

Nanomedicina: A nanotechnológia alkalmazása az orvostudományban. Lehetőségek a neuropszichiátria területén

SZEBENI JÁNOS

Nanomedicina Kutató és Oktató Központ
Sемmelweis Egyetem, Bay Zoltán Alkalmazott Kutatási Közalapítvány, Budapest
Miskolci Egyetem Egészségügyi Kar, Miskolc

A tudomány és technika napjaink egyik legnépszerűbb, legintenzívebben fejlődő határterülete a nanomedicina, a nanotechnológia orvosi alkalmazása. Innovatív gyógyszerek és egyéb gyógyászati termékek hosszú listája, látványos piaci és tudományos mutatók, ígéretes új terápiás és diagnosztikus lehetőségek széles skálája támasztja alá a hitet, hogy a nanomedicina a jövő orvostudományának előfutára. A jelen összefoglaló célja átfogó körkép nyújtása a területről, a forgalomban lévő nanogyógyszerek és más gyógyászati termékek számba vétele, majd a legsikeresebb irányzat, az irányított gyógyszerterápia részletesebb tárgyalása. Bemutatásra kerülnek a különböző nanokarrierok (liposzómák, micellumok, polimerkonjugátumok, polimeroszómák, dendrimerek, aptamerek, szén nanocsövek) és célzó ligandok, kiemelve a liposzómális doxorubicint (Doxilt), a hosszú keringési idejű, célzható kemoterápás nanogyógyszer prototípusát. A nanotechnológia a neuropszichiátriai gyógyszerterápiát is nagy reményekkel kecsegteti, elsősorban a vér-agy gáton áthatoló irányított farmakonok bevezetésével, melynek néhány megközelítését, példáját az összefoglaló szintén bemutatja.

Kulcsszavak: nanokarrierok, célzott farmakoterápia, liposzómák, neuropszichiátriai gyógyszerek, vér-agy gát

NANOTECHNOLÓGIA: KORUNK IPARI FORRADALMA, A JÖVŐ GAZDASÁGI HAJTÓEREJE

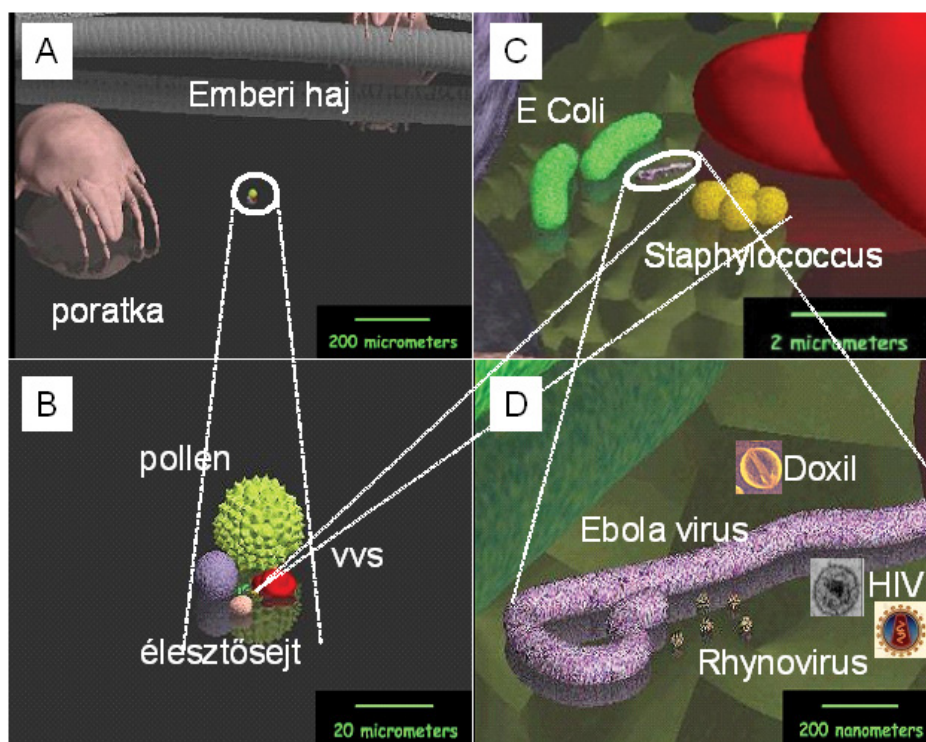
A *nanosz* görög eredetű szó, jelentése törpe. Mint előtag, mértékegységek milliárdod (10^{-9}) részét jelzi. A nanométer nagyságát szemléltetendő, úgy aránylik a méterhez, mint egy kis dió a naphoz. Egy képzeletbeli térutazás során, ha a hajszál, vagy a poratka dimenziójából indulunk, háromszor kell tizednyire zsugorodnunk, hogy a vérsejtek, majd baktériumok világából a vírusok és nanomedicinális gyógyszer szállítók nagyságrendjébe érjünk (1. ábra).

