

**УДК 615.014.2**

**НАНОСИСТЕМЫ ДЛЯ БУККАЛЬНОЙ  
И СУБЛИНГВАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ**

© *М.И. Яхкинд, Пензенская государственная  
технологическая академия (г. Пенза, Россия)*

© *К.Р. Таранцева, Пензенская государственная  
технологическая академия (г. Пенза, Россия)*

**NANOSYSTEMS FOR BUCCAL AND SUBLINGUAL DRUG DELIVERY**

© *M.I. Yakhkind, Penza State Technological Academy (Penza, Russia)*

© *K.R. Tarantseva, Penza State Technological Academy (Penza, Russia)*

Настоящий обзор составлен по результатам поиска в научной литературе и патентах наносистем, предназначенных для буккальной и сублингвальной доставки лекарств. Такие наносистемы обнаружены для 8 лекарственных веществ для системного применения и 8 лекарственных веществ для местного действия. Произведен анализ этих наносистем по лекарственным веществам и носителям. Полученную информацию можно использовать при выборе носителей для наносистем для буккальной и сублингвальной доставки лекарств. Данный обзор входит в серию обзоров, посвященных наносистемам для различных способов неинвазивной доставки лекарств.

**Ключевые слова:** наносистемы, лекарства, носители, буккальная доставка, сублингвальная доставка.

This review is compiled on the results of search in the scientific literature and patents of nanosystems intended for buccal and sublingual drug delivery. These nanosystems were found for 8 pharmaceuticals for system use and 8 pharmaceuticals for local application. The analysis of these nanosystems was carried out for pharmaceuticals and carriers. The obtained information can be used when choosing carriers for nanosystems for buccal and sublingual drug delivery. This review is included in a series of the reviews devoted to nanosystems for various modes of noninvasive drug delivery.

**Key words:** nanosystems, drugs, carriers, buccal delivery, sublingual delivery.

**E-mail:** yah@mail333.com; krtar@bk.ru

Буккальное или сублингвальное введение лекарств (через мукозу полости рта) значительно уступает по частоте использования интраназальному введению, хотя различия между ними выглядят незначительными. Тем более оно уступает пероральному введению, которое, несомненно, является наиболее популярным способом неинвазивной доставки лекарств. Вероятно, это связано с тем, что при буккальном и сублингвальном введении препараты достаточно легко уходят со слюной в пищевод и далее в желудочно-кишечный тракт, и необходимо предпринимать соответствующие меры против этого, что создает определенные неудобства при использовании этого способа введения.

Соответственно, количество наносистем для буккальной или сублингвальной доставки лекарств существенно меньше, чем наносистем для интраназальной доставки и для целевой доставки лекарств из носа в мозг, которые были рассмотрены в двух первых обзорах наносистем для различных способов неинвазивной доставки лекарств, описанных в научной литературе и патентах. Видимо, поэтому нами не были обнаружены обзоры, в которых специально рассматривался бы этот способ доставки нанопрепаратов.

Все обнаруженные нами наносистемы для буккальной и сублингвальной доставки, хотя их и немного, рассмотрены отдельно в данном обзоре – для полноты охвата всех способов неинвазивной доставки лекарств.

### **Известные наносистемы для буккальной и сублингвальной доставки лекарств**

В таблице 1 приведены обнаруженные при поиске в научной литературе и патентах наносистемы, предназначенные для буккальной и сублингвальной доставки лекарств. В ней они расположены по лекарственным веществам и их группам.

