

A mucosa bucal como uma via de administração alternativa: Potencialidades, limitações e formas farmacêuticas.

Buccal mucosa as an alternative route for drug delivery: Potentialities, limitations and pharmaceutical forms.

Ana Figueiras¹, Rui Carvalho² e Francisco Veiga¹

¹Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Coimbra, Portugal

²Departamento de Bioquímica, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, Portugal

Resumo

Este artigo de revisão pretende salientar as vantagens da administração bucal como uma via de administração sistémica de fármacos alternativa à via oral.

A administração bucal oferece algumas vantagens relativamente às vias de administração convencionais, entre as quais se destacam o aumento da biodisponibilidade devido à ausência de degradação no tracto gastrointestinal e efeito de primeira passagem a nível hepático.

No presente trabalho são feitas algumas considerações teóricas relativamente às características estruturais da mucosa bucal com relevância na administração de fármacos, à sua permeabilidade, assim como aos mecanismos de absorção através da mucosa bucal. São igualmente descritos compostos que podem promover um aumento da absorção dos fármacos através da mucosa bucal e suas aplicações do ponto de vista farmacêutico.

Por último, são referidas as principais formas farmacêuticas bucoadesivas, bem como a importância da utilização das ciclodextrinas como agentes solubilizantes na formulação de sistemas caracterizados por possuírem fraca solubilidade aquosa.

Palavras-Chave: Administração bucal, Promotores da absorção, Ciclodextrinas, Metabolização hepática, Solubilidade aquosa.

Abstract

This is a review article that intends to stick out buccal administration advantages like an alternative drug systemic route administration to the oral route.

Buccal route administration offers some advantages relatively to the conventional routes of administration; it's allowing a bioavailability increase due to the absence of gastrointestinal tract degradation and hepatic first passage effect.

In the present work there are doing some theoretical considerations relatively to the oral mucosal structural characteristics with relevance in drug administration, in oral mucosal permeability, as well as in drug absorption mechanisms through oral mucosal. There are also referenced compounds that can promote an increase in drug absorption through oral mucosal and their applications in the pharmaceutical point of view.

At last, there are referenced the mains buccoadhesive pharmaceutical forms, as well as the importance of cyclodextrins utilization as solubilized agents in these bioadhesive systems characterized by weak aqueous solubility.

Key-Words: Buccal administration, Absorption enhancers, Cyclodextrins, Hepatic first effect, Aqueous solubility.

Recebido em 16/02/2006

Aceite em 12/05/2006

Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde, 2006; (3) 1: 87-102

Versão electrónica: <http://revistasaude.ulusofona.pt>

O epitélio bucal é um epitélio estratificado escamoso que funciona como uma barreira contra alterações endógenas e substâncias exógenas que atingem a cavidade oral. A maior diferença entre a mucosa da boca e do tracto gastrointestinal é a organização do epitélio. Enquanto que no tracto gastrointestinal se observa a presença de um epitélio simples, composto por uma única camada de células, o epitélio bucal é composto por, aproximadamente, 40 a 50 camadas de células basais mitoticamente activas^[5]. Estas progredem através de camadas intermediárias diferenciadas até às camadas superficiais, apresentando várias características de diferenciação entre as camadas celulares profundas e as superficiais. Também a espessura do epitélio bucal varia consideravelmente nos diferentes locais, a título de exemplo na mucosa bucal apresenta uma espessura de 500 - 800µm, enquanto que no palato duro e mole, na língua, no fundo ventral da boca e na gengiva apresenta uma espessura compreendida entre 100 a 200µm^[6].

No epitélio bucal existem também junções intercelulares, nomeadamente junções 'gap', junções 'tight', desmosomas e hemidesmosomas. As junções 'gap' ou junções comunicantes, são as de maior interesse na administração de fármacos, uma vez que se revestem de grande importância no transporte de moléculas entre as células epiteliais.

Seguidamente ao epitélio, encontra-se a membrana basal, que surge como uma camada contínua de material extracelular, formando uma fronteira entre a camada basal do epitélio e o tecido conjuntivo da lâmina própria. Esta membrana, apresenta as seguintes funções: i) conferir aderência entre o epitélio e o tecido conjuntivo; ii) conferir suporte mecânico ao epitélio; iii) exercer uma função de barreira à passagem de macromoléculas. Posteriormente, encontra-se a lâmina própria, que surge como uma camada contínua de tecido conjuntivo contendo colagénio, fibras elásticas e componentes celulares envolvidos numa substância hidratada, bem como inúmeros capilares sanguíneos que lhe conferem particular importância na administração de fármacos.

Permeabilidade da Mucosa Oral

A drenagem vascular na cavidade oral é realizada, principalmente, através das veias lingual, facial e retromandibular, que abrem na veia jugular interna. Este circuito permite evitar o efeito da primeira passagem hepática, que em alguns casos limita a biodisponibilidade dos fármacos administrados. A mucosa bucal é relativamente permeável, no entanto apresenta igualmente uma função de barreira à permeabilidade, devido à presença de MCG ("Membrane-coating granules"). Os MCG são pequenos organelos esféricos derivados do complexo de Golgi, que contribuem para a formação de uma barreira à permeabilidade no epitélio da mucosa bucal,

The buccal epithelium is a stratified squamous epithelium that functions as a barrier against endogenous alterations and exogenous substances that reach the oral cavity. The biggest difference between the mouth mucosa and the gastrointestinal tract is the organization of the epithelium. While in the gastrointestinal tract we observe the presence of a simple epithelium, composed by only one cell layer, the buccal epithelium is composed by, approximately, 40 to 50 mitotically active basal cell layers^[5]. These cells advance through intermediary differential layers until the surface layers which present various differential characteristics between the profound cell layers and the surface ones. The thickness of the buccal epithelium varies in different locales. For example, the buccal mucosa presents a thickness of 500 - 800µm, while in the hard and soft palate, on the tongue, in the deep ventral of the mouth and the gums, the thickness is between 100 and 200µm^[6].

In the buccal epithelium there are also intercellular junctions, namely gap junctions, tight junctions, desmosomes and hemidesmosomes. The gap junctions or communication junctions have more interest in drug administration because they have high importance in the transport of molecules between the epithelial cells.

After the epithelium, there is the basement membrane which appears as a continuous layer of extracellular material and forms a barrier between the basal layer of the epithelium and the conjunctive tissue of the lamina propria. This membrane presents the following functions: i) to confer adherence between the epithelium and the conjunctive tissue; ii) to confer mechanical support to the epithelium; iii) to exercise a barrier function to the passage of macromolecules. Afterward, there is the lamina propria which appears as a continuous layer of conjunctive tissue containing collagen, elastic fibres and cellular components involved in a hydrated substance as well as innumerable capillary blood with specific importance in drugs administration.

Buccal Mucosa Permeability

The vascular drainage in the oral cavity takes place, mainly, through the lingual, facial and retromandibular veins, which open in the internal jugular vein. This circuit allows to prevent the effect of the first hepatic passage which in some cases limits the bioavailability of administered drugs. The buccal mucosa is relatively permeable, however, it also presents a barrier function to the permeability due to the presence of MCG ("membrane-coating granules"). The MCGs are small spherical organelles derived from the Golgi complex, which contribute to the formation of a barrier to the permeability in the epithelium of the buccal mucosa, along with the mucosal pellicle and the lipidic layer. In summary,

juntamente com a película mucosal e a camada lipídica que constitui a cavidade oral. Resumindo, quando o assunto em questão é a permeabilidade da membrana da mucosa bucal, é importante ter em conta quer os aspectos da membrana que contribuem para a formação de potenciais barreiras, nomeadamente, mucina e/ou glicocalice, queratina, lípidos intercelulares, espessura, membrana basal, renovação celular, drenagem sanguínea/linfática e actividade enzimática^[4], quer as características da molécula permeante, entre as quais se destacam: i) peso molecular, ii) solubilidade lipídica e iii) grau de ionização^[5]..

