

JÖRG KREUTER, INSTITUT FÜR PHARMAZEUTISCHE TECHNOLOGIE

## Nanopartikel als Arzneistoff-Trägersysteme

### DRUG TARGETING VON ARZNEISTOFFEN UND NUKLEINSÄUREN

Nanopartikel sind kolloidale Wirkstoffträger, die den Transport von Arzneistoffen, Nucleinsäuren und Genen über biologische Barrieren verbessern und damit den therapeutischen Effekt wesentlich erhöhen können. Neben einer Akkumulation der Wirkstoffe in infizierten Zellen und soliden Tumoren ermöglichen sie auch einen Transport vieler Arzneistoffe über die Blut-Hirn-Schranke.

Eins der Hauptziele bei der Entwicklung von Arzneistoff-Darreichungssystemen ist ein möglichst effektiver, kontrollierter Arzneistoff-Transport in einer optimalen Geschwindigkeit an den Wirkort [1]. Dieses sogenannte Drug Targeting kann nicht nur die therapeutische Effizienz verbessern, sondern auch die notwendige Dosis reduzieren und dadurch Nebenwirkungen vermindern. Eine Möglichkeit zur Erreichung dieses Ziels ist der Einsatz von Nanopartikeln. Nanopartikel für pharmazeutische Zwecke sind definiert als bioabbaubare feste makromolekulare Partikel in einem Größenbereich von 1 – 1000 nm (1  $\mu\text{m}$ ), bei denen Arzneistoffe oder andere biologisch aktive Materialien in gelöster, eingeschlossener oder verkapselter Form enthalten oder an die Oberfläche gebunden ist [1].

Nanopartikel konnten den Transport einer Reihe von Arzneistoffen wie auch Nucleinsäuren und Genen über biologischer Membranen ermöglichen bzw. signifikant verbessern und außerdem die Stabilität dieser Materialien erhöhen [1]. Sie erhöhten wesentlich die Aufnahme von Arzneistoffen in mit HIV infizierte Zellen [2], verbesserten die Bioverfügbarkeit bestimmter Arzneistoffe, vergrößerten signifikant den Transport von Nucleinsäuren und Genen wie auch deren Transfektionsrate in Zellen [3] und ermöglichten den Transport einer Reihe von Wirkstoffen, die normalerweise nicht über diese Barriere kommen können, über die Blut-Hirn-Schranke [4,5] (Abb. 1). Durch den sogenannten EPR-Effekt (enhanced permeability and retention effect) akkumulieren Nanopartikel ähnlich wie andere kol-

Abb. 1: Gehirn-Konzentrationen nach intravenöser Injektion von 5 mg/kg Doxorubicin in einer der folgenden Präparationen:  $\Delta$  Doxorubicin Lösung,  $\nabla$  Doxorubicin Lösung mit Polysorbat 80 (Tween® 80),  $\circ$  Doxorubicin an Nanopartikel gebunden,  $\bullet$  Doxorubicin an Nanopartikel gebunden und mit Polysorbat 80 überzogen.

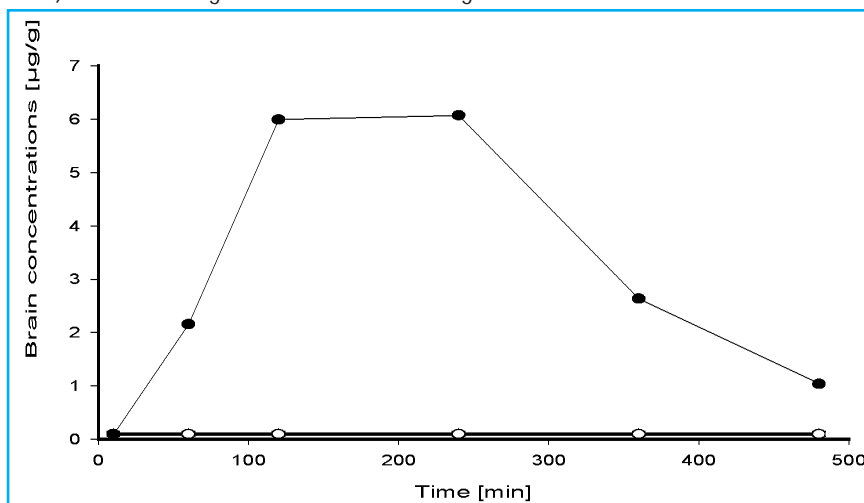


Fig. 1: Brain concentrations after intravenous injection of 5 mg/kg doxorubicin in on of the following preparations:  $\Delta$  doxorubicin solution,  $\nabla$  Doxorubicin solution with polysorbate 80 (Tween® 80),  $\circ$  doxorubicin bound to nanoparticles,  $\bullet$  doxorubicin bound to nanoparticles coated with polysorbate 80.

