

Nanotherapie in der Nanomedizin als Arzneimittelträger bei der Behandlung von chronischen Krankheiten und Krebs

Ein Arzneimittelträger ist eine Substanz, die bei der Verabreichung von Arzneimitteln verwendet wird, um die Eklektizität, Wirksamkeit und Unschädlichkeit der Arzneimittelverabreichung zu verbessern. Arzneimittelträger werden meist verwendet, um die Freisetzung eines Arzneimittels in den Körper zu steuern. Dies kann entweder durch eine langsame Freisetzung des Medikaments über einen langen Zeitraum, in den meisten Fällen durch Diffusion, oder durch eine ausgelöste Freisetzung am Objekt des Medikaments durch einen Stimulus, wie z. B. Änderungen des pH-Werts, Anwendung von Wärme und Aktivierung durch Licht, erfolgen. Arzneimittelträger werden auch zur Verbesserung des pharmakokinetischen Zustands, insbesondere der Bioverfügbarkeit zahlreicher Arzneimittel mit schlechter Wasserlöslichkeit und Membranpermeabilität, eingesetzt. Eine große Vielfalt von Arzneimittelträgersystemen wurde ausgeklügelt und untersucht, von denen jedes einzelne unvergleichliche Vor- und Nachteile hat. Einige der beliebtesten Arten von Arzneimittelträgern sind Liposomen, polymere Mizellen, Mikrokugeln und Nanopartikel. Es wurden verschiedene Methoden zur Bindung des Arzneimittels an den Träger angewandt, darunter Adsorption, Integration in die Massenstruktur, Verkapselung und kovalente Bindung.



Die Forscherin Dr. Nebras Rada Mohammed Ph.D in Biotechnologie mit Mikrobiologie, Gentechnik, Molekulargenetik und Proteintechnik, sie ist Forscherin, Schöpferin, Erfinderin und Autorin, Chefredakteurin des Journals für Artikel und Erfindungen im American Goidi Journal, sie unterrichtet als Dozentin am University College.



Nebras Rada Mohammed

Nanotherapie in der Nanomedizin als Arzneimittelträger bei der Behandlung von chronischen Krankheiten und Krebs

Therapie mit rekombinanten Medikamenten

Nebras Rada Mohammed

**Nanotherapie in der Nanomedizin als Arzneimittelträger bei der
Behandlung von chronischen Krankheiten und Krebs**

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

Nebras Rada Mohammed

**Nanotherapie in der
Nanomedizin als
Arzneimittelträger bei der
Behandlung von
chronischen Krankheiten
und Krebs**

Therapie mit rekombinanten Medikamenten

ScienciaScripts

Imprint

Any brand names and product names mentioned in this book are subject to trademark, brand or patent protection and are trademarks or registered trademarks of their respective holders. The use of brand names, product names, common names, trade names, product descriptions etc. even without a particular marking in this work is in no way to be construed to mean that such names may be regarded as unrestricted in respect of trademark and brand protection legislation and could thus be used by anyone.

Cover image: www.ingimage.com

This book is a translation from the original published under ISBN 978-620-0-31830-5.

Publisher:

Scientia Scripts

is a trademark of

Dodo Books Indian Ocean Ltd., member of the OmniScriptum S.R.L
Publishing group

str. A.Russo 15, of. 61, Chisinau-2068, Republic of Moldova Europe

Printed at: see last page

ISBN: 978-620-5-16339-9

Copyright © Nebras Rada Mohammed

Copyright © 2022 Dodo Books Indian Ocean Ltd., member of the
OmniScriptum S.R.L Publishing group

FOR AUTHOR USE ONLY

Nanotherapie in der Nanomedizin als Arzneimittelträger bei der Behandlung von chronischen Krankheiten und Krebs

Therapie mit rekombinanten
Medikamenten

Dr. Nebras Rada Mohammed
Hochschule Al-Turath / Fachbereich Anästhesiologie
nebrasrada5@gmail.com
07716292817

**Erfinder, Forscher, Schöpfer, Wissenschaftler und
Autor**

Inhaltsübersicht

Vorwort.....	3
1. Nanopartikel (NP) als Arzneimittelsysteme	11
2. Nanomedizin	13
3. Medikamente werden in Zellen eingekapselt	18
4- Arten von Nanopartikeln.....	31
5- Vor- und Nachteile von Nanoträgern und der Verabreichung von Nanomedikamenten.....	39
6- Anwendung und Entwicklung.....	42
Verweise	57
Danksagung über den Autor.....	67

Vorwort

Ein Arzneimittelträger ist eine Substanz, die bei der Verabreichung von Arzneimitteln verwendet wird, um die Eklektizität, Wirksamkeit und Unschädlichkeit der Verabreichung zu verbessern. Arzneimittelträger werden meist verwendet, um die Freisetzung eines Arzneimittels in den Körper zu steuern. Dies kann entweder durch eine langsame Freisetzung des Medikaments über einen langen Zeitraum, in den meisten Fällen durch Diffusion, oder durch eine ausgelöste Freisetzung am Objekt des Medikaments durch einen Stimulus, wie z. B. Änderungen des pH-Werts, Anwendung von Wärme und Aktivierung durch Licht, erfolgen. Arzneimittelträger werden auch zur Verbesserung des pharmakokinetischen Zustands, insbesondere der Bioverfügbarkeit zahlreicher Arzneimittel mit schlechter Wasserlöslichkeit und Membranpermeabilität, eingesetzt.

Es wurde eine große Vielfalt von Arzneimittelträgersystemen entwickelt und untersucht, von denen jedes einzelne unvergleichliche Vor- und Nachteile

hat. Einige der populärsten Arten von Arzneimittelträgern sind Liposomen, polymere Mizellen, Mikrokugeln und Nanopartikel. Es wurden verschiedene Methoden zur Bindung des Arzneimittels an den Träger angewandt, darunter Adsorption, Integration in die Massenstruktur, Verkapselung und kovalente Bindung. Verschiedene Arten von Arzneimittelträgern nutzen unterschiedliche Methoden der Bindung, und einige Träger können sogar eine Vielzahl von Bindungsmethoden anwenden.

Die Nutzung der Nanotechnologie in der Medizin und insbesondere bei der Verabreichung von Arzneimitteln wird sich rasch ausbreiten. Derzeit werden viele Substanzen für die Verabreichung von Medikamenten und insbesondere für die Krebstherapie untersucht. Interessanterweise setzen die pharmazeutischen Wissenschaften Nanopartikel ein, um die Toxizität und die Nebenwirkungen von Arzneimitteln zu minimieren, und waren sich bis vor kurzem nicht bewusst, dass die Trägersysteme selbst Risiken für den Patienten bergen können. Die Art der Gefahren, die durch die

Verwendung von Nanopartikeln für die Verabreichung von Arzneimitteln entstehen, liegt hinter den herkömmlichen Gefahren, die von Chemikalien in klassischen Verabreichungsmatrizen ausgehen. Bei Nanopartikeln zeigt das Wissen um die Partikeltoxizität, wie sie bei der Inhalationstoxizität erreicht wird, den Weg auf, wie die möglichen Gefahren von Nanopartikeln untersucht werden können. Die Toxikologie partikulärer Dekrete unterscheidet sich von der Toxikologie von Substanzen, da die eingebauten Chemikalien in biologischen Matrizes löslich oder nicht löslich sein können, was die potenzielle Ansteckung verschiedener innerer Organe stark beeinflusst. Dies kann von einer teilweise hohen lokalen Exposition in der Lunge bis hin zu einer geringen oder vernachlässigbaren Exposition für andere Organsysteme nach dem Einatmen reichen. Aber auch die absorbierten Spezies können die potenzielle Toxizität der eingeatmeten Partikel beeinflussen. Bei Nanopartikeln ist dies anders, da sie aufgrund ihrer Größe die Möglichkeit haben, die verschiedenen biologischen

Barrieren im Körper zu überwinden. Positiv ist, dass sie die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, was neue Wege für die Verabreichung von Medikamenten ins Gehirn eröffnen könnte. Darüber hinaus ermöglicht die Nanogröße auch den Zugang zur Zelle und zu verschiedenen Zellkompartimenten einschließlich des Zellkerns.

Aufgrund der Fortschritte in der Polymerwissenschaft und der Nanotechnologie wurde eine breite Palette von Polymer-Nanopartikeln entwickelt. Die einzigartige Eigenschaft oder die förderungswürdigen Merkmale von polymeren Nanopartikeln leiten ihre potenzielle Anwendung ab. Die wichtigsten Eigenschaften von polymeren Nanopartikeln sind Biokompatibilität und biologische Abbaubarkeit. Daher werden sie häufig als Arzneimittelabgabesystem verwendet.

Außerdem müssen sie in einer biologischen Umgebung eine zunehmende Stabilität aufweisen. Bei der Verabreichung von Arzneimitteln kann der Wirkstoff in das

Polymer eingekapselt oder immobilisiert werden und anschließend durch Diffusion oder Desorption an der Zielposition freigesetzt werden.

Auf der Grundlage des Verfahrens der Arzneimittelverkapselung werden sie in drei Typen eingeteilt. Der erste Typ besteht aus linearen Polymeren, die z. B. eine kovalente Taktik für die Arzneimittelkonjugation verwenden, die zweite Kategorie wird als polymere Mizellen bezeichnet, die durch amphiphile Blockcopolymere gebildet werden, und die dritte Gruppe umfasst Hydrogele, die z. B. eine hydrophile Arzneimittelverkapselung ermöglichen.