Peso Molecular

O peso e o tamanho molecular influenciam o mecanismo de difusão do fármaco ao longo da camada epitelial. Regra geral, para substâncias hidrofílicas a velocidade de absorção é função do peso molecular, diminuindo a permeabilidade com o aumento do peso molecular. Moléculas pequenas (< 75-100 Da) atravessam com facilidade a mucosa bucal, no entanto, a permeabilidade diminui rapidamente com o aumento do tamanho molecular. Esta relação peso molecular/permeabilidade não foi demonstrada para substâncias lipofílicas sugerindo-se contudo que a mesma também seja aplicável.

Solubilidade lipídica

Para uma série de compostos de natureza ácida ou básica, a capacidade de permear a mucosa humana bucal é função da sua solubilidade lipídica, a qual é determinada através dos seus coeficientes de partilha óleo/água. Assim sendo, quanto maior for o coeficiente de partilha óleo/água, maior será a solubilidade lipídica e, consequentemente, maior a sua permeabilidade.

Grau de ionização:

O grau de ionização da molécula permeante é função do seu pK_a e do pH da superfície da mucosa. No caso de ácidos e bases fracas, apenas a forma não ionizada possui uma apreciável solubilidade lipídica, isto é, apresenta afinidade para a membrana da cavidade oral, sendo absorvida ao longo da mucosa bucal. Espécies ionizadas apresentam uma fraca solubilidade lipídica, verificando-se uma baixa afinidade para a membrana da mucosa bucal, o que leva a que permaneçam no ambiente aquoso da saliva existente na cavidade oral.

Diversos estudos realizados, utilizando o teste da absorção bucal ou perfusão celular a nível bucal, demonstraram que a capacidade de partição de um

when the topic at hand is the permeability of the buccal mucosa membrane, it's important to consider both aspects of the membrane that contribute to the formation of potential barriers, namely mucin and/or glicocalix, keratin, intercellular lipids, thickness, basal membranc, cellular renovation, blood/lymphatic drainage and enzymatic activity^[4] and the characteristics of the permeating molecule, of which we draw attention to: i) molecular weight, ii) lipidic solubility and iii) ionization degree^[5].

Molecular weight

Molecular weight and size influence the diffusion mechanism of the drug along the epithelial layer. In general rule, for hydrophilic substances the velocity of absorption is function of the molecular weight, which diminish the permeability with molecular weight increase. Small molecules (< 75-100 Da) go through the buccal mucosa with easiness, however, the permeability decreases rapidly with molecular size growth. This molecular weight/permeability relationship was not shown for lipophilic substances, however it's suggested that the same relationship may be applicable.

Lipidic solubility

For several compounds with acidic or basic nature, the capacity to permeate the human buccal mucosa is function of the lipidic solubility, which is determined through its oil/water coefficient partition. When oil/water coefficient partition increases, lipidic solubility increases and consequently permeability increases.

Ionization degree:

The ionization degree of the permeating molecule is function of its pK_a and the pH of the mucosal surface. In the case of weak acids and weak bases, only the non-ionized form possesses a substantial lipidic solubility, which shows affinity to the oral cavity membrane and is absorbed throughout the buccal mucosa. Ionized species present a weak lipidic solubility and a low affinity to the buccal mucosa membrane is verified which leads to their remaining in the aqueous environment of the saliva in the oral cavity.

Several completed studies, used the buccal absorption test or cellular perfusions at a buccal level, shows that the partition capacity of a compound at surface levels of the epithelium is highly dependent of the ionization degree and the lipidic solubility of its non-ionized form.

We generally verify that high flows are obtained when the pH value is maintained constant to which the

composto nas camadas superficiais do epitélio é altamente dependente do grau de ionização e da solubilidade lipídica da sua forma não ionizada.

Verifica-se, em geral, que fluxos elevados são obtidos quando se mantém constante o valor de pH ao qual o fármaco se encontra na forma não ionizada^[7].

Mecanismos de absorção de fármacos através da mucosa bucal

A membrana das células epiteliais é essencialmente lipofílica enquanto que o espaço intercelular é relativamente hidrofílico. No entanto, muitos componentes lipofílicos são secretados pelos MCG no espaço intercelular. Devido a tal facto, o epitélio oral não pode ser visto como uma barreira hidrofóbica uniforme, mas sim como um mosaico com regiões hidrofílicas e lipofílicas, no qual a região hidrofílica circunda a membrana celular lipofílica.

A estrutura celular da mucosa bucal sugere a existência de duas barreiras à permeabilidade. Os espaços intercelulares e o citoplasma são essencialmente hidrofílicos, pelo que compostos lipofílicos apresentam baixa solubilidade neste ambiente. Pelo contrário, a membrana celular é lipofílica e a penetração de compostos hidrofílicos dentro desta é baixa devido ao reduzido coeficiente de partição. A coexistência de regiões lipofílicas e hidrofílicas na mucosa bucal, conduz a que o transporte de fármacos seja realizado mediante duas vias de acordo com as características que apresentam, a via paracelular e a via transcelular, ilustradas na figura 2. É de salientar ainda que todos os compostos podem utilizar as duas vias em simultâneo, no entanto, uma das vias é usualmente preferida relativamente à outra, dependendo das propriedades físico-químicas da molécula permeante.

Via paracelular

Esta é a via de escolha para compostos hidrofílicos devido à dificuldade que apresentam em permear a membrana celular lipofílica. Para estes, o espaço intercelular torna-se a via de transporte preferencial. As principais limitações desta via são: uma reduzida área e o caminho tortuoso do espaço intercelular.

O fluxo de fármaco (J_H) através desta via pode ser definido pela seguinte equação:

$$J_H = (D_H \epsilon / h_H) * C_D \quad (1)$$

Na equação (1), ϵ é a fracção da área superficial da via paracelular; D_H é o coeficiente de difusão no espaço intercelular; h_H é a distância e C_D é a concentração de fármaco no compartimento dador.

drug is found in its non-ionized form^[7].

Drug absorption mechanisms through the buccal mucosa

The membrane of the epithelial cells is essentially lipophilic while the intercellular space is relatively hydrophilic. Nevertheless, many lipophilic components are secreted by the MCGs in the intercellular space. Due to this fact, the oral epithelium can not be seen as a uniform hydrophobic barrier, but rather as a mosaic with hydrophilic and lipophilic regions where the hydrophilic region surrounds the lipophilic cellular membrane.

The cellular structure of the buccal mucosa suggests the existence of two barriers to permeability. The intercellular spaces and the cytoplasm are essentially hydrophilic, where lipophilic compounds present a low solubility in this environment. On the other hand, cellular membrane is lipophilic and the penetration of hydrophilic compounds inside it is low due to the reduced coefficient of partition. The coexistence of lipophilic and hydrophilic regions in the buccal mucosa lead that the transport of drugs takes place through two routes in accordance with the characteristics that they present, the paracellular and the transcellular routes, illustrated in figure 2. It should still be pointed out that all of the compounds may use the two routes simultaneously. However, one of the routes is usually preferred relatively to the other, depending on the physico-chemical properties of the permeating molecule.

Paracellular route

This is the route chosen by hydrophilic compounds due to the difficulty shown in permeating the lipophilic cellular membrane. For these, the intercellular space becomes the preferred transport route. The main limitations of this route are: a reduced area and the tortuous road of the intercellular space.

The drug (J_H) flow through this route may be defined by the following equation:

$$J_H = (D_H \epsilon / h_H) * C_D \quad (1)$$

In equation (1), ϵ is the fraction of the surface area of the paracellular route; D_H is the coefficient of diffusion in the intercellular space; h_H is the distance and C_D is the concentration of the drug in the donor compartment.

