

Lipozomların Oral Ülserlerde Lokal İlaç Taşıyıcı Sistem Olarak Kullanılışı

Farhad Seyyed FARSHI*, A. Yekta ÖZER**, A. Atilla HINCAL*

Özet: Oral mukozanın ülseratif enflamasyonlu hastalıklarının tedavisinde spesifik ilacın topik olarak uygulanışı, pek çok diş hekimi ve doktorun izlediği bir yaklaşımdır. Son on yıl içinde oral mukozaya ilaç taşınması açısından uygun ilacın lipozom içinde hapsedilerek epitelde lokalize etme olasılığı üzerinde durulmuştur. Bu makalede daha önce yayımlanmış olan çalışmalar ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler : Lipozom, Oral ülser, Mukoza, Enflamasyon

Geliş tarihi : 8.7.1994

Kabul tarihi : 1.3.1995

The Use of Liposomes in Oral Ulcers as a Local Drug Delivery System

Summary: The treatment of ulcerative and inflammatory mucosal diseases by topical application of appropriate medication represents the most feasible and common option chosen by most dentists and physicians. In order to localize the drugs within the epithelium, the use of liposomal encapsulation has been investigated as a possible option for oral mucosa drug delivery, during the last decade. In this paper research articles related to the subject are reviewed.

Keywords : Liposome, Oral ulcer, Mucosa, Inflammation

Giriş

Lipozomlar, sulu kompartmanı içeren biomoleküler lipid tabakalarından oluşmuş suni organellerdir^{1,2}. Orijinal olarak ilk defa biyolojik canlı membranlara model oluşturmak amacıyla kullanılmalarından bu yana, biyoloji, tıp ve ilaç tedavisi gibi pek çok sahada kendisine uygulama alanı bulmuştur^{3,4,5}. Lipozomların mikroskopik boyutta olması, hidrofilik ve hidrofobik özellikte olan maddeleri taşıyabilmesi, yüzey özelliğinin modifiye edilebilmesi, hapsedme veya bağlanma özelliğine sahip olması, değişik makromolekülleri taşıyabilme ve koruma yeteneğinde olması ve taşıdığı etken maddeyi yaşayan hücrelere aktarabilmesi, ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılmasına yol açmıştır.

İlk kuşak lipozomlar, temel olarak suda çözünmeyen ilaçların çözünürleştirilmesi ve sistemik ve lokalize sürekli salım sağlayan sistemler olarak kullanılmıştır. Bu lipozomlar bazı tedavi şekillerinde bariz olarak ilerleme sağlamasına rağmen, uygulama-

maların büyük bir kısmı lipozomların hızlı klerensinden dolayı kısıtlanmıştır⁶.

Lipozomların ikinci jenerasyonu, stabil lipozomlar olup, retiküloendotelial sistemle (RES) tutulmaları engellenmiştir (Stealth[®] Liposome)⁷. Stealth lipozom terimi, bir askeri terim olup, radara yakalanmayan Amerikan F-117 tipi uçaklarından alınmıştır. Burada RES organlarındaki mononükleer fagositik sistem hücrelerini radara benzetirsek, stealth lipozomlar bunlara yakalanmadan görevlerini başarı ile yerine getiren uçak filosu gibi düşünülebilir. Bir başka deyişle, lipozomlar sirkülasyonda daha fazla kalmak suretiyle çeşitli dokulara daha etkin bir şekilde yönlendirilebilirler.

Son yıllarda lipozomların ilaç taşıyıcı sistem olarak etki yerine hedeflendirilmesinin gündeme gelmesiyle birlikte, bazı ilaçların spesifikite ve toksisitesi değiştirilmiştir.

Bu dozaj şeklinin topik uygulanması ise ilk defa 1980 yılında Mezei ve grubu tarafından öne sürülmüştür. Bu tarz uygulamadaki en büyük amaç, sistemik etki-den ziyade lokal etki oluşturmak ve böylece daha az etken madde kullanılmasıyla toksisiteyi minimuma indirmektir^{8,9}.

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji A.B.D. 06100 Sıhhiye-ANKARA

** Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi A.B.D. 06100 Sıhhiye-ANKARA

Stomatitler ve İlgili Hastalıklar

Ağız ve civarında görülen ülserler çok çeşitli sebeplerle ortaya çıkarlar. Ağız ülserasyonu primer olarak dişetini etkileyebilir (akut ülseratif gingivit) veya oral mukozayı etkileyen genel bir hastalık şeklinde (stomatit) ortaya çıkar. Buna ilave olarak sağlıklı mukozada tek başına görülen lezyonlar lokal bir travma sonucu oluşabilir¹⁰.