Rekombinante Technologien sind in der Gentherapie von größter Bedeutung und werden derzeit mit Trägern in Form von Nanopartikeln zur objektiven Verabreichung für die Gentherapie eingesetzt. Der Begriff Wirkstoffträger wurde zum ersten Mal verwendet, um ein System zu realisieren, das die Fähigkeit hat, eine genaue Menge an Molekülen aufzunehmen, um deren Selektivität, Bioverfügbarkeit und

Effizienz zu fördern. Die Wirksamkeit eines Arzneimittelträgers bei der Verabreichung ist nur dann gegeben, wenn eine wertvolle Schutzbarriere vorhanden ist. Diese Barriere kann einen wichtigen Widerstand gegen den Clusterfluss und die Diffusion aus dem inneren Kern in die äußere Masse darstellen. Ein weiterer wesentlicher Beitrag zum Charakter des Trägers wird durch das Verhalten der Masse bestimmt, die aus Wasser, Gel oder sogar einem blutähnlichen Medium bestehen kann. Je nach Viskosität des Mediums hat die Arzneimittelabgabe eine andere Kinetik als bei Mikrokapseln, Mikrosphären und Lipidformaten, wobei Vesikel die Möglichkeit haben, den Austritt des Arzneimittels und die daraus resultierende Verabreichung an gesunde Gewebe zu vermeiden.

Kurze Wirkstoffzyklen und die Schwierigkeit der lokalen Behandlung von Tumorherden sind zwei der größten Probleme, mit denen die herkömmlichen Krebsbehandlungsmethoden zu kämpfen haben. Einzelne Krebsmedikamente führen in der Regel zu einem

Wiederauftreten des Krebses und zur Bildung von Resistenzen. Eine kombinierte Therapie mit mehreren Faktoren oder verschiedenen Therapien verbessert die therapeutische Wirkung. Wissenschaftler sind dabei, die Technologie der Medikamententräger für die Krebsbekämpfung zu nutzen, um diese Probleme zu lösen und die Sicherheit und Wirksamkeit der Krebsbehandlung weiter zu verbessern. In der Entwicklung der Nanopartikeltechnologie ist die auf Nanopartikeln basierende chemische-siRNA-Inkorporationstherapie eine neue Strategie für die Behandlung bösartiger Tumore, bei der si-RNA-vermitteltes spezifisches Gen-Silencing eingesetzt wird, um die unvollständige krebsbekämpfende Wirkung der konventionellen Chemotherapie auszugleichen. Darüber hinaus wird der Einbau von Nanopartikeln (NP) in Peptidarzneimittel, Prodrugs, Immuntherapien und Antiinfektiva ebenfalls intensiv erforscht und angestrebt, so bald wie möglich in klinischen Studien eingesetzt zu werden. Die stäbchenförmigen Nanopartikel wiesen eine höhere

Zellabsorption und einen besseren Zelltransport im Darm auf als kugelförmige Nanopartikel, was die Grundlage für die rationale Gestaltung der oralen Verabreichung von Nanowirkstoffen bildete. In zahlreichen vorgeschlagenen Systemen zur Verabreichung von Arzneimitteln haben sich rote Blutkörperchen zu einem der besseren natürlichen Trägersysteme in der Chronik der Verabreichung von Arzneimitteln entwickelt, da sie eine lange Lebensdauer haben, Atemgas transportieren und ihre strukturelle Fülle beibehalten können. Arzneimittelträgersysteme wie Blutplättchen und Proteine. Insgesamt kann die Entwicklung von Arzneimittelträgersystemen zahlreiche Hindernisse bei der herkömmlichen Behandlung von Krankheiten überwinden. **Schlüsselwörter:** Nanotherapeutische Arzneimittel und Nanomedizin, Nanodelivery.

1. Nanopartikel (NP) als Arzneimittelsysteme

Die Nanotechnologie entwickelt sich rasant weiter und hält Einzug in die klinische Medizin und das System zur Verabreichung von Medikamenten. Einkapselte Wirkstoffe können die Geschwindigkeit der Wirkstofffreisetzung beeinflussen, die Durchlässigkeit des Biofilms erhöhen, die Verteilung *in vivo* verändern und die Bioverfügbarkeit verbessern. NP sind feste kolloidale Partikel mit einer Größe von 10 bis 100 nm, die als Kernstück von Funktionalisierungssystemen verwendet werden und als Träger für sofortige oder transportierende Medikamente dienen können. NP, die in der medizinischen Behandlung verwendet werden, haben meist eine Größe von weniger als 100 nm. Es werden feste, natürliche oder synthetische Lipide als Träger verwendet und Medikamente in Lipidkerne eingeschlossen, um feste kolloidale Partikel mit einer Partikelgröße von 50-1000 nm zu erzeugen. Die chemische Substanz der Nanomaterialien sind Chitosan, Gelatine, verzweigte Polymere und Träger auf Kohlenstoffbasis.

Nanoträger, die in medizinischen Anwendungen eingesetzt werden, müssen biokompatibel sein und dürfen keine Immunreaktion oder andere negative Auswirkungen haben. Die kontrollierte Freisetzung von Arzneimittelträgern kann durch Veränderungen des physiologischen Klimas wie Temperatur, pH-Wert, osmotischer Druck oder durch enzymatische Aktivität erfolgen, wenn der Nanoträger erkrankte Gewebe erreicht. Um den Körper des Patienten nicht zu schädigen, werden kleinere NP leicht durch Gewebeexosmose und Nieren entfernt, während größere NP schnell kontingiert und über Makrophagen des retikuloendothelialen Systems (RES) aus dem Blutkreislauf entfernt werden. Liposomen sind die ältesten Arzneimittelträger. Liposomen, feste Lipide, Dendrimer-Nanometer-Träger und Kohlenstoff-Nanomaterialien sind Arzneimittelträger.

2. Nanomedizin

Die Nanomedizin ist ein aufstrebender Weg für die Anwendung nanotechnologischer Systeme bei der Diagnose und Therapie von Krankheiten. Dieser Bereich der Nanotechnologie kann in zwei Hauptkategorien eingeteilt werden: Nanogeräte und Nanomaterialien. Nanogeräte sind kleine Geräte im Nanomaßstab, einschließlich Mikroarrays und verschiedener intelligenter Maschinen wie z. B. Respirozyten. Unter Nanomaterialien versteht man Partikel, die in mindestens einer Entfernung kleiner als 100 nm sind.

Passives Targeting basiert auf der Anlagerung von therapeutischen Wirkstoffen in Tumoren, da diese im Vergleich zu normalen Geweben besondere Eigenschaften aufweisen. Tumore verfügen über ein strömendes Gefäßsystem und eine mangelhafte Lymphdrainage, was den Transport und die Ablösung von therapeutischen Nanopartikeln begünstigt, was allgemein als EPR-Effekt bezeichnet wird. Nichtsdestotrotz stoßen Nanopartikel beim passiven Targeting auf mehrere Hindernisse.

Schleimhautbarrieren oder die unspezifische Aufnahme von Partikeln auf dem Weg zu ihrem Ziel begrenzen ihre Effizienz. Im Gegensatz dazu wird beim aktiven Targeting die selektive Erkennung der Zielzellen durch das Tragen von Liganden auf der Oberfläche der Nanopartikel realisiert, die sich mit Rezeptoren oder stimulierenden Trägern verbinden.

Derzeit sind die meisten von der FDA zugelassenen therapeutischen Nanopartikel als Neuformulierung von Chemotherapeutika mit polymeren Nanopartikeln ausgeklügelt. Der erste Nanowirkstoff zur Krebsbehandlung war eine PEGylierte liposomale Formulierung von Doxorubicin (Doxil®, Caelyx®). Doxil wird mit sterisch stabilisierten Liposomen, die aus Phospholipiden, Cholesterin und einem Lipopolymer (PEG) zusammengesetzt sind, subeditiert, um eine verlängerte Zirkulationszeit zu erreichen und RES zu vermeiden. Es ist kleiner als 120 nm und nutzt daher den Vorteil der EPR bei der Akkumulation im Tumor und bei der Verringerung der Kardiotoxizität. Ein weiteres Beispiel für eine liposomale

Arzneimittelformulierung ist Marqibo, das von der FDA für die Behandlung von akuter lymphatischer Leukämie bei Pubertierenden zugelassen ist. Die liposomale Formulierung von Marqibo® (Vincristinsulfat) wird aus Sphingomyelin und Cholesterin hergestellt, was die Zirkulationszeit erheblich verbessert und die Dosisintensivierung als Annäherung an das Standard-Vincristin beschleunigt. Es gibt auch viele Formulierungen auf Lipidbasis, die sich in der klinischen Erprobung befinden. So wird z. B. einer der ersten Krebs-Chemotherapeutika, Cisplatin, in Sojaphosphatidylcholin (SPC-3), Cholesterin, Dipalmitoylphosphatidylglycerin (DPPG) und Methoxy-PEG-distearoylphosphatidylethanolamin (mPEG2000-DSPE) unter dem Markennamen Lipoplatin® (Regulon, Inc.) formuliert. Lipoplatin® zeigte in präklinischen Studien eine geringere Nephrotoxizität als das herkömmliche Medikament, so dass die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) Lipoplatin® als Orphan Drug zur Behandlung von Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse, Brustkrebs und

fortschreitendem Magenkrebs ausrief.

