



Kan nanopartikler bruges i behandlingen af hudsygdomme?

Jensen, Louise Bastholm; Knudsen, Nina Østergaard; Foged, Camilla; Nielsen, Hanne Mørck

Published in:
Lægemiddelforskning

Publication date:
2010

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Jensen, L. B., Knudsen, N. Ø., Foged, C., & Nielsen, H. M. (2010). Kan nanopartikler bruges i behandlingen af hudsygdomme? *Lægemiddelforskning*, 2010, 10-12.



Nanopartikler

kan forbedre behandlingen af hudsygdomme

Hudsygdomme som psoriasis og børneeksem er vanskelige at behandle. Ved at indlejre lægemiddelstofferne i nanopartikler kan man opnå, at stofferne forbliver i huden, hvor de skal virke, og ikke spredes til blodet eller til de omgivende væv, hvor medicinen i værste fald kan medføre bivirkninger.

Af Louise Bastholm Jensen, Nina Østergaard Knudsen, Karsten Petersson, Jens Hansen, Camilla Foged og Hanne Mørck Nielsen

Huden er normalt en essentiel barriere mod indtrængning af mikroorganismer, allergifremkaldende stoffer og andre kemiske stoffer, men hudsygdomme forringer ofte den beskyttende barriere og fører til øget fordampning af vand, så huden bliver tør. Fx fremkalder psoriasis og børneeksem ændringer i barrierens egenskaber, hvilket svækker hudens forsvarsmur mod uønskede stoffer og gør huden tør og mindre tæt.

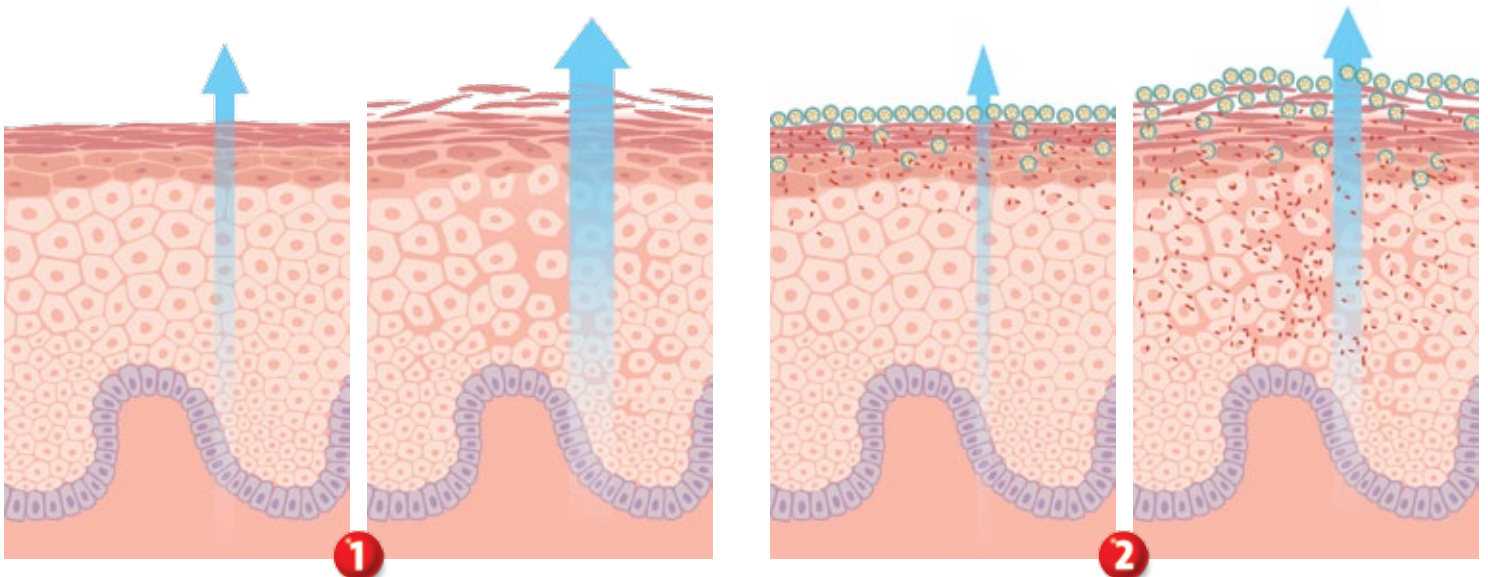
Ved hjælp af nanoteknologi og viden om den syge huds forringede barriereegenskaber kan lægemiddelstoffer nu styres mere præcist hen til målcellerne et stykke nede i huden. Det er således muligt at designe nanopartikler, som sørger for, at lægemiddelstofferne fastholdes i huden og ikke diffunderer ud i de omgivende væv eller til blodbanen, hvor stofferne er

