

# Slimhinneklebende formuleringer

## Kliniske bruksområder og terapeutiske muligheter

### TEKST:

Ellen Hagesæther, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo  
ellen@ifk.sdu.dk

### SAMMENDRAG

#### HENSIKT

Denne artikkelen skal gi en oversikt over etablerte bruksområder for slimhinneklebende formuleringer, samt presentere nye og innovative muligheter innenfor feltet.

#### MATERIALE OG METODER

Kommersielt tilgjengelige preparater gjennomgås som eksempler på kliniske bruksområder. De terapeutiske muligheter som diskuteres her er beskrevet i forskningsartikler, publisert i engelskspråklige, internasjonale vitenskapelige tidsskrifter.

#### RESULTATER

Slimhinneklebing kombinert med forsinket frisetting kan forbedre levering av virkestoff lokalt til slimhinner, hvilket er relevant ved lokal behandling av for eksempel betennelse, infeksjon, smerte og kreft. Slimhinneklebende preparater for lokal effekt i vagina og munnhulen er kommersielt tilgjengelige. I tillegg kan systemisk biotilgjengelighet av ulike typer virkestoff økes dersom slimhinneklebing kombineres med beskyttelse av virkestoffet mot enzymatisk nedbrytning. Eksempler på aktuelle slimhinner for systemisk administrering er slimhinnene i tynntarmen, nesen og munnhulen. Slimhinnevaksinering har noen fordeler sammenliknet med tradisjonell vaksinering, og sammen med levering av DNA, representerer et innovativt område der slimhinneklebing kan utnyttes.

#### KONKLUSJON

Selv om de kliniske bruksområdene for slimhinneklebende preparater fremdeles er beskjedne, er de terapeutiske mulighetene enorme. Noen utfordringer gjenstår det imidlertid fremdeles å løse.

### HOVEDBUDSKAP

Slimhinneklebende formuleringer kan utnyttes både for å oppnå en bedre lokal behandling på slimhinner, og for å øke systemisk biotilgjengelighet til ulike typer virkestoff.

Ved å feste en formulering til lukte-regionen i nesen, kan virkestoff leveres direkte til hjernen.

Slimhinnevaksinering og levering av DNA representerer innovative bruksområder.

### BAKGRUNN OG HENSIKT

En slimhinneklebende formulering vil kunne feste seg uspesifikt til slimlaget som dekker slimhinnene i kroppen. Formuleringen kan senere løsnes eller bli værende til slimlaget fornyes. I løpet av de siste cirka 30 årene, har det blitt forsket veldig mye på fenomenet slimhinneklebing, for eksempel mekanismene som ligger bak, hvilke polymere som er slimhinneklebende og hvilke målemetoder som kan benyttes. Et standard søk på vitenskapelige artikler i SciFinder på det engelske ordet «mucoadhesion» vil gi omtrent 2000 treff. Denne oversiktsartikkelen vil gi et innblikk i kliniske bruksområder og terapeutiske muligheter ved å utnytte slimhinneklebing.

Slimhinner dekker kroppens ytre overflater, for eksempel i munnhulen, mage-tarmsystemet (inkludert spiserøret, mage-sekken, tynntarmen og tykktarmen), øyet, nesen, lungene og urogenital systemet (inkludert for eksempel vagina og urinblæren). Alle disse stedene kan utnyttes av slimhinneklebende formuleringer. De generelle fordelene er en bedre effekt av virkestoffet ved lokal behandling av sykdomstilstander på slimhinnen, øket systemisk biotilgjengelighet av virkestoff og mindre hyppig readministrering.

### MATERIALE OG METODER

Kommersielt tilgjengelige preparater gjennomgås som eksempler på kliniske bruksområder. De terapeutiske muligheter som diskuteres her er beskrevet i forskningsartikler, publisert i engelskspråklige, internasjonale vitenskapelige tidsskrifter.

### RESULTATER OG DISKUSJON

#### Lokal behandling

For lokal behandling av sykdomstilstander som betennelser, infeksjoner, smerte og kreft, kan slimhinneklebing kombinert med forsinket frisetting forbedre effekten av virkestoffet, redusere virkestofftap og nødvendigheten for hyppig readministrering. Et mer sjeldent bruksområde er lokal diagnostisering.