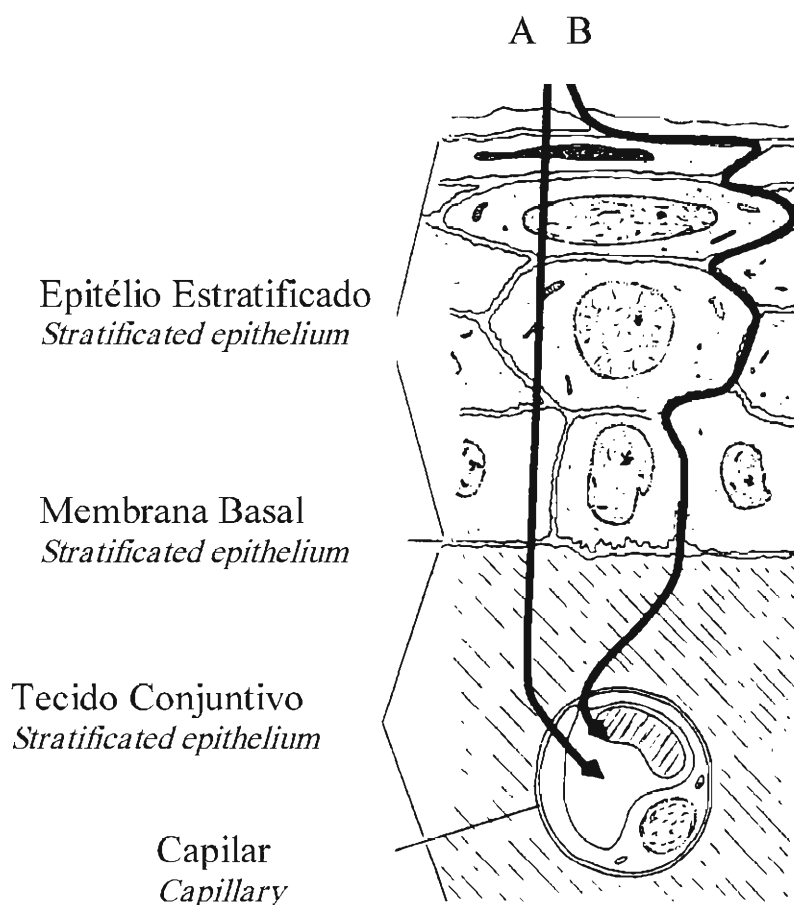


Figura 2 - Vias de permeação epitelial: A) via transcelular e B) via paracelular^[8].

Figure 2 - Epithelial permeation routes: A) transcellular route and B) paracellular route^[8].

Via transcelular

Via utilizada pelos compostos lipofílicos, uma vez que ao apresentarem um elevado coeficiente de partição manifestam uma elevada permeabilidade ao longo da membrana celular epitelial. Neste caso, as moléculas de fármaco difundem-se pela membrana celular lipofílica, pelo citoplasma hidrofílico e pelo espaço intercelular. A maior resistência que esta via apresenta é o movimento do fármaco através do citoplasma e do espaço intercelular, uma vez que o transporte do fármaco através da membrana celular é praticamente instantâneo.

Transcellular route

This route is used by lipophilic compounds, since they present a high coefficient of partition, which represent an elevated permeability throughout the epithelial cellular membrane. In this case, the drug molecules scatter themselves through the lipophilic cellular membrane, through the hydrophilic cytoplasm and the intercellular space. The biggest resistance that this route presents is the movement of the drug through the cytoplasm and the intercellular space, since the transport of the drug through the cellular membrane is practically instantaneous.

O fluxo de fármaco (J_L) através desta via pode ser definido pela seguinte equação:

$$J_L = [(1-\epsilon)D_H K_p / h_L] * C_D \quad (2)$$

Na equação (2), K_p é o coeficiente de partição entre a região lipofílica e a região hidrofílica e h_L é a distância percorrida pela molécula permeante.

As equações (1) e (2) indicam que quando o fármaco é transportado através da via paracelular, a permeabilidade do mesmo é independente do seu coeficiente de partição e o pH não influencia a velocidade de absorção. Por outro lado, se o fármaco for transportado através da via transcelular, a sua permeabilidade torna-se dependente do coeficiente de partição e, consequentemente, a velocidade de absorção vai ser dependente do pH.

Do ponto de vista dinâmico, verifica-se que as moléculas de fármaco difundem-se através da via que lhes oferece uma menor resistência. No entanto, o movimento das moléculas de fármaco pode envolver uma mistura das duas vias, isto é, poderão recorrer a uma via numa determinada região e a outra via numa outra região distinta.

Estratégias para aumentar a absorção e a solubilidade dos fármacos na mucosa bucal

Promotores da absorção

As principais razões que tornam a mucosa bucal como um potencial local para a administração sistémica de fármacos são:

- Ausência de metabolismo hepático;
- Possibilidade de controlar a localização da forma farmacêutica (pH, composição iónica, retenção de água);
- Manutenção da acessibilidade ao local de administração;
- Prevenção de que a formação de muco limite a difusão;
- Ausência de dissolução, diluição e degradação do fármaco no compartimento luminal aquoso;
- Possibilidade de co-administração de promotores da absorção e inibidores enzimáticos;

No entanto, a administração sistémica de fármacos na mucosa bucal também apresenta limitações, nomeadamente, a reduzida permeabilidade e a reduzida área superficial disponível para a absorção quando comparadas com a membrana intestinal^[8].

Um dos métodos utilizados para tentar incrementar a absorção através da mucosa bucal consiste na incorporação de compostos químicos no interior dos sistemas de administração de fármacos. Substâncias que auxiliam a permeação dos fármacos através do epitélio bucal são designados por “aumentadores da penetração”, “promotores da permeação” ou

The drug (J_L) flow through this route may be defined by the following equation:

$$J_L = [(1-\epsilon)D_H K_p / h_L] * C_D \quad (2)$$

In equation (2), K_p is the coefficient of partition between the lipophilic and hydrophilic region and h_L is the distance covered by the permeating molecule.

Equations (1) and (2) indicate that when the drug is transported through a paracellular route, its permeability is independent of its coefficient of partition and the pH does not influence the velocity of absorption. On the other hand, if the drug is transported through a transcellular route, its permeability becomes dependent of the coefficient of partition and consequently, the velocity of absorption will become dependent of the pH.

From dynamic point of view, we verify that the drug molecules are scattered through the route that offers less resistance. Nevertheless, the movement of the drug molecules may involve a mixture of two routes, which may resort to a route in a given region and another route in a distinct region.

Strategies for increasing drug absorption and solubility in the buccal mucosa

Absorption Enhancers

The main reasons that make the buccal mucosa a potential place for systemic drug delivery are:

- Absence of a hepatic first effect;
- Possibility to control the localization of the drug form (pH, ionic composition, water retention);
- Maintenance of the accessibility to the delivery locale;
- Prevention of the formation of mucus limiting the diffusion;
- Absence of dissolution, dilution and degradation of the drug in the luminal aqueous compartments;
- Possibility of co-administrating the absorption promoters and the enzymatic inhibitors;

Nevertheless, the systemic drug delivery in the buccal mucosa also presents limitations, namely the reduced permeability and the reduced surface area available for the absorption when compared with the intestinal membrane^[8].

One of the methods used to try to increase the absorption through the buccal mucosa consists in the incorporation of chemical compounds in the interior of drug delivery systems. Substances that aid in the permeability of drugs through the buccal epithelium are designated as “penetration enhancers”, “permeation promoters” or “absorption enhancers”^[9]. These promoters, which are summarized in table 2, act through diverse mechanisms in order to improve mucosal absorption epithelium are designated as.

Tabela 2 - Principais classes de promotores da absorção e seus mecanismos de acção.

Table 2 - Main classes of absorption promoters and their action mechanisms.

Classe <i>Class</i>	Mecanismo de acção <i>Mechanism of action</i>	Transporte <i>Route</i>
Surfactantes <i>Surfactants</i>	Perturbação da cadeia acil dos fosfolípidos <i>Perturbation of phospholipids acyl chain</i>	Transcelular <i>Transcellular</i>
	Redução da viscosidade do muco <i>Reduction of mucus viscosity</i>	Paracelular <i>Paracellular</i>
Ácidos gordos <i>Fat acids</i>	Perturbação da cadeia acil dos fosfolípidos <i>Perturbation of phospholipids acyl chain</i>	Transcelular/Paracelular <i>Transcellular/Paracellular</i>
Ciclodextrinas <i>Cyclodextrins</i>	Formação de complexos de inclusão <i>Inclusion complexes formation</i>	Transcelular/Paracelular <i>Transcellular/Paracellular</i>
Quelantes	Complexação com o Ca^{2+}	Transcelular/Paracelular <i>Transcellular/Paracellular</i>
Polímeros com carga + <i>Polymers with positive charge</i>	Interações iónicas com grupos carregados negativamente da glicocalice <i>Ionic interactions with glyocalice groups with negative charge</i>	Paracelular <i>Paracellular</i>
	Abertura das junções tight <i>Open of tight junctions</i>	

“Aumentadores da absorção”^[9]. Estes promotores actuam por diversos mecanismos de forma a melhorar a absorção mucosal, os quais se encontram resumidos na tabela 2.