Tekrarlanan aftlar (aftöz stomatit): oral mukoza hastalıklarının büyük bir kısmını aftlar oluşturur. Bu rahatsızlık normal popülasyonun % 10'unda görülebilir, ancak pek çok vakada ılımlı seyrediş hasta tarafından şikayetsiz biçimde geçmesine sebep olur.

Etyoloji

Geçen yarım asır boyunca tekrarlanan aftöz hastalıkların sebebini açıklamaya çalışan pek çok teori ortaya atılmıştır, ancak ortaya atılan belli başlı teoriler bu bölümde verilmiştir.

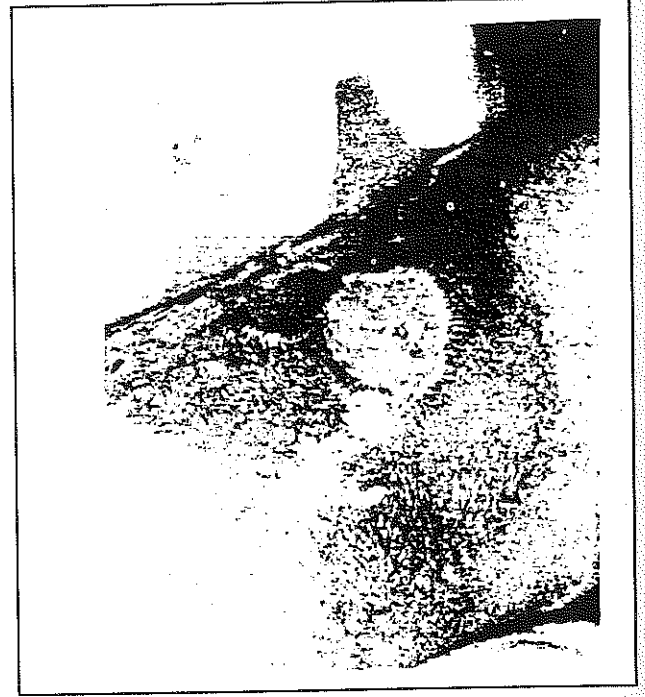
1. Genetik yatkınlık (predispozisyon)
2. Travma
3. Enfeksiyonlar
4. İmmünolojik anormallikler
5. Gastrointestinal hastalıklar
6. Hematolojik eksiklikler
7. Hormonal faktörler
8. Stres

Oral aftöz stomatitlerin tedavisinde pek çok değişik tedavi şekilleri önerilmesine rağmen, önerilen bu tedavilerin ampirik ve palyatif olduğunu unutmamak gerekir. Semptomların giderilmesinde en fazla kullanılan ilaç grubu ise kortikosterooidlerdir.

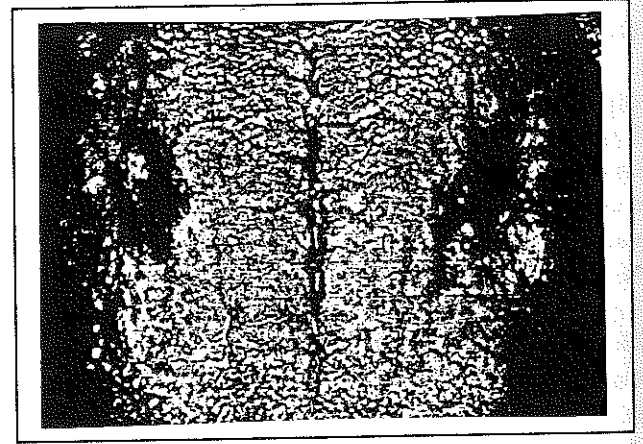
Liken Planus

Liken Planus, deri ve müköz membranın kronik enflamatuvar bir hastalıdır. Orta yaşlı veya daha büyük olan hastaları etkileyen hastalık özellikle kadınlarda daha fazla görülmektedir.

Geçmişte tedavi edilemeyen bu hastalık, bugün topik uygulanan kortikosteroidler ile kontrol altına alınmaya çalışılmaktadır. Buna ek olarak ağır durumlarda bu ilaçlar sistemik olarak ta verilmektedir.



Şekil 1. Aftöz Stomatit¹⁰.



Şekil 2. Tipik bilateral dağılımla gözlenen Lichen Planus¹⁰.

