

# Oral Kaviteye Uygulanan İlaç Taşıyıcı Sistemler

## Drug Delivery Systems for Oral Cavity: Review

Alper AKTAŞ,<sup>a</sup>  
Bahadır GİRAY<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Ağız Dış Çene Hastalıkları ve  
Cerrahisi AD,  
Hacettepe Üniversitesi  
Dişhekimliği Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 24.07.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 13.11.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Alper AKTAŞ  
Hacettepe Üniversitesi  
Dişhekimliği Fakültesi,  
Ağız Dış Çene Hastalıkları ve  
Cerrahisi AD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
alperaktas@gmail.com

**ÖZET** Oral kaviteyi örten mukoza üzerinde ilaç uygulaması farmasötik teknoloji alanında ilgi çeken bir konudur. Bu amaçla en basit sulu çözeltilerden adeziv tabletlere kadar pek çok sistem araştırılmış ve geliştirilmiştir. Kontrollü salım formüllerinde oral kavitede ilacın uzun süre aktif konsantrasyonda bulunması önemli bir özelliktir. Konvansiyonel yollara oranla oral mukozadan ilaç uygulanması hem sistemik hem de lokal etki sağlanabilmesi açısından daha üstün özelliklere sahiptir. Oral kavitede lokal ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanılmasının bazı zorlukları da vardır. Yüze alan ve geçirgenliğin bağırsak, rektum ve vajinaya oranla daha az olması, ilacın tadının önemi ve uygulamanın beslenme fonksiyonlarından etkilenmesi önemli dezavantajlardır. Adeziv olmayan sistemlerde ilacın tükürük içine salınarak yutma sonucu oral kaviteden hızla uzaklaşması, oral kavitedeki ilaç konsantrasyonunun sürekli olarak salınan tükürükle seyrelerek azalması, ilacın fizyolojik çevreden korunamaması gibi dezavantajları vardır. İlacın daha uzun süre ağız içerisinde tutularak uzun süreli etki elde etmeye yönelik çalışmaların artmasıyla adeziv sistemler araştırılmakta ve kullanılmaktadır. Kontrollü salımlı ilaç sistemi oluştururken en çok hidrofilik ve termoplastik polimerler ve hidrojel kullanılmaktadır. Birçok adeziv ilaç taşıyıcı sistem vardır. Adeziv tabletler, film ve yamalar, yarı katı preparatlar ve tozlar bunlara örnektir. Bu formlar ile ilgili çok başarılı çalışmalar derlemede sunulmuştur. Uygulama kolaylığı ve hasta uyumunun yüksek olduğu adeziv preparatların daha etkin kullanılması ile oral kavitede uygulanacak ilaçlardan sistemik ve lokal olarak çok daha başarılı tedavi sonuçları alınacaktır. Teknolojik gelişme ile birlikte önemi artacak bu konu hakkında derleme sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Oral kavite, ilaç taşıyıcı sistem, adezivler, farmasötik teknoloji

**ABSTRACT** Delivering of drugs through mucosal lining oral cavity is an attractive field in pharmaceutical technology. According to this purpose, many formulations have been improved for using in oral cavity. Topical delivery of medications to give prolonged active concentrations of drug in the oral cavity is an important goal in the field of controlled release formulations. Also has more advantages in local and systemic use than conventional drug delivery systems. There are some difficulties for using drug delivery systems in oral cavity. Total surface and permeability of oral cavity is smaller than rectum, intestine and vagina. Also importance of taste and affecting by feeding are weak points. In nonadhesive forms; decreasing in concentration rapidly by saliva, disappearing quickly by swallowing and not to be protected by physical factors are disadvantages. In order to place the medications for longer periods in oral cavity, adhesive systems are further investigating and using. Mostly hydrophilic and thermoplastic polymers are using for preparation of the controlled released drug systems. There are lots of different adhesive systems. Adhesive tablets, films and patches, semisolid preparations and powders are examples for these systems. Successful studies with these forms are presented in the review. Using adhesive preparations which are easy to apply and user friendly, more successful systemic or local treatments can be achieved with oral cavity medications. Review is presented about this topic which will gain more importance with technological improvement.

**Key Words:** Oral cavity, drug delivery systems, adhesives, pharmaceutical technology

Oral kaviteyi örten mukoza üzerinde ilaç uygulaması, farmasötik teknoloji alanında ilgi çeken bir konudur. Anjina pektoris ağrılarının giderilmesinde sublingual nitrogliserin kullanımı yüzyılı aşkın süredir uygulanmaktadır. Oral mukozal yoldan ilaç absorpsiyonuyla sistemik ilaç kullanımının kolaylığı, oral kullanıma yönelik birçok dozaj ve şeklin tasarımına yol açmıştır.<sup>1</sup> Bu amaçla en basit sulu çözeltilerden adeziv tabletlere kadar pek çok sistem araştırılmış ve geliştirilmiştir.

Dozaj şekli ve tasarımında ilacın farmakodinamik ve fizikokimyasal özellikleri yanı sıra istenen etki, süresi ve hedef dokunun özelliklerinin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Özellikle peptid, protein gibi enzimatik ve hidrolitik parçalanmaya hassas ve yüksek oranda ilk geçiş etkisine uğrayan moleküllerin uygulanması için oral mukozal yol parenteral yola iyi bir alternatif olarak düşünülmüştür.<sup>2</sup>

Sistemik etki için tasarlanan mukozal ilaç taşıyıcı sistemlerin yanı sıra ağız içerisindeki diş çürükleri, diş eti hastalıkları ve oral mukoza enfeksiyonlarının tedavisinde lokal etkili ilaç uygulaması üzerine birçok çalışma yapılmıştır.

