



TIBBİ DENEYSEL UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
Medical Experimental Application and
Research Center

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ / ATATÜRK UNIVERSITY
LABORATUVAR HAYVANLARI BİLİMİ VE UYGULAMALARI DERGİSİ
JOURNAL OF LABORATORY ANIMAL SCIENCE AND PRACTICES

Dilaltından İlaçların Taşınması ve Laboratuvar Hayvanlarındaki Uygulamaları

Emrah ÖZAKAR^{1a}, Rukiye Sevinç ÖZAKAR^{1b}✉

1. Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye
ORCID: 0000-0002-7443-208X^{1a}, 0000-0002-2972-8084^{1b}

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
21.07.2021	19.08.2021	17.09.2021

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:
Özakar E, Özakar R.S: Dilaltından İlaçların Taşınması ve Laboratuvar Hayvanlarındaki Uygulamaları. Lab Hayv Bil & Uyg Derg, 1(1): 17-25, 2021.

Öz: Dilaltı yoldan sistemik ilaç taşınması, farmakolojik etkinin hemen başlamasını sağlama arzusundan doğmuştur. Disfaji (yutma güçlüğü), tüm yaş gruplarında oral katı dozaj formlarını yutmakta güçlük çeken hastaların ortak sorunudur. Özellikle yaşlılarda, çocuklarda, zihinsel engellilerde, mide bulantısı olan veya sıvı alımı/diyeti azaltılmış kişilerde yutma problemi vardır. İlacın dilaltı yoldan emilimi, oral yoldan 3 ila 10 kat daha fazladır. Dilaltı absorpsiyon çoğunlukla hızlıdır, fakat aynı zamanda süresi de kısadır. Karaciğerden ilk geçiş etkisi ve ayrıca gastrik bozulma da önlenir, böylece biyoyararlanım artar. Bu derlemenin amacı, dilaltı ilaç taşıma sistemlerinin ve bunlarla ilişkili ürünlerin geliştirilmesine rehberlik sağlamak için dilaltı uygulama bölgesinin fizyolojisini incelemek ve ilaçlar açısından değerlendirmek, literatürde yapılan hayvan modelli çalışmalar ile dilaltı uygulama yolunun önemini analiz etmektir.

Anahtar Kelimeler: Biyoyararlanım, dilaltı, disfaji, hayvan modeli, ilk geçiş etkisi.

Sublingual Drug Delivery and Applications in Laboratory Animals

Abstract: Systemic drug delivery via sublingual route arose from the desire to ensure the immediate onset of pharmacological action. Dysphagia (difficulty swallowing) is a common problem for patients of all age groups who have difficulty swallowing oral solid dosage forms. It is especially a problem in the elderly, children, mentally handicapped people, people with nausea or reduced fluid intake/diet. Sublingual absorption of the drug is 3 to 10 times greater than orally. Sublingual absorption is usually rapid, but also short in duration. The first-pass effect through the liver as well as gastric degradation is prevented, thus increasing the bioavailability. The aim of this review is to examine the physiology of the sublingual administration site and to evaluate it in terms of drugs, to provide guidance for the development of the sublingual drug delivery systems and their related products, and to analyze the importance of the sublingual administration route with animal model studies in the literature.

Keywords: Animal model, Bioavailability, dysphagia, first-pass effect, sublingual.

✉ Rukiye Sevinç ÖZAKAR

Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye
e-posta: rukiyeso@atauni.edu.tr

GİRİŞ

Oral mukozal yol

Oral yoldan ilaç taşınımı, hem katı hem de sıvı dozaj formları için ilaç uygulamasının en yaygın ve tercih edilen yoludur. Bununla birlikte katı dozaj formları, uygulama kolaylığı, doğru dozaj, kendi kendine ilaç alma, ağrıdan kaçınma ve en önemlisi hasta uyumu gibi nedenlerle popülerdir. Tabletler ve kapsüller ise bu yol ile kullanılan en popüler katı dozaj formlarıdır (Dey ve Maiti, 2010; Hua, 2020).

Oral mukoza, ilaçların hem lokal hem de sistemik dağıtımını için tercih edilen alternatif bir yol sunar. Aynı zamanda kolay ve ağrısızdır (Mohammadzadeh ve Javadzadeh, 2018). Bu uygulama yolu, zengin kan temini, hızlı etki başlangıcı, ilk geçiş metabolizmasından kaçınmanın yanı sıra gelişmiş biyoyararlanım ile sonuçlanan enzimatik bozunmadan dolayı oral, parenteral ve dermal gibi diğer taşınım yollarına göre hasta uyumu ve kendi kendine tedavi kolaylığı gibi pek çok avantaj sağlar (Verma ve ark., 2014). Formülasyonlardan salınan ilaç, pregastrik (ağız boşluğu, farinks ve özofagus) ve mide segmentleri yoluyla emilir (Pinto ve ark., 2020; Şenel ve Comoglu, 2018). İnsan ağız boşluğunun fizyolojik koşulları Tablo 1’de verilmiştir.