Lokal applikasjon har blitt utnyttet i ulike sammenhenger: Effekten til xylometazolin (mot tett nese) ble økt, og bivirkningene redusert, vist ved sammenlikning med kommersielt tilgjengelige preparater (1). En slimhinneklebende nasal Rhinocort pulverspray, for behandling av allergi, er kommersielt tilgjengelig. Lungeslimhinneklebende mikropartikler med beklometason (for å redusere nødvendigheten for gjentatte doseringer ved astma) (2) og med rifampicin (mot tuberkulose) (3) har blitt undersøkt. Det har blitt gjort forsøk på å øke behandlingseffektiviteten av *Helicobacter pylori* infeksjoner i magen (4–6) og betennelsesaktige tykktarmsykdommer (7). Imidlertid er slimhinneklebing til magesekk og lunge fremdeles et kontroversielt tema, da det hersker usikkerhet om hvorvidt ønsket effekt oppnås.

Legemiddelbehandling av øyet er vanskelig, fordi virkestoffet blir raskt skylt bort. Noen kommersielt tilgjengelige slimhinneklebende preparater mot grønn stær er Pilocarpine gel (ikke tilgjengelig i Norge), Blocadren Depot og Timosan. Polymeren i okulære formuleringer vil i de fleste tilfeller ikke klare å forsinke frisettingen i tilfredstillende stor grad, i tillegg til at synet kan forstyrres. Det er derfor ut-

viklet et kommersielt betaxolol preparat (Betoptic S), bestående av legemiddel-partikler som kan forsinke frisettingen, lagret i en slimhinneklebende polymer.

Mange av sykdommene nevnt tidligere kan angripe slimhinnene i vagina og munnhulen, og en del kommersielle preparater er derfor tilgjengelige (tabell 1). Siden vagina er selvrensende, er slimhinneklebende formuleringer ofte fordelaktige for å øke residenstiden til preparatet. Vaginale slimhinneklebende preparater fins mot sopp- og bakterieinfeksjon, så vel som prevensjonsmidler og fuktighetsgivere. Progesteronpreparatet i tabell 1 brukes mot nedsatt fruktbarhet og manglende menstruasjon. Det er et viktig alternativ til orale tablett og injeksjoner, da progesteron er et steroid hormon, og tas derfor opp i liten grad i tarmen i tillegg til at det brytes ned. Det forventes at antall kommersielt tilgjengelige vaginale preparater vil øke, da det i 2006 ble rapportert om kliniske forsøk med seks ulike vaginale geler mot HIV, én mot human papilloma virus og et prevensjonsmiddel (8).

Tabell 1 viser at kommersielt tilgjengelige preparater til bruk i munnhulen inkluderer preparater mot smerte, betennelse, soppinfeksjon, desinfeksjonsmiddel og kunstig spytt. Orabase er en slimhinneklebende pasta som kan blandes med ulike legemidler. I 1947 ble Orabase blandet med penicillin; antakeligvis det første slimhinneklebende preparat som er beskrevet. Aphtach er en tablett som frisetter legemidlet bare fra én side, direkte til slimhinnen, uten tap til selve munnhulen. I 1984 ble professor Nagai tildelt Japan National Invention Prize for dette preparatet.

#### *Systemisk opptak*

Det er vanlig at et virkestoff absorberes og utøver sin effekt systemisk ved transport i blodet. Mer enn 70 % av de mestselgende preparatene inntas peroralt og absorberes deretter fra slimhinnen i tynntarmen. Absorpsjonen er ofte høy fra tynntarmen, men for noen virkestoff er en lav absorpsjon en utfordring. Et annet problem er den høye enzymatiske aktiviteten i tynntarmen, som for eksempel kan føre til nedbrytning av virkestoffet. Dersom et virkestoff enten brytes ned og/eller i liten grad absorberes, blir den perorale biotilgjengeligheten lav (i noen tilfeller helt ned i cirka 30 %). Lav biotilgjengelighet kan også medføre at legemidlet bør injiseres. Ved å utnytte slimhinneklebing kan den peroral biotilgjengeligheten økes. Dette har blitt forsøkt for eksempel for paklitaxel, doxorubicin (cytostatika), keto-

profen, diklofenak (betennelsesnedsettende), karvedilol, diltiazem (hjerte-karmedisiner), cafadroxil, gentamycin (antibiotika), progesteron, testosteron (steroider), metformin, glipizid (glukosenedsettende), dopamin, buspiron (legemidler til hjernen) og budesonid, triamcinolon (kortikosteroider).