Konvansiyonel yollara oranla oral mukozadan ilaç uygulanması hem sistemik hem de lokal etki sağlanabilmesi açısından daha üstün özelliklere sahiptir. Oral kavite, rektal ve parenteral yollara nazaran rahatlıkla ulaşılabilen bir bölge olup, hasta tarafından kabul edilebilirliği daha fazladır. Oral uygulama ile karşılaşılan enzim ve asitlere bağlı ilaç parçalanması ve ilk geçiş etkisi gibi problemler ortadan kaldırılabilir. Oral bölgeye uygulanan ilaçtan sistemik etki beklenen durumlarda oral kavitenin dolaşımı direkt olarak internal juguler vene açıldığından absorbe olan ilaç ilk geçiş etkisinden kurtularak sistemik dolaşıma katılır. Topikal antimikrobiyal ilaç uygulanması ile pek çok yüzeysel oral mukozal enfeksiyonun tedavisi mümkündür. Düşük dozda ilaç kullanımı, yüksek lokal ilaç konsantrasyonu, bölgeye özgün uygulama, sistemik olarak uygulanamayan ilaçların lokal kullanılabilirliği topikal ilaç uygulanmasının avantajları olarak sayılabilir. Bunlara ek olarak, sistemik uygulamada karşılaşılan hızlı direnç gelişimi ve özgün toksisite lokal uygulamada gözlenmez.<sup>3,4</sup>

Oral kavitede lokal ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanılmasının bazı zorlukları da vardır. Yüzeysel alan ve geçirgenliğin bağırsak, rektum ve vajinaya oranla daha az olması, hasta uyumu, ilacın tadının önemi ve uygulamanın beslenme fonksiyonlarından etkilenmesi önemli dezavantajlarıdır.<sup>3</sup>

## ORAL MUKOZAYA İLAÇ UYGULANMASININ HEDEFLERİ

### BU HEDEFLER AŞAĞIDA BELİRTİLDİĞİ GİBİ ÜÇ GRUPTA TOPLANABİLİR

1. Hedef dokunun yüzeysel epitel olduğu uygulamalara mukozadaki enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antimikrobiyal veya antifungal ilaçların uygulanması örnek olarak verilebilir. Bu uygulamada ilacın mukozadan geçmesi istenmez, hedef bölge mukoza yüzeyidir. Klorheksidinin ağız kavitesine kontrollü salımını öngören jeller ve mukoadeziv tabletler bu uygulamaya örnektir.<sup>5,6</sup> Geceleri diş etine sürülerek kullanılan antiplak, antiinjivitis mukoadeziv jel ile yapılan in vivo deneylerde 3-6 aylık sonuçlarda jinjival sağlıkta iyileşme saptanmıştır.<sup>7</sup>

2. Yüzeysel epitel hücrelerinden daha alt tabakalar ya da epitelin altındaki bağ dokusunun hedef doku olduğu durumlar vardır. Burada ilacın yüzeysel epitel hücrelerinden difüze olması istenir. Yaygın ağız ülserlerinden daha hafif lezyonlara kadar pek çok oral mukozal hastalığın tedavisinde ilaçların bu amaçla uygulanması söz konusudur. Ishida ve ark.nın yaptığı çalışmada, oral bölgede lokal anestezi sağlamak amacıyla lidokain içeren mukoadeziv tabletler gönüllülere farklı sürelerde kalacak şekilde uygulanmış ve mukozal absorpsiyon çıkarılan tablette kalan miktara göre hesaplanmıştır.<sup>8</sup> Sonuç olarak, lidokainin lokal bir alanda anestezi oluşturduğu, fakat diş ağrısını kesecek kadar güçlü bir anestezi oluşturmadığı saptanmıştır.

3. Sistemik etkinin hedeflendiği durumlarda ise ilacın ağız mukozasından geçerek mukozanın lokal vasküler sistem aracılığıyla sistemik dolaşıma iletilmesi istenir. Bu amaçla yapılan Ishida ve ark.nın çalışmasında, insülinin mukoadeziv tablet ile sistemik uygulanması planlanmıştır.<sup>9</sup> Yapılan hayvan deneyinde, köpeklerin yanak mukozasına

tabletler yerleştirilmiş ve 6 saat boyunca alınan örneklerden insülinin mukozadan absorbe olduğunu bularak plazma insülin seviyesinde artış ve glukoz düzeyinde azalma saptanmıştır. Tavşanlar üzerinde yapılan benzer çalışmada da kan glukoz düzeyinde belirgin düşüş saptanmıştır.<sup>10</sup> Bu çalışmalar, oral yoldan bukkoadeziv tablet kullanılarak sistemik etki elde edilebileceğini göstermektedir. İleri in vivo çalışmalara ihtiyaç vardır.

Her üç sistemde de başarıya ulaşılabilmesi için tükürük miktarı ve viskozitesi, pH, enzimatik salgılar ve mikrobiyal enfeksiyonların oral çevrede yaptığı değişiklikler de dikkate alınmalıdır. Uygulanan ilaçtan alınacak verim, ilaçta kullanılacak etken maddenin özellikleri, tükürüğün akış hızı ve viskozitesi ve ilaç taşıyıcı sistemin uygulandığı bölgenin özelliklerinin göz önünde bulundurulmasına bağlıdır.<sup>11</sup>

Uygulanacak ilaçtan sistemik etki beklendiği durumlarda ilacın bukkal mukozadan geçişi, istenilen kan düzeyine ulaşabilecek yeterlilikte olmalıdır. Lokal etkinin beklendiği durumlarda ise ilacın ağız ortamında kalış süresi ve bu sürede yeterli etkinliği gösterebilmesi önemlidir. Bu etkinin gerçekleşmesinde en önemli etken, tükürüğün akış hızıdır.

## ORAL BÖLGEYE UYGULANAN İLAÇ SİSTEMLERİ

Oral bölgeye uygulanan ilaçlar adeziv olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılır.

