

Farmasøytisk nanoteknologi

TEKST:

Ravinder Singh, Avdeling for farmasi, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo
E-post: ravinder.singh@farmasi.uio.no

SAMMENDRAG

HENSIKT

Hensikten med denne artikkelen er å gi en oversikt over farmasøytisk nanoteknologi, med fokus på å beskrive formuleringsprinsippene og gjøre rede for den farmasøytiske utnyttelsen av disse. I tillegg til nanokrystaller/nanosuspensjoner, er det kun lipidbaserte og polymerbaserte formuleringer som omtales, og disse er igjen begrenset til kun å omfavne formuleringsprinsipper som brukes i klinikken (enten i preparater som finnes på legemiddelmarkedet eller som benyttes i kliniske utprøvinger).

METODE

Søk etter oversiktsartikler om «nanotechnology» og/eller «drug delivery» på SciFinder og ISI web of science, søk etter formuleringsprinsipper nevnt i disse artiklene i søkemotoren Clinicaltrials.gov, søk etter «nanotechnology» på nettsiden til FDA og EMA og brukt bøkene «Nanoparticulates as Drug Carriers» (Torchilin, 2006) og «Drug Delivery and Targeting» (Hillery et al., 2001).

RESULTATER OG KONKLUSJON

Det er stor variasjon blant de nanoteknologibaserte formuleringsprinsippene. Disse kan være lipidbaserte, polymerbaserte eller nanokrystaller av legemiddelet. Disse formuleringsprinsippene kan forbedre biotilgjengeligheten og farmakokinetikken til et legemiddel.

HOVEDBUDSKAP

Nanoteknologibaserte formuleringer som benyttes klinisk består hovedsakelig av lipider, polymere eller nanokrystaller.

Variasjonen blant nanoteknologibaserte formuleringer gjør at man kan velge en formulering som er tilpasset spesifikke behov.

Bruk av nanoteknologibaserte formuleringer kan forbedre biotilgjengelighet og farmakokinetikken til et legemiddel.

INTRODUKSJON

Nano er et prefiks i SI-systemet og representerer 10^{-9} . En nanometer (nm) er derfor 1 milliarddels meter. Definisjonen på nanoteknologi er: «evne til å arbeide på atom, molekyl og supramolekylært nivå (på en skala fra 1 til 100 nm) for å forstå, skape og bruke materielle strukturer, utstyr og systemer med fundamentalt nye egenskaper og funksjoner på grunn av deres størrelse» (Subramani et al., 2009). Ved å gå opp fra molekylære størrelser, eller ned fra mikrostørrelser til nanostørrelse, kan man oppnå et helt sett nye fysiske, kjemiske og/eller biologiske egenskaper. I 2009 ble det, globalt sett, investert flere milliarder kroner i nanoteknologi (Nano.gov, 2010). Men ettersom definisjonen av nanoteknologi omfatter flere fagområder, deles nanoteknologi inn i kategorier. Et eksempel på en slik kategori kan være bruksområde. Nanomedisin, som innebærer bruk av nanoteknologi til diagnostisering, behandling og legemiddelformulering, er et stort felt innen nanoteknologi når man ser på størrelsen av investeringene og kommersialiseringen. Farmasøytisk nanoteknologi, eller bruk av nanoteknologi i legemiddelformuleringer (nanoformuleringer), utgjør størstedelen av nanomedisinsk forskning (mer enn 75 prosent av publikasjonene og markedsverdi, og over 50 prosent av patentene i 2003) (Park, 2007; Wagner et al., 2006).

I 2006 fantes det 23 nanoformuleringer på markedet til en estimert markedsverdi på 5 milliarder dollar (Wagner et al., 2006), og legemiddelmyndigheter i Europa og USA forventer at bruk av nanoformuleringer vil bli vanligere i tiden som kommer (EMA 2006).