Apesar das inúmeras vantagens da sua utilização, quando se recorre à utilização de tais promotores é necessário ter algum cuidado, na medida em que alguns deles (surfactantes), quando utilizados continuamente, podem provocar o aparecimento de descamações e ulcerações na mucosa bucal de pacientes mais sensíveis, bem como provocar alterações na queratinização do epitélio, conduzindo à separação das camadas de queratina e à intumescência das células bucais. Contudo, é possível aumentar a permeabilidade da membrana sem causar efeitos tóxicos se o mecanismo responsável pelo aumento da permeabilidade não coincidir com o mecanismo causador da toxicidade e se a concentração do promotor necessária para afectar a permeabilidade for significativamente inferior à que poderá causar toxicidade. Também algumas evidências sugerem que o aumento da permeabilidade da mucosa bucal e o aparecimento de lesão constituem mecanismos distintos.

“penetration enhancers”, “permeation promoters” or “absorption enhancers”^[9]. These promoters, which are summarized in table 2, act through diverse mechanisms in order to improve mucosal absorption.

In spite of the innumerable advantages to its usage, it is necessary to be careful when resorting to such promoters in that some of them (surfactants), when used continuously, can provoke the appearance of desquamation and ulcerations in the buccal mucosa of patients who are more sensitive. It may also provoke alterations in the keratinization of the epithelium. This leads to the separation of the layers of keratin and the swelling of buccal cells. However, it is possible to increase the permeability of the membrane without causing toxic effects if the mechanism responsible for increasing permeability does not coincide with the causing mechanism of toxicity and if the concentration of the promoter needed to affect the permeability is significantly inferior to that which could cause the toxicity. Some other evidence suggests that the permeability enhancement of the buccal mucosa and the appearance of lesion constitute distinct mechanisms.

Ciclodextrinas como agentes solubilizantes

Após o contacto com a mucosa bucal, o fármaco permeia o tecido mucosal até atingir a circulação sistémica. Um importante factor que antecede a permeação do fármaco através da mucosa bucal é a sua solubilidade no meio aquoso que circunda a mesma, ou seja, na saliva. Na tentativa de melhorar a solubilidade de fármacos fracamente solúveis em ambiente aquoso, e tendo em consideração que a maioria dos fármacos apresenta uma estrutura hidrofóbica, surge a complexação com ciclodextrinas na formulação de sistemas destinados à administração bucal de fármacos.

As ciclodextrinas, também denominadas por dextrinas de Schardinger, cicloamiloses, ciclomalto-oligosacáridos ou ciclomaltoses^[11] são oligossacáridos cíclicos compostos por 6 a 8 unidades de dextrose unidas mediante ligações α (1,4)^[12]. A sua estrutura caracteriza-se por possuir uma cavidade interna hidrofóbica que complexa com o fármaco sem alterar a sua estrutura e as suas características físico-químicas, na medida em que não ocorre formação ou destruição de ligações covalentes durante o mecanismo de complexação. Por outro lado, a sua superfície externa hidrofílica permite aumentar a solubilidade do fármaco complexado no ambiente aquoso que rodeia a mucosa bucal (saliva), melhorando a sua absorção e, consequentemente, a sua biodisponibilidade.

Diversos autores têm direccionado as suas pesquisas para o recurso às ciclodextrinas na tentativa de incrementar a solubilidade aquosa de fármacos destinados a serem administrados na mucosa bucal.

Boulmedarat e colaboradores^[13] realizaram um estudo que teve como objectivo avaliar os efeitos tóxicos da metil- β -ciclodextrina randomizada (RAMEB) sob o epitélio oral humano, de forma a verificar a aceitabilidade destes compostos com agentes solubilizantes e promotores da absorção de formulações destinadas a serem administradas na mucosa bucal. O estudo demonstrou que a RAMEB não apresenta quaisquer efeitos tóxicos ou inflamatórios no epitélio bucal humano quando a exposição é realizada utilizando concentrações entre 2 a 5%. Verificaram que após 24 horas de exposição utilizando doses superiores a 5% as camadas celulares apresentavam algumas alterações, no entanto estas foram apenas de carácter superficial. Concluíram que os derivados metilados poderiam ser utilizados com segurança como promotores da absorção de fármacos administrados na mucosa bucal numa concentração entre 2 a 5%.

Jain e colaboradores^[14], elaboraram um estudo com o objectivo de melhorar a biodisponibilidade do danazol (derivado da testosterona). Para tal prepararam comprimidos bucais contendo como Polímeros bioadesivos o polícarbófil (PC) ou a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), nos quais

Cyclodextrins as solubilizing agents

After contact with the buccal mucosa, the drug allows the mucosal tissue until it reaches systemic circulation. An important factor that antecedes drug permeation through the buccal mucosa is its solubility in the aqueous environment that surrounds the saliva. In an attempt to improve the solubility of drugs that are weakly soluble in aqueous environment and considering that the majority of drugs present a hydrophobic structure, the complexation with cyclodextrins appears in the formulation of systems destined to buccal drug delivery.

The cyclodextrins, also denominated as Schardinger, cycloamyloses, cyclamate-oligosaccharides or cyclomaltoses dextrins^[11] are cyclical oligosaccharides composed by 6 to 8 units of dextrose joined according to α (1,4) linkages^[12]. Its structure is characterized by an internal hydrophobic cavity that complexes with the drug without altering its structure and physico-chemical characteristics, without the formation or destruction of covalent linkages during the complexation mechanism. On the other hand, there external hydrophilic surface allow the enhancement of solubility of the complexed drug in aqueous environment, improving its absorption and consequently its bioavailability.

Several authors have directed their research to the application of cyclodextrins in an attempt to increase the aqueous solubility of drugs destined to be delivered in the buccal mucosa.

Boulmedarat and collaborators^[13] carried out a study whose main objective was to evaluate the toxic effects of randomly methylated- β -cyclodextrin (RAMEB) on the human oral epithelium, in order to verify the acceptance of this compound as a solubilizing agent and absorption promoters for formulations destined to be delivered in the buccal mucosa. The study revealed that RAMEB does not present any toxic or inflammatory effects on the human buccal epithelium when exposure is done by using concentrations between 2 and 5%. They verified that after 24 hours of exposure using doses superior to 5% the cellular layers presented alterations, however only with superficial nature. They concluded that the methylated derivative could be used with safety as absorption promoters for buccal mucosa drug delivery with a concentration between 2 and 5%.

Jain and collaborators^[14], elaborated a study with the aim of improving the bioavailability of danazol (testosterone derivative). They prepared buccal tablets containing polycarbophil (PC) or hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) as bioadhesive polymers, after they incorporated in tablets the drug complexed with sulfobutylether- β -cyclodextrin 7 (SBE 7). In an initial phase, the authors verified that the buccal tablets containing PC

incorporaram o fármaco complexado com a sulfobutiléter- β -ciclodextrina 7 (SBE 7). Numa primeira fase, os autores verificaram que os comprimidos bucais contendo PC apresentavam melhores propriedades mucoadesivas quando comparados com os comprimidos contendo HPMC. Posteriormente, realizaram também um estudo *in vivo*, em quatro cães polícia do sexo feminino, com o objectivo de comparar a biodisponibilidade absoluta resultante da administração oral de uma formulação existente no mercado, Danocrine® (200 mg de danazol) e dos comprimidos bucais contendo o complexo danazol-SBE 7. A tabela 3 ilustra os diferentes parâmetros farmacocinéticos calculados após a administração das várias formulações aos quatro cães.

presented better mucoadhesive properties when compared with pills containing HPMC. Afterwards, they also made an *in vivo* study in four female police dogs with the aim of comparing the absolute bioavailability resulting of the oral administration of an existing formulation in the market, Danocrine® (200 mg de danazol) and buccal tablets containing the danazol-SBE 7 complex. Table 3 illustrates different pharmacokinetic parameters calculated after administration of various formulations in dogs.

