

Perspektywy stosowania nanomateriałów jako nośników leków w astmie

Dr n. med.
Rafał Dobek

Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych,
Geriatry i Alergologii AM
we Wrocławiu

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof.
dr hab. n. med.
Bernard Panaszek

T E R A P I A – N O W O Ś C I

Future application of nanomaterials as drug carriers in asthma

S U M M A R Y

Further progress in asthma treatment requires implementation of novel drug carriers. One of possibilities are nanomaterials, which possess specific properties thanks to unique shapes and small dimensions. In the future they will probably make possible gene therapy, change of physicochemical properties of well known medications and application of drugs with a valuable pharmacological spectrum but unfavorable physicochemical features.

Dalszy postęp w leczeniu astmy wymaga wprowadzenia nowych nośników leków. Jedną z możliwości jest zastosowanie nanomateriałów, które dzięki swoim specyficznym kształtom i małym rozmiarom posiadają szczególne właściwości. Prawdopodobnie umożliwią one w przyszłości zastosowanie terapii genowej, zmianę własności farmakokinetycznych znanych od dawna leków, a także stosowanie substancji o cennych własnościach farmakologicznych ale niekorzystnym profilem fizykochemicznym.

Dobek R.: Perspektywy stosowania nanomateriałów jako nośników leków w astmie. *Alergia*, 2012, 4: 29-30

Przełom, który dokonał się w leczeniu astmy na przestrzeni ostatnich lat w dużym stopniu zawdzięczamy udoskonaleniu metod dostarczania leków bezpośrednio do dróg oddechowych, do miejsca toczącego się procesu zapalnego. Nowoczesne technologie zarówno aerozoterapii, jak i biotechnologii kładą nacisk na zwiększenie stężenia leku w miejscu działania, zmniejszenie jego biodegradacji i minimalizację działań niepożądanych. Jednak w dalszym ciągu istnieje bardzo wiele substancji o wartościowych właściwościach farmakologicznych, które dotychczas nie znalazły swojego miejsca w leczeniu astmy z powodu trudności w podawaniu leku. W wielu przypadkach pomocą w rozwiązaniu problemu jest wykorzystanie nowych możliwości związanych z rozwojem nanotechnologii.

Mianem nanomateriałów określa się stworzone sztucznie cząstki, w których co najmniej jeden wymiar jest mniejszy niż 100 nm. Technologia pozwala na nadanie im różnych kształtów, dzięki czemu posiadają szczególne właściwości, czasem zupełnie odmienne, niż te same pierwiastki lub związki chemiczne, z których są zbudowane. Jedną z najważniejszych cech nanomateriałów jest wysoki stosunek

powierzchni do masy, który odpowiada za zwiększoną reaktywność i odmienne właściwości fizyko-chemiczne.

Obecne kierunki badań koncentrują się na zastosowaniu nanomateriałów jako nośników leków. Potencjalne możliwości badań są ogromne. Nanonośniki mogą zmieniać właściwości farmakokinetyczne znanych od dawna i stosowanych leków, np. kortykosteroidów inhalacyjnych, mogą być pomocne w terapii genowej, a także umożliwiać podawanie leków wartościowych pod względem farmakologicznym, ale o niekorzystnych własnościach fizykochemicznych.

Przykładem interesującego biotechnologicznego rozwiązania są nanomicelle. Są to nanostruktury zbudowane się z hydrofobowego rdzenia i hydrofilnego płaszcza. Rdzeniem przeważnie jest lek, który dzięki płaszczeni o właściwościach hydrofilnych zupełnie zmienia swoje właściwości.

Podawanie leku trudno rozpuszczalnego w wodzie w tego typu strukturach umożliwia jego solubilizację, co zwiększa biodostępność i modyfikuje biodystrybucję. Jednym z leków, które można podawać w takiej postaci jest dwupropionian beklometazonu (BDP), znany od wielu lat kortykosteroid inhalacyjny. BDP jest substancją o słabej rozpuszczalności w wodzie i krótkim czasie biologicznego półtrwania. Z tego powodu powinien być podawany w formie inhalacji co najmniej dwa, a nawet 3-4 razy na dobę. Ponadto jest niemal natychmiast usuwany z błony śluzowej oskrzeli przez oczyszczanie śluzowo-rzęskowe. Obecnie prowadzone są badania nad stworzeniem możliwości wydłużenia obecności leku w drogach oddechowych, co umożliwi zwiększenia działania przeciwzapalnego i zmniejszenie częstości podawania leku (1). Jednym z możliwych rozwiązań jest umieszczenie BDP metodą koprecypitacji w micellach fosfolipidowych. Stwierdzono, że takie podanie leku w istotny sposób zmienia jego własności fizykochemiczne. Maksymalna rozpuszczalność BDP była 1300 razy większa w porównaniu do typowego leku. Rozmiar cząstek wynosił 19,89 nm, warto jednak podkreślić, że miały one zdolność do łączenia się w konglomeraty o średniej MMAD (mass median aerodynamic diameter) 2,83 (SD=0,02) nm – czyli niezwykle korzystnej z punktu widzenia docelowego miejsca działania leku. Ponadto uzyskano spowolnienie procesu uwalniania leku i związany z tym wzrost depozycji płucnej.