Adeziv olmayan sistemlerde ilaç oral kavite içerisinde serbest olarak bulunur. Sistemden salınan ilaç oral mukoza ile temas eder.

### Hızlı Çözünen Dozaj Şekilleri

En basit yöntemdir. Ağızda kalış sürelerinin çok az olması ve biyoyararlanım farkının çok yüksek olması etkinliğini azaltan bir nedendir.

### Sakızlar

Temel absorpsiyon bölgesi dil altı mukozasıdır. Formülasyonunda temel madde selüloz ve akrilik türevi polimerlerdir. Piyasada nikotin içeren sakızlar mevcuttur. Salımı, çiğneme hızı ve şiddeti ile kontrol edilir. Yapılan araştırmalar, nikotin içeren sakızların sigarayı bırakmada etkili olduğunu göstermiştir.<sup>12</sup>

### Pastiller

Emilerek kullanılan ve etken maddenin ağız içinde ya da farinkste tutulmasını öngören bir sistemdir.

### Mikroporöz Boş Fiberler

Ağız içine uzun süreli ilaç salımı sağlamak için gözenekli polimer yapı içine ilaçların hapsedilmesi ile hazırlanan sistemlerdir. Periodontal hastalıkların tedavisinde antibiyotik uygulanması için periodontal cep içine yerleştirilmek üzere hazırlanmış sistemler vardır.<sup>13</sup>

### Çözeltiler

Oral bölgedeki çeşitli rahatsızlıklar için pek çok antibakteriyel madde gargara olarak denenmiştir. Bu amaçla en çok %0.2 konsantrasyonunda klorheksidin diglukonat kullanılmış ve pek çok araştırma yapılmıştır. Tetrasiklik çözeltisi ile 48 saatte bir yapılan periodontal cep irrigasyonu ile elde edilen etki süresi, sistemik uygulama ile beklenenden daha uzun bulunmuştur. Bu yıkama sıklığı, ilacın hemen antibakteriyel etki göstermesi veya diş ve yumuşak dokulara bağlanarak zamanla aktif forma geçmesi ile açıklanmıştır.<sup>14</sup>

İlacın daha uzun süre ağız içerisinde tutularak uzun süreli etki elde etmeye yönelik çalışmaların artmasıyla adeziv sistemler bulunmuş ve araştırmalar yaygınlaşmıştır.

İlaç taşıyıcı sistemin sabitlenmesi ve kontrollü salımın sağlanması adeziv sistemin en önemli konularıdır. **Adezyon** iki farklı yüzeyin ara yüzey kuvvetleriyle bir arada tutulmasıdır. Bu iki yüzeyden biri biyolojik bir yapıya oluşan adezyon, **biyoadezyon** olarak tanımlanır. **Biyoadeziv madde** ise biyolojik yüzeye uygun süre boyunca adezyon yapabilen maddedir. Adeziv tabletlerde, biyoadezyon sentetik ya da doğal makromolekülün istenen süre boyunca biyolojik dokuya tutunmasını sağlar. Tutunan doku mukoza ise biyoadeziv sistem mukus tabakasıyla temas eder. Bu sistem **mukoadeziv sistem** olarak tanımlanır.<sup>15-17</sup>

### ADEZYON KUVVETİNİN OLUŞMASI

Adezyon kuvvetinin oluşmasının mekanizması hakkında farklı teoriler vardır.

### Elektronik Teori

Adezyonu oluşturan kuvvetler olan mukusun glikoprotein içeriği ve biyoadeziv polimerler farklı elektrik şarjlarına sahiptir. Bu durum, biyoadeziv yüzeyler arasında çift yüzey elektrik şarjı oluşturmakta ve yüzeyler arasında elektron transferine neden olmaktadır.

### Absorbsiyon Teorisi

Bu teoriye göre adezyon, biyoadeziv sistem ve doku arasındaki van der Waals, hidrojen bağı ve bunlarla ilgili kuvvetlerle olmaktadır.

### Islanma Teorisi

Bu teoriye göre iyi derecede adezyon sağlayabilmek için, adeziv yüzey ile biyolojik yüzey arasında 0 ya da 0 dereceye yakın temas açısı düşük viskozite ve arasında hava kalmayacak şekilde tam kontak istenmektedir.

### Difüzyon Teorisi

Biyoadziv sistemin polimerleri ve mukusun glikoproteinleri arasındaki ilişki ve birbirlerinin içine doğru bağ yapmaları ile açıklanmaktadır.<sup>18</sup>

### ADEZİV SİSTEMLER

Kontrollü salımlı ilaç sistemi oluştururken en çok hidrofilik ve termoplastik polimerler ve hidrojel kullanılmaktadır. Hidrofilik polimerler suda çözünebilen polimerlerdir ve su ile temasla su çekerek şişme ve bozulma gösterirler. Metilselüloz, hidroksietil selüloz, karpomer ve kitosan örnek olarak verilebilir. Hidrojeller de su çekme yeteneğine sahiptir. Çapraz bağlı polimer eklendiğinde limitli su çekme kapasitesi vardır. Poliakrilik asit, bu asitin kopolimerleri ve sodyum aljinat hidrojelere örnektir. Termoplastik polimerler bozunmayan doğal polistiren ve yarı kristal biyobozunumlu polimerleri içerirler. Polivinil alkol, poliamidler, polikarbonatlar, polimetakrilik asitler sentetik polimerlere örnektir. Biyoyumlu polimerlere örnek olarak selüloz tabanlı polimerler, polivinil asetat gösterilebilir. Biyobozunumlu polimere örnek ise polilaktikler, polikaprolaktonlar, polianhidratlardır. Bütün bu polimerler arasında en çok kullanılan adeziv polimerler karbomerler, sodyum karboksimetil selüloz, sodyum aljinat, maleik anhidrit ko-

polimerleri, hidroksi metil selüloz, sodyum aljinat, maleik anhidrit kopolimerleri, hidroksipropil metil selüloz, hidroksipropil selüloz, metilselüloz, polietilenoksit, polivinil alkol, nişasta, kitosan ve dietilaminoetil dekstrandır.<sup>19,20</sup>

Bukkal kaviteye uygulanacak adeziv dozaj, yatak hareketlerini kısıtlamamak için yeterince esnek olmalıdır. İstenen süre boyunca mukozaya tutunmayı sağlamalı, ancak mukozaya zarar vermemelidir. Biyolojik olarak uyumlu olmalı ve irritasyona neden olmamalıdır.

