

Intraorale formuleringer

– moderne produkter og potensialet i fremtidige nanobaserte formuleringer

HENSIKT

Lokalbehandling av munnhulen er svært utfordrende samtidig som helseproblemer i munnhulen er et økende problem i befolkningen. Hensikten med denne oversiktsartikkelen er å gi et innblikk i moderne administrasjonssystemer som finnes på markedet i dag til behandling av orale sykdommer, og hva som kan forventes å finnes i fremtiden med fokus på nanobaserte systemer.

KUNNSKAPSGRUNNLAG

Oversikten er basert på systematisk legemiddelsøk i databasene til Legemiddelverket, EMA og FDA og ved artikkelsøk i Web of Science (usystematisk).

RESULTATER

Det finnes flere markedsførte innovative administrasjonssystemer som imøtekommer det største problemet ved lokalbehandling av munnhulen; nemlig kort oral oppholdstid. Disse baserer seg på prinsippet om bioadhesjon som gjør at formuleringene kleber seg godt til en biologisk overflate, for eksempel slimhinne, ved bruk av bioadhesive polymaterialer. Til tross for økende behov for nye formuleringer for mer optimal lokalbehandling av munnhulen, er det gjort forholdsvis lite forskning på dette området. Studier som er publisert, omtaler nanopartikulære formuleringer som potensielle nye administrasjonssystemer til munnhulen. Her er hovedprinsippet også bioadhesjon. Dette oppnås ved bruk av biopolymerer og omfatter flere typer bærere som nanosfærer og biopolymerdekkede liposomer og polykaprolaktonpartikler.

KONKLUSJON

Sannsynligheten er stor for at det i fremtiden vil finnes nanobaserte, bioadhesive administrasjonssystemer til lokalbehandling av munnhulen.

Sanko Nguyen¹ og Marianne Hiorth²

1. Avdeling for Farmasi, Oslomet – storbyuniversitetet
2. Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

E-post: sankon@oslomet.no

HOVEDBUDSKAP

Det finnes flere moderne intraorale produkter på markedet; de fleste til behandling av periodontitt.

Mukoadhesive administrasjonssystemer basert på biopolymerer synes å ha det største potensialet ved utvikling av nye intraorale formuleringer.

Ulike typer adhesive nanopartikler har i *in vitro*-studier vist seg å være lovende for lokal administrasjon til munnhulen.

BAKGRUNN OG HENSIKT

Munnhulen er delt i flere ulike anatomiske områder; leppene, tungen, forgården, den egentlige munnhulen og munnhulens tak som består av både den bløte og den harde gane (1). I munnhulen kan det oppstå mange ulike sykdommer. Det kan være infeksjoner forårsaket av virus, bakterier eller sopp, sår, karies og periodontitt. Kreft i munnhulen er på topp ti over de vanligst forekommende kreftformene i Europa (2). Soppinfeksjoner er også blitt mer vanlig. Dette skyldes primært den økende andelen av befolkningen med redusert immunforsvar grunnet økende alder, behandling med immunsuppressive legemidler, hivinfeksjon og aids (3–5). I tillegg gir den aldrende multimedisinerte befolkningen grunn til bekymring. Data fra 2017 viser at nesten 50 prosent av befolkningen over 70 år i Oslo bruker mer enn fem ulike medisiner daglig (6). Tørr munn er en svært vanlig bivirkning av mange legemidler. Tørr munn forårsaker soppinfeksjoner, karies, dentale erosjoner, sår og en nedsatt generell helse og livskvalitet (7, 8). I en befolkning med et økt antall eldre vil også antall eldre med demens øke tilsvarende

(9). Denne gruppen pasienter assosieres ofte med svært dårlig munnhygiene. Basert på den økende graden av helseproblemer i munnhulen generelt i befolkningen er det behov for utvikling av nye formuleringer med lokal effekt i munnhulen.

Administrering av legemidler lokalt i munnhulen er svært utfordrende da den terapeutiske effekten påvirkes av det dynamiske miljøet i munnhulen. En av de viktigste funksjonene til munnen er å spise og drikke, og munnhulen fremstår som en inngangsport både for mat, drikke og andre eksogene substanser. Inntak av sur mat og drikke kan direkte medføre raske pH-endringer i munnhulen (10) som kan påvirke legemiddelformuleringens fysiske-kjemiske egenskaper og *in vivo*-stabilitet, og dermed svekke den lokale effekten. Som følge av at fordøyelsen starter i munnen, skjer det også en annen stor forandring i de orale omgivelsene; spyttsekresjonen øker for å smøre maten og enzymer fra spyttet starter nedbrytningen av karbohydrater (11, 12). Den kontinuerlige spyttsekresjonen utgjør en viktig fysiologisk beskyttelsesmekanisme da spyttet fortynner og transporterer vekk farlige stoffer som blir introdusert i munnhulen. Dette inkluderer også legemidler som blir skylt vekk fra målstedet før de har oppnådd tilstrekkelig lokal effekt. Videre er munnhulen kolonisert av en svært rik bakterieflora (13). Mange av disse orale mikroorganismene har evnen til å danne biofilmer, som for eksempel tannplakk, som skaper et motstandsdyktig mikromiljø mot antibakterielle stoffer (14). Konvensjonelle antimikrobielle legemidler har derfor dårligere klinisk effekt på bakterier i biofilmer (15).

