

Preparate oromucozale – noi strategii de design

Oromucosal formulas – new design strategies

PROF. DR. VICTORIA HÎRJĂU, PROF. DR. DUMITRU LUPULIASA
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Cavitatea orală reprezintă o cale de administrare a unor medicamente pentru efect local și sistemic. Eliberarea sistemică a medicamentelor necesită depășirea unor limite ale acestei căi, și anume îmbunătățirea permeabilității transmucozale, reținerea preparatului la locul de aplicare și secreția continuă de salivă și ingerarea ei ulterioară, care poate conduce la o pierdere substanțială de substanță activă și, prin urmare, la o biodisponibilitate redusă.

În acest sens, au fost abordate diferite strategii de design și dezvoltare a unor sisteme de eliberare a substanțelor medicamentoase care să permită utilizarea cavității orale ca un portal de acces a acestor substanțe în circulația sistemică.

Cuvinte cheie: preparate oromucozale, faringe, mucoasă orală

ABSTRACT

Oral cavity represents a way of administration for a number of drugs with local and systemic effect. Systemic diffusion of drugs needs overpassing several limits of this method, such as improving transmucosal permeability, retaining the product on the application area and continuous saliva secretion and its ulterior ingestion, which can lead to a substantial loss of active substance and therefore to a low biodisponibility.

Different strategies of design and development of systems for diffusion of medical substances which permit the use of oral cavity as an access way of these substances in systemic circulation have been analysed.

Key words: oromucosal formulas, pharynx, oral mucosa

INTRODUCERE

Preparatele oromucozale (bucofaringiene) sunt preparate solide, semisolide sau lichide, care conțin una sau mai multe substanțe active, destinate administrării în cavitatea orală și/sau în faringe, în vederea obținerii unui efect local sau sistemic.

Dacă aplicarea topică a unor forme farmaceutice bucofaringiene folosite în tratamentul unor patologii locale este cunoscută de foarte mult timp, „exploatarea” cavității orale ca portal pentru furnizarea substanțelor medicamentoase în circulația sistemică este relativ recentă.

Preparatele destinate obținerii unui efect local pot fi concepute pentru administrarea pe o anumită parte a cavității orale, precum gingia sau faringele, în timp ce preparatele destinate obținerii unui efect sistemic

sunt concepute pentru a fi în primul rând absorbite într-unul sau în mai multe locuri ale mucoasei orale.

Pentru multe preparate oromucozale este posibil ca o anumită porțiune din substanța activă să fie înghițită și absorbită în tractul gastrointestinal.

Ca loc de aplicare a medicamentelor, cavitatea orală prezintă o serie de avantaje evidente:

- aplicare ușoară și accesibilitate excelentă;
- localizarea precisă a formei farmaceutice;
- oportunitatea eliberării imediate sau prelungite;
- evitarea efectului de prim pasaj;
- evitarea inactivării unor substanțe active în tractul gastrointestinal;
- siguranță în utilizare.

Limitele asociate căii orale includ:

- suprafața disponibilă mică;
- permeabilitatea relativ scăzută a mucoasei orale;

- senzația de corp străin și perceperea accentuată a unui eventual gust neplăcut al substanței active și a unei texturi „nisipoase“, nepotrivite a preparatului;
- contactul scurt dintre forma farmaceutică și locul de aplicare ca urmare a secreției continue a salivei și a motilității mucoaselor orale.

CARACTERISTICILE MUCOASEI ORALE

În designul și dezvoltarea farmaceutică a unui sistem de eliberare oromucozală, caracteristicile anatomice, histologice și fiziologice ale mucoasei orale au un rol esențial îndeosebi în transferul în circulația sistemică a substanței active eliberate în cavitatea orală.

Cavitatea orală este căptușită cu o membrană mucoasă, mucoasa orală, capabilă de deformare elastică, pentru a se acomoda cerințelor legate de vorbire și masticăție.