Medikamentenkonjugate werden koordiniert, um entweder die gezielte Abgabe von zytotoxischen Medikamenten an Tumorzellen zu erleichtern oder die systemische Zytotoxizität des Medikaments zu verringern. Die FDA bestätigte ein solches Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, nämlich Kadcyla®, für die Behandlung von HER2+ Brustkrebs. Das Medikament Kadcyla® entsteht durch kovalente Kopplung des Maytansin-Derivats DM1 an Transtuzumab, bekannt als Herceptin®, an den Lysinresten des Antikörpers. Anschließend wird DM1 an HER2+ Brustkrebszellen geliefert, während Transtuzumab den HER-Rezeptor bekennt und internalisiertes DM1 die Apoptose auslöst. Die albuminkoppelnde Nanopartikelversion des Krebsmedikaments Paclitaxel Abraxane® oder eine Neuformulierung des Rapamycin-Medikaments mit mizellaren Nanopartikeln Rapamune® sind weitere von der FDA bestätigte therapeutische Nanopartikel mit geringeren Nebenwirkungen und

verbesserten therapeutischen Indizes im Vergleich zu ihren herkömmlichen Koordinaten.

Der wichtigste therapeutische Weg bei Infektionskrankheiten ist der Einsatz antimikrobieller Medikamente, wobei die Erreger resistent werden können, wenn antimikrobielle Medikamente therapeutisch unzureichend werden. Außerdem befinden sich viele Krankheitserreger intrazellulär in einem aktiven oder latenten Zustand, der das Eintreffen von antimikrobiellen Medikamenten verhindert. Daher ist es zunehmend von Vorteil, nanotechnologisch hergestellte Formulierungen gegen verschiedene Krankheitserreger wie Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten zu entwickeln.

3. Medikamente werden in Zellen eingekapselt

Es gibt zwei Hauptansätze für die Bindung von Arzneimittelträgern: Arzneimittel werden in Zellen eingekapselt oder an die Zelloberfläche gebunden. In einem System zur Verabreichung von Arzneimitteln mit roten Blutkörperchen als Träger, um eine bessere Wirkung bei der Verabreichung von Arzneimitteln zu erzielen, ahmen die beiden Bindungsarten die natürliche Transportfunktion der roten Blutkörperchen so weit wie möglich nach. Die Verkapselung hilft dabei, die Medikamente vom Körper zu trennen, aber Probleme wie die Beeinträchtigung der Trägerzellen, die Lagerung der Zellen in späteren Stadien und die Feinheitssteuerung müssen noch gelöst werden.

3- 1 Hypotonische Methode

Die in den 1970er Jahren entwickelte hypotone Methode gilt als Standardverfahren für die Verkapselung von Arzneimitteln. In einer depressiven osmotischen Lösung können rote Blutkörperchen als Osmometer eingesetzt werden und sich reversibel auf 25% ihres ursprünglichen Volumens ausdehnen. In der Membran werden vorübergehend Poren der Größe 200500 gebildet, durch die Substanzen in die roten Blutkörperchen eindringen können.

FOR AUTHOR USE ONLY

3- 2 Zelldurchdringende Peptide

Membranpenetrierende Peptide sind eine moderne Methode, die in den letzten Jahren bei der Verabreichung von Arzneimitteln in Erythrozyten eingesetzt wurde. In den 1990er Jahren wurde festgestellt, dass ein aus 60 Aminosäureresten bestehendes Polypeptid aus dem homologen Antennendistrikt der Amphibie *Drosophila* die Zellmembran infiltrieren und die Internalisierung von intrazellulärem bioaktivem Material bewirken kann. Im Allgemeinen erfordert die Bindung von CPP an Membranen einen elektrostatischen Einfluss oder die Amphilie von Peptiden. Ihre zwei grundlegenden Familien sind argininreich und prolinreich. Mehrere amphiphile Eigenschaften von CPP erlauben es, sich in alpha-helical und beta-sheet Strukturen zu falten, von denen sich einige nur in der Weiche von Membranen falten, während die letzten dazu neigen, sekundäre Strukturen in Lösung zu präsentieren, bevor sie mit Membranen interagieren, im Gegensatz zu dem niedrigen osmotischen Prozess, ist die Beschädigung der

Zellmembranen ernster.

Polypeptide können im Zytoplasma oder sogar im Zellkern während der Zellmembranen entstehen, aber die Zellmembranen sind richtig. Das membranpenetrierende Peptid besteht aus 16 Aminosäuren einschließlich sieben positiven Resten und zwei sehr wesentlichen Trp-Resten (Trp48 und Trp 5 6). Die Membranpenetration könnte durch die Interaktion der Trp48- und Trp56-Reste sowie weiterer Frachtreste mit der Lipidmatrix der Zellmembran begründet sein. Anders als bei der Elektroporation, der Mikroinjektion und anderen Methoden gibt es mehrere Nachteile, wie z. B. eine niedrige Einführungsrate der Moleküle, die Gefahr der Zellschädigung und des Absterbens. Perforierende Peptide haben mehrere Vorteile, z. B. eine hohe Affinität zur Zellmembran, eine schnelle Penetrationsgeschwindigkeit und einen schnellen Abbau. In der klinischen Forschung werden CPP eingesetzt, um Insulin zur Behandlung von Diabetes mellitus in die Zellen einzuschleusen, zytotoxische Medikamente zur Behandlung von Krebs zu verabreichen

und depressive Substanzen zuzuführen.

Konzentration toxischer Medikamente auf das Herz einen vielversprechenden Weg. Eine große Anzahl von Experimenten haben bieten, dass CPPs konsolidieren mit mehreren Krebsmedikamente können die Membran-Permeabilität, Medikamentenemission und Medikamentenakkumulation von Krebszellen zu erhöhen, wodurch die therapeutische Wirkung von Krebs zu verbessern.

3-3 Elektroporation

Die Elektroporation, die auch als elektrische Transfektion bezeichnet wird, verändert die Durchlässigkeit der Zellmembranen während des hochintensiven elektrischen Stroms und nimmt so fremde Moleküle in den umgebenden Medien auf. Mit dieser Technologie können Nukleotide, DNA, RNA, Proteine, Kohlenhydrate, Farbstoffe und Viruspartikel in prokaryotische und eukaryotische Zellen

übertragen werden. Die Elektroporation ist eine preiswerte und wirksame Alternative zu anderen physikalischen und chemischen Ablenkungsmethoden. Es ist bereits allgemein anerkannt, dass die Darstellung der Ergebnisse der Elektroporation die Bildung von Wasserporen in Lipiddoppelschichten ist.

Elektroporation erhöht die Durchlässigkeit von Zellmembranen auf nicht-thermischen und nicht-chemischen Wegen. Kinosita und Tsong vermuten, dass eine ideale Membrandurchlässigkeit durch vorübergehende Elektrolyse erreicht werden kann, wenn rote Blutkörperchen ohne Dach einem starken äußeren elektrischen Feld ausgesetzt werden. Die Ausweitung der Standardelektroporation und die Verschmelzung der integrierten Therapie müssen bei der Behandlung von Tumoren und Infektionskrankheiten präziser und nebenwirkungsärmer sein. Die Elektroporation ist letztlich ein physikalischer Prozess, der den Zellen nur wenig Schaden zufügt und sich durch geringe Toxizität und hohe Effizienz auszeichnet. Die Elektroporation könnte die

Wirksamkeit von Bleomycin bei der Therapie von periokulären und fortschreitenden Plattenepithelkarzinomen bei Katzen mit periokulärem Krebs verbessern.

3-4 Wirkstoffkopplung mit der Zellmembran

Bei der traditionellen Entwicklung ist die reversible oder irreversible Bindung zwischen dem therapeutischen Teil und den Erythrozyten die am weitesten verbreitete Strategie. Neben Biotin-Avidin können auch andere Arzneimittel, z. B. virale Antigene, Immunglobuline und Daunorubicin, durch unspezifische chemische Vernetzer an die Oberfläche der roten Blutkörperchen gebunden werden. Reagenzien werden durch physikalische Einwirkung an die Erythrozytenoberfläche gebunden. Beispielsweise können Polystyrolpartikel an der Oberfläche der Erythrozyten durch unspezifische VanderWaals- und Wasserstoffbrückenbindungen haften, die durch elektrostatische Kraft bzw. hydrophobe Kraft zwischen Partikeln und Erythrozyten wirken. Die kovalente Ligation kann die Anzahl der Medikamentenmoleküle in Bezug auf

den Nanometer-Träger genau bestimmen, so dass sie gegenüber anderen Ligationsverfahren von Nutzen ist. Biotin-Avidin ist ein weiteres häufig verwendetes chemisches Konjugat aufgrund seiner hohen Zellverträglichkeit. Ein anderer Weg, um Medikamente mit roten Blutkörperchen zu verbinden, ist die Verankerung von Affinitätsliganden wie Peptiden, Antikörpern und Antikörpersegmenten auf den Oberflächenproteinen der roten Blutkörperchen und die anschließende Bindung der Medikamente an diese Liganden. Die Nanotechnologie wurde für die Krebstherapie umfassend ausgearbeitet und genutzt, da Nanopartikel eine wichtige Rolle als Arzneimittelverabreichungssystem spielen können. Im Vergleich zu herkömmlichen Medikamenten hat die Verabreichung von Medikamenten auf der Grundlage von Nanopartikeln spezifische Vorteile, wie z. B. eine bessere Stabilität und Biokompatibilität, eine höhere Permeabilität und Retentionswirkung sowie eine genauere Ausrichtung auf das Ziel. Die Anwendung und Erweiterung von hybriden

Nanopartikeln, die die kombinierten Eigenschaften verschiedener Nanopartikel vereinen, hat diese Art von Arzneimittelträgersystem auf die folgende Ebene geführt. Darüber hinaus haben Nanopartikel etablierte Drug-Delivery-Systeme eine Position bei der Überwindung von Krebs in Bezug auf Medikamentenresistenz zu spielen. Die Mechanismen der Krebsmedikamentenresistenz umfassen die Überexpression von Medikamenten-Efflux-Transportern, unehrliche apoptotische Wege und eine hypoxische Umgebung. Nanopartikel, die auf diese Mechanismen abzielen, können zu einer Verbesserung der Widerstandsfähigkeit gegen mehrere Medikamente führen. Da immer mehr Mechanismen der Arzneimittelresistenz von Tumoren bekannt werden, werden Nanopartikel zunehmend weiterentwickelt, um diese Mechanismen zu bekämpfen.