Virkestoff med kort halveringstid formuleres ofte for forsinket frisetting slik at administreringsfrekvensen kan reduseres. Eksempler er glipizid (antidiabetikum), felodipin og propranolol (blodtrykksnedsettende) og furosemid (diuretikum). Dersom virkestoffet ikke tas opp i hele tynntarmen eller tykktarmen, kan biotilgjengeligheten bli lav. I et slikt tilfelle vil en kombinasjon av forsinket frisetting og slimhinneklebing kunne øke biotilgjengeligheten. Et godt eksempel er furosemid, som bare absorberes fra øvre del av magetarmsystemet.

Nye fremskritt innen bio- og genteknologi har gjort det mulig å benytte peptider og proteiner (så vel som DNA, som omtales senere) som virkestoff, ofte med overlegen farmakologisk effekt, spesifisitet og lite bivirkninger. På grunn av nedbrytning og lavt opptak fra tarmen (grunnet høy vannløselighet og størrelse) vil peptider og proteiner som oftest injiseres, hvilket er en ulempe. Eksempler på terapeutisk aktive proteiner og peptider er humant vekst hormon, calcitonin, vasopressin og desmopressin, heparin og erythropoietin (EPO). Mest utbredt i bruk er insulin mot diabetes. Slimhinneklebing kan øke opptaket fra tarmen, men peptidet må samtidig beskyttes mot enzymatisk nedbrytning i lumen. Derfor har slimhinneklebende tarmplaster som kun frisetter insulin til slimhinnen, uten tap til lumen (9, 10), så vel som slimhinneklebende mikro- og nanopartikler som beskytter insulinet (11, 12), blitt beskrevet. Formuleringen kan inneholde substanser som øker permeabiliteten til epitelet (9), så vel som enzymhemmere (13) (for å øke stabiliteten til legemiddelet).

I en nylig publisert artikkel ble slimhinneklebende insulin nanopartikler administrert peroralt til rotter (14). Nivået av seruminsulin økte og relativ biotilgjengelighet sammenliknet med injeksjoner var  $13,21 \pm 1,42$  %. Nivået av glukose ved faste ble redusert avhengig av insulinodose og den glykemiske responsen til oral glukose ble forbedret over lang tid (fra to til cirka 12 timer). Nanopartiklene ble antakeligvis absorbert intakt, og fritt insulin friset fra partiklene ble ikke absorbert. Evnen til den kationiske slimhinneklebende polymeren til å åpne epitellaget og

dermed øke absorpsjonen, så vel som nanopartiklenes beskyttelse av insulin i lumen, ble ansett som viktig i tillegg til slimhinneklebingen.

Til tross for ulike lovende resultater, er tynntarmen ikke det viktigste stedet for å utnytte slimhinneklebing. Så vidt forfatteren vet, fins det per i dag ingen produkter på markedet som er basert på dette prinsippet. Grunnen kan være at graden av slimhinneklebing som oppnås ofte er for lavt, for eksempel på grunn av den store væskemengden i tarmen. Tilstedeværelsen av mat og aktiv peristaltikk er også en kompliserende faktor. I tillegg kan tidlig nedbrytning i leveren være et stort problem for enkelte typer virkestoff, og dette kan ikke unngås ved å øke slimhinneklebingen.

