

ПРЕДИМСТВА НА ИНТРА-ОРАЛНИТЕ СПРЕЙ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ДЕФИЦИТ НА ВИТ.Б И НАДНОРМЕНО ТЕГЛО

Весела Енева¹, Ивет Колева²

¹Докторант, Медицински Университет- София, Факултет по обществено здраве,
Катедра

„Кинезитерапия, vesi.eneva@abv.bg

²Професор, Доктор на медицинските науки; Медицински Университет- София,
Факултет по обществено

здраве, Катедра „Кинезитерапия, yvette@cc.bas.bg

Резюме: Нарастващ проблем е неспособността на тялото да усвоява хранителните вещества от храната и от традиционните перорални добавки, дължащо се на влошеното функциониране на храносмилателната система на съвременния човек. Свързаната със затлъстяването недостатъчност на витамин D вероятно се дължи на намалената бионаличност на витамин D3 от хранителни източници /поради лоши хранителни навици/. В съвременността хиподинамията води до покачване на телесно тегло и забавя обмяната на веществата. Редица храносмилателни проблеми пречат на правилното и пълноценно усвояване на добавки. Такива са язва /Хеликобактер пилори/, гастрит, IBS, Болест на Крон, малабсорбция; дължащи се най- често на ендокринна дисфункция, затлъстяване, чернодробни заболявания, алкохолизъм, употреба на лекарства/ НСПВС, антибиотици, лаксативи, метформин и др./, целиакия, предхождаща бариатрична интервенция и др. Наблюдава се увеличен дефицит на ключови нутриенти вследствие драстични диети и заседнал начин на живот. Таблетките не могат да гарантират ефект, заради драстично нарастващата малабсорбция.

Целта на настоящата работа е библиографска справка върху ефективността на пероралните спрей форми в сравнение с традиционните таблетки и капсули.

Използвани са проучвания от Университетите в Кардиф и Шефилд. Интра-оралните форми се абсорбират по- бързо (букално или сублингвално директно в кръвния ток), не преминават през храносмилателната система, не влизат във взаимодействия с други лекарства или храни, приемат се лесно - без вода и без преглъщане. Интра-оралните спрей форми имат по-добра бионаличност, бързо настъпващо начално действие, не подлежат на обработка в гастро- интестиналния тракт. Тези форми са по-ефективна, бърза и удобна алтернатива на таблетки и капсули в живота на съвременния човек, в контекста на нарастващи нива на стрес и застаряващо население.

Ключови думи: интра-орална технология, витаминен дефицит, булачно усвояване, храносмилателни проблеми, затлъстяване

ADVANTAGES OF INTRA-ORAL SPRAY TECHNOLOGIES IN VITAMIN D DEFICIENCY AND OVERWEIGHT

Vesela Eneva¹, Iveta Koleva²

¹PhD student; Medical University of Sofia, Faculty of Public Health, Department of
Physiotherapy,

vesi.eneva@abv.bg

Summary: *An increasing problem is the body's inability to absorb nutrients from the food and from traditional oral supplements, due to the lack of digestive efficiency of the contemporaneous population. Obesity-related vitamin D deficiency is probably due to reduced bioavailability of vitamin D3 from food (poor eating habits). Consequences of hypokinesia of the modern citizen are weight gain and reduced velocity of metabolic reactions. Some digestive dysfunctions can discontinue the appropriate absorption of food supplements, e.g. ulcers (*Helicobacter pylori*), gastritis, IBS, Chron's disease, malabsorption; consequences of endocrine dysfunction, obesity, hepatic problems, alcoholism, drug abuse (NSAIDs, antibiotics, laxatives, metformin), celiakia, conditions after bariatric surgery and etc. We observe an increasing deficit of key nutrients, result of extreme diets and sedentary lifestyle. The efficacy of drugs is not guaranteed, due to dramatically increasing malabsorption.*

The aim of present work is to realize a systematic review on publications discussing the effectiveness of oral spray formulas compared to traditional tablets and capsules.