Die Suche nach noch nie dagewesenen und innovativen Therapien für Krebs ist ein weltweites Hauptproblem. Mit der Zunahme der zahlreichen Verfahren zur Behandlung von Krebs und der Bedeutung einer individualisierten Therapie

hat sich die therapeutische Wirksamkeit bei einigen bösartigen Tumoren erheblich verbessert. Die Chemotherapie ist ein traditionelles und weit verbreitetes Verfahren zur Behandlung von Krebs, wobei die Chemotherapie über eine Reihe verschiedener Mechanismen wirkt. Ihre Hauptfunktion besteht darin, stark wachsende Zellen, einschließlich Tumor- und normaler Zellen, wahllos abzutöten, was zu mehreren schwerwiegenden Nebenwirkungen führt, einschließlich Unterdrückung des Knochenmarks, Haarausfall und gastrointestinaler Reaktionen. Daher ist die Entwicklung von Medikamenten, die genauer auf Tumorzellen abzielen, anstelle von normalen Zellen das Ziel einer großen Eignung von Krebs in Bezug auf Forschung in den letzten kleinen Jahrzehnten gewesen. Obwohl die Entwicklung der gezielten Therapie hat synthetische großen Fortschritt in der Genauigkeit der Therapie, gibt es noch viele unvermeidliche rückläufige Auswirkungen und die Entwicklung von Arzneimittelresistenzen hat ständig ein Problem gewesen.

Tatsächlich ist Krebs die zweithäufigste Todesursache, und die derzeitigen Therapien für verschiedene Krebsarten sind unzureichend.

Daher wird in immer mehr Studien versucht, eine präzise Therapie von Krebs und Lösungen für Arzneimittelresistenzen zu finden.

Systeme zur Verabreichung von Arzneimitteln auf der Grundlage von Nanopartikeln (NP) haben bei der Krebsbehandlung mehrere Vorteile gezeigt:

- 1- Nun Pharmakokinetik
- 2- Genaue Ausrichtung auf Tumorzellen,
- 3- Depression der Nebenwirkungen.
- 4- Medikamentenresistenz.

NPs, die in Systemen zur Verabreichung von Arzneimitteln eingesetzt werden, werden in der Regel in Abhängigkeit von ihrer Größe und ihren Eigenschaften ausgewählt, die von der Pathophysiologie der Tumore

abhängen. Mechanisch gesehen richten sich Nanoträger in der Krebstherapie während der Trägerwirkung der NPs und der Positionierungswirkung des Targeting-Materials nach ihrer Realisierung gegen Tumorzellen. Anschließend schleusen sie die Medikamente in die Tumorzellen ein, um die Abtötung zu fördern. Die in die Nanoträger eingebauten Wirkstoffe, einschließlich traditioneller Chemotherapiefaktoren und Nukleinsäuren, zeigen, dass sie sowohl in der zytotoxischen als auch in der Gentherapie eine Rolle spielen können. Das Targeting-System bewahrt normale Zellen vor der Zytotoxizität von Medikamenten, was dazu beiträgt, die negativen Auswirkungen der Krebstherapie abzufedern. Mit Doxorubicin beladene PEGylierte Liposomen verringerten zum Beispiel die Kardiotoxizität im Vergleich zu freiem Doxorubicin. Darüber hinaus wies Paclitaxel in Nanopartikeln mit Albuminbeschränkung weniger Nebenwirkungen auf und erlaubte höhere Dosen als Taxane auf Lösungsmittelbasis. Neben Chemotherapie und Gentherapie wurde in

verschiedenen Studien über die Anwendung von NP-Medikamenten in der Immuntherapie und bei der chirurgischen Entfernung von Krebs berichtet. Das auf Nanopartikeln basierende System zur Verabreichung von Medikamenten soll die Immuntherapie einleiten und die immunsuppressive Mikroumgebung des Tumors beeinträchtigen.

FOR AUTHOR USE ONLY

4- Arten von Nanopartikeln

4- 1- Organische NPs

Organische NP sind seit Jahrzehnten weithin erforscht und halten verschiedene Arten von Substanzen zurück. Liposome, die ersten nanoskaligen Arzneimittel, die für die klinische Anwendung zugelassen sind, bestehen aus einer äußeren Lipidschicht und einem Kern, der entweder hydrophobe oder hydrophile Arzneimittel aufnehmen kann.

Liposomen können viele Funktionen erfüllen, indem sie die Struktur der Lipidschicht verändern und die biophysikalischen Eigenschaften wie Mobilität und Verformung lebender Zellen imitieren, was dazu beitragen kann, den Zweck einer wirksameren therapeutischen Arzneimittelverabreichung zu verwirklichen. Liposomen bieten eine gute Plattform für die In-vivo-Verabreichung verschiedener Anti-Tumor-Medikamente wie Doxorubicin und Paclitaxel durch andere Chemotherapeutika sowie Nukleinsäuren. In der Behandlung von Brust- und

Prostatakrebs wird der Einsatz von Liposomen derzeit vermehrt eingesetzt. Mehrfache Paclitaxel-Liposomen haben im Vergleich zu freiem Paclitaxel eine höhere Antitumorkompetenz und eine bessere Bioverfügbarkeit. Liposomales Doxorubicin reduziert nachweislich die Kardiotoxizität und hat eine vergleichbare Aktivität bei Brustkrebs.

NP auf Polymerbasis sind eine andere Art von NP mit spezifischen strukturellen Eigenschaften für die Verabreichung von Medikamenten, die aus verschiedenen Monomeren bestehen. Polymilch-Co-Glykolsäure (PLGA), eine weit verbreitete polymere NP, umfasst die Copolymerisation von Glykolsäure und Milchsäure. Aufgrund ihrer besseren Biokompatibilität und biologischen Abbaubarkeit sowie der EPR-Wirkung wird PLGA häufig als Träger für die Verabreichung von Arzneimitteln verwendet. Darüber hinaus sind Dendrimere eine weitere Klasse von Polymeren, die in der Nanomedizin eingesetzt werden.

Darüber hinaus sind polymere Mizellen, die sich durch die Selbstmontage von Polymeren zu Nanosummen auszeichnen, da sie aus amphiphilen Copolymeren bestehen, eine weitere Art von weithin erforschten polymeren NPs. Der hydrophobe Kern ermöglicht es den unlöslichen Krebsmedikamenten, reibungslos umgesetzt und abgegeben zu werden, während das hydrophile Segment die Stabilität erhöht und so die Verwendung des Medikaments über das retikuloendotheliale System reduziert und die Verweildauer im Blutkreislauf erhöht.

4-2- Anorganische NPs

Anorganische NPs haben den Vorteil, dass sie ein größeres Verhältnis zwischen Oberfläche und Volumen aufweisen. Sie haben eine breite und leicht modifizierbare Oberfläche, die chemisch geheiratet und oberflächlich präpariert werden kann, obwohl dies in der Regel auf Kosten einer schlechteren Biokompatibilität und biologischen

Abbaubarkeit geschieht. Zu den anorganischen NPs gehören Gold-NPs (AuNPs), Kohlenstoff-Nanoröhren (CNTs), Quantenpunkte, magnetische NPs (MNPs) und Silika-NPs (SNPs). AuNPs sind die am meisten untersuchten anorganischen NPs, und die auf dem Goldkern basierenden, einschichtigen konservierten Cluster werden als vielversprechender Kandidat für die Verabreichung von Medikamenten gehandelt. Der Goldkern ist ineffizient und nicht toxisch, und oberflächenfunktionalisierte AuNPs haben gezeigt, dass sie sowohl die Medikamentenausschüttung in Tumoren induzieren als auch die Medikamentenresistenz überwinden können. AuNPs sollen jedoch in die multimodale Krebsbehandlung einbezogen werden, einschließlich Gentherapie, photothermische Therapie und Immuntherapie.