Bár formailag a nanoskála 1 és 1000 nm közé esik, a nanotechnológia főként az 1-100 nm tartományra fókuszál, ebben a mérettartományban törekszik az anyag megismerésére, befolyásolására, formálására, ebben a tartományban „épít” olyan struktúrákat, melyek hagyományos kémiai úton nem hozhatók létre. Más szavakkal, a nanotechnológia egy „parakémiai” technológia hasznosítható struktúrák létrehozására

a makromolekulák, sejtszervecskék, vírusok dimenziójában. A nanotechnológiát fontos megkülönböztetni a nanotudománytól, melynek célja az anyag elemzése, jobb megismerése a fenti mérettartományban.

A nanotechnológia sikere, különlegessége abban rejlik, hogy a nanoskálán az anyag sokszor különleges sajátságokat vesz fel. Csakúgy, mint ahogy a kvantummechanika törvényei különböznek a magasabb nagyságrendben érvényesülő klasszikus fizika törvényeitől, 10-100 nm között az anyag olyan új törvények alapján működik, olyan fizikai, kémiai és biológiai összefüggések lépnek működésbe, melyek magasabb dimenziókban nem fordulnak elő. A fizikai jelenségek nano-térben előforduló minőségi átmenetére egyik példa a CdSe és ZnS vegyületek koncentrikus elrendeződésével képződő nanokristályok, úgynevezett „kvantum dot”-ok nagyságfüggő monokromális lumineszcenciája, amely a molekuláris jelölés technológiától a hétköznapi világítás szó szerint „sokszínű” megújításáig már eddig is számos innovatív termék

1. ábra Dimenzióugrások a nanovilágba



A bolhák életteréből három nagyságrendet kell lefele haladni, hogy elérjük a vírusok és liposzómák világát, ahol ezen részecskék részletei analizálhatók válnak.

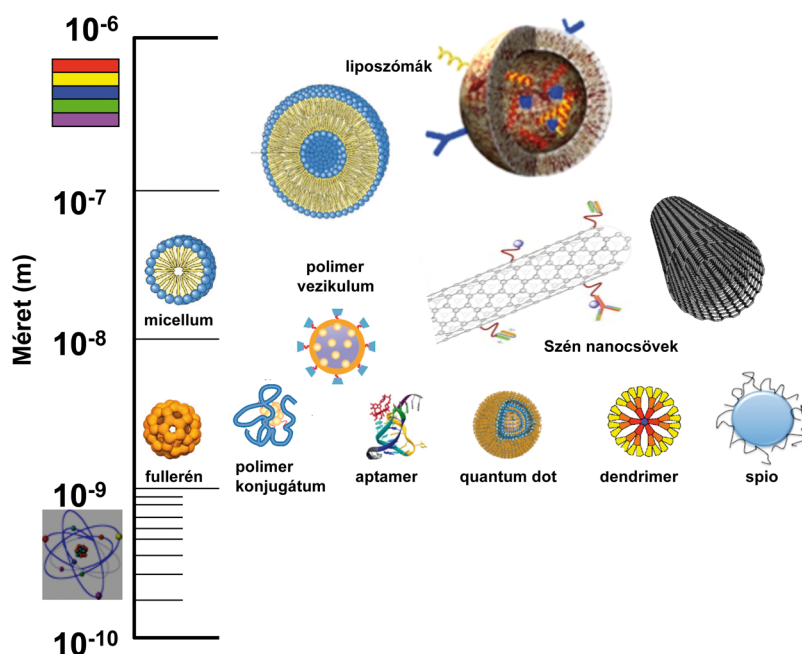
létrehozásához vezetett. A kémiai minőségi ugrás mögött a nanorészecskék felszín/térfogat arányának több nagyságrendet meghaladó növekedése áll a hagyományos diszperziókhoz képest, mely a kötési és enzimfolyamatokat rendkívül felgyorsítja. Az újfajta biológiai sajátságok között a vízdoldékonyság növekedése, a biológiai gáton (plazmamembrán, vér-agy gát) történő átjutás, sejtek, szövetek szelektív elérésének képessége (passzív és aktív célzás) teszik a nanorészecskéket különlegessé.

A nanotechnológiát korunk „ipari forradalmának” tartják, számos látványos statisztikai adat, illetve más mutató alapján. Először is, egy olyan természeti jelenségen alapul – a fentiekben említett nano-törvények minőségi különbözősége a makrovilághoz képest –, amelynek hosszú távú kihasználása, potenciálisan, minőségi változást hozhat a társadalmi fejlődésben. A nanotechnológia fejlődési üteme szintén „forradalmi”, hiszen a „nanotechnológia” fogalom első ismert alkalmazása (Taniguchi, 1974) óta eltelt aránylag rövid idő alatt kb. 500 nanotechnológiával foglalkozó intézet létesült a társadalom különböző szektoraiban (állami és magán, profit és non-profit, regulációs és

tudományos). Több száz nanotechnológiai cégben a nanotechnológiai termékek széles spektrumát kutatják-fejlesztik, melynek intenzitására jellemző, hogy csakis az USA-ban, 2002-ig, 90 ezer körüli nanotechnológiai szabadalmat nyújtottak be, mely szám évente kb. 1600-al nő. Ez krízishelyzetet teremtett a szabadalmi hivatalokban, az intellektuális jogok hagyományos érvényesítésében. Gazdasági statisztikák alapján 2004-ben a nanotechnológiai termékek forgalma 158 milliárd USA dollár volt, amely összeg, becslések szerint, közel 3000 milliárd dollárra emelkedhet évtizedünk folyamán, a nanotechnológiát a gazdaságok egyik fő hajtóerejévé léptetve.