Oral mukozal ilaç taşınımı, oral yol ile ilaç taşınmasının dezavantajlarının üstesinden gelmek için son on yılda yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Oral mukozanın nispeten küçük yüzey alanı, kontrolsüz yutma ve tükürük akışı nedeniyle önemli ilaç kaybı bu yolun ana sınırlamalarıdır. İnsanlarda bukkal mukoza çok katmanlıdır, keratinize değildir ve bukkal epitel boyunca ilaç geçişinin hem transselüler hem de paraselüler yolları içerdiğine inanılmaktadır (Pinto ve ark., 2020). Mukozal ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesinde gösterilen muazzam çabalara

rağmen, sadece birkaç formülasyon piyasaya başarılı bir geçiş yapmıştır. Bu göreceli başarı eksikliğinin nedenlerinden biri, çok daha pahalı ve zaman alıcı klinik değerlendirmeyi gerçekleştirmeden önce bu tür ilaç taşıma sistemlerini in vitro ve in vivo değerlendirmek ve optimize etmek için standart metodoloji veya rehberliğin olmaması gösterilmektedir (Patel ve ark., 2012).

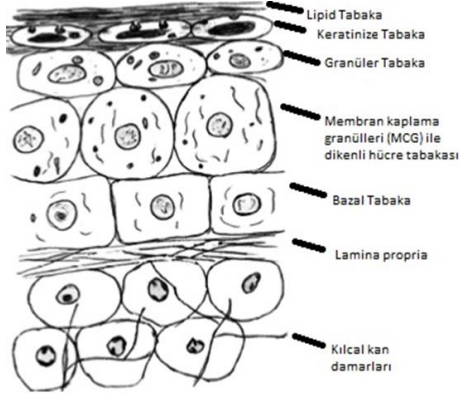
Table 1. Physiological conditions of the human oral cavity

Tablo 1. İnsan ağız boşluğunun fizyolojik koşulları

Parametreler	Değerler
Major bileşenler	Tükürük, Mukus
Tükürüğün pH’sı	5.5 - 7.0
Tükürük hacmi (sürekli kullanılabilir hacim)	696 ± 312 µl
Tükürüğün viskozitesi (mPa.s) (n=40)	1.09 ± 0.11
Tükürükteki protein (n=40) (mg/ml)	0.70 ± 0.30
Tükürükteki Amilaz (n=40) (IU/ml)	325 ± 199

Oral mukozal ilaç taşıma sistemi, bukkal ve dilaltı olarak alt bölümlere ayrılır; burada özellikle en hızlı etki başlangıcı için dilaltı yol ile ilaç uygulaması yaygındır. Bukkal mukoza, yanağın içini kapsar, lokal ve sistemik problemleri tedavi etmek için diş etleri ile yanak arasına yerleştirilirler (Bhati ve Nagrajan, 2012). Ağız boşluğunun en kalın mukozası, kalınlığı 500 ile 800 µm arasında olan bukkal mukozadır ve bunu 100-200 µm civarında kalınlığa sahip dilaltı, dişeti ve palatal mukoza takip eder (Hua, 2019; Sattar ve ark., 2014). Oral mukoza epitel, karbonhidrat ve proteinlerden oluşan, 40-50 hücreli bir tabakadır. Bu tabaka, %90-99 su, %1-5 suda çözünmeyen glikoprotein ve proteinler, enzimler, elektrolitler ve nükleik asitler gibi bileşenlerden oluşan mukus olarak bilinen jel benzeri sıvıyı az miktarda serbest bırakır

(Özakar ve Özakar, 2021). Oral mukozanın katmanları Şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1. Oral mukozanın katmanları (Bhati ve Nagrajan, 2012)

Figure 1. Layers of the oral mucosa (Bhati ve Nagrajan, 2012)

Sıçanlardan ve hamsterlerden elde edilen mukozaya, insan bukkal mukozasının keratinize olmayan doğasının aksine keratinize olmasına rağmen, çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır. Tavşan ağız mukozası kısmen keratinizedir ve bu nedenle bazı in vitro çalışmalarda da kullanılmıştır, ancak keratinize bölgelerin aksine bu doku alanının tanımlanması ve izolasyonu, mevcut uygun doku miktarını sınırlar ve güvenilmez olabilir. Bu nedenle, özellikle maymun, köpek ve domuz gibi diğer hayvan türlerinden elde edilen mukozal doku, in vitro ilaç geçirgenliği çalışmaları için yaygın olarak kullanılmıştır. Köpek ve maymunun oral mukozası keratinize olmamasına rağmen, bu hayvanlardaki mukozaya epiteli insanlara göre çok daha ince ve geçirgendir. Domuzların oral mukozal dokusu, insan dokusuna nispi benzerliği, etik hususlar ve doku alımıyla ilişkili düşük maliyeti nedeniyle hayvan çalışmalarında en sık kullanılan modellerden biridir (Patel ve ark., 2012).