Oral Mukozanın Ülseratif Enflamasyonlu Hastalıklarının Tedavisinde İzlenen Stratejiler

Oral mukozanın ülseratif enflamasyonlu hastalıklarının tedavisinde spesifik ilacın topik olarak uygulanışı, pek çok diş hekimi ve doktorun izlediği bir yaklaşımdır. Topik oral uygulama için en fazla kullanılan dozaj şekilleri ağız gargaraları, oral süspansiyonlar ve çiğneme tabletleridir. Bu dozaj şekillerinin uygulanması sonucunda etken madde-

nin etki yerindeki konsantrasyonu artar, ancak konsantrasyonda gözlenen bu artış geçici olup, sadece kısa bir zaman aralığını kapsar. Adhesif özelliğe sahip pomat ve kremlerin uygulanması sonucu formulasyonun etki yerindeki kalış süresinin arttığı gözlenmiştir^{11,12}.

Ülseratif olan enflamasyonlu hastalıkların topikal tedavisinin bazı dezavantajları'da mevcuttur. Bu tedavi şeklinde karşılaşılan en büyük problem ise oral mukozanın yüksek orandaki geçirgenliğidir¹³. Son on yıl içinde epitelde ilacı lokalize etmek amacıyla lipozom içinde hapsedilen etken maddenin oral mukozaya taşıma sistemi olarak kullanılabilirliği olasılığı üzerinde durulmuştur. Bu konuyla ilgili yapılan in vivo çalışmalara göre, ilacı içinde hapseden lipozomun etken maddeyi oral mukozada lokalize etme kabiliyeti ortaya çıkmış olup¹⁴, ayrıca oral mukozayla uyumlu olduğu¹⁵ gösterilmiştir. Elde edilen bu bulgular, in vitro deneylerle de desteklenmiştir^{16,17}.

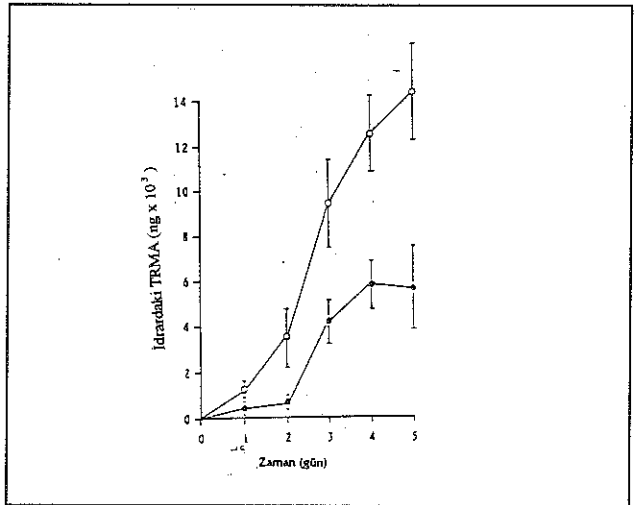
Lipozomların Topikal Uygulanması

Modern ilaç sanayinin gelişmesiyle birlikte, etken maddeyi uygun şekilde salan taşıyıcıların geliştirilmesi sonucu topikal amaçlar için kullanılan çok gelişmiş taşıyıcı sistemler ortaya çıkmıştır. Ancak bütün bu ilerlemelere rağmen, perkütan absorpsiyonun önlenmesi her zaman için mümkün olamamıştır. Deri hastalıklarında kullanılan topikal preparatlarıdaki ilaç grubunun, birinci derecede kortikosteroidler tarafından işgal edilmesi bu konunun önemini bir kez daha ön plana çıkartmıştır. Steroid yapısında olan ilaçların konvansiyonel topikal dozaj şekillerinde kronik veya yüksek dozlarda uygulanması perkütan absorpsiyona bağlı olarak çeşitli yan etkileri her zaman beraberinde getirmiştir¹⁸.

Steroid içeren konvansiyonel topikal preparatların kullanılması sonucu görülen yan etkiler, bariz bir şekilde hipotalamus, hipofiz ve adrenal eksende tesbit edilmiştir¹³. Bu bilgilerin ışığında bu tip ilaçların spesifikite ve toksisitelerinin değiştirilmesi üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Steroidlerin lipozom içinde enkapsüle edilerek topikal amaçlar için kullanma fikri ilk olarak Kanadalı bir grup tarafından ortaya atılmıştır⁸. Bu gibi değişik uygulama şekillerinin öne sürülmesindeki en önemli etken

şüphesiz lipozomların lokal uygulama alanındaki başarılı gelişmeleridir. Özellikle antiinflamatuvar aktiviteye sahip olan ilaçlarla yapılmış çalışmalar ilgi odağı haline gelmiştir¹⁴.