Ağız içine hem lokal hem de sistemik uygulama için geliştirilen biyoadeziv dozaj şeklinde ilaç salımı sisteminde tek veya çift yönlü salım olabilmektedir.

Biyoadziv sistemin, mukoza ile dozaj şekli arasında sıkı bağlantı sağlanması, absorpsiyon yüzeyinde uzun süreli yüksek ilaç konsantrasyonu sağlanması, dozaj şeklinin mukozanın herhangi bir yerine tutturulabilmesi ve taşıyıcı sistemin ilacı enzimatik degradasyon veya hidroliz gibi çevresel etkenlerden koruyabilmesi gibi avantajları vardır.<sup>4</sup>

### Adeziv Tabletler

Bu tabletler monolitik, kısmen kaplı veya tabakalı matriksler şeklinde olabilir. Sistemik tedavi istendiğinde tablettan tek yönlü ilaç salımı sağlamak ve mukoza ile temas etmeyen yüzeyi korumak için kısmi kaplama yapılmaktadır. Tek yönlü salım için ilaç adeziv tabaka içine konulur ve mukoza ile teması sağlanır. Oral kaviteye bakan inert tabaka sayesinde tükürük ve enzimlerden korunabilir. Ağız içi lezyonların tedavisinde olduğu gibi, oral kavite içine salım istendiğinde ise ilaç üstteki adeziv olmayan tabaka içine hapsedilebilir. Bukkoadeziv tabletler kullanılarak oral bölgeye antiseptik ve antibiyotiklerin salımın amaçlandığı çalışmalar vardır.<sup>21,22</sup> Antiinflamatuvar ajanın kontrollü tabletle oral bölgeye uygulandığı çalışmalar da vardır. Flurbiprofenin adeziv tabletle maksilla premolar üstündeki yapışık diş etine uygulandığı çalışma, başarılı salım gösteren çalışmalara örnek verilebilir.<sup>23</sup>

Wong ve ark., mukoadeziv tabletlerde kullanılacak polimerleri adezyon kuvvetlerine göre karbopol (poliakrilikasit) > jelatin > sodyumkarboksimetilselüloz > hidroksipropilmetilselüloz > al-

jinik asit, Eudragitler ve kitosan şeklinde sıralamışlardır.<sup>24</sup>

Perioli ve ark., kontrollü salım sağlayan tablet formülasyonunda en çok kullanılan kimyasalların tümünü farklı kompozisyonlarla kullandıkları çalışmalarında en yüksek biyoadezyon kapasitesine poliakrilik asitin sahip olduğunu belirtmişlerdir.<sup>25</sup> Ancak asidik özelliği nedeni ile diğer polimerlerle karışım halinde kullanımını önermişlerdir. Kötü tat nedeni ile polikarbofil içeren bazı tabletlerden deneklerin şikayetçi olduklarını belirtmişlerdir. Hidroksipropilmetilselülozun ana madde olarak diğer kimyasallarla kullanıldığı grubun en yüksek adezyon süresine sahip olduğunu saptamışlardır.

Park ve Munday, nikotinin kontrollü salımı amacıyla karbopol ve hidroksipropilselüloz karışımı ile tablet hazırlamışlardır.<sup>26</sup> Adezyon özelliğinin karbopol oranı arttıkça arttığını belirtmişlerdir. Karbopolün mukus ile kimyasal bağ oluşturduğunu, bu bağın artan konsantrasyon ile daha derinleştiğini saptamışlardır. Hazırladıkları tabletlerin adeziv özelliğinin ilacın eklenmesi ile değişmediği bildirilmiştir. Etken maddenin tableti oluşturan kimyasallarla etkileşime girmediği sonucuna varmışlardır. Karbopolün etken madde olarak kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur.<sup>5,27,28</sup> Literatürde adeziv tablet yapımında en çok karbopol türevlerinin kullanıldığı görülmektedir. Karbopol asidik özelliği nedeni ile tablet yapımında belli bir oranda kullanılmaktadır.

Adeziv tabletler, içme ve konuşmayı engelleyecek derecede güçlük yaratmazlar ancak; mukoza ile temas ettikleri alanın küçük olması, sistemin esnek olmaması, bazı ilaçlar için gerekli hızlı ilaç salımının elde edilmesinin güç olması, kronik uygulamada bukkal veya sublingual mukozada kalış süresi ve uygulama sıklığına bağlı olarak irritasyon riskinin olması sakıncaları arasında sayılabilir.<sup>4</sup>

Şenel ve ark. çalışmalarında, karbopol 910 ve hidroksipropilmetilselüloz kullanarak hazırladıkları adeziv tabletin yapıştırıldığı bölgeden 4 saat sonunda aldıkları mukoza biyopsisini elektron mikroskobu ile incelemişlerdir.<sup>29</sup> Sonuç olarak, bu polimerlerin oral mukozaya ciddi bir hasar vermediğini göstermişlerdir. Glikodeoksikolatın eklen-

mesiyle adeziv tabletin adezyon kuvvetinde değişikliğin olmadığını, ancak bukkal epitel üzerinde değişime neden olduğunu belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada da, tablete yakın bölgede kızarıklık ve irritasyon saptanmış, ancak deneklerin çalışmadan çıkmak istememesi nedeni ile bu yakınlığı hafif irritasyon olarak değerlendirmişlerdir. Bölgedeki şikayetlerin herhangi bir tedavi olmaksızın birkaç gün içinde geçtiğini belirtmişlerdir.<sup>21</sup>