Dilaltı yoldan sistemik ilaç taşınması, farmakolojik etkinin hemen başlamasını sağlama arzusundan doğmuştur. Disfaji (yutma güçlüğü), tüm yaş gruplarında oral katı dozaj formlarını yutmakta güçlük çeken hastaların ortak sorunudur (Madibone ve ark., 2018; Mayet-Cruz ve ark., 2021). Özellikle yaşlılarda, çocuklarda, zihinsel engellilerde, mide bulantısı olan veya sıvı alımı/diyeti azaltılmış kişilerde problemdir. İlacın dilaltı uygulanması, ilacın dilaltına

yerleştirilmesi anlamına gelir ve ilaç, dilin ventral yüzeyi ve ağız tabanı yoluyla dilaltı mukozadan hızla emilir ve sistemik dolaşıma geçer (Narang ve Sharma, 2011). İlacın oral mukozaya absorpsiyonunun ana mekanizması lipoidal membranlara pasif difüzyondur. İlacın dilaltı yoldan emilimi, oral yoldan 3 ila 10 kat daha fazladır ve sadece hipodermik enjeksiyondan yavaştır. Bu formülasyonlar için, küçük tükürük hacmi, ilacın ağız boşluğunda parçalanmasına neden olmak için genellikle yeterlidir (Patel ve ark., 2011).

Dilaltı absorpsiyon çoğunlukla hızlıdır, fakat aynı zamanda süresi kısadır. Örneğin nitrogliserin etkili bir antianjinal ilaçtır, ancak ağızdan alındığında büyük ölçüde metabolize edilir (>%90). Sublingual mukozadan hızla emilir ve 1-2 dakikada doruk plazma düzeyine ulaşır. Kısa biyolojik yarı ömrü nedeniyle (3-5 dakika) nitrogliserinin kan konsantrasyonu 10-15 dakika içinde hızla terapötik konsantrasyonun altına düşer (Narang ve Sharma, 2011). Geçirgenlik açısından ağız boşluğunun dilaltı alanı, bukkal (yanak) alanından daha geçirgendir ve bukkal alan da damak (ağzın çatısı) alanından daha geçirgendir. Geçirgenlikteki farklılıklar genellikle bu membranların nispi kalınlığına, kan akışına ve keratinizasyon derecesine bağlıdır. Çeşitli mukozal membranların geçirgenliklerindeki farklılıklara ek olarak ilaç taşınımı, verilecek ilacın fizikokimyasal özelliklerinden de etkilenir (Prajapati ve ark., 2012). Ayrıca dilaltı uygulama yolu, bileşiklerin kimyasal bozunması ile ilgili olarak mide ve bağırsak ortamlarının etkisinden kaynaklı metabolik stresi de atlatır. Bu, gelişmiş biyoyararlanım, daha az bireyler arası çeşitlilik ve daha gelişmiş güvenlik gibi klinik avantajlara imkan sunar. Sistemik etki için dilaltı yol, bukkal yola göre daha hızlı emilim sağlar. Özellikle ağız mukozasından uygulama, kimyasal olarak kararsız ve hassas maddeler için umut verici bir seçenek olarak görünmektedir (Brandl ve Bauer-Brandl, 2019).

Dilaltı formülasyonlar, su yardımı olmadan tükürükte hızla parçalanacak ve çözünecek şekilde tasarlanmalıdır. (Şenel ve Comoglu, 2018). Migrenden (hızlı etki başlangıcının önemli olduğu) akıl hastalığına (depresyon ve şizofreni gibi kronik

endikasyonların tedavisinde hasta uyumunun önemli olduğu kadar çok sayıda endikasyon için geliştirilmiştir ve geliştirilmeye devam edilmektedir. (Narang ve Sharma, 2011). Özellikle, giderek daha sık olarak kardiyovasküler ilaçlar, steroidler, barbitüratlar, bazı enzimler ile bazı vitamin ve mineraller günümüzde bu yolla verilmektedir (Yadav, 2015).

Dilaltı yolun, sistemik ve mukozal bölgelerde, yani akciğerler ve ürogenital sistemde hümorale ve hücresele tepkileri de etkili bir şekilde indüklediği gösterilmiştir. Özellikle dilaltı aşılama, alt ve üst solunum yollarındaki enfeksiyonlara karşı korumayı teşvik edebilir; ayrıca alerjenlere karşı toleransı artırabilir ve astım semptomlarını iyileştirebilir. Akciğerin immün yanıtının dilaltı immünoterapi ile modülasyonu, formülasyonların intranasal yolla doğrudan uygulanmasından daha güvenlidir çünkü potansiyel olarak zararlı moleküllerin doğrudan hava yollarına verilmesini gerektirmez (Muñoz-Wolf ve ark., 2014).

Permeabilite bariyerleri

Permeabilite (geçirgenlik) bariyeri, oral mukozadaki endojen ve eksojen moleküllerin korunmasından sorumludur. Oral mukozanın bariyer işlevi çoğunlukla submukoza ve yüzeyle epitel tabakalarının hücreler arası boşlukları tarafından sağlanır. Oral epitelin ana geçirgenlik bariyerini belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çıkan bulgulara dayanarak, epitelin en dıştaki dördüncü bölümünün, ilaçların ağız mukozasından, özellikle de membran kaplama granüllerinden (MCG) türetilen hücreler arası lipidlerin nüfuzu ile ilgili olanlarda ana geçirgenlik bariyeri olarak hareket ettiği sonucuna varmak mümkündür. MCG, keratinize ve keratinize olmayan epitelin ara hücre katmanlarında bulunur. Her iki epiteldeki lipid içeriği farklıdır. Keratinize olmayan epitelin hücreler arası boşlukları daha yüksek miktarda lipide, yani glikozilseramidlere ve kolesterol sülfatlara sahiptir. Keratinize olmayan epitel, keratinize epitel ile karşılaştırıldığında eksojen

bileşiklere daha yüksek bir geçirgenlik göstermektedir (Pinto ve ark., 2020).

