

## ABSTRACT

**FORMÅL** - At give en oversigt over islandske forskeres bidrag til udvikling af lægemidler til lokalbehandling af bestemte orale slimhindelidelser.

**METODER** - Mange mundslimhindelidelser kræver langvarig behandling, og der kan opstå klinisk resistens eller intolerance i forbindelse med behandlingerne. Forskergruppen har udviklet nye sammensætninger af lægemidler til lokalbehandling af mundslimhindelidelser og udført relevante kliniske afprøvninger. Forskningen har især fokuseret på hæmning af matrix metalloproteinaseres aktivitet gennem lokal applikation af doxycyklin, i starten med henblik på behandling af aftøse ulcerationer. Det antimikrobielle stof monocaprin blev testet for aktivitet mod herpesvirus, og der blev udviklet et kombinationspræparat af monocaprin og doxycyklin til behandling af forkølelsessår. Desuden blev monocaprins anti-Candida-virkning vurderet i forbindelse med behandling af protesestomatitis.

**RESULTATER** - Resultaterne af disse kliniske undersøgelser har generelt været lovende, når man sammenligner med de konventionelle behandlinger.

**KONKLUSIONER** - Forskningsprojekterne har ført til udvikling af forbedrede lokalbehandlinger af visse mundslimhindelidelser. De kommercielle muligheder er endnu ikke udforsket.

## EMNEORD

Administration, oral drug | topical drug administration | matrix metalloproteinase, inhibition | denture stomatitis | oral ulcers



Henvendelse til førsteforfatter:

**W. PETER HOLBROOK**  
phol@hi.is

## Islandske forskere udvikler lægemidler til behandling af orale slimhindelidelser

**W. PETER HOLBROOK**, FRCPath professor, BDS, PhD, FDS, University of Iceland, Faculty of Odontology, Reykjavík, Iceland

**THORDIS KRISTMUNDSDÓTTIR**, M.Pharm, PhD, University of Iceland, Faculty of Pharmaceutical Sciences

**VENU GOPAL REDDY PATLOLLA**, M.Pharm, University of Iceland, Faculty of Pharmaceutical Sciences

► Accepteret til publikation den 29. maj 2018

Tandlægebladet 2018;122;972-6

**MUNDSLIMHINDEN** kan der både optræde lokale problemer og manifestationer af systemiske tilstande. Det er ofte tandlæger, der ser og diagnosticerer disse tilstande; men der er et delvis uopfyldt behov for lokale behandlingsmuligheder for en række mundslimhindelidelser, idet lokalbehandling er mere tilfredsstillende for patienten end systemisk medicinering, og tandlæger har stor erfaring i at udføre behandlinger lokalt i mundhulen. Der er mange fordele ved lokal administrering af lægemidler, ikke mindst er det en fordel, at man ved lokal administrering undgår den præsystemiske eliminering, der kunne ske, fx i mave-tarm-kanalen. En anden fordel er, at mundslimhinden er permeabel, og at det fugtige miljø i munden bidrager til opløsning og absorption af lægemidler. Det er påvist, at glykoproteiner i mundslimhinden fremmer lægemidternes adhærence til slimhinden, og at den rigelige blodforsyning bidrager til, at stofferne hurtigt optages i blodbanen. Dertil kommer, at det som regel er muligt for patienten selv at applicere lægemidlet på læsionen.

Mundslimhinden heler hurtigere end huden og er mere modstandsdygtig over for allergener og lokalirriterende stoffer. Der er derfor ofte færre systemiske bivirkninger af lægemidler, der administreres via mundslimhinden. Lokal indgift er særlig gunstig ved behandling af tilstande i mundhulen, især fordi tandlægen ofte er opmærksom på forhold i mundhulen og derfor omhyggeligt kan evaluere behandlingerne.

Der er også ulemper ved indgift af lægemidler via mundslimhinden, og det alvorligste problem er nok, at spyttet bortva-

## Klinik



**Fig. 1.** Healing af aftøse ulcerationer i overlæbeslimhinden efter to dages behandling med lokalt appliceret doxycyklingel. **A.** Før lokalbehandling. **B.** Efter to dages behandling.