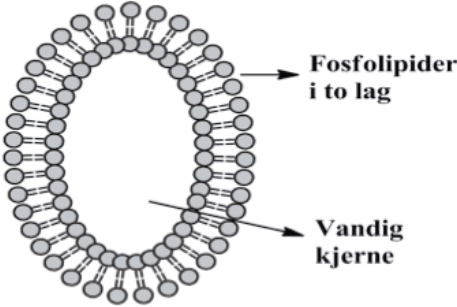
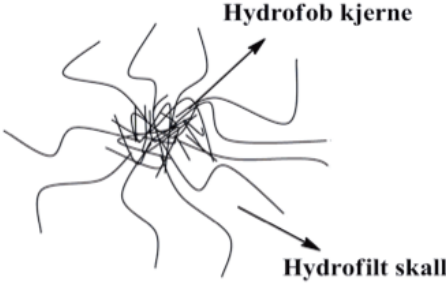
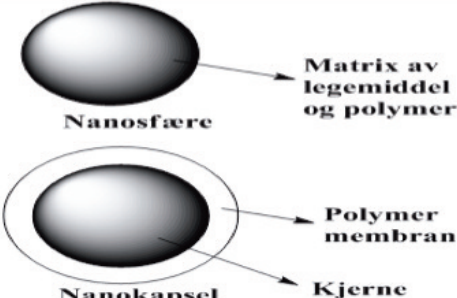
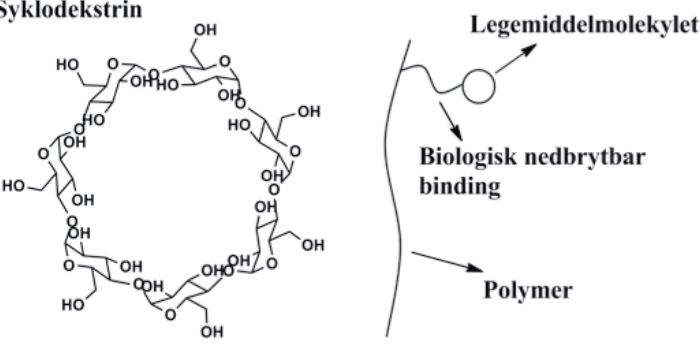
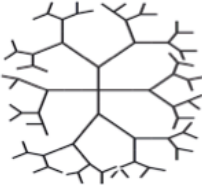
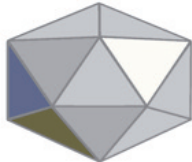
Det finnes flere forskjellige typer materialer som kan benyttes i en nanoformulering, som lipider, syntetiske polymere, biopolymere, metaller og karbonbaserte materialer (nanorør). Men bruk av metaller og karbonbaserte materialer i nanoformuleringen har ikke kommet like langt i utviklingsprosessen som nanoformuleringer basert på lipidbaserte og polymerbaserte materialer og nanokrystaller, ettersom det kreves grundige toksisitetsstudier

før de kan testes i klinikken (Marcato og Duran, 2008). Denne artikkelen vil derfor beskrive lipidbaserte og polymerbaserte nanoformuleringer, i tillegg til nanokrystaller og nanosuspensjoner, som enten er i klinisk utprøving eller som finnes på legemiddelmarkedet, og gjøre rede for den farmasøytiske utnyttelsen av disse.

LIPIDBASERTE SYSTEMER (LIPOSOMER)

Liposomer er vesikulære systemer med en eller flere lipide dobbeltlag (oftest fosfolipider) som innkapsler en vandig kjerne (figur 1a). De består av naturlige lipider og er derfor ikke-toksiske og biodegraderbare. Dette formuleringsprinsippet kan bære mange legemiddelmolekyler per enhet. Legemiddelmolekylene kan være både hydrofobe (i lipidlagene eller i dobbellagets overflate) og hydrofile (i de vandige lagene), inkludert DNA, RNA, proteiner og peptider (figur 1a). Det finnes forskjellige typer liposomer som kan klassifiseres på bakgrunn av sammensetning og bruk. Sterisk stabiliserte liposomer benyttes i formuleringer som krever lang sirkulasjonstid i blodbanen, og består av polymere molekyler (for eksempel polyetylenglykol (PEG)) som er kjemisk bundet til konvensjonelle liposomer. Immunoliposomer brukes til målstyring av nanoformuleringen mot en spesifikk celletype, og består av antistoffer, eller fragmenter av antistoffer som er kjemisk bundet til enten konvensjonelle eller sterisk stabiliserte liposomer (Hillery et al., 2001).