Dilaltı absorpsiyon

Dilaltı, maddelerin sindirim kanalından ziyade dilin altındaki kan damarları yoluyla hızla emileceği bir yöntemi ifade eder. Çoğu dilaltı ilacın basit difüzyonla emildiğine dair önemli kanıtlar vardır ve dilaltı alanı ilaçları kolayca emer. Bununla birlikte, tüm ilaçlar geçirgen değildir ve oral mukoza için erişilebilir değildir. İyi bilinen ilaçlardan biri, kalbin semptomatik olarak hızlı rahatlaması için kullanılan güçlü bir koroner vazodilatör olan gliseril trinitrattır. Dilaltı olarak uygulandığında etkileyici bir şekilde faydalı bulunmuştur. Gliseril trinitrat dilaltında 1-2 dakika sonra farmakolojik olarak aktif hale gelir (Narang ve Sharma, 2011). Ağız boşluğunun dilaltı bölgesinden gelen venöz kan, ortak bir gövdeye bağlanır ve daha sonra iç juguler ven, subklavian ven ve brakiosefalik ven yoluyla oral uygulamadan farklı olarak doğrudan superior venakavaya akar. Bu da ilk geçiş etkisinin ortadan kalkıp hızlı bir etkiyle sonuçlanır (Mathur ve ark., 2019).

Dilaltı absorpsiyonun mekaniği

Oral mukozanın absorpsiyon potansiyeli, iyonizasyondan (pH), maddelerin moleküler ağırlığından, lipid çözünürlüğünden ve osmozdan etkilenir. Oral epitelium ve epidermisin hücreleri de endositoz yoluyla absorpsiyon yeteneğine sahiptir. Bu mekanizmanın tüm tabakalı epitel boyunca kullanılması olası değildir. Oral mukoza içinde sadece aktif taşıma süreçlerinin çalışması da olası değildir. Bununla birlikte, vazodilatasyonla tükürük bezlerinin uyarılmasının, dolaşım sistemine geçişi ve alımı kolaylaştırdığı bilinmektedir. Dilaltı mukoza dokusu tükürük bezleri ve tükürük kanallarından ağız tükürük salgılayan hücre lobüllerinden oluşur. Ağız tabanında yer alan parotis, submandibular ve

sublingual bu bezlerdendir. İlacın tadı ne kadar asidik olursa, tükürük çıkışının uyarılması da o kadar büyük olur (Labhade ve ark., 2019).

Dilaltı emilimini etkileyen faktörler

İlacın lipofilikliği: Bir ilacın dilaltı yoldan tamamen absorbe edilebilmesi için, ilacın pasif taşıma için gerekli olan gastrointestinal absorpsiyonu için gerekenden biraz daha yüksek lipid çözünürlüğüne sahip olması gerekir.

Tükürük salgısında çözünürlük: Yüksek lipid çözünürlüğüne ek olarak, ilaç sulu sıvılarda çözünür olmalıdır, yani emilim için ilacın bifazik çözünürlüğü gereklidir.

Tükürüğün pH'sı ve pKa'sı: Tükürüğün ortalama pH'ı 6,0 olduğundan, bu pH, birleşik kalan ilaçların emilimini kolaylaştırır. Ayrıca ilacın pKa'sı, bir asit için 2'den büyük ve bir baz için 10'dan küçükse, ilaçların oral mukoza yoluyla emilimi gerçekleşir.

Oral mukozaya bağlanma: Oral mukozaya bağlanan ilaçların sistemik dolaşıma geçmesi zayıftır.

Oral epitel kalınlığı: Dilaltı epitelinin kalınlığı ince olması ve ayrıca ilacın daha küçük hacimde tükürük içinde kalması nedeniyle ilaçların emilimi daha hızlıdır.

Partisyon (dağılım) katsayısı: Yağdan suya uygun dağılım katsayılarına sahip ilaçlar ağız mukozasından kolayca emilir. 40-2000'lik bir yağ-su dağılım katsayısı aralığı, ilaçların dilaltından emilmesi için optimal kabul edilir (Bhati ve Nagrajan, 2012; Kumar ve Chandra, 2019).

Dilaltı uygulamasının avantajları

- Oral yolla karşılaştırıldığında nispeten hızlı bir etki başlangıcı elde edilebilir ve tedavinin kesilmesi gerekiyorsa formülasyon çıkarılabilir.
- Karaciğerdeki ilk geçiş etkisi ortadan kalkmış olur ve ayrıca gastrointestinal sistemin pH ve sindirim enzimleri nedeniyle ilaç degradasyondan korunur.
- Enjeksiyonlarla ilişkili ağrının ortadan kaldırılması nedeniyle gelişmiş hasta uyumu; bilinçsiz veya yetersiz hastalarda ilaçların uygulanması;

enjeksiyonlara veya oral ilaçlara kıyasla uygulama kolaylığı sağlanır.

- Düşük doz, hepatik ilk geçiş metabolizmasından kaçınıldığı için yüksek etkinlik sağlar ve ayrıca yan etki riskini azaltır.

