

Fra droger til moderne legemidler:

Hvor viktig er formuleringen?

Ann Mari Holsæter¹, Purusotam Basnet² og Nataša Škalko-Basnet¹

1. Drug Transport and Delivery Research Group, Institutt for farmasi, Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø

2. IVF-Enheten, Kvinneklubben, Universitetssykehuset Nord-Norge, og Forskningsgruppe for Kvinnehelse og Perinatologi, Institutt for klinisk medisin, Det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø

E-post: ann-mari.holsater@uit.no

SAMMENDRAG

I det siste århundret har «single target – single component»-legemidler dominert farmasøytisk utdanning, forskning og industri, og disse legemidlene har medført bedre helse i befolkningen. Vi mangler imidlertid fortsatt effektiv behandling mot en lang rekke kroniske sykdommer, slik som enkelte kreftformer, hypertensjon, diabetes, Alzheimers sykdom med flere. Ny forskning foreslår at flere kroniske sykdommer blir vanskeligere å behandle som følge av tilpasning til miljøet og omgivelsene. Dette taler for at «multi target – multi component»-legemidler kan være å foretrekke i forebygging og/eller behandling av kroniske sykdommer, og spesielt kreft. Kurkumin, katekiner og resveratrol er eksempler på naturlige polyfenoler med mulig bruk i behandling av kroniske sykdommer. Lav vannløselighet og dårlig biotilgjengelighet har imidlertid så langt gjort det vanskelig å oppnå tilfredsstillende terapeutisk effekt fra disse forbindelsene. Det er derfor håp om at nye legemiddelformuleringer, såkalte «drug delivery-systemer», skal åpne nye muligheter for å anvende disse naturstoffene i behandling av kroniske sykdommer.

HOVEDBUDSKAP

Urter og droger har med sin komplekse sammensetting og «multi-target responsegenskaper», stort terapeutisk potensial i behandling av flere kroniske sykdommer.

Helsebringende effekt av disse urtene blir ofte assosiert med deres innhold av polyfenoler.

Polyfenolene har lav biotilgjengelighet, og trenger hjelp av moderne legemiddelformulering for å oppnå terapeutisk effekt.

BAKGRUNN OG HENSIKT

Etter oppdagelsen og utviklingen av legemidler med ett virkestoff og ett farmakologisk target, slik som aspirin, morfin, kinin etc., har forskning og industri vendt fokuset mot spesifikke farmakologiske forbindelser med syntetisk opphav (1). Likevel har rundt 25 % av alle virkestoff opphav fra planter (2). Dette kan forklares med disse stoffenes komplekse kjemiske struktur. På grunn av sin komplekse sammensetting og «multi-target responsegenskaper» møtes urtemedisiner og helsekostpreparater ofte med skepsis. Dette forhindrer imidlertid ikke pasienter og forbrukere i å fortsette å bruke urter som kosttilskudd, og mange urtemedisiner overlever i beste velgående uten godkjenning av regulatoriske myndigheter.

Ny forskning viser at kreftsvulsters følsomhet for behandling med cellegift avtar ved at de utvikler alternative overlevelsstrategier der man har blokkert en av flere mulige mekanismer som fremmer vekst av kreftcellene (3, 4). Dette skulle tilsi at flere angrepspunkter i behandlingen av kroniske sykdommer kan ha sine fordeler. I dag er flere urtemedisiner under utvikling og i fokus basert på deres potensial til å inducere en «multi-target respons» (5). Den antioksidative og antiinflammatoriske virkningen man ser fra disse urtene blir ofte knyttet til deres innhold av polyfenoler (6). I denne oversiktsartikkelen har vi tatt for oss et utvalg polyfenoler, nemlig kurkumin (figur 1), katekinene (figur 2) og resveratrol (figur 3). Disse polyfenolenes potensial i fremtidig legemiddelbehandling er til nå ikke blitt utnyttet på grunn av deres lave biotilgjengelighet og problematiske fysiokjemiske egenskaper.

