

Nanozdravila

Nanomedicines

Mateja Cegnar, Janez Kerč

Povzetek: Nanotehnologija spreminja klasične načine zdravljenja, saj so prvi nanotehnološki izdelki že v redni klinični uporabi. V EU in/ali ZDA je registriranih že več kot trideset nanozdravil. Ta vsebujejo liposome, nanodelce, nanokristale in polimerne terapevtike, namenjene zdravljenju težkih infekcij in novotvorb ter zaviranju ali spodbujanju imunskega odziva (imunomodulatorji). Poleg prednosti prinašajo nanozdravila tudi tveganja, saj lahko zaradi svojstvenih lastnosti neželjeno vplivajo na kakovost in varnost tovrstnih zdravil. Specifične zakonodaje za nanozdravila trenutno ni. Potreba po implementiranju specifičnih smernic je spodbudila regulatorne organe za formiranje ekspertnih skupin, da pridobijo nujno potrebna znanja s tega področja. Ureditev zakonodaje je eden ključnih dejavnikov, ki omejujejo razvoj nanotehnologije v farmacevtski industriji. Največ znanja prihaja iz akademskih krogov, farmacevtska industrija pa je previdna in zadržano spremlja napredek, preden se odloči za investiranje. Kljub začetnemu skepticizmu si nanotehnologija utira pot v industrijo, predvsem preko specializiranih manjših in »spin-off« podjetij ali preko licenčnih pogodb in sodelovanja z manjšimi nanotehnološkimi partnerji. Zato lahko pričakujemo skokovito rast trga nanotehnoloških izdelov v zdravstvenem sektorju. Sodelovanje akademskih in raziskovalnih institucij, regulatornih organov, farmacevtske industrije ter ostalih interesnih skupin je zato ključno, da bomo lahko izkoristili prednosti, ki jih nudi nanotehnologija ter se obvarovali vseh pasti, ki jih prinaša.

Ključne besede: nanotehnologija, nanozdravila, industrija, regulativa

Abstract: Nanotechnology is changing the way of traditional treatment, since the first nanotechnology products already entered the common clinical use. More than thirty nanomedicines are found on the EU and/or USA market. These include liposomes, nanoparticles, nanocrystals and polymer therapeutics mainly related to anti-infectives, anti-neoplastic and immuno-modulating agents. Beside benefits nanomedicines bring also treats due to their inherent properties adversely affecting the safety and quality of these drugs. Currently, there are no regulatory guidelines specifically tailored to nanomedicines. The need for implementing specific guidelines has prompted regulatory authorities to establish groups of experts to gain an adequate knowledge in this filed. Clear regulatory status is one of the key parameters hindering investments in nanotechnology in pharmaceutical industry. Most knowledge comes from academia. The pharmaceutical industry is more conservative and tracks the progress before investing. Despite the initial scepticism nanotechnology is paving the way to enter industry mainly through the emergence of specialized small and "spin-off" companies, or through licensing agreements and cooperation with smaller nanotechnology partners. The global nanotechnology healthcare market is forecasted to grow exponentially. Academic and research institutions, regulatory authorities, pharmaceutical industry and other stakeholders will have to work closely to reap the benefits that are offered by nanotechnology and bypass all the threats.

Key words: nanotechnology, nanomedicines, industry, regulatory

1 Uvod

Nanotehnologija v zdravstvu obsega področja oblikovanja in vnosa zdravil, diagnostike, biokompatibilnih materialov in oblog ter regenerativne medicine v smislu oskrbe rane in celičnega zdravljenja (1). Najintenzivneje potekajo raziskave in razvoj nanotehnoloških zdravil (nanozdravil) ter neinvazivnih, specifičnih in visoko občutljivih sistemov za diagnostiko in monitoriranje. Nanotehnologija v medicini pomeni posebej načrtovano izdelavo in uporabo materialov v velikostnem razredu nanometra, z namenom, da se doseže specifičen terapevtski učinek (1, 2). Nanomateriali ali nanosistemi imajo svojstvene lastnosti, kot so izredna majhnost, velika specifična površina in visoka reaktivnost, zaradi česar so njihove fizikalno-kemijske in farmakokinetične lastnosti (obnašanje in porazdeljevanje nanosistema v organizmu) bistveno drugačne v primerjavi s sistemi na makro in mikro nivoju (»bulk« materiali). Po strogi definiciji so nanodelci veliki od 1 do 100 nanometrov,

vendar bomo kot nanozdravilo obravnavali sisteme z velikostjo delcev do 1000 nm, kot jih najdemo na tržišču.