Caelyx (Doxil i USA), et preparat som benytter seg av sterisk stabiliserte liposomer til å formulere legemiddelet dokso-rubicin, var det første preparatet på markedet som benyttet seg av en nanoformulering (Puri et al., 2009). Dette har bidratt til å forenkle den regulatoriske prosessen for andre utviklere av liposomformulerte legemidler. Selv om liposomer er det eneste eksempelet på en lipidbasert nanoformulering som beskrives her, er det en formulering som benyttes mye innenfor legemiddelutviklingen. Det finnes i dag flere liposomformulerte preparater på markedet og over 450 kliniske utprøvinger av legemidler formulert med liposomer

Formulering	Struktur	Farmasøytiske egenskaper
a) Liposomer	 <p>Fosfolipider i to lag</p> <p>Vandig kjerne</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kan formulere både hydrofobe og hydrofile legemidler, inkludert makromolekyler. ➤ Finnes flere varianter til forskjellig type bruk (forlenget sirkulasjonstid og/eller målstyring).
b) Polymere miceller	 <p>Hydrofob kjerne</p> <p>Hydrofilt skall</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ God kinetisk stabilitet muliggjør intravenøs administrasjon og målstyring. ➤ Finnes forskjellige typer polymere og kan dermed tilpasses legemiddelmolekylet som skal formuleres.
c) Polymere nanopartikler	 <p>Nanosfære</p> <p>Matrix av legemiddel og polymer</p> <p>Nanokapsel</p> <p>Polymer membran</p> <p>Kjerne</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Stor variasjon i polymere gjør at formuleringen kan utformes etter spesifikke behov. ➤ Mulig å produsere partikler med bestemt størrelsesfordeling.
d) Syntetiske polymere og biopolymere	 <p>Syklodekstrin</p> <p>Legemiddelmolekylet</p> <p>Biologisk nedbrytbar binding</p> <p>Polymer</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kan utformes etter spesifikke behov (målstyring, selektiv frisetting av legemiddelmolekylet). ➤ Kan ikke bære store mengder legemiddelmolekyler per bærerenheter.
e) Dendrimere		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Mulig å kontrollere form og størrelsesfordeling. ➤ Kan utformes etter spesifikke behov.
f) Nanokrystaller		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Krever få hjelpestoffer og er enkelt å produsere. ➤ Gir rask oppløsningshastighet.

Figur 1. Oversikt over de viktigste nanoformuleringene som benyttes klinisk, med struktur og farmasøytiske egenskaper.

(Clinicaltrials.gov, 2011; Puri et al., 2009). I dag forskes det også mye på andre lipidbaserte formuleringer (for eksempel nanopartikler bestående av lipider i fast form) med forhåpninger om å oppnå et høyere opptak av legemiddelet inn i formuleringen og bedre kontroll over frisetting og målstyring av visse legemidler som ikke oppnår dette i tilfredsstillende grad i en liposomformuleringer (for eksempel hydrofobe legemidler med kort halveringstid og visse peptider og proteiner). Men disse formuleringene er foreløpig kun i den prekliniske fasen av legemiddelutviklingen (Clinicaltrials.gov, 2011; Wang og Thanou, 2010; Puri et al., 2009).

POLYMERBASERTE SYSTEMER

Den store variasjonen blant polymerbaserte nanoformuleringer kan tilskrives økt kunnskap innen polymerkjemi de siste tiårene. Dette har bidratt til en stor variasjon av polymere molekyler, en forenklet industriell, storskala produksjon og validerte analysemetoder til å identifisere og karakterisere polymerene (Duncan et al., 2007).

Polymere miceller

Når amfifile molekyler løses over en bestemt konsentrasjon og temperatur danner de spontant aggregater i nanostørrelse som kalles miceller. I et vandig miljø vil den hydrofobe delen av det amfifile molekylet danne kjernen i strukturen, mens den hydrofile delen vil danne skallet (figur 1b). Normalt er legemiddelet fysisk bundet til kjernen (solubilisert), men det kan også bindes kjemisk ved en enzym- eller pH-sensitiv binding, som sikrer frigjøring *in vivo*, eller ved ioniske interaksjoner (Torchilin, 2006).

