

Dutina ústní jako aplikační místo pro přívod léčiva do organismu

Jan Gajdziok, David Vetchý

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Tento článek si klade za cíl podat stručné, ale komplexní informace o dutině ústní jako vhodném místě pro aplikaci léčivého přípravku, a tím i pro přívod léčiva do organismu. Nespornými výhodami této aplikační cesty je snadná přístupnost, nízká enzymatická aktivita, bohaté prokrvení dané oblasti, možnost eliminace first-pass efektu, zamezení presystémové eliminaci v trávicí soustavě a možnost navození lokálního i systémového účinku léčiva. Článek je první ze série a měl by objasnit základní anatomické a fyziologické poměry v dutině ústní, a tím osvětlit její možnosti a přednosti pro aplikaci léčivého přípravku.

Klíčová slova: dutina ústní, bukalní sliznice, sliny, orální aplikace, absorpce léčiva.

The oral cavity as an application site for drugs administration

This article aims to provide a brief, but comprehensive overview about the oral cavity as a perspective region for the application of dosage forms and thus the administration of drugs into the body. The main advantages of this application route are: the easy accessibility and low enzymatic activity; rich blood supply of the area; circumventing the first pass effect; avoidance of presystemic elimination within the digestive tract and the possibility of local as well as systemic effect of the drug. The article is first in the series, and is aimed to clarify the basic anatomical and physiological conditions in the oral cavity and thereby discuss the opportunities and advantages for the application of the medicinal product by this route.

Key words: oral cavity, buccal mucosa, saliva, oromucosal application, drug absorption.

Úvod

Mezi nejčastější způsoby aplikace léku patří jeho podání perorální cestou, což s sebou přináší i četné problémy, jako např. metabolizaci účinné látky při prvním průchodu játry, její rozklad v agresivním prostředí trávicího traktu či kolísavou nebo nedostatečnou absorpci, vedoucí k nízké biologické dostupnosti léčiva. Z těchto důvodů se v posledních desetiletích výzkum zabývá vývojem alternativních aplikačních cest. Jednou z nich je podání léčiva do oblasti dutiny ústní (1, 2). Léčivé přípravky mohou v dutině působit lokálně, kdy primárním cílem je dosažení místně specifického efektu na sliznici dutiny ústní, nicméně sekundárně může docházet i ke vstřebání a léčivo se pak může dostat do systémového oběhu. Příkladem lokálního využití je léčba

onemocnění dásní, bolestí zubů nebo bakteriálních infekcí. Naopak v případě systémového podání přes sliznici dutiny ústní je cílem vyvolat efekt celkový. Toto podání lze využít například pro podávání nitroglycerinu pro léčbu anginy pectoris nebo fentanylu pro léčbu průlomové bolesti (3, 4).

Anatomicko-fyziologické poměry dutiny ústní

Anatomicky je dutina ústní ohraničená tvrdým a měkkým patrem, rty a tvářemi, spodinu tvoří jazyk a svaly připojené k dolní čelisti, vzadu přechází do hltanu. Dále je složena z dásní, horní a dolní labiální uzdičky, zubů, lingvální uzdičky, čípku a patrové mandle. Do prostoru dutiny ústí několik vývodů slinných žláz (5).

Z anatomicko-histologického hlediska je ústní dutina lemována sliznicí o celkové ploše přibližně 100–200 cm². Sliznice dutiny ústní se skládá ze tří základních vrstev, jimiž jsou vrstevnatý dlaždicovitý epitel, bazální membrána a pojivová tkáň, na kterou dále navazuje hladká svalovina. Její povrch je pokryt slizovou vrstvou (2). Struktura sliznice se odlišuje v různých částech dutiny ústní. *Bukální oblast* dutiny ústní, ačkoliv se za ni někdy nesprávně považuje sliznice celé dutiny ústní, zahrnuje oblast vnitřní strany tváře a vnitřní oblasti horního i dolního rtu. Tato plocha zaujímá asi třetinu sliznice dutiny ústní (3). Tvoří ji nezrohovatělé buňky, a je pro svou dobrou přístupnost i vlastnosti nejčastěji využívána pro aplikaci mukoadhezivních orálních lékových forem. Na povrchu jazyka se nachází