Kanadalı bir grup tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, triamsinolon model ilacı yardımıyla lipozomların topikal uygulama alanı araştırılmıştır. Burada temel olarak etki yerindeki ilaç konsantrasyonunun artırılması, daha kuvvetli etki sağlanması ve ilacın diğer bölgelerdeki konsantrasyonunu düşürerek yan etki olasılığının minimuma indirilmesi hedef alınmıştır. Çok tabakalı lipozomlar içinde enkapsüle edilen triamsinolon asetonid (TRMA), ¹⁴C ile işaretlenerek tavşanın dorsal kısmına uygulanmıştır. Beş gün süreyle ikişer defa sırt kısmındaki traş edilmiş 7 cmx7 cm'lik alana uygulanan 0.3 g lipozom preparatı, aynı şekilde uygulamaya alınan konvansiyonel pomatla karşılaştırılmıştır (Dermabase^R). Radyoaktif görüntüleme tekniğiyle elde edilen sonuçlara göre lipozom şeklinde uygulanan ilaçta perkütan absorpsiyon büyük ölçüde azalmıştır. Aynı zamanda ilacın etki yerindeki (epidermis ve dermis) konsantrasyonlarındaki artış kaydedilmiştir. Konvansiyonel merhem şeklindeki TRMA uygulamasına tabi tutulan hayvan grubundaki yüksek kan ve idrar düzeyinin tesbiti, bu ilacın yüksek perkütan absorpsiyonunun göstergesidir. Bu olay organizmadaki yüksek ilaç konsantrasyonunun elde edildiğini göstermektedir⁸.



Şekil 3. Topikal uygulanan triamsinolon (TRMA)'un lipozom şeklinde verilmesinin üriner itrah üzerindeki etkisi⁸.
 ○ % 1'lik TRMA (pomat)
 ● % 1'lik TRMA (lipozom)

Elde edilen en önemli sonuç ise, konvansiyonel ilaca göre lipozom şeklindeki ilacın talamik bölgede 3 kat daha az konsantrasyona ulaşmasıdır. Gözlenen bu konsantrasyon farkı istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur ($P<0.001$). Kortikosteroidlerin en büyük yan etkilerinin hipotalamik bölgede görüldüğünü hatırlarsak bu konsantrasyon farkının yan etkiler bakımından ne kadar önemli olduğu sonucuna varabiliriz. Buna ilave olarak lipozom formunun uygulanması sonucu etki yerindeki ilaç konsantrasyonunda dört katlık bir artış kaydedilmiştir. Buna bağlı olarak daha yüksek bir aktivite elde etmek amacıyla dozu arttırmamıza gerek olmadığı gibi doz düşürülebilir. Dozun düşürülmesi ekonomik avantajlar sağlamasına ilave olarak oluşturduğu sistemik istenmeyen etkilerde bir azalma gösterecektir. Bunun nedeni ise, birinci dereceli konsantrasyona bağımlı(pasif) absorpsiyon prosesi olan perkütan absorpsiyonunun bu uygulama şekliyle azalmasıdır⁸.

Oral Mukoza Dejenerasyonlarında Kullanılan İlaç Grubu (Kortikosteroidler) ve Sakıncaları

Oral mukozanın ülseratif enflamasyonlu hastalıklarında genellikle kortikosteroidler kullanılır, ancak klinikte karşılaşılan en önemli iki sorun ise etki yerinde yeterli konsantrasyonu oluşturmak ve mukozaya sistemik etki oluşturmaksızın yüksek derecede penetrasyon sağlamaktır¹⁹. Pek çok oral enflamatuvar hastalıklarda, glukokortikoidler kullanılmıştır. Bu kullanımın nedeni ise bu ilaçların antienflamatuvar ve immünoşüpresif etkinliğidir²⁰. Genellikle yan etkiler ve/veya hastada önceden mevcut olan hastalıklara bağlı olarak sistemik glukokortikoidlerin kullanımı kısıtlanmaktadır.