De tradisjonelle administrasjonssystemene som finnes på markedet til bruk i munnhulen er halvaste og væskebaserte doserte legemiddelformer. I tillegg finnes det nyere former som bukkale tabletter, filmer og strips. Det er

flere fordeler knyttet til disse nyere administrasjonssystemene som at de er lite ubehagelige og enkle å administrere for pasienten, samt at de i teorien skal gi en lokal virkning. Samtidig er det knyttet flere begrensninger, blant annet mulighet for systemiske effekter dersom legemidlet svelges, ujevn eller ukorrekt dosering og kort oppholdstid i munnhulen hvilket er det største problemet. En løsning på denne utfordringen kan være å lage bioadhesiver eller mukoadhesive administrasjonssystemer (16). Et mukoadhesivt administrasjonssystem har evnen til å kunne feste seg til en overflate, i dette tilfellet slimhinnen i munnhulen (17). Dersom formuleringen kleber seg fast inne i munnen, kan den sakte frisette den aktive forbindelsen. For at en formulering skal være mukoadhesiv, er det nødvendig å benytte seg av et mukoadhesivt materiale. Polymerer er lovende kandidater som adhesiver forbindelser. Det kan være naturlige biopolymerer som kitosan, halvsyntetiske derivater som hydrokyspropylmetylcellulose (HPMC) og syntetiske polymerer som polyakrylater (17). Hensikten med denne oversiktsartikkelen er å gi et innblikk i moderne administrasjonssystemer som finnes på markedet i dag, og hva som rører seg på forskningsfronten for behandling av orale sykdommer. Det vil være fokus på nanopartikulære systemer basert på biopolymerer da disse har vist seg å ha et stort potensial som fremtidige innovative orale formuleringer.

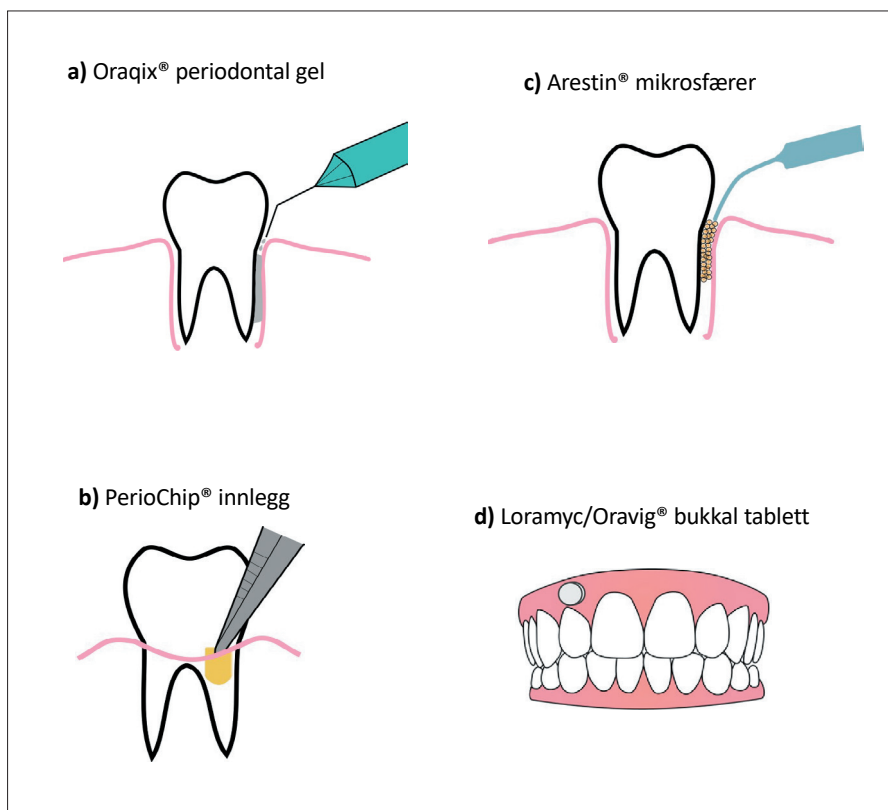
KUNNSKAPSGRUNNLAG

Moderne intraorale produkter

Statens legemiddelverks (SLV) database for legemiddelsøk ble benyttet for å finne informasjon om legemidlets status i Norge. Søkeinnstilling ble valgt til å vise både markedsførte, avregistrerte, utgåtte og godkjente, ikke markedsførte pakninger. Dersom søket ikke ga treff, ble databasene til European Medicines Agency (EMA; Medicines search) og US Food and Drug Administration (FDA; Drugs@FDA search) benyttet for å finne legemidlets mulige status i andre legemiddelmarkeder.

Potensielt nye intraorale nanobaserte administrasjonssystemer

Artikkelen for øvrig baserer seg på oversiktsartikler og originalartikler publisert i fagfelle-vurderte internasjonale tidsskrifter. For å identifisere potensielle nye intraorale nanobaserte administrasjonssystemer ble det gjennomført ikke-systematiske søk i Web of Science. Eksempler på ord som ble benyttet i søket var: *oral cavity, dental caries, dentin, dry mouth, liposomes, nanoparticles and chitosan*. Det ble deretter gjort et skjønnsmessig utvalg fra artiklene med bakgrunn i ønske om å få frem ulike typer nanopartikulære administrasjonssystemer for lokal effekt rettet mot ulike sykdommer/tilstander i munnhulen.



Figur 1. Skjematiske skisser over moderne administrasjonssystemer i markedsførte produkter til lokalbehandling av munnhulen.