We used clinical researches, published by collectives of the Universities of Cardiff and of Sheffield. The absorption of intra-oral spray forms is rapid (per buccal membrane or sublingually they penetrate directly to the bloodstream), Intra-oral spray forms do not pass through the digestive system. No interactions with other drugs or food. They are easy to apply - without water and without swallowing. Intra-oral spray technology has optimum bioavailability, quick intake, bypassing the primary processing by the gastrointestinal tract. These forms are more effective, fast and convenient alternative of tablets and capsules in the life of the modern citizen, in the context of increasing stress and aging population.

Keywords: intra-oral spray technology, vitamin deficiency, buccal absorption, digestive problems, obesity

1. Въведение

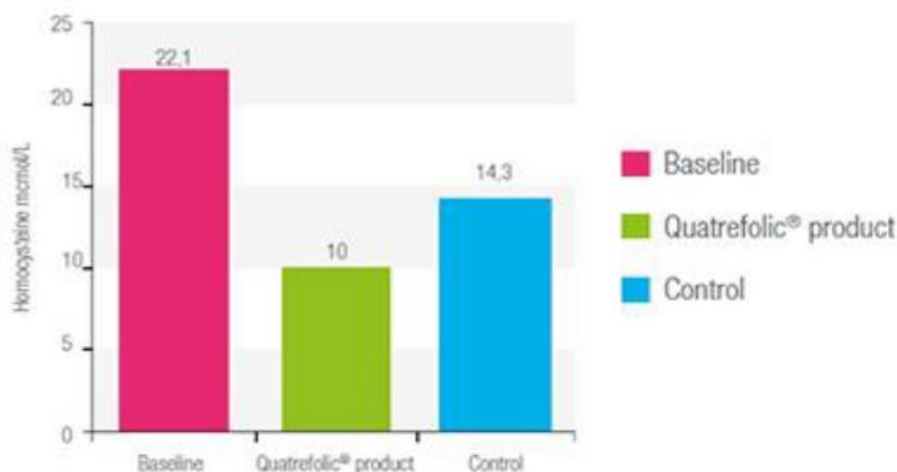
Нарастващ проблем на здравната превенция е неспособността на тялото да усвоява хранителните вещества от храната, вкл. и от традиционните перорални добавки, най-често поради влошено функциониране на храносмилателната система. Счита се, че свързаната със затлъстяването недостатъчност на витамин D вероятно се дължи на намалената бионаличност на витамин D3 от хранителни източници (поради лоши хранителни навици) [1].

Според табл.1 витамин B6 е несъвместим с витамин B12, но някои проучвания показват точно обратното. Едно от тях е проучването на Mazza и сътрудници, публикувано през 2016. Проучването изследва ефикасността на Quatrefolic (400^μg + vitamin B6 + vitamin B12) за понижаване на серумните нива на хомоцистеина спрямо конвенционална добавка с високо дозирана 5mg B9 при хипертоници с нисък сърдечносъдов риск (фиг.1), според което ефективността се повишава при наличие на витамините B12 и B6.

Таблица 1. Взаимодействие между витамините

■ - съвместими ■ - несъвместими ■ - неутрални

Означение	A	B1	B2	B3	B5	B6	B9	B12	C	D	E	K	Fe	Mg	Cu	Ca	P	Zn	Наименование
ВИТАМИНИ	A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Ретинол
	B1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Тиамин
	B2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Рибофлавин
	B3	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Ниацин
	B5	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Пантотенова к-на
	B6	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Пиридоксин
	B9	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Фолиева к-на
	B12	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Кобаламин
	C	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Аскорбинова к-на
	D	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Калциферол
	E	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Токоферол
	K	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Фитонадион
МИНЕРАЛИ	Fe	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Желязо
	Mg	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Магnezий
	Cu	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Мед
	Ca	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Калций
	P	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Фосфор
	Zn	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Цинк
Устойчив при нагряване	УМЕРЕНО	До 100°C	ДА	ДА	НЕ	УМЕРЕНО	ДА	НЕ	ДА	ДА	ДА	ДА							



Фиг.1 Quatrefolic is effective in lowering HCYS

Известно е, че хомоцистеинът е рисков фактор за сърдечно-съдовите и мозъчно-съдови заболявания. Счита се и за предиктор за рисковете от развитие на усложнения от метаболитния синдром (вкл. затлъстяване).

По принцип различните съединения се различават по своята ефективност.

- Различните форми на витамин **B12 са**: цианокобаламин (синтетична форма); метилкобаламин (биологично активна форма); аденозилкобаламин; хидроксикобаламин.