specializovaná sliznice, jejíž povrch je tvořen zrohovatělými i nezrohovatělými buňkami a obsahuje také chuťové pohárky. Pod jazykem se nachází *sublinguální sliznice*, která umožňuje rychlý přechod léčivé látky do krve, protože je zde sliznice nezrohovatělá, tenká a nejlépe prokrvená. Na tvrdém patře a dásních se nachází palatální sliznice, která je přizpůsobena zatížení při žvýkání – obsahuje zrohovatělé buňky, které snesou větší tlak při zpracování potravy. Tato místa obsahují také neutrální lipidy – ceramidy a acylceramidy, které vytvářejí bariéru pro vstup většiny látek. Nezrohovatělá místa sliznice naopak obsahují pouze malé množství ceramidů a propouštějí větší množství vody než keratinizované tkáně. V nejtěsnějším kontaktu s vnějším prostředím je pak sliznice rtů (labiální). V porovnání s bukalní sliznicí je permeabilita sublinguální sliznice vyšší, naopak prostupnost palatální sliznice výrazně nižší (2).

Fyziologické prostředí dutiny ústní je udržováno pomocí slin, které představují vhodné vodné medium pro rozpouštění a následnou absorpci léčiva. Sliny jsou vylučovány třemi velkými slinnými žlázami (příušní, podčelistní a sublinguální), a v menší míře i malými slinnými žlázkami umístěnými bezprostředně pod sliznicí dutiny ústní. Funkcí slin je zabezpečit dostatečnou vlhkost ústní dutiny, usnadnit polykání, snížit tření sliznice a předcházet demineralizaci zubní skloviny. Sliny regulují ústní mikroflóru udržováním správného pH v ústech společně s aktivitou enzymů. Celková denní produkce slin je 0,5 až 2,0 l v závislosti na zdraví jedince. Sliny mají pH 5,5 až 7,0 a obsahují 99,5 % vody. Zbytek jsou organické a anorganické látky (proteiny, glykoproteiny a elektrolyty). Nejvíce jsou zastoupeny soli draslíku, vápníku, fosforu, hydrogenuhlíkaty, chloridy, thiokyanáty a močovina, v menším množství také ionty sodíku. Sliny obsahují enzymy: α -amylázu, lysozym (ochranný efekt) a linguální lipázu (6).

Buňky ústního epitelu jsou potaženy slizem, který je složen převážně z vody, bílkovin a sacharidů. Sliz (hlen) je produkován v pohárkových buňkách a slinnými žlázami (Obr. 1). I když nejzastoupenější složku představuje voda (95–99 %), základními stavebními komponentami slizu, dodávajícími mu jeho specifické vlastnosti, jsou makromolekulární látky známé jako **mucin** (1–5 %). Mucin je obecně glykoprotein obsahující velké množství sacharidových

jednotek na bílkovinné kostře. Tyto molekuly jsou schopny společně tvořit trojrozměrné struktury, které působí jako kluzný materiál. Hlen při fyziologickém pH nese díky přítomnosti kyseliny sialové a síranových funkčních skupin negativní náboj. S touto vrstvou mohou interagovat léčivé látky, čímž může dojít k omezení jejich transportu přes epitel, ale také prodloužení jejich kontaktu s ním (2, 7). Neustálá sekrece na povrch epitelu je nezbytná ke kompenzaci úbytku slizu při trávení, bakteriální degradaci a rozpouštění mucinových molekul. Průměrná doba obnovy hlenové vrstvy je 6 hodin. Hlenová vrstva plní funkci ochrannou, bariérovou, adhezivní a zvlhčující (8).