Tabela 3 - Parâmetros farmacocinéticos após a administração de várias formulações a cães polícia do sexofeminino, em jejum^[14].

Table 3 - Pharmacokinetic parameters after administration of several formulations to female police dogs in fasting^[14].

Formulações <i>Formulations</i>	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	AUC 0-24 (ng h/ml) ^a	BD Absoluta <i>Absolute BD</i> (F, %)	BD Relativa <i>Relative BD</i>
Intravenosa <i>Intravenous</i>	?	?	2154,64 (417,80)	100	?
Danocrine® 200 mg <i>Danocrine® 200 mg</i>	124,99 (82,06)	1,13 (0,63)	40,57 (30,44)	1,88	?
Complexo (50 mg) <i>Inclusion complex (50 mg)</i>	205,19 (1046,95) ^c	0,75 (0,29)	137,00 (30,61) ^b	63,86	33,91
Cps. bucais (40 mg) <i>Buccal tablets (40mg)</i>	210,57 (79,18)	4,00 (0,00)	554,95 (133,13) ^b	25,76	13,67

^a valores de AUC normalizados para 2 mg/kg de peso corporal
AUC values normalized to 2 mg/kg dog weight

^b diferença estatisticamente significativa para o Danocrine®
Statistically significantly different from Danocrine®.

^c diferença estatisticamente significativa para o Danocrine® e a formulação bucal.
Statistically significantly different from Danocrine® and Buccal formulation.

Os autores verificaram que a biodisponibilidade absoluta resultante da administração oral de Danocrine® aos cães era de apenas 1.8% comparativamente à biodisponibilidade absoluta determinada após administração dos comprimidos bucais (25%). Quanto à biodisponibilidade relativa dos comprimidos bucais, esta aumentou cerca de 13 vezes quando comparada com a biodisponibilidade relativa do Danocrine®, aspecto ilustrado na figura 3.

The authors verified that the absolute bioavailability resulting from the oral administration of Danocrine® was only 1.8% compared with the absolute bioavailability determined after the administration of buccal tablets (25%). The relative bioavailability of buccal tablets increased about 13 times when compared with the relative bioavailability of Danocrine®, which is illustrated in figure 3.

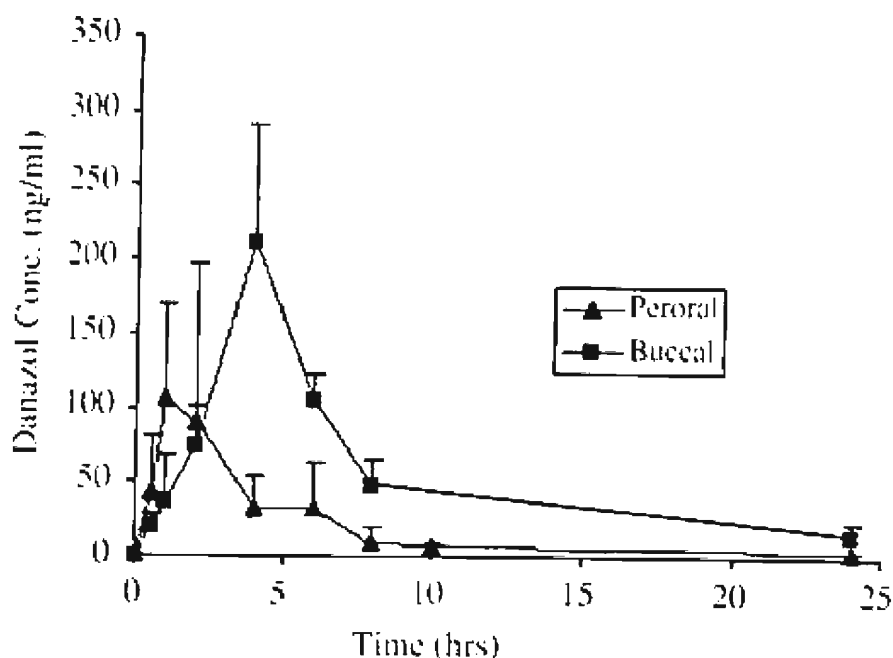


Figura 3 - Média das concentrações de danazol após administração oral do fármaco (Danocrine®) em cápsulas contendo 200 mg de danazol e em comprimidos bucais contendo o complexo danazol SBE 7, equivalente a 40 mg de danazol^[14].

Figure 3 - Average danazol concentrations after oral administration of the drug in capsules containing 200 mg of danazol (Danocrine®) and in buccal tablets containing the danazol complex-SBE 7 Equivalent to 40 mg of danazol^[14].

Jain e colaboradores concluíram que o aumento da biodisponibilidade do danazol, administrado na forma de comprimidos bucais e complexado com a ciclodextrina, devia-se por um lado à ausência de metabolismo hepático e por outro ao aumento da solubilidade aquosa do fármaco após complexação com a SBE 7. Tais aspectos permitiram esclarecer o motivo da baixa biodisponibilidade oral do fármaco quando administrado oralmente e constatar que a administração bucal do danazol na forma complexada poderia ser clinicamente útil, devido à redução dos efeitos secundários associados às doses clínicas elevadas usualmente administradas.

Jug e Becirevic-Lacan^[15], desenvolveram uma formulação de libertação controlada destinada à administração bucal do fármaco piroxicam. Para tal, prepararam comprimidos bucais contendo piroxicam + excipiente hidrossolúvel (lactose ou hidroxipropil-β-ciclodextrina, HPβCD) e em alternativa o complexo piroxicam:HPβCD, utilizando como polímeros bioadesivos a hidroxipropilmetilcelulose

Jain and collaborators concluded that the increase of complexed danazol bioavailability when administered as buccal tablets was due, on the one hand, to the absence of hepatic first effect and on the other to the increase of drug aqueous solubility after complexation with SBE 7. This allowed them to clarify the cause of the low oral bioavailability of the drug when administered orally and to notice that the buccal administration of the danazol in the complexed form could be clinically useful, due to the reduction of secondary effects associated to the high clinical doses that are normally administered.

Jug and Becirevic-Lacan^[15], developed a controlled release formulation destined to piroxicam buccal administration. They prepared buccal tablets that contained piroxicam + hydrosoluble excipient (lactose or hydroxypropyl-β-cyclodextrin, HPβCD) and as an alternative the piroxicam:HPβCD complex, using as bioadhesive polymers the hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) or a mixture constituted by HPMC + C940 (carbomer 940). All of formulations

(HPMC) ou uma mistura constituída por HPMC + C940 (carbomer 940). Todas as formulações obtidas continham igual quantidade de amostra de fármaco. Os autores verificaram que a dissolução do piroxicam em lactose ou em HP β CD, a partir dos comprimidos bucais, foi mais lenta comparativamente aos comprimidos contendo o fármaco na forma complexada, na medida em que a baixa solubilidade aquosa do piroxicam permitiu que apenas uma amostra limitada de fármaco não complexado se dissolvesse no interior da matriz polimérica hidratada. Assim, a incorporação do complexo piroxicam:HP β CD na matriz aumentou a solubilidade aquosa do fármaco, dissolvendo-se mais facilmente no ambiente polimérico hidratado, resultando daí uma elevada força de condução difusional e rápida libertação do fármaco complexado. Observaram também que a adição da HP β CD à matriz polimérica ao aumentar a solubilidade do fármaco provocava um aumento do fluxo de fármaco a partir dos comprimidos, ou seja, das espécies difusíveis do fármaco na interface membrana. Apesar do complexo não penetrar a membrana, o fármaco no complexo ao encontrar-se em equilíbrio dinâmico com as moléculas de fármaco “livres” promovia um fornecimento contínuo de moléculas de fármaco na forma difusível para a superfície da membrana. Verificaram ainda que todas as formulações apresentavam um aumento de peso devido ao ganho de água. A velocidade de intumescência diminuía na seguinte ordem: lactose < HP β CD < complexo fármaco-CD, sugerindo-se que a elevada captação de água por parte do complexo poderia ser uma consequência da rápida velocidade de hidratação dos polímeros bioadesivos na presença do complexo amorfo. Por último, os autores concluíram que a ciclodextrina não interferia na formação da ligação mucoadesiva entre o polímero e a mucina presente na saliva.