**Fig. 1.** Healing of aphthous ulcers on the upper labial mucosa following 2 days of treatment with locally applied doxycycline gel. **A.** Before topical gel treatment. **B.** Following 2 days of treatment.

sker det lokalt applicerede lægemiddel. Desuden kan tygning, væskeindtagelse og tale påvirke medier for lokal applikation af stoffer. Mundhulen er et yderst følsomt område, og medier for lokal applikation skal nødvendigvis være acceptable for mundslimhinden. Det er også dokumenteret, at mundslimhinde og spyt udgør et meget enzymholdigt miljø, og at der derfor er risiko for, at visse lægemidler beskadiges. En anden ulempe kan være, at overfladearealet i mundslimhinden er for småt til den mængde lægemiddel, der er nødvendig. De potentielle for-

dele ved lokal indgift af lægemidler til mundslimhinden har ført til udvikling af en række præparater, som har vist sig at være til gavn for patienterne. I denne artikel sammenfatter vi en række fælles forskningsprojekter mellem Odontologisk Fakultet og Farmaceutisk Fakultet ved Islands Universitet med henblik på udvikling af lægemidler, som er velegnede til behandling af visse almindeligt forekommende tilstande i mundslimhinden.

## MATERIALE OG METODER

### Formålet med forskningssamarbejdet

Det overordnede formål med forskningen har været at udvikle farmaceutiske præparater, der kan appliceres direkte på mundslimhinden til behandling af inflammatoriske og ulcerative slimhindelidelser. Undersøgelserne blev udført i samarbejde mellem det odontologiske og det farmaceutiske fakultet ved Islands Universitet.

### Doxycyklin

Et delformål med arbejdet var at undgå behovet for langvarig lokalbehandling med steroider på mundslimhinden. I stedet blev der fokuseret på lokal applikation af doxycyklin med henblik på at opnå en hæmning af matrix metalloproteinaser (MMP), som indgår i slimhindens normale vævsomsætning. MMP bidrager til den inflammatoriske proces og fremmer nedbrydning af såvel hårdtvæv som blødtvæv i mundhulen. Der ses forøget aktivitet af MMP ved sygdomme som marginal paradontitis, recidiverende aftøs stomatitis, reumatoid arthritis, bulløse hudlidelser og tumormetastaser.

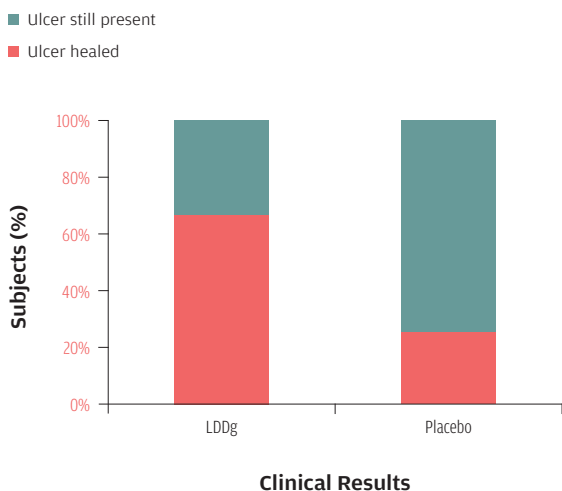
MMP hæmmes af tetracykliner, især af doxycyklin (1,2). Forskergruppen har udviklet specifikke formuleringer til applikation på mundslimhinden, herunder kindfilm, som indeholder doxycyklin. Stabiliteten af disse doxycyklinpræparater er blevet forbedret betydeligt i de seneste arbejder (Patlolla et al., upubliceret), og der er sket yderligere udvikling af produkterne. De tidligste doxycyklinpræparater er blevet testet i lokalbehandling af recidiverende after (Fig. 1). Der arbejdes videre med bl.a. mikroindkapsling af doxycyklin med forskellige polymerer og efterfølgende inkorporering af mikropartiklerne i kindfilm (Patlolla et al., upubliceret) med henblik på at forbedre produkternes stabilitet, mukoadhæsion og frigivelse af aktivt stof.