- Ağız boşluğunun geniş temas yüzeyi, hızlı ve kapsamlı ilaç emilimine katkıda bulunur.

- Etkideki hızlılık nedeniyle bu dilaltı dozaj formları acil durumlarda yaygın olarak kullanılabilir.

- Bölgenin yüksek vaskülarizasyonu nedeniyle hızlı emilim ve daha yüksek kan seviyeleri ve bu nedenle antianjinal ilaçların uygulanması için özellikle yararlıdır.

- Suya veya çiğnemeye gerek kalmadan ağız içinde hızlı çözünme veya parçalanma sağlama avantajı da sunarlar (Bhati ve Nagrajan, 2012; Narang ve Sharma, 2011).

Dilaltı uygulamasının dezavantajları

- İlaçların dilaltı uygulaması yeme, içme ve konuşmayı engellediğinden, bu yol genellikle uzun süreli uygulama için uygun değildir.

- Hasta iş birliği yapmadığında veya bilincini kaybettiğinde dilaltı ilaçlar kullanılamaz.

- Sigara, kan damarlarında vazokonstriksiyona neden olduğundan, dilaltı ilaç kullanırken hasta sigara içmemelidir. Bu, ilacın emilimini azaltacaktır (Bhati ve Nagrajan, 2012; Narang ve Sharma, 2011).

Dilaltı uygulamasına uygun ilaçlar ve dozaj şekilleri

Dozu daha çok 20 mg'ın altında olan ilaçlar dilaltı ilaç taşıma sistemine uygundur. Tam olarak absorpsiyonu gerçekleşen birçok vitamin ve mineralin alımı için gelişen bir yol olmuştur. Mide asidine ve karaciğer enzimlerine maruz kalmadan özellikle ülser, hiperaktif bağırsak, çölyak hastalığı, sindirimi bozuk olanlar, yaşlılar gibi mide-bağırsak sorunları olanlar için önemli bir kullanım alanı sergilemektedir. Bu yolla uygulanan ilaçların örnekleri arasında nitritler ve nitratlar gibi antianjinaller, nifedipin gibi antihipertansifler, morfin gibi analjezikler ve fenoterol gibi bronkodilatörler yer

alır. Östradiol gibi belirli steroidler ve oksitosin gibi peptitler de (örn. fentanil) kullanımı artmakta olan ilaç grupları arasında yer almaktadır (Pawar ve ark., 2018). Dilaltı dozaj şekilleri arasında en yaygın olarak çalışılan formülasyonlar ise şunlardır (Pawar ve ark., 2018):

- Dilaltı tabletler
- Dilaltı filmler (stripler)
- Dilaltı damlalar
- Dilaltı spreylere
- Pastiller
- Dilaltı efervesan tabletler.

Laboratuvar hayvanları ile yapılan dilaltı ilaç/aşı uygulamaları

Kısıtlı bir alanda ve kısa süreli bekletme (2-30 dk) uygulanarak dilaltından ilaçların absorpsiyonu ile ilgili verilerin alındığı çalışmalar literatürde çok sınırlıdır. Bununla birlikte günümüzde gelişen yaşam standartları ve hastalıkların tedavilerinde sürelerin kısalması, bilim insanlarını dilaltından ilaçların taşınmasını araştırmaya ve uygulamaya daha çok teşvik etmektedir. Aşağıda, literatürde şimdiye kadar çalışılmış in vivo hayvan çalışmalarından kronolojik olarak kısaca bahsedilecektir.

Yoo ve ark. (1999), sıçanlarda 50 mg/kg doz içeren klomipraminin biyoyararlanımı belirlemek için hem oral hem de dilaltı uygulaması yapmışlar ve dilaltı olarak verildiğinde, klomipramin çok iyi absorplandığını ve biyoyararlanımının oral uygulamaya göre %57.1 oranda daha fazla arttığını tespit etmişlerdir. Dilaltı yolun klomipramin için gelişmiş biyoyararlanım sağlayan alternatif bir uygulama yolu olabileceğini belirtmişlerdir (Yoo ve ark., 1999).

Dalı ve ark. (2006), propranolol, verapamil and kaptopril etkin maddeleri için tavşan modeli oluşturarak bu ilaçların farmakokinetik parametreleri ile insan modeli arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışmışlardır. Tavşanların dilaltı absorpsiyonunu insanlardaki ile karşılaştırırken, zayıf bazlar olan propranolol ve verapamil'in zayıf asit kaptoprilden daha iyi uyum gösterdiğini tespit etmişlerdir. Asidik ve bazik ilaçların ağız içi absorpsiyon fizibilitesinin

değerlendirilmesine ek olarak, tavşan modelinde formülasyon değişkenlerinin ve çeşitli dozaj formlarının etkisi de değerlendirilmiştir. Izofluran uygulanarak tedavi edilen hayvanlardaki propranololün farmakokinetik profili, bilinci açık tavşanlarda bulunan ile uyumlu bulunmuştur. Propranolol ve verapamil için dilaltı uygulama yolunun insan modeli ile uyum gösterdiği ve insanlardaki farmakokinetik parametreleri tanımlamada kullanılabileceği vurgulanmıştır (Dali ve ark., 2006).