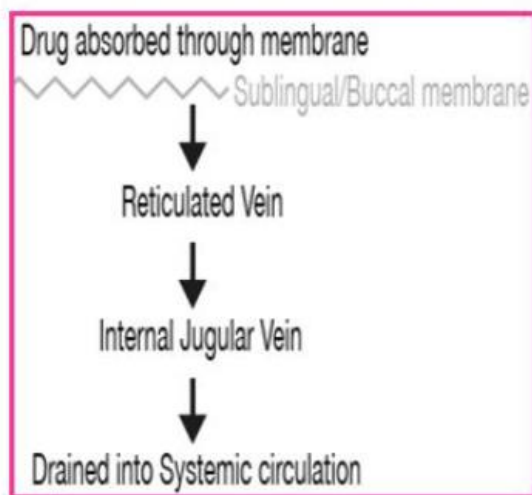
- Различните форми на **Магнезия са:** магнезиев оксид, карбонат, сулфат (ниска бионаличност и не се абсорбира добре); магнезиев хлорид, цитрат, глюконат (най- усвоимите и бионалични).
- Различните форми на **Вит. К:** К1, К2 -МХ 4 и МХ7 (Менахинон не е активна повече от 4ч. и затова не се използва); МК7-термонестабилна и неустойчива в комбинация с Са и Mg, К2 vital - запазва активността на МК7
- Различните форми на **Вит.С** - аскорбинова к-на или калциев аскорбат (по-нежен към стомаха).

В съвременността хиподинамията води до покачване на телесно тегло и забавяне на обмяната на веществата. Редица храносмилателни проблеми пречат на правилното и пълноценно усвояване на добавки. Такива са язва /Хеликобактер пилори/, гастрит, IBS, Болест на Крон, малабсорбция [2] , вследствие заболявания на ендокринната система /като затлъстяване/, на черния дроб, алкохолизъм, употреба на лекарства/ НСПВС, антибиотици, лаксативи, метформин и др./, целиакия, предхождаща бариатрична интервенция и др. Нараства дефицита на ключови нутриенти заради драстични диети и неприродосъобразен начин на живот. Таблетките не могат да гарантират успех поради нарастващата честотата на синдрома на малабсорбция, което налага суплементиране. Често срещан проблем във всички възрасти (в педиатрията, гериатрията и психиатрията) е и дисфагията , при която интра- оралното усвояване е алтернативен метод. Прилагането на медикаменти букално или сублингвално е и решение за пациенти ,които имат гадене или повръщане при приема на таблетки. Този начин на приложение избягва забавянето на усвояването на на приетото вещество , което често се наблюдава при перооралното приложение. Тези лесно достъпни зони не са зависими от фактори, които са свързани с цялата храносмилателна система. При някои продукти има добавен ментол, който освен свеж вкус ,подпомага и засилва проникването, успява да прикрие и миризмата на съответната формулировка (ако тя има такава). Има проучвания, които показват по- доброто усвояване на продукти с ментол в сравнение с такива без тази съставка.

При използването на таблетки активното вещество се метаболизира на определни места в тялото, което води на **намаляване на концентрацията** му до достигане на мястото на действие. С уникалната си среда устната кухина предлага потенциала си на място с добра абсорбция и силна васкуларизация и избягва ***First pass metabolism***, който редуцира концентрацията при пероралния прием на медикаментите.

Dr. Charles Heard от университета в Кардиф прави доста проучвания, които подкрепят ефикасността на интра оралните форми като по-добра алтернатива на таблетките. Абсорбцията в системното кръвообращение става през югуларната вена. (фиг.2)

Absorption pathway from membrane into the systemic circulation (Kurosaki,1998)



Фиг.2 Абсорбция на оралните форми

Дефицитът на вит. D3 (холекалциферол) е често срещан проблем в световен мащаб, при който се открива ниска серумна концентрация на 25-хидроксивитамин D. Превенцията на дефицита на вит[^] е един от приоритетите на Световната здравна организация. Известно е, че витамин D е мастноразтворим, така че ако пациентът страда от стомашно-чревни проблеми, които засягат способността да абсорбира мазнини, това също ще повлияе на усвояването на витамин D, повишавайки риска от развитие на дефицит. Все по-ограничената и преработена храна, съчетана със нарушаване на храносмилателната ефективност, води до лошо усвояване и дефицит. Ключът за доброто устояване на активните вещества е намиране на най-бързия и директен път към кръвообращението. Трябва да се обърне внимание на факта, че в една хранителна добавка е по-важно наличието на активното вещество, а не толкова количеството /милиграмите/, защото именно наличието на активно вещество гарантира ползите и ефекта от приема.