Hensikten med denne artikkelen har derfor vært å belyse polyfenolenes medisinske potensial, og diskutere hvordan moderne legemiddelformuleringer kan tenkes å åpne for at disse stoffene kan oppnå den biotilgjengelighet som er nødvendig for bruk i fremtidig medisinsk behandling av kroniske sykdommer som kreft, diabetes, hypertensjon og Alzheimers sykdom. Noen av de mest lovende «drug delivery-systemene» som er studert for disse polyfenolene er videre beskrevet for å peke på viktige studier som pågår innen dette forskningsfeltet.

INTRODUKSJON

I alle tider har folk drømt om lykke, god helse og et langt liv. I de siste 100 årene har det skjedd en dramatisk økning i folks forventede levealder,

og vi har også en bedre helse enn tidligere. En viktig faktor som har bidratt til denne økningen i forventet levealder, er en økt forståelse for menneskets biologi. For å leve lengst mulig og for å ivareta en god helse er det ønskelig å ha en normal fysiologi. Maten vi putter i oss er kilde til alle de nødvendige næringsstoffene vi trenger for å vedlikeholde en normal fysiologisk balanse i kroppen. Samtidig kan faktorer fra omgivelsene (som temperatur, stråling og invasjon av mikroorganismer) eller indre årsaker (som for eksempel mutasjon av kroppens DNA og RNA, eller endring av enzymatisk aktivitet i kroppen) forårsake sykdom. Uansett årsak til sykdom behandles den ofte ved hjelp av legemidler.

Før begynnelsen av det forrige hundreåret hadde de fleste legemidlene sitt opphav fra planter. Senere har økt forståelse for menneskets biologi, sammen med medisinske fremskritt, ledet til økt fokus på mer avanserte legemidler, hvor ønsket har vært å produsere legemidler med ett virkestoff, oftest av syntetisk opprinnelse. Enkelt sagt er legemidler i dag farmakologisk aktive kjemiske substanser spesielt designet for å behandle spesifikke sykdomstilstander.

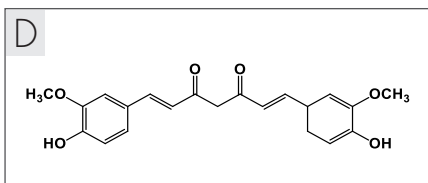
POLYFENOLER

«Spis fem frukter eller grønnsaker om dagen», «drikk grønn te regelmessig», «spis sjokolade» og «unn deg selv et glass rødvin». Dette er velkjente anbefalinger som vi møter i dagspressen og på internett nærmest daglig, og som er myntet på den generelle befolkningen med den målsetting å bedre folks helse og øke vår forventede levealder ytterligere! Men hvorfor er dette sunt? Selv om det vitenskapelige rasjonale bak disse påstandene fortsatt diskuteres, fokuserer mange kjemiske og biologiske studier på polyfenolene! Men hva er så disse planteproduktene egentlig? Hvorfor er nesten alle planter i stand til å syntetisere disse forbindelsene? Hvilke fysiokjemiske egenskaper har de? Hvordan uttrykker de sin biologiske aktivitet? Er de virkelig verdifulle i forebygging av sykdom? Kan de brukes som «leads» i utviklingen av nye legemidler?

I det meste av kjemisk og biologisk litteratur er man enig om å benevne kjemiske forbindelser med to eller flere fenolgrupper i strukturen som polyfenoler. En lang rekke kjemiske forbindelser, som for eksempel flavonoider, tanniner og katekiner, benevnes polyfenoler. Noen typiske forbindelser, som resveratrol og kurku-



Figur 1. Kurkuminkilder; **A.** Plante med blomster – *Curcuma longa* Linn, **B.** Nykuttet jordstengel/rhizome, **C.** Gurkemeie-pulver.
Foto: Bilde A: Flickr.com, bilde B: artikkelforfatterne og bilde C: Wikipedia.