2 Prednosti nanodostavnih sistemov (nanozdravil)

Velik potencial nanozdravil se kaže v številnih prednostih, ki jih imajo ta zdravila pred običajnimi klasičnimi zdravili (3-6):

a) Povečana topnost in biološka uporabnost ter zmanjšanje stranskih učinkov

Veliko učinkovin je slabo topnih, zato imajo nizko biološko uporabnost, slabo dostopnost do tarčnih tkiv oziroma je njihova učinkovitost povezana z nepričakovanimi toksičnimi učinki, ki so največkrat posledica uporabe organskih topil ali solubilizatorjev, potrebnih za doseg ustreznega raztapljanja učinkovine. Tovrstne slabosti je mogoče premostiti z

oblikovanjem nanodelcev (nanosuspenzij). Z zmanjševanjem velikosti učinkovine do nanometra se površina stika učinkovine z medijem drastično poveča, kar posledično pospeši hitrost raztapljanja učinkovine in poveča njeno topnost. Izboljšana biološka uporabnost, enakomernost odmerka ter zmanjšanje stranskih učinkov vodijo v boljši klinični izid zdravljenja.

b) Enak terapevtski učinek pri nižjem odmerku zdravila

Zaradi izredne majhnosti in velike specifične površine so nanodelci zelo reaktivni, kar se odraža v intenzivnih interakcijah z biološkimi sistemi. Z nanodelci lahko dosežemo enak terapevtski odziv pri nižjem odmerku v primerjavi z mikrodenci. Te lastnosti nanodelcev pripomorejo k hitrejšemu nastopu delovanja zdravila.

c) Podaljšan razpolovni čas učinkovine in manjše število odmerkov

Po vstopu molekule učinkovine v krvni obtok se ta hitro izloča iz organizma skozi ledvice ali se – v primeru hidrofobne učinkovine – veže na plazemske proteine in nadalje razgradi v jetrih. Z vključevanjem učinkovine v nosilno ogrodje nanodelca učinkovino delno zaščitimo pred encimsko razgradnjo, prav tako upočasnimo njeno izločanje skozi ledvice, saj so nanodelci bistveno večji v primerjavi s prosto molekulo učinkovine. Znano je, da se skozi ledvice lahko izločajo molekule do velikosti 5,5 nanometra (7). Čas zadrževanja nanodelcev v krvi je odvisen od njihovih lastnosti kot so velikost, površinske lastnosti (kemizem) ter naboj na površini. Največkrat se nanodelci v krvi opsonizirajo in odstranijo z makrofagi oz. celicami retikuloendotelnega sistema (RES), ki odnašajo fagocitirane nanodelce v jetra, vranico in kosti mozeg (organi limfnega tkiva) (7, 8). S spremembo površinskih lastnosti lahko tovrstno porazdeljevanje nanodelcev v organizmu bistveno spremenimo. Dokazano je, da se lahko dovolj majhni nanodelci, ki imajo nevtralno in hidrofilno površino, izognejo celicam RES. Primer predstavljajo nanosistemi, ki imajo na svoji površini vezane verige polietilenglikola (PEG), inertnega in hidrofilnega polimera, ki okoli nanodelca tvori sterični plašč, s čimer onemogoča vezavo s plazemskimi proteini in prepoznavnost za celice imunskega sistema. Pegilirani nanodelci izkazujejo večjo fizikalno stabilnost, kar dodatno podaljša čas zdrževanja v krvnem obtoku (7, 8).

d) Velika prodornost (difuzivnost) in zmožnost ciljanja v težko dostopna tarčna mesta

Omejena velikost por žilnega endotelija predstavlja primarno bariero za prehodnost nanodelcev iz krvi v okolna tkiva. Majhne molekule učinkovine lahko prosto difundirajo skozi stene kapilar, medtem ko nanodelci lahko prehajajo endotelno steno le v primeru povečane prepustnosti žilnega endotelija. Diskontinuiran endotelij z velikimi vrzelmi med posameznimi celicami je značilen za določena patološka stanja, kot so vnetje, rakava tkiva, različna očesna obolenja (diabetična retinopatija, starostna degeneracija rumene pege) idr., ki jih spremljata pospešena angiogeneza in tvorba nove žilne mreže (neovaskularizacija) s spremenjeno oz. poškodovano strukturo žilnega endotelija (8). Ker so te vrzeli v nekaterih primerih velike med 380 in 780 nm (značilno za tumorje), lahko skozi njih prehajajo tudi nanodelci in se na ta način kopičijo v ciljnim tkivu (9). Omenjeno prehodnost in zadrževanje nanosistemov v določenih tkivih predstavlja princip pasivnega ciljanja z nanodelci (EPR

učinek, »Enhanced Permeation and Retention«). Pri aktivnem ciljanju učinkovine na tarčni organ pa izkoriščamo specifične interakcije med ligandom, ki je vezan na nanodelec z učinkovino, in receptorjem na površini tarčnega organa.