Hoveddelen av forskningen konsentreres derfor på å oppnå slimhinneklebing i munnhulen. Det fins svært mange artikler som beskriver ulike virkestoff formulert for munnhulen, enten som gel, film, tablett, plaster eller pastill. Det anslås at markedsandelen til slimhinneklebende preparater til munnen øker i Amerika og Europa med en stabil vekstrate på over 10 % (15). Klebing på innsiden av kinnene kan benyttes ved behandling av kroniske sykdommer der forsinket frisetting er ønsket. Fordelen med munnhulen er at administreringen er lettere da formuleringen kan plasseres direkte på slimhinnen. Den enzymatiske aktiviteten er lavere enn i tarmen, og slimhinnen er robust og lite følsom for ødeleggelse. Dette kan være viktig i tilfeller der formuleringen inneholder en substans som øker permeabiliteten til epitelet, hvilket ofte er tilfellet, ettersom en av bakdelene med denne slimhinnen er lav permeabilitet sammenliknet med tarmen. På grunn av spyttsekresjon og svelging er residenstiden i munnhulen vanligvis kort, og slimhinneklebing er derfor fordelaktig.

Tabell 2 viser noen kommersielt tilgjengelige preparater til munnhulen. Glyceroltrinitrat brukes mot angina pectoris, og har nesten ingen peroral biotilgjengelighet (< 1 %), mens Suscard opplyses å gi en biotilgjengelighet på cirka 40 %. Prochlorperazin benyttes mot kvalme og oppkast og har også noe effekt mot migrene. En av fordelene i dette tilfellet er at det ved oppkast kan være problematisk å innta virkestoff peroralt. Fentanyl er et smertestillende av opioidtype med lav peroral biotilgjengelighet (cirka 30 %). Formuleringen til munnhulen doubler biotilgjengeligheten (cirka 65 %). Striant SR inneholder testosteron og brukes mot mannlig hypogonadisme. Det er en slim-

Tabell 1. Kommerielt tilgjengelige slimhinneklebende preparater til lokal bruk i vagina og munnhulen. (Referanser: Ahuja et al., 1997, Rossi et al., 2005, Hussain et al., 2005, Valenta, 2005, das Neves and Bahia, 2006, Sudhakar et al., 2006 og das Neves et al., 2008)

<b>Slimhinneklebende vaginale preparater</b>				
Kommersielt navn	Slimhinneklebende/ viskositetsøkende innholdsstoff	Virkestoff	Bruksområde	Firma
Canesten (krem)		Clotrimazol	Soppinfeksjon	Bayer
Dalacin (krem)		Clindamycin vaginose	Bakteriell	Pfizer
Zidoval (gel)	Karbomer 974P	Metronidazol	Bakteriell vaginose	Meda
Conceptrol/ Gynol II (gel)*	Natrium karboksylmethylcellulose	Nonoxynol-9	Prevensjonsmiddel	McNeil-PPC
Advantage-S/ Advantage 24 (gel)*	Polykarbofil, karbomer 974P	Nonoxynol-9	Prevensjonsmiddel Laboratories	Columbia
K-Y (gel)	Hydroksyetylcellulose	—	Fuktighetsgiver	Johnson&Johnson
Replens (gel)	Polykarbofil, karbomer 974P	—	Fuktighetsgiver products	LDS Consumer
Crinone (gel)	Polykarbofil, karbomer 974P	Progesteron sekundær amenoré	Nedsatt fruktbarhet,	Serono

  

<b>Slimhinneklebende preparater til munnhulen</b>				
Kommersielt navn	Slimhinneklebende/ viskositetsøkende innholdsstoff	Virkestoff	Bruksområde	Firma
Aptach (tablett)*	Hydroksypropylcellulose & polyakrylsyre	Triamcinolon acetonid	Munnsår	Teijin Ltd
Orabase (oral pasta)	Pektin, gelatin, natriumkarboksymetylcellulose i polyetylen/mineralolje	Ex Penicillin Ex Triamcinolon Ex Benzocain	Antibiotikum Munnsår Smertestillende	ConvaTech
Zilactin (film)*	Ukjent	Lidocain	Lokal smertestillende	Zila
Corlan pellets*	Akasia	Hydrokortison natrium sukkinat	Munnsår	Celltech
Miconazole Lauriad (tablett)*	Ukjent	Miconazol	Soppinfeksjon	BioAlliance
Tibozole (tablett)*	Ukjent	Miconazol nitrat	Soppinfeksjon	Tibotec
Corsodyl (gel)	Hydroksypropylmetyl- cellulose	Chlorhexidin gluconat	Antiseptikum	GlaxoSmithKline
Luborant*	Natrium karboksymetylcellulose	—	Kunstig spytt	Antigen
Saliveze*	Natrium karboksymetylcellulose	—	Kunstig spytt	Wyvern