Bayrak ve ark. (2011), migren tedavisinde etkinin hızlı başlaması ve biyoyararlanımın artırılması amacıyla zolmitriptan içeren dilaltı tablet formülasyonları geliştirmişlerdir. Sonucun geleneksel tabletlerden farkını görebilmek amacıyla dişi koyunlara bu dilaltı tabletleri uygulamışlar ve belirli zaman aralıklarında kan örnekleri alarak farmakokinetik çalışmaları gerçekleştirmişlerdir. Koyunlarda subkütan uygulanan formülasyona kıyasla dilaltından uygulanan formülasyonun iki katından daha hızlı olarak maksimum doruk konsantrasyona ulaştığı tespit edilmiştir (Bayrak ve ark., 2011). Bu, akut ya da kronik migren ataklarının tedavisinde hastalara daha yüksek bir yaşam standardı sağlaması açısından oldukça önemli bir çalışmadır.

Muñoz-Wolf ve ark. (2014), akut solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi için dilaltı immünoterapisinin faydalarını göstermek ve bu uygulama yolunun diğer uygulama yollarına, yani burun içine kıyasla avantajlarını sunmak için bir çalışma yapmışlardır. Bu amaçla, model immüno-uyarıcı olarak flagellin ile dilaltı immünoterapi kullanarak bir koruma modeli geliştirmişlerdir. Tek bir flagellin dozunun neden olduğu invazif pnömokok pnömonisine karşı %60 sağ kalmayı indüklediğini ve kontrol grubundaki tüm farelerin 5 gün içinde enfeksiyondan öldüğünü göstermişlerdir. Flagellin ile dilaltı uygulamadan sonra, hayvanların hava yollarına daha yüksek sayıda nötrofillerin toplandığını tespit etmişlerdir. Bu durum, bu hücrelerin dilaltı immünoterapi tarafından indüklenen koruma mekanizmasına dahil olabileceğini kanıtlamıştır.

Dilaltı immünoterapi kullanılarak elde edilen sonuçları açıklayan birkaç makale olmasına rağmen, dilaltı uygulama prosedürleri için ayrıntılı yöntemler henüz kullanıma sunulmamıştır. Ek olarak bu model, solunum yolunda sistemik ve lokal koruma sağlamayı amaçlayan dilaltı aşularının değerlendirilmesi için kullanılabilir (Muñoz-Wolf ve ark., 2014).

Sheu ve ark. (2016), sildenafil içeren bir dilaltı spreyi ve dilaltı tableti tasarlamış, tavşanlara dilaltı uygulaması yaparak geleneksel oral sildenafil içeren tabletlere kıyasla biyoyararlanım düzeylerini incelemişlerdir. Sildenafil dilaltı spreyi, geleneksel oral tablete kıyasla oldukça hızlı bir etki ve yüksek bir biyoyararlanım göstermiştir. Dilaltı tabletlerinin ise hızlı etki ve daha etkin bir biyoyararlanıma güvenli ve uygulanabilir bir şekilde ulaşılabileceğini tespit etmişlerdir. Dilaltı sistemlerin, erektil disfonksiyonun yönetimi için karaciğerdeki ilk geçiş metabolizmasını atlayarak hızlı bir başlangıç oluşturduğunu ve biyoyararlanımı artırdığını tespit etmiş ve istendiği durumlarda sildenafil dışındaki maddeler için de faydalı olabileceğini öne sürmüşlerdir (Sheu ve ark., 2016).

Sublingual alerjen immünoterapisi (AIT), hem yetişkinlerde hem de çocuklarda tip I solunum alerjileri için güvenli ve etkili bir tedavi olarak benimsenmiştir. Dilaltı AIT'ye artan ilginin ışığında, aday ürünleri test etmek için hayvan modellerine ihtiyaç vardır. Bu amaçla Thirion-Delalande ve ark. (2017), sekiz hayvan türünden (fareler, sıçanlar, hamsterler, kobaylar, tavşanlar, köpekler, mini domuzlar ve maymunlar dahil) elde edilen ağız dokuların (dil ventral yüzeyini, dilaltı ve yanağı kapsayan) histoloji ve immünohistoloji analizleri kullanılarak insan dokuları ile karşılaştırmalı kapsamlı bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Sonuç olarak, incelenen tüm türlerin dilaltı AIT'yi iyi tolere edebildiği, dilaltı uygulamayı takiben alerjen(ler)in alımını ve alerjik durumların hayvan türleri arasında oral dokularda bazı farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuşlardır. AIT çalışmaları için mini domuzların daha fazla insan modelini yansıttığı gözlemler ve veriler ile tespit edilmiştir (Thirion-Delalande ve ark., 2017).

Genedy ve ark. (2018), acil hipertansif durumlarda, özellikle de Preeklampsi'de, kan basıncının hızlı kontrolü için daha yüksek absorpsiyon oranı ile biyoyararlanım elde etmek ve kısa sürede etki başlangıcını yakalamak amacıyla hızla parçalanmış Hidralazine HCl içeren dilaltı tabletlerini tasarlamış ve tavşanlarda denemişlerdir. Elde ettikleri farmakokinetik çalışmalar sonucunda geleneksel tabletlere kıyasla 2 kat daha hızlı etki başlangıcı ve artırılmış bir biyoyararlanım elde etmişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak özellikle hamile kadınlarda hipertansif krizin hızlı kontrolünde parenteral uygulamaya alternatif olarak kullanıma uygunluğunu vurgulamışlardır (Genedy ve ark., 2018). Parenteral yolun hasta uyuncu açısından tercih edilmeyişi ve uygulama için bir sağlık kuruluşunda yapılması göz önüne alındığında, geliştirilen dilaltı tabletler ile dilaltı bölgesinden paranteral yol ile alınabilecek hızda etkinin alınabileceği gösterilmiştir.