Figur 1 D. Strukturformel for kurkumin.

min er mye omtalte polyfenoler. Nesten all frukt og grønnsaker og flere etablerte urtemedisiner inneholder polyfenoler av varierende typer og i varierende mengder. Alle planter er i stand til å produsere polyfenoler. For eksempel utgjør polyfenolene cirka 1/3 av den tørre massen til grønn te (7). De har ulik kjemisk struktur, men virkningsmekanismen deres er i hovedsak den samme – å bidra til hydrogen- og elektronenergi overføringer. På grunn av dette, er også alle polyfenoler antioksidanter, men deres antioksidierende egenskaper er varierende og avhengig av deres kjemiske struktur (8). I tillegg til sin sterke antioksidierende effekt har de også en antiinflammatorisk effekt som blir utløst av flere ulike virkningsmekanismer (8). Deres antioksidierende og antiinflammatoriske effekt kan benyttes i behandlingen av kroniske sykdommer, som for eksempel kreft, diabetes, hypertensjon og Alzheimers sykdom (8). Polyfenolrik mat og drikke, så som frukt, grønnsaker, grønn te, sjokolade og rødvin, er typiske kostholdsanbefalinger som serveres i dagspressen nærmest daglig. Likevel er det kliniske bevis for at polyfenolkonsentrasjonen i den systemiske sirkulasjonen er meget lav etter oralt inntak av fornuftige doser av polyfenolrik mat og drikke. Den lave vannløseligheten og de dårlige absorpsjonsegenskapene til disse forbindelsene er en utfordring for forskerne. Denne utfordringen kan tenkes løst ved hjelp av bruk av nye formuleringer og nye «drug delivery-systemer» (9).

KURKUMIN

Gurkemeie er et mye brukt karri-krydder, og har også en lang historie i medisinsk sammenheng, brukt som et antiinflammatorisk middel i asiatisk tradisjonsmedisin. I tradisjonsmedisinen har også gurkemeie vært brukt i flere hundre

år i behandling av diverse sykdommer som for eksempel revmatisme, diverse hudsykdommer og sår, innvollsorm, diaré, leversykdom, febersykdommer, galleplager, urinlekkasje, fordøvelsesplager, betennelser, forstoppelse, leukoderma, amenore og koliitt (10). Ny forskning (11) har bekreftet gurkemeies antioksidierende og antiinflammatoriske egenskaper. Den viktigste aktive forbindelsen i gurkemeie er den gul-fargede forbindelsen kalt kurkumin (figur 1). På grunn av kurkumins antioksidierende og antiinflammatoriske egenskaper, søker forskere over hele verden etter en medisinsk bruk av dette stoffet, enten for å forebygge eller for å behandle kroniske sykdommer som kreft, diabetes, hypertensjon, Alzheimers sykdom, og mange flere. Men, lav vannløselighet og dårlig biotilgjengelighet er en stor utfordring med tanke på å få utnyttet kurkumins medisinske potensial.

I en klinisk studie ble det funnet at kurkumin er godt tolerert i doser opp til 12 g (12). Det er også et godkjent konserveringsmiddel for mat, med GRAS-status (10). Kurkumin er naturlig, billig, lett tilgjengelig og ikke-toksisk forbindelse. Hvordan kan vi utnytte kurkumin for fremtidig forbedring av folks helse?

Den lave biotilgjengeligheten til kurkumin kan først og fremst forklares med forbindelsens lave vannløselighet (11 ng/ml i buffer med pH 5,0), dens lave stabilitet ved nøytral og basisk pH, raske metabolisering og systemisk eliminering (13). I forsøk på å overvinne disse begrensningene, er det utført omfattende forskning på formulering av kurkumin i ulike «drug delivery-systemer» (13). Flere ulike «delivery-systemer» er foreslått brukt for å transportere og løse opp kurkumin, spesielt de med en partikkelstørrelse i nano-området. Eksempler er liposomer (11), nanopartikler, miceller, nanoemulsjoner, nanokrystaller, fytosomkomplekser med flere. (13). Så langt har imidlertid ingen bekreftet å ha kommet frem til en formulering hvor de har oppnådd økt biotilgjengelighet av kurkumin hos mennesker.