Aplikace léčiva do dutiny ústní

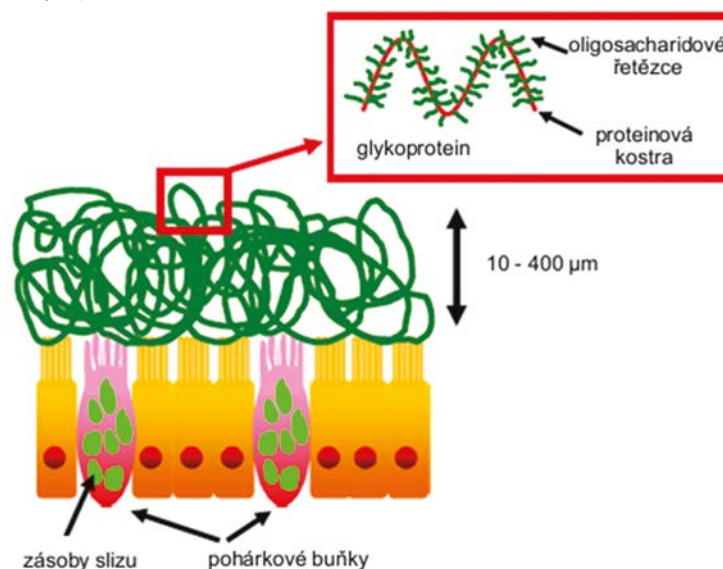
Jak již bylo zmíněno v úvodu, představuje ústní dutina a její sliznice vhodnou oblast pro aplikaci léků jak s lokálním, tak i systémovým účinkem.

Výhody orální aplikace lze shrnout do několika bodů (3, 4, 9):

- sliznice dutiny ústní má dostatečný povrch a je bohatě prokrvená
- přístupnost dutiny ústní pro aplikaci
- dobrá prostupnost (permeabilita) především nekeratinizovaných oblastí ústní sliznice – možnost absorpce léčiva trans- i paracelulární cestou
- při systémovém podání dochází k obcházení first-pass efektu v játrech
- vysoká přijatelnost pro pacienta (compliance a efektivnost terapie)

- pokud je požadováno přerušení podávání, lze léčivý přípravek z dutiny ústní odstranit
- sliznice dutiny ústní má schopnost rychlé regenerace
- aplikační cestu lze použít i v případě bezvědomí a u nespolupracujících pacientů
- léčiva, která vykazují špatnou biologickou dostupnost po podání perorální cestou, mohou být s úspěchem aplikována přes bukalní či sublinguální sliznici
- snížení nežádoucích účinků z důvodu přestupu léčiva přes sliznici spodních částí GIT
- přítomnost slin zajišťuje dostatečné množství vodného média pro rozpouštění léčiva na rozdíl od rektální, nazální či transdermální cesty
- nízká enzymatická aktivita a neagresivní prostředí ve srovnání s nižšími partiemi GIT eliminuje potenciální možnost degradace účinné látky
- možnost využít fenoménu **mukoadheze** pro prodloužení setrvání lékové formy v místě aplikace
- poskytuje alternativní cestu pro přestup hormonů, opioidních analgetik, steroidů, enzymů atd.
- nástup účinku je díky vysokému koncentračnímu gradientu rychlý, jelikož je léčivo méně ředěno okolní tekutinou než v jiných částech GIT
- k dosažení požadovaného účinku stačí menší dávka léčivé látky než při p.o. podání, byl zaznamenán nižší výskyt nežádoucích účinků.

Obr. 1. Hlenová vrstva na povrchu epitelu (pohárkové buňky produkující sliz; jádro glykoproteinu tvořené proteinem s oligosacharidovými postranními řetězci) (8)



- ve srovnání s kůží vykazuje bukalní sliznice menší interindividuální variabilitu struktury

Jako každá aplikační cesta má i podání léčiva do dutiny ústní několik **omezení** (4, 9):

- malá absorpční plocha ve srovnání se střevem
- silné bariérové vlastnosti keratinizovaných oblastí sliznice dutiny ústní
- slizová vrstva schopná vazby léčiva
- kontinuální sekrece slin vedoucí k ředění léčivé látky
- polykání slin může vést ke ztrátě rozpuštěné či suspendované látky a jejímu nežádoucímu dostání se do spodních částí GIT
- agresivní vliv nápojů, potravin, žvýkání a mluvení
- potenciální patologický stav dutiny ústní
- v některých případech je od pacienta vyžadováno omezení konzumace jídla či pití
- léková forma nesmí působit pacientovi potíže a nepohodlí, musí splňovat určité parametry:
 - plocha lékové formy by neměla být větší než 10 cm²,
 - tloušťka by se měla pohybovat řádově maximálně v milimetrech,

- množství léčivé látky by nemělo překročit 50 mg (výjimečně až 75 mg).