Recentemente, Mannila e colaboradores^[16] estudaram o efeito da complexação com metil- β -ciclodextrina randomizada (RM- β -CD) na biodisponibilidade do Δ^9 tetrahidrocannabinol (THC) e do canabidiol (CBD), dois principais canabinóides presentes na marijuana e hashish, quando administrados pela via sublingual. Verificaram que a complexação com a RM- β -CD aumentava significativamente a velocidade de dissolução de ambos (THC e CBD). Para além disso, foram igualmente constatados dois aspectos importantes. Por um lado, a biodisponibilidade absoluta do complexo quando administrado por via sublingual foi superior relativamente à biodisponibilidade dos canabinóides isolados quando administrados pela mesma via. Por outro lado, a biodisponibilidade do complexo quando administrado pela via sublingual foi superior relativamente à biodisponibilidade do mesmo complexo quando administrado por via oral. Os autores concluíram que a complexação com RM- β -

contained an equal quantity of the drug sample. The authors verified that the dissolution of the piroxicam in lactose or in HP β CD was slower comparatively to the tablets containing the drug in a complex form. Due piroxicam low aqueous solubility only a limited sample of the non-complexed drug would dissolve in the interior of the hydrated polymeric matrix. For this reason, the incorporation of the piroxicam complex: HP β CD in the matrix increased the aqueous solubility of the drug, dissolving more easily in the hydrated polymeric environment, which resulted in a high force of diffusion and a rapid release of the complexed drug. They also observed that the addition of HP β CD to the polymeric matrix, by increasing the drug's solubility, provoked an increase of the drug flow from tablets, or rather of the diffusible species of the drug in the membrane interface. Even though the complex does not penetrate the membrane, since the drug in the complex is in dynamic equilibrium with the molecules of the “free” drug, it promotes a continuous supply of molecules of the drug in the diffusible form to the membrane's surface. They also verified that all of the formulations presented an increase in weight due to the water gain. The velocity of intumescence decreased in the following order: lactose < HP β CD < drug complex-CD, suggesting that the high water captation by the complex could be a consequence of the rapid velocity of hydration of the bioadhesive polymers in the presence of the amorphous complex. Finally, the authors concluded that the cyclodextrin did not interfere in the formation of mucoadhesive linkage between the polymers and the mucin present in the saliva.

Recently, Mannila and collaborators^[16] studied the effect of complexation with randomly methyl- β -cyclodextrin (RM- β -CD) in the bioavailability of the Δ^9 tetrahydrocannabinol (THC) and the canabidiol (CBD), two main cannabinoids present in marijuana and hashish, when administered by the sublingual route. They verified that the complexation with RM- β -CD increased significantly the velocity of dissolution in both (THC and CBD). Besides that, two equally important aspects were observed. On the one hand, the absolute bioavailability of the complex when administered by the sublingual route was superior in relation to the bioavailability of the isolated cannabinoids when administered in the same way. On the other hand, the bioavailability of the complex when administered by the sublingual route was superior in relation to the bioavailability of the same complex when administered orally. The authors concluded that the complexation with RM- β -CD increased the aqueous solubility and the velocity of dissolution of the cannabinoids (THC and CBD) and the sublingual administration of the complex led to an increase of the absorption velocity and active substances bioavailability.

CD aumentava a solubilidade aquosa e a velocidade de dissolução dos canabinóides (THC e CBD) e a administração sublingual do complexo conduzia a um aumento da velocidade de absorção e da biodisponibilidade das substâncias activas.

Formas farmacêuticas bioadesivas destinadas à administração na mucosa bucal

As formas farmacêuticas destinadas a serem administradas na mucosa bucal podem classificar-se em 3 tipos de acordo com a sua geometria:

Tipo I: constituídas por uma única camada de libertação multidireccional do fármaco;

Tipo II: constituídas por uma camada de suporte impermeável, onde se encontra uma outra camada bioadesiva que contém o fármaco, originando uma dupla camada e prevenindo perdas de fármaco à superfície da cavidade oral;

Tipo III: constituídas por uma única camada de libertação unidireccional do fármaco, levando a que as perdas do mesmo sejam mínimas, na medida em que a libertação do fármaco é realizada unicamente pelo lado adjacente à mucosa bucal. Podem ainda ser classificadas em: a) tipo “reservatório”, no qual o fármaco se encontra rodeado por uma membrana polimérica, que apresenta a função de controlar a velocidade de libertação do fármaco; b) tipo “matriz”, no qual o fármaco é uniformemente disperso numa matriz polimérica, sendo a sua libertação controlada pela difusão através da rede polimérica^[6].

As principais formas farmacêuticas que se destinam à administração na mucosa bucal incluem: comprimidos, “patches”, filmes e semi-sólidos (geles e unguentos). Sendo os comprimidos a forma farmacêutica mais extensamente investigada e utilizada na administração sistémica de fármacos através da mucosa bucal.

Os comprimidos bucais devem apresentar as seguintes características: ser pequenos, planos, ovais e com um diâmetro de aproximadamente 5 a 8 mm^[17]. Ao contrário dos comprimidos convencionais, os comprimidos bucais devem permitir comer e beber sem causar um desconforto acrescido. Devem ser formulados de forma a que após administração intumescam, aderindo à mucosa e ficando retidos até dissolução completa. Por outro lado, é importante que não contenham excipientes que estimulem a salivação, caso contrário, uma grande fracção do fármaco sofre deglutição, impedindo a sua absorção^[18]. Os comprimidos bioadesivos são comumente preparados por compressão directa, podendo também recorrer-se à granulação por via húmida. A tabela 4 é uma compilação resumida de algumas formulações bioadesivas recentemente desenvolvidas.

Após observação da tabela, salienta-se o recurso a misturas de dois ou mais polímeros na formulação de comprimidos bioadesivos de forma a proporcionar

Bioadhesive pharmaceutical Forms destined for buccal mucosa administration

Pharmaceutical forms destined to be administered in the buccal mucosa can be classified into 3 types in accordance with their geometry:

Type I: constituted by only one layer of multidirectional drug release;

Type II: constituted by a layer of an impermeable frame, where another bioadhesive layer containing the drug is found. This forms a double layer that prevents loss of the drug at the surface of the oral cavity;

Type III: constituted by a simple layer with an unidirectional drug release. This makes its loss minimal to the extent that the liberation of the drug only takes place in the adjacent side of the buccal mucosa. They can still be classified into: a) “reservoir” type, where the drug is found surrounded by a polymeric membrane that presents the function of controlling drug release velocity; b) “matrix” type, where the drug is uniformly dispersed into the polymeric matrix and its liberation is controlled by the diffusion through the polymeric system^[6].

The main drug forms that are destined for buccal mucosa delivery include: tablets, “patches”, films and semi-solids (gels and ointments). The tablets are the drug form that has been most extensively researched and used in the systemic drug delivery through the buccal mucosa.

The buccal tablets should present the following characteristics: be small, flat, oval and have a diameter of approximately 5 to 8 mm^[17]. Contrary to conventional tablets, the buccal tablets should allow for eating and drinking without causing any added discomfort. They should be formulated in such a way that after administration they intumesce, adhere to the mucosa and are held there until complete dissolution. On the other hand, it is important that they not contain excipients that stimulate salivation, because if they do, a great fraction of the drug will undergo deglutition, thus impeding its absorption^[18]. The bioadhesive tablets are commonly prepared through direct compression, although they are also prepared by humid granulation. Table 4 is a summarized compilation of some bioadhesive formulations that have been recently developed.