De amfifile molekylene er som regel blokkpolymere. Fordelene ved bruk av blokkpolymere fremfor lavmolekylære surfaktanter er at blokkpolymere danner miceller ved lavere konsentrasjoner, og de har tregere dissosiasjon fra micellen. Dette gjør blokkpolymere miceller mer stabil ved fortykning, som for eksempel ved intravenøs administrasjon, noe som er viktig med tanke på transport av legemiddelet til målområdet (se målstyring) (Rijcken et al., 2007). Blokkpolymere kan også fremstilles slik man ønsker dem. Man kan dermed lage biodegraderbare og biokompatible molekyler, der den hydrofobe delen er spesialtilpasset legemiddelmolekylet slik at de kan bære store mengder legemiddelmolekyler per micelle, ivareta stabiliteten til både legemiddel og micelle, og gi tilstrekkelig frisetting.

PEG er godkjent av regulatoriske myn-

digheter til bruk i legemidler til flere administrasjonsveier, inkludert intravenøs administrasjon, og er den mest brukte hydrofile blokken. Det finnes svært mange forskjellige hydrofobe blokker. For eksempel polyaminosyrer, biodegraderbare polyestere (e.g. polymelkesyre og polycaprolakton), fosfolipider eller langkjedede fettsyrer og polypropylenoksid (Torchilin, 2006). Estrasorb, som benytter seg av polymere miceller til topikal administrasjon av Østradiol, har fått godkjent markedsføringstillatelse av amerikanske legemiddelmmyndigheter.

Polymere nanopartikler

Polymere nanopartikler kan bestå av biodegraderbare (e.g. albumin, kitosan, alginat) eller ikke biodegraderbare polymere. Legemiddelet kan innkapsles, bindes kovalent eller adsorberes på nanopartikkelen (Torchilin, 2006). Det er vanlig å bruke polyestere som polyalkylcyanoakrylat. Disse kan polymerisere under kontrollerte forhold, slik at man får partikler med en bestemt størrelsesfordeling (Hillery et al., 2001). Ved bruk av nanopartikler som formuleringsprinsipp kan man også oppnå kontrollert frisetting av legemiddelet (Marcato and Duran, 2008). Dette formuleringsprinsippet oppstod derfor som et alternativ til liposomer, der man hadde problemer med rask lekkasje av legemiddel, lav stabilitet og produksjonsvansker (Torchilin, 2006).

Basert på fremstillingsmetoden og sammensetning av komponenter under produksjon av nanopartikler, kan man få enten nanokapsler eller nanosfærer (figur 1c). Nanosfærer er matrixsystemer der legemiddelet er fordelt i polymeren som utgjør nanopartikkelen, eller adsorbent på overflaten. Nanokapsler er heterogene systemer der en polymer membran utgjør skallet rundt en kjerne som inneholder vann eller en hydrofob komponent. Legemiddelet kan både ligge i kjernen eller være adsorbent på, eller kjemisk bundet til ytre del av membranen (figur 1c). Fordelen med nanokapsler fremfor nanosfærer er at det kreves mindre mengder av den polymere komponenten, og at det kan innkapsles mer legemiddel per enhet. Nanokapsler unngår i tillegg irritasjon av vev fordi legemiddelet og vevet ikke kommer i direkte kontakt med hverandre, og de kan stabilisere legemiddelmolekylene mot nedbrytning både under lagring og etter administrasjon (Torchilin, 2006).

Syntetiske polymere og biopolymere

I dag finnes det flere polymere stoffer som

regulatoriske myndigheter har godkjent for bruk i legemidler til både intravenøs, oral og topikal administrasjon, som for eksempel hydroksypropylmetylakrylamid (HPMA), dextran, PEG og syklodekstriner (FDA, 2009). Polymeren kan ha legemiddelet bundet ved en biologisk nedbrytbar binding. Denne kan sikre selektiv frigjøring av legemiddelet i målområdet, avhengig av endring i pH eller hvilke enzymer som er til stede (figur 1d) (Greco og Vicent, 2008). For eksempel benyttes HPMA derivater til formuleringer med selektiv frisetting. Doksorubicin bundet til et HPMA derivat har blitt undersøkt mot kreftceller (Hillery et al., 2001). Det finnes også flere legemidler på markedet i Europa, som polymer-protein konjugatet Peglntron, der PEG benyttes som polymer bærer. Ulempen ved bruk av polymerlegemiddel konjugater er at de ikke kan bære store mengder legemiddelmolekyl per bærerenhhet.