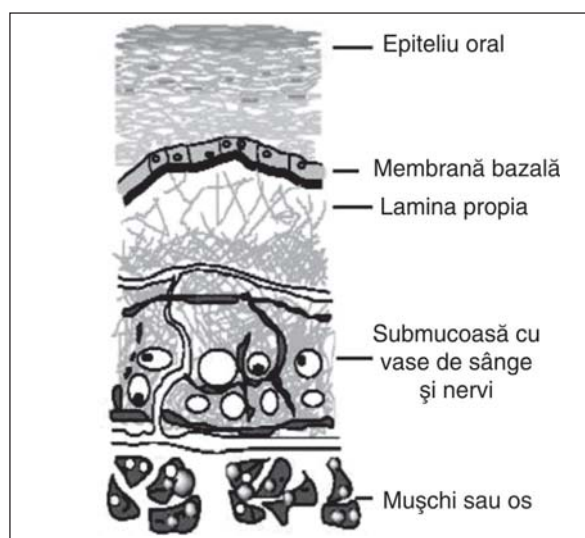


Figura 1. Structura mucoasei orale

În rezumat, următoarele caracteristici ale mucoasei orale influențează procesul de absorbție a substanțelor active:

- este formată dintr-un țesut epitelial pluristratificat, scuamos, în care se pot identifica o regiune cheratinizată (mucoasa masticatorie) care acoperă gingia și palatul dur, ocupând aproximativ 50% din suprafața gurii, o regiune necheratinizată (mucoasele bucală, sublinguală și linguală), care acoperă obrații, planșeul bucal și limba, cu excepția părții dorsale, și o regiune specializată (papilară) de pe partea dorsală a limbii, care este parțial cheratinizată și parțial necheratinizată;
- grosimea epiteliului oral variază în funcție de regiune.

| Epiteliu | Grosime (mm) |
|-----------------|--------------|
| Palat dur | 310 |
| Palat moale | 190 |
| Mucoasa bucală | 580 |
| Mucoasa labială | 550 |

Aceste diferențe regionale în morfologia mucoasei orale determină caracteristici diferite de permeabilitate și au o influență considerabilă asupra designului și a locului de aplicare a preparatului oromucozal.

Caracterul preponderent lipidic al mucoasei orale face dificil pasajul moleculelor mari, dar permite traversarea sa de moleculele mici, ionizate, prin simplă difuziune.

Este bogat vascularizată, aportul sanguin fiind asigurat prin intermediul arterei carotide externe, respectiv prin ramificațiile acesteia (arterele maxilară, linguală, sublinguală, gingivală și facială); din patul capilar, sângele este colectat în vena jugulară internă, astfel încât substanțele medicamentoase care se absorb prin mucoasa orală intră direct în circulația generală, evitând pasajul hepatic.

Mucoasa este umectată și protejată de salivă, o secreție mucoasă constituită din mucine solubile și produsă de glandele submandibulare, parotide, sublinguale și, în mai mică măsură, de glandele salivare minore.

Caracteristicile salivei și ale mucusului influențează eficacitatea preparatelor oromucozale:

- pH-ul (6,5-7,5); acesta poate fi controlat pe zone strict localizate și poate servi la optimizarea absorbției substanțelor active pe cale transcelulară;
- grosimea filmului salivar (0,07-0,10 mm) și mucinele conținute permit adeziunea formulărilor ce conțin polimeri mucoadezivi;
- conținutul în esteraze (în principal carboxil-esteraze) poate determina hidroliza unor substanțe active susceptibile (cu grupe ester);
- secreția continuă de salivă (circa 750 mL pe zi la adult) influențează timpul de remanență a preparatului în cavitatea orală și determină depleția substanței active disponibile pentru absorbție bucală, ca urmare a ingerării unei părți din aceasta eliberată în salivă.

PREPARATE OROMUCOZALE

În FR X, Supliment 2004 sunt descrise următoarele preparate oromucozale sau bucofaringiene:

- Soluții pentru gargarisme, inclusiv Soluții concentrate pentru gargarisme și Pulberi solubile pentru gargarisme;

- Ape de gură;
- Soluții gingivale;
- Soluții și suspensii bucofaringiene;
- Picături și sprayuri bucofaringiene;
- Sprayuri sublinguale;
- Geluri și paste oromucozale;
- Geluri și paste gingivale;
- Pastile și pastile moi;
- Capsule moi oromucozale;
- Comprimate pentru supt;
- Comprimate sublinguale;
- Comprimate bucale;
- Preparate mucoadezive orale.

Cu excepția comprimatelor sublinguale și bucale, a preparatelor mucoadezive și a sprayurilor sublinguale destinate obținerii unei acțiuni generale, celelalte forme menționate mai sus au efecte locale și sunt preparate clasice bine cunoscute.