\* Ikke kommerielt tilgjengelig i Norge

hinneklebende tablett med forsinket frisettning. Testosteron er ineffektivt peroralt, da det utsettes for enzymatisk nedbrytning i leveren (det er dermed også skadelig for leveren). Preparatet er et alternativ til intramuskulære injeksjoner (som kan føre til blodkonsentrasjoner over eller under det fysiologiske nivået), subkutane implan-

tater (som er et mindre kirurgisk inngrep), transdermale plastre (som kan føre til hudirritasjon og oppleves som sosialt stigmatiserende) så vel som gel (der store områder av huden må dekkes, og man risikerer å overføre testosteron til en partner). Korbonits og medforfattere publiserte i 2004 en oversiktsartikkel som

oppsummerte de viktigste kliniske dataene i utviklingen av Striant SR (16). De rapporterte at testosteronnivået i serum ble normalisert til fysiologisk nivå i løpet av fire timer etter bruk, at stabilt nivå ble oppnådd etter 24 timer når preparatet ble brukt to ganger daglig og at testosteronnivået økte til det normale nivået for

87–97 % av pasientene i fase III kliniske forsøk. De rapporterte også at preparatet ble godt tolerert og at bivirkningsfrekvensen var lav. Oralin er et unikt nålfritt insulinpreparat som også baserer seg på slimhinneklebing. Det er en vandig formulering, en oral spray som gis med et spesielt redskap til innsiden av kinnet. Insulinet er formulert i miceller, og preparatet inneholder i tillegg substanser som øker permeabiliteten til epitelet så vel som andre hjelpestoffer. Det kom på markedet i Ecuador i 2005 og i India i 2007, og kliniske forsøk igangsettes nå i USA og Europa som en del av markedsføringen.

Levering av virkestoff via nes slimhinnen har noen fordeler: som i munnhulen er slimhinnen lett tilgjengelig, nedbrytning av virkestoff i lever unngås, slimhinnen har god blodtilførsel og er ganske permeabel. Slimhinneklebing er ofte en fordel for nasale formuleringer, da den høye mukociliære aktiviteten vanligvis renser slimhinnen raskt. En ulempe med nasal administrering er at metoden og teknikken for å applisere virkestoffet er mer utfordrende enn for eksempel i munnhulen. Nesen har blitt undersøkt for levering av terapeutiske peptider og proteiner, midler mot høyt blodtrykk (propranolol), steroider (progesteron), midler mot kvalme (metoclopramid), antibiotika (gentamicin) så vel som smertestillende av opioidtype (buprenorfin).

Det er vanligvis svært utfordrende å nå sentralnervesystemet gjennom den systemiske sirkulasjonen for et virkestoff, spesielt for peptider og proteiner. Grunnen til dette er tilstedeværelsen av blod-hjerne-barrieren og blod-cerebrospinalvæske-barrieren som beskytter sentralnervesystemet mot potensielt giftige og skadelige substanser. Luktelappen (olfactory region) i nesen er den eneste delen av sentralnervesystemet som er i direkte kontakt med omgivelsene. Via luktelappen kan virkestoff gå direkte fra nesen til sentralnervesystemet og unngå de to barrierene. Dette kan utnyttes for eksempel ved behandling av Parkinsons og Alzheimers sykdommer. Imidlertid er mengden virkestoff som kan transporteres på denne måten liten da luktelappen kun opptar 5 % av det totale arealet i nesen, og området er vanskelig å treffe. I en studie ble ulike formuleringer av takrin forsøkt levert til hjernen via luktelappen (17): Takrin er det første legemiddelet godkjent av FDA, i 1993, for behandling av symptomer på Alzheimers sykdom. Det er en kolinesterasehemmer som også er godkjent av EMEA. Distribusjonen etter intravenøs og intranasal administrering av radioaktiv takrin har blitt målt i mus.