KATEKINER FRA GRØNN TE

Grønn te har vært ansett å være en livsforlengende medisin og en sunn drikk i uminnelige tider. I tradisjonell kinesisk medisin er denne drikken blitt brukt i behandling av hodepine, depresjon, fordøvelsesproblemer, for avgiftning/

rensing og for å forlenge livet generelt (14). Nylig har epidemiologiske og kliniske studier vist at regelmessig inntak av grønn te kan redusere faren for hjerte-karsykdommer, som hjerteinfarkt og åreforkalkning, neurodegenerative sykdommer, som Parkinsons og Alzheimers sykdom, og visse typer kreft, som mage-, bryst- og livmorkreft (14–16). Ekstrakt av grønn te inneholder hovedsakelig katekin-polyfenoler (figur 2), som er blitt vist å ha sterkt antioksidierende og antiinflammatorisk aktivitet.

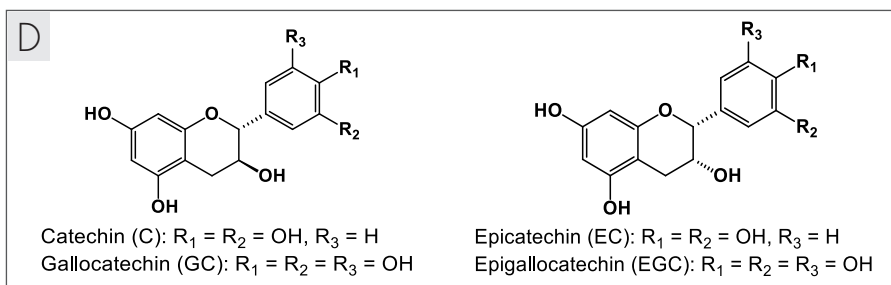
I 2006 ble en grønn te ekstrakt godkjent av Food and Drug Administration (FDA) for bruk i behandling av kjønnsvorter. Dette ekstraktet, kalt PolypHENONE E[®], inneholder ulike katekiner i varierende mengder (17, 18). Dette er det første ekstraktet som noen gang er blitt godkjent av FDA som et reseptbelagt legemiddel (19). Likevel har ikke katekinene ideelle fysiokjemiske egenskaper, med sin lave vannløselighet og begrenset orale biotilgjengelighet. Ulike nye «drug delivery-systemer» har derfor vært studert med tanke på å bedre disse stoffenes biotilgjengelighet, slik som chitosan nanopartikler, chitosan mikropartikler, nanofibere, liposomer etc. (20–22). Vi er spesielt interessert i å studere trygge «drug delivery»-formuleringer for økt konsentrasjon av katekiner ved virkestedet, som for eksempel vagina (23). Formuleringer med katekiner for behandling av vaginale infeksjoner, spesielt i tidlig svangerskap, ville vært særlig gunstig, siden moderne medikamenter ofte er kontraindikert hos disse pasientene.

RESVERATROL

Resveratrol (figur 3), er et fytoaleksinen (en antimikrobiell substans som syntetiseres av planter som svar på infeksjoner). Fytoaleksinene produseres av en rekke planter og finnes i druer og andre matvarer. Resveratrol har etter isolering og rensing vist seg å ha en kjemopreventiv effekt mot kreft ved testing av aktivitet i tre hovedtrinn av carcinogenesen. Resveratrol ble funnet å ha antioksidierende og antimuterende effekt, og å indusere fase-II legemiddelmetaboliserende enzymer (anti-initierende aktivitet); den medierer en antiinflammatorisk effekt og hemmer syklooksidase- og hydroperoksidase-funksjon, og den induserer promyelogen leukemisk celledifferensiering. Disse resultatene tyder på at resveratrol, som forekommer naturlig i vår diett,



Figur 2. Katekinkilder; **A.** *Thea sinensis* planten, **B.** Grønn te pulver og **C.** Grønn te ferdig til å drikke. Foto: Bilde A og C: Wikipedia og bilde B: Flickr.com.