Rendkívüli méreteket ölt az a társadalmi figyelem is, amit a nanotechnológia élvez tudományos elismerés, pozitív vagy negatív médiafigyelem, és törvényhozás tekintetében. A tudományos elismerés megnyilvánulása a több mint száz nanotechnológiának dedikált konferencia évente (<http://www.nanotech-now.com/events-2011.htm>), valamint az anyag- vagy élettudományi konferenciák nagy száma, melyek szekciót biztosítanak a nanotudománynak, illetve nanotechnológiának. A PUBMED több mint 13,000

2. ábra A legismertebb gyógyszer szállító és diagnosztikus nanorendszerek sematikus szerkezete és körülbelüli elhelyezkedése a nanométer tartományban



A részecskék nagysága nem méretarányos. A mérettengely bal oldalán a látható spektrum és az atomok dimenziója van feltüntetve.

közleményt sorol fel, amelyben a „nano” szó szerepel, és a nanomedicina területének egyik vezető tudományos folyóirata, a „Nanomedicine NBM” 59 kompetitor újságra hivatkozik, amelyek között 10-nek az impakt faktora magasabb mint 5,44 (<http://www.nanomedjournal.com/>). A médiafigyelem egyik indexe a google találatok száma (nanotechnology: 13,1 millió, nanomedicine: 422 ezer), míg a politika érintettségének megnyilvánulásaként az európai uniós főbiztos egy nanotechnológiai kutatásokra vonatkozó új etikai kódexet javasol, amely – többek között – nagyobb felelősséget ruház ezen termékek kutatóira és fejlesztőire a biztonság garantálása tekintetében.

A nanotechnológia eddig elsősorban az elektronika, egészségügy, gyógyszeripar, energia, biotechnológia és az információtechnika területén ért el sikereket, háromféle terméket kínálva: 1) nano alapanyagok (szén nanocsövek, nanokristályok, részecskék, kvantum dot-ok, polimerek, micellumok, vezikulumok); 2) nano-késztermékek (nanoanyagból készült használati termékek, pl. memória chip-ek, gyógyszerek), és 3) nano-termékekkel javított használati eszközök (pl. nanofestékekkel fényesített autók, nanoötvözzel

erősített munkaeszközök, nanoezüsttel fedett háztartási gépek, konyhaeszközök). A termékek felsorolása nem férne el a jelen írás lehetséges terjedelmében.

NANOMEDICINA: AZ ORVOSTUDOMÁNY JÖVŐJE

A nanomedicina a nanotechnológia alkalmazása az orvostudományban, a diagnózis, terápia, betegségek megelőzése szolgálatában. A nanotechnológián belül is egyike a leginkább intenzíven fejlődő területeknek, ahol eddig a rák és a szisztémás gombafertőzés terápiájában, és a képalkotó diagnosztika (MRI kontrasztanyagok) körében hozott az új technológia sikert. A piacra került nanogyógyszerek és gyógyászati szerek spektrumáról, valamint a kutatás és fejlesztés néhány mutatójáról az 1. táblázat ad információt. Eszerint eddig több mint 200 vállalat 40 piacon lévő terméke több milliárdos (USA dollár) nagyságrendben hozott forgalmat. Jelenleg a fejlesztés alatt álló termékek száma kb. 160, és előrejelzések szerint ezek piaci forgalma 2015-re a jelen forgalom több százszorosára, majd 1 évtizeddel később több ezerszeresére nő (Wagner

1. táblázat Nanogyógyszerek és gyógyászati szerek spektruma és piaci mutatói

Alkalmazási terület	Forgalmazott termékek száma	Forgalom (milliárd dollár)	Kutatás és fejlesztés alatt	Vállalatok száma
Célzott gyógyszerterápia	23	5.4	98	113
Bioanyagok	9	0.07	6	32
Képdiaгностика	3	0.02	2	13
Laboratóriumi diagnosztika	2	0.78	4	35
Implantátumok	1	0.65	1	7
Egyéb	0	0	1	7
Összesen	38	6.8	157	207

2. táblázat Gyógyszerszállító nanorendszerek

Típus	Méret (nm)
fullerén (Buckminsterfullerene, C60 buckyball)	1,1
aptamer (RNS, DNS, polipeptid)	1-3
dendrimer (G0-4)	1,4-4,4
polimer-fehérje(gyógyszer) konjugátum	6-15
polimeroszóma	100-220
liposzóma (1 vagy többfalú), sima vagy dekorált	70-200
kolloid lipid diszperzió	50-200
micellum (lipid és polimer alapú)	5-100
kerámia nanorészek	<100
nanoketrec (nanocage)	30-40
szén nanocső (1, 2 vagy több falú)	2-18 x 10 ⁷
fém nanokristály	10-40
nanokagyló (nanoshell, arany-szilika)	130

