhezivnog polimera nastaje fleksibilna mreža kroz koju difundira uklopljeni lijek. Utvrđeno je da flasteri koji koriste hidroksietilcelulozu kao mukoadhezivni sloj, ostaju na mjestu primjene do 17 sati, bez obzira na jelo ili piće te da prilikom primjene ne uzrokuju značajniji osjećaj neugode.

Na tržištu je najviše registriranih pripravaka za sublingvalnu primjenu, a stalno raste broj terapijskih sustava za bukalnu primjenu lijeka. Neki terapijski sustavi za bukalnu primjenu lijeka dostupni na svjetskom tržištu prikazani su u tablici 1 (8, 9).

U znanstvenoj literaturi mnogo je radova koji se bave opisanom tematikom. Težište se postavlja na lijekove peptidne i proteinske strukture te na lijekove čija bioraspoloživost nakon oralne primjene nije zadovoljavajuća. Također postoji tendencija razvoja takvih oblika koji bi omogućili druge načine primjene lijekova koji su se do sada primjenjivali isključivo parenteralno. Mnogo radova bavi se sintezom tzv. funkcionalnih polimera, koji bi produžili vrijeme zadržavanja oblika na mjestu primjene, povećali ugodnost primjene te istodobno djelovali kao promotori penetracije. Budući da mogućnosti koje pruža primjena lijekova u usnoj šupljini postaju sve očitije, možemo očekivati sve više takvih terapijskih sustava na tržištu (1,2,7).

ZAKLJUČAK

Cilj je ovog rada ukazati na mogućnost primjene lijekova putem sluznica usne šupljine te istaknuti probleme vezane s ovim načinom primjene lijeka. Sublingvalna sluznica je tanka, dobre prokrvljenosti i propusnosti. Stoga je prikladna za primjenu lijekova za koje je poželjan brz početak djelovanja te se danas tim putem primjenjuje mnogo lijekova za liječenje angine pectoris. Bukalna sluznica je slabije propusnosti i veće površine te je prikladna za primjenu mukoadhezivnih terapijskih sustava, a prikladna je za niskodozirne lijekove za koje je poželjno produženo oslobađanje, ili za lijekove peptidne i proteinske strukture. Kao mukoadhezivni polimeri najčešće se koriste polimeri akrilne kiseline, različiti derivati celuloze, a postoji tendencija razvoja novih polimera koji bi bili poboljšanih mukoadhezivnih svojstava te bi istodobno djelovali i kao promotori penetracije. S obzirom na broj znanstvenih radova iz tog područja, te na povoljne rezultate kliničkih ispitivanja oblika za primjenu lijeka putem sluznica usne šupljine, možemo očekivati porast broja preparata na tržištu.

Oral cavity as a site for a drug delivery

by **M. Jug** and **M. Bećirević-Laćan**

S u m m a r y

Peroral drug application is the most preferred by patients and clinicians, but is also connected with many problems such as pH or enzymatic drug degradation in gastrointestinal tract or metabolic inactivation after first pass in liver. By applying the drug on oral cavity mucosa, these problems may be avoided. Oral cavity mucosa is relatively permeable, has a rich blood supply, is robust and shows short recovery time after stress or damage. Drug absorbed via oral cavity mucosa bypasses first pass metabolism in gastrointestinal tract and liver and avoids gastrointestinal side effects. Sublingual mucosa is relatively permeable, gives rapid absorption and acceptable bioavailabilities for many drugs. Sublingual drug application is today widely used in treatment of angina pectoris. Buccal mucosa is more robust and less permeable than sublingual area and is not able to provide rapid absorption and is more suitable for sustained and controlled release devices. Different absorption enhancers could increase drug bioavailability. Mucoadhesive polymers ensure tight contact between drug delivery devices and buccal mucosa and thereby they increase bioavailability of applied drug and provide dosage form retention. The most used mucoadhesive polymers are acrylic acid polymers, different cellulose esters, some natural polymers (chitosan) and gums (guar, pectin, alginate). Bioadhesive dosage forms in the buccal cavity include adhesive tablets, adhesive gels and patches. According to some recent results we could expect increase of number of commercially available systems in near future.

Literatura – References

1. D. Harris, J. R. Robinson, Drug delivery via the mucous membranes of the oral cavity, *J. Pharm. Sci.* **81** (1992) 1–10.
2. R. B. Gandhi, J. R. Robinson, Oral cavity as a site for bioadhesive drug delivery, *Adv. Drug. Del. Rev.* **13** (1994) 43–74.
3. J. Rathbone, I. G. Tucker, Mechanism, barriers and pathways of oral mucosal drug permeation, *Adv. Drug. Del. Rev.* **12** (1993) 41–60.
4. K. Khanvilkar, M. D. Donovan, D. R. Flaagan, Drug transfer through mucus, *Adv. Drug. Del. Rev.* **48** (2001) 173–193.
5. E. Mathiowitz, *Encyclopedia of controlled drug delivery*, Brown University Providence, Rhode Island 1999, 553–564.
6. D. Duchêne, G. Ponchel, Bioadhesion of solid dosage forms, why and how?, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **44** (1997) 15–23.
7. J. W. Lee, J. H. Park, J. R. Robinson, Bioadhesive-based dosage forms: The next generation, *J. Pharm. Sci.* **89** (2000), 850–866.
8. J. A. J. Hoogstraate, P. W. Wertz, Drug delivery via the buccal mucosa, *PSTT* **7** (1998) 309–316.
9. L. Benčarić, Registar lijekova u Hrvatskoj, Udruga poslodavaca u zdravstvu, Zagreb 2003, 5–203.

Primljeno 29. III. 2004.