Dendrimere

Dendrimere er forgrenede polymere (figur 1e). Fordelen ved disse nanoformuleringene er at man kan kontrollere størrelsen på hver enhet ved å variere grad av forgrening, noe som gir et homogent produkt. I tillegg kan man kontrollere formen på bærerenheten. Dette er svært viktig for å sikre jevn og forutsigbar absorpsjon og/eller biodistribusjon og clearance. Strukturen vil heller ikke være avhengig av konsentrasjon eller andre ytre forhold i samme grad som for eksempel miceller, og vil dermed ikke endre seg ved en eventuell fortykning. De kan bære mange legemiddelmolekyler per enhet, enten fysisk (hydrofob kjerne eller ladede endegrupper) eller kjemisk bundet. Både biodegraderbare og ikke-degraderbare dendrimere kan fremstilles (Devalapally et al., 2007; Whelan, 2006).

Dette formuleringsprinsippet er foreløpig kun i utviklingsfasen, og det kreves mer informasjon om kjemisk karakteristikk og sikkerhet før man kan begynne med kliniske utprøvinger. VivaGel fra StarPharma benytter derimot dendrimere i en topikal gel til vaginal administrasjon mot HIV-infeksjon. I dette produktet er dendrimeren både hjelpestoff og legemiddel (Greco og Vicent, 2008).

NANOKRYSTALLER OG NANOSUSPENSJONER

En nanokrystall er en krystall av en legemiddelsubstans i nanostørrelse (figur 1f). En dispersjon av disse i vann kalles en nanosuspensjon. Nanosuspensjonen er som regel stabilisert med surfaktanter eller

polymere stabilisatorer. Forskjellen mellom nanokrystaller og polymere nanopartikler er derfor at polymere nanopartikler består inerte hjelpestoffer med legemiddel inkorporert, mens nanokrystallen består kun av legemiddelsubstansen i krystallform (Torchilin, 2006). En enkel fremstillingsprosess, bruk av få hjelpestoffer, samt at alle legemidler i prinsippet kan danne nanokrystaller, gjør det til et attraktivt formuleringsprinsipp. I dag finnes det legemidler med nanokrystaller som formuleringsprinsipp på markedet. Rapamune tabletter inneholder nanokrystaller av sirolimus som er et immunsuppresserende middel, og Emend inneholder nanokrystaller av det antiemetiske stoffet aprepitant. Ulempen med nanokrystaller er at man får problemer med å finfordele krystallene ved høye doser. Store mengder kan gi aggregering og reduksjon i oppløsningshastigheten (Torchilin, 2006). Samtidig kan finfordeling transformere krystallene til amorfe og ustabile former.

FARMASØYTISK UTNYTTELSE AV NANOFORMULERINGER

For å sikre at en legemiddelsubstans gir en farmakologisk effekt må man ha en egnet formulering. Nanoteknologi kan bidra til å løse farmasøytiske problemer man støter på under utvikling av nye legemidler. Bruk av nanoformuleringer kan bedre biotilgjengeligheten og farmakokinetikken til legemiddelet ved å øke løseligheten, forbedre stabilitet, sikre transport over biologiske barrierer, målstyre legemiddelet til virkestedet slik at man unngår bivirkninger og sikre opptak inn i celler. Her gis en oversikt over den farmasøytiske utnyttelsen av de ovenfor nevnte nanoformuleringene.

Forbedring av fysikalsk-kjemiske egenskaper

Legemiddelkandidaters ugunstige egenskaper som vannløselighet og stabilitet, utgjør et stort problem for legemiddelutviklere. For at et legemiddel skal kunne tas opp og virke i kroppen må det være oppløst. I tillegg må legemiddelet være løst for å kunne administreres intravenøst. Nesten halvparten av legemiddelkandidatene som oppdages gjennom «high throughput screening» blir forkastet på grunn av lav vannløselighet (Attwood et al., 2007). En mulig løsning på dette problemet er å utvikle formuleringer hvor legemiddelet er innkapslet i en nanoformuleringer (for eksempel liposomer eller polymere miceller). Det hydrofobe legemiddelet blir dermed løst i den hydrofobe delen av nanoformuleringen. Overflaten til nanoformuleringen er hydrofil og inkorporeres

i vannfasen. Nanoformuleringen bringer dermed legemiddelet indirekte inn i vannløsningen. Løseligheten kan også forbedres ved å binde legemiddelet kjemisk til en vannløselig nanoformulering, for eksempel ved å benytte formuleringsprinsippet polymer-legemiddelkonjugat. Innkapslet eller kjemisk bundet legemiddel kan også få økt stabilitet i forhold til hydrolytisk og fotokjemisk nedbrytning (Greco and Vicent, 2008; Attwood et al., 2007; Devalapally et al., 2007).