### Monocaprin

Et andet af gruppens interesseområder er applikation af et naturligt lipid, monocaprin, på mundslimhinden med henblik på at hæmme *Candida* spp. og herpes simplex-virus. Baggrunden for denne aktivitet er:

- Orale gærsvampe er følsomme for monocaprin, og tre *Candida*-arter, som er isoleret fra mundhulen, blev hæmmet i agarkulturer, som det ses i Fig. 2 (3).
- *Monocaprin* har høj virucidal aktivitet *in vitro* og inaktiverer herpes simplex-virus i stort antal i løbet af ét minut (4).
- *Monocaprin* er et naturligt nedbrydningsprodukt af triglycerider, som er almindeligt forekommende i forskellige planteolier, især kokosolie. I USA har FDA klassificeret monocaprin som "GRAS" (Generally Regarded As Safe). ▶

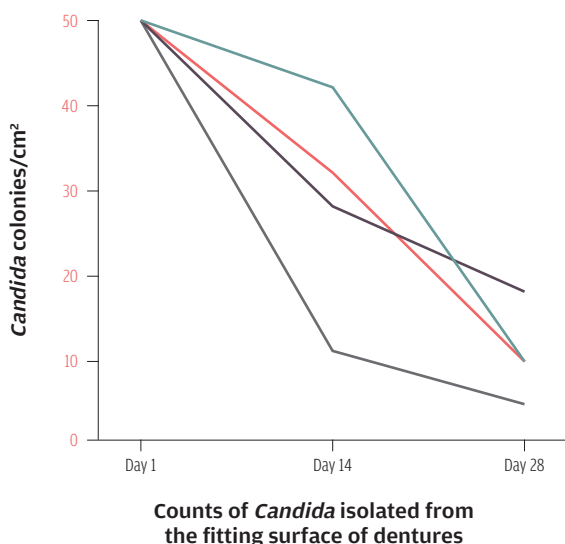
## Kliniske resultater



**Fig. 2.** Resultat af klinisk afprøvning af lav dosis doxycylin og placebo i behandling af aftøse ulcerationer i mundslimhinden (2). Bemærk, at 70 % af sårene i testgruppen var helede på tredjedagen af behandlingen mod kun 25 % i placebo-gruppen ( $P < 0,005$ ).

**Fig. 2.** Results of a clinical trial using low dose doxycycline and a placebo control to treat aphthous ulcers in the oral mucosa (2). Note that 70% of ulcers had healed by 3<sup>rd</sup> treatment day in the test group but only in 25% of subjects receiving the placebo ( $P < 0.005$ ).

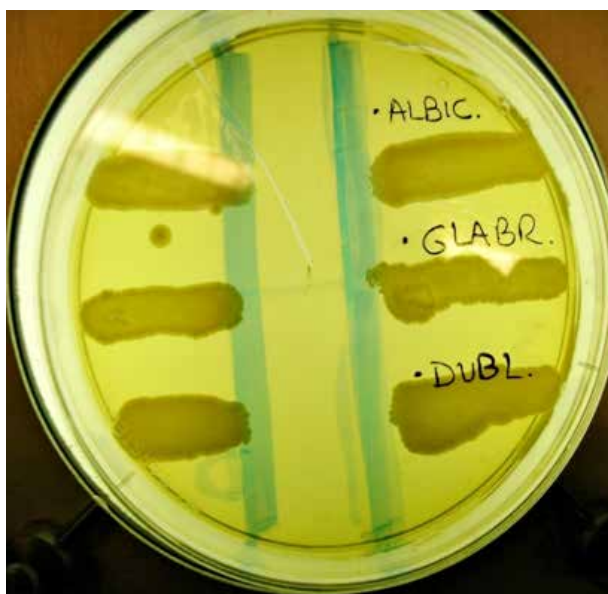
## Candida-reduktion



**Fig. 4.** Tælling af *Candida* (kolonier/cm<sup>2</sup>) i prøver fra fire patienter, hvis protesebasis på overkæbepoteser blev behandlet dagligt i fire uger med en gel, der indeholdt monocaprin.