Oral ülseratif enfamasyonlu, 101 hasta üzerinde oral tıp kliniğinde gerçekleştirilen bir çalışmada 5 mg'lık prednison tabletleri hastalara verilmiştir. Bu hastalar belirtilerinin şiddetine göre üç ayrı doz grubuna ayrılmıştır. Düşük doz grubuna günlük 5-15 mg, orta doz grubuna günlük 20-30 mg ve yüksek doz grubuna ise günlük 40-60 mg lık ilaç uygulanmıştır. Çalışmaya alınan 101 hastada gözlenen oral ülseratif enflamasyon tipleri; Liken Planus, Eritema Multiform, tekrarlanan aftöz ülserasyon, Müköz Membran Pemfigoid ve Pemfigus Vulgaristir. Burada yapılmış olan bütün teşhisler biyopsi numunelerinin

rutin boyama ve immünofloresans işlemlerine göre kanıtlanmıştır. Çalışma boyunca düzenli aralıklarla hastalarda gözlenen belirti ve semptomlar(objektif/ subjektif), kan basıncı, ağırlık, açlık kan şekeri, total kan sayımı gibi parametreler tesbit edilmiştir. Yapılan bu çalışma sonucunda prednison kullanımına bağlı olarak hastalık belirtilerinde tam veya tama yakın bir iyileşme gözlenmiştir, ancak hastaların % 60'ında çeşitli yan etkiler görülmüştür. Özellikle yan etkilerin görülme riski, tedavi süresi ve dozun artışıyla bir paralellik göstermiştir. Tedavi sonucu hastaların % 60'ında gözlenen yan etkiler ise; sıvı retansiyonu, gastrointestinal rahatsızlıklar, uykusuzluk, idrarın artışı, baş ağrısı, davranış değişikliği, derideki renk değişikliğidir. Buna göre sistemik glukokortikoidlerin kısa süreli uygulanmasında gözlenen yan etkiler her ne kadar doz ayarlanmalarıyla düşürülürse düşürülsün, her zaman bu olasılık mevcut olup, özellikle uzun süreli tedavilerde veya hipertansiyon, diyabet, ülser, katarakt, mental hastalık ve belirli enfeksiyonları olan bireylerdeki kullanımı son derece kritik olup, bu hastalıkların şiddetinde artış gözlenebilir²¹.

Steroid tedavisi sonucu ortaya çıkan yan etkileri ortadan kaldırmak amacıyla değişik çözümler üzerinde durulmuştur. Bu çözümler, glukokortikoidlerin kimyasal modifikasyonu, lokal uygulaması ve bu ilaçların daha seyrek olan aralıklarla kullanılmasıdır. Glukokortikoidlerin antienflamatuvar terapötik etkinliğini artırmak için yapılan kimyasal modifikasyona örnek teşkil etmesi bakımından prednison palmitatın sentezlenmesi ve prednison hemisüksinat yerine kullanılmasını verebiliriz. Kimyasal modifikasyona ek olarak etken maddeyi lipozom içinde hapseden bu çalışmada lokal uygulama şekli kullanılmıştır. Enkapsüle edilmiş antienflamatuvar steroidlerin serbest şekilde uygulanan steroidlere göre sahip oldukları üstünlükler çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir²².

Lipozomların Oral Müköz Membranlara Topik Uygulanışı

Terapötik ajanların topik şekilde vücut boşluklarındaki müköz membranlara uygulanması oldukça zordur. Bu zorluğun nedeni ise, ilaçların bu memb-

ranlardan hızlı penetrasyonuna bağlı olup, etkinin kısa süreli olmasından kaynaklanmaktadır.

İlaçların oral veya parenteral uygulanması sonucu sistemik konsantrasyonları müköz membranlardaki konsantrasyona göre çok daha fazla olup, sonuç olarak lokal etkiden ziyade bir sistemik etki söz konusudur.

Topik uygulama şeklindeki bir diğer problem ise, vücut boşluklarındaki müköz membran ortamına uyumlu ve iritan olmayan taşıyıcı sistemin seçilmesidir. Lipozomların tabiatı böyle bir taşıyıcı görevini üstlenmeye müsaittir. Buna ek olarak lipozomlardan salınan ilacın sürekli salım sağlayan profile uyum gösterebileceği, iritan olmayışı ve müköz membran sekresyonlarıyla karışabilir nitelikte olması, bu sistemin oral müköz membranlara topik şekilde uygulanışını üstün kılmaktadır¹⁵.