Naturlig nok ble høyere radioaktivitet gjenfunnet i blodet ved intravenøs administrering sammenliknet med intranasal administrering. Radioaktivitet i hjernen var derimot høyere ved intranasal administrering. Hjernebiotilgjengeligheten for en slimhinneklebende mikroemulsjon var omtrent dobbelt så høy som for takrin løsning. I tillegg var hjernebiotilgjengelighet høyere for en slimhinneklebende mikroemulsjon sammenliknet med vanlig mikroemulsjon. Dette illustrerte den positive effekten av slimhinneklebing. I tillegg ble det målt raskere bedring av hukommelsestap i skopolamin induert søvnige mus når den slimhinneklebende formuleringen ble benyttet. Lokalisering av virkestoff til hjernen ble også bekreftet i kaniner ved å benytte gamma scintigrafi. Den samme gruppen har også levert risperidon på samme måte (18). Risperidon er et godkjent middel mot psykose.

*Levering av DNA og slimhinnevaksiner*  
Selv om tradisjonell systemisk vaksinasjon har vært, og er en suksess, fins det noen fordeler relatert til slimhinnevaksiner: Det er et nålfritt alternativ som reduserer kostnadene og nødvendigheten av å ha høyt kvalifisert helsepersonell til stede, noe som generelt er et hinder for mer utbredt vaksinerings på verdensbasis. Dette er viktig, særlig siden WHO anslår at mer enn to millioner mennesker dør årlig på grunn av sykdommer som lett kan hindres med vaksiner, cirka halvparten av disse er barn under fem år. Slimhinnevaksiner involverer lymfeorganene i tarmen, respirasjonssystemet (nese og lunger) så vel som urogenital systemet. Ved slimhinnevaksiner vil, i tillegg til systemisk immunitet, også slimhinneimmunsystemet aktiveres. Dette har flere fordeler. Én fordel er at et aktivt slimhinneimmunsystem ofte vil kunne beskytte kroppen på et tidlig tidspunkt i infeksjonsforløpet hvor mange mikrober vil angripe kroppen via slimhinnene. Derfor kreves også mindre antigen for å oppnå slimhinneimmunitet sammenliknet med systemisk immunitet. En annen fordel er at slimhinneimmunsystemet er felles, noe som betyr at dersom én av disse slimhinnene vaksineres vil det resultere i full slimhinneimmunitet. Dermed kan vaksiner mot ulike typer mikrober utvikles (eksempelvis kikhoste, Salmonella, stivkrampe, kolera, Helicobacter pylori, hepatitt B, difteri, human papilloma virus, hjernehinnebetennelse, tuberkulose, HIV, influensa og meslinger), og gis valgfritt via én av slimhinnene. En annen mulighet er oral toleranse: dersom et antigen gis oralt, kan

det oppstå en understimulering av systemisk respons. Dette kan benyttes for behandling av hyperrespons (eksempelvis matallergi, kommensale bakterier, autoimmune sykdommer (encefalomyelitt, reumatoid artritt, diabetes) og ved transplantasjoner).

DNA vaksiner representerer et nytt alternativ til tradisjonelle vaksiner. Mens tradisjonelle vaksiner kan være døde eller inaktiverede organismer, eller rensede produkter fra dem, fungerer DNA vaksiner ved å bruke vertceller til å produsere det plasmid kodede antigenet. Antigenet presenteres så for immunforsvaret på en tilsvarende måte som ved naturlige infeksjoner. Dette er samme prinsipp som levering av gener generelt (selv om målet i enkelte tilfeller også kan være systemisk opptak), og de samme metodene kan derfor benyttes. Hensikten med levering av gener er å inducere en vedvarende produksjon av terapeutisk protein lokalt på sykdomsstedet i magetarmsystemet, for eksempel i tilfeller av mage- eller tolvfingertarmsår, betennelsesaktige tykktarmsykdommer, infeksjoner i magetarmsystemet eller tykktarmskreft. En fordel med DNA-basert slimhinnevaksiner er at i tillegg til induert humoral respons, indueres også cellulær respons som kan benyttes terapeutisk. DNA vaksiner kan derfor også utvikles mot kreft. Slimhinneklebing vil øke residenstiden og dermed effekten av DNAet. Imidlertid er det viktig at DNAet også beskyttes tilfredsstillende mot nedbrytning. Fordelen med økt residenstid på DNA transfeksjon og proteinproduksjon har blitt illustrert (19). Gelatin nanopartikler med innhold av plasmid DNA (som kodet for et grønt fluorescerende protein) ble sammenliknet med et system kalt NiMOS, der de samme gelatin partiklene var lagret i en beskyttende mikrosfærematrix. NiMOS forble lenger i magen og tynntarmen etter oral administrering i rotter. Gelatin partiklene førte ikke til fluorescens, i motsetning til NiMOS der fluorescensen var tydelig etter fem dager, hvilket tydet på proteinproduksjon. En ulempe med forsøksoppsettet i denne studien var at effekten av økt stabilitet og økt residenstid ikke kunne skilles fra hverandre. I tillegg er det uklart om protein produksjonen var høy nok til å kunne gi terapeutisk eller vaksinasjonseffekt. Da studien var utført i rotter, er effekten i mennesker fremdeles uvis.