Zaradi lastne prodornosti lahko nanodelci prehajajo v organizem tudi neparenteralno, mimo krvnega obtoka. Pomembne biološke bariere za vstop delcev so pljučni alveoli, mukozne sluznice (oralna, nosna sluznica idr.) ter z mukozo asociirani limfni vodi (npr. Peyerjeve poti v prebavnem traktu). Mnogo študij poroča o absorpciji nanodelcev, čeprav mehanizem še ni popolnoma razjasnjen in verjetno obsega več procesov, kot so dobro prodiranje in zadrževanje v mukusu, prehajanje med celicami (paracelularna pot) ter privzem v same celice oz. prehodnost skozi njih (transcelularna pot). Slednje so potrdili z dokazi o prehodnosti nanodelcev skozi celice (M celice) Peyerjevih poti v steni prebavne cevi (3). To odpira možnosti za drugačno pot vnosa zdravila v telo, ki lahko nadomesti parenteralno aplikacijo. S sluznicami so pogosto povezane limfne poti, zato bi to mesto lahko bila potencialna pot za dostavo vakcin in imunomodulatorjev. Tudi koža predstavlja potencialno mesto vnosa učinkovine v telo, predvsem skozi lasne mešičke, vendar se ta pot zdi manj primerna za sistemsko terapijo.

3 Registrirana nanozdravila

Prva nanotehnološka zdravila na tržišču so bili liposomski pripravki s protitumornimi učinkovinami antraciklini, kot so liposomi z daunorubicinom (DaunoXome) in doksorubicinom (Myocet) ter pegilirani liposomi z doksorubicinom (Doxil in Caelyx) (preglednica 1). Antraciklini so eni najučinkovitejših kemoterapevtikov za zdravljenje različnih malignih tumorjev. Dajejo se parenteralno, vendar je njihova uporaba omejena zaradi neselektivnega delovanja in kardiotoksičnosti. Slednja je posledica direktnega delovanja antraciklinov na miocite preko kompleksiranja z železom in tvorbo prostih radikalov ter reaktivnih kisikovih spojin. V primerjavi s prosto obliko antraciklinov imajo liposomski pripravki bistveno boljši terapevtski indeks, ki se odraža v večji specifičnosti do tumorskega tarčnega tkiva (EPR učinek) z bistveno manj stranskimi učinki. Proste zdravilne učinkovine je v krvi bistveno manj, prav tako se ta iz liposomov sprošča počasneje. Pri posebej modificiranih t.i. »stealth« liposomih je razpolovni čas še daljši, kar dodatno poveča kopičenje v tumorskem tarčnem tkivu (10-12).

Podaljšano sproščanje in delovanje učinkovine je še posebej prednostno v primerih, ko je vnos zdravila tehnično zelo zahteven, kot v primeru intratekalnega ali intraventrikularnega vnosa citarabina. Razvoj Depocyta (multilamelarni liposomi s citarabinom) je bistveno izboljšal klinični izid zdravljenja in kakovost življenja pacientov z limfomatoznim meningitisom. Multilamelarni liposomi zadržano sproščajo učinkovino in vzdržujejo terapevtske koncentracije v cerebrospinalni tekočini vse do 14 dni v primerjavi s 24 urami pri klasični prosti obliki (13). Podobne prednosti lahko pripišemo tudi liposomom za epiduralni vnos morfina, DepoDur-u.

Med prvimi nanodostavnimi sistemi na tržišču so tudi lipidni sistemi za vnos amfotericina B, protiglivične učinkovine, ki jo uporabljamo za zdravljenje težkih sistemskih glivičnih infekcij, še posebej v primerih, ko je oslabilen imunski sistem (kemoterapija pri raku, presaditev kostnega mozga, HIV obolenja). Je zelo učinkovit širokospektralni fungicid z amfoterno strukturo, ki se lahko dobro vključi v celično membrano gliv, kjer se veže s steroli in tvori pore, kar posledično vodi v celično smrt.

Učinkovina je le delno selektivna in škodi tudi sesalskim celicam. Slabost učinkovine je tudi slaba vodotopnost, zato klasične formulacije vključujejo potencialno nevarne površinsko aktivne snovi (deoksiholat), ki učinkovino solubilizirajo in omogočijo intravenski vnos. Tovrstno terapijo spremljajo resni stranski učinki, kot so nefrotoksičnost in okvara ledvične funkcije, ter neželene reakcije zaradi infuzije. Pogosto zato ni mogoče uporabiti velikih, udarnih odmerkov amfotericina B. Ker ima učinkovina naravno afiniteto do membranskih lipidov, je pričakovano šel razvoj v smeri novih, na lipidih osnovanih dostavnih sistemov. Registrirani so lipidni nanokompleksi (Abelect), lipidni nanodelci (Amphotec) ter liposomi (Ambisome) (14). Formulacije se razlikujejo v sestavi, farmakokinetičnem in toksikološkem profilu, vse pa izkazujejo izboljšan terapevtski indeks, predvsem zaradi večje varnosti zdravlila. Sistemi so v manjši meri izpostavljeni ledvicam in se v glavnem izločajo preko fagocitiranja z makrofagi (celice RES) v jetra in vranico. Ker je amfotericin v teh sistemih že vezan z lipidi, ne izkazuje hemolitičnega delovanja. Študije poročajo tudi o večji učinkovitosti tovrstnih sistemov, ker naj bi jih makrofagi in celice RES odnašali prav na mesto infekcije (14).