Признаци за недостиг на витамин D са: чупливи кости и зъби; чести настинки и влошен имунитет; умора, изтощение, напъняване; сезонни афективни разстройства (депресия, меланхолия); лошо настроение. Рисковите групи, които трябва да приемат целогодишно вит[^], включват: Бременни; лица на възраст над 60 години (особено жени по време и след менопауза); Деца под 5 год. Възраст; Хора с наднормено тегло и затлъстяване; Хора с по-тъмна пигментация на кожата (Тъмната пигментация на кожата също играе своята роля за въздействие върху производството на витамин D. Тези с по- тъмна кожа изискват по-продължително излагане на слънце, за да постигнат същите нива като тези с по-светла кожа). Препоръчва се дозирането на витамин D да се съобразява и с телесното тегло. Пациент с тегло 50 кг и друг със 100 кг се нуждаят от различно количество (UI). Високото тегло носи в себе си специфика и необходимост от по-висока доза.

Счита се, че **дозата** е персонализирана медицина. Тя трябва да бъде съобразена с телесното тегло, начина на живот, както и с всички други приемани лекарства и храни. Всички лаксативи и антиацидни продукти - чести „помощници" в ежедневието също са препятствие за усвояването на таблетката.

Защо има хиповитаминова в слънчеви страни? През летните месеци облачната покривка, замърсеността на въздуха може да блокира UVB- лъчите, а при слънчево време ние протектираме кожата, използвайки фотозащитните продукти. Но кремове със

слънцезащитен фактор над SPF 15 блокират необходимите UVB лъчи, предотвратявайки производството на витамин D. Затова не само рисковите групи, а и останалите трябва да приемат целогодишно. Разликата е в единиците, които се приемат - в профилактична или терапевтична доза.

Според д-р Korf: „Витамин D е от съществено значение за поддържане на костите, зъбите и мускулите здрави и е особено важен за развитието на децата. Трудно е хората да си набавят достатъчно витамин D чрез храната, а през зимата слънцето не е достатъчно силно, за да помогне на тялото да повиши нивата“. Витамин D подпомага усвояването на калция, но вит.К2 е този, който го насочва към костите, а не към кръвоносните съдове. За витамин К2 не се говори много, но той има ключова роля (the "Forgotten Vitamin"). Липсата на вит.К2 (особено при прием на високи дози вит[^]) увеличава риска от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) поради калциране на артериите. А именно ССЗ са основна причина за смъртност сред населението. При „съвременния“ начин на хранене витамин К2 много трудно може да бъде доставян чрез храната, защото почти на се консумират ферментирани храни (както е било преди). Факт, поради който преди ССЗ не са били толкова често срещани. Вит.Д3 и К2 имат синергична роля.

2. Цел

Целта на настоящата публикация е библиографско проучване на ефективността на пероралните спрей форми в сравнение с традиционните таблетки и капсули.