3. táblázat Nanogyógyszer célzó ligandok

Célzó ligand (MW)	Célzott sejtek	Célzott sejt felszíni receptorok
specifikus antitestek	májsejtek, endotélsejtek, különböző tumor sejtek	sejt felszíni antigének
(Gal-Nac) ₃ -PEG ₂₀₀₀ -DSG (3000 Da)		aszialoglikoprotein
AGR peptid (600 Da)		integrin $\alpha v \beta 3$
Transzferrin (80 kDa)		transzferrin receptor protein
Folsav (vitamin B ₉) (441)		folsav receptor protein

Rövidítések; AGR, hexapeptid GRGDNP

4a. táblázat Példák a forgalmazott, lipid nanorészecskéket tartalmazó gyógyszerekre

Kereskedelmi név	Részecske típus	Hatóanyag/aktív komponens	Indikáció	Forgalmazó
AmBisome	liposzóma	amfotericin B	szisztémás gombafertőzések	Gilead
DaunoXome		daunorubicin	KS	
DepoCyt		citarabin	Lymphocytás meningitis	SkyePharma, Enzon
Doxil/Caelyx		doxorubicin	KS, petefészekrák, myeloma multiplex	J&J, Ortho Biotech
Epaxal-Berna		hepatitis A antigén	hepatitisz vakcina	Berna Biotech
Marqibo		vinkrisztin	ALL	Hana Biosciences
Mepact		mifamurtid (MTP-PE)	osteosarcoma	Takeda Oncology
Myocet		doxorubicin	mellrák	Elan, Zeneus Pharma Cephalon
Visudyne		verteporfin	makula degeneráció	QLT/Novartis
Abelcet	kolloid lipid diszperzió	amphotericin B	szisztémás gombafertőzések	Gilead
BAY 79-4980 (Liposzómális Kogenate)*		Kogenate (octocog alpha, rFVIII)	hemofília A	Bayer Shering
Amphotec		amfotericin B	szisztémás gombafertőzések	InterMune
DepoDur		morphin szulfát	epidurális fájdalomcsillapítás	Pacira/EKR Therapeutics
Junovan		muramitripeptid-foszfatidiletanolamin (MTP-PE)	osteosarcoma, Ewins sarcoma	IDM-Biotech
Estrasorb	micellum	ösztadiol	menopauza	Novavax

Rövidítések: KS, Kaposi szarkóma; rFVIII, recombináns Faktor VIII. *Orfan gyógyszer engedély

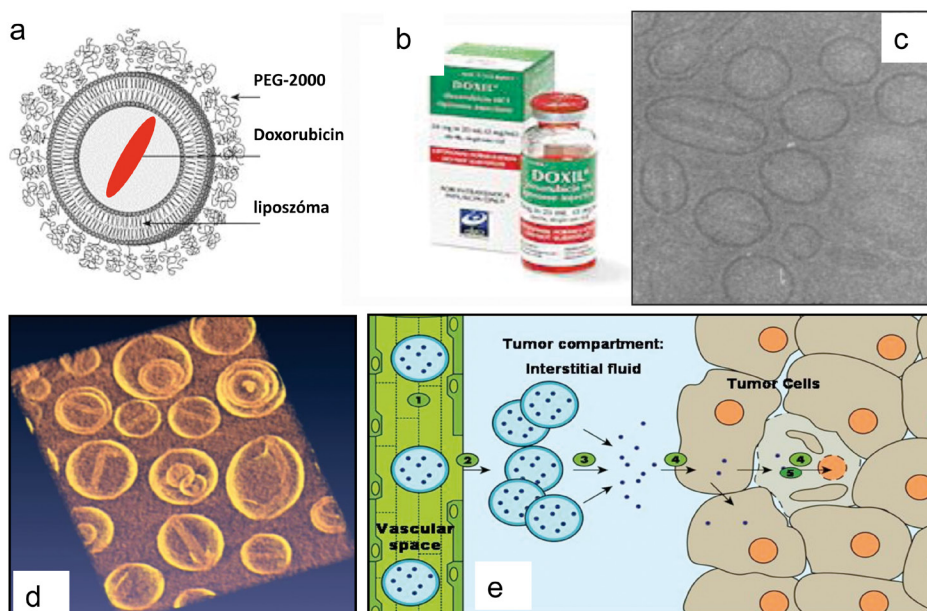
és mtsai, 2006). A táblázatból az is kitűnik, hogy a nanomedicinán belül a célzott gyógyszerterápia a legnépszerűbb terület mind a piacra dobott termékek száma, azok forgalma, valamint a fejlesztő cégek és termékeik száma alapján.

A célzott gyógyszerterápia számos gyógyszer szállító rendszert és célzási módszert, illetve célzó ligandot alkalmaz, melyekről a 2. és 3. táblázatok adnak – teljességre nem törekvő – információt. A 4a-e táblázat végül felsorolja a legismertebb nanotechnológiai termékeket, amelyeket a különböző kategóriákban eddig forgalomba hoztak.