**Fig. 4.** Results of counts of *Candida* in colonies/cm<sup>2</sup> isolated from samples collected from 4 patients where the fitting surfaces of their upper dentures were treated daily with a gel containing monocaprin over a 4-week period.

## Hæmning af *Candida* spp.



**Fig. 3.** Væksthæmning af tre *Candida*-arter (*C. albicans*, *C. glabrata* og *C. dubliniensis*), som er udsået på en agarplade samtidig med, at monocaprin er påført på tværs af agaren.

**Fig. 3.** Growth inhibition of the three *Candida* species (*C. albicans*, *C. glabrata* and *C. dubliniensis*) inoculated on to an agar plate in the presence of monocaprin spread across the agar at the same time.

## RESULTATER

### Indledende undersøgelser af doxycylin i behandling af after

Ved klinisk afprøvning fandt gruppen, at en lav dosis doxycylin i en hydrogel var en effektiv behandling af aftøse ulcerationer, når præparatet blev indgivet i en adhæsiv gel (Fig. 1) (2). Patienterne accepterede hydrogelen fint, og behandlingen reducerede patienternes ubehag, også i placebo-gruppen, ved at afskærme læsionerne fra irriterende stoffer i mad og drikke (Fig. 2).

### Indledende undersøgelser af monocaprin i behandling af candidiasis

Undersøgerne fandt, at 60-80 % af protesebærerne på et plejehjem i Island havde høj forekomst af *Candida* spp. (5), og 40 % havde inflammation i mundslimhinden. Et proteserensmiddel, som indeholdt monocaprin (0,5 %), reducerede antallet af gærsvampe signifikant på protesebasis og på tungen, men kun i mindre grad på ganeslimhinden. Omkring fire uger efter behandlingen øgedes forekomsten af gærceller imidlertid igen; men det viste sig, at tilsætning af monocaprin til et kommercielt tilgængeligt proteseadhæsiv gav en mere effektiv hæmning af gærvæksten (Fig. 3). Patienterne fandt, at produktet hjalp dem, og brugte efterfølgende deres proteser mere end før. Antallet af gærsvampe faldt betydeligt i de 28 dage, den kliniske afprøvning varede (Fig. 4), og resultatet var dermed bedre end det, man tidligere opnåede med et proteserensmiddel (3).

### Kombination af doxycyklin i lav dosis og monocaprin

Denne kombinationsbehandling blev foreslået som mulig behandling af herpes labialis, fordi monocaprin er antiviralt, og doxycyklin bidrager til heling af slimhindelæsioner. Behandlingen skal påbegyndes tidligt i forløbet, hvis de sædvanlige præparater skal være virkningsfulde; men den eksperimentelle kombinationsbehandling, der blev afprøvet af vores forskningsgruppe, var tænkt som en behandling i alle stadier af herpes labialis.

I en klinisk afprøvning angav deltagerne deres smertelindring ved hjælp af en analog skala fra 0-10, hvor værdien 0 var ingen smerte og værdien 10 var meget kraftig smerte (Fig. 5). Der sås signifikant mere smertelindring ved behandling med doxycyklin plus monocaprin end ved placebo ( $P < 0,05$ ). I testgruppen helede forkølelsessårene ca. to dage hurtigere end i placebogruppen ( $P < 0,05$ ) (6).

### Andre farmaceutiske produkter, som gruppen har udviklet

Klorhexidin er et velkendt oralt desinfektionsmiddel også til børn med høj cariesaktivitet; men børn har ofte vanskeligt ved at tolerere mundskyllevæsker med klorhexidin på grund af stof-

## klinisk relevans

De farmaceutiske og odontologiske fakulteter ved Islands Universitet har indgået et langvarigt samarbejde med henblik på udvikling af lægemidler, der på ukompliceret vis kan indgå i behandlingen af nogle af de mundslimhindelidelser, tandlæger ofte ser. Inflammation, ulceration og infektion i slimhinden er som regel meget ubehagelige for patienterne. De nyudviklede lægemidler har vist sig at være velegnede til behandling af after, candidose og sekundær herpesvirusinfektion. Produkterne fungerer i det orale miljø, og i de fleste tilfælde har der været gode kliniske resultater af behandlingerne. Forskergruppen håber at kunne skabe interesse for produkterne blandt de kommercielle lægemiddelproducenter til gavn for tandplejen og patienterne.