I en studie i mus ble en konvensjonell hepatitt B vaksine gitt intramuskulært, og sammenliknet med DNA liposomer med og uten slimhinneklebende egenskaper, gitt via nesen (20). Den konvensjonelle

**Tabell 2.** Kommersielt tilgjengelige slimhinneklebende preparater til munnhulen, for systemisk bruk. NB! Ingen av disse preparatene er kommersielt tilgjengelige i Norge. (Referanser: Rossi et al., 2005, Sudhakar et al., 2006 og Khafagy et al., 2007.)

Kommersielt navn	Slimhinneklebende/ viskositetsøkende innholdsstoff	Virkestoff	Bruksområde	Firma
Suscard buccal (tablett)	Hypromellose	Glyceroltrinitrat	Angina pectoris	Forest Laboratories
Emezine <sup>TM</sup> (tablett)	Ukjent	Prochlorperazin	Kvalme, oppkast	BDSI's
Buccastem buccal (tablett)	Polyvinylpyrrolidon, xantangummi, E410	Prochlorperazin	Kvalme, oppkast	Reckitt Benkiser
Fentanyl Oralet <sup>TM</sup> (pastill)	Ukjent	Fentanyl	Kreftsmerte	Lexicomp
BEMA Fentanyl (tablett)	Ukjent	Fentanyl	Kreftsmerte	BDSI's
Striant <sup>TM</sup> SR buccal (tablett)	Karbomer 934P, hypromellose, polykarbofil	Testosteron	Mannlig hypogonadisme	Ardana Bioscience
Oralin-Generex (oppløsning)	Ukjent	Insulin	Diabetes	Generex Biotechnology

vaksinen gav høy systemisk respons, men ingen slimhinneimmunrespons. Dette var i motsetning til de slimhinneklebende DNA liposomer gitt via nesen som gav en slimhinneimmunrespons som var vesentlig høyere enn for DNA liposomer uten slimhinneklebende egenskaper. Selv om den positive effekten av slimhinneklebing ble illustrert, så har mus et slimhinneimmunsystem som er ulikt menneskers. Til tross for at antistoffer ble detektert, er det ennå uklart om mengden var stor nok til å nedkjempe viruset.

## KONKLUSJON

Alle slimhinner kan utnyttes av klebende formuleringer, både for å bedre effekten ved lokal behandling av sykdomstilstander, for å øke systemisk biotilgjengelighet av virkestoff, for å levere DNA og ved slimhinnevaksiner. Selv om de terapeutiske fordelene kan være store, er klinisk bruk fremdeles beskjeden. Grunner til dette kan være manglende kliniske data, spesielt i mennesker, sikkerhetsaspekter, særlig i tilfeller der nanopartikler og substanser som øker permeabiliteten til epitelet, benyttes samt høye kostnader. Andre begrensninger er at slimhinneklebing generelt er en spesifikk adhesjon, det er en mulighet for at formuleringen og virkestoffet festes i slimlaget uten å nå epitelet og at tiden kroppen bruker på å

fornye slimlaget vil være avgjørende for residenstiden som kan oppnås.