De aceea, în continuare se vor face referiri doar la formulări mai recent dezvoltate, în special cu acțiune sistemică, ca rezultat al absorbției bucale sau sublinguale.

STRATEGII DE DESIGN AL PREPARATELOR OROMUCOZALE

În dezvoltarea unor astfel de preparate, au fost investigate diverse strategii vizând:

- mărirea suprafeței de contact a preparatului cu mucoasa (comprimate orale cu dizolvare/dispersare rapidă);
- localizarea preparatului pe o suprafață delimitată, restrânsă a mucoasei orale (comprimate bucale și sublinguale, sprayuri sublinguale);
- formularea unor preparate capabile să se atașeze de mucoasa orală pentru o perioadă de timp prelungită prin conferirea unor proprietăți mucoadezive (comprimate bucale mucoadezive);
- dirijarea uni- sau multidirecțională a eliberării

substanței active (comprimate bucale adezive acoperite sau multistratificate);

- cedarea controlată a substanței active (plasturi transmucozali), etc.

Comprimate sublinguale și bucale

Sunt preparate unidoză destinate aplicării sub limbă, respectiv între obraz și gingie, pentru a obține un efect sistemic. În general, sunt formulări simple, nesofisticate, ușor de obținut prin tehnici standard de fabricație, și conțin de obicei antianginoase (izosorbid dinitrat și nitroglicerină) sau hormoni steroidieni (metiltestosteronă).

Comprimate orale cu dizolvare sau dispersare rapidă

Sunt formulări potrivite pentru substanțe active solubile în salivă și care au o permeabilitate bună prin mucoasa orală.

Sunt indicate în patologii care reclamă o absorbție rapidă a substanței active.

Aceste comprimate sunt fabricate prin tehnologii patentate și sunt destinate dizolvării sau dispersării rapide în salivă (în mai puțin de 1 minut), rezultând astfel soluții cu concentrații mari în substanță activă, capabile să acopere ușor suprafața mucoasei orale.

În prezent, există pe piață o serie de comprimate de acest tip, conținând analgezice antipiretice, anti-histaminice, anxiolitice etc. (Tabelul 2).

Sisteme bucale mucoadezive

Au ca obiectiv localizarea și imobilizarea sistemului de eliberare a substanței active pe gingie.

Sunt destinate absorbției sistemice prin intermediul mucoasei bucale de-a lungul unei perioade de timp prelungite.

În formularea acestor preparate sunt incluși polimeri hidrofilii naturali, de semisinteză sau sinteză, care, prin umectare cu salivă, produc un hidrogel flexibil, aderent de mucoasa bucală. Bioadeziunea de substratul biologic se bazează pe interacția dintre glicoproteinele mucinei și polimerul mucoadeziv.

Tabelul 2. Comprimate orale cu dizolvare/dispersare rapidă

| Produce comerciale | Substanța activă (doză/comprimat) |
|---|--|
| Claritin Reditab | Loratadină (10 mg) |
| Felden Melt | Piroxicam (10 sau 20 mg) |
| Zofran ODT | Ondansetron (4 sau 8 mg) |
| Dimetapp Quick Dissolve Children Cold and Allergy Tablets | Paracetamol |
| Tempra First Tablets | Acetaminofen (80 sau 160 mg) |
| NuLev | Sulfat de hiosciamină (0,125 mg) |
| Zomig ZMT | Zolmitriptan (2,5 mg) |
| Benadryl Allergy & Sinus Fastmelt | Clorhidrat de pseudoefedrină (30 mg), citrat de difenhidramină (19 mg) |
| Excedrin Quicktabs | Acetaminofen (500 mg), cafeină (65 mg) |

Bioadeziunea are la bază mecanisme diverse, precum hidratarea, formarea de legături fizico-chimice sau medierea de către receptori aflați la suprafața celulelor (lectine).