RESULTATER

Moderne intraorale produkter

Det eksisterer allerede flere innovative løsninger til lokalt terapi av munnhulen på det kommersielle markedet. De fleste av disse er spesielt utviklet til behandling av periodontitt som utgjør et betydelig og vedvarende problem blant den voksne befolkningen. Periodontitt er en inflammasjonstilstand i tannfestet rundt tennene og er en alvorligere form for tannkjøtt sykdom i motsetning til gingivitt (tannkjøttbetennelse). Betennelsen, som er forårsaket av plakkbakterier, går dypere ned i bløtvevet og medfører tap av bindevev og benvev rundt tennene og i verste tilfelle tap av tenner (tennene løsner) dersom tilstanden ikke behandles (18). Ved periodontitt dannes det lommer eller dype sprekker mellom tannkjøttet og tannrotene ettersom inflammasjonen og hevelsen i tannkjøttet trekker seg vekk fra tannoverflaten (18). Disse hulrommene skaper det perfekte skjulestedet for bakteriene. Dette bidrar til økt bakterieansamling og plakkdannelse som igjen medfører dypere lommer og forverring av tilstanden. Periodontallommene gir en fysisk begrenset tilgang for tradisjonelle legemiddelformer, men kan utnyttes til å direkte plassere moderne farmasøytiske formuleringer rett ved/i målområdet og fungere som et stedsspesifikt

reservoar for legemiddelfrisetting (19). Samtidig vil et administrasjonssystem godt innrettet i lommen være beskyttet mot negative påvirkninger fra spyt, mat og drikke.

Termoresponsive geler

Et produkt der dette konseptet er benyttet er Oraqix® (Dentsply DeTrey) som har vært registrert i Norge siden 2005. Oraqix® er en periodontal gel (figur 1a) som brukes til å lindre smerte ved dyprenngjøring av tenner og er ofte det første steget i behandlingen av periodontale sykdommer hos tannlegen. Oraqix® består av en eutektisk blanding av de to lokalbedøvende virkestoffene lidokain og prilokain (20). Formuleringen oppfører seg som en flytende væske ved romtemperatur og ved administrering, men tykner raskt til en elastisk gel ved kroppstemperatur og etter applikasjon i periodontallommen. Dette skyldes innholdet av termosensitive polymerer (syntetiske poloksamerer) i formuleringen som har evnen til å endre på formuleringens konsistens som respons på en temperaturendring i omgivelsene. Den økte viskositeten gjør at produktet holdes godt i periodontallommen der virkestoffene raskt frigis (innen 30 sekunder) og absorberes for å utøve sin lokalanestetiske virkning (cirka 20 min). En annen fordel med Oraqix® er påføringsmetoden rett ned i

periodontallommen (figur 1a). Denne ikke-invasive metoden gir bedre pasientaksept da bruk av injeksjoner tradisjonelt sett har vært den eneste måten å administrere lokalanestetika på i tannlegebehandlingen.

Matrikssystemer

Et annet eksempel på et administrasjonssystem til periodontallommen er PerioChip® (Dexcel Pharma) som fikk markedsføringstillatelse i Norge i 2000, men ble avregistrert i 2016. PerioChip® er fremdeles på markedet i USA og flere land i Europa som Storbritannia og Tyskland. Dette produktet er et lite, tynt innlegg (figur 1b) som skal plasseres i periodontallommer på 5 mm eller dypere, og anvendes som tilleggshandling ved moderat til alvorlig kronisk periodontal sykdom. Innlegget inneholder det bredspektrede virkestoffet klorheksidin som skal eliminere eller kontrollere de mikrobielle faktorene ved infeksjon og dermed bidra til reduksjon av lommedybde. Det originale med dette systemet er at klorheksidin ligger jevnt fordelt i en biodegraderbar polymermatriks som kan kontrollere frisettingen av det antibakterielle midlet. Polymermatriksen, bestående av hydrolysert gelatin kryssbundet med glutaraldehyd som frigjør cirka 40 prosent av klorheksidin det første døgnet gjennom diffusjon (*burst release*). Deretter frigis virkestoffet langsomt over cirka 7–10 dager gjennom en kombinasjon av diffusjon og erosjon av matriksen (21, 22). På grunn av plasseringen i lommen kombinert med det bioadhesive matrikssystemet opprettholdes en effektiv konsentrasjon av klorheksidin steds spesifikt ved infeksjonsområdet samtidig som risiko for systemiske bivirkninger ved langtidsbruk reduseres. Lokal bivirkning som misfarging av tenner sett ved bruk av klorheksidin munnskyllevann, er heller ikke observert med PerioChip® (23). Andre fordeler er at doseringshyppigheten er betydelig redusert tross langtidsbehandling og det biodegraderbare polymermaterialet fører til en naturlig, gradvis erosjon av enheten uten krav til profesjonell hjelp for å fjerne det.

Mikropartikulære systemer

Arestin® (OraPharma Inc.) er et annet antibakterielt legemiddel som har samme indikasjon som PerioChip®. Produktet ble godkjent av FDA i USA i 2001, men er ikke registrert i Norge. Basert på et liknende prinsipp som PerioChip®, gir dette legemidlet også forlenget frisetting av virkestoffet gjennom en biodegraderbar polymer. Hovedforskjellen er at formuleringen er basert på et annet bærersystem av virkestoffet. Bærersystemet er mikrometer store, sfæriske partikler der tetrasyklinderivatet minosykin er inkorporert (24, 25) (figur 1c). Mikroinnkapslingen bedrer utnyttelsen av virkestoffet og muliggjør administrasjon

av konsentrerte doser. Så lav som 1 mg per dose kan administreres med Arestin® ved et periodontalt område. På grunn av den lille størrelsen på mikrosfærene vil pasienter ikke kunne kjenne på, smake og/eller føle ubehag sammenliknet med andre administrasjonssystemer som innlegg eller filmer, og dermed bidra til økt pasientaksept. Polymeren (poly(melkesyre-ko-glykolsyre)) som mikrosfærene er basert på, blir bioadhesiv ved kontakt med fuktighet i periodontallommen. Dette gjør at mikrosfærene tilbakeholdes ved infeksjonsstedet for å utøve sin vedvarende antibakterielle effekt i opptil 14 dager (24, 26). Det har blitt vist at pasientgrupper som er spesielt utfordrende å behandle, de med avansert periodontitt og røykere, responderer godt på periodontal terapi med minosykin mikrosfærer (23, 27). Mikroinnkapslingen medfører også at Arestin® kan administreres raskt og enkelt som et tørt pulver rett ned i periodontallommen ved hjelp av en spesialsprøyte og ferdigfylt patron med legemiddel (figur 1c).