CÉLOZHATÓ NANOGYÓGYSZEREK

A célozható nanogyógyszerek közös jellemzője, mondhatni kritériuma a multimodularitás és multifunkcionalitás. Paradox módon, a funkciógyarapodás általában méretnövekedéssel jár a hagyományos gyógyszerekhez képest, így a „nanosodás”, azaz törpülés a 10-100 nm tartományba a gyógyszerek legtöbbje

esetén méretnövekedést jelent. A multimodularitás jegyében a nanogyógyszerek legkisebb vízdékony eleme, ami a tápcsatornába vagy a keringésbe kerül, több modulból áll, melyek egymástól független funkciókat látnak el. A szállító funkcióra számos különböző struktúra áll rendelkezésre, melyek vázlatos szerkezetét a nanoskálán a 2. ábra illusztrálja. Röviden, a fullerén minimum 16 szénatom gömbfelszín képző asszociációja, egy „gömb-rács”; az aptamerek rövid, egyszálú, RNS, DNS vagy peptid molekulák, amelyek – az antitestekhez hasonlóan – nagy specificitással és affinitással képesek biomolekulákat kötni vagy azokhoz kötődni; a dendrimerek bokorszerűen ágazódó polimerek; a polimeroszómák polimer-falú vezikulumok (gömbzsákok); a liposzómák foszfolipid kettősrétegekből álló vezikulumok; a micellumok bipoláris lipidekből felépülő molekulakomplexek hidrofób maggal és hidofil koronával, a szén nanocsövek csövet képző fullerének rendkívül változatos szerkezettel a csövek hosszát és a rétegek számát illetően.

3. ábra A Doxil szerkezete és hatásmechanizmusa

a) sematikus szerkezet, b) klinikai kiserelés, c) kriotranszmissziós elektronmikroszkópos kép, d) kriotomográfias kép, e) az EPR hatás illusztrálása. 1) Doxil az érpályán belül kering, 2) a tumorszövet megnagyobbodott kapillárisain keresztül kilép a tumor intersticiális terébe, 3) a tumoron belül leadja a doxorubicint, ami 4) bekerül a ráksejtekbe és 5) citotoxikus hatást fejt ki.

LIPOSZÓMÁLIS NANOGYÓGYSZEREK

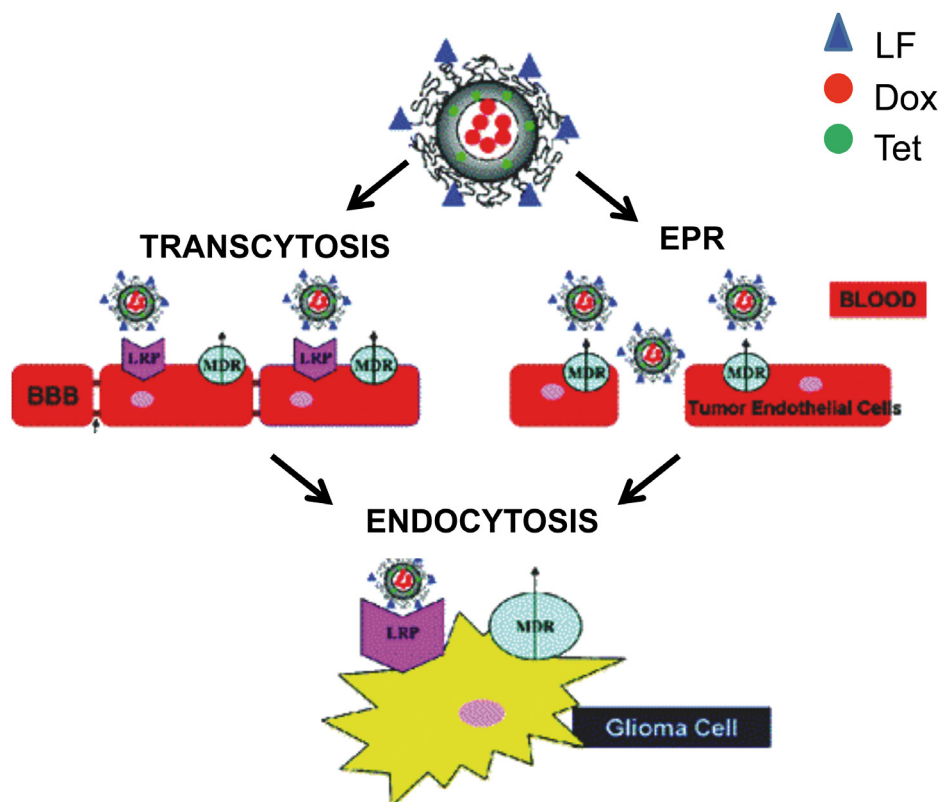
A 4. táblázatból kiderül, az eddig forgalomba hozott nanogyógyszerek magas hányada liposzóma típusú (4a. táblázat), melyeket főként a tumoros és gombás betegségek gyógyításában alkalmaznak. Itt kiemel-nénk a petefészekrák, Kaposi szarkóma, és myeloma multiplexre engedélyezett liposzómális doxorubicint (Doxil[®]), ami az első engedélyezett „szterikusan stabilizált” (azaz PEGilált) irányítható nanogyógyszer (Barenholz, 2006; Gabizon és mtsai, 1994) (3. ábra). A Doxil 2000-es mólsúlyú PEG polimerrel borított, kb. 90 nm átmérőjű unilamelláris liposzóma, amely a doxorubicint korong vagy bab formájú kristály-ként szállítja (3. ábra). Különlegessége, hogy passzív célzás révén dúsul a tumorszövetben, amit eddig az EPR (enhanced permeability and retention) jelen-séggel magyaráztak (Gabizon és mtsai, 2003). Ennek lényege (3e. ábra), hogy a tumorok kapillárisainak permeabilitása kifejezettebb, mint a normális, egész-séges szöveteké, és a 90 nm-es Doxil képes kilépni a tumorszövetbe, de nem az egészséges szövetek-be, ahol mellékhatásokat okoz. Az eredmény, hogy megtartott vagy javult citosztatikus hatás mellett

a mellékhatások – elsősorban kardiális – jelentősen csökkennek, a gyógyszerkezelés súlyos, dózis-limitáló kardiotoxicitása enyhül vagy megszűnik.