Nanopartikelträger aus mesoporösem Siliziumdioxid sind eine Art von SNPs, die sich für die Verabreichung von Medikamenten eignen. Das große innere Porenvolumen

ermöglicht es ihnen, die maximale Menge an Krebsmedikamenten einzukapseln, und die supramolekularen Elemente wirken wie eine Kappe, ermöglichen die Aufnahme und Scheidung von Medikamenten, da eine bessere Pharmakokinetik und Therapiewirksamkeit sowie eine hohe Stabilität, SNPs sind eine der bevorzugten Fahrzeuge für die Medikamentenabgabe behandelt. Allerdings haben poröse Silizium-NPs große Möglichkeiten in der Immuntherapie gezeigt, da ihre immunoadjuvanten Eigenschaften die Förderung der Antigenkruzpräsentation, die Polarisierung von Lymphozyten und die Ausscheidung von Interferon- γ (IFN γ) einschließen.

Magnetische NPs (MNPs), die für die Verabreichung von Medikamenten verwendet werden, enthalten im Allgemeinen Metall- oder Metalloxid-NPs. Um die Stabilität und Biokompatibilität zu verbessern, werden MNPs häufig mit organischen Materialien wie Polymeren und Fettsäuren beschichtet. Sie haben sich bei der Chemo- und Gentherapie

in der Krebstherapie als sehr leistungsfähig erwiesen. Darüber hinaus kann die magnetische Hyperthermie mit MNPs die chirurgische Entfernung von Tumoren thermisch erreichen, was eine alternative Krebstherapie darstellt.

4-3- Hybride NPs

Da sowohl organische als auch anorganische NPs ihre eigenen Eigenschaften und Nachteile haben, verleiht die Zusammenführung der beiden in einem einzigen hybriden Arzneimittelabgabesystem dem multifunktionalen Träger bessere biologische Eigenschaften, die sowohl die Wirksamkeit der Behandlung als auch die Verringerung der Arzneimittelresistenz bewirken können.

Lipid-Polymer-Hybrid-NP, die aus einem inneren Polymerkern und einem Lipidkortex bestehen, gelten als vielversprechendes Podium für die Verabreichung von Medikamenten bei der Therapie von Bauchspeicheldrüsenkrebs, Brustkrebs und

metastasierendem Prostatakrebs. Diese Art von hybriden NPs vereinen die hohe Biokompatibilität von Lipiden mit der strukturellen Integrität von Polymer-NPs und können sowohl hydrophile als auch hydrophobe Medikamente einkapseln, um eine bessere therapeutische Wirkung zu erzielen.

Die Verschmelzung von organischen und anorganischen hybriden Nanomaterialien ist ein weit verbreitetes Verfahren zur Entwicklung von Nanopartikeln. Ein Liposomen-Silika-Hybrid-Nanopartikel (LSH) beispielsweise besteht aus einem Siliziumdioxid-Kern und einer umgebenden Lipid-Doppelschicht, die für die Übertragung von Medikamenten auf Prostata- und Brustkrebszellen geeignet ist. Die LSH-Nanopartikel nutzen die synergistische Lieferung von Gemcitabin und Paclitaxel an Bauchspeicheldrüsenkrebs in einer Maus. Muster der Krankheit unterscheiden eine fortschrittliche Nano-in-Mikro Podium durch die Konvergenz der porösen Silizium NPs und gargantuan Liposomen auf einem mikrofluidischen Chip und Co-Lieferung von synthetisierten DNA-Nanostrukturen und

Drogen in dieser Plattform wurde nachgewiesen, dass erheblich Zelltod von Doxorubicin-resistenten Brustkrebszellen zu induzieren.

FOR AUTHOR USE ONLY

5- Vor- und Nachteile von Nanoträgern und der Verabreichung von Nanomedikamenten

Die Eigenschaften der Nano-Drug-Delivery-Vektoren induziert Permeabilität und Retention Auswirkungen in Krebsgewebe, die durch Leckage von Blutgefäßen und ineffektive Lymphdrainage verursacht werden.

2- Systeme zur Abgabe von Nanowirkstoffen können eingekapselte Moleküle zeitlich genau freisetzen, um die Wirkstoffkonzentration im therapeutischen Fenster zu halten, oder sie können durch spezifische Stimuli an einer gewünschten Freisetzungsstelle ausgelöst werden.

3- Der Nanometerträger kann die Löslichkeit und Stabilität von eingekapselten Arzneimitteln verbessern und bietet die Möglichkeit, Arzneimittelkandidaten neu zu bewerten, die bisher aufgrund ihrer schlechten Pharmakokinetik nicht berücksichtigt wurden.

4- Die ortsspezifische Verabreichung von Arzneimitteln kann mit Hilfe von NP erfolgen, die auf verschiedenen

Wegen verabreicht werden.

5- Die Förderung der Löslichkeit von hochgradig hydrophoben Medikamenten, die Bereitstellung von sicheren und kontrollierten eingekapselten Medikamenten und die Entwicklung gezielter Therapien und spezifischer Liganden sind weitere Vorteile der Nano-Drug-Delivery-Technologie.

6- Die Erforschung anorganischer geschichteter Nanomaterialien für biomedizinische Anwendungen schreitet voran, da sie die Vorteile einer überschaubaren Partikelgröße, Kristallstruktur, asphärischen Form und hohen Ionenaustauschfähigkeit aufweisen.

7- Polymermizellen als Wirkstoffträger sind ein mögliches System zur Verabreichung von Arzneimitteln, das sich durch gute Stabilität, kräftige Wirkstoffbeladung und geringe Partikelgröße auszeichnet.

8- Die Vorteile der Verwendung von Thrombozyten als Träger von Arzneimitteln sind wie folgt: a) Thrombozyten sind leicht zugängliche Blutzellen, Thrombozyten können ohne Dach auf Agonisten sein, um Medikamente

freizusetzen, Thrombozyten sind leicht aktiviert, verformt und entretied, um einen Thrombus und ihre zytoplasmatischen auseinander von Komplex zu bilden. Kabiramid C wird hauptsächlich zur Hemmung der Thrombozytenaggregation in der Technologie der plättchenvermittelten Medikamentenabgabe eingesetzt, ist aber für den menschlichen Körper schädlich, so dass die Suche nach einem geeigneteren Thrombozytenhemmer eine Herausforderung darstellt.

FOR AUTHOR USE ONLY

6- Anwendung und Entwicklung

1- Die Entwicklung von Nano-Medikamenten und die Herstellung von Medikamenten wird das Ziel niedriger Kosten, hoher Effizienz und Automatisierung erreichen. Das System zur Verabreichung von Medikamenten auf der Basis von Erythrozyten hat große Aufmerksamkeit erregt, weil es sich durch hohe Sicherheit, lange Zirkulation, hohe Medikamentenfüllung und geringe Immunogenität auszeichnet. Es handelt sich um ein System zur Verabreichung von Arzneimitteln. Da rote Blutkörperchen verschlungen worden durch Makrophagen in Leber und Milz.

2- Die zytoplasmatischen Komponenten der Thrombozyten sind komplizierter als die der roten Blutkörperchen, und die Merkmale der leichten Verformbarkeit und der Thrombose erschweren die Herstellung von Thrombozyten-Vektoren. Diese Faktoren erschweren die Forschung an Thrombozytenvektoren. Gegenwärtig konzentrieren sich mehr Studien auf die Verwendung von Thrombozyten als Träger für die

Übertragung von DOX; die durch Thrombozyten vermittelte DOX-Freisetzung kann bei der klinischen Behandlung von Lymphomen wirksam eingesetzt werden. Gleichzeitig haben mehrere Studien vorgeschlagen, Thrombozyten können eine Reihe von therapeutischen und gezielte Antikörper inspirieren, um Tumor-Immuntherapie zu realisieren und kann auch in kardiovaskulären und neurologischen Erkrankungen eingesetzt werden.

3- Liposomen, die die antimikrobielle Wirkung von Arzneimitteln verstärken. Ciprofloxacin ist ein Breitspektrum-Antibiotikum, das speziell für Lungeninfektionen geeignet ist. Lipoquin™, die Liposomenformulierung von Ciprofloxacin, wurde als inspirierte Formel für eine verzögerte Freisetzung von bis zu 24 Stunden entwickelt und entfernt so die systemischen Wirkungen des hochdosierten Antibiotikums. Der antimykotische liposomale Träger Ambisome® Amphotericin B soll die Komplimenttoxizität von Amphotericin B verringern. Aufgrund seiner geringen

systemischen Toxizität kann liposomales Amphotericin B bei stark immungeschwächten Patienten mit HIV-Infektion oder disseminierter Histoplasmose eingesetzt werden.

4- Nanopartikel können auch zu antiviralen Medikamenten verarbeitet werden. Virosomale Impfstoffe sind Träger von viralen Adjuvantien wie viralen Glykoproteinen, Toll-like-Rezeptoren oder Proteinfractionen. Solche Impfstoffe wie Inflexal® V für Hepatitis-A und Epaxal® für Influenza werden bereits in Kliniken zu therapeutischen Zwecken eingesetzt. Virosomale Impfstoffformulierungen werden auch in klinischen Versuchen gegen das Ebola-Virus (EBOV) erprobt. Diese Taktik schafft sicherere virale Impfstoffe und induziert eine starke und lang anhaltende Immunreaktion.

5- Antimikrobielle Nanowirkstoffe werden auch zur Dekoration medizinischer Geräte verwendet, um die Bildung von Biofilmen zu verhindern, z. B. AgNPs in zentralen Venenkathetern. Darüber hinaus gibt es mehrere Nanopartikel, die in der Diagnostik oder als medizinische

Geräte eingesetzt werden, wie Verigene®, Silverline®, Acticoat™ oder Endorem™ SPIONs.