Na tržišču najdemo tudi liposome za dostavo vakcin, Epaxal, Inflflex V in Invivac. Njihova prednost je predvsem v tem, da ciljajo v makrofage, kar vodi v večji imunski odziv. Gre za t.i. rekonstituirane virosome gripe (IRIV – immunopotentiating reconstituted influenza virosome), kjer virusne glikoproteine vključijo v strukturo liposoma (15, 16).

Visudyne, liposomski pripravek z verteporfinom, se uporablja za odpravo novonastajajočih nenormalnih krvnih žil v očesu (neovaskularizacija), značilnih pri degeneraciji rumene pege. Verteporfin je derivat benzoporfirina, na svetlobo občutljive spojine, ki se uporablja za fotodinamično terapijo, kjer po aktivaciji učinkovine z laserjem nastanejo reaktivni radikali, ki vodijo v celično smrt. Zdravilo se daje intravensko. Poleg podaljšanega delovanja je prednost liposomov tudi večja vezava na lipoproteinske receptorje, ki so zelo pogosti na novonastajajočem žilnem endoteliju (17).

Nanometrski dostavni sistemi so zanimivi tudi za vnos učinkovine skozi kožo. Primer predstavlja Estrasorb (Novavax), kjer je v micelarne strukture vključen estradiol. Gre za emulzijski tip pripravka, ki vsebuje olja in površinsko aktivne snovi, ki tvorijo delce z velikostjo pod 100 nm. Prednost formulacije je neinvazivna in lokalna dostava učinkovine v višjih odmerkih, ki obide prehod skozi prebavila in se izogne predsistemskemu metabolizmu (2, 5).

Naslednja velika skupina naprednih nanodostavnih sistemov so polimerni terapevtiki, kamor prištevamo aktivno delujoče polimere in konjugate polimerov z učinkovino ali peptidi/proteini. Nekateri štejejo tovrstne sisteme za nove kemijske entitete in ne kot dostavne sisteme. Ne glede na poimenovanje imajo ti sistemi skupne ključne lastnosti nanozdravil, čeprav je po strogi definiciji nanozdravilo sistem, ki vsebuje več kot le eno komponento (18, 19).

Aktivno delujoči polimeri na tržišču so Copaksone, Welchol in Renagel (19). Copaxone je biološko aktivni polipeptid, ki se daje subkutano pri zdravljenju multiple skleroze. Natančen mehanizem še ni znan, najverjetneje pa polimer posnema bazični mielinski protein in zmanjšuje avtoimune reakcije na mielin. Ostali peroralni večvalentni polimeri se uporabljajo kot adsorbenti. Zelo atraktivna skupina novih polimerov so dendrimeri in dendronizirani polimeri. Vivagel (topikalni vaginalni gel), ki je tik pred lansiranjem na tržišče, je aktivno delujoči dendrimer s

protimikrobnim in protivirusnim delovanjem, primeren za zdravljenje spolno prenosljivih bolezni, genitalnega herpesa in HIV infekcije (20, 21). Prednost dendrimera je v tem, da izkazuje večvalentne interakcije s tarčnim mestom, npr. z več receptorji na površini virusa, kar vodi v mnogo večji biološki učinek, npr. onemogoči vstop virusa v celico. Razvijajo tudi analoge heparina s povečanim antitrombotičnim delovanjem, med novejšimi so analogi heparina na osnovi dendritskih poliglicerol-sulfatov (21).