A NEUROPSZICHIÁTRIAI KÓRKÉPEK GYÓGYSZERTERÁPIÁJÁNAK NANOTECHNOLÓGIAI MEGKÖZELÍTÉSEI

A neuropszichiátria, csakúgy mint a legtöbb klini-kai tudomány és gyakorlat, számos előnyt élvez vagy remél a nanomedicinális kutatásoktól. A meglévő gyógyszerek, terápiás lehetőségek bővülnek, aminek egy példáját, a szintetikus enhancerek ((-)-deprenil/ szelegilin, (-)-BPAP) bevetését a Parkinson-, illetve Alzheimer-kór ellenes gyógyszerek szelektívebbé tételére, hatásos dózisuk csökkentésére, a mellékhatások elkerülésére a jelen folyóirat egy korábbi cikke rész-letesen tárgyalta (Miklya, 2010). A jelen írás a nano-technológia azon eredményeire fókuszál, amelyek a gyógyszerek vér-agy gáton történő áthatolását tes-zik lehetővé. Mint ismert, a neuropszichiátriai kór-képek sikeres gyógyszerterápiájának alapkritériuma, hogy az alkalmazott szer bejusson az idegrendszerbe, illetve az agyba. A vér-agy gát a központi idegrend-

4. ábra Vér-agy gáton áthatoló, gliomában dúsuló komplex nanogyógyszer működésének sematikus illusztrálása



LF, laktoferrin; Dox, doxorubicin; Tet, tetrandrin (MDR gátlóanyag). A biodegradábilis polimeroszóma transzcitózisos átjutását a vér-agy gáton és felismerését a glioma sejtek által a felszínre ültetett laktoferrin segíti, de ezen kívül a gyógyszer az EPR hatás révén is eljuthat a tumorhoz, amennyiben a kapilláris permeabilitás lokálisan nő. A megnövekedett antitumor hatást a citosztatikum LF receptor mediálta növekedett felvétele és egyidejű MDR gátlás magyarázza (Dhanikula és mtsai, 2008). Az ábra reprodukciójához engedélyt kértünk.

szert ellátó kapillárisok különlegesen erős sejtközi kapcsolódásán, illetve membránstruktúráján alapul, ami megakadályozza az 500-600 Da-nál nagyobb, nem-tápanyag típusú molekulák, így a hagyományos gyógyszerek (antibiotikumok, rákellenes szerek, CNS-aktív neuropeptidek) kapillárisokon keresztüli átjutását. A vér-agy gát leküzdése az orvostudomány egyik eddig megoldatlan, nagy kihívása, amelynek megoldására 3 fő megközelítés ismert; 1) a transzcelluláris transzport (transzcitózis) növelése, 2) a P-glikoprotein (multidrug resistance, MDR) pumpa funkciójának gátlása, 3) a sejtek közötti záróstruktúrák átmeneti felnyitása. A nanomedicinális megoldások az első két megközelítés kategóriájába tartoznak, néhány konkrét modellt, eredményeket az 5. táblázat és 4. ábra részletez.

Az 5. táblázatban felsorolt megoldások közös nevezője, hogy a vér-agy gáton történő átmenet mechanizmusa transzcitózis, azaz a gyógyszert a

karrierrel együtt az endotél sejtek a vér oldalon aktívan felveszik, majd a másik oldalon, az agyi interstíciumban leadják. E folyamatot számos, a gyógyszer szállítóhoz kötött felszíni ligand vagy felszínre tapadó molekula segíti, amelyek kötődnek az endotél sejtek valamely felszíni receptorához (pl. a laktoferrin, transferrin, inzulin, vagy LDL receptorokhoz), amelyek endocitózissal a sejtbe viszik a kötődött molekulát vagy partikulumot. A 4. ábrán illusztrált kísérletben a biodegradábilis polimeroszóma transzcitózisos átjutását a vér-agy gáton, majd felismerésüket a glioma sejtek által a polimeroszóma felszínére ültetett laktoferrin segíti. A vezikulumok kétfajta gyógyszert tartalmaznak; citotoxikus doxorubicint vagy methotrexátot és az MDR-t gátló tetrandrint. A 220 nm-es partikulumokról kimutatták, hogy felvételük a gliomába és terápiás hatásuk jelentősen megnőtt a kontrollokhoz képest (Dhanikula és mtsai 2008). Egy másik, hasonló megközelítésben az apolipoprotein E

4b. táblázat Példák a forgalmazott, polimer nanorészecskéket tartalmazó gyógyszerekre és gyógyászati termékekre

