

# Transmukozna primjena lijekova kroz sluznicu usne šupljine

Marinka Mravak–Stipetić<sup>1</sup>, Julija Lipozenčić–Frližec<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zavod za oralnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>2</sup>Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske, Zagreb

**SAŽETAK** Svojstva sluznice usne šupljine (dostupnost, izvrsna prokrvljenost i dobra propusnost) čine ju jedinstvenim i povoljnim putem za transmukoznu primjenu lijekova za liječenje različitih lokalnih i sustavnih bolesti. Transmukozni put primjene lijeka putem sluznice usne šupljine ima mnoge prednosti u odnosu na oralni i parenteralni put; primjena lijeka je jednostavnija i za bolesnika ugodnija u odnosu na parenteralni put, djelovanje lijeka je brže, a njegova sustavna bioraspoloživost veća, zaobilazi se probavni sustav i metabolizam lijeka u jetri. Kroz oralnu sluznicu moguća je primjena širokoga spektra lijekova čak i onih čija sustavna primjena drugim putevima nije moguća ili je ograničena. Razvoj novih lijekova, materijala i tehnologija, kao što su mukoadhezivi s postupnim oslobađanjem lijeka, inhibitori enzima i pojačivači propusnosti sluznice te vektori za prijenos lijeka, uz pomoć novih tehnologija molekularne biologije i nanotehnologije, otvaraju nove mogućnosti za liječenje brojnih lokalnih i sustavnih bolesti transmukoznim putem kroz oralnu sluznicu.

**KLJUČNE RIJEČI** put primjene lijeka; oralna primjena lijeka; liječenje u dentalnoj medicini

Lijekovi se uvode u tijelo na nekoliko načina: parenteralnim, oralnim, transdermalnim i transmukoznim putem. Parenteralni put uključuje primjenu lijekova injekcijama preko kože, sluznice, perilezijski, intramuskularno, intravenski i za lokalnu anesteziju, infiltracijom, provodnom anestezijom, spinalnim i epiduralnim putem.<sup>1,2</sup> U dentalnoj medicini, lijekovi se mogu primijeniti parenteralno, oralno, inhalacijom, lokalno, topikalno i transmukozno, a svaki put služi specifičnoj namjeni. Najčešće primjenjivani lijekovi u ordinaciji dentalne medicine jesu lokalni anestetici radi smanjenja boli i nelagode u tijeku stomatološkog zahvata.

Anestetici se uglavnom primjenjuju lokalno injekcijom (infiltracijska ili *plexus*-anestezija, provodna ili blok-anestezija i anestezija u parodontni ligament) i/ili topikalno (u obliku kreme, gela, raspršivača, pastila ili mukoadhezivnoga zavoja). Učinak lokalne anestezije ograničen je na određeno područje, a pacijent je tijekom lokalne anestezije svjestan i u mogućnosti je komunicirati s liječnikom.

Infiltracijska *plexus*-anestezija i provodna ili blok-anestezija najčešći su načini davanja anestetika u dentalnoj medicini pa je parenteralni put primjene lijeka najčešći, ali za pacijente i najneugodniji.

gućnosti koje pružaju alternativni načini unosa lijeka u organizam preko kože i sluznica.

Transmukozna primjena lijekova preko sluznica (usne šupljine, sluznice nosa, sluznice oka, rektuma i vagine) kao alternativni put za sustavnu primjenu lijekova ima nekoliko prednosti u odnosu na parenteralni i oralni put: lijek izravno ulazi u sustavnu cirkulaciju, zaobilazi probavni trakt, čime se sprječava razgradnja lijeka u probavnome traktu i izbjegava metabolizam lijeka u jetri. Međutim, transmukozni put ima i ograničenja koja se odnose na slabu prihvatljivost određenog načina primjene lijeka za bolesnike i nepouzdanost resorpcije lijeka (npr. očni, rektalni i vaginalni put primjene lijeka) te često više lokalni, nego sustavni učinak lijeka.<sup>3</sup>