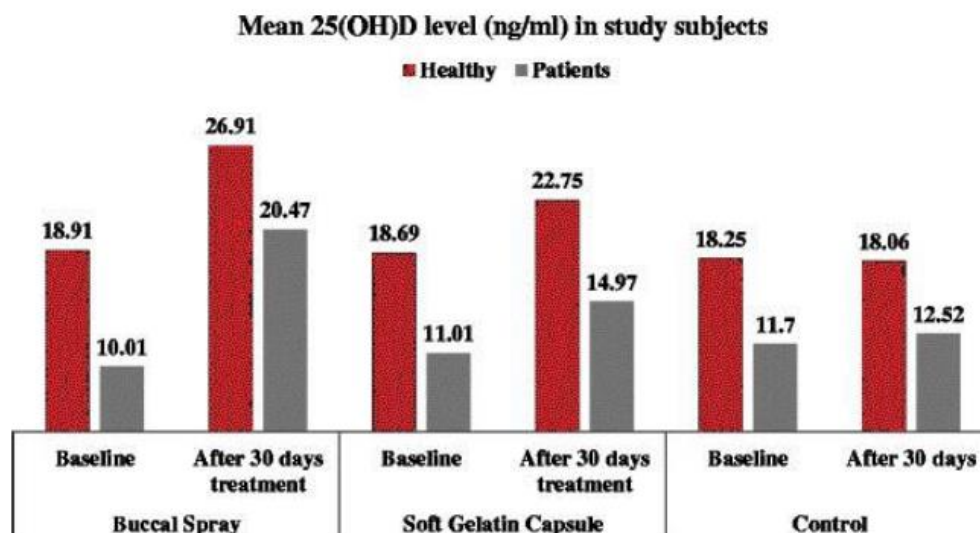
3. Материали

Използвани са проучвания от Университетите в Кардиф и Шефилд.

Изследвания от Университета в Шефилд установяват, че приемът на вит[^] чрез орален спрей е също толкова ефективно като приема на таблетки.

Доктор Claire Williams, изследовател и нутриционист, представя през 2018 година клинично изпитване на Европейската конференция по хранене в Дъблин, като прави заключението, че интраоралните спрейове са ефективни и дават на пациента чудесна алтернатива на таблетките.

Друго проучване на *Satia* и сътрудници, публикувано в *Nutritional Journal* през 2015 година, сравнява абсорбцията на вит[^]3 при букално приложение с традиционни перорални капсули при здрави пациенти с малабсорция. Резултатите показват, че пациентите покачват по-бързо нивата от приложението на оралния спрей от 18.91 nmol/L на 26,91 nmol/L, в сравнение с пероралните капсули (от 18.69 nmol/L на 22,75 nmol/L). (Фиг.3)



Фиг. 3 Проучване, сравняващо абсорбцията на eum.D3 при букално приложение с традиционни капсули при здрави пациенти с малабсорция

Университетът Кардиф предлага цял набор от проучвания, доказващи ефективността на спрей формите. Изследователите Hassanali, Houston, Heard през 2021 публикуват проучване по темата орално приложение на витамин **D3** чрез спрей [5].

Разработена е и иновативна система за доставка на конвенционалните молекули и подобряване на ефективността им и безопасността при прием [3] - чрез сублингвален, букален и трансдермален метод.

Изследвания от Университета в Шефилд установяват, че приемът на вит[^] чрез орален спрей е също толкова ефективен като приема на таблетки.

Според Справочника за лекарства без рецепта и хранителни добавки (Prestigious Physicians' Desk Reference for Nonprescription Drugs and Dietary Supplements™), трансбукалното усвояване е много по-ефективно от другите форми на доставка, като хранителните вещества се абсорбират по- бързо.

Докато традиционните добавки изискват достатъчно количество ензими в стомаха за разграждане на формулировката за храносмилане, оралните спрейове доставят състава директно в кръвния поток през букалната мукоза или при сублингвално приложение. Според Dr Charles сублингвалното усвояване се е доказало като изключително ефективен и ефикасен метод за усвояване, тъй като разчита на богатата съдова система в устната кухина за транспортиране на витамина директно в кръвния поток.

Д-р Heard, който ръководи клиничното изпитване за абсорбцията на витамините от университета в Кардиф, обяснява, че свръхбързото усвояване се дължи на наличната абсорбираща тъкан в устната кухина и непосредствената близост на богатата венозна мрежа. В някои случаи тя е близка до тази при интрамускулни инжекции.

Проучване на швейцарски изследователи от Pharmabase показва, че усвояването на вит. D интраорално е по-бързо, отколкото това на традиционните таблетки.

Националният Университет в Атина също прави сравнителен анализ, доказващ по-добра абсорбция от интраоралните формули, в сравнение с таблетките.

4. Резултати и обсъждане

Интра-оралните форми се абсорбират по- бързо (те преминават букално или сублингвално директно в кръвния ток) [4], не преминават през храносмилателната система, не влизат във взаимодействия с други лекарства или храни, приемат се лесно - без вода и без преглъщане.

Докато традиционните добавки изискват достатъчно количество ензими в стомаха за разграждане при храносмилане, оралните спрейове доставят съставките си директно в кръвния ток през букалната мембрана или сублингвално.