Figur 2 D. Strukturformler for noen viktige katekiner fra grønn te.

kan ha et potensial som virkestoff i et fremtidig legemiddel mot kreft (24–25).

Resveratrol er et enkelt molekyl og finnes i mange bær, druer og mange andre fruktsorter. Så, selv om dette stoffet inntas daglig, er spørsmålet om dosen er tilstrekkelig for å oppnå terapeutisk effekt? Flere «delivery-systemer», som for eksempel pektinbaserte mikropartikler, liposfærer, «solid lipid nanopartikler», liposomer med flere, har vist lovende resultater som «delivery-systemer» for resveratrol (24–26). Et eksempel er cyclodekstrin-baserte nanosponger, som har gitt økt bukkalt- og topikalt opptak av resveratrol (27).

«DRUG DELIVERY-SYSTEMER» BRUKT I POLYFENOL-FORMULERINGER

Nye «drug delivery-systemer» er forventet å øke løseligheten og biotilgjengeligheten til polyfenolene. Samtidig tenker man seg at disse «delivery-systemene» beskytter kroppen mot potensielle toksiske bivirkninger av polyfenolene, bedrer deres farmakologiske effekt, gir en forsinket frigjøring av virkestoffet, såkalt «sustained delivery», samt beskytter polyfenolene mot fysisk og kjemisk degradering (28).

Vannløselige polyfenoler har lav absorpsjon som konsekvens av enten lav fettløselighet (lipofilitet) eller stor molekylstørrelse, som begrenser molekylets evne til passiv diffusjon gjennom cellemembraner, og som gir lav biotilgjengelighet. Lipofile polyfenoler har begrenset biotilgjengelighet som resultat av sin lave vannløselighet, og trenger derfor å overføres til oppløst tilstand ved hjelp av et egnet oppløsningsmiddel eller for-

mulering for å få økt sin biotilgjengelighet. Den kjemisk komplekse sammensetningen av drogen eller medisinske urter, kan synes å være essensiell for biotilgjengeligheten av de aktive stoffene (28). Noen av de mest studerte og lovende «delivery-systemene» for polyfenolene er listet opp under.

Liposomer

Liposomer var den første FDA-godkjente legemiddeltransportøren brukt i kreftbehandling (13). På grunn av sin struktur er liposomene velegnet til å innkapsle polyfenoler, og de har vært nøye studert som bærere av kurkumin (11). Fordelen med liposomene er at de er i stand til å løse opp polyfenoler med lav vannløselighet i et vandig miljø (11).

Nanopartikler

Nanopartikler har potensial til å levere polyfenoler gradvis og kontrollert, og på den måten beskytte det innkapslede virkestoffet (13).

Fytosomer

Fytosomene er patentert teknologi utviklet av helsekostprodusenter for å levere hydrofile fytokjemikalier i en lipofil bærer med tanke på å øke absorpsjonen og biotilgjengeligheten. Til forskjell fra liposomer danner plantestoffene i fytosomene komplekser med fosfatidylkolin gjennom kjemiske bindinger (13).

Andre «drug delivery-systemer»

Polymer-miceller, nanokrystall-suspensjoner, inkludert komplekser og dendrimerer, er noen eksempler på potensielt egnede «delivery-systemer»,

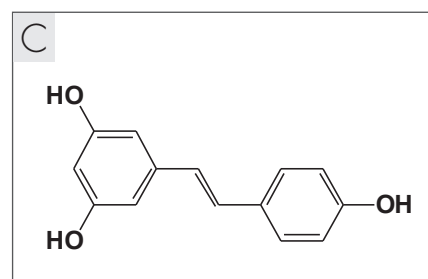
men som trenger å bli karakterisert næyere (13).

Nye «drug delivery-systemer», og da spesielt «nano delivery-systemer», er en interessant plattform for videre utvikling av forbedrede polyfenol-formuleringer. Dette århundret har brakt inn en interessant tilnærming til legemiddelbehandling, som sier «Se på naturen, lær fra den, prøv å etterlikne den, og bruk nanoteknologi for å lykkes».