fets stærke smag. Vi udviklede derfor en mundskyllevæske med en lav, men stadig effektiv koncentration af klorhexidin med henblik på reduktion af forekomsten af *Streptococcus mutans* ▶

## Smertereduktion

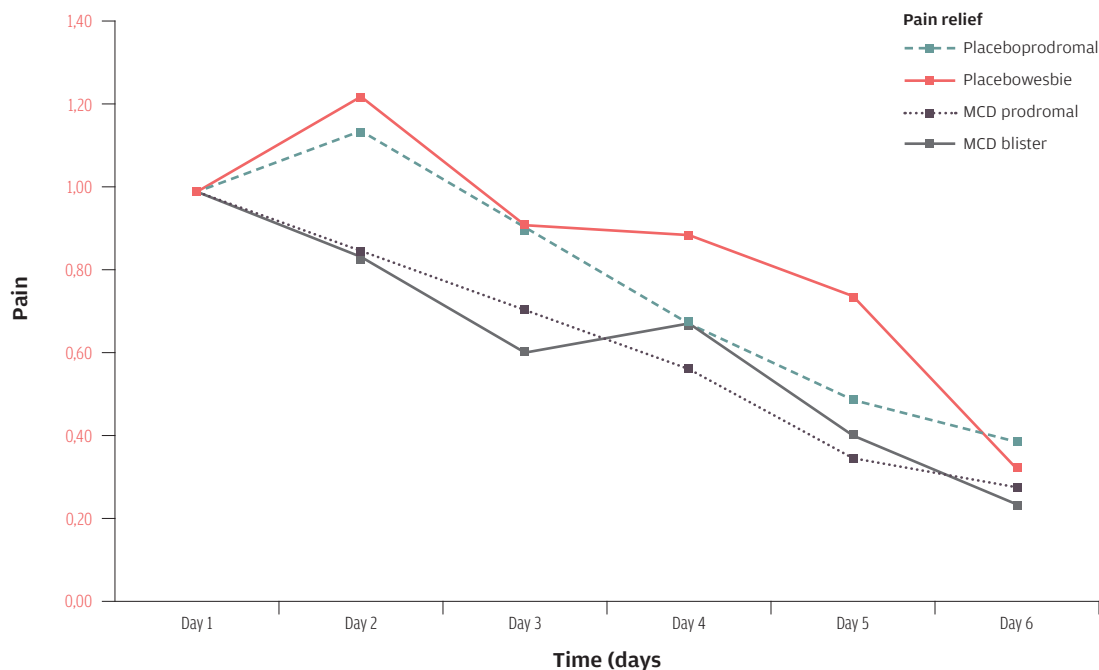


Fig. 5. Smertelindring registreret af patienter (VAS-skala 0-10) i en klinisk afprøvning af monocaprin og doxycyklin mod placebo i behandling af sekundære herpeslæsioner. Der var signifikant bedre smertelindring i testgruppen end i placebogruppen, både for patienter i prodromalstadiet og for patienter med blister.

Fig. 5. Pain relief scores recorded by patients on a scale 0-10 in a clinical trial testing monocaprin and doxycycline with placebo controls for treating secondary herpes lesions. Pain relief was significantly more for both the group with prodromal symptoms and vesicle formation when the active drug preparation was used compared with the placebo control.

og *Lactobacillus* i munden på disse børn. Produktet havde en sød smag uden sukrose og var både populært blandt børnene og effektivt, men blev desværre trukket tilbage fra det islandske marked i 2006.

Vi udviklede også et oralt hydrocortisonprodukt, hvor cyclodextrin blev anvendt til opløsning af steroidet. Produktet var et effektivt og populært anti-inflammatorisk og sårhelende lægemiddel, som blev produceret og registreret i Island (7). Det var lettere at applicere end geler og cremer, men var kun på markedet i kort tid.