Таблица 1 – Наносистемы для буккальной и сублингвальной доставки лекарств

Препарат	Фармакологическая группа / действие	Носитель	Ссылки	Примечания
1	2	3	4	5
<i>Белки и пептиды для системного применения</i>				
Инсулин	Гормон, противодиабетический	Липосомы нейтральные	[1-4]	Также в геле Буккальное применение, также пероральное
		Липосомы с деоксихолатом (деформированные)	[2]	Буккальное применение
		Липосомы пропилье нглюкозем	[5]	Буккальное применение
		Липосомы положительные со стеарилламинном	[6, 7]	Буккальное применение, также пероральное и интраназальное
		НЧ хитозана с привитой поли-γ-глутаминовой кислотой	[8]	Буккальное применение, также интраназальное
		НЧ блок-сополимера ПЭГ и ПМК	[9]	В хитозановых пленках Буккальное применение
Кальцитонин	Гормон, регулятор обмена кальция	НЧ хитозана с привитой поли-γ-глутаминовой кислотой	[8]	Буккальное применение, также интраназальное
DPDPE (D-Пеницилламин <sup>2</sup> -D-пеницилламин <sup>1</sup> -эпихефалин)	Опоядный пептид, модельное вещество, действующее на ЦНС	НЧ РАМАМ	[10]	Буккальное применение
<i>Полисахариды для системного применения</i>				
Декстран	Модельное гидрофильное макромолекулярное вещество	НЧ хитозана	[11]	Буккальное применение
<i>Низкомолекулярные вещества для системного применения</i>				
Флуоксетин	Антидепрессант	НЧ сополимера метилвинилового эфира и малеинового ангидрида	[12]	На дискетах из этилцеллюлозы Буккальное применение
Ацикловир	Противовирусный	Нанослошка ПВП с додецилсульфатом Na и сукралозой	[13]	Сублингвальное применение
Омепразол	Ингибитор протонного насоса, противоязвенный	Нанослошка ПВП с додецилсульфатом Na и маннитом	[14]	Сублингвальное применение
Мелатонин	Гормон (производное аминокислоты), снотворный	Масляная нанэмульсия МСТ	[15]	Сублингвальное применение

## НАНОСИСТЕМЫ ДЛЯ БУККАЛЬНОЙ...

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5
Куркумин	Антиоксидант и др.	НЧ поликапролактона, покрытые хитозаном	[16]	Буккальное применение
Сфинголин	Липопротектор	Липосомы нейтральные, положительные со стеариламинол, отрицательные с дицетилофосфатом, также с полисорбатом (гибридные)	[17, 18]	Буккальное применение
<i>Гели для местного действия</i>				
Супероксиддисмутаза	Фермент, антиоксидант	Липосомы отрицательные со стеариламинаматом	[19]	В мази Также в месте с каталазой Буккальное применение (около зубов)
Каталаза	Фермент, антиоксидант	Липосомы отрицательные со стеариламинаматом	[19]	В мази Также в месте с супероксиддисмутазой Буккальное применение (около зубов)
<i>Гели комбинированные вещества для местного действия</i>				
Ропивакаин	Местный анестетик	Липосомы нейтральные	[20, 21]	В геле Буккальное применение (около зубов)
Бензилникотинат	Сосудорасширяющий	Липосомы нейтральные	[22, 23]	В геле, мази Буккальное применение, также трансдермальное
Триамцинолон	СПВС	Липосомы нейтральные	[24-26]	Также в мази Буккальное применение
Нистатин	Противогрибковый антибиотик	Масляная нанозмульсия МСТ	[27]	Буккальное применение
Идарубидин	Противосопушечное	ТЛН воска, ПЭГ-стеарилового эфира и ПЭГ-голюферола	[28]	Буккальное применение
Ресвератрол	Противосопушечное и др.	Наногубки полиэтиленгликоля-полидодекстрина	[29]	Буккальное применение, также трансдермальное
<i>Красители (для изучения проникновения)</i>				
BODIPY FL C <sub>12</sub>	Флуоресцентный краситель	ТЛН воска и ПЭГ-стеарилового эфира	[28]	Буккальное применение
AS L	Вещество для ЭПР	Липосомы отрицательные со стеариламинаматом	[30]	В мази Буккальное применение

*Сокращения:* НЧ – наночастицы; ПЭГ – полиэтиленгликоль; ПМК – полимолочная кислота; ПАМАМ – полиамидамин-дендример; ПВП – поливинилпирролидон; МСТ – medium-chain triglycerides, триглицериды средней длины цепи; СПВС – стероидное противовоспалительное средство; ТЛН – твердые липидные наночастицы; ЭПР – электронный парамагнитный резонанс.