Bae ve ark. (2018), liyofilizasyon tekniği kullanarak heptapeptid içeren ağızda dağılan bir tablet formülize etmişlerdir. Dilaltı olarak sıçanlara uygulanan tabletlerin çözünme ve parçalanma profilleri kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Bir tablet aracılığıyla heptapeptidin sıçan modelinde iyi bir etkinlik gösterdiğini belirtmişlerdir. İntravenöz yola kıyasla absorpsiyonun ve biyoyararlanımın düşük olmasına rağmen hızlı bir etki başlangıcı ile stabil ve etkili bir oral tedavi sunduğu gösterilmiştir. Heptapeptid gibi ağızda dağılan formülasyonlar, nörojenik mesane disfonksiyonundan mustarip hastalar için alternatif bir yol sağlayabilir. Hasta tarafından kendi kendine uygulanabildiklerinden, etkili bir şekilde mesane kasılmalarını indükleyebildiklerinden ve idrar yapmayı kolaylaştırabildiklerinden üriner kateter kullanımının yerini alabilir veya bunlara katkı sağlayabilirler (Bae ve ark., 2018).

Londhe ve ark. (2018), ilk geçiş metabolizmasını atlayarak biyoyararlanımını artırmak için iloperidonun hızlı çözünen dilaltı filmi formülize etmişlerdir. Elde ettikleri film formülasyonları görünüş, pH, gerilme mukavemeti, dağılma süresi, içerik tekdüzeliği, in vitro çözünme hızı ve permeabilite çalışmaları ile değerlendirilmiştir. İn

vivo olarak sıçanlarda iloperidon içeren klasik oral süspansiyon ile film formülasyonun kıyaslamışlar ve farmakokinetik sonuçlara bakıldığında filmin yaklaşık 13 kat daha fazla biyoyararlanım sergilediğini tespit etmişlerdir. Dilaltı uygulama yolunun hızlı etki ve artırılmış biyoyararlanım açısından şizofreni tedavisi için iyi bir alternatif olacağını öne sürmüşlerdir (Londhe ve Shirsat, 2018).

SONUÇ

Sonuç olarak, dilaltından ilaçların uygulanması hızlı bir etki başlangıcı ve biyoyararlanımın artırılmasında önemli bir uygulama yolu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sebeple bilim insanları tarafından çeşitli hayvan modelleri ile çeşitli hastalıklara karşı pek çok ilaç formülasyonu denenmiş ve denenmeye devam etmektedir. Bu laboratuvar hayvanı modelleri ile özellikle acil, suya erişilemeyen ve/veya disfajik durumlar için hastalara kendi kendine kullanım kolaylığı sunması, farmakolojik etki başlangıcı süresini kısaltarak yaşam standardını artırması, oral yol ile kullanımda karşılaşılabilecek bozunmaları önlemesi ve ilk geçiş etkisini ortadan kaldırması gibi pek çok ön bilgi elde edilmektedir. Dilaltı ilaç uygulama yolu ile verilen ilaçlar günümüzde pek çok hastalığın tedavisinde etkili bir biçimde kullanılmakla birlikte gelecekte de kullanımını artarak devam edecektir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Bae, J., Johnston, TA., Chaiittianan, R., Sutthanut, K., Jay, M., Marson, L., 2018. Characterization and in vivo efficacy of a heptapeptide ODT formulation for the treatment of neurogenic bladder dysfunction. *Int J Pharm*, 536(1), 397-404.
- Bayrak, Z., Tas, C., Tasdemir, U., Erol, H., Ozkan, C. K., Savaser, A., Ozkan, Y., 2011. Formulation of zolmitriptan sublingual tablets prepared by direct compression with different polymers: In vitro and in vivo evaluation. *Eur J Pharm Biopharm*, 78(3), 499-505.
- Bhati, R., Nagrajan, RK., 2012. A detailed review on oral mucosal drug delivery system. *Int J Pharm Sci Res*, 3(3), 659.
- Brandl, M., Bauer-Brandl, A., 2019. Oromucosal drug delivery: Trends in in-vitro biopharmaceutical assessment of new chemical entities and formulations. *Eur J Pharm Sci*, 128, 112-117.
- Dali, MM., Moench, PA., Mathias, NR., Stetsko, PI., Heran, CL., Smith, RL., 2006. A rabbit model for sublingual drug delivery: comparison with human pharmacokinetic studies of propranolol, verapamil and captopril. *J Pharm Sci*, 95(1), 37-44.
- Dey, P., Maiti, S., 2010. Orodispersible tablets: A new trend in drug delivery. *J Nat Sc Biol Med*, 1(1), 2.
- Genedy, S., Khames, A., Hussein, A., Sarhan, H., 2018. Hydralazine HCl rapidly disintegrating sublingual tablets: Simple dosage form of higher bioavailability and enhanced clinical efficacy for potential rapid control on hypertensive preeclampsia. *Drug Des Devel Ther*, 12, 3753.
- Hua, S., 2019. Advances in nanoparticulate drug delivery approaches for sublingual and buccal administration. *Front Pharmacol*, 10, 1328.
- Hua, S., 2020. Advances in oral drug delivery for regional targeting in the gastrointestinal tract-influence of physiological, pathophysiological and pharmaceutical factors. *Front Pharmacol*, 11, 1-22.
- Kumar, RS., Chandra, TS., 2019. Sublingual drug delivery systems-faster therapeutic action dosage forms. *J Drug Deliv Ther*, 9(4-A), 838-841.
- Labhade, S., Malode, C., Rawal, V., Rupvate, S., 2019. Review on sublingual drug delivery system. *J Drug Deliv Ther*, 9(3), 684-688.
- Londhe, V., Shirsat, R., 2018. Formulation and characterization of fast-dissolving sublingual film of iloperidone using Box-Behnken design for enhancement of oral bioavailability. *AAPS*