After observing the table, we highlight resorting to the mixture of two or more polymers in the formulation of the bioadhesive tablets in order to offer an adequate bioadhesion. Such mixtures frequently consist of a combination of one polymer with medium and weak adhesiveness. As an example, we may cite the hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) associated to a polymer with powerful bioadhesive characteristics, namely sodium alginate or carbopol, allowing for the reduction of the polymer quantity to be used in the final formulation and

Tabela 4 - Lista de formulações bucoadesivas recentemente desenvolvidas^[6].

Table 4 - Compilation of some bioadhesive formulations recently developed for buccal Mucosa Administration^[6].

Fármaco <i>Drug</i>	Polímero <i>Polymer</i>	Referência <i>Reference</i>
Carbamazepina <i>Carbamazepine</i>	HPMC e CP <i>HPMC and CP</i>	Ikinci et al, 2000 ^[19]
Cloreto de cetilpiridínio <i>Cetylpyridinium chloride</i>	CMC sódica e HPMC <i>Sodium CMC and HPMC</i>	Ali et al, 2002 ^[20]
Diacetato de clorhexidina <i>Chlorhexidine diacetate</i>	Quitosano e alginato de sódio <i>Chitosan and sodium alginate</i>	Giunchedi et al, 2002 ^[21]
Danazol <i>Danazol</i>	PC ou HPMC <i>PC or HPMC</i>	Jain et al, 2002 ^[14]
Diltiazem HCL <i>Diltiazem HCl</i>	CP 934P e HPMC <i>CP 934P and HPMC</i>	Singh e Ahuja, 2002 ^[22]
Tartarato de ergotamina <i>Ergotamine tartrate</i>	Polímero carboxivinil e HPC <i>Carboxyvinyl polymer and HPC</i>	Tsutsumi et al, 2002 ^[23]
Acetato de hidrocortisona <i>Hydrocortisone acetate</i>	HPMC, CP 974P ou PC <i>HPMC, CP 974P, or PC</i>	Ceschel et al, 2001 ^[24]
Insulina <i>Insulin</i>	CP 934 com HPC ou HPMC <i>CP 934 with HPC or HPMC</i>	Hosny et al, 2002 ^[25]
Lactoferrina <i>Lactoferrin</i>	Alginato de sódio <i>Sodium alginate</i>	Kuipers et al, 2002 ^[26]
Leu-encefalina <i>Leu-enkephalin</i>	PC tiolato <i>Thiolated PC</i>	Langoth et al, 2003 ^[27]
Metronidazole <i>Metronidazole</i>	HEC, HPC, HPMC, ou NaCMC combinada com CP 940 <i>HEC, HPC, HPMC, or NaCMC combined with CP 940, CP 971, or PC</i>	Perioli et al, 2004 ^[28]
Nitrato de miconazole <i>Miconazole nitrate</i>	Misturas de HPMC, CMC sódica, CP 934P e alginato de sódio <i>Mixtures of HPMC, sodium CMC, CP 934P, and sodium alginate</i>	Mohammed e Kher, 2003 ^[29]
Nicotina <i>Nicotine</i>	CP 934 e HPC <i>CP 934 and HPC</i>	Park e Munday, 2002 ^[30]
Nicotina <i>Nicotine</i>	CP 974P, alginato de sódio e HPMC <i>CP 974P, sodium alginate, and HPMC</i>	Ikinci et al, 2004 ^[31]
Nifedipina <i>Nifedipine</i>	CMC e CP <i>CMC and CP</i>	Varshosaz e Dehghan, 2002 ^[32]
Omeprazole <i>Omeprazole</i>	Alginato de sódio e HPMC <i>Sodium alginate, HPMC</i>	Choi et al, 2000 ^[33]
Piroxicam <i>Piroxicam</i>	HPMC e CP 940 <i>HPMC and CP 940</i>	Jug e Becirevic-Lacán, 2004 ^[15]

uma adequada bioadesão. Tais misturas consistem frequentemente na combinação de um polímero de média a fraca adesividade. Como exemplo poderá citar-se a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) associado a um polímero com poderosas características bioadesivas, nomeadamente o alginato de sódio ou o carbopol, permitindo reduzir a quantidade de polímero a utilizar na formulação final e evitando a utilização de grandes quantidades de polímeros com propriedades fortemente adesivas, que poderiam causar lesões na mucosa.

Outra forma farmacêutica de administração na mucosa bucal são os “patches” bucais. Estes sistemas consistem numa camada impermeável que serve de suporte a uma outra camada designada de “reservatório”, que contém o fármaco e da qual este é libertado de forma controlada. Devem ser laminados e possuir uma superfície bioadesiva que apresenta a função de adesão à mucosa bucal^[6].

Perioli e colaboradores^[35] preparam “patches” contendo ibuprofeno destinados à aplicação tópica na mucosa bucal. Para tal desenvolveram “patches” utilizando várias misturas poliméricas de forma a obter a melhor combinação polímero formador de filme e polímero mucoadesivo. Tais autores constataram que as maiores vantagens da utilização do “patch” bucoadesivo relativamente à utilização de terapias sistêmicas tradicionais eram a possibilidade de utilizar doses de fármaco mais baixas, mas suficientes para exercer o efeito terapêutico desejado e a sua localização directamente no local da acção. Verificaram também que o “patch” bucal era bastante tolerante, confortável e não irritante.

Os filmes bucais são a forma farmacêutica de administração na mucosa bucal mais recentemente desenvolvida e preferida quando comparados com os comprimidos bucoadesivos, devido a proporcionarem uma maior flexibilidade e conforto. Um filme ideal deve ser clástico, flexível e suave, ainda que adequadamente forte de forma a que não sofra rupturas provocadas pelos movimentos bucais, deve igualmente apresentar uma adequada força bioadesiva e o grau de intumescência não deve ser excessivo de forma a evitar desconforto^[6].

Concluindo, independentemente da forma farmacêutica de eleição é importante salientar que a via de administração bucal constitui uma via alternativa à via oral. A maior desvantagem associada à utilização desta via de administração deve-se à fraca solubilidade aquosa da maioria dos fármacos. Tal problema pode ser solucionado recorrendo à complexação com agentes complexantes, nomeadamente, com ciclodextrinas. O recurso à utilização da via de administração bucal aliada à formação de complexos de inclusão com ciclodextrinas torna-se uma possível estratégia para melhorar a biodisponibilidade de fármacos caracterizados por uma extensa metabolização hepática e fraca solubilidade aquosa.

Avoiding the use of great quantities of polymers with highly adhesive properties that could cause lesions in the mucosa.

Another pharmaceutical form of administration in the buccal mucosa is the buccal “patches”. These systems consist in an impermeable layer which serves to support another layer that is designated as “reservoir”, which contains the drug and from which this same drug is controlled released. They must be laminated and possessed a bioadhesive surface which presents the function of adhesion to the buccal mucosa^[6].

Perioli and collaborators^[35] prepared “patches” containing ibuprofen destined to buccal mucosa application. For that reason, they developed “patches” using various polymer mixtures in order to obtain the best combination, polymer film former and mucoadhesive polymer. These authors confirmed that the biggest advantages to the utilization of bucoadhesive “patches” relatively to the usage of traditional systemic therapies was the possibility to use lower drug doses that were sufficient for the therapeutic effect desired and the direct localization in the place of action. They also verified that the buccal “patch” was sufficiently tolerant, comfortable and non-irritating.

The buccal films are the most recently developed and preferred pharmaceutical form of administration in the buccal mucosa when compared with bucoadhesive tablets, due to the fact that they offer higher flexibility and comfort. An ideal film should be elastic, flexible and smooth and yet be adequately strong so that it won't suffer ruptures provoked by the buccal movements. It should also present an adequate bioadhesive force and the intumescence degree should not be excessive in order to avoid discomfort^[6].

In conclusion, independently of the pharmaceutical form selected, it is important to emphasize that the buccal administration route constitutes an alternative to the oral route. The biggest disadvantage associated to the utilization of this administration route is due to the weak aqueous solubility of the majority of drugs. Such a problem can be solved by resorting to complexation with complexing agents, namely cyclodextrins. The use of buccal administration routes aided with the formation of inclusion complexes with cyclodextrins becomes a possible strategy for improving the bioavailability of drugs that are characterized as having an extensive hepatic first effect and a weak aqueous solubility.