*Oppgitte interessekonflikter: Ingen*

## REFERANSER

1. Tzachev C T, Mandajjeva M, Minkov E H et al. Comparison of the clinical efficacy of standard and mucoadhesive-based nasal decongestants. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 107–09.
2. Sakagami M, Kinoshita W, Sakon K et al. Mucoadhesive beclomethasone microspheres for powder inhalation: their pharmacokinetics and pharmacodynamics evaluation. *J Control Release* 2002; 80: 207–18.
3. Manca M-L, Mourtas S, Dracopoulos V et al. PLGA, chitosan or chitosan-coated PLGA microparticles for alveolar delivery? A comparative study of particle stability during nebulization. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2008; 62: 220–31.
4. Ramteke S, Jain N K Clarithromycin- and omeprazole-containing gliadin nanoparticles for the treatment of *Helicobacter pylori*. *J Drug Target* 2008; 16: 65–72.
5. Chun M-K, Sah H, Choi H-K Preparation of mucoadhesive microspheres containing antimicrobial agents for eradication of *H. Pylori* *International Journal of Pharmaceutics* 2005; 297: 172–79.
6. Higo S, Ori K, Takeuchi H et al. A Novel Evaluation Method of Gastric Mucoadhesive Property *in Vitro* and the Mucoadhesive Mechanism of Tetracycline-Sucralfate Acidic Complex for Eradication of *Helicobacter*

7. Tuğcu-Demiröz F, Acartürk F, Takka S et al. Evaluation of alginate based mesalazine tablets for intestinal drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 2007; 67: 491–97.
8. das Neves J, Bahia M F Gels as vaginal drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics* 2006; 318: 1–14.
9. Whitehead K, Shen Z, Mitragotri S Oral delivery of macromolecules using intestinal patches: applications for insulin delivery. *J Control Release* 2004; 98: 37–45.
10. Grabovac V, Föger F, Bernkop-Schnürch A Design and *in vivo* evaluation of a patch delivery system for insulin based on thiolated polymers. *International Journal of Pharmaceutics* 2008; 348: 169–74.
11. Sarmiento B, Ribeiro A, Veiga F et al. Alginate/Chitosan Nanoparticles are Effective for Oral Insulin Delivery. *Pharm Res* 2007; 24: 2198–206.
12. Sarmiento B, Ribeiro A, Veiga F et al. Oral Bioavailability of Insulin Contained in Polysaccharide Nanoparticles. *Biomacromolecules* 2007; 2007: 3054–60.
13. Marschütz M K, Caliceti P, Bernkop-Schnürch A Design and *In Vivo* Evaluation of an Oral Delivery System for Insulin *Pharm Res* 2000; 17: 1468–74.
14. Damgé C, Maincent P, Ubricht N Oral delivery of insulin associated to polymeric nanoparticles in diabetic rats. *J Control Release* 2007; 117: 163–70.
15. Sudhakar Y, Kuotsu K, Bandyopadhyay A K Buccal bioadhesive drug delivery – A promising option for orally less efficient drugs. *J Control Release* 2006; 114: 15–40.
16. Korbonits M, Kipnes M, Grossman A B Striant SR: A novel, effective and convenient testosterone therapy for male hypogonadism. *Int J Clin Pract* 2005; 58: 1073–80.
17. Jogani V V, Shah P J, Mishra P et al. Intranasal mucoadhesive microemulsion of tacrine to improve brain targeting. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22: 116–24.
18. Kumar M, Misra A R, Babbar A K et al. Intranasal nanoemulsion based brain targeting drug delivery system of risperidone. *Int J Pharm* 2008; 358: 285–91.
19. Bhavsar M D, Amiji M M Gastrointestinal distribution and *in vivo* gene transfection studies with nanoparticles-in-microsphere oral system (NiMOS). *J Control Release* 2008; 119: 339–48.
20. Khatiri K, Goyal A K, Gupta P N et al. Surface modified liposomes for nasal delivery of DNA vaccine *Vaccine* 2008; 26: 2225–33.

*Manuskriptet ble mottatt 30. juli 2008 og godkjent 10. november 2008. Fagredaktør Ingunn Tho.*