Pravi polimerni konjugati so prišli v klinično uporabo že leta 1990. Adagen in Oncospar predstavljata pegilirani obliki encimov adenozin deaminaze in asparaginaze. Prvi konjugat se uporablja pri pomanjkanju imunosti zaradi genske okvare, drugi pri levkemijah, kjer encim razgrajuje za tumor potrebne aminokisline. Po njunem prihodu na tržišče je sledilo veliko pegiliranih peptidov in proteinov, ki predstavljajo pomembno skupino zdravil. Slabost peptidov/proteinov so namreč kratka razpolovna doba, nestabilnost in imunogenost, zato so dolgo raziskovali različne pristope za izboljšanje pomanjkljivosti teh bioloških zdravil. Že v letu 1970 so Davis, Abuchovski in sodelavci predvideli možnosti, ki jih nudi konjugacija polietilenglikola na protein. Tehnika pegiliranja je danes že dobro vpeljana in nudi proteinu boljše topnost in stabilnost, zmanjša njegovo imunogenost in mu podaljša razpolovni čas, saj je bistveno manjše izločanje skozi ledvice in odstranjevanje s celicami RES (20, 21). Registriranih je veliko število pegiliranih proteinov, dajejo se parenteralno v odmerkih, ki so bistveno manjši in manj pogosti v primerjavi z nepegiliranimi proteini, kar nudi pacientu bolj prijazno zdravljenje in boljši klinični izid. Primeri so: PEG-interferon- α -2b (PegIntron), PEG-interferon- α -2a (Pegasys), pegvisomat (Somavert), PEG-G-CSF oz. pegfilgrastim (Neulasta), PEG-anti VEGF aptamer oz. pegaptanib (Macugen), PEG-eritropoietin (Mircera), PEG-anti TNF Fab (Cimzia) in PEG-urikaza oz. peglotikaza (Krystexxa) (20). Pegiliranje majhnih molekul učinkovin ni tako obetavno, saj so odmerki teh učinkovin višji, dostava učinkovine s PEG pa omejena na eno do dve molekuli. Za te učinkovine so zato bolj obetavni polimeri z več funkcionalnimi skupinami, npr. poliglutaminska kislina, hidroksipropil metakrilamid idr. Namen tovrstnih konjugatov ni v povečanju stabilnosti temveč doseganju celične specifičnosti in tarčne znotrajcelične dostave učinkovine. Sistem ponavadi vključuje bioodzivni polimer in vezni člen, ki po ciljani dostavi učinkovino ob določenem stimulusu sprostijo. Največ polimernih konjugatov, ki so v fazah kliničnih testiranj, so namenjeni dostavi kemoterapevtikov (18, 20).

Nanotehnološke pristope oblikovanja zdravil izkoriščajo tudi za podaljšanje življenjskega cikla že poznanih zdravil (2). Najdemo štiri reformulacije slabotopnih učinkovin, kjer so z zmanjševanjem velikosti delcev učinkovine pod 1000 nm pripravili nanosuspenzije oz. nanokristale učinkovin. Gre za peroralne oblike zdravil, ki imajo zaradi velike specifične površine in hitrega raztapljanja učinkovine povečano biološko uporabnost. Primeri so sirolimus (Rapamune), aprepitant (Emed), fenofibrat (Tricor, Triglide) in megestrol acetat (Megace ES) (4, 23).

Abraxane so nanodelci za parenteralni vnos v kri v obliki liofiliziranega praška, ki ga pred aplikacijo rehidriramo s fiziološko tekočino. Nanodelci protitumorne učinkovine – paklitaksela so obloženi z albuminom. Tehnologija je zaščitena pod imenom »nab technology« (nanoparticle albumin-bound technology), ki izkorišča naravno lastnost albumina za dostavo učinkovine v tumorsko tkivo, ki izloča za albumin specifični receptor (t.i. SPARC receptor). Formulacija ne vsebuje neželenih

Preglednica 1: Registrirana nanozdravila (EMA / FDA / Nacionalni organi za zdravila).

Table 1: Approved nanomedicines (EMA / FDA / National Competent Authorities for medicines).