6- Trotz zahlreicher neuartiger therapeutischer Konzepte, wie z. B. Gentherapie und Zelltransplantation, ist Herzinsuffizienz damit eine der häufigsten Todesursachen weltweit. Der Einsatz von Nanopartikel-Formulierungen zur Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen konzentriert sich vor allem auf die gezielte Verabreichung und die Erhöhung der Bioverfügbarkeit bei vaskulärer Restenose.

7- Als nanopartikuläres Medikament gegen Restenose wurden Liposomen, die mit Phosphatidylcholin und Cholesterin hergestellt wurden, mit dem kleinen Medikament Sirolimus beladen und mit Chitosan ummantelt. Das daraus resultierende liposomale Sirolimus verhindert nachweislich sicher die Gefäßverengung. Ein weiteres Medikament, Carvedilol, ist ein β -Blocker, der häufig zur Behandlung von Bluthochdruck, Herzinfarkt, kongestiver Herzinsuffizienz und Funktionsstörungen der linken Herzkammer nach einem Herzinfarkt eingesetzt wird.

Aufgrund seiner geringen Wasserlöslichkeit und des umfangreichen präsystemischen Metabolismus ist seine Bioverfügbarkeit jedoch begrenzt. Die auf Niosomen basierende Nanopartikelformulierung, die Carvedilol einkapselt, erreicht ~1,7-2,3 Mal höhere Plasmakonzentrationen als das freie Medikament, was zu einer verbesserten Bioverfügbarkeit und einer verbesserten therapeutischen Wirkung führt. Ähnlich verhält es sich mit Resveratrol, einem kardio-protectiven Polyphenol mit geringer Bioverfügbarkeit und Wasserlöslichkeit. Seine Nanoformulierungen in Form von festen Lipid-Nanopartikeln und Liposomen zeigten eine induzierte orale Bioverfügbarkeit und kontrollierte Freisetzung.

8- Die angiogene Therapie der Myokardischämie durch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) ist ein geeigneter Ansatz, um die mit der Hypoxie verbundenen Nebenwirkungen zu überwinden. Mit VEGF beladene Polymerpartikel wurden als vielversprechendes System zur Verbesserung der Vaskulogenese und der

Gewebeumgestaltung in einem akuten Myokardischämiemodell vorgeschlagen. Ein weiteres Ziel des Nano-Delivery-Systems bei Atherosklerose ist die Visualisierung und Therapie atherosklerotischer Läsionen durch die Verwendung von magneto-fluoreszierenden Nanopartikeln oder ligandenbindenden polymeren Mizellen.

9- NPs in der Krebstherapie: Die in der medizinischen Therapie eingesetzten NPs haben bestimmte Größen, Formen und Oberflächeneigenschaften, da diese drei Faktoren einen wesentlichen Einfluss auf die Wirksamkeit der Verabreichung von Nanomedikamenten haben, die die therapeutische Wirksamkeit steuern. NPs mit einem Durchmesser von 10 bis 100 nm werden meist als geeignet für die Krebstherapie angesehen, da sie Medikamente effektiv abgeben und eine induzierte Permeabilität und Retention (EPR) bewirken können. Kleinere Partikel können leicht von den normalen Blutgefäßen infiltriert werden, weniger als 1-2 nm schädigen normale Zellen und können leicht von den Nieren gefiltert werden (weniger als 10 nm

Durchmesser), während Partikel, die größer als 100 nm sind, ebenfalls von Phagozyten aus dem Kreislauf entfernt werden. Die Oberflächeneigenschaften von NPs können jedoch ihre Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit beeinflussen. So verringern beispielsweise NP, die mit hydrophilen Materialien wie Polyethylenglykol (PEG) ummantelt sind, die Opsonisierung und vermeiden so die Beseitigung durch das Immunsystem. Anschließend werden die NPs im Allgemeinen so modifiziert, dass sie hydrophil werden, was die Verweildauer der Medikamente im Blutkreislauf erhöht und ihre Permeation und Akkumulation in Tumoren fördert. Darüber hinaus begrenzen die verschiedenen Eigenschaften der NPs ihre therapeutische Wirkung bei der Verabreichung von Krebs. Verschiedene Arten von NPs für die Krebstherapie.

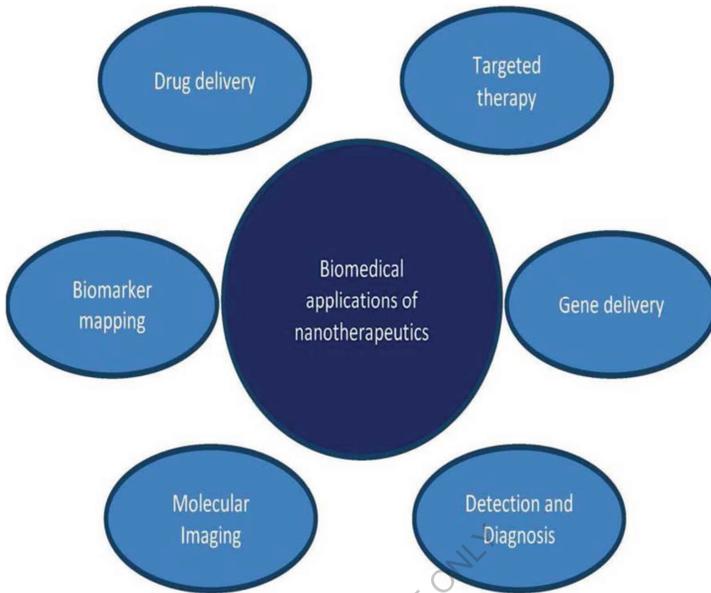


Abbildung (1): Biomedizinische Anwendungen von Nanotherapeutika.

10- Darüber hinaus erhöhen CNTs und die Chitosan-Hybrid-NP, die bei der Vektorisierung von Methotrexat auf Lungenkrebszellen eingesetzt werden, die krebsbekämpfende Wirkung und verringern gleichzeitig die Toxizität des Medikaments auf normale Zellen.

11- Die Verabreichung von synthetischen Molekülen im Nanobereich wird als weitere therapeutische Strategie im

Knochengewebe eingesetzt, die die knochenabbauenden Zellen, die Osteoklasten, unterdrücken könnte. Die Bisphosphonat-Medikamente fördern die Apoptose der Osteoklasten und werden daher häufig zur Behandlung von Osteoporose eingesetzt. Viele Arten von polymeren oder nichtpolymeren metallischen Nanopartikeln wurden zur Verabreichung von Bisphosphonat-Medikamenten verwendet.

12- Die Implantation von Knochentransplantaten, die die Mineralisierung anregen, ist eine alternative und wirksame Methode zur Regeneration von Knochen und Zahngewebe. EquivaBone® ist ein Nanotherapeutikum, das aus Hydroxylapatit, Carboxymethylcellulose und demineralisierter Knochenmatrix besteht. EquivaBone® wird als osteoinduktiver Knochentransplantationsersatz verwendet und wurde 2009 von der FDA bestätigt.

13- Eine weitere Strategie für den Einsatz therapeutischer Nanopartikel im Knochengewebe ist die Minimierung von Entzündungen, insbesondere bei großen Wunden.

Synthetische oder normale polymere Nanopartikel, die mit entzündungshemmenden Faktoren beladen sind, werden in den infizierten Bereich eingebracht, was sowohl die Entzündung als auch die Osteoblastenresorption unterdrücken könnte.

14- Neurodegenerative Krankheiten (ND) zeichnen sich durch den fortschreitenden Verlust der Aktivität von Neuronen aus, der zum Absterben von Neuronen führt. Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit (AD), der Parkinson-Krankheit (PD) und der Multiplen Sklerose (MS) leiden infolge des unmerklichen Verlusts von Nervenzellen an Bewegungs- und Gedächtnisstörungen sowie an Demenz. Obwohl bei der Behandlung von ND erhebliche Fortschritte erzielt wurden, sind den therapeutischen Strategien durch die restriktive Struktur der Blut-Hirn-Schranke (BHS) Grenzen gesetzt. Die BHS ist eine hoch selektive, halbdurchlässige Membran, die das zirkulierende Blut vom Gehirn trennt und den Durchgang der meisten Moleküle im Blutkreislauf

verhindert, so dass die Homöostase des Zentralnervensystems aufrechterhalten wird, denn aufgrund der hochselektiven Natur der BHS kann nur ein kleiner Teil der therapeutischen Medikamente das Gehirn erreichen.

Die Anhäufung des Amyloid-p (Ap)-Peptids in den Amyloid-Plaques ist das wichtigste pathologische Merkmal der Alzheimer-Krankheit und wird mit Cholinesterase-Hemmern (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) und N-Methyl-d-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor-Antagonisten (Memantin) behandelt. Die Neuformulierung klinisch verwendeter Arzneimittel mit polymeren Nanopartikeln, nichtpolymeren Quantenpunkten und Nanopartikeln auf Lipidbasis erleichtert ihre Passage durch die BHS und minimiert die Nebenwirkungen im Vergleich zur freien Verabreichung. In Bezug auf Nano-Delivery-Systeme gibt es auch andere Versuche, die BHS zu überwinden und Ap-Aggregate durch die Verwendung vieler neuroprotektiver Verbindungen wie Metallchelatoren und verschiedene NMDA-Antagonisten von Anti-Amyloiden zu verringern.