Giunchedi ve ark. kitosan ve sodyum aljinatı kullanarak iki farklı tablet formülasyonu hazırlamışlardır.<sup>22</sup> Sadece kitosan kullanılan tablet ilk yarım saatte çok daha fazla miktarda ilaç salarken, diğer tablet ile daha uzun süre ilaç salımının devam ettiği bildirilmiştir. Kitosanın tek başına kullanıldığı tablet 90 dakika sonra ağız kavitesinde dağılırken, diğer tablet yaklaşık 3 saat formunu korumuştur. Kitosanla oluşturulan kontrollü salım yapan tabletlerin yerini günümüzde bizim de çalışmamızda kullandığımız karbopol ve bileşenleri almıştır.<sup>21,25,26</sup>

Coessens ve ark. hazırladıkları bukkoadeziv tableti nişasta (drum-dried cornstarch), Karbopol 974 ve klorheksidin diasetattan oluşturmuşlardır.<sup>21</sup> Yaptıkları in vivo çalışmada, gargara grubuna göre elde edilen başarısızlığı tabletlerden salımın yetersizliğine bağlamışlardır.

#### Adeziv Filmler ve Yamalar

Adeziv tabletlerin sakıncalarını ortadan kaldırmak için esnek ve yüzey alanı geniş adeziv film ve yamalar geliştirilmiştir.<sup>30</sup>

#### Adeziv Yarı Katı Preparatlar (Merhemler-Jeller)

İlaçlar, krem veya merhemlerle uygulandığında mukoza yüzeyine yeterince bağlanamaz ve ilacın etki göstermeden tükürükle yıkanma sonucu yutulularak uzaklaşma ihtimali yüksektir. Polimerlerle hazırlanan adeziv merhem ve jeller sayesinde ilacın oral kavitede kalış süresi uzatılarak etkinliği arttırılmıştır. Mukoza ülserlerinin tedavisinde steroidler sıklıkla uygulanır. Jel formülasyonu şeklindeki sistemin uygulama bölgesinde 15-150 dakika süreyle kalabildiği bildirilmiştir. Bu mukozal adeziv taşıyıcı sistem Orabase® adı ile piyasada mevcuttur.<sup>20</sup>

## Tozlar

Yaygın ağız ülserlerinin tedavisinde hidroksipropil selüloz ile beklametazon dipropiyonat içeren mukoadeziv toz formülasyonu hazırlanmıştır. Elde edilen toz özel bir spreyle enfekte bölgeye püskürtülmüştür. Mukoadeziv özelliği nedeni ile çözeltiye oranla tozun mukoza üzerinde kalış süresinin uzadığı, beklametazonun oral mukozaya penetrasyonunun arttığı ve tozun enfekte bölgenin üzerini kaplayarak fiziksel koruma sağladığı saptanmıştır.<sup>31</sup>

## Diğer Uygulamalar

Oral kaviteye lokal uygulanarak yüksek ve sabit düzeyde flor konsantrasyonu sağlayacak kontrollü salım sağlayan sistemler geliştirilmiştir. Buna bir örnek, dişe tutturulan ve doğrudan tükürük içine istenen düzeyde salım yapan büyük bir depo aygıttır. Aygıt 30 gün boyunca 0.5 mg/gün salım yapacak şekilde tasarlanmıştır. Sistemin uygulanması ile tükürük flor düzeyinin yükseldiği ve 5 haftalık tedavi süresi boyunca aynı dozda florün topikal uygulanmasına göre daha başarılı olduğu görülmüştür.<sup>32</sup>

Diş iplerine flor emdirilmesi ile ilacın daha etkili şekilde taşınabileceği düşünülmüştür. Bir başka yöntemde ise; ortodontik plak %10 NaF içeren etanol ve etilselüloz karışımı içinde bekletilerek kaplanmıştır. Bu sistemle 4 gün boyunca tükürük flor konsantrasyonunda artış sağlanmış ve 5. günden itibaren azalma görülmüştür.<sup>33</sup>

Ortodontik hareket sırasında prostaglandinlerin ve cAMP düzeyinin arttığı fark edilmesi üzerine, Yamasaki ve ark., hayvan ve insanlar üzerinde hareket ettirilecek diş çevresine PGE enjeksiyonu yapmışlar ve başarılı sonuç almışlardır.<sup>35,36</sup> Ancak işlemin ağırlı şekilde gerçekleşmesi ve tekrarlayan enjeksiyonlarda eğitimli personele ihtiyaç duyulması, kontrollü salım sistemleri üzerine araştırma yapılması sonucunu doğurmuştur. Bunun üzerine yapılan çalışmada protoglandin F2α'nın diş hareketleri üzerinde etkisini incelemek amacıyla 50 mg/cm<sup>2</sup> olacak şekilde jinjival adezivplaster geliştirilmiştir. Klinik değerlendirmede hastaların en az %70'inde ortodontik diş hareketlerinde hızlanma olduğunu saptamışlardır. Plaster formunun kontrollü salım sistemi olarak kullanılmasının uy-

gun olduğunu savunmuşlardır.<sup>34</sup>

Adeziv olmayan sistemlerde ilacın tükürük içine salınarak yutma sonucu oral kaviteden hızla uzaklaşması, oral kavitedeki ilaç konsantrasyonunun sürekli olarak salınan tükürükle seyrelerek azalması, ilacın fizyolojik çevreden korunamaması gibi dezavantajları vardır. Sakız şeklindeki formülasyonlarda ilaç salımının hastanın çiğneme ve emme hareketinden önemli derecede etkilenmesi, sistem oral kavite içinde bulunduğu sürece içme, yeme ve konuşmada güçlük yaratması gibi zorlukları vardır. Bu nedenle uzun süreli kontrollü salım istendiği durumlarda adeziv sistemler daha üstün görünmektedir.