uden effekt og i værste fald kan medføre bivirkninger. Et eksempel er påvirkning af kroppens egen hormonproduktion efter anvendelse af binyrebarkhormon, som typisk bruges til behandling af mange hudsygdomme.

Gennem en målrettet behandling baseret på nanoteknologi kan man reducere mængden af lægemiddelstof, som smøres på huden, hvilket formindsker risikoen for bivirkninger. Desuden kan cremer med nanopartikler bidrage til at forstærke hudens barriere mod vandfordampning og indtrængning af mikroorganismer.

Behandling af beskadiget hud

Huden består af forskellige lag, overhuden (epidermis), læderhuden (dermis) og underhuden (subcutis). Den yderste del af overhuden kaldes hornlaget (stratum corneum), og det består af døde celler. Hornlaget udgør hudens primære beskyttelsesbarriere mod indtrængning af fremmede stoffer og bakterier, og laget holder på hudens fugtighed ved at reducere fordampningen af vand fra de underliggende hudlag. Sygdomme som psoriasis og børneeksem behandles ofte med salver eller cremer, og her skal lægemiddelstofferne passere gennem hornlaget og udøve deres effekt dybere nede i huden – i den levende overhud og læderhud – hvor de syge celler findes. Samtidig skal man undgå, at lægemid-





Til venstre et eksempel på psoriasis, til højre et eksempel på børneeksem.

PSORIASIS OG BØRNEEKSEM

2-3 procent af befolkningen har psoriasis. Det er en kronisk autoimmun hudsygdom, som er karakteriseret ved en øget og unormal vækst af hornceller i overhuden, hvilket viser sig i form af røde, skællede pletter – typisk på albuer og knæ, men også mange andre steder på kroppen, fx. i hovedbunden. Sygdommen er kronisk, selv om der kan være symptomfrie perioder. Psoriasis kan optræde i alle aldersgrupper, men det første udbrud kommer typisk i 20-25 års alderen.

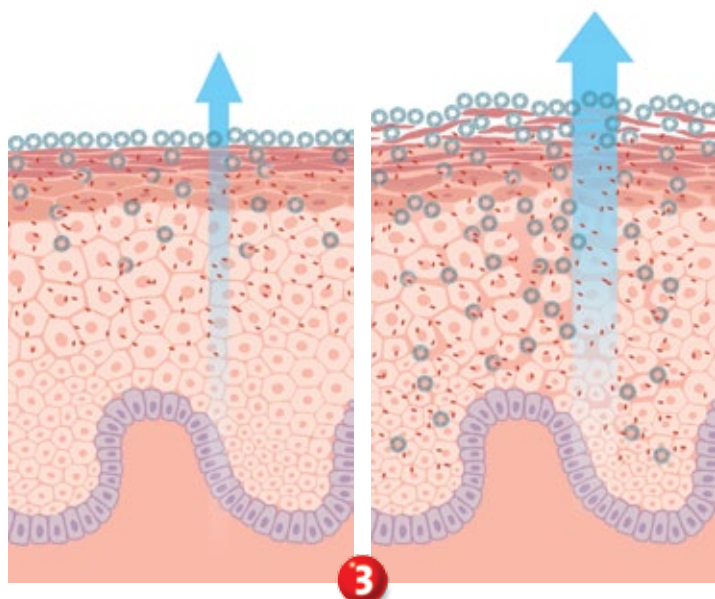
Børneeksem (atopisk dermatitis) er et kløende eksem, hvor patienten har symptomfrie perioder afbrudt af sygdomsudbrud af forskellig sværhedsgrad. Omkring en femtedel af alle danske børn lider af børneeksem, og 30 procent af patienterne har fortsat eksem som voksne. Personer med børneeksem har tendens til tør hud, lav kløetærskel og en øget risiko for at udvikle astma og allergi.