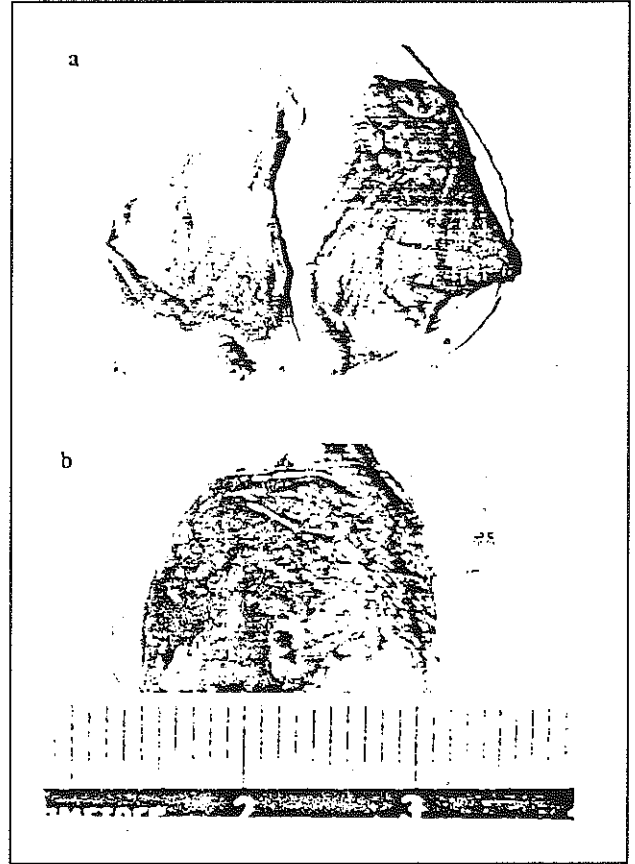
Daha önce de söylediğimiz gibi oral ülserasyonlarda, lipozom dozaj şeklinin, ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabilme potansiyelinin ortaya çıkmasındaki en önemli etkenlerden birisi, bunların lokal etki oluşturabilme kabiliyetidir. Buradan yola çıkarak, losyon şeklinde geliştirilen lipozomlar uygulamaya alınmış ve buradan da memnun edici sonuçlar elde edilince oral müköz membranın deriye benzer yapısı göz önünde tutularak bu yola başvurulmuştur^{14,8}.

Lipozomun içinde ilacın tutulması yeni bir husus olmayıp, burada ilginç olan nokta, ilacı içinde tutan lipozomun biyolojik membranları geçerek seçicilik göstermesidir.

Unutulmaması gereken bir husus ise, lipozomun uygulama yerinden klerensi ve/veya absorpsiyonu, seçiciliği, geçirgenliği ve etki yerine hedeflenmesi büyük ölçüde büyüklük, şekil, yüzey yükü ve lipit bileşimine bağlıdır.

Oral ülserlerin oluşturulması için hayvan modeli literatürde yok denecek kadar azdır. Harsanyi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hamsterler kullanılmıştır. Lipozom dozaj şekline(test) karşı konvansiyonel dozaj formu(kontrol) kullanılan bu çalışmada etken madde olarak triamsinolon asetat 21-palmitat seçilmiştir. ³H radyo izotopu ile işaretlenen etken maddenin izlenmesinde sıvı sintilasyon tekniği

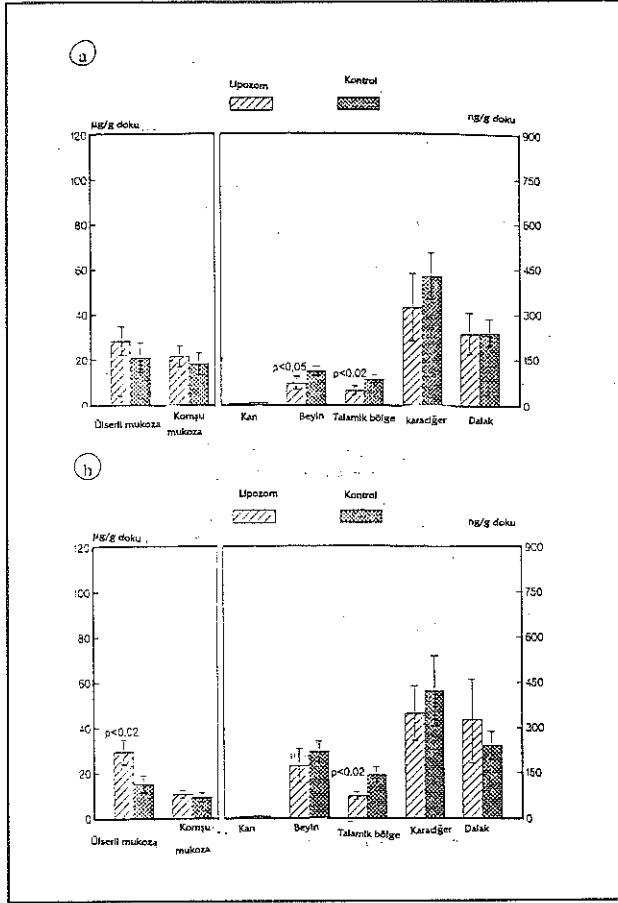
kullanılmıştır. Bu çalışmada halotan anestezisi altında olan hamsterlerin yanak mukozası 50 wattlık elektrokoter yardımıyla yakılmıştır. Bu işlem sonucu epitelden yoksun ve yerini enflamatuvar infiltrata bırakmış lezyonlar oluşmuştur. Klinik açıdan rahatlıkla görülebilen bu lezyonlar histolojik açıdan spesifik olmayan ülserasyon karakteristiğiyle uyum içinde olduğu saptanmıştır¹⁴.