## ORAL KAVİTEDE KULLANILAN KONTROLLÜ SALIM SİSTEMLERİNE ÖRNEKLER

Periimplantitis tedavisi için etilen vinil asetat fiberlerine emdirilmiş tetrasiklin hidroklorürün kullanıldığı çalışma da bunlardan biridir. Bu çalışmada, periimplant aralığına yerleştirilen fiberlerin üzerine izobutil siyanoakrilat sıkılarak sabitlenmiştir.<sup>37</sup> Schenk ve ark., lokal uygulama sonrası enfekte bölgede daha yüksek konsantrasyonda ve uzun süre etkili olarak kalacak tetrasiklinin periimplant tedavisi için başarıyla kullanılabileceğini belirtmişlerdir.<sup>38</sup>

Periodontal cebe antiseptik ve antiinflamatuvar ajanların yerleştirilerek subjinjival inflamasyonun kontrolünün amaçlandığı bir çalışmada, selüloz asetat film hazırlanmasında, 350 mg selüloz asetat 5 mL aseton içinde eritilmiş ve toplam 350 mg'lık etken madde eklenmiş, daha sonra karışım teflon yüzeye dökülmüş ve bir gece buharlaşma için bırakılmıştır. Kesme makinesi ile kesilerek periodontal cep anatomisine uygun hale getirilmiştir.<sup>39</sup>

Literatürde klorheksidinin film ve cila formlarında kullanılmasına yönelik birçok çalışma bulunmaktadır. Klorheksidinin cila formunda kontrollü salımlı şeklini oluşturmak için Beyth ve ark., klorheksidin diasetatı etil selüloz, polietilen glikol ve %100'lük etanol ile karıştırmışlardır.<sup>40</sup> Homojen hale gelen karışımın cila olarak kullanıma hazır hale geldiği bildirilmiştir.<sup>40</sup> Medlicott ve ark., klorheksidinin kontrollü salımı amacıyla poly-

(e- kaprolaktone) esaslı film hazırlamışlar ve bunu dişe yapıştırmışlardır.<sup>30</sup>

Şenel ve ark., *Candida albicans*'a karşı kullanmak üzere klorheksidin içeren kontrollü salım jel ve filmi oluştururken antifungal özelliğini de düşünerek kitosan kullanmışlardır.<sup>41</sup> Yaptıkları in vitro çalışmada film formunun 4 saat boyunca salım yaptığını, ancak jel formuna göre daha az klorheksidini ortama saldığını belirtmişlerdir. %0.1 klorheksidin diglukonat ve %2 kitosan içeren jel formunun oral kavitede kandidaya karşı başarıyla kullanılabileceğini vurgulamışlardır. Llabot ve ark. nistatini kontrollü salım tabletine yükleyerek deneklerin yanaklarına yapıştırmış ve 5 saat boyunca salım miktarlarını ölçmüşlerdir.<sup>42</sup> Neticede 4.5 saat boyunca *C. albicans* için gerekli minimum inhibitör konsantrasyon seviyesinden fazla oranda nistatin oral kavitede saptanmıştır.

Sterer ve ark. adeziv tablet kullanarak yaptıkları çalışmalarında, bitkisel içerik taşıyan tabletlerini damağa yapıştırarak kullanmış ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptamışlardır.<sup>43</sup>

Klorheksidinin oral restorasyonda kullanılan parsiyel ve total protezler yoluyla kullanımına yönelik çalışmalar da bulunmaktadır. Wilson ve Wilson klorheksidini polimerizasyon sırasında akrilik rezine ekleyerek protez ağız içindeyken kontrollü salım elde etmeyi planlamışlardır.<sup>44</sup> Yaptıkları in vitro çalışmada klorheksidinin akrilden salımının ilk 10 gün hızlı bir şekilde sürdüğünü, ancak daha sonra yavaşladığını ve 40 gün salıma devam ettiğini, ancak akril polimerizasyonunun tam olarak gerçekleşmediğini belirtmişlerdir. Polimerin ağırlığının %4'ü civarında kullanılacak klorheksidin ile başarılı sonuçlar elde edilebileceğini savunmuşlardır. Bu çalışmadan farklı olarak Zyskind ve ark., 5 adet bölümlü protez taşıyıcısıyla yaptıkları çalışmalarında, protezler üzerine klorheksidin emdirek kurutmuşlar ve bu protezleri kullanan deneklerden 0, 1, 3 ve 7. günlerde aldıkları tükürük

örneklerinde üreyen *Streptococcus mutans* miktarını ölçmüşlerdir.<sup>45</sup> Sonuçta bir hafta boyunca plak miktarında azalma ve *S. mutans* seviyesinde düşme saptamışlardır. Cila ve film formları dişlere veya proteze rahatça uygulanabilmesi bakımından oral kavitede kullanışlıdır, ancak bu formların uygulanması için profesyonel yardım gereklidir. Bu durum, ekonomi ve zaman açısından sistemin dezavantajıdır.