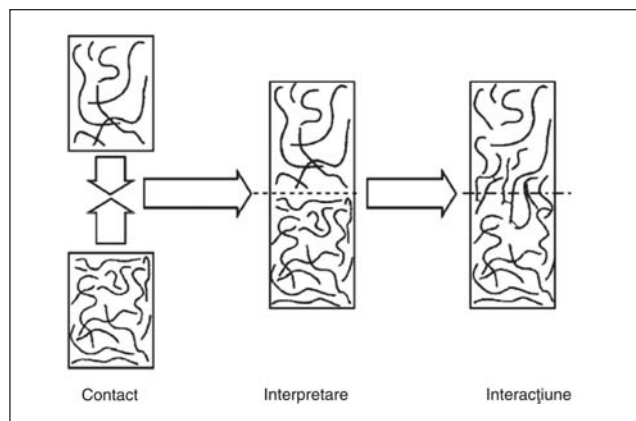


Figura 2. Secvențe ale fenomenului de mucoadeziune

Preparatele mucoadezive se prezintă sub formă de comprimate mucoadezive sau alte preparate solide sau semisolide mucoadezive.

Comprimate bucale mucoadezive

Comprimatele mucoadezive constau fie din matrice monolitice, parțial acoperite sau din matrice multistratificate, conform unui aranjament spațial, așa cum este detaliat în figura 3.

Comprimatele monolitice parțial acoperite sunt ușor de fabricat prin tehnici convenționale; acestea pot conține cantități mari de substanțe medicamentoase. Dacă este necesar, substanțele active pot fi co-formulate cu un promotor de absorbție.

Fețele comprimatului care nu vin în contact cu mucoasa sunt acoperite, acest sistem permițând unidirecționarea substanței medicamentoase și evitând dispersarea substanței medicamentoase în salivă.

Comprimatele multistratificate permit o varietate de aranjamente geometrice. În acest caz, în funcție de modul de încorporare a substanței medicamentoase, aceasta poate fi eliberată unidirecțional sau în toată cavitatea orală.

Ca polimeri mucoadezivi, se utilizează:

- polimeri naturali (alginat de sodiu, chitosan, gelatină, gumă guar, gumă xanthan);
- polimeri semisintetici: carboximetilceluloza sodică, hidroxipropilceluloza, hidroxipropilmetil celuloza, hidroxietilceluloza;
- polimeri sintetici: carbopoli, alcool polivinilic, polivinilpirolidona;

Un polimer mucoadeziv ideal trebuie să aibă următoarele caracteristici:

- să fie netoxic și neabsorbabil;
- să fie neiritant pentru membrana mucozală;

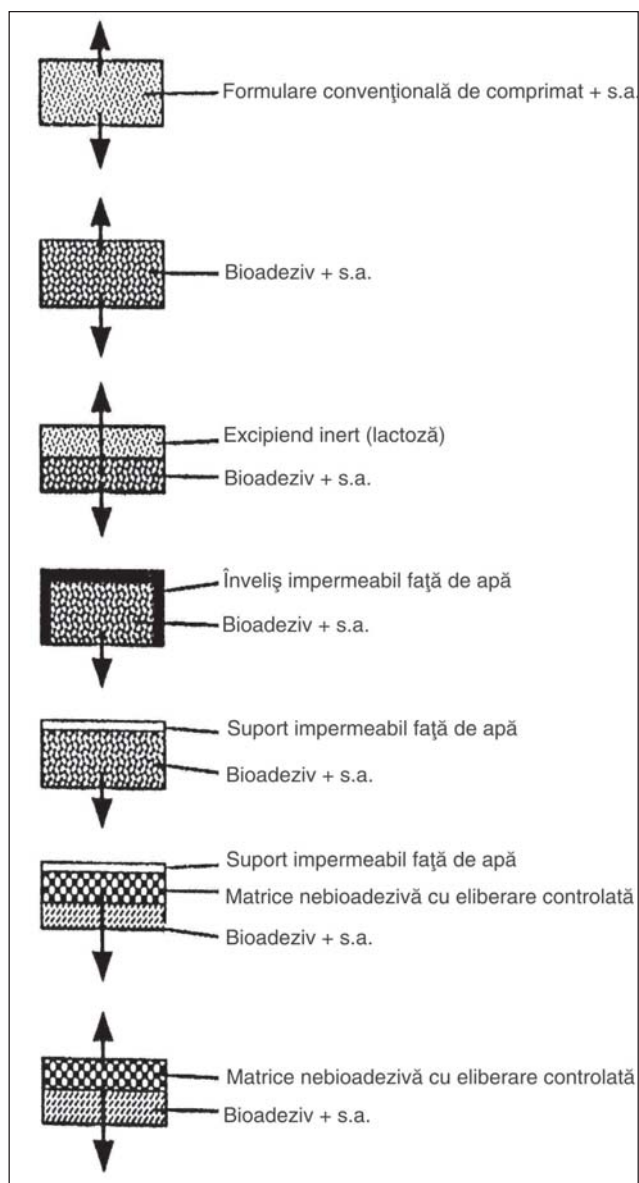


Figura 3. Reprezentarea schematică a unor sisteme solide oromucozale

- să adere rapid de epiteliul umed;
- să prezinte specificitate de loc;
- să încorporeze ușor substanța medicamentoasă și să o cedeze cu ușurință.