KONKLUSJON

Mat og drikke har en stor rolle i det å holde befolkningen frisk og sunn. Moderne forskning har påvist at polyfenolrik mat og -drikke forsinket eller lindrer kroniske sykdommer som følge av sine antioksidierende- og antiinflammatoriske egenskaper. Bruk av mange forbindelser sammen øker løseligheten og biotilgjengeligheten av hver enkel komponent. Det er derfor slik at urtemedisiner administrert som droge har bedre terapeutisk effekt enn ved bruk av rent virkestoff. Samtidig gir drogene en blanding av flere farmakologisk aktive forbindelser som bindes til mange farmakologiske bindingssteder og utøver flere farmakologiske effekter samtidig, noe som gir dem bedre egenskaper enn forbindelser som er isolert eller kjemisk syntetisert for å utøve sin virkning alene. Dette er særlig gjeldende for mindre løselige stoffer, slik som kurkumin, resveratrol, katekiner etc. Så langt har imidlertid antatt effektive konsentrasjoner av virkestoffene bestemt ved *in vitro*-testing, vært utfordrende å oppnå i den systemiske sirkulasjonen *in vivo*. Sett fra et farmasøytisk teknologisk ståsted, burde mer fokus legges på formuleringen av disse legemidlene, og ved å velge ut riktig bærer/vehikkel, burde det være mulig å oppnå forbedret biotilgjengelighet. Standard urtemedisin med sin opprinnelige multi-komponent egenskaper overført direkte i nye legemiddelformuleringer er en av de mest lovende veiene å gå i forskning på urtemedisiner. I tillegg trengs det mer forskning på disse urtenes og drogenes synergiske og additive effekt som følge av sin multi-target virkning, både med tanke på effekt og på eventuelle bivirkninger. Økt insidens av kroniske sykdommer og en aldrende befolkning er sterke argumenter for videre forskning innen dette området.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen



Figur 3. Resveratrolkilde; A. Blåbærlyng med blåbær, B. Blåbær (Begge foto: Flickr.com)

Figur 3 C. Strukturformel for resveratrol.