Prednosti sluznice nosa za primjenu lijeka dokumentirane su u nadomjesnoj terapiji za nikotin u odvikavanju od pušenja<sup>4</sup>, u primjeni oksitocina radi lakšeg dojenja, poticanja lučenja mlijeka i profilakse mastitisa, u primjeni analgetika za ublažavanje boli i dezmpresina u kontroli krvarenja kod poremećaja zgrušavanja krvi, kao i u nekim drugim terapijskim indikacijama. No, i nazalni put ima ograničenja koja se sastoje u brzom klirensu (*clearance*) lijeka i mogućem oštećenju nosnih cilija nakon dugotrajne primjene lijeka.<sup>5</sup> U ispitivanju drugih alternativnih puteva upravo se sluznica usne šupljine pokazala kao atraktivno i obećavajuće mjesto za lokalnu i sustavnu primjenu lijeka u odnosu na ostale sluznice. Oralna sluznica ima brojne prednosti: odličnu dostupnost svih njenih dijelova, dobru prokrvljenost, brzo se obnavlja i ima dobru propusnost, a prisutnost

## TRANSMUKOZNI PUT

Dobro poznata ograničenja parenteralne i oralne primjene lijekova, koja znatno utječu na resorpciju i učinkovitost lijeka, dala su poticaj za istraživanja novih mo-

sline omogućuje dobru hidrataciju važnu za otapanje lijekova i brže ispiranje iritansa i alergena.

#### PROPUSNOST ORALNE SLUZNICE

Preduvjeti dobre resorpcije lijeka kroz oralnu sluznicu jesu njezina propusnost i debljina epitela koja varira na različitim dijelovima sluznice ovisno o stupnju keratinizacije. Propusnost sluznice u najvećoj mjeri ovisi o količini međustaničnih lipida koji potječu od staničnih organela, tzv. granula obavijenih membranom (engl. *membrane coated granules*, MCGs). Unutarstanična količina lipida sadržana je upravo u MCG-ima. Granule putuju prema periferiji stanice, raspoređuju se duž stanične membrane, stapaju se s njom i ispuštaju lipidni sadržaj u međustanični prostor. Jače keratinizirana sluznica manje je propusna od nekeratinizirane sluznice, zbog većeg sadržaja lipida i granula u keratiniziranoj vs nekeratiniziranoj sluznici.<sup>6</sup> Lipofilni materijal u međustaničnom prostoru pridonosi epitelnoj koheziji i usporuje prolazak hidrofилnih čestica kroz epitel. Stoga je sadržaj lipida u keratiniziranoj sluznici odgovorniji za smanjenu propusnost epitela nego sama prisutnost keratina.<sup>7</sup> Druga prepreka propusnosti sluznice jest enzimski razgradnja lijeka prije nego uđe u sustavnu cirkulaciju. Npr., bukalna sluznica sadržava proteolitičke enzime koji su prepreka prolasku lijeka kroz sluznicu i ulasku u sustavnu cirkulaciju.

#### PUTEVI PRIMJENE LIJEKA KROZ ORALNU SLUZNICU

Prolazak tvari kroz oralnu sluznicu odvija se na tri načina: a) pasivnom difuzijom koja uključuje prolazak kroz stanicu (unutarstanični put) i kroz međustanični prostor koji sadržava lipide oko stanica; b) uz pomoć prijenosnika i c) aktivnim prijenosom endocitozom ili egzocitozom.<sup>3,8</sup> Glavni mehanizam apsorpcije lijeka kroz sluznicu odvija se pasivnom difuzijom kroz lipidnu membranu. Tvari koje najlakše prolaze kroz sluznicu su spojevi topljivi u lipidima, neionizirane čestice i one s niskom molekularnom težinom.<sup>7</sup>

Na propusnost sluznice znatno utječe površinsko stanje sluznice. Tako će u stanjima bolesti gdje je sluznica jako orožnjela (leukoplakija, lichen planus plaquosus) propusnost sluznice biti jako smanjena, dok će u slučaju oštećene sluznice propusnost biti povećana.