Şekil 4. Doku örnekleri¹⁴.
a. Yanak dokusu (sol: normal, sağ: ülser)
b. Yanak dokusu (büyütülmüş tek ülser)

Bu çalışma sonucu elde edilen en önemli bulgu ise, lipozom içinde tutulan ilacın etki yerindeki yüksek konsantrasyonudur. Buna ilave olarak bu dozaj şeklinin kullanılması sonucu ilacın sistemik etki yerindeki konsantrasyonu kontrole göre düşmüştür.

Hamster yanak mukozasını model olarak kullanan bir diğer çalışmada in vitro koşullar altında, triamsinolon asetat içeren lipozom ve çeşitli pomat sıvağlarının mukozaya ve mukozadan geçişi incelenmiştir. Bu çalışmada elde edilen bulgulara göre lipo-



Şekil 5. Triamsinolon asetat 21-palmitat'ın topik uygulaması¹⁴.
a. Uygulamadan 3 saat sonra
b. Uygulamadan 24 saat sonra

zomların lokal ilaç taşıması için uygun olduğu, ancak transmukozal ilaç taşınması için uygun olmadığı gözlenmiştir. Lipozom içindeki 'etken maddenin kontrol formlarına göre muköz dokusuna daha fazla taşınması istenilen amaçla paralellik göstermiştir¹⁷.

Sonuç

Lipozomların lokal ilaç taşıyıcı sistem olarak oral ülserlerdeki topik uygulama şekline ait literatür örnekleri son derece kısıtlı olup, bu çalışmaların sınırlı sayıda araştırmacı grubu tarafından incelenmesi bu konu hakkında yorum yapmayı oldukça güçleştirmiştir. Bugün için oral ülserasyon tedavisinde steroid taşıyan lipozomların konvansiyonel kortikosteroid pomatların yerini alacağını söylemek ne kadar güç olursa olsun, bu sahada hiç de küçümsenmeyecek derecede bir ilerleme kaydedil-

miştir. Ancak şimdiye kadar yapılan çalışmalarda hep hamster yanağı kullanıldığından, gerek mukozadaki insanla olan farklılık, ve gerekse insan tükürük salgısının fazlalığını düşünürsek her halde en büyük dezavantaj, lipozomal dozaj şeklinin tükürük salgısıyla etki yerinden uzaklaşmasıdır. Bu bilgilerin ışığında araştırmacılar bu dozaj şeklinin mukoadhesif pomat ile kombine verilmesini ve insan için yeniden formüle edilmesini önermektedirler²³.

Etiyolojisi bilinmeyen oral stomatitlerin tedavisinde her ne kadar kortikosteroid içeren lipozomlar öncülük etmişse de, oral patolojiyi yakından ilgilendiren ve sebebi bilinen pek çok viral, fungal ve bakteriyel etkili hastalıklar söz konusudur. Bu hastalıklarda genellikle lokal ajanların kullanımı daha uygun olacağı için gelecekte asiklovir, idoksuridin, ekonazol, ... gibi oral uygulanabilen lipozomların formüle edilerek piyasaya çıkması hiç de uzak görülmemektedir.