Ime zdravila	Sestava/ formulacija	Indikacija	Originator	Leto registracije
<i>Liposomi in miceli</i>				
DaunoXome	Liposomi z daunorubicinom	Kaposijev sarkom	Gilead	1996
Myocet	Liposomi z doksorubicinom	Rak dojke	Zeneus	2000
Doxil / Caelyx	PEG-Liposomi z doksorubicinom	Kaposijev sarkom, rak dojke, rak jajčnikov	Ortho Biotech, Shering-Plough	1995
Depocyt	Multilamelarni liposomi s citarabinom	Limfomatozni meningitis	SkyePharma, Enzon	2001
Abelect	Lipidni kompleksi z amfotericinom B	Glivične infekcije	Enzon	1996
Amphotec	Lipidni nanodelci z amfotericinom B	Glivične infekcije	InterMune	1996
Ambisome	Liposomi z amfotericinom B	Glivične infekcije	Gilead, Fujisawa	1997
Epaxal	Rekostituiran virosom	Hepatitis A	Berna Biotech, Crucell	1997
Inflexal V	Rekostituiran virosom	Influenca	Berna biotech, Crucell	2001
Invivac	Rekostituiran virosom	Influenca	Solvay	2004
Visudyne	Liposomi z verterporinom	Starostna degeneracija rumene pege	QLT, Novartis	2000
DepoDur	Liposomi z morfinom	Pooperativna bolečina	SkyePharma, Enzon	2004
Estrasorb	Miceli z estradiolom	Terapija menopavze	Novavax	2003
<i>Polimerni terapevtiki</i>				
Copaxone	Kopolimer Ala, Lys, Glu, Tyr	Multipla skleroza	Teva Pharmaceuticals	2001
Renagel	Polialilamin	Odpoved ledvic, vezava fosfata	Genzyme	2000
Welchol	Polimer ki veže holesterol holesevelam	Za zniževanje LDL	Genzyme	2009
Adagen	PEG-adenosin deaminaza	Bolezni z zmanjšano imunostjo	Enzon	1990
Oncaspar	PEG-asparaginaza	Akutna limfoblastna levkemija	Enzon	1994
Pegasys	PEG-interferon- α -2a	Hepatitis C	Nektar, Hoffman-La Roche	2002
PegIntron	PEG-interferon- α -2b	Hepatitis C	Shering-Plough	2000
Somavert	PEG-hGH antagonist	Akromegalija	Pfeizer	2002
Neulasta	PEG-G-CSF (pegfilgrastim)	Nevtropenija zaradi kemoterapije	Amgen	2002
Macugen,	PEG-anti VEGF aptamer (pegaptanib)	Starostna degeneracija rumene pege	OSI Pharmaceuticals	2004
Mircera	PEG-eritropoietin	Anemija zaradi kronične odpovedi ledvic	Hoffmann-La Roche	2007
Cimzia	PEG-anti TNF Fab (certolizumab pegol)	Revmatoidni artritis in kronova bolezen	UCB Pharma	2008
Krystexxa,	PEG- urikaza (peglotikaza)	Protin	Savient Pharmaceuticals.	2010
<i>Nanokristali</i>				
Rapamune	Nanokristali sirolimusa	Imunosupresiv pri transplantacijah	Elan /Wyeth	2000
Emend	Nanokristali aprepitata	Antiemetik, proti slabosti pri kemoterapiji	Elan/Merck	2003
Tricor	Nanokristali fenofibrata	Hiperholesterolemija in hipertrigliceridemija	Elan /Abbott	2004
Triglide	Nanokristali fenofibrata	Hiperholesterolemija in hipertrigliceridemija	SkyPharma	2005
Megace ES	Nanokristali megestrol acetata	Anoreksija, motnje hranjenja	Elan / Par Pharm.	2005
<i>Obloženi nanodelci</i>				
Abraxane	Nanodelci paclitaksela obloženi z albuminom	Metastazni rak dojke	Abraxis BioScience	2005
<i>Magnetni nanodelci</i>				
Feraheme	Superparamagnetni nanodelci železovega oksida v dekstranu	Anemija s pomanjkanjem železa pri kronični odpovedi ledvic	Amag Pharm.	2009
NanoTherm	Superparamagnetni nanodelci železovega oksida obloženi z aminosilanom	Maligni možganski tumor (multiformni glioblastom)	MagForce	2010

organskih topil (npr. hidrogenirano ricinusovo olje, etanol), ki so pri klasični obliki (Taxol) potrebna za doseg ustreznosti v vodi slabo topnega paklitaksela, zato je mnogo manj stranskih učinkov. Abraxane je bistveno izboljšal zdravljenje s paklitakselom, saj omogoča lažje

apliciranje, anafilaktičnih reakcij je bistveno manj, biološka uporabnost pa mnogo večja, saj se z nanodelci dostavi 50 % več učinkovine v tumor kot z običajno raztopino (23, 24).

Med novjšimi nanotehnološkimi zdravili je Feraheme (ferumoxytol), ki vsebuje superparamagnetne nanodelce železovega oksida v kompleksu z modificiranimi polisaharidi. Zdravilo se daje intravensko v obliki raztopine za injiciranje pri anemijah s pomanjkanjem železa pri kronični odpovedi ledvic. Nanodelce privzemajo makrofagi in celice RES, ki jih dostavljajo v jetra, vranico in kostni mozeg. V lizosomih se polisaharidni ovoj razgradi, železo pa nato skladišči znotraj celice (feritin) ali se veže na transferin in dostavlja do eritroidnih celic, kjer se vgradi v hem (24).

Na tržišče prihajajo tudi nanodelci NanoTherm za lokalno zdravljenje trdnih tumorjev; odobreno je zdravljenje malignega možganskega tumorja (multiformni glioblastom). Gre za superparamagnetne nanodelce železovega oksida z velikostjo 15 nm, obloženih z aminosilanom, ki jih aplicirajo direktno v tumor. Z induciranjem magnetnega polja povzročijo oscilacijo nanodelcev, ki pri tem sproščajo toploto in na ta način uničijo oz. oslabijo tumor za uspešnejšo nadaljnjo radio/kemoterapijo (25, 26).