Factorii care influențează cedarea din comprimatele bioadezive sunt: natura/tipul de polimer, raportul substanță medicamentoasă/polimer, cinetica de umectare a sistemului și alții.

Plasturi mucoadezivi laminați și filme adezive

Se caracterizează printr-o arie a suprafeței mare și o flexibilitate diferită.

În compoziția plasturilor adezivi sunt incluși polimeri similari celor din comprimatele mucoadezive.

Plasturii adezivi pot fi destinați fie unei cedări unidirecționale către mucoasa orală, fie unei cedări bidirecționale către mucoasă și către cavitatea orală.

Partea adezivă a sistemului poate fi utilizată ca transportor medicamentos sau ca simplu adeziv pentru reținerea stratului non-adeziv încărcat cu substanță medicamentoasă.

Utilizarea unui strat suport impermeabil va maximiza gradientul de concentrație medicamentoasă și va prelungi adeziunea, deoarece sistemul este protejat de salivă.

Mărimea unui strat de sistem poate fi de la 1-3 cm² sau până la 10-15 cm², dependent de locul de administrare.

Filmele adezive se pot prepara relativ ușor, fiind încărcate cu substanță medicamentoasă. De exemplu, s-a cercetat un film simplu de hidroxipropilceluloză pentru eliberarea propranololului și un film simplu prin complexarea hidroxipropilcelulozei cu acid tanic sau boric (Zilactin®).

Dintre substanțele medicamentoase experimentate în astfel de sisteme de eliberare, se pot cita: analgezice opioide, peptide.

Pentru eliberarea controlată a substanțelor medicamentoase la nivelul cavității orale au fost investigate și *alte tipuri de preparate*:

– *Comprimate mucoadezive bucale cu dezagregare lentă*

Sunt comprimate ale căror formă și dimensiuni sunt potrivite pentru amplasarea pe suprafața gingivală. Această localizare evită pierderile de substanță activă ca urmare a ingerării și permite eliberarea acesteia pe o zonă delimitată, promovând absorbția și asigurând o eliberare susținută.

Dezagregarea lentă se datorează formulării care, în mod obișnuit, conține o asociere de hidroxipropilmetilceluloză, carboximetilceluloză și lactoză. Acest sistem a fost experimentat pentru eliberarea prelungită a propranololului, lidocainei, clorpromazinei, progesteronului, metiltestosteronului, clormadinon acetatului.

– *Sprayuri bucale sau sublinguale*

Sunt sisteme cu eliberare transmucozală imediată a unor substanțe medicamentoase precum antihistaminice, antianginoase, analgezice, hormoni steroizi, antidepresive, sedative etc.

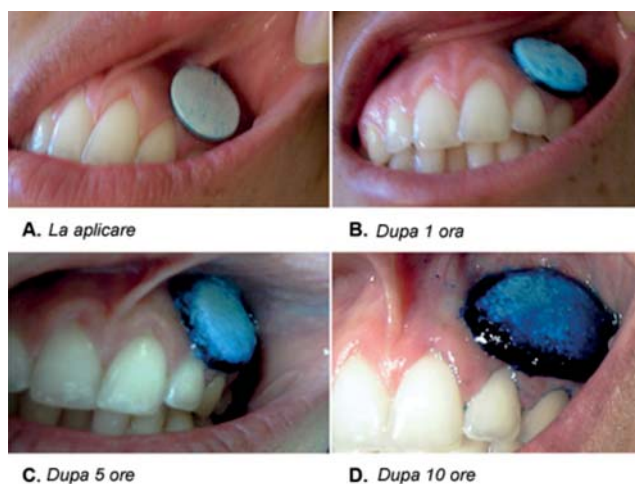


Figura 4

Preparatele au un efect rapid, conțin doze mici și evită efectul primului pasaj hepatic.

Sunt formulate ca simple soluții care pot fi eliberate prin pulverizare din aerosoli de tip pompă sau aerosoli cu agenți propulsori.