Bukkale tabletter

Flere studier har vist økt forekomst av soppinfeksjoner i munn og svelg hos pasienter med svekket immunforsvar, spesielt hos hiv-, kreft- og organtransplanterte pasienter (28, 29). Infeksjonen manifesteres først og fremst på mukøse overflater med hvite plakk og sår og rød slimhinne. I dette tilfellet er særlig adhesjon til oral mukosa (30) ved bruk av mukoadhese systemer aktuelt for å unngå bivirkninger ved systemisk terapi og ikke minst redusere doseringshyppigheten som er et vanlig etterlevelsproblem for lokal antimykotika. Loramyc®/Oravig® er en mukoadhesev bukkal tablett som inneholder det bredspektrede virkestoffet mikonazol til topikal behandling av oral candidose (31). Produktet fikk markedsføringstillatelse i Europa som Loramyc® i 2008 og i USA som Oravig® i 2010, men er ikke registrert i Norge i dag. Tabletten er basert på patentert teknologi kalt Lauriad® (Vectans Pharma) der formuleringen er sammensatt av en ny, biodegraderbar polymer fra melkeproteinkonsentrat med en hydrofil matriks bestående av den mer velkjente polymeren HPMC og mikonazol (32). Tabletten administreres ved at den festes på bukkal mukosa i øvre tannkjøttregion ved hjørnetannen (figur 1d). Mukoadhesjonen skjer som en følge av at HPMC fuktes i munnhulen og deretter sveller. Videre hydrering av melkeproteinene fører til økt interaksjon mellom tabletten og mukosa som gir forlenget kontakt og dermed økt retensjon i munnhulen. HPMC er en velegnet polymer til bruk i munnhulen da den både er enzymresistent, stabil over et større pH-område (pH 3–11) og har evnen til å kontrollere frigivelsen av aktive substanser fordelt i polymermatriksen (33). Sakte frisetting

av mikonazol gjennom polymermatriksen gjør at tabletten kun administreres en gang om dagen til sammenlikning opptil fire ganger om dagen med nystatin mikstur som til nå har vært førstevalget ved lokal behandling av oral candidose.

Potensielt nye intraorale administrasjonssystemer: Mukoadhesive nanopartikulære systemer

Det er liten tvil om at et mukoadhesev system som forlenger oppholdstiden i munnhulen, vil være et forbedret administrasjonssystem som gir høyere dose av virkestoffet i munnhulen enn en formulering som ikke har mukoadhesev egenskaper. Som beskrevet over er flere av de nye administrasjonssystemene som har kommet ut på markedet, basert på dette prinsippet. På tross av dette faktum er det gjort forholdsvis lite ny forskning på intraorale administrasjonssystemer hvis man ser bort fra all forskning utført på formuleringer som skal plasseres i periodontallommen for å behandle periodontitt. Studiene som er publisert, fokuserer på nanopartikulære formuleringer som i denne sammenheng kan anses som andregenerasjons mukoadhesev administrasjonssystemer. Generelt innen nanoteknologi er nanopartikler definert som partikler som har en størrelse i området 1–100 nm. Innen biomedisinsk forskning blir også partikler med størrelse utenfor dette området helt opp mot mikroområdet kalt nanopartikler, på tross av at dette definisjonsmessig ikke er korrekt (34). Nanopartikler og små mikropartikler til bruk i munnhulen kan være gunstig av mange ulike grunner; de fungerer som legemiddelbærere og kan beskytte virkestoffene mot nedbrytning i munnhulen, de er små og kan komme til i vanskelige områder som mellom tennene, og de oppleves som lite ubehagelige for pasienten. Det bærende prinsippet for nanopartiklens potensial er hovedsakelig basert på at de kan gjøres bio-/mukoadhesev ved at et adhesivt materiale som biopolymerer inkorporeres i formuleringen i tillegg til at virkestoffet har den ønskede effekten. Biopolymerer utvinnes fra naturlige kilder, som tang og tare som gir alginat, reke- og krabbeskall som gir kitosan, og sitron- og epleskall som gir pektin. Biopolymerer er langkjedede strukturer med svært høy molekylvekt; fra 10 000 Dalton opp mot flere millioner, satt sammen av ulike sukkere. Sammensetningen, ladning og kjedelengden vil blant annet bestemme biopolymerens egenskaper (35). Kitosan, som er sammensatt av sukkere med en amingruppe, vil ha positiv ladning, mens pektin, hyaluronsyre og alginat som har mange syregrupper, vil ha negativ ladning. Biopolymerer er generelt ansett som ikke-toksiske, biodegraderbare, biokompatible og bioadhesev (36), og de står på US FDA's GRAS-liste (GRAS = *Generally Recognized*

As Safe). Dette er selvfølgelig gunstige egenskaper ved utvikling av et nytt administrasjonssystem. Ulike typer nanopartikler kan baseres på biopolymerer. Det kan for eksempel være nanosfærer eller partikler dekket med en biopolymer, som biopolymerdekkede liposomer (figur 2).