4 Regulatorni vidiki

Nanozdravila prinašajo bistvene prednosti v zdravljenju, a hkrati njihove specifične lastnosti kot so velikost, oblika, težnja po agregiranju/aglomeriranju, površinske lastnosti in reaktivnost porajajo zaskrbljenost glede kakovosti in varnosti uporabe tovrstnih zdravil. Trenutno še ni specifične zakonodaje, ki bi urejala področje nanozdravil. V mednarodnih institucijah so prišli do zaključka, da nimajo dokazov o tem, da bi bila nanotehnološka zdravila bolj rizična kot klasična zdravila, zato veljajo skupni splošni zakonodajni predpisi. Na podlagi podatkov o učinkovitosti, kakovosti in varnosti nanozdravila s strani proizvajalca, regulatorni organi presodijo tveganja in koristi za odobritev vsakega posameznega nanozdravila (»case-by-case« pristop). Ker pa se zavedajo specifičnosti omenjenega področja in nujnosti po sistematičnem pristopu ocenjevanja nanozdravil, oblikujejo t.i. ad-hoc skupine ekspertov, da bi pridobili nova znanja o nanozdravilih in njihovem obnašanju v biološkem okolju ter poenotili nomenklaturu, testne metode in vrednotenje nanodelcev. Predvsem želijo vzpostaviti zgodnjo komunikacijo s proizvajalci nanozdravil, jasno opredeliti informacije, ki jih proizvajalec mora zagotoviti regulatornim organom, ter v katerih primerih nanozdravilo zahteva specifičen pristop obravnave. Tudi smernice dobre proizvodne prakse ne obravnavajo specifičnih postopkov zagotavljanja kakovosti nanotehnoloških zdravil ter varovanja delovnega osebja pred morebitnimi nevarnostmi nanodelcev. Glavne aktivnosti predlagajo na področjih izobraževanja delovnega osebja, uvedbi specifičnih postopkov dela z nanodelci ter nadzora nad kontaminacijo z nanodelci (2, 4, 10).

5 Industrijski vidiki in prihajajoči izzivi

Navdušenje in spodbujanje za razvoj nanotehnoloških izdelkov prihaja v prvi vrsti iz akademskih krogov, kjer iščejo podporo pri investiranju v nove tehnologije, a največkrat skozi javne mreže in razpise. Farmacevtska industrija je bolj konservativna in zadržana glede prihodnosti nanotehnologije in budno spremlja napredek na akademskem področju preden se odloči za investiranje. Kljub temu si nanotehnologija utira pot v industrijo, saj smo priča številnim novim nanozdravilom na trgu, ki večinoma prihajajo iz manjših in srednje velikih t.i. »spin-off« podjetij (1, 2). Tudi večja industrijska podjetja se zavedajo novoprihajajočih tehnologij in jih zato vključujejo v svoj portfelj raziskav skozi raziskovalna

in razvojna sodelovanja ter sklepanja licenčnih pogodb z različnimi nanotehnološkimi partnerji. Po ocenah naj bi bila skupna stopnja rasti trga nanotehnoloških izdelkov v zdravstvu 20,4 % v letih od 2009 do 2014 (1). To je še toliko pomembnejše, ker naj bi se predvidoma gospodarska rast v farmacevtski industriji upočasnila, ker se srečuje z vse večjimi stroški proizvodnje zdravil, novih razvojnih projektov in lansiranje novih učinkovin pa je vse manj. Temu botrujejo še vse bolj zahtevna regulativa, vse pogostejši odpoklici zdravil s trga, iztek številnih ključnih patentov, cenejši generiki, neuspešne zahtevne klinične študije idr. (2). Farmacevtska industrija je zato primorana iskati nove strategije investiranja. Glavne priložnosti, ki jih nudi nanotehnologija, so na področjih reformuliranja zdravil, učinkovitejših diagnostičnih sredstev, novih načinov sledenja bolezni/terapiji (»point-of-care« diagnostika) ter personaliziranih zdravil (2).

Za večji razmah nanotehnoloških izdelkov pa bo potrebno jasno definirati zakonodajne predpise, pridobiti zadostno število podatkov o varnosti nanodelcev pri dolgotrajni uporabi, vzpostaviti multidisciplinarne mreže sodelovanja (nacionalno in mednarodno) in podatkovnih baz, zagotoviti ustrezno sprejemljivost s strani javnosti, nuditi ustrezno zaščito intelektualne lastnine (patentibilnost novih tehnologij), jasno dokazati prednosti pred že obstoječimi (mikro)tehnologijami, spremeniti strategijo razvoja novih zdravil, obvladati proizvodnjo, ponovljivost procesov in stroškov izdelave nanozdravil ter zagotoviti komercialno uspešnost nanozdravila. Ne glede na navdušenje ali dvom, doba nanotehnologije je tukaj. Edino vprašanje je, kako hitro in v kakšnem obsegu bo farmacevtska industrija vključila nanotehnologijo v svoj raziskovalni in razvojni portfelj.