En vanlig metode for å øke oral biotilgjengelighet er å redusere partikkelstørrelsen. Dette øker oppløsningshastigheten og fører dermed til økt biotilgjengelighet. Mange legemidler har så lav løselighet at man må redusere partikkelstørrelsen til nanokrystaller for å få tilstrekkelig biotilgjengelighet. I tillegg kan nanosuspensjoner brukes til intravenøs administrasjon (Torchilin, 2006). Tidligere nevnte Emend som benytter seg av nanokrystaller som formuleringsprinsipp, har et legemiddel med et lite absorpsjonsvindu i øvre gastrointestinaltrakt. Dette stoffet krever derfor rask oppløsning for å sikre tilstrekkelig biotilgjengelighet. Mikro-partikler av dette stoffet krever svært store doser for å sikre effekt, og gir dermed bivirkninger (Torchilin, 2006).

Målstyring

Nanoformuleringer (for eksempel liposomer, polymere miceller, polymere bærere og dendrimere) kan benyttes til målstyring av legemiddelet. Dette kan redusere toksiske bivirkninger, minimalisere mengden legemiddel som administreres og bedre pasientens etterlevelse av legemiddelbehandlingen. Nanoformuleringer representerer derfor en særlig fordel ved behandling med stoffer som har et høyt terapeutisk potensial, men som gir alvorlige bivirkninger (legemidler med lav terapeutisk indeks), som i kreftbehandling eller behandling med DNA, RNA eller andre biomolekyler. Det kan også løse problemer med legemidler som krever høye doser, og eller hyppig dosering, på grunn av rask utskillelse av legemiddelet (Hillery et al., 2001). Målstyringen kan være aktiv eller passiv.

Passiv målstyring utnytter kroppens naturlige distribusjonssystemer. Makrofager som er i direkte kontakt med blodbanen tar opp komponenter i nanostørrelse. Slike makrofager finnes i lever, milt, lunge, benmarg og lymfeknuter. Disse kan dermed aktiveres mot diverse infeksjoner. I kreftsvulster og ved inflammasjon kan endotelvevet i kapillærene få økt permeabilitet, samt at den lymfatiske drenering-

en reduseres. Dette kalles «Enhanced permeability and retention effect» (EPR) og kan også fremme opptak av komponenter i nanostørrelse. Størrelsen på nanoformuleringen er derfor essensiell dersom man ønsker å målstyre legemiddelet. Videre kan man målstyre til en spesifikk celletype, vev eller organ ved bruk av målsøkende ligander bundet til nanoformuleringen. Dette kalles aktiv målstyring. Det er vanlig å bruke antistoffer som målsøkende ligand mot utvalgte reseptorer. Kobler man først på hydrofile enheter, som PEG-kjeder, kan man unngå opptak i makrofager, og dermed forlenges sirkulasjonstiden. Deretter kan man koble målsøkende ligander på PEG-kjedene for å oppnå en mer selektiv effekt (Hillery et al., 2001). Dersom man ønsker å lokalisere legemiddelet intracellulært, som for eksempel i genbehandling, kan man også koble på cellespesifikke ligander for reseptor mediert opptak (Torchilin, 2006). Det finnes legemidler på markedet som benytter seg av målstyring. AmBisome med amfotericin B, målstyres til makrofager ved hjelp av en konvensjonell liposomformulering, mens tidligere nevnte Caelyx (Doxil) utnytter EPR-effekten og målstyres doksorubicin til kreftsvulster (Hillery et al., 2001).