Кроме того, в работе [31] изучена токсичность различных незагруженных липосом с положительно и отрицательно заряженной поверхностью (за счет дополнительных веществ в липидной оболочке) и разного размера в отношении линии человеческих буккальных клеток, чтобы оценить их пригодность для буккального применения, и показано, что достаточно низкой токсичностью обладают липосомы с отрицательно заряженной поверхностью.

В работе [28] также изучено прохождение зерен полистирола размером 200 нм, покрытых биотином, через буккальную мукозу. Полистирол не разлагается в организме и поэтому его нельзя считать физиологически приемлемым носителем, но из него можно получать зерна определенного размера, которые удобны для таких исследований.

Также можно упомянуть работы [32, 33], в которых показано, что в результате адсорбции наночастиц полипропил- и полиэтилцианакрилата, не содержащих лекарств, резко снижается способность спор грибков *Candida albicans* к адгезии на поверхности буккальных эпителиальных клеток, что препятствует их заражению.

#### **Лекарственные вещества и их группы, для которых известны наносистемы для буккальной и сублингвальной доставки**

Согласно обнаруженной информации несколько работ посвящено наносистемам для буккальной доставки инсулина, которому уделяется наибольшее внимание, как и при интраназальной доставке. Также имеется наносистема для кальцитонина, других биологических макромолекул для системного применения нет, если не считать модельных веществ – опоидного пептида и декстрана. Кроме этого, имеется наносистема для двух ферментов-антиоксидантов, применяемых местно.

Для низкомолекулярных лекарственных веществ имеются наносистемы для 6 веществ для системного применения и 6 – для местного действия, которые принадлежат к различным фармакологическим группам и группам химических веществ. Отсюда, как и для интраназальной доставки, можно предположить, что вообще возможна разработка нанопрепаратов для буккальной и сублингвальной доставки самых разных лекарств, для которых возникает такая потребность.

#### **Носители, используемые в наносистемах для буккальной и сублингвальной доставки лекарств**

Из носителей для этих наносистем чаще других используются липосомы (искусственные везикулы, образованные одним или несколькими липидными бислоями с внутренним водным объемом), также используются и масляные наноэмульсии, которые относятся к жидким носителям природного происхождения. Из твердых носителей природного происхождения применяются наночастицы на основе хитозана и поперечно-сшитого циклодекстрина.

Из носителей на основе синтетических полимеров представлены наночастицы на основе блок-сополимера полиэтиленгликоля (ПЭГ) и полимолочной кислоты (ПМК), РАМАМ (полиамидоамин-дендример – макромолекула с симметричной древообразной с регулярными ветвлениями структурой), сополимера метилвинилового эфира и малеинового ангидрида, по-

ликапролактона, а также нановолокна на основе поливинилпирролидона (ПВП). Сюда также относятся твердые липидные наночастицы (ТЛН) на основе эфиров ПЭГ и воска.

Конечно, выбор носителей существенно меньше, чем для наносистем для интраназальной доставки, поскольку существенно меньше количество наносистем, тем не менее, можно сделать вывод о достаточном разнообразии носителей для их подбора для определенного лекарства в соответствии с его свойствами.

### Заключение

Количество наносистем для буккальной и сублингвальной доставки лекарств невелико – обнаружено, что подобные наносистемы предложены для 8 лекарственных веществ для системного применения и 8 лекарственных веществ для местного действия. Носители, используемые при этом, относятся к доступным или достаточно легко получаемым.