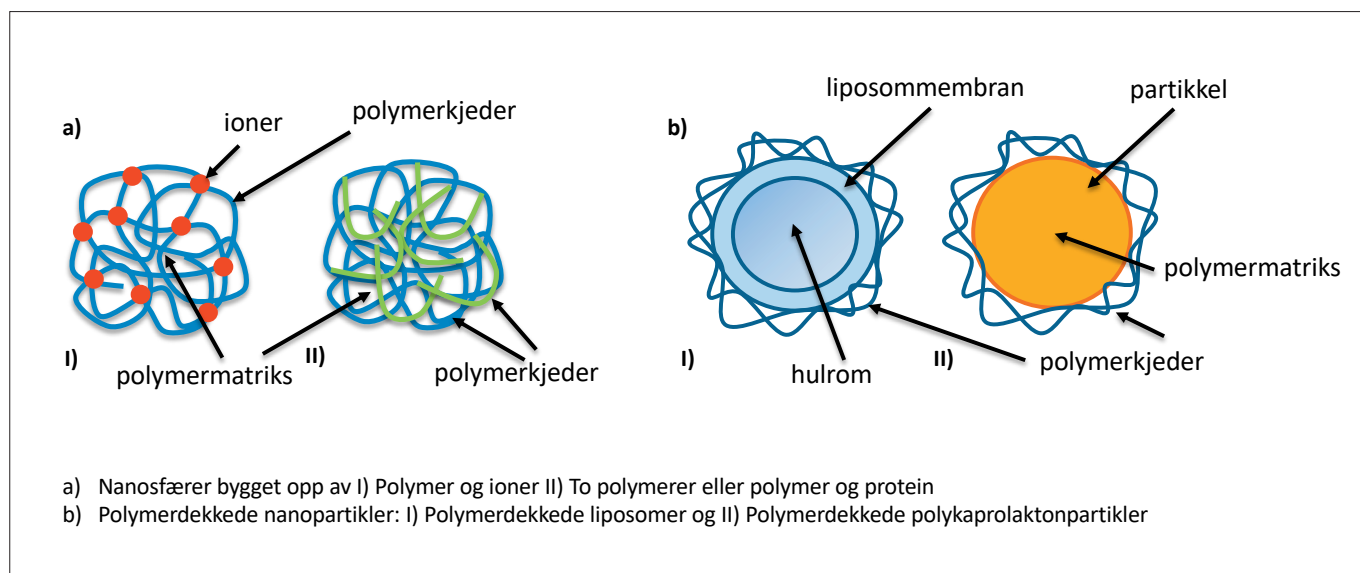
Nanosfærer

Nanosfærer (figur 2a) er sfæriske partikler som kan lages ved at biopolymerer kryssbindes med et ion (2a-I) eller en annen biopolymer med motsatt ladning (2a-II). Kitosan kan for eksempel kryssbindes med tripolyfosfat (TPP) som er et femverdige anion. Pektin og alginat kan kryssbindes med kalsium eller sink som er toverdige kationer (37). Kitosan kan også kryssbindes med for eksempel hyaluronsyre eller alginat som begge er biopolymerer med negativ ladning. For at det skal dannes partikler, er det et delikat samspill mellom stoffene med ulik ladning, og mengdeforholdet mellom

for potensiell bruk i kariesprofylakse (39). Hull i tennene oppstår når bakterier som befinner seg på tennene, fermenter sukker og danner syre. Dette fører til at tannemaljen løser seg opp og det oppstår et hull. Fluoridion (F^-) vil i reaksjon med hydroksoapatitt, som er den største bestanddelen av en tann, danne nye forbindelser som er mer bestandige ved et syreangrep (40). I studien ble det forsøkt å kapsle inn natriumfluorid i nanosfærene (39). Dette ble gjort ved å benytte natriumfluoridets evne til å påvirke ionestyrken til løsemidlet og på den måten få polymerkjedene til å kveile seg sammen. Metoden fungerte godt, og 113 ppm (*parts per million*) fluorid ble kapslet inn i partiklene. Dette er noe lavere ved lik dosering enn den mengden fluorid som finnes i kommersielle preparater (munnskyllevæsker) som er 230–900 ppm fluorid (i.e. 0,05–0,2 % NaF). Det er tidligere vist at selv små forhøyede nivåer av fluorid i munnen hos barn vil kunne gi forbedret tannhelse (41). Frisettingen av fluorid

deler (fotosensitiserer) og reaktive oksygenforbindelser (ROS, frie radikaler) dannes. ROS kan forårsake oksidativ ødeleggelse av maligne celler og også drepe bakterier. Rose bengal, en fotosensitizer, har blitt kapslet inn i kitosan-TPP-partikler og testet mot den anaerobe bakterien *Enterococcus faecalis*. Partiklene reduserte effektivt mengden bakterier selv i nærvær av pulpa (bløtvev i tenners hulrom) og proteiner som bovint serum albumin. Denne effekten var fremtredende selv i fravær av lys, men i de bestrålte prøvene ble bakterien totalt eliminert. Denne typen formulering viste lovende egenskaper *in vitro* mot bakteriene, men de adhesive egenskapene har ikke blitt undersøkt.

Nanosfærer av katekolamin-hyaluronsyre og katekolamin-suksinyl-kitosan lastet med doksorubicin har blitt undersøkt med tanke på behandling av oral kreft (43). For å øke de mukoadhesive egenskapene til sfærene, ble katekolamin konjugert til de to biopolymerene.