JÖRG KREUTER, INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

## Nanoparticles as Drug Carriers

### DRUG TARGETING OF DRUGS AND NUCLEIC ACIDS

Nanoparticles are colloidal drug carriers that can enhance the transport of drugs, nucleic acids, and genes across biological membranes thus improving their therapeutic efficacy. Besides increasing the accumulation of drugs in infected cells and solid tumours, they enable the transport of a number of drugs across the blood-brain barrier that normally cannot cross this barrier.

One of the primary objectives in the development of drug delivery systems is the controlled delivery of a drug to its site of action at an optimal rate and in the most efficient way possible [1]. Targeting a drug to its site of action not only improves the therapeutic efficacy but also enables a reduction in total dose of the drug, thus minimizing unwanted toxic effects. This goal may be achieved using nanoparticles. Nanoparticles for pharmaceutical purposes are defined as biodegradable solid macromolecular particles ranging in size from 1 to 1000 nm (1  $\mu\text{m}$ ), in which a drug or biologically active material is dissolved, entrapped, or encapsulated, or to which this material is adsorbed or attached [1].

Nanoparticles have been shown to enable the transport of a large number of drugs as well as nucleic acids and genes across many biological membranes as well as to improve the stability of these materials [1]. They strongly improved the delivery of drugs to HIV-infected cells [2] as well as increased the oral bioavailability of certain drugs, significantly enhanced the transport of nucleic acids and genes into cells [3], and enabled the transport of a number of drugs across the blood-brain barrier that normally cannot cross this barrier [4,5] (Fig. 1). Due to the EPR effect (enhanced permeability and retention effect) nanoparticles like other colloidal materials accumulate in a number of solid tumours which in turn leads to higher drug concentrations in these tumours and a better therapeutic efficacy (Fig. 2). Due to their ability to enable drug transport across the intact blood-brain barrier they lead to a significant prolongation of the survival time and even to cure in the very aggressive and

normally incurable experimental glioblastoma 101/8 after its intracranial transplantation to rats [5].



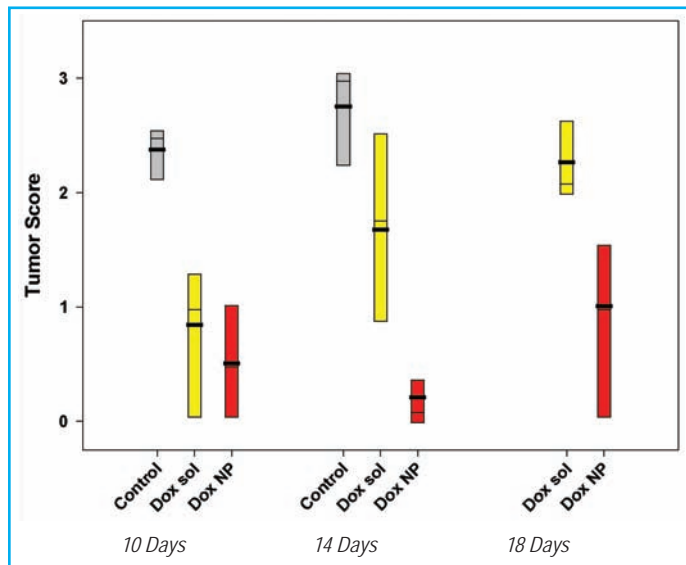
Abb. 2: Tumorstadium bestimmt durch histologische Untersuchung und Bewertung, 10, 14 und 18 Tage nach Implantation des Glioblastoms 101/8 ins Gehirn von Ratten. Doxorubicin wurde in einer Dosis von je 1,5 mg/kg am Tag 2, 5, und 8 (Total 4,5 mg/kg) als Lösung (Dox sol.) oder anschließend mit Polysorbat 80 überzogene Polybutylcyanoacrylat-Nanopartikel gebunden intravenös in die Schwanzvene injiziert. Die dicke Linie im Ergebnisbalken bezeichnet den Mittelwert, die dünne Linie den Median und der Balken erstreckt sich über den 90 %-Bereich.