Cele mai plauzibile secvențe care explică procesul de absorbție și limitarea sa la circa 30-60 de minute sunt următoarele:

- soluția este dispersată sub formă de picături foarte fine pe membrana mucozală,
- solventul fie este absorbit prin membrană, împreună cu o parte din substanța activă, fie este diluat de salivă sau au loc ambele procese,
- substanța medicamentoasă prezentă în solvent care nu este imediat absorbită se depune sub forma unui film subțire pe stratul de mucină, care acționează ca un mucoadeziv natural și leagă substanța medicamentoasă de membrană,
- ulterior, substanța medicamentoasă difuzează în stratul lipidic membranal și de aici în circulația sistemică,
- alternativ, substanța poate fi dizolvată în salivă și înghițită.

Tabelul 3

| Denumirea produsului | Substanța activă | Indicații |
|-----------------------------------|--|-------------------------------------|
| Nitrolingual Spray® | Nitroglicerină | Crize anginoase |
| Clemastin fumarate lingual spray® | Fumarat de clemastină | Alergii |
| Estradiol lingual spray® | Estradiol | Menopauză |
| Orabase® | Gel bucal | Dipropionat de beclometazonă |
| Solcoseryl dental paste® | Lidocaină | Ulcerații gingivale, dureri dentare |
| Pansoral oral gel® | Salicilat de colină, clorură de cetalconiu | Ulcerații gingivale |

– Gume de mestecat medicamentoase

Sunt destinate tratamentului local sau obținerii unui efect sistemic după absorbția prin mucoasa bucală sau sublinguală sau din tractul gastrointestinal. Sunt constituite dintr-un nucleu în care este încorporată substanța activă și o bază de gumă insolubilă în salivă, constituită din elastomeri, rezine, grăsimi, emulgatori, diluanți și eventual antioxidanți.

Pot fi acoperite cu polimeri, ceară, zahăr sau alți îndulcitori care să atenueze gustul neplăcut conferit de bază.

Tabelul 4. Componentele gumei de mestecat

| Component | Concentrație % |
|-------------------|----------------|
| Substanță activă | Cel mult 50 |
| Guma bază | 20-40 |
| Diluant | 30-75 |
| Agent de înmuiere | 0-10 |
| Aromatizant | 1-5 |
| Colorant | < 1 |

Aceste preparate au avantajul că sunt reținute un timp prelungit în cavitatea orală, au o bună stabilitate, asigură un efect sistemic rapid dacă substanța activă este ușor absorbită prin mucoasa orală. Atunci când sunt formulate pentru substanțe active absorbabile din tractul digestiv, produc o mai mică iritație a stomacului, deoarece acestea sunt dizolvate sau suspendate în salivă înainte de a ajunge în stomac.

Eliberarea substanțelor active din gumele masticabile poate fi comparată cu un proces de extracție, fiind influențată de o serie de factori dependenți de pacient: timpul de mestecare, frecvența și intensitatea acesteia, cantitatea de salivă.

Au unele dezavantaje, ca de exemplu: masticarea excesivă, pe o perioadă prelungită, poate produce dureri ale mușchilor faciali, utilizarea extensivă a gumelor acoperite cu zahăr cauzează diaree, pot provoca supradozare prin utilizarea unui număr mare de gume într-un interval scurt de timp.

În preparatele comerciale disponibile sunt incluse ca substanțe active nicotina, acidul ascorbic, acetatul de clorhexidină, fluorura de sodiu, carbamida, săruri de zinc (Tabelul 5).

Sistem cu aplicare subgingivală (Periochip®)

Este un sistem de eliberare controlată a clorhexidinei în mediul subgingival, menținând nivelurile medicamentoase eficiente timp de 7-8 zile.

Sistemul se prezintă sub forma unui film biodegradabil obținut pe bază de gelatină reticulată, cu dimensiuni adaptate locului de aplicare. Substanța activă este cedată prin biodegradarea sistemului. Este recomandat ca adjuvant în tratamentul bolilor periodontale.