Absorpce léčiva přes dutinu ústní

Absorpce léčivé látky je proces, kdy léčivo přechází z místa aplikace do systémového krevního oběhu. Při tomto procesu musí překonat řadu bariér, kterými jsou v případě dutiny ústní hlenová vrstva, epitel, bazální membrána a v neposlední řadě i působení slin. Výsledná biologická dostupnost závisí na fyzikálně-chemických vlastnostech dané léčivé látky, typu lékové formy a dalších faktorech (2).

Fyzikálně-chemické faktory léčiva ovlivňující bukalní absorpci (10):

- velikost molekuly – obecně platí, že čím je molekula větší, tím hůře prochází; malé molekuly (75 až 100) přechází přes bukalní sliznici rychle a snadno,
- rozdělovací koeficient (pKa) – pokud se zvýší rozdělovací koeficient léčiva, zvýší se i jeho schopnost prostupovat lipofilní membránou,
- pH – hodnota pH v místě absorpce léku může ovlivnit rozdělovací koeficient léčiva; s rostoucím pH se rozdělovací koeficient

léčiv kyselé povahy snižuje, zatímco u léčiv zásadité povahy se naopak zvyšuje,

- ionizace léčiva – hodnota pH na povrchu sliznice může ovlivnit ionizaci léčivé látky; neionizované formy jsou více rozpustné v lipidech, z čehož vyplývá, že mají tedy větší schopnost prostupovat lipofilní membránou.

Fyziologické faktory ovlivňující bukalní absorpci (10):

- permeabilita epitelu
- tloušťka epitelu
- prokrvení
- metabolická aktivita v daném místě
- množství a složení slin nebo hlenu
- onemocnění projevující se v oblasti dutiny ústní
- mezidruhovové rozdíly
- cesty a mechanismy transportu.

Pro přívod léčiva do dutiny ústní je možné použít celou řadu lékových forem od běžných kapalných a polotuhých (roztoky, gely atd.), až po moderní formy s řízeným uvolňováním léčiva, využívající principu mukoadheze (tablety, filmy), jimž budou věnovány následující články této série.

Tato práce vznikla za podpory projektu IGA Ministerstva zdravotnictví České Republiky NT14477.

LITERATURA

- Shojaei AH. Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: a review. *J Pharmacy Pharm Sci* 1998; 1: 15–30.
- Sudhakar Y, Kuotsu K, Bandyopadhyay AK. Buccal bioadhesive drug delivery – A promising option for orally less efficient drugs. *J Control Rel* 2006; 114: 15–40.
- Scholz OA, Wolff A, Schumacher A, et al. Drug delivery from the oral cavity: focus on a novel mechatronic delivery device. *Drug Discov Today* 2008; 13: 247–253.
- Rossi S, Sandri G, Caramella CM. Buccal drug delivery: A challenge already won? *Drug Discov Today: Technol* 2005; 2(1): 59–65.

- Salamat-Miller N, Chittchang M, Johnston TP. The use of mucoadhesive polymers in buccal delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 1666–1691.
- Treuting PM, Morton TH. Oral Cavity and teeth. In: Treuting PM, Dintzis S, Liggitt D, et al. (Eds.) *Comparative Anatomy and Histology*. San Diego: Academic Press, 2012: 95–110.
- Lima DP, Diniz DG, Moimaz SAS, et al. Saliva: reflection of the body. *Int J Inf Dis* 2010; vol. 14: 184–188.
- Patel VF, Liu F, Brown MB. Advances in oral transmucosal drug delivery. *J Control Rel* 2011; vol. 153: 106–116.
- Serra L, Doménech J, Peppas NA. Engineering design and

- molecular dynamics of mucoadhesive drug delivery systems as targeting agents. *Eur J Pharmaceut Biopharmaceut* 2009; 71: 519–528.
- Šenel S, Hincal AA. Drug permeation enhancement via buccal route: possibilities and limitations. *J Control Rel* 2001; 72: 133–144.
- Behra A, Giri TK, Tripathi DK, et al. An exhaustive review on recent advancement in pharmaceutical bioadhesive used for systemic drug delivery through oral mucosa for achieving maximum pharmacological response and effect. *Int J Pharmacol* 2012; 8: 283–305.