Det finnes også eksempel på målstyring av nanoformuleringer til oral administrasjon. I tarmen finnes det lag av lymfatiske vev som kalles «Peyer Patches». Disse inneholder spesialiserte, antigenpresenterende epitelceller, M-cellene. Disse cellene kan ta opp komponenter i nanostørrelse, som deretter kan migrere til blodbanen via det lymfatiske vevet. Dette muliggjør oral administrasjon av makromolekyler som proteiner, peptider, DNA og RNA (Hillery et al., 2001).

Formulering av makromolekyler

Fremskrittene innenfor bioteknologien har gjort det mulig å benytte proteiner, peptider, DNA og RNA som legemidler. Disse molekylene kan bidra til å behandle sykdommer som man ikke kan behandle i dag. Men det er mange farmasøytiske og biologiske hindringer som må løses før potensialet til disse molekylene i legemiddelbehandlingen virkelig kan utnyttes. Disse molekylene er reaktive og derfor ustabile. De har svært lav absorpsjon, både på grunn av metabolisme og på grunn av ugunstige fysikalsk-kjemiske egenskaper, som størrelsen på molekylene. De brytes også ned enzymatisk *in vivo*. De kan indusere immunresponser som kan destruere legemiddelet og i noen tilfeller gi anafylaktisk sjokk. I tillegg vil

behandling med slike molekyler kreve selektiv distribusjon til målområdet for å unngå bivirkninger og/eller høye doser (noe som vil være svært kostbart) (Hillery et al., 2001). Nanoformuleringer representerer en mulig løsning på disse problemene. Nanoformuleringer kan beskytte molekylene mot nedbrytning, sikre tilstrekkelig biotilgjengelighet og målstyre og frisette molekylene ved sykdomsområdet. I tillegg representerer de et alternativ til virale formuleringer som har en dårlig sikkerhetsprofil (Torchilin, 2006). Studier på siRNA, et lovende legemiddel som selektivt kan hemme genekspressjon, viser at man har oppnådd målstyring *in vivo* ved bruk av liposomer og kationiske polymere som syklodekstriner. Det finnes flere eksempler på preparater med siRNA under klinisk utprøving, og i fremtiden antar man at flere kliniske studier på siRNA vil involvere nanopartikulære bærere (Whitehead et al., 2009).

Nanoformuleringer i kreftbehandling

Den terapeutiske indeksen på legemidler som benyttes i kreftbehandling er svært lav. Bruk av nanoformuleringer kan optimalisere behandlingen på grunn av endret farmakokinetikk av legemiddelet. Ved hjelp av målstyring kan man unngå uønsket biodistribusjon, bivirkninger og skader i andre organer (De Jong og Borm, 2008; Torchilin, 2006).

Et annet problem assosiert med kreftbehandling er resistente kreftceller. Legemiddelet «Doxorubicin Transdrug», der doksorubicin er fordelt i nanopartikler bestående av polyisoheksylcyanoakrylat, har sikret tilstrekkelig intracellulært opptak av doksorubicin til å gi en terapeutisk effekt i resistente kreftceller. Dette preparatet er nå i klinisk utprøving mot hepatocellulært karsinom, godkjent både av europeiske og amerikanske legemiddelmyndigheter (henholdsvis EMA og FDA) (Vauthier og Couvreur, 2007).

Til slutt representerer bruk av nanoformuleringer en mulig metode som kan sikre passasje av legemiddelet over blod-hjerne-barrieren, som hindrer opptak av eksogene stoffer. På denne måten kan man nå kreftsvulster i hjernen og tilføre legemiddelet i konsentrasjoner som gir terapeutisk effekt. Lav passasje over blod-hjerne-barrieren er et problem med flere av dagens legemidler. Lokal (intracerebral) administrasjon har heller ikke gitt ønsket effekt på grunn av begrenset diffusjon fra administrasjonsområdet til hjernevevet. Doksorubicin formulert med biodegraderbare og biokompatible polybutylcyanoakrylat nanopartikler, modifisert med

polysorbat 80, har gitt penetrasjon av doksorubicin over blod-hjerne-barrieren. Dette er ikke tilfellet for doksorubicin i fri form. Mekanisme for passasje over denne barrieren er fortsatt ikke kjent (Nazarov et al., 2009; De Jong og Borm, 2008).