Kereskedelmi név	Polimer	Hatóanyag	Indikáció	Forgalmazó
Adagen	PEG	adenosine, deaminase	Immundeficiencia	Enzon
Cimzia		anti-TNFα Fab-mAb	Chron betegség, rheumatoid arthritisz	UCB
Macugen		pegaptanib	makuláris degeneráció	Gilead/EyeTech inc
Neulasta		GCSF	lázás neutropénia	Amgen
Oncaspar		aszparagináz	ALL	Enzon
Pegasys		α-interferon 2a (Intron-A)	hepatitis C	Nektar, Hoffmann-La Roche
PegIntron		α-interferon 2b		Enzon, Schering-Plough
Somavert		Pegvisomant (humán recombináns GH analóg)	akromegália	Nektar, Pfizer
Gliadel ostya (wafer)	polifeprosan	carmustin (BCNU)	glioblastoma multiforme	MGI PHARMA, INC.
Zinostatin stimalamer (SMANCH)	poly(styrene-comaleic acid)	neocarzinostatin	hepatocelluláris carcinoma	Yamanouchi
Emelle	dextrin 2 sulfate		HIV ellenes gél	M-L Laboratories
Copaxone	alanin-lysine-glutamic acid-tyrosine Copolymer		sclerosis multiplex	TEVA
Renagel	sevelamer hidroklorid (polyamin)		veseelégtelenség	Genzyme
Vivagel	SPL 713 (polilizin –Na naftalin dendrimer/ karbopol gél		genitális herpesz, HPV, AIDS prevenció	Starpharma
Welchol	colesevelam HCl, poly(allylamine hydrochloride)/ epichlorohydrin		hiperlipidémia	Daiichi Sankyo

Rövidítések/magyarázatok: ALL, akut lymphoid leukémia; anti-TNF Fab-mAb, anti-TNF Fab monoklonális ellenanyag; GH, growth hormon; NCS, neocarzinostatin (tumorelles antibiotikum); PEG, polyethylén-glycol; pegaptanib, 28-mer oligonukleotid VEGF gátló aptamer; Polifeprosan, poly[bis(p-carboxyphenoxy) propane-sebacic sav 20:80 moláris elegye; SMA, poly(styrene-co-maleic acid anhidrid; SMANCS, polisztrén/malein sav anhidrid/neocarzinostatin polimer.

4c. táblázat Példák a szuperparamagnetikus vasoxid-alapú kolloid (SPIO) nanorészecskéket tartalmazó NMR kontrasztanyagokra

Kereskedelmi név	Indikációs Terület	Forgalmazó
Resovist	májtumорок/betegségek	Bayer Schering
Feridex		Advanced Magnetics, Guerbet
Endorem		
Cliavist		
GastroMARK		
Lumirem	béltumорок/betegségek	

4d. táblázat Példák a nanokristályt tartalmazó kolloid diszperziós gyógyszerekre

Kereskedelmi név	Hatóanyag/ aktív komponens	Indikáció	Forgalmazó
Emend	aprepitant	antiemetikum	Abbot, Elan, Merck, Par Pharmaceutical
Megace ES	megeszterol acetát	étvágytalanság	
Rapamune	sirolimus (rapamycin)	immunszuppresszió	Elan Drug Delivery, Wyeth Pharmaceuticals (Collegeville, PA, USA)
TriCor	fenofibrát	hiperkoleszterinémia	Elan, Abbott
Triglide			SkyePharma, First Horizon

4e. táblázat Példák további, innovatív nanogyógyszerekre

Kereskedelmi név	Típus	Hatóanyag/ aktív komponens	Indikáció	Forgalmazó
Abraxane	albumin	paklitaxel	tumорок	American Pharmaceutical Partner/American BioSciences
Macugen	Pegilált fehérje (anti-VEGF aptamer)		öregkori makula degeneráció	Pfizer/OSI Pharmaceuticals
Denileukin diftotox	Interleukin-2-diftéria toxin fúziós fehérje		T-sejtes lymphoma	Seragen (Ontak)
Mylotarg	Anti-CD33-calicheamicin fúziós fehérje		akut myeloid leukémia	Wyeth-Yerst
Risperdal Consta	poligalaktin mikrogömbök	riszperidon	szkizofrénia	Janssen Pharmaceuticals
Definity	foszfolipid falú mikrobuborék	oktafluoropropán	ultrahang kontraszt-anyag	Dupont Merck
Sonovue		szulfur hexafluorid		Bracco

5. táblázat A vér-agy gát áthatolásának nanotechnológiai megoldásai

Nanostruktúra	Felszíni adalék	Hatóanyag	Model	Referencia
poli-(butilcianoakrilát)	Polysorbate-80	dalargin	patkány fájdalom	(Alyaudtin és mtsai, 2001)
poli (etilénlikol) (PEG)ilált immunoliposzómák	mAbs a transzferrin vagy inzulin receptor ellen	tirozin hidroxiláz plazmid	patkány Parkinson kór	(Pardridge, 2005)
mágneses polimeroszóma	polyetiléneimin (PEI)	-	patkány gliosarcoma	(Chertoka és mtsai, 2010)
liposzóma	OX26	fluoreszcens marker	egészséges patkány	(Cerletti, 2000)
polimeroszóma	laktoferrin	doxorubicin és tetrandrine	glioma	(Dhanikula és mtsai, 2008)
PLGA polimeroszóma	Trimetil chitosan	coenzyme Q	egér memória rontás	(Wang és mtsai, 2010)