- PharmSciTech, 19(3), 1392-1400.
13. Madibone, MN., Gaikwad, SS., Nikam, VK., 2018. A review on sublingual route is the most promising choice in an emergency. *Appl Clin Res Clin Trials Regul Aff*, 5(3), 200-215.
 14. Mathur, P., Rana, A., Saroha, K., Mathur, K., 2019. Sublingual route: an approach to administered drugs in systemic circulation. *Int J Pharma Res Heal Sci*, 7, 2869-2873.
 15. Mayet-Cruz, L., Rodríguez, JM., Jung-Cook, H., 2021. Development of a dissolution test for melatonin sublingual tablets using a factorial experimental design. *Farmacia*, 69(1), 169-173.
 16. Mohammadzadeh, R., Javadzadeh, Y., 2018. An overview on oral drug delivery via nano-based formulations. *Pharm Biomed Res*, 4(1), 1-7.
 17. Muñoz-Wolf, N., Rial, A., Saavedra, JM., Chabalgoity, JA., 2014. Sublingual Immunotherapy as an alternative to induce protection against acute respiratory infections. *J Vis Exp*, 90, 1-11.
 18. Narang, N., Sharma, J., 2011. Sublingual mucosa as a route for systemic drug delivery. *Int J Pharm Pharm Sci*, 3(Suppl 2), 18-22.
 19. Sevinç-Özakar, R., Özakar, E., 2021. Current overview of oral thin films. *Turk J Pharm Sci*, 18(1), 111.
 20. Patel, P., Makwana, S., Jobanputra, U., Ravat, M., Ajmera, A., Patel, M., 2011. Sublingual route for the systemic delivery of Ondansetron. *Int J Drug Dev Res*, 3, 36-44.
 21. Patel, VF., Liu, F., Brown, MB., 2012. Modeling the oral cavity: in vitro and in vivo evaluations of buccal drug delivery systems. *J Control Release*, 161(3), 746-756.
 22. Pawar, PP., Ghorpade, HS., Kokane, BA., 2018. Sublingual route for systemic drug delivery. *J Drug Deliv Ther*, 8(6-s), 340-343.
 23. Pinto, S., Pintado, ME., Sarmiento, B., 2020. In vivo, ex vivo and in vitro assessment of buccal permeation of drugs from delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv*, 33-48.
 24. Prajapati, ST., Patel, PB., Patel, CN., 2012. Formulation and evaluation of sublingual tablets containing Sumatriptan succinate. *Int J Pharm Investig*, 2(3), 162.
 25. Sattar, M., Sayed, OM., Lane, ME., 2014. Oral transmucosal drug delivery—current status and future prospects. *Int J Pharm*, 471(1-2), 498-506.
 26. Sheu, MT., Hsieh, CM., Chen, RN., Chou, PY., Ho, HO., 2016. Rapid-onset sildenafil sublingual drug delivery systems: In vitro evaluation and in vivo pharmacokinetic studies in rabbits. *J Pharm Sci*, 105(9), 2774-2781.
 27. Şenel, S., Comoglu, T., 2018. Orally disintegrating tablets, fast-dissolving, buccal and sublingual formulations. *Pharm Dev Technol*, 23(5), 431-431,
 28. Thirion-Delalande, C., Gervais, F., Fisch, C., Cuiné, J., Baron-Bodo, V., Moingeon, P., Mascarell, L., 2017. Comparative analysis of the oral mucosae from rodents and non-rodents: Application to the nonclinical evaluation of sublingual immunotherapy products. *PLoS One*, 12(9), e0183398.
 29. Verma, H., Verma, S., Prasad, SB., Singh, H., 2014. Sublingual delivery of Frovatriptan: An indication of potential alternative route. *Int Sch Res Notices*, 2014, 1-9.
 30. Yadav, N., 2015. Design, development, and evaluation of terbutaline sulfate sublingual tablets. *Asian J Pharm*, 9(3), 162-170.
 31. Yoo, SD., Yoon, BM., Lee, HS., Lee, KC., 1999. Increased bioavailability of clomipramine after sublingual administration in rats. *J Pharm Sci*, 88(11), 1119-1121.