Referanslar

1. Taylan, B., Özer, A. Y., "Lipozomların Tıpta Uygulanmaları", *JTPA Pharmacia* 31, 16-35, 1991.
2. Bangham, A. D., "Properties and Uses of Lipid Vesicles: An Overview", *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 308, 2-7, 1978.
3. Fendler, J. H., Romero, A., "Liposomes as Drug Carriers", *Life Sci.*, 20, 1109-1120, 1977.
4. Papahadjopoulos, D., "Liposomes as Drug Carriers", In: Hess H. J. (ed). *Annual Reports in Medicinal Chemistry*. New York: Academic Press, 250-60, 1979.
5. Gregoriadis, G., "Liposomes", In: Gregoriadis G. (Ed). *Drug Carriers in Biology and Medicine*. New York: Academic Press, 287-341, 1979.
6. Papahadjopoulos, D., "A New Perspective on Liposomes", *J. Lip. Res.*, 2, 3-18, 1992.
7. Allen, T. M., "Stealth Liposomes: Five Years on", *J. Lip. Res.*, 2, 289-305, 1992.
8. Mezei, M., Gulasekharan, V., "Liposomes-A Selective Drug Delivery System for the Topical Route of Administration 1. Lotion Dosage Form", *Life Sci.*, 26, 1473-1477, 1980.
9. Farshi, F. S., Özer, A. Y., Ercan, M. T., Hincal, A. A., "In Vivo Studies in the Treatment of Oral Ulcers With Liposomal Dexamethasone Sodium Phosphate", 7th Pharm. Tech. Symp., Ankara-Turkey, pp: 37, Sep-1994.

10. Cawson, R. A., "Stomatitis and Related Diseases", In: Cawson R. A., (Ed). *Essentials of Dental Surgery and Pathology*. London: Churchill Livingstone, 319-357, 1991.
11. Zegarelli, D. J., "Mouthwashes in the Treatment of Oral Disease", *Drug*, 42, 171-173, 1991.
12. Harris, D., Robinson, J. R., "Drug Delivery Via the Mucus Membranes of the Oral Cavity", *J. Pharm. Sci.*, 81: 1-10, 1991.
13. Squiter, C. A., Johnson, N. W., "Permeability of the Oral Mucosa", *Br. Med. Bull.*, 31, 169-175, 1975.
14. Harasanyi, B. B., Hilchie, J. C., Mezei, M., "Liposomes as Drug Carriers for Oral Ulcers", *J. Dent. Res.*, 65, 1133-1141, 1986.
15. Foong, W. C., Harsanyi, B. B., Mezei, M., "Effect of Liposomes on Hamster Oral Mucosa", *J. Biomed. Mater. Res.*, 23, 1213-1229, 1989.
16. Kimura, T., Nishimura, H., Kurasaki, Y., Nakayama, T., "Use of Liposomal Dosage Form of Flufenamic Acid for Treatment of Oral Ulcer", *Pharm. Res.*, 7, 149s, 1990.
17. Sveinsson, S. J., Mezei, M., "In Vitro-Oral Mucosal Absorption of Liposomal Triamcinolone Acetonide", *Pharm. Res.*, 9, 1359-1361, 1992.
18. Lozanda, F., Silverman, S., Migliorati, C., "Adverse Side Effects Associated With Prednisolone in the Treatment of Patients With Oral Inflammatory Ulcerative Diseases", *J. Am. Dent. Assoc.*, 109, 269-270, 1984.
19. Gangarosa, L. P., "Tontophories in Dental Practice", In: Gangarosa, L. P., Clarlone A. E., Jeske A. E. (Eds). *Pharmacotherapeutics in Dentistry*. Norwalk C. T.: Appleton-Century-Croft 471-475, 1983.
20. McCarthy, P. L., Shklar, G., "Corticosteroid Therapy", In: McCarthy P. L., Shklar G. (Eds). *Diseases of the Oral Mucosa*. Philadelphia: Lea&Febiger 554-559, 1980.
21. Sah, H. K., Kim, H. J., Kim, H. P., Lee, H. J., Byun, S. M., "Liposomes with Antiinflammatory Steroid Prednisolone Palmitate", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 14, 765-777, 1988.
22. Page Thomas, D. P., Phillips, N. C., "Intra-Articular Liposomal Therapy" In: Neuberger A, Tatum E. L. (Eds). *Frontiers of Biology*. Amsterdam: North Holland Publishing Co., 601-624, 1979.
23. Sveinsson, S. J., Holbrook, W. P., "Oral Mucosal Adhesive Ointment Containing Liposomal Corticosteroid", *Pharm. Res.*, 95-105-109, 1993.