Полученную информацию можно использовать при выборе носителей для наносистем для буккальной и сублингвальной доставки определенных лекарств. Кроме того, при этом можно использовать информацию из обзора наносистем для интраназальной доставки, как наиболее близкого способа неинвазивной доставки, а также информацию об известных наносистемах для других способов неинвазивной доставки лекарств, для которых будут составлены обзоры.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Weingarten C., Moufti A., Desjeux J. F., Luong T. T., Durand G., Devissaguet J. P., Puisieux F. Oral ingestion of insulin liposomes: Effects of the administration route. // *Life Sci.* 1981. 28: 2747-2752.
2. Yang T.-Z., Wang X.-T., Yan X.-Y., Zhang Q. Phospholipid deformable vesicles for buccal delivery of insulin. // *Chem. Pharm. Bull.* 2002. 50: 749-753.
3. Огай М.А., Степанова Э.Ф. Разработка и технологические исследования лекарственного препарата инсулин в липосомальной форме // *Научн. вест. БелГУ.* – 2010. – № 10. – Вып. 10. – С. 79 – 84. – (Мед. Фарм.).
4. Огай М.А., Степанова Э.Ф., Жилиякова Е.Т. Разработка и исследование суббуккального липосомального геля с инсулином // *Научн. вест. БелГУ.* – 2010. – № 22. – Вып. 12/2. – С. 36 – 39. – (Мед. Фарм.).
5. Luo Y., Xu H., Huang K., Gao Z., Peng H., Sheng X. Study on a nanoparticle system for buccal delivery of insulin. // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2005: 4842-4845.
6. Petkowicz J., Byra A., Szumiio T. Hypoglycemic effect of liposome-entrapped insulin administered by various routes into normal rats. // *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 1989. 41: 299-304.
7. Petkowicz J., Byra A., Szumiio T. The hypoglycaemic response of diabetic rats to insulin-liposomes. // *Acta Physiol. Pol.* 1990. 41: 97-103.
8. Патент США 7871990, 2011. Nanoparticles for protein drug delivery.
9. Giovino C., Ayensu I., Tetteh J., Boateng J. S. Development and characterisation of chitosan films impregnated with insulin loaded PEG-b-PLA nanoparticles (NPs): A potential approach for buccal delivery of macromolecules. // *Int. J. Pharm.* 2012. 428: 143-151.