Die Parkinson-Krankheit (PD) ist eine andere Art von neurodegenerativer Erkrankung, die durch den selektiven Zerfall dopaminerger Neuronen durch das Vorhandensein von α -Synuclein sowie Proteinverankerungen in Neuronen, den sogenannten Lewy-Körpern, beschrieben wird.

Die gezielte Verabreichung von Dopamin durch den Einsatz von polymeren Nanopartikeln oder Liposomen ist einer der etablierten therapeutischen Ansätze zur Behandlung von Parkinson. In vielen Studien werden verschiedene Medikamente wie Ropinirol, Bromocriptin, Mitoapocynin und Apomorphin mit Liposomen oder polymeren Nanopartikeln verkapselt, um die nachhaltige Freisetzung von Medikamenten zu verbessern und unerwünschte Wirkungen der herkömmlichen Parkinson-Behandlung zu verringern. Es werden auch entzündungshemmende Strategien entwickelt, indem polymere Nanopartikel oder PEGylierte Liposomen verwendet werden, um den neuronalen Zelltod bei Parkinson zu verhindern. PEGylierte Nanopartikel, die mit h-GDNF

(glial cell-derived neurotrophic factor) beladen sind, verbessern die Bewegungsaktivität und verringern den Entzug von dopaminergen Neuronen, der zu einem erhöhten Dopaminspiegel führt. Allerdings wurden biologisch abbaubare Nanopartikel auf Polymerbasis als Zelltherapeutika entwickelt, die es Stammzellen ermöglichen, geschädigte Nerven zu heilen. Andererseits schlagen viele Gruppen therapeutische Nanosysteme für die Lieferung von genetischem Material wie DNA, RNA und Oligonukleotiden vor, um eine fehlerhafte Genexpression zu verhindern oder therapeutische Proteine in den betroffenen Zellen zu synthetisieren. Obwohl eine signifikante Verbesserung der klinischen Anzeichen bei Morbus-Parkinson-Patienten, die sich einer Gentherapie unterziehen, zu beobachten ist, bleibt dieser Ansatz aufgrund der heterogenen Pathologie von Morbus Parkinson eine widersprüchliche Angelegenheit.

ALS ist eine fortgeschrittene neurodegenerative Erkrankung, bei der die Motoneuronen im Gehirn und

Rückenmark betroffen sind, die für freiwillige Muskelbewegungen wie Kauen, Gehen und Sprechen verantwortlich sind. Klinisch gesehen führt die fortschreitende Muskelschwäche zum Tod aufgrund von Atemstillstand. Bis heute ist Riluzol der einzige Faktor, der für die Therapie der ALS in Frage kommt. Das Laden von Riluzol in feste Lipid-Nanopartikel stimuliert die Abgabe des Medikaments an das ZNS (zentrales Nervensystem) und die pH-basierte Überwachung der Freisetzung wird mit einer geringeren zufälligen Biodistribution in Organen wie Leber, Milz, Herz, Nieren und Lunge realisiert. MS zeichnet sich durch die Zerstörung der Schutzschicht (Myelinscheide) auf den Nerven des Zentralnervensystems aus, was zu einer fehlerhaften Weiterleitung des Medikaments vom Gehirn zum Körper führt. Die Hochzeit eines Glutamat-Rezeptor-Antagonisten für ein nichtpolymeres Fulleren-Subalternanopartikel ist in der Lage, den klinischen Fortschritt der chronischen MS in einem *in vivo*-Muster zu retten. Im Jahr 2015 wurde Glatopa® von der FDA als erstes

generisches Medikament bestätigt, das von dem einzigen therapeutischen Peptid abgeleitet ist, das auch von der FDA für die Therapie von MS zugelassen ist, Glatiramercetat, auch bekannt als Copaxone®. Glatiramercetat ist ein statistisches Copolymer und ein synthetisches Peptid, das aus L-Lysin, L-Alanin und L-Glutaminsäure besteht.

15- Okulare Therapien, die die Vorteile der Nanomedizin nutzen, können als Mydriatika oder Zykloplegika, als Miotika, Ansteckungs- und Entzündungshemmer sowie als diagnostische und chirurgische Hilfsmittel eingesetzt werden. Darüber hinaus machen viele Barrieren, einschließlich der muko-wässrigen Tränenschicht, des Hornhautepithels und der Blut-Retina-Schranke das Auge undurchlässig für die meisten therapeutischen Faktoren.

Verweise

1. Cornely, O.A.; Maertens, J.; Bresnik, M.; Ebrahimi, R.; Ullmann, A. J. ; Bouza, E. ; Heussel, C.P. ; Lortholary, O.; Rieger, C.; Boehme, A.; et al. Liposomales Amphotericin B als Initialtherapie bei invasiver Schimmelpilzinfektion: Eine randomisierte Studie zum Vergleich eines High-Load-Dosierungsschemas mit der Standarddosierung (AmBiLoad-Studie). *Clin. Infect. Dis.* 2007, 44, 1289-1297.

2. Ghaffar, K.A.; Giddam, A.K.; Zaman, M.; Skwarczynski, M. ; Toth, I. Liposomen als Nano-Impfstoffverabreichungssysteme. *Curr. Top. Med. Chem.* 2014, 14, 1194-1208.

3. Wang, L.; Hu, C.; Shao, L. The antimicrobial activity of nano particles: Presents situation and prospects for the future. *Int. J. Nanomed.* 2017, 12, 1227-1249.

4. Wu, K.; Yang, Y.; Zhang, Y.; Deng, J.; Lin, C. Antimicrobial activity and cytocompatibility of silver nanoparticles coated catheters via a biomimetic surface functionalization strategy. *Int. J. Nanomed.* 2015, 10, 7241-7252.

5. Bozzuto, G.; Molinari, A. Liposomes as a nanomedical device. *Int. J. Nanomed.* 2015, 10, 975-999.
6. Beal, S.G.; Ciorca, J.; Smith, G.; John, J.; Lee, F.; Doern, C.D.; Gander, R.M. -
Evaluierung des thenanosphärischen verigenengrammpositive nBlutkulturtests mit dem VersaTREK-Blutkultursystem und Bewertung der möglichen Auswirkungen auf ausgewählte Patienten. *J. Clin. Microbiol.* 2013, 51, 39883992.
7. Longhi, C.; Santos, J.P.; Morey, A.T.; Marcato, J^oV P.D.; Duran, N.; Pinge-Filho, P.; Nakazato, G.; Yamada-Ogatta, S.F.; Yamauchi, L.M. - Die Kombination von Fluconazol mit Silber-Nanopartikeln, die von *Fusarium oxysporum* produziert werden, verbessert die antimykotische Wirkung gegen planktonische Zellen und den Biofilm von arzneimittelresistentem *Candida albicans*. *Med. Mycol.* 2016, 54, 428-432.
8. Brown, A.N.; Smith, K.; Samuels, T.A.; Lu, J.; Obare, S.O.; Scott, M.E. Nanoparticles functionalized with ampicillin

destroy multiple-antibiotic-resistant isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter aerogenes* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Appl.

Environ. Microbiol. 2012, 78, 2768-2774.

9. Chakraborti, S.; Mandal, A.K.; Sarwar, S.; Singh, P.; Chakraborty, R.; Chakrabarti, P. Bakterizide Wirkung von mit Polyethylenimin verkappten ZnO-Nanopartikeln auf mehrere antibiotikaresistente Bakterien, die Gene einer hochpathogenen Insel beherbergen. Colloids Surf. B Biointerfaces 2014, 121, 44-53.

10. Shaik, N.; Pan, G.; Elmquist, W.F. Interactions of pluronic block copolymer on P-gp efflux activity: Erfahrungen mit HIV-1-Proteaseinhibitoren. J. Pharm. Sci. 2008, 97, 5421-5433.

11. Aditya, N.P.; Vathsala, P.G.; Vieira, V.; Murthy, R.S.; Souto, E.B. Advances in nanomedicines for malaria treatment. Adv. Colloid Interface Sci. 2013, 201-202, 1-17.

12. Chakraborty, S.P.; Sahu, S.K.; Pramanik, P.; Roy, S.

In vitro antimikrobielle Aktivität von nanokonjugiertem Vancomycin gegen arzneimittelresistenten *Staphylococcus aureus*. *Int. J. Pharm.* 2012, 436, 659-676.

13. Ge, M.; Perepletchikova, F.; et al. Child abuse, depression, and methylation in genes involved with stress, neural plasticity, and brain circuitry. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry* 2014, 53, 417-424.e5.

14. Cohen, S.M.; Rockefeller, N.; Mukerji, R.; Durham, D.; Forrest, M.L.; Cai, S.; Cohen, M.S.; Shnayder, Y. Efficacy and toxicity of peritumoral delivery of nanoconjugated cisplatin in an in vivo murine model of head and neck squamous cell carcinoma. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg* 2013, 139, 382387.

15. Stathopoulos, G.P.; Boulikas, T. Übersichtsartikel zur Lipoplatin-Formulierung. *J. Drug Deliv.* 2012, 2012, 581363.

16. Boulikas, T. Geringe Toxizität und krebsbekämpfende Wirkung eines neuartigen liposomalen Cisplatin

(Lipoplatin) in Maus-Xenografts. *Oncol. Rep.* 2004, 12, 3-12.