Figur 2. Skisse over nanopartikler med potensial til bruk i munnhulen. Avhengig av de fysiske-kjemiske egenskapene til legemiddel-molekylerne, kan de for eksempel bli inkorporert i polymermatrisen eller i liposommembranen, eller de kan bli innkapslet i nanopartiklens indre hulrom.

de to stoffene vil være av stor betydning. I tillegg er løsemidlet og hvordan det påvirker polymerkjedene viktig, da dette vil avgjøre hvor sammenkveilet eller utstrakt polymerkjedene vil være. Konsentrasjonen av polymer(e) vil avgjøre om det dannes nano- eller mikropartikler. Nanosfærer basert på kitosan kryssbundet med TPP eller en annen biopolymer er kanskje de mest studerte formuleringene med tanke på administrasjon til munnhulen. Dette skyldes at kitosan har gode mukoadhesive egenskaper (38).

Nanosfærer av kitosan-TPP har blitt utviklet

fra kitosan-TPP-artiklene ble derfor undersøkt (39). Det viste seg at svært små mengder fluorid ble friset *in vitro* med størst mengde den første timen, og deretter en forlenget frisetting over 24 timer. Partiklene er interessante å studere videre og et viktig punkt er å undersøke om disse partiklene kan feste seg til tannemaljen for å utøve sin forebyggende effekt.

Nanosfærer av kitosan-TPP har også blitt undersøkt for potensiell bruk i rotkanalinfeksjoner med hjelp av fotodynamisk terapi (*photodynamic therapy*, PDT) (42). PDT baserer seg på at lys aktiverer lyssensitive forbindelser

Ved fremstilling av nanosfærene viste det seg at forholdet mellom de to biopolymerene var viktig for å produsere små og homogene sfærer. Størrelsen på nanosfærene lå i området 200–300 nm, og de hadde negativ ladning. Mengden doksorubicin som ble kapslet inn, lå i området 30–70 prosent, og frisettingen var forlenget over en 24 timers periode med raskest frisetting i begynnelsen. Mukoadhæsjonen til sfærene ble testet *ex vivo* mot bukkalt vev fra svin. Sfærene festet seg godt til vevet, og selv når vevet ble vasket, satt sfærene fast. Toksisiteten av sfærene ble testet mot en human

gingival cellelinje og en kreftcellelinje (HN22). Sfærene uten doksorubicin var ikke toksiske. Sfærene med doksorubicin innkapslet var toksiske for kreftcellelinjen i lave konsentrasjoner og toksiske for den humane gingivale cellelinjen ved en høy konsentrasjon. Dette tyder på at nanosfærene med doksorubicin innkapslet kan ha et potensial i behandling av oral kreft da de kombinerer mukoadhesive egenskaper og dermed evnen til å bli værende på stedet der de skal virke med effekt av virkestoffet på kreftcellelinjen.

Nanosfærer av biopolymeren natriumalginat i kombinasjon med proteinet natriumkaseinat lastet med nisin, et antimikrobielt peptid, har blitt utviklet med mål om å fjerne bakteriene i den orale biofilmen (44). Studien viste at det var mulig å lage nanosfærer med natriumalginat og natriumkaseinat ved den pH-verdien der de to komponentene hadde motsatt ladning. Sfærenes størrelse var i nanoområdet (~200 nm), hadde negativ ladning og innkapslings-effektiviteten av nisin var høyest (~75 %) ved pH 5. Nanopartiklene med nisin hemmet effektivt bakterievekst av noen av de vanlige patogene bakteriene som finnes i munnhulen, og de hemmet vekst av en etablert oral biofilm. Nanopartiklene med nisin innkapslet var mer effektive enn en oppløsning av virkestoffet nisin og viste også en forlenget effekt over 48 timer. Partiklene festet seg til mukosa fra geit i en *ex vivo*-test og viste således lovende mukoadhesive egenskaper.

Liposomer og polykaprolaktonnanopartikler dekket med biopolymerer

Liposomer dekket med biopolymerer (figur 2b-l) er en videreutvikling av konvensjonelle liposomer. Liposomer er sfæriske partikler som består av et dobbeltlag med lipider og et hulrom i midten. Størrelsen til liposomene kan variere, men befinner seg i nanoområdet. Både hydrofile og hydrofobe legemidler kan inkorporeres i liposomstrukturen. Overflaten til liposomene kan modifiseres ved at det legges et lag av en biopolymer utenpå. For at biopolymerer skal feste seg til liposomet, er det viktig at liposomet og polymeren har motsatt ladning, slik at det oppstår en elektrostatisk interaksjon. Selve dekkeprosessen er sensitiv, og mengden liposom i forhold til polymer er svært viktig for fremstillingen av stabile polymerdekkede liposomer (45). Denne mer avanserte formuleringen har vært forsøkt utviklet for ulike formål, men til bruk i munnhulen har den blitt undersøkt både med tanke på fysisk beskyttelse av tenner ved en biomimetisk tilnærming da liposomene likner spytts miceller (46, 47) og ser også ut til å ha et potensial for bruk ved tørr munn (48). I studiene har det primært vært fokusert på biopolymerene alginat, pektin og kitosan. Studien har vist at de biopolymerdekkede liposomene har evne til å både ta opp og

gi fra seg mer vann enn biopolymeren alene og kan således være aktuell i forebyggende behandling av munntørhet. Både de kitosan- og alginatdekkede liposomene hadde i tillegg gode mukoadhesive egenskaper testet mot en mukusproduserende cellelinje (MTX-HT29) (49), og de adherer også til hydroksyapatitt som er en modellsubstans for tenner (50). Toksisiteten til formuleringene har i tillegg blitt undersøkt mot cellelinjen MTX-HT29. Denne studien tydet på at de alginatdekkede liposomene var minst toksiske, men at de kitosandekkede liposomene også ble akseptabelt tolerert av cellene (49).