Patel ve ark., çalışmalarında taşıyıcı olarak polietilmetakrilat (PEM), tetrahidrofurfuril metakrilat (THFM) ve etken madde olarak da klorheksidin diasetatı kullanmışlardır.<sup>46</sup> PEM/THFM içeren sistemde akrilik rezinin polimerizasyonu sırasında ilacın etkisini azaltıcı ya da yok edici yönde etki göstermediğini belirtmişlerdir.<sup>46,47</sup>

Nagai ve Machida'nın geliştirdiği, triamsinolon asetonit içeren adeziv tablet aft tedavisinde başarılı sonuçlar vermiş ve halen piyasada Aftach® adı altında bulunmaktadır.<sup>48</sup>

Hastaların kendilerine uygulayabilecekleri pratik bir yöntem olan kontrollü salım tabletine klorheksidin etken maddesinin yüklediği birçok çalışma bulunmaktadır. Yue ve ark., klorheksidin diglukonat içeren kontrollü salım tablet hazırlamışlardır.<sup>49</sup> Dondurup kurutmaya hazırlanan siklodekstrin-klorheksidin kompleksi, liyofilize edilerek toz şekline getirilmiş ve elde edilen toz, polimer ve metilen klorit ile karıştırılarak mikroküre hazırlanmıştır. Mikroküreler 4 x 5 x 0.5 mm olacak şekilde baskı makinesi ile çelik kalıp içinde şekillendirilerek tablet haline getirilmiştir.

## SONUÇ

Uygulama kolaylığı ve hasta uyumunun yüksek olduğu adeziv preparatların daha etkin kullanılması ile oral kavitede uygulanacak preparatlardan sistematik ve lokal olarak çok daha başarılı tedavi sonuçları alınacaktır.

## KAYNAKLAR

- Squier CA, Şenel S, Wertz P. Oral (buccal) mucosal drug delivery promises and probabilities. *STP Pharma Pratiques* 2000;10:47-54.
- Senel S, Kremer M, Nagy K, Squier C. Delivery of bioactive peptides and proteins across oral (buccal) mucosa. *Curr Pharm Biotechnol* 2001;2(2):175-86.
- Gandhi RB, Robinson JR. Oral cavity as a site for bioadhesive drug delivery. *Adv Drug Del Rev* 1994;13(1-2):43-7.
- İkinci G, Şumnu M, Şenel S. [Drug delivery systems for oral cavity]. *Hac Univ J Fac Pharm* 2001;21:99-115.
- Irwin CR, McCullough KC, Jones DS. Chlorhexidine-containing mucoadhesive polymeric compacts designed for use in the oral cavity: an examination of their physical properties, in vitro/in vivo drug release properties and clinical acceptability. *J Mater Sci Mater Med* 2003; 14(10):825-32.
- Matthijs S, Adriaens PA. Chlorhexidine varnishes: a review. *J Clin Periodontol* 2002;29(1): 1-8.
- Lee SS, Apreccio RM, Zhang W, Arambula M, Wilkins KB, Stephens JA, et al. Antiplaque/antigingivitis efficacy and safety of a cetylpyridinium chloride/zinc gluconate mucoadhesive gel. Results of a 6-month clinical trial. *Compend Contin Educ Dent* 2008;29(5):302-8.
- Ishida M, Nambu N, Nagai T. Mucosal dosage form of lidocaine for toothache using hydroxypropyl cellulose and carbopol. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1982;30(3):980-4.
- Ishida M, Machida Y, Nambu N, Nagai T. New mucosal dosage form of insulin. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1981;29(3):810-6.
- Pluta J, Haznar D, Suszka-Switek A, Ryszka F. Insulin availability from mucoadhesive tablets. *Pharmazie* 2008;63(9):650-3.
- Squier CA, Wertz PW. Permeability and pathophysiology of oral mucosa. *Adv. Drug Deliv. Rev* 1993;12(1-2):13-24.
- Russell MA, Raw M, Jarvis MJ. Clinical use of nicotine chewing gum. *Br Med J* 1980; 280(6231):1599-602.
- Goodson JM, Haffajee A, Socransky SS. Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. *J Clin Periodontol* 1979;6(2):83-92.
- Silverstein L, Bissada N, Manouchehr-Pour M, Greenwell H. Clinical and microbiologic effects of local tetracycline irrigation on periodontitis. *J Periodontol* 1988;59(5):301-5.
- Marriott C, Gregory NP. Mucus physiology and pathology. In: Lenaerts V, Gurny R, eds. *Bioadhesive Drug Delivery Systems*. 1<sup>st</sup> ed. Florida; CRC Pres, 1990.s. 1-21.
- Mortazavi SA. An in vitro assessment of mucus/mucoadhesive interactions. *Int J Pharm* 1995;124(2):173-82.
- Park K, Park H. Test methods of bioadhesion. In: Lenaerts V, Gurny R, eds. *Bioadhesive Drug Delivery Systems*. 1<sup>st</sup> ed. Florida; CRC Pres, 1990. s. 44-56.
- Mikos GA, Peppas NA. Scaling concepts and molecular theories of adhesion of synthetic polymers to glycoprotein networks. In: Lenaerts V, Gurny R, eds. *Bioadhesive Drug Delivery Systems*. 1<sup>st</sup> ed. Florida; CRC Pres, 1990. s. 26-40.
- Peppas NA, Sahlin JJ. Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive materials: a review. *Biomaterials* 1996;17(16):1553-61.
- Smart DJ. Drug delivery using buccal-adhesive systems. *Adv Drug Deliv Rev* 1993; 11(3):253-70.
- Coessens P, Herrebout F, De Boever JA, Voorspoels J, Remon JP. Plaque-inhibiting effect of bioadhesive mucosal tablets containing chlorhexidine in a 4-day plaque regrowth model. *Clin. Oral Investig* 2002;6(4):217-22.
- Giunchedi P, Juliano C, Gavini E, Cossu M, Sorrenti M. Formulation and in vivo evaluation of chlorhexidine buccal tablets prepared using drug loaded chitosan microspheres. *European J Pharmaceutics Biopharmaceutics* 2002; 53(2):233-9.
- Perioli L, Ambrogi V, Giovagnoli S, Ricci M, Blasi P, Rossi C. Mucoadhesive bilayered tablets for buccal sustained release of Flurbiprofen. *AAPS PharmSciTech* 2007;8(3):1-8.
- Wong CF, Yuen KH, Peh KK. Formulation and evaluation of controlled release Eudragit buccal patches. *Int J Pharm* 1999;178(1):11-22.
- Perioli L, Ambrogi V, Rubini D, Giovagnoli S, Ricci M, Blasi P, et al. Novel mucoadhesive buccal formulation containing metronidazole for the treatment of periodontal disease. *J Cont Rel* 2004;95(3):521-33.
- Park CR, Munday DL. Development and evaluation of a biphasic buccal adhesive tablet for nicotine replacement therapy. *Int J Pharm* 2002;237(1-2): 215-26.
- Codd EJ, Deasy PB. Formulation development and in vivo evaluation of a novel bioadhesive lozenge containing a synergistic combination of antifungal agents. *Int J Pharmaceutics* 1998: 173(1-2):13-24.
- Castioni NV, Gurny R, Baehni P, Kaltsatos V. Salivary fluoride concentrations following applications of bioadhesive tablets and mouthrinses. *Eur J Pharm Biopharm* 2000;49(1): 27-33.
- Şenel S, Çapan Y, Sargon MF, Giray CB, Hincal AA. Histological and bioadhesion studies on buccal bioadhesive tablets containing a penetration enhancer sodium glycodeoxycholate. *Int J Pharm* 1998:170(2):239-45.
- Medlicott NJ, Holborow DW, Rathbone MJ, Jones DS, Tucker IG. Local delivery of chlorhexidine using a tooth-bonded delivery system. *J Cont Rel* 1999;61(3):337-43.
- Yamamoto M, Okabe K, Kubo J, Naruchi T, Ikura H, Suzuki Y, Nagai T. The bioadhesive and residence properties and drug penetration effect of powder preparations for the oral cavity containing hydroxypropyl cellulose. *STP Pharma* 1989:5:878-85.
- Mirth DB, Shern RJ, Emilson CG, Adderly DD, Li SH, Gomez IM, et al. Clinical evaluation of an intraoral device for the controlled release of fluoride. *J Am Dent Assoc* 1982:105(5):791-7.
- Harary D, Friedman M. Enhancement of fluoride concentration in saliva after topical application of fluoride sustained-release dosage form on orthodontic plates. *J Phar Sci* 1984:73(1):135-6.
- Nagai T, Machida Y, Konishi R. Bioadhesive dosage forms for buccal/gingival administration. In: Lenaerts V, Gurny R, eds. *Bioadhesive Drug Delivery Systems*. Florida; CRC Press, 1990. s.137-52.
- Yamasaki K, Miura F, Suda T. Prostaglandin as a mediator of bone resorption induced by experimental tooth movement in rats. *J Dent Res* 1980:59(10)1635-42.
- Yamasaki K, Shibata Y, Imai S, Tani Y, Shibasaki Y, Fukuhara T. Clinical application of prostoglandin E1, (PGE1) upon orthodontic tooth movement. *Am J Orthod* 1984:85(6):508-18.
- Gordon JM, Walker CB, Murphy JC, Goodson JM, Socransky SS. Tetracycline: levels achievable in gingival crevice fluid and in vitro effect on subgingival organisms. Part I. Concentrations in crevicular fluid after repeated doses. *J Periodontol* 1981:52(10)609-12.
- Schenk G, Flemmig TF, Betz T, Reuther J, Klaiber B. Controlled local delivery of tetracycline HCl in the treatment of periimplant mucosal hyperplasia and mucositis. A controlled case series. 1997:8(5):427-33.
- Çetin OE, Buduneli N, Atlıhan E, Kırılmaz L. In vitro studies on controlled-release cellulose acetate films for local delivery of chlorhexidine, indomethacin, and meloxicam. *J Clin Periodontol* 2004 31(12):1117-1121.
- Beyth N, Redlich M, Harari D, Friedman M, Steinberg D. Effect of sustained-release chlorhexidine varnish on *Streptococcus mutans* and *Actinomyces viscosus* in orthodontic patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2003; 123(3):345-8.