17. Farhat, F.; Kattan, J.; Ibrahim, K.; Bitar, N.; Haddad, N.; Tamraz, S.; Hatoum, H.; Shamseddine, A. 457 Preliminary results of a phase II study of lipoplatin (liposomal cisplatin)-vinorelbine combination as first line treatment in HER2/neu negative metastatic breast cancer (MBC). *Eur. J. Cancer Suppl.* 2010, 8, 192.

18. Xu, Z.; Guo, D.; Jiang, Z.; Tong, R.; Jiang, P.; Bai, L.; Chen, L.; Zhu, Y.; Guo, C.; Shi, J.; et al. Novel HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugates of Trastuzumab Beyond T-DM1 in Breast Cancer: Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a) und (Vic-) Trastuzumab Duocarmazine (SYD985). *Eur. J. Med. Chem.* 2019, 183, 111682.

19. Chen, L.; Wang, L.; Shion, H.; Yu, C.; Yu, Y.Q.; Zhu, L.; Li, M.; Chen, W.; Gao, K. In-depth structural characterization of Kadcyla(R) (ado-trastuzumab emtansine) and its biosimilar candidate. *MAbs* 2016, 8, 1210-1223.

20. Wang, X.; Wang, C.; Zhang, Q.; Cheng, Y. Auf

Infrarotlicht reagierende und injizierbare supramolekulare Hydrogele für die bedarfsgerechte Verabreichung von Medikamenten. Chem. Commun. (Camb) 2016, 52.

21. Bhirde, A.A.; Patel, S.; Sousa, A.A.; Patel, V.; Molinolo, A.; Ji, Y.; Leapman, R.D.; Gutkind, J.S.; Rusling, J.F.

Distribution and clearance of PEG-single-walled carbon nanotube cancer drug delivery vehicles in mice Nanomed. (Lond. Engl.) 2010, 5, 1535-1546.

22. Nasr, M.; Najlah, M.; D'Emanuele, A.; Elhissi, A. PAMAM dendrimers as aerosol drug nanocarriers for pulmonary delivery via nebulization. Int. J. Pharm. 2014, 461, 242-250.

23. Gera, S.; Sampathi, S.; Dodoala, S. Role of Nanoparticles in Drug Delivery and Regenerative Therapy for Bone Diseases. Curr. Drug Deliv. 2017, 14, 904-916.

24. Kundu, M., Sadhukhan, P., Ghosh, N., Chatterjee, S., Manna, P., Das, J. pH-responsive and targeted delivery of curcumin via phenylboronic acid-functionalized ZnO

nanoparticles for breast cancer therapy. *J. Adv. Res.* 2019, 18, 161-172. doi: 10.1016/j.jare.2019.02.036.

25. Legge, C. J., Colley, H. E., Lawson, M. A., and Rawlings, A. E. Targeted magnetic nanoparticle hyperthermia for the treatment of oral cancer. *J. Oral Pathol. Med.* 2019, 48, 803-809. doi: 10.1111/jop.12921.

26. Lei, W., Sun, C., Jiang, T., Gao, Y., Yang, Y., Zhao, Q. Polydopamin-beschichtete Nanopartikel aus mesoporösem Siliziumdioxid für die Verabreichung von Arzneimitteln mit Mehrfachreaktion und kombinierte chemophotothermische - Therapie. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* 105:110103. doi: 10.1016/j.msec.2019.110103.

27. Lemiere, J., Carvalho, K., und Sykes, C. Zellgröße Liposomen, die die Zellmotilität und den Zellkortex imitieren. *Methods Cell Biol.* 128, 271-285. doi: 10.1016/bs.mcb.2015, 01.013.

28. Li, W., Liu, Z., Fontana, F., Ding, Y., Liu, D., Hirvonen, J. T. Tailoring porous silicon for biomedical applications:

from drug delivery to cancer immunotherapy. *Adv. Mater.* 2018, 30:e1703740. doi: 10.1002/adma.201703740.

29. Li, W., Zhang, H., Assaraf, Y. G., Zhao, K., Xu, X., Xie, J. Overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance: molecular mechanisms and novel therapeutic drug strategies. *Drug Resist. Updat.* 2016, 27, 14-29. doi: 10.1016/j.drug.2016.05.001.

30. Li, Y., Xiao, Y., Lin, H. P., Reichel, D., Bae, Y., Lee, E. Y. In vivo p-Catenin-Abschwächung durch die auf Integrin $\alpha 5$ ausgerichtete Nano-Delivery-Strategie unterdrückt die Stammzellenbildung und Metastasierung von dreifach negativem Brustkrebs. *Biomaterials.* 2019. 188, 160-172. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018, 10.019.

31. Lia, N. G., Shib, Z. H., Tang, Y. P., und Duan, J. A. Selektive Matrix-Metalloproteinase-Inhibitoren für Krebs. *Curr. Med. Chem.* 2009, 16, 3805-3827. doi: 10.2174/092986709789178037.

32. Lim, E. K., Chung, B. H., und Chung, S. J. Recent advances in pH-sensitive polymeric nanoparticles for smart

drug delivery in cancer therapy. *Curr. Drug Targets*. 2018, 19, 300-317. doi: 10.2174/1389450117666160602202339.

33. Ullah, H.; Santos, H.A.; Khan, T. Applications of bacterial cellulose in food, cosmetics and drug delivery. *Cellulitis* 2016, 23, 2291-2314.

34. Oh, C.H.; Rugman, A.M. Regionaler Absatz multinationaler Unternehmen in der weltweiten Kosmetikindustrie. *Eur. Manag. J.* 2006, 24, 163-173.

35. Tzounakas VL, Karadimas DG, Papassideri IS, Seghatchian J, Antonelou MH. Erythrocyte-based drug delivery in transfusion medicine: wandering questions seeking answers. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(4):626- 634. doi:10.1016/j.transci.2017.07.015.

36. De Jong WH, Borm PJ. Medikamentenabgabe und Nanopartikel: Anwendungen und Gefahren. *Int J Nanomedicine.* 2008;3(2): 133-149.

37. Cole AJ, Yang VC, David AE. Krebstheranostik: der Aufstieg von zielgerichteten magnetischen Nanopartikeln. *Trends Biotechnol.* 2011;29:323-332.

doi:10.1016/j.tibtech.2011.03.001.

38. Stanley S. Biologische Nanopartikel und ihr Einfluss auf Organismen. *Curr Opin Biotechnol.* 2014;28:69-74.

doi:10.1016/j.copbio.2013.11.014.

39. Liu G, Luo Q, Gao H, et al. Cell membrane-inspired polymeric micelles as carriers for drug delivery. *Biomater Sci.* 2015;3(3):490-499. doi:10.1039/c4bm00385c.

40. Saxena V, Diaz A, Clearfield A, Batteas JD, Hussain MD. Zirkoniumphosphat-Nanoplättchen: ein biokompatibles Nanomaterial für die Verabreichung von Medikamenten bei Krebs. *Nanoscale.* 2013;5(6):2328-2336.

doi:10.1039/c3nr34242e.

Danksagung über Autor

Die Forscherin Dr. Nebras Rada Mohammed Ph.D in Biotechnologie mit Mikrobiologie, Gentechnik, Molekulargenetik und Proteintechnik, sie ist Forscherin, Schöpferin, Erfinderin und Autorin, Chefredakteurin des Journals für Artikel und Erfindungen im American Goidi Journal, sie unterrichtet als Dozentin am University College der Al-Turath University, sie hat einen Bachelor-Abschluss in Mikrobiologie und einen Master-Abschluss in Molekularbiologie in Mikrobiologie von der Al-Mustansiriya University, sie ist Schiedsrichterin, internationale Residentin und Beraterin. Im Bereich der medizinischen Laboratorien war sie Experte für medizinische Laboratorien und Inhaberin eines Titels für ein wissenschaftliches Projekt, Schiedsrichterin, angesehene Verlegerin, sie erhielt eine silberne Unterstützung für wissenschaftliche Plattformen, war Vorsitzende eines Ausschusses in einer wissenschaftlichen Gesellschaft und erhielt Auszeichnungen für internationales geistiges

Eigentum, den Best Arab Woman Award 2020, den Best Community Personality Award und den Best Research Award 2019. Außerdem erhielt sie den Best Research Award 2020 und einen amerikanischen Preis für die Erfindung des Jahres 2020 von der amerikanischen Goidi der World Investment Commission in Amerika, sie hält den Titel des besten ausgezeichneten Erfinders weltweit von der World Investment Commission in Amerika und hält die ersten Plätze für Erfindungen in der Welt präsentiert.

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

**More
Books!**



yes
I want morebooks!

Buy your books fast and straightforward online - at one of world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at
www.morebooks.shop

Kaufen Sie Ihre Bücher schnell und unkompliziert online – auf einer der am schnellsten wachsenden Buchhandelsplattformen weltweit! Dank Print-On-Demand umwelt- und ressourcenschonend produziert.

Bücher schneller online kaufen
www.morebooks.shop

KS OmniScriptum Publishing
Brivibas gatve 197
LV-1039 Riga, Latvia
Telefax: +371 686 20455

info@omniscryptum.com
www.omniscryptum.com

OMNIScriptum



FOR AUTHOR USE ONLY