## DISKUSSION

Muligheden for lokal applikation af doxycyklin i lav dosis indebærer særdeles lovende perspektiver for heling af ulcerationer og inflammation i mundslimhinden, og dette bekræftes af forskningsgruppens initiale kliniske afprøvninger. Den udførte forskning rummer sammen med de fortsatte forbedringer nye muligheder for behandling af en række almindeligt forekom-

mende mundslimhindelidelser. Monocaprin er et effektivt middel mod virus og *Candida* og er ovenikøbet ikke relateret til de midler, der almindeligvis anvendes i behandling af herpes- og *Candida*-læsioner. Stoffet kan også forebygge candidose, der opstår som bivirkning ved andre orale behandlinger. Igangværende laboratorieundersøgelser har skabt grundlag for en ny klinisk afprøvning med henblik på at bekræfte den effektive behandling af inflammatoriske og ulcerative lidelser samt forebyggelse af *Candida*-infektion i forbindelse med immunosuppression, som undertiden ses ved lokalbehandling med steroider. Det kunne også være gavnligt at udføre flere kliniske undersøgelser af monocaprin-produkter med henblik på langvarig anti-*Candida*-virkning hos protesebærere, især ældre patienter.

Forskningsgruppen har gennemført en række laboratorieundersøgelser og kliniske afprøvninger, som bekræfter disse produkters effektivitet.

Opgaven er nu at gøre lægemiddelindustrien interesseret i at markedsføre disse særdeles anvendelige lokale lægemidler. ♦

## ABSTRACT (ENGLISH)

### ICELANDIC RESEARCH DEVELOPING MEDICATIONS TO TREAT ORAL MUCOSAL CONDITIONS

**OBJECTIVES** - Reviewing Icelandic research in the development of topical medications for treating specific oral mucosal conditions.

**METHODS** - Many oral mucosal problems require long-term treatments. Clinical resistance and patient intolerance of such treatments may develop. This research has developed new formulations for topical treatments of oral mucosal conditions and carried out some appropriate clinical trials. Much of this research has been to inhibit matrix metalloproteinase

activity using topical doxycycline, initially to treat aphthous ulceration. The anti-microbial compound, monocaprin, was also tested for activity against herpes virus and, in combination with doxycycline, was developed for treating cold sores. Anti-candidal activity of monocaprin was also evaluated for treating denture stomatitis.

**RESULTS** - The results of these clinical studies have been promising when compared to the conventional treatments.

**CONCLUSIONS** - This research has developed improved local drug treatments for some oral mucosal conditions. Commercial possibilities have not yet been developed.

## LITTERATUR

1. Golub LM, Sorsa T, Lee HM et al. Doxycycline inhibits neutrophil (PMN) -type matrix metalloproteinases in human periodontitis gingiva. *J Clin Periodontol* 1995;22:100-9.
2. Skúlason S, Holbrook WP, Kristmundsdóttir T. Clinical assessment of the effect of a matrix metalloproteinase inhibitor on aphthous ulcers. *Acta Odontol Scand* 2009;67:25-9.
3. Thorgeirsdóttir TO, Kristmundsdóttir T, Thormar H et al. Antimicrobial activity of monocaprin: a monoglyceride with potential use as a denture disinfectant. *Acta Odontol Scand* 2006;64:21-6.
4. Thorgeirsdóttir TO, Hilmarsson H, Thormar H et al. Development of a virucidal cream containing the monoglyceride monocaprin. *Pharmazie* 2005;60:897-9.
5. Hjaltadóttir I, Holbrook WP. The use of chlorhexidine for long-term disinfection of dentures in geriatric units. *Tannlaeknabladid* 1990;8:12-5.
6. Skúlason S, Holbrook WP, Thormar H et al. A study of the clinical activity of a gel combining monocaprin and doxycycline: a novel treatment for herpes labialis. *J Oral Pathol Med* 2012;41:61-7.
7. Holbrook WP, Kristmundsdóttir T, Loftsson T. Aqueous hydrocortisone mouthwash solution: clinical evaluation. *Acta Odontol Scand* 1998;56:157-60.