Fig. 2: Tumor growth scale determined by histology 10, 14, and 18 days after intracranial transplantation of the glioblastoma 101/8 to rats. Doxorubicin was injected intravenously at a dosage of 1.5 mg/kg on days 2, 5, and 8 (total dose 4.5 mg/kg) in form of a solution (Dox sol.) or bound to poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles overcoated with polysorbate 80 (Dox NP). Fat lines in the boxes show the mean, thin lines the median, and the boxes represent 90th percentiles.

loidale Arzneistoffträger in einer Reihe von soliden Tumoren, was zu einer erhöhten Tumorkonzentration an Arzneistoff und damit zu einer verbesserten therapeutischen Wirksamkeit führt (Fig. 2). Wegen ihre Möglichkeit, Wirkstoffe über die intakte Blut-Hirn-Schranke zu transportieren, konnte sowohl die Überlebenszeit wie auch die Remissionsrate von Ratten wesentlich verbessert werden, denen das sehr aggressive und normalerweise nicht kurierbare experimentelle Glioblastom 101/8 ins Gehirn implantiert worden war [5].

Durch die kovalente Bindung von Liganden, wie Lipoproteinen (Apolipoprotein A-1 und E), Transferrin oder Antikörpern, auf die Oberfläche der Nanopartikel ist eine weitere bedeutende Wirkungssteigerung möglich.

Der Mechanismus des Transports von Arzneistoffen über die Blut-Hirn-Schranke ist Endozytose wie auch Transzytose der Nanopartikel, die mit Polysorbat 80 überzogenen oder an deren Oberfläche Liganden kovalent gebundenen waren, durch die Gehirn-Blutkapillar-Endothelzellen.



The performance of the nanoparticles can be further improved by the covalent attachment of ligands such as lipoproteins (apolipoprotein A-1 or E), transferrin, or antibodies to their surface.

The mechanism of the nanoparticle-mediated transport of the drugs across the blood-brain barrier was endocytosis as well as transcytosis of the nanoparticles overcoated with polysorbate 80 or with covalently attached ligands by the brain capillary endothelial cells.

#### LITERATUR / REFERENCES

- [1] J. Kreuter, Nanoparticles as drug delivery systems, in Nalwa, H. S. (Ed.) Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology, Vol. 7. American Scientific Publishers, Stevenson Ranch, U.S.A., 2004, pp. 161 – 180.
- [2] R. Löbenberg, J. Kreuter, Macrophage targeting of azidothymidine: A promising strategy for AIDS therapy, AIDS Res. Human Retrovir. 12, 1709 (1996).
- [3] S. Rhaese, H. von Briesen, H. Rübsamen-Waigmann, J. Kreuter, K. Langer, Human serum albumin-derived nanoparticles for gene delivery, J. Controlled Rel. 92, 199 (2003).
- [4] J. Kreuter, S. Gelperina, Use of nanoparticles for cerebral cancers, Tumori 94, 271 (2008).
- [5] S. C. J. Steiniger, J. Kreuter, A. S. Khalansky, I. N. Skidan, A. I. Bobruskin, Z. S. Smirnova, S. E. Severin, R. Uhl, M. Kock, K. D. Geiger, S. E. Gelperina, Chemotherapy of glioblastoma in rats using doxorubicin-loaded nanoparticles, Int. J. Cancer 109, 759 (2004).

#### KONTAKT / CONTACT:

Prof. Dr. Jörg Kreuter

Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie  
 Institut für Pharmazeutische Technologie  
 Max-von-Laue-Str. 9  
 D-60438 Frankfurt am Main

Tel.: ++49 (0)69 798-29682  
 Fax: ++49 (0)69 798-29724  
 E-Mail: Kreuter@em.uni-frankfurt.de  
<http://www.uni-frankfurt.de/fb14/pharmtech/>