Kolejnym przykładem jest zastosowanie nanomateriałów w terapii genowej.

Wykorzystuje się tu zjawisko interferencji RNA, które umożliwia modyfikację przebiegu wielu chorób zapalnych, w tym astmy. Podstawowym czynnikiem ograniczającym tego typu terapię jest nieswoista dystrybucja leku w obrębie całego organizmu, która powoduje nie tylko zmniejszenie skuteczności ale zwiększa ryzyko działań niepożądanych.

Proponowane są nowe rozwiązania biotechnologiczne z zastosowaniem nanonośników opartych na pRNA (packaging RNA). Dzięki interakcji syntetycznie stworzonych pętli pRNA może tworzyć struktury (dimery, trimery lub heksamery) o rozmiarach typowych dla nanoncząstek. Dzięki tej właściwości pRNA staje się multipotencjalnym nośnikiem, który może transportować siRNA (small interfering RNA) do dowolnych komórek docelowych. W ten sposób można zwiększyć stężenie leku bezpośrednio w komórkach docelowych i wywierać wpływ na ich materiał genetyczny. Spośród genów mających znaczenie w astmie wykorzystano białko STAT5b (signal transducer and activator of transcription 5b) – uniwersalny czynnik transkrypcyjny mający kluczowe znaczenie w patogenezie choroby (2). Uczestniczy on w proliferacji i apoptozie limfocytów. Cząsteczka pRNA może być wykorzystana jako wektor do przenoszenia siRNA do limfocytów CD4. W poprzednich badaniach stwierdzono, że chimery pRNA-siRNA miały lepsze właściwości hamowania niektórych genów w stosunku do wolnego siRNA. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych ze sztucznie wywołanym zapaleniem astmatycznym stwierdzono znaczne zmniejszenie ekspresji STAT 5b w grupie, u której zastosowano

pRNA jako nośnik siRNA. Jednocześnie stwierdzono, że metoda nie jest obarczona ryzykiem efektu cytotoksycznego. Jest oczywiste, że badania te mają obecnie wyłącznie znaczenie eksperymentalne i konieczne są dalsze prace nad efektywnością kliniczną.

Ponadto, pojawiły się obecnie potencjalne możliwości zastosowania kurkuminy. Substancja ta jest polifenolem uzyskanym z rośliny *Curcuma longa*. W wielu badaniach wykazano, że ma ona zdolność zmniejszania skurczu i nadreaktywności oskrzeli, a także stanu zapalnego w astmie eksperymentalnej u myszy indukowanej owoalbuminą.

Ma ona zdolność hamowania uwalniania tlenu azotu i aktywacji czynnika transkrypcyjnego NFκB. Jednakże substancja ta cechuje się bardzo niekorzystnymi właściwościami fizykochemicznymi, które ograniczają jej zastosowanie jako leku. Ma wyjątkowo niską rozpuszczalność w wodzie oraz niskie wchłanianie z przewodu pokarmowego. Potencjalnym przezwyciężeniem tych problemów jest zastosowanie nanocząstek lipidowych (SLN – solid lipid nanoparticles) jako nośników. W modelu eksperymentalnym dokonano oceny właściwości farmakokinetycznych. Stwierdzono, że stężenie kurkuminy połączonej z SLN w osoczu, a także w tkankach, przede wszystkim w płucach i wątrobie było znacznie wyższe, niż podawanej samodzielnie. Miała zdolność zmniejszania nadreaktywności oskrzeli i napływu komórek zapalnych, hamowała ekspresję limfocytów Th2, IL-4 oraz IL-13. Te obserwacje dowodzą, że kurkumina może być w przyszłości wykorzystana w terapii astmy (3).

Od dawna znane są również potencjalne właściwości heparyny. Lek ten - oprócz znanych właściwości antykoagulacyjnych ma działanie przeciwzapalne. Jednak dotychczas wykonywane badania były oparte na podawaniu heparyny w inhalacji i nie przynosiły oczekiwanych rezultatów.

Potencjalnym rozwiązaniem problemu jest podawanie heparyny w połączeniu z chitosanem – nanonośnikiem specjalnie przystosowanym do transportu makromolekuł.

Dzięki takiemu połączeniu lek jest zdolny do przejścia przez błonę komórkową komórek zapalnych w tym mastocytów i hamowania uwalniania mediatorów przede wszystkim histaminy (4).

Opisane możliwości nowych sposobów podawania leków dają – w dalszej perspektywie – nadzieję na istotny postęp w leczeniu astmy.

Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)