delstoffet trænger hele vejen gennem huden til blodbanen. I to specifikke projekter undersøger vi, hvordan formulering af lægemiddelstoffer i to forskellige typer nanopartikler kan forbedre behandlingen af henholdsvis psoriasis og børneeksem. Der findes i dag flere slags nanopartikler, som er interessante til behandling af hudsygdomme, men nanopartikler baseret på fedtstoffer er mest lovende, fordi de anvendte fedtstoffer er naturligt forekommende i huden og derfor som udgangspunkt sikre at bruge. I et samarbejde mellem Det Farmaceutiske Fakultet og LEO Pharma A/S fokuserer vi på liposomer til behandling af psoriasis samt på faste lipidnanopartikler til behandling af børneeksem.

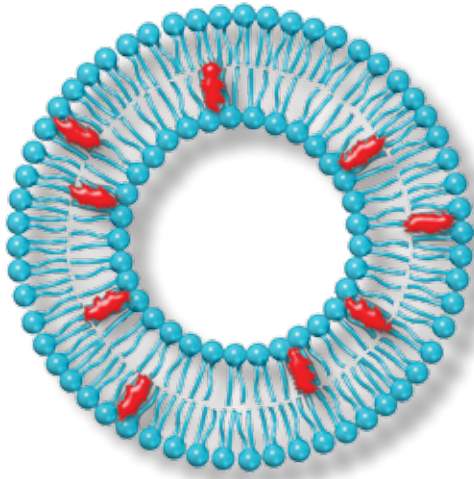
Psoriasisbehandling i overhuden

En række hydrofobe lægemiddelstoffer anvendes i salver til behandling af psoriasis. Ved at indlejre disse fedtopløselige lægemiddelstoffer i liposomers membraner bliver medicinen kontrollerbar via liposomernes fysiske-kemiske egenskaber og mindre afhængig af lægemiddelstoffernes egne egenskaber. Det kan udnyttes til at styre lægemiddelstofferne hen til de syge hudceller.

Laboratorieforsøg med grisehud har vist, at det er muligt at kontrollere, hvor langt liposomerne og lægemiddelstoffet trænger ned i huden ved at justere liposomernes kemiske sammensætning, både for intakt hud og ved en barriere-skade. Optagelsen af liposomer i de sygdomsramte celler kan



- 1 Hudsygdomme forringer ofte den beskyttende barriere øverst i huden og fører til øget fordampning af vand, så huden bliver tør. Både psoriasis og børneeksem fremkalder ændringer i barriereegenskaberne, hvilket svækker hudens forsvarsmur mod uønskede stoffer og gør huden tør og mindre tæt.
- 2 Faste lipidnanopartikler kan fastholde mere lægemiddelstof i huden end en almindelig salve, og en depoteffekt kan opnås, specielt hvis huden er intakt. Nanopartiklerne trænger ikke hele vejen igennem huden, men kan lægge sig som en beskyttende film ovenpå huden, så mindre vand fordamper, og huden bliver mindre tør.
- 3 Liposomer fastholder mere lægemiddelstof i huden end en almindelig salve, og en depoteffekt kan opnås. Liposomerne trænger længere ned i huden end faste lipidnanopartikler, især hvis huden er beskadiget.