Често пациентите забравят или не искат да приемат дневна добавка, особено такива, които приемат много лекарства. Малките деца и хората с проблеми при преглъщането, както и при някои заболявания, също могат да имат затруднения с приема на таблетки, така че за тях интраоралното приложение е реална алтернатива за също толкова ефективно повишаване ниските нива на витамин D (дори по-добро и по-бързо).

Тези форми могат да се приемат продължително време. Докато с всяка приета таблетка пациентът освен активните съставки приема и помощни вещества (ефектът от които се кумулира при продължителен прием); този факт е особено значим при пациенти приемащи множество медикаменти. Болните често приемат несъвместими лекарства, или такива, изискващи определена диета, времево отстояние едни от други. Продължителният прием на някои медикаменти пречи на усвояването на други или намалява нивата им (напр. метформин и витамин B12 - серумните нива на витамина са обратно свързани с продължителният прием на метформин). Отчитайки добрите резултати от усвояването на трансбукалните форми, фармацевтиката насочва усилия към разработването на продукти под формата на интра-орален спрей (като желязо, витамин B комплекс, вит.С, продукти за бременни и др.).

Невъзможността на червата да осъществяват пълноценно функцията си има тенденция да намалява естествено с напредването на възрастта, така че по-зрелите индивиди също не могат да абсорбират толкова ефективно, колкото по-младите.

При пероралното преминаване е възможно до голяма степен да бъде намалена и дори загубена активността на продукта. Поради тази причина е трудно разработването на инсулин на таблетки., тъй като стомашните киселини разграждат съединението.

Понякога черният дроб метаболизира много лекарства до такава степен, че в края на краищата остава много малко количество от активното вещество. Още първото преминаване на веществото през черния дроб може значително да намали бионаличността на лекарственото вещество. Алтернативни начини за перорално приложение са супозитории, интравенозни, интрамускулни, инхалационни аерозоли, трансдермални, сублингвални или букални. Всички те избягват ефекта от първичното преминаване, тъй като позволяват активното вещество да се абсорбира директно в кръвната циркулация. Науката търси не само високоефективни, но и стабилни съединения (неразпадащи се молекули), способни да запазят качествата си повече от 2 години (в рамките на срока на годност на продукта). Активното вещество пряко зависи от вида на съединението, не само като активност, но и като устойчивост на молекулата.

Винаги трябва да се отчита и ефективността на усвояването, липсата на взаимодействие с други вещества и храни; както и фактора дискомфорт, който може да доведе до прекъсване на приема.

5. Заключение

Интра-оралните спрей форми имат по-добра бионаличност, бързо настъпващо начално действие, не подлежат на обработка в гастро-интестиналния тракт [5]. Тези форми са по-ефективна, бърза и удобна алтернатива на таблетки и капсули в живота на съвременния човек, в контекста на нарастващи нива на стрес и застаряващо население.

Дефицитът на витамин D е свързан с патофизиологията на стомашно-чревните заболявания, възпаленията на червата, затлъстяването и депресията. Към момента вече има солидни научни доказателства, че приложението на вит. D под формата на интраорален спрей е по-бързо и доста по-ефективно.

Библиография

1. Williams, C ,E , Williams, E , A. Efficacy and comparative uptake rates of sublingual and capsular vitamin D preparations. *European Journal of Clinical Nutrition*, 73, 16301635, 2019
2. Satia MC, Mukim AG, Tibrewala KD, Bhavsar MS. A randomized two way cross over study for comparison of absorption of vitamin D3 buccal spray and soft gelatin capsule formulation in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption, *The Nutritinal Journal*, 2015; 14, 114.
3. Parmar , К ,Patel, M. B., A review on sublingual spray: Novel Drug Devilyery System. *Internation Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2017, Vol 8 (11): 45334539
4. Pawar , P.P , ,Ghorpade ,H.S., Kokane , B.A. Sublingual route for systemic drug delivery. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 2018; 8(6-s):340-343
5. Hassanali, Z, Houston ,D.M., Heard, C.M. Analysis of the oral delivery of vitamin D3 from spray formulations. *Cardiff School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Cardiff University, King Edward VII Avenue, Cardiff CF10 3NB, Wales, UK, 2012