Această tehnologie poate oferi oportunități și pentru încorporarea altor substanțe active folosite

Tabelul 5

| Denumirea produsului | Indicație terapeutică | Substanța activă |
|--|-----------------------|---------------------------|
| Aftach® <i>Comprimate bucale</i> | Aftoze bucale | Triamcinolon acetamid |
| Suscart® Cardilate® Nitropil® Nitromex® Nitrong® Susadrin® <i>Comprimate sublinguale</i> | Angină pectorală | Nitroglicerină |
| Temgesic® Buprenex® <i>Comprimate sublinguale</i> | Analgezie | Buprenorfină |
| Ergostat® Ergomar® <i>Comprimate sublinguale</i> | Migrenă | Ergotamină |
| Risordan® Imdur® Isordil® Ismo® <i>Comprimate sublinguale</i> | Angină pectorală | Izosorbid di-/mononitrat |
| Buccastem® <i>Comprimate bucale</i> | Stări de vomă | Maleat de proclorperazina |
| Oroton Methyl® Testred® Virilon® <i>Comprimate bucale</i> | Hipogonadism | Metilttestosteronă |
| Ativan® <i>Comprimate bucale</i> | Anxietate, insomnie | Lorazepam |

în tratamentul bolilor periodontale: antibacteriene, antiinflamatoare, imunomodulatori și substanțe care pot influența resorbția oaselor.

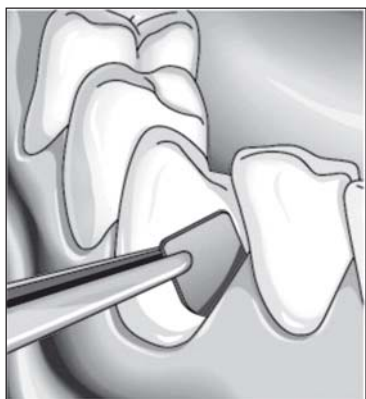


Figura 5. Aplicarea sistemului Periochip®

CONCLUZII

Cavitatea orală reprezintă o cale de administrare a unor medicamente pentru efect local și sistemic. Eliberarea sistemică a medicamentelor necesită depășirea unor limite ale acestei căi, și anume îmbunătățirea permeabilității transmucozale, reținerea preparatului la locul de aplicare și secreția continuă de salivă și ingerarea ei ulterioară, care poate conduce la o pierdere substanțială de substanță activă și, prin urmare, la o biodisponibilitate redusă.

În acest sens, au fost abordate diferite strategii de design și dezvoltare a unor sisteme de eliberare a substanțelor medicamentoase care să permită utilizarea cavității orale ca un portal de acces al acestor substanțe în circulația sistemică.

BIBLIOGRAFIE

1. **Hirjau Victoria, Lupuliasa D., Hirjau M** – Sisteme cu eliberare controlată a substanțelor medicamentoase, în *Tehnologie farmaceutică*, vol. III, Popovici Iuliana, Lupuliasa D., Ed. Polirom, 2009, 653 – 655;
2. **Katsumi I** – Slowly Disintegrating Buccal Mucoadhesive Plain-Tablet (S-DBMP-T) and Buccal Covered-Tablet System (BCTS), in *Modified-Release Drug Delivery Technology*, Rathbone J. M., Hadgraft J. Roberts S. M. (eds.), Marcel Dekker Inc., 2003, 365 – 381;
3. **Kellaway I.W., Ponchel G., Duchêne D** – Oral Muccosal Drug Delivery, in *Modified-Release Drug Delivery Technology*, Rathbone J. M., Hadgraft J. Roberts S. M. (eds.), Marcel Dekker Inc., 2003, 353 – 362;
4. **Pather I.S., Khankari K.R., Siebert J.M., OraVescent** – A novel technology for transmucosal delivery of drugs, in *Modified-Release Drug Delivery Technology*, Rathbone J. M., Hadgraft J. Roberts S. M. (eds.), Marcel Dekker Inc., 2003, 463 – 471;
5. **Parodi B., Russo E., Caviglioli G., Cafaggi S., Bignardi G.** – Development and Characterisation of a buccoadhesive dosage form of oxycodone hydrochloride, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 22 (5), 445 – 450, 1996;
6. **Popa Emanuela Antoaneta** – Forme farmaceutice bucofaringiene, în *Tehnologie farmaceutică*, vol. II, Ed. Polirom, 2008, 1017 – 1053;
7. **Schor J.M. et al** – Susadrin transmucosal tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 9 : 1359 – 1377, 1983;
8. ***Farmacopeea Română, ediția a X-a – Supliment 2004, Ed. Medicală, 2004.