Andre farmasøytiske problemer

Nanoformuleringer kan forbedre biotilgjengelighet og farmakokinetikken til legemiddelet, og dermed optimalisere den terapeutiske indeksen og brukervennligheten. For eksempel har lav okulær biotilgjengelighet gjort det vanskelig å behandle oftalmiske lidelser. Nanoformuleringer kan gi en kontrollert og varig legemiddellavgivelse uten å bli fjernet av øyets rensemekanisme, samt sikre opptak gjennom hornhinnen slik at man kan nå bakre del av øyet (Bucolo et al., 2008). Legemiddelet Voltaren Ophta (Novartis) inneholder hydroksipropylsyklodekstrin som øker løseligheten av legemiddelet og gir tilstrekkelig okulær biotilgjengelighet (Loftsson et al., 2005). Nanoteknologi representerer også et alternativ til dagens begrensede formuleringsmuligheter. Dette gjelder spesielt bruk av toksiske hjelpestoffer. Paklitaxel ble tidligere oppløst ved hjelp av den toksiske surfaktanten Cremofor EL. Dette ga bivirkninger og begrenset dermed bruken av legemiddelet. Paklitaxel har nå blitt reformulert med albumin nanopartikler, og denne formuleringen hadde signifikant bedret terapeutisk indeks. Dette preparatet er nå på markedet i USA under navnet Abraxane og brukes mot metastatisk brystkreft (Vauthier og Couvreur, 2007).

FREMTIDSUTSIKTER

Nanoformuleringer skaper nye muligheter innenfor legemiddelbehandlingen, som forlenget sirkulasjonstid, målstyring og selektiv frisetting. I fremtiden kan man få nanoformuleringer som kombinerer flere av disse egenskapene. For eksempel kan man få nanoformuleringer som, avhengig av umiddelbare behov, simultant eller sekvensielt kan ha følgende egenskaper; lang sirkulasjonstid i blodbanen, målstyring til sykdomsområdet ved hjelp av forskjellige mekanismer som EPR eller ligandmediert målstyring, frisetting av legemiddelet eller sikre kontakt mellom formuleringen og målcellene ved å respondere på lokale stimuli karakteristisk for sykdomsområdet (abnorme pH-verdier eller temperatur) eller ytre stimuli som varme, magnetfelt eller ultralyd. De kan også gi økt intracellulært opptak når det kreves at legemiddelet må være inne i cellen for å gi effekt. Videre kan de gi informasjon om

bærersystemets biodistribusjon, akkumulasjon i målområdet og effekten av behandlingen ved hjelp av en reporterkomponent assosiert med bærersystemet (Torchilin, 2007). Det hevdes derfor at dagens nanoformuleringer kan skreddersys for hver enkelt legemiddelsubstans eller behandlingsområde. Men dette krever kunnskap om tilgjengelige nanoformuleringer og deres egenskaper, fysiologiske og patologiske forhold relevant for å oppnå tilstrekkelig terapeutisk effekt, farmakologiske effekter og farmasøytiske problemstillinger som stabilitet, valg av hjelpestoffer og oppskalering (Crommelin et al., 2003; Vauthier og Couvreur, 2007).

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Manuskriptet ble mottatt 19. april 2010 og godkjent 15. april 2011.

Referanseliste fins på:
www.farmatid.no/id/4595

SUMMARY

TITLE

Pharmaceutical nanotechnology

PURPOSE

The purpose of this article is to provide an overview of pharmaceutical nanotechnology with focus on describing the drug delivery systems and the pharmaceutical application of these. Lipid and polymer-based drug delivery systems and nanocrystals/nano suspensions which are being clinically tested or are already on the market are described.

MATERIAL AND METHODS

Search for reviews on «nanotechnology» and/or «drug delivery» on SciFinder and ISI web of science. The drug delivery systems mentioned in the reviews were further searched for on the web site Clinicaltrials.gov. Search for «nanotechnology» on the FDA and EMA websites. And use of the books «Nanoparticulates as Drug Carriers» (Torchilin, 2006) and «Drug Delivery and Targeting» (Hillery et al., 2001).

RESULTS AND CONCLUSION

There are many different types of nanotechnology based drug delivery systems. They can consist of lipids, polymers or be nanocrystals of the drug substance. The use of these drug delivery systems can improve the bioavailability and pharmacokinetics of the drug substance.