Zbog dobre prokrvljenosti oralne sluznice lijekovi koji se apsorbiraju kroz sluznicu ulaze izravno u sustavnu cirkulaciju, što omogućuje bolju bioraspoloživost lijekova, brže djelovanje i ugodniji način primjene lijeka za bolesnika. Međutim, ne mogu se svi lijekovi unijeti u organizam preko oralne sluznice zbog njenih karakteristika i fizikalnokemijskih svojstava lijeka.<sup>6,7</sup>

**Sublingvalna primjena.** Debljina sublingvalne sluznice iznosi oko 100–200 μm i najmanje je keratinizirana sluznica usne šupljine. Zbog tankoga slabo orožnjelog epitela, odlične prokrvljenosti i dobre propusnosti lijek ulazi izravno u sustavni krvotok. Apsorpcija lijeka kroz sublingvalnu sluznicu je 3–10 puta veća od oralne

primjene i dovoljna je mala količina sline za otapanje tablete. Za sublingvalnu apsorpciju karakteristično je da lijek počne brzo djelovati, ali djeluje kratko. Primjer je nitroglicerina, koronarni vazodilatator koji se primjenjuje za brzi prekid napadaja pektoralne angine. Nakon brze sublingvalne apsorpcije najveću razinu u plazmi postiže u roku od 1–2 minute, a koncentracija u krvi opada već za 10 do 15 minuta. Sublingvalni put rabi se za primjenu i drugih lijekova: kardiovaskularnih (kaptopril, verapamil, propafenon), sedativa (midazolam, triazolam i etomidat), spolnih hormona, enzima, te kao sigurnija alternativa nazalnom putu primjene cjepiva i praktičnija alternativa klasičnom cijepljenju.<sup>9–11</sup> Sublingvalna imunoterapija za liječenje alergijskog rinitisa u odraslih preporučena je od strane Svjetske zdravstvene organizacije.<sup>12</sup> Opetovana primjena ekstrakta alergena sublingvalno u kumulativno visokoj dozi pridonijela je smanjenju alergijskih simptoma i primjene antialergijskih lijekova.<sup>12</sup>

Čimbenici koji mogu utjecati na sublingvalnu apsorpciju jesu lipofilnost lijeka, topljivost lijeka u slini, pH i pKa (koeficijent particije lijeka; lijekovi s visokim pKa difundiraju bolje kroz sluznicu) i debljina epitela sluznice.<sup>13</sup>

**Bukalna primjena.** Na apsorpcijski potencijal bukalne sluznice utječe topljivost lijeka u lipidima i njegova molekularna masa. Apsorpcija određenih lijekova kroz bukalnu sluznicu povećava se kad je pH nosača lijeka snižen i obrnuto. Bukalna sluznica je potencijalni put za kontroliranu primjenu hidrofилnih makromolekularnih terapeutika, peptida, oligonukleotida i polisaharida. Međutim, ovi lijekovi velike molekularne mase obično se slabije apsorbiraju, što dovodi do njihove niske bioraspoloživosti pa su za apsorpciju potrebni pojačivači propusnosti. Bukalna sluznica, također, sadržava enzime proteaze koji mogu degradirati lijekove koji sadržavaju peptide. Međutim, da bi se izbjegao utjecaj enzima i olakšala sustavna primjena protutijela, proteina i peptida, bez potrebe za parenteralnim davanjem ovih lijekova, razvijaju se nove metode koje uključuju pospešivače propusnosti sluznice, inhibitore enzima i vektore za prijenos lijeka kroz sluznicu.<sup>8,13,14</sup>