LIPOSOMER KAN TRANSPORTERE BÅDE FEDTOPLØSELIGE OG VANDOPLØSELIGE LÆGEMIDDELSTOFFER

Liposomer er små hule kugler af fedtstoffer med en typisk diameter på omkring 100 nm. Fedtstofferne har vandopløselige hoveder og fedtholdige haler, og i vand danner de spontant liposomer. Liposomernes væg består af et dobbeltlag af lipider, hvor fedthalerne er samlet i midten af membranen, mens hovederne vender ud mod vandet og indad mod det centrale hulrum.

Hydrofile (vandopløselige) lægemiddelstoffer kan indkapsles i den indre vandige kerne eller associeres til overfladen af liposomerne, mens hydrofobe (fedtopløselige) lægemiddelstoffer kan indlejres i selve membranstrukturen.

Liposomernes egenskaber kan nøje kontrolleres via deres kemiske sammensætning, som bestemmer deres smeltepunkt og dermed deres fleksibilitet samt deres fysiske egenskaber såsom størrelse og antallet af dobbeltlag. Liposomer er oftest opbygget af fosfolipider og kolesterol. Ordet liposom kommer af de græske ord "lipo", som betyder fedt, og "some", der betyder krop; dvs. fedtkrop.

øges ved at udstyre liposomernes overflade med et stof, som binder til en receptor på hudcellerne. Ved hjælp af denne metode kan man muligvis fastholde lægemiddelstoffet på det rigtige sted i huden, hvorved man præcist kan ramme de syge celler og hindre stoffet i at nå helt ind til blodbanen. Disse liposomer er under afprøvning i en dyremodel for psoriasis i mus.

Nanopartikler forstærker huden

Forsøg med grisehud har vist, at ca. 25 procent mere af det applicerede lægemiddelstof fastholdes i huden ved brug af faste lipidnanopartikler sammenlignet med en almindelig salve. Det betyder, at det er muligt at reducere den totale mængde påført lægemiddelstof samt at behandle mindre hyppigt. Man kan især opnå en god depoteffekt i huden,



FASTE LIPIDNANOPARTIKLER – ET DEPOT I HUDEN

Faste lipidnanopartikler (Solid Lipid Nanoparticles, SLN) er fremstillet af lipider med et smeltepunkt over kroppens temperatur. Den faste struktur gør nanopartiklerne mere stabile i huden og fastholder en større mængde lægemiddelstof i huden end ved brug af traditionelle cremer eller salver.

Nanopartiklerne har typisk en diameter på 100-500 nm og lægemiddelstoffet inkorporeres i partiklen eller associeres til partiklens overflade. Partiklernes egenskaber kan kontrolleres via sammensætningen af lipiderne.

hvis hudens barriere er intakt eller forbedres under behandlingen.

Der er også lavet forsøg, som viser, at fedtstoffer fra faste lipidnanopartikler findes oven på huden eller i hornlaget, hvilket sandsynliggør, at partiklerne kan virke forstærkende på hudens barriereegenskaber. Yderligere forsøg i en dyremodel for børnekesem i mus skal sammenligne faste lipidnanopartiklers egenskaber med en markedsført formulering til behandling af børneeksem.

Mange hudsygdomme er kroniske og indebærer en livslang medicinerings. Det gør det ekstra vigtigt at minimere eventuelle bivirkninger ved behandlingen. Anvendelse af fedtbaserede nanopartikler har derfor et stort potentiale for udvikling af behandlinger, som er bedre og mere risikofri end de nuværende metoder.

*Cand.pharm. Louise Bastholm Jensen er ErhvervsPh.d.-studerende på Institut for Farmaci og Analytisk Kemi og LEO Pharma AIS
Cand.scient. Nina Østergaard Knudsen er ErhvervsPh.d.-studerende på Institut for Farmaci og Analytisk Kemi og LEO Pharma AIS
Ph.d. Karsten Petersson er Senior Scientist på LEO Pharma AIS
Ph.d. Jens Hansen er Corporate Vice President på LEO Pharma AIS
Ph.d. Camilla Foged er lektor på Institut for Farmaci og Analytisk Kemi
Ph.d. Hanne Mørck Nielsen er lektor på Institut for Farmaci og Analytisk Kemi*