Bibliografia / References

- [1] Squier, CA, Wertz, PW. Structure and Function of the Oral Mucosa and Implications for Drug Delivery. In: Rathbone MJ, editors. *Oral Mucosal Drug Delivery*, Marcel Dekker, New York 1996. p.27 - 49.
- [2] Loftsson, T. Cyclodextrin complexation. US Patent 5,472,954 1995.
- [3] Hoogstraate, J, Wertz, PW. Drug delivery via the buccal mucosa. *Pharm. Sci. & Tec. Today*, 1998; 309 - 16.
- [4] Veillard, M, Antony, F. IX. Buccal and Gastrointestinal Drug Delivery Systems. In: Robert Gurny and Hans E. Junginger, editors. *Bioadhesion-Possibilities and Future Trends*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1990. p.124 - 139.
- [5] Harris, D, Robinson, J. Drug Delivery via the Mucous Membranes of the Oral Cavity. *J. Pharm. Sci.* 1992; 81:1 - 10.
- [6] Salamat-Miller, N, Montakarn, C, Johnston, TP. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Adv. Drug. Deliv.* 2005; 57:1666 - 91.
- [7] Rathbone, MJ, Ponchel, G, Ghazali, FA. Systemic Oral Mucosal Drug Delivery Systems. In: Rathbone MJ editors. *Oral Mucosal Drug Delivery*, Marcel Dekker, New York 1996. p.241 - 284.
- [8] Senel, S, Hincal, AA. Drug permeation enhancement via buccal route: possibilities and limitations. *J. Cont. Rel.* 2001; 72:133 - 44.
- [9] Chattaraj, SC, Walker, RB. Penetration enhancer classification. In: Hsieh, DS editors. *Percutaneous Penetration Enhancement*, CRC Press, Boca Raton, FL, 1995. p.1 - 4.
- [10] Junginger, H, Verhoef, J. Macromolecules as safe penetration enhancers for hydrophilic drugs - a fiction? *Pharm. Sci. & Tech. Today*. 1998; 1:370 - 76.
- [11] Fernandes, CM, Veiga, FJB. As ciclodextrinas na tecnologia farmacêutica I. Produção, estrutura e propriedades. *Rev. Ciênc. Farm. São Paulo* 1999; 20:335 - 51.
- [12] Stella, VJ, Rajewski, RA. Cyclodextrins: Their Future in Drug Formulation and Delivery. *Pharm. Res.* 1997; 14:556 - 66.
- [13] Boulmedarat, L, Bochet, A, Lesieur, S, Fattal, E. Evaluation of buccal methyl- β -cyclodextrin toxicity on human oral epithelium cell culture model. *J. Pharm. Sci.* 2005; 94:1300 - 9.
- [14] Jain, AC, Aungst, BJ, Adeyeye, MC. Development and *in vivo* evaluation of buccal tablets prepared using Danazol-Sulfobutylether 7 β -Cyclodextrin (SBE 7) complexes. *J. Pharm. Sci.* 2002; 91:1659 - 68.
- [15] Jug, M, Becirevic-Lacan, M. Influence of hydroxypropyl- β -cyclodextrin complexation on piroxicam release from buccoadhesive tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2004; 21:251 - 60.
- [16] Mannila, J, Järvinen, T, Järvinen, K, Tarvainen, M, Jarho, P. Effects of RM- β -CD on sublingual bioavailability of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in rabbits. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2005; 26:71 - 7.
- [17] Rathbone, MJ, Drummond, BK, Tucker, IG. The oral cavity as a site for systemic drug delivery. *Adv. Drug. Deliv.* 1994; 13:1 - 22.
- [18] Chidambaram, N, Srivatsava, AK. Buccal Drug Delivery Systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1995; 21:1009 - 29.
- [19] İkinci, G, Capan, Y, Senel, S, Alaaddinoglu, E, Dalkara, T, Hincal, AA. In vitro/in vivo studies on a buccal bioadhesive tablet formulation of carbamazepine. *Pharmazie*. 2000; 55:762 - 65.
- [20] Ali, J, Khar, R, Ahuja, A, Kalra, R. Buccoadhesive erodible disk for treatment of oro-dental infections: design and characterisation. *Int. J. Pharm.* 2002; 238:93 - 103.
- [21] Giunchedi, P, Juliano, C, Gavini, E, Cossu, SM. Formulation and in vivo evaluation of chlorhexidine buccal tablets prepared using drug-loaded chitosan microspheres. *Eur. J. Pharm. Bio.* 2002; 53:233 - 39.
- [22] Singh, B, Ahuja, N. Development of controlled-release buccoadhesive hydrophilic matrices of diltiazem Hydrochloride: Optimization of bioadhesion, dissolution, and diffusion parameters. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2002; 28:431 - 42.
- [23] Tsutsumi, K, Obata, Y, Nagai, T, Loftsson, T, Takayam, K. Buccal absorption of ergotamine tartrate using the bioadhesive tablet system in guinea-pigs. *Int. J. Pharm.* 2002; 238:161 - 70.
- [24] Ceschel, GC, Maffei, P, Lombardi Biogia, S, Ronchi, C. Design and evaluation of buccal adhesive hydrocortisone acetate (HCA) tablets. *Drug Deliv.* 2001; 8:161 - 71.
- [25] Hosny, EA., Elkheshen, SA, Saleh, SI. Buccoadhesive tablets for insulin delivery: in-vitro and in-vivo studies. *Boll. Chim. Farm.* 2002; 141:210 - 17.
- [26] Kuipers, ME, Heegsma, J, Bakker, HI, Meijer, DKF, Swart, PJ, Frijlink, EW, Eissens, AC, Vries-Hospers, HG, Van den Berg, JJM. Design and fungicidal activity of mucoadhesive lactoferrin tablets for the treatment of oropharyngeal candidosis. *Drug Deliv.* 2002; 9:31 - 8.

- [27] Langoth, N, Kalbe, J, Bernkop-Schnürch, A. Development of buccal drug delivery systems based on a thiolated polymer. *Int. J. Pharm.* 2003; 252:141 - 8.
- [28] Perioli, L, Ambrogi, V, Rubini, D, Giovagnoli, S, Ricci, M, Blasi, P, Rossi, C. Novel mucoadhesive Buccal formulation containing metronidazole for the treatment of periodontal disease. *J. Cont. Rel.* 2004; 95:521 - 33.
- [29] Mohammed, HA, Khedr, H. Preparation and in vitro/in vivo evaluation of the buccal bioadhesive Properties of slow-release tablets containing miconazole nitrate. *Drug Deliv. Ind. Pharm.* 2003; 29:321 - 37.
- [30] Park, CR, Munday, DL. Development and evaluation of a biphasic buccal adhesive tablet for nicotine replacement therapy. *Int. J. Pharm.* 2002; 237:215 - 26.
- [31] Kinci, G, Senel, S, Wilson, CG, Sumnu, M. Development of a buccal bioadhesive nicotine tablet formulation for smoking cessation. *Int. J. Pharm.* 2004; 277:173 - 8.
- [32] Varshosaz, J, Dehghan, Z. Development and characterization of buccoadhesive nifedipine tablets. *Eur. J. Pharm. Bio.* 2002; 54:135 - 41.
- [33] Choi, HG, Jung, JH, Yong, CS, Rhee, CD, Lee, MK, Han, JH, Park, KM, Kim, C K. Formulation and in vivo evaluation of omeprazole buccal adhesive tablet. *J. Cont. Rel.* 2000; 68:405 - 12.
- [34] Akbari, J, Nokhodchi, A, Farid, D, Adrangui, M, Siashi-Shadbad, MR, Saeedi, M. Development and evaluation of buccoadhesive propanolol hydrochloride tablet formulations: effect of fillers. *IL Farmaco.* 2004; 59:155 - 61.
- [35] Perioli, L, Ambrogi, V, Angelici, F, Ricci, M, Giovagnoli, S, Capuccella, M, Rossi, C. Development of Mucoadhesive patches for buccal administration of ibuprofen. *J. Cont. Rel.* 2004; 99:73 - 82.