**Lokalna primjena.** Apsorpcija lijeka odvija se preko svih dijelova sluznice.

**Palatinalna primjena.** Noviji je, neinvazivni put unosa lijeka preko sluznice nepca zbog guste mreže kapilara i brze obnove tkiva. Razvoj mukoadhezivanih sustava za primjenu lijeka preko sluznice nepca, čini se da je strategija koja najviše obećava.<sup>15,16</sup>

#### TEHNOLOGIJE ZA TRANSMUKOZNI PUT PRIMJENE LIJEKA PREKO SLUZNICE USNE ŠUPLJINE

Za prijenos lijeka kroz oralnu sluznicu konvencionalni farmaceutski oblici lijekova nisu u mogućnosti osigurati terapijsku razinu lijeka u sluznici i cirkulaciji, zbog fiziološkoga samočišćenja sluznice (ispiranja slinom i mehaničkoga stresa), čime se uklanja i lijek sa sluznice. Kako je lijek kratko u doticaju sa sluznicom smanjuje se

i njegova raspodjela i apsorpcija na mjestu primjene. Za postizanje terapijskog djelovanja lijeka potrebno je produljiti i poboljšati kontakt između aktivne tvari i sluznice.

Da bi se ispunili ovi zahtjevi, lijek za transmukoznu oralnu primjenu mora sadržavati: a) mukoadhezivne tvari koje omogućuju intimniji i produljeni kontakt lijeka sa sluznicom na mjestu apsorpcije; b) pospješivače propusnosti kroz sluznicu kako bi se poboljšala propusnost lijeka kroz sluznicu (transmukozni put) ili u dublje slojeve epitela (mukozni put); c) inhibitore enzima koji štite lijek od razgradnje enzimima sluznice i sline i d) modifikatore topljivosti kako bi se poboljšala topljivost slabo topljivih lijekova.<sup>8,17</sup>

#### VRSTE MUKOADHEZIVNIH POLIMERA KOJI SE PRIMJENJUJU U USNOJ ŠUPLJINI

Dulje zadržavanje lijeka na sluznici i to na točno određenom mjestu aplikacije, glavne su prednosti bioadhezivnih sustava. Sam proces bioadhezije objašnjen je različitim teorijama, a neke od nužnih strukturnih značajki bioadhezivnih polimera objašnjavaju se postojanjem jakih vodikovih veza, visokim anionskim ili kationskim nabojima, visokim molekularnim masama, fleksibilnošću lanaca i površinskom energijom koja omogućuje prijanjanje lijeka s nosačem na sloj sluzi na površini sluznice.<sup>18-21</sup> Trajanje bioadhezije na sluznici određeno je brzinom obnove oralne sluznice, djelovanjem sline, unosom hrane, lokalnim pH i sastavom bioadhezivnih nosača lijeka. Prva generacija bioadheziva su adhezivni polimeri prirodnoga ili sintetičkoga podrijetla, topljivi i netopljivi u vodi, s nabojem i bez naboja. Prirodni polimeri su agaroz, hitosan, hijaluronska kiselina, želatina, prirodni zgušnjivači (ksantan-guma, guar i sl.), pektin i dr., a umjetni derivati celuloze, poliakrilati i polimeri.<sup>17</sup>

Nova, druga generacija mukoadhezivnih polimera uključuje prirodne proteine lektine, adhezivna svojstva bakterijskih stanica (*E. coli* i stafilocoki) i tiolirane polimere. Unatoč nekim nedostacima lektina (neki su toksični i mogu djelovati i imunogeno), prednosti su brzo vezanje lektina na bukalnu sluznicu (unutar 20 sekunda) i otpornost na ispiranje slinom.<sup>17</sup>