6 Sklep

Ob upoštevanju strogih predpisov zdravstvenega sektorja je potrebno 10-15 let, da napredne tehnologije pridejo na trg in v klinično uporabo. Glede na veliko vloženega truda v bazične raziskave na področju nanomedicine je pričakovati, da bo število nanozdravil in ostalih nanotehnoloških izdelkov bistveno poraslo. Več kot trideset nanozdravil je že v klinični uporabi ter še mnogo več v različnih fazah kliničnih testiranj. Registrirana nanozdravila vsebujejo liposome in micle, polimerne terapevtike, nanokristale, obložene nanodelce in magnetne nanodelce, v katerih so najpogostejše učinkovine kemoterapevtiki, anti-infektivni, imunomodulatorji, cepiva idr. Manjša, srednje-velika ter »spin-off« podjetja vse bolj raziskujejo uporabo nanotehnologije za nove pristope zdravljenja in potrjujejo inovativne koncepte zdravljenja. Pričakujemo lahko, da bodo tudi večja podjetja vstopila na to področje in omogočila realizacijo najbolj obetavnih tehnologij. Kako in kateri nanotehnološki pristopi zdravljenja bodo prinesli resnično dodano vrednost, pa bo pokazal prihodnji čas.

7 Literatura

1. Merchant M. Nanotechnology in healthcare: Market outlook for application, tools and materials, and 40 company profiles. Business Insight, 2010; 1-218.
2. Barton CL. Nanotechnology: Revolutionizing R&D to develop smarter therapeutics and diagnostics. Business Insight, 2008; 1-186.
3. Vauthier C, Couvreur P. Nanomedicines: A New Approach for the Treatment of Serious Diseases. J Biomed Nanotechnol 2007; 3 (3): 223-234.
4. Hock SC, Ying YM, Wah CL. A Review of the Current Scientific and Regulatory Status of Nanomedicines and the Challenges Ahead. PDA J Pharm Sci Technol 2011; 65 (2): 177-195.

5. Zhang L, Gu FX, Chan JM, Wang AZ, Langer RS, Farokhzad OC. Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83 (5): 761-769.
6. Barrett E, Rabinow BE. Nanosuspensions in drug delivery. *Nature Rev Drug Discov* 2004; 3: 785-796.
7. Li SD, Huang L. Pharmacokinetics and biodistribution of nanoparticles. *Mol Pharm* 2008; 5 (4):496-504.
8. Alexis F, Pridgen E, Molnar LK, Farokhzad OC. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. *Mol Pharm* 2008; 5 (4):505-515.
9. Hobbs SK, Monsky WL, Yuan F, Roberts WG, Griffith L, Torchilin VP, Jain RK. Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95 (8): 4607-4612.
10. Wagner V, Dullaart A, Bock AK, Zweck A. The emerging nanomedicine landscape. *Nature Biotechnology* 2006; 24: 1211 – 1217.
11. Rahman AM, Wamique Yusuf S, and Ewer MS. Anthracycline-induced cardiotoxicity and the cardiac-sparing effect of liposomal formulation. *Int J Nanomedicine* 2007; 2 (4): 567–583.
12. O'Shaughnessy JA. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2003; 4 (5): 318-28.
13. Pui CH. Toward optimal use of intrathecal liposomal cytarabine. *Leuk Lymphoma* 2007; 48 (9): 1672-1673.
14. Bekersky I, Fielding RM, Buell D, Lawrence I. Lipid-based amphotericin B formulations: from animals to man. *Pharm Sci Technol Today* 1999; 2 (6): 230-236.
15. Maurer N, Fenske DB, Cullis PR. Developments in liposomal drug delivery systems. *Expert Opin Biol Ther* 2001; 1 (6): 923-947.
16. Glöck R, Metcalfe IC. New technology platforms in the development of vaccines for the future. *Vaccine* 2002; 20 (20): Suppl 5: B10-16.
17. Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanisms of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000; 45 (3): 195-214.
18. Duncan R. The dawning era of polymer therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2 (5): 347-360.
19. Vicent MJ, Ringsdorf H, Duncan R. Polymer therapeutics: clinical applications and challenges for development. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61 (13): 1117-1120.
20. Duncan R. Polymer therapeutics as nanomedicines: new perspectives. *Curr Opin Biotechnol* 2011; 22 (4): 492-501.
21. Haag R, Kratz F. Polymer therapeutics: concepts and applications. *Angew Chem Int Ed Engl* 2006; 45 (8): 1198-1215.
22. Pasut G, Veronese FM. State of the art in PEGylation: The great versatility achieved after forty years of research. *J Control Release* 2011; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.10.037>
23. Bawarski WE, Chidlowsky E, Bharali DJ, MousaSA. Emerging nanopharmaceuticals. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 2008; 4 (4): 273-282.
24. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (16.03.2012)
25. <http://www.magforce.de/en/produkte.html> (16.03.2012)
26. Maier-Hauff K, Ulrich F, Nestler D, Niehoff H, Wust P, Thiesen B, Orawa H, Budach V, Jordan A. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2011; 103 (2): 317–324.