Rövidítések: HTCC, hidroxil-trimetilchitosan klorid; PLA, polialginát; PLGA, poli(d,l-laktid-ko-glikolid); OX26 transzferrinreceptor-ellenes monoklonális antitest

(apo-E)-nek tulajdonítanak kulcsszerepet a transzcitózisban. Eszerint a nanorészecskék a felszínükre adszorbeált emulgeáns (tween 80) közvetítésével apo-E-t kötnek meg, amit az LDL receptor köt meg majd mediálja az endocitózist. A módszert többek között a fájdalomcsillapító dalarginra dolgozták ki (Alyaudtin és mtsai, 2001). Összefoglalóan megállapítható, számos sikeres példája van a vér-agy gát leküzdésének a nanotechnológia segítségével, ezen megközelítések egyike remélhetően nemsokára eljut a klinikumba is.

Köszönetnyilvánítás: E tanulmány az NKTH CARPA777 és Nanomedi, valamint a TÁMOP pályázatok támogatásával született.

Levelezési cím: Szebeni János, e-mail: jszebeni2@gmail.com

IRODALOM

1. Alyaudtin, R. N., Reichel, A., Löbenberg, R., Ramge, P., Kreuter, J., and Begley, D. (2001). Interaction of poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles with the blood-brain barrier in vivo and in vitro. *Journal Drug Targeting* 9, 209-221.
2. Barenholz, Y. (2006). Amphipathic weak base loading into preformed liposomes having a transmembrane ammonium ion gradient: From the bench to approved DOXIL. In "Liposome Technology Vol 2" (G. Gregoriadis, ed.), 1-26. Informa Healthcare, New York, NY.
3. Cerletti, A., Fricker, G., Eberle, A. N., and Huwyler, J. (2000). Endocytosis and transcytosis of an immunoliposome-based brain drug delivery system. *J Drug Target* 8, 435-46.
4. Chertoka, B., Davida, A. E., and Yanga, V.C. (2010). Polyethyleneimine-modified iron oxide nanoparticles for brain tumor drug delivery using magnetic targeting and intra-carotid administration. *Biomaterials* 31, 6317-6324.
5. Dhanikula, R. S., Argaw, A., Bouchard, J. F., and Hildgen, P. (2008). Methotrexate loaded polyether-copolyester dendrimers for the treatment of gliomas: Enhanced efficacy and intratumoral transport capability. *Mol. Pharmaceutics* 5, 105-116.
6. Gabizon, A., Catane, R., Uziely, B., Kaufman, B., Safra, T., Cohen, R., Martin, F., Huang, A., and Barenholz, Y. (1994). Prolonged circulation time and enhanced accumulation in malignant exudates of doxorubicin encapsulated in polyethylene-glycol coated liposomes. *Cancer Res* 54, 987-992.
7. Gabizon, A., Shmeeda, H., and Barenholz, Y. (2003). Pharmacokinetics of pegylated liposomal Doxorubicin: Review of animal and human studies. *Clin. Pharmacokinetics* 42, 419-436.
8. Miklya, I. (2010). [The feasibility of synthetic enhancer substances for preventive nanotherapy]. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 12, 395-403.
9. Pardridge, W. M. (2005). Tyrosine hydroxylase replacement in experimental Parkinson's disease with transvascular gene therapy. *NeuroRx* 2, 129-138.
10. Wagner, V., Dullaart, A., Bock, A.-K., and Zweck, A. (2006). The emerging nanomedicine landscape. *Nature Biotechnol.* 24, pp. 1211-17.
11. Wang, Z. H., Wang, Z. Y., Sun, C. S., Wang, C. Y., Jiang, T. Y., and Wang, S. L. (2010). Trimethylated chitosan-conjugated PLGA nanoparticles for the delivery of drugs to the brain. *Biomaterials* 31, pp. 908-915.

Nanomedicine: Application of Nanotechnology in Medicine. Opportunities in Neuropsychiatry

One of the most popular, most intensely expanding borderline of science and technology today is nanomedicine, the utilization of nanotechnology in medicine. The long lists of innovative medicinal and other products, astonishing market and scientometric indicators and the broad scale of promising therapeutic and diagnostic opportunities support the view that nanomedicine heralds the future of medicine. The goals of this review are to provide a comprehensive overview of the field, to compile the nanomedicines and other medical products that are on the market, and to address in more detail the most successful trend, targeted pharmacotherapy. Various nanocarriers (liposomes, micelles, polymer-conjugates, polymersomes, dendrimers, aptamers and carbon nanotubes) will be presented, along with their targeting ligands, with special emphasis on liposomal doxorubicin (Doxil), the prototype of long-circulating, targeted chemotherapeutic nanomedicine. Nanotechnology holds great promises for the field of neuropsychiatric pharmacotherapy as well, mainly through the introduction of pharmaceutical agents passing the blood-brain barrier. The review presents some of the approaches and examples of these attempts.

Keywords: nanotherapy, nanocarriers, targeted pharmacotherapy, liposomes, neuropsychopharmacology, blood-brain barrier