Spoznaje o adhezivnim svojstvima bakterijskih stanica, koja potječu od njihovih fimbrija i adhezivni afinitet prema određenom tkivu (*E. coli* specifično adherira na limfoidne folikule epitela crijeva u zeca, a stafilocoki samo na površine obložene sluzi) poslužile su za izradu specifičnih mukoadhezivnih platformi (nosača lijeka) izrađenih od polimera i adhezivnoga proteina koji potječe iz fimbrija bakterija.<sup>17</sup>

#### PRIMJENA MUKOADHEZIVA

Mukoadhezivni polimeri primjenjuju se u različitim farmaceutskim oblicima (tablete, zavoji, vrpce, folije, polutvrđi diskovi i prašci), a da bi ih se moglo primjenjivati, moraju posjedovati neka opća fizikalnokemijska svojstva.<sup>17,18</sup>

Danas dostupne mukoadhezivne tablete primjenjuju se u hormonskoj nadomjesnoj terapiji za testosteron,

u primjeni nitroglicerina produljena djelovanja u liječenju pektoralne angine, u liječenju oralne kandidijaze kao bukalna mukoadhezivna tableta mikonazola, koja omogućuje kontinuirano otpuštanje lijeka i stoga manju dozu. Komercijalno dostupni mukoadhezivi postoje u obliku paste, kao što je Orabase®, oralna adhezivna pasta dostupna kao nosač lijeka koja se može primijeniti samostalno ili u kombinaciji s triamcinolon-acetonidom (Kenalog u Orabazi).<sup>8</sup>

Postoje tri različite vrste mukoadhezivnih zavoja: a) s postupnim otpuštanjem lijeka (za liječenje oralne kandidijaze i mukozitisa), b) s koncentriranom dozom lijeka koji djeluje na malom području sluznice dulje vrijeme i c) otapajući zavoj koji se za vrijeme liječenja postupno cijeli otopi.<sup>13</sup> Noviji primjer mukoadhezivnog zavoja sadržava pilokarpin koji se postupno otpušta u usnu šupljinu i stimulira lučenje sline u bolesnika sa Sjögrenovim sindromom.<sup>20</sup> U primjeni su i mukoadhezivni okluzivni zavoji koji ne sadržavaju lijekove već služe kao zaštita za oštećenu sluznicu u liječenju afti i labijalnoga herpesa.

#### POSPJEŠIVAČI PROPUSNOSTI SLUZNICE

U svrhu poboljšanja propusnosti sluznice istraženi su različiti spojevi kao pospješivači propusnosti sluznice. To su različiti anionski, kationski i neionski surfaktanti i žučne soli, koji ometaju integritet međustaničnih lipida, masne kiseline koje povećavaju tečnost fosfolipidnog sloja, kelatori koji interferiraju s kalcijem, razni polimeri (npr. Chitosan) i kationski spojevi koji djeluju kao inhibitori enzima ili njihovih kofaktora (npr. Ca, Zn). Neki pospješivači propusnosti djeluju na dezmosome i njihove komponente i utječu na slabljenje međustaničnih veza, dok drugi povećavaju termodinamičku aktivnost lijeka mjenjajući particijski koeficijent lijeka, čime se povećava njegova topljivost. Otapanje slabo topljivih lijekova omogućeno je vezanjem s ciklodekstrinima, što je pokazano u slučaju bolje propusnosti felodipina preko bukalne sluznice nakon vezanja s hidroksipropil-β-dekstrinom. Najčešći pospješivači propusnosti su Azone (povećava unos i zadržavanje nekoliko lijekova u tkivima poput estradiola, Kenalog i dr.), žučne soli i polimeri.<sup>17,21</sup>

#### INHIBITORI ENZIMA

Inhibitori enzima imaju svrhu zaštititi lijek od djelovanja enzima tkiva (bukalna sluznica) i sline, koji mogu uzrokovati njegovu degradaciju prije djelovanja.<sup>17</sup>

#### VEKTORI

Vektori sadržavaju inkapsulirane i zaštićene molekule lijeka i omogućuju prijenos lijeka na određeno mjesto djelovanja. Uz pomoć vektora prenose se npr. polipeptidi i nukleinske kiseline.