Kitosan har også blitt undersøkt i kombinasjon med polykaprolakton (PCL) som er en biologisk, nedbrytbar polyester. Nanopartikler av PCL med kurkumin innkapslet har vært studert til bruk mot kreft i munnhulen (51). PCL-partiklene ble dekket med kitosan for å gi partiklene gode mukoadhesive egenskaper (figur 2b-ll). De mukoadhesive egenskapene til partiklene ble verifisert ved å undersøke interaksjonen med mucin som er en av bestanddelene i mukosa. I tillegg ble det utført permeabilitetsstudier over spiserørslimhinne fra svin. Det viste seg at kurkumin ble værende i slimhinnen og har således en evne til å virke lokalt. Effekten av partiklene ble undersøkt mot en SCC-9 human oral kreftcellelinje og forsøkt viste at levedyktigheten til cellene ble signifikant redusert. Partiklene uten kurkumin påvirket ikke levedyktigheten til de samme cellene. Denne studien viser at dette er et administrasjonssystem med både mukoadhesive egenskaper og effekt av virkestoffet mot den valgte kreftcellelinjen. Hvorvidt disse egenskapene kan kombineres og gi et nytt administrasjonssystem med god effekt må dog undersøkes videre.

KONKLUSJON

Det er et økende behov for nye, forbedrede administrasjonssystemer til behandling av sykdommer i munnhulen. Dette skyldes en økende grad av orale helseproblemer i befolkningen. Muko- eller bioadhesive systemer har det største potensialet da de blir værende i munnhulen på tross av spyttproduksjonen som kontinuerlig vasker vekk fremmede elementer. Biopolymerbaserte, adhesiv formuleringer med størrelse i nanoområdet opp mot mikroområdet er en svært interessant tilnærming da partiklene er så små at de ikke merkes av brukeren. I tillegg kan mange ulike virkestoffer inkorporeres inn i partiklene. Det er stor sannsynlighet for at det i fremtiden vil finnes nanobaserte adhesiv administrasjonssystemer til lokal behandling av sykdommer i munnhulen.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

REFERANSER

1. Skjørland KK, Høgevdal HE, Espelid I. Munnhulen. I Store medisinske leksikon. 2018.
2. Diz P, Meleti M, Diniz-Freitas M et al. Oral and

- pharyngeal cancer in Europe: Incidence, mortality and trends as presented to the Global Oral Cancer Forum. *Trans Res Oral Oncol* 2017; 2: 1–13.
3. Patil S, Majumdar B, Sarode SC et al. Oropharyngeal Candidosis in HIV-Infected Patients - An Update. *Front Microbiol* 2018; 9.
4. Kragelund C, Reibel J, Pedersen AML. Oral candidiasis and the medically compromised patient. Pedersen AML, editor: Springer, Cham; 2016.
5. Kainz K, Bauer MA, Madero F et al. Fungal infections in humans: the silent crisis. *Microbial Cell* 2020; 7: 143–5.
6. Reseptregisteret 2013–2017. Tema: Legemidler og eldre. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt; 2018. (Lest 1. september 2022).
7. Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: Etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 61–9.
8. Petersen PE, Yamamoto T. Improving the oral health of older people: the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Community Dent Oral Epidemiol* 2005; 33: 81–92.
9. Lauritano D, Moreo G, Della Vella F et al. Oral Health Status and Need for Oral Care in an Aging Population: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 4558.
10. Loke C, Lee J, Sander S et al. Factors affecting intra-oral pH - a review. *J Oral Rehabil* 2016; 43: 778–85.
11. Pedersen AM, Bardow A, Jensen SB et al. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral Diseases* 2002; 8: 117–29.
12. Lingstrom P, Moynihan P. Nutrition, saliva, and oral health. *Nutrition* 2003; 19: 567–9.
13. Dewhirst FE, Chen T, Izard J et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol* 2010; 192: 5002–17.
14. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol* 2000. 2002; 28: 12–55.
15. Valen H, Bruzell EM, Scheie AA. Kontroll og bekæmpelse af dental biofilm. *Nor Tannlegeforen Tid* 2018; 128: 592–6.
16. Paderni C, Compilato D, Giannola LI et al. Oral local drug delivery and new perspectives in oral drug formulation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2012; 114: e25–34.
17. Andrews GP, Laverty TP, Jones DS. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 2009; 71: 505–18.
18. Rajeshwari HR, Dhamecha D, Jagwani S et al. Local drug delivery systems in the management of periodontitis: A scientific review. *J Control Release* 2019; 307: 393–409.
19. Joshi D, Garg T, Goyal AK et al. Advanced drug delivery approaches against periodontitis. *Drug Deliv* 2016; 23: 363–77.
20. Summary of Product Characteristics (SPC) via Felleskatalogen. www.felleskatalogen.no (Lest 12. september 2022).
21. Soskolne W, Chajek T, Flashner M et al. An *in vivo* study of the chlorhexidine release profile of the PerioChip™ in the gingival crevicular fluid, plasma and urine. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 1017–21.
22. Joshi D, Garg T, Goyal AK et al. Advanced drug delivery approaches against periodontitis. *Drug Deliv* 2014; 23: 363–77.
23. Paquette DW, Ryan ME, Wilder RS. Locally delivered antimicrobials: clinical evidence and relevance. *J Dent Hyg* 2008; 82: 10–5.
24. Williams RC, Paquette DW, Offenbacher S et al. Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: A controlled trial. *J Periodontol* 2001; 72: 1535–44.
25. Goodson JM, Gunsolley JC, Grossi SG et al. Minocycline HCl microspheres reduce red-complex bacteria in periodontal disease therapy. *J Periodontol* 2007; 78: 1568–79.
26. Makadia HK, Siegel SJ. Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier. *Polymers* 2011; 3: 1377–97.
27. Paquette D, Oringer R, Lessem J et al. Locally delivered