41. Senel S, İkinci G, Kaş S, Yousefi-Rad A, Sargon MF, Hincal AA. Chitosan films and hydrogels of chlorhexidine gluconate for oral mucosal delivery. *Int J Pharm* 2000;193(2): 197-203.
42. Llabot JM, Manzo RH, Allemandi DA. Novel mucoadhesive extended release tablets for treatment of oral candidosis: "in vivo" evaluation of the biopharmaceutical performance. *J Pharm Sci* 2009;98(5):1871-6.
43. Sterer N, Nuas S, Mizrahi B, Goldenberg C, Weiss EI, Domb A, et al. Oral malodor reduction by a palatal mucoadhesive tablet containing herbal formulation. *J Dent* 2008;36(7): 535-9.
44. Wilson SJ, Wilson HJ. The release of chlorhexidine from modified dental acrylic resin. *J Oral Rehabil* 1993;20(3):311-9.
45. Zyskind D, Steinberg D, Stabholz A, Friedman M, Sela MN. The effect of sustained release application of chlorhexidine on salivary levels of *Streptococcus mutans* in partial denture wearers. *J Oral Rehabil* 1990;17(1):61-6.
46. Patel MP, Cruchley AT, Coleman DC, Swai H, Braden M, Williams DM. A polymeric system for the intra-oral delivery of an anti-fungal agent. *Biomaterials* 2001;22(17):2319-24.
47. Lamb DJ, Martin MV. An in vitro and in vivo study of the effect of incorporation of chlorhexidine into autopolymerizing acrylic resin plates upon the growth of *Candida albicans*. *Biomaterials* 1983;4(3):205-9.
48. Nagai T, Machida Y. Mucosal adhesive dosage forms. *Pharm. Int* 1985;6:196-200.
49. Yue CI, Poff J, Cortes ME, Sinisterra RD, Farris CB, Hildgen P, et al. A novel polymeric chlorhexidine delivery device for the treatment of periodontal disease. *Biomaterials* 2004; 25(17): 3743-50.