Općenito postoje dvije vrste nosača lijekova: hidrofobni i hidrofilni. Hidrofobni nosači lijeka imaju prednost sporog i postupnog otpuštanja lijeka, ali i nedostatak, jer su nestabilni u biološkim tekućinama, imaju slabu

interakciju s biološkim površinama i teško inkapsuliraju hidrofilne makromolekule. Suprotno od njih, postoje hidrofilni nosači lijeka koji dobro prijanjaju za biološke površine, pokazuju jak afinitet za hidrofilne makromolekule, međutim, imaju nedostatak da brzo otpuštaju lijek. Da bi se prevladali ovi nedostaci, razvijeni su hidrofilni premazi na hidrofobnim nanočesticama čime se zadržalo svojstvo sporog otpuštanja lijeka i poboljšao transmukozni prijenos lijeka.<sup>22</sup> Među prvim ispitanim nosačima nanolijekova jesu liposomi. Napredak u molekularnoj biologiji omogućio je razvoj novih bioloških lijekova, nukleinskih kiselina, protutijela, peptida i razvoj genske terapije. Sve veći je interes za razvoj lijekova u obliku nanočestica za transmukoznu oralnu primjenu, koji ciljaju specifične molekule u stanicama raka, kao što su onkogeni, hormoni, čimbenici rasta itd.<sup>23</sup> To se temelji na *in vitro* istraživanjima koja su pokazala da stanice raka usne šupljine internaliziraju solidne lipidne nanočestice lijeka idarubicina i mukoadezivne nanoče-

stice polistirena. Ova opažanja upućuju na mogućnost transmukoznoga puta primjene nanočestica različitih lijekova kroz oralnu sluznicu i za sustavnu terapiju.<sup>24</sup>

#### ZAKLJUČAK

Primjena lijekova kroz sluznicu usne šupljine alternativni je put unosa lijeka u organizam, koji ima mnoge prednosti u odnosu na uobičajene puteve, parenteralni i oralni. Uz pomoć novih tehnologija, razvijaju se novi sustavi za primjenu lijekova preko sluznice usne šupljine, kojima je cilj premostiti prepreke u propusnosti sluznice i smanjiti aktivnost enzima koji utječu na razgradnju lijeka kako bi se time poboljšale apsorpcija i učinkovitost lijeka. Također, transmukozni put kroz oralnu sluznicu omogućuje prilagođene i manje doze lijekova i njihovo produljeno otpuštanje iz mukoadezivnoga okluzivnog pripravka, što može olakšati liječenje i znatno smanjiti rizik nuspojava lijekova i njihove sustavne toksičnosti.

## Oral transmucosal drug delivery

**SUMMARY** *The properties of oral mucosa (high accessibility, with excellent blood supply and good permeability) makes it an attractive and promising site for local and systemic drug delivery. Transmucosal drug delivery has many advantages in the treatment of oral and systemic diseases: it facilitates drug delivery, improves patient compliance in comparison with parenteral route, provides quick onset of action and improves systemic bioavailability of drug, bypasses first-pass metabolism, ensures sustained and protected drug delivery and lower dosage with increased efficacy. Therefore, oral mucosa provides exceptional options for the treatment of many local and systemic diseases, allowing the use of a broad spectrum of drugs, even those with limited routes of administration for systemic use. The development of mucoadhesives, sustained drug release, permeability enhancers and drug delivery vectors supported with the novel technologies of molecular biology and nanotechnology enhances the efficient drug delivery across the oral mucosa.*