- minocycline microspheres for the treatment of periodontitis in smokers. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 787–94.
28. Patel PK, Erlandsen JE, Kirkpatrick WR et al. The changing epidemiology of oropharyngeal candidiasis in patients with HIV/AIDS in the era of antiretroviral therapy. *AIDS Res Treat* 2012; 2012.
 29. Bensadoun R-J, Patton LL, Lalla RV et al. Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation: update 2011. *Support Care Cancer* 2011; 19: 737–44.
 30. Smart JD. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 1556–68.
 31. Hearnden V, Sankar V, Hull K et al. New developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2012; 64: 16–28.
 32. Lauriad Technology. www.vectanspharma.com/lauriad-technology (Lest 12. september 2022).
 33. Li CL, Martini LG, Ford JL et al. The use of hypromellose in oral drug delivery. *J Pharm Pharmacol* 2005; 57: 533–46.
 34. Wong HL, Wu XY, Bendayan R. Nanotechnological advances for the delivery of CNS therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev* 2012; 64: 686–700.
 35. Udayakumar GP, Muthusamy S, Selvaganesh B et al. Biopolymers and composites: Properties, characterization and their applications in food, medical and pharmaceutical industries. *J Environ Chem Eng* 2021; 9: 105322.
 36. Baysal K, Aroguz AZ, Adiguzel Z et al. Chitosan/alginate crosslinked hydrogels: Preparation, characterization and application for cell growth purposes. *Int J Biol Macromol* 2013; 59: 342–8.
 37. Pistone S, Goycoolea FM, Young A et al. Formulation of polysaccharide-based nanoparticles for local administration into the oral cavity. *Eur J Pharm Sci* 2017; 96: 381–9.
 38. Sogias IA, Williams AC, Khutoryanskiy VV. Why is Chitosan Mucoadhesive? *Biomacromolecules* 2008; 9: 1837–42.
 39. Nguyen S, Escudero C, Sediqi N et al. Fluoride loaded polymeric nanoparticles for dental delivery. *Eur J Pharm Sci* 2017; 104: 326–34.
 40. Featherstone JDB. The science and practice of caries prevention. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 887–99.
 41. Toumba KJ, Curzon MEJ. A Clinical Trial of a Slow-Releasing Fluoride Device in Children. *Caries Res* 2005; 39: 195–200.
 42. Shrestha A, Kishen A. Antibacterial Efficacy of Photosensitizer Functionalized Biopolymeric Nanoparticles in the Presence of Tissue Inhibitors in Root Canal. *J Endod* 2014; 40: 566–70.
 43. Pornpitcharonng C, Rojanarat T, Opanasopit P et al. Catechol-modified chitosan/hyaluronic acid nanoparticles as a new avenue for local delivery of doxorubicin to oral cancer cells. *Colloids Surf B* 2020; 196.
 44. Niaz T, Shabbir S, Noor T et al. Alginate-caseinate based pH-responsive nano-coacervates to combat resistant bacterial biofilms in oral cavity. *Int J Biol Macromol* 2020; 156: 1366–80.
 45. Alund SJ, Smistad G, Hiorth M. A multivariate analysis investigating different factors important for the interaction between liposomes and pectin. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2013; 420: 1–9.
 46. Rykke M, Young A, Rolla G et al. Transmission electron microscopy of human saliva. *Colloids Surf B*. 1997; 9: 257–67.
 47. Nguyen S, Hiorth M, Rykke M et al. Polymer coated liposomes for dental drug delivery--interactions with parotid saliva and dental enamel. *Eur J Pharm Sci* 2013; 50: 78–85.
 48. Adamczak MI, Martinsen ØG, Smistad G et al. Polymer coated mucoadhesive liposomes intended for the management of xerostomia. *Int J Pharm* 2017; 527: 72–8.
 49. Adamczak MI, Hagesaether E, Smistad G et al. An in vitro study of mucoadhesion and biocompatibility of polymer coated liposomes on HT29-MTX mucus-producing cells. *Int J Pharm* 2016; 498: 225–33.
 50. Pistone S, Rykke M, Smistad G et al. Polysaccharide-coated liposomal formulations for dental targeting. *Int J Pharm* 2017; 516: 106–15.
 51. Mazzarino L, Loch-Neckel G, Bubniak LDS et al. Curcumin-Loaded Chitosan-Coated Nanoparticles as a New Approach for the Local Treatment of Oral Cavity Cancer. *J Nanosci Nanotechnol* 2015; 15: 781–91.

Manuskriptet ble mottatt 21. september 2022 og godkjent 10. mars 2023.

Artikkelen er fagfellevurdert.

APOTEKER- DAGEN 2023

Velkommen til årets store dag for apotekere!

Mandag 28. august inviterer Farmaceutene til faglig påfyll og møteplass for landets apotekere på Grand Hotel i Oslo. Det vil bli spennende talere og foredrag, samt interaktive workshops.

Apotekerforum utarbeider programmet, og temaene for årets Apotekerdag er styrking av apoteker, kommunikasjon, konflikthåndtering/forebygging, rolleforståelse, varsling m.m.

Sykehusapoteker Pål Espen Johannessen kommer og snakker om sine erfaringer knyttet til apotekers rolle og varsling.

Det er begrenset antall plasser, så her er det førstemann til mølla.



Medlem: Gratis
Ikke-medlem: 5520 kr

Påmeldingsfrist: 30. juni