10. Yuan Q., Fu Y., Kao W. J., Janigro D., Yang H. *Transbuccal delivery of CNS therapeutic nanoparticles: synthesis, characterization, and in vitro permeation studies.* // *ACS Chem. Neurosci.* 2011. 2: 676-683.
11. Sandri G., Poggi P., Bonferoni M. C., Rossi S., Ferrari F., Caramella C. *Histological evaluation of buccal penetration enhancement properties of chitosan and trimethyl chitosan.* // *J. Pharm. Pharmacol.* 2006. 58: 1327-1336.
12. Sapre A. S., Parikh R. K. *Design of a buccal mucoadhesive, nanoparticles based delivery system of fluoxetine.* // *JPSBR.* 2012. 2: 148-161.
13. Yu D.-G., Zhu L.-M., Branford-White C. J., Yang J.-H., Wang X., Li Y., Qian W. *Solid dispersions in the form of electrospun core-sheath nanofibers.* // *Int. J. Nanomed.* 2011. 6: 3271-3280.
14. Yu D.-G., Gao L.-D., White K., Branford-White C., Lu W.-Y., Zhu L.-M. *Multicomponent amorphous nanofibers electrospun from hot aqueous solutions of a poorly soluble drug.* // *Pharm. Res.* 2010. 27: 2466-2477.
15. Fratter A., Semenzato A. *New association of surfactants for the production of food and cosmetic nanoemulsions: preliminary development and characterization.* // *Int. J. Cosmetic Sci.* 2011. 33: 443- 449.
16. Mazzarino L., Travelet C., Ortega-Murillo S., Otsuka I., Pignot-Paintrand I., Lemos-Senna E., Borsali R. *Elaboration of chitosan-coated nanoparticles loaded with curcumin for mucoadhesive applications.* // *J. Colloid Interface Sci.* 2012. 370: 58-66.
17. El-Samaligy M. S., Afifi N. N., Mahmoud E. A. *Increasing bioavailability of silymarin using a buccal liposomal delivery system: Preparation and experimental design investigation.* // *Int. J. Pharm.* 2006. 308: 140-148.
18. El-Samaligy M. S., Afifi N. N., Mahmoud E. A. *Evaluation of hybrid liposomes-encapsulated silymarin regarding physical stability and in vivo performance.* // *Int. J. Pharm.* 2006. 319: 121-129.
19. Petelin M., Pavlica Z., Иванџа Т., Љbentjurc M., Skaleriu U. *Local delivery of liposome-encapsulated superoxide dismutase and catalase suppress periodontal inflammation in beagles.* // *J. Clin. Periodontol.* 2000. 27: 918-925.
20. Franz-Montan M., Silva A. L. R., Cogo K., Bergamaschi C. C., Volpato M. C., Ranali J., de Paula E., Groppo F. C. *Liposome-encapsulated ropivacaine for topical anesthesia of human oral mucosa.* // *Anesth. Analg.* 2007. 104: 1528-1531.
21. Franz-Montan M., de Paula E., Groppo F. C., Silva A. L. R., Ranali J., Volpato M. C. *Liposome-encapsulated ropivacaine for intraoral topical anesthesia.* // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2010. 110: 800-804.
22. Љbentjurc M. *Blood flow enhancement in skin or oral mucosa after the topical application of liposome entrapped rubifacient as measured by EPR oximetry in vivo: the influence of size and liposome composition.* // *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2002. 7: 256-258.
23. Erjavec V., Pavlica Z., Sentjurc M., Petelin M. *In vivo study of liposomes as drug carriers to oral mucosa using EPR oximetry.* // *Int. J. Pharm.* 2006. 307: 1-8.
24. Harsanyi B. B., Hilchie J. C., Mezei M. *Liposomes as drug carriers for oral ulcers.* // *J. Dent. Res.* 1986. 65: 1133-1141.
25. Sveinsson S. J., Mezei M. *In vitro oral mucosal absorption of liposomal triamcinolone acetone.* // *Pharm. Res.* 1992. 9: 1359-1361.
26. Sveinsson S. J., Holbrook W. P. *Oral mucosal adhesive ointment containing liposomal corticosteroid.* // *Int. J. Pharm.* 1993. 95: 105-109.

27. Campos F. F., Calpena Campmany A. C., Delgado G. R., Serrano O. L., Naveros B. C. Development and characterization of a novel nystatin-loaded nanoemulsion for the buccal treatment of candidosis: Ultrastructural effects and release studies. // *J. Pharm. Sci.* 2012. In Press.
28. Holpuch A. S., Hummel G. J., Tong M., Seghi G. A., Pei P., Ma P., Mumper Russell J., Mallery S. R. Nanoparticles for local drug delivery to the oral mucosa: proof of principle studies. // *Pharm. Res.* 2010. 27: 1224-1236.
29. Ansari K. A., Vavia P. R., Trotta F., Cavalli R. Cyclodextrin-based nanosponges for delivery of resveratrol: in vitro characterisation, stability, cytotoxicity and permeation study. // *AAPS PharmSciTech.* 2011. 12: 279-286.
30. Petelin M., Ђentjurc M., Stoliu Z., Skaleriu U. EPR study of mucoadhesive ointments for delivery of liposomes into the oral mucosa. // *Int. J. Pharm.* 1998. 173: 193-202.
31. Smistad G., Jacobsen J., Sande S. A. Multivariate toxicity screening of liposomal formulations on a human buccal cell line. // *Int. J. Pharm.* 2007. 330: 14-22.
32. McCarron P. A., Donnelly R. F., Canning P. E., McGovern J. G., Jones D. S. Bioadhesive, non-drug-loaded nanoparticles as modulators of candidal adherence to buccal epithelial cells: a potentially novel prophylaxis for candidosis. // *Biomaterials.* 2004. 25: 2399-2407.
33. McCarron P. A., Donnelly R. F., Marouf W., Calvert D. E. Anti-adherent and antifungal activities of surfactant-coated poly(ethylcyanoacrylate) nanoparticles. // *Int. J. Pharm.* 2007. 340: 182-190.