**KEY WORDS** *drug administration, oral; dental care; drug delivery systems*

#### LITERATURA

1. Francetić I i sur. Farmakoterapijski priručnik. 6. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
2. Malamed SF. Handbook of Local Anesthesia. 6<sup>th</sup> ed. St Louis: Elsevier Mosby; 2011.
3. Zhang H, Zhang J, Streisand JB. Oral mucosal drug delivery: clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. Clin Pharmacokinet. 2002;41(9):661–80.
4. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD000146.
5. Romeo VD, deMeireles J, Sileno AP, Pimplaskar HK, Behl CR. Effects of physicochemical properties and other factors on systemic nasal drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 1998;29(1–2):89–116.
6. Galey WR, Lonsdale HK, Nacht S. The *in vitro* permeability of skin and buccal mucosa to selected drugs and tritiated water. J Invest Dermatol. 1976;67(6):713–7.
7. Ganem-Quintanar A, Falson-Rieg F, Buri P. Contribution of lipid components to the permeability barrier of oral mucosa. Eur J Pharm Biopharm. 1997;44(2):107–20.
8. Hearnden V, Sankar V, Hull K, et al. New developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease. Adv Drug Deliv Rev. 2012;64(1):16–28.
9. Narang N, Sharma J. Sublingual mucosa as a route for systemic drug delivery. Int J Pharm Pharm Sci. 2011;3(Suppl 2):18–22.
10. Çuburu N, Kweon MN, Song JH. Sublingual immunization induces broad-based systemic and mucosal immune responses in mice. Vaccine. 2007;25(51):8598–610.
11. Holmgren J, Czerkinsky C. Mucosal immunity and vaccines. Nat Med. 2005;11(4 Suppl):S45–53.
12. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. Allergy. 2005;60(1):4–12.
13. Madhav NV, Shakya AK, Shakya P, Singh K. Orotransmucosal drug delivery systems: a review. J Control Release. 2009;140(1):2–11.
14. Campisi G, Paderni C, Saccone R, Di Fede O, Wolff A, Giannola LI. Human buccal mucosa as an innovative site of drug delivery. A Review. Curr Pharm Des. 2010;16(6):641–52.
15. Madhav NV, Semwal R, Semwal DK, Semwal RB. Recent trends in oral transmucosal drug delivery systems: an emphasis on the soft palatal route. Posted online on April 19, 2012. (doi:10.1517/17425247.2012.679260)
16. Shakya P, Madhav NV, Shakya AK, Singh K. Palatal mucosa as a route for systemic drug delivery: A review. J Control Release. 2011;151(1):2–9.
17. Chinna Reddy P, Chaitanya KS, Madhusudan Rao Y. A review on bioadhesive buccal drug delivery systems: current status of formulation and evaluation methods. Daru. 2011;19(6):385–403.
18. Jasti B, Li X, Cleary G. Recent advances in mucoadhesive drug delivery systems, business briefing: Pharmtech. 2004:194–6.
19. Salamat-Miller N, Chittchang M, Johnston TP. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2005;57(11):1666–91.
20. Gibson J, Halliday JA, Ewert K, Robertson S. A controlled release pilocarpine buccal insert in the treatment of Sjögren's syndrome. Br Dent J. 2007;202(7):E17.
21. Gu JM, Robinson JR, Leung SH. Binding of acrylic polymers to mucin/epithelial surfaces: structure-property relationships. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 1988;5(1):21–67.
22. de la Fuente M, Csaba N, Garcia-Fuentes M, Alonso MJ. Nanoparticles as protein and gene carriers to mucosal surfaces. Nanomedicine (Lond). 2008;3(6):845–57.
23. Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. Cancer Res. 1999;59(8):1935–40.
24. Holpuch AS, Hummel GJ, Tong M, et al. Nanoparticles for local drug delivery to the oral mucosa: proof of principle studies. Pharm Res. 2010;27(7):1224–36.

#### ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. dr. sc. Marinka Mravak Stipetić, dr. med. dent.  
Zavod za oralnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; Gundulićeva 5, 10000 Zagreb  
E-mail: mmstipetic@gmail.com  
Telefon: +385 1 4802 114