REFERANSER

- Basnet P. Modern Medicine and Pharmaceuticals. I Basnet P, Ed. Promising Pharmaceuticals, InTech, Open Access Publisher (ISBN 978-953-51-0631-9), 2012: 1–18. (www.intechopen.com/books/promising-pharmaceuticals/modern-medicine-and-pharmaceuticals).
- Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years, *J Nat Prod* 2007; 70: 461–77.
- Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 592–603.
- Ebos JM, Lee CR, Kerbel RS. Tumor and host-mediated pathways of resistance and disease progression in response to antiangiogenic therapy. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5020–5.
- Wagner H. Synergy research: Approaching a new generation of phytopharmaceuticals. *Fitoterapia* 2011; 82: 34–7.
- Ansensi M, Ortega A, Mena S et al. Natural polyphenols in cancer therapy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011; 48: 197–216.
- Graham, HN. Green tea composition, consumption and polyphenol chemistry. *Prev Med* 1992; 21: 334–50.
- Quideau S, Deffieux D, Douat-Casassus C et al. Plant polyphenols: Chemical properties, biological activities, and synthesis. *Angew Chem Int Ed* 2011; 50: 586–621.
- Basnet P, Skalko-Basnet N. Curcumin: An anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment. *Molecules* 2011; 16: 4567–98.
- Aggarwal BB. Advances in experimental medicine and biology. I: Aggarwal BB, Surh, YJ, Shishodia S. red. The molecular target and therapeutic uses of curcumin in health and disease. Springer: New York, NY, USA, 2007.
- Basnet P, Hussain H, Tho I et al. Liposomal delivery system enhances anti-inflammatory properties of curcumin. *J Pharm Sci* 2012; 101: 598–609.
- Lao CD, Ruffin MT, Normolle D et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Comp Alt Med* 2006; 6: 10.
- Sun M, Su X, Ding B et al. Advances in nanotechnology-based delivery systems for curcumin. *Nanomedicine* 2012; 7: 1085–1100.
- Cabrera C, Artacho R, Gimenez R. Beneficial effects of green tea – A review. *J Am Coll Nutr* 2006; 25: 79–99.
- Tzellos TG, Sardeli C, Lallas A et al. Efficacy, safety and tolerability of green tea catechins in the treatment of external anogenital warts: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 25: 345–53.
- Wang YF, Shao SH, Xu P et al. Catechin-enriched green tea extract as a safe and effective agent for antimicrobial and anti-inflammatory treatment. *Afr J Pharm Pharmacol* 2011; 5: 1452–61.
- Gross G. Polyphenol E – Eine neue topische Therapie für Condylomata acuminata. *Hautarzt* 2008; 59: 31–5.
- Huo C, Wan SB, Lam WH et al. The challenge of developing green tea polyphenols as therapeutic agents. *Inflammopharmacology* 2008; 16: 248–52.
- Schmidt BM, Ribnicky DM, Lipsky PE et al. Revisiting the ancient concept of botanical therapeutics. *Nat Chem Biol* 2007; 3: 360–6.
- Huang YB, Tsai MJ, Wu PC et al. Elastic liposomes as carriers for oral delivery and the brain distribution of (+)-catechin. *J Drug Target* 2011; 19: 709–18.
- Peres I, Rocha S, Gomes J et al. Preservation of catechin antioxidant properties loaded in carbohydrate nanoparticles. *Carbohydr Polym* 2011; 86: 147–53.
- Shao S, Li L, Yang G et al. Controlled green tea polyphenols release from electrospun pcl/mwcnts composite nanofibers. *Int J Pharm* 2011; 421: 310–20.
- Trønnes, JN. Development of liposomal formulation for green tea catechins targeted for the treatment of vaginal inflammation. Masteroppgave. Tromsø: Institutt for farmasi, Universitetet i Tromsø, 2012.
- Scott E, Steward WP, Gescher AJ et al. Resveratrol in human cancer chemoprevention – Choosing the «right» dose. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56: 7–13.
- Lu XY, Hu SH, Qiu LY. Application of liposome encapsulation technique to improve anti-carcinoma effect of resveratrol. *Drug Dev Ind Pharm* 2012; 38: 314–22.
- Amri A, Chaumeil JC, Sfar S et al. Administration of resveratrol: What formulation solutions to bioavailability limitations? *J Contr Rel* 2012; 158: 182–93.
- Ansari KA, Vavia PR, Trotta F et al. Cyclodextrin-based nanosponges for delivery of resveratrol: In vitro characterization, stability, cytotoxicity and permeation studies. *AAPS Pharm SciTech* 2011; 12: 279–86.
- Saraf AS. Applications of novel drug delivery system for herbal formulations. *Fitoterapia* 2010; 81: 680–9.

Manuskriptet ble mottatt 8. januar 2013 og godkjent 11. mars 2013. ■

REVIEW, SUMMARY

From plants to modern drugs: How important is formulation?

Single target – single component drugs dominated the education, research, and industry in the last century which led to improved human health condition. However, no particularly effective treatment could be put forward for the treatment of chronic diseases such as certain cancers, hypertension, diabetes, Alzheimer's disease, etc. Recent research focuses pointed out that several of such chronic diseases progress through adopting or modifying the particular environment. Therefore, multi target – multi component drugs might be beneficial for the prevention and/or treatment of such chronic diseases, especially cancer. Curcumin, catechins and resveratrols are a few examples of some natural polyphenols with potential use in treatment of chronic diseases. However, their therapeutic efficacy has not been found satisfactory because of their poor solubility and low bioavailability. Therefore, the herbal drugs containing these polyphenols might open possibilities for the treatment of chronic diseases when formulated in adequate formulations, particularly the novel drug delivery systems.