ÄLYKKÄÄT POLYMEERIT SÄÄDELLYSSÄ LÄÄKEANNOSTELUSSA JA NANOLÄÄKKEISSÄ

Lappeenrannan–Lahden teknillinen yliopisto LUT

Kemiantekniikan kandidaatintyö

2022

Janita Makkonen

Tarkastaja: Dosentti Arto Pihlajamäki

TIIVISTELMÄ

Lappeenrannan–Lahden teknillinen yliopisto LUT

LUT Teknis-luonnontieteellinen

Kemiantekniikka

Janita Makkonen

Älykkäät polymeerit säädellyssä lääkeannostelussa ja nanolääkkeissä

Kemiantekniikan kandidaatintyö

40 sivua, 11 kuvaa ja 3 taulukkoa

Tarkastaja: Dosentti Arto Pihlajamäki

Avainsanat: nanokantaja, nanolääke, syöpä, lääkeannostelu, ärsykkeisiin reagoiva polymeeri

Perinteisen lääkeannostelun ongelmana on lääkeaineiden huono liukoisuus ja nopea häviäminen elimistöstä sekä vauriot terveessä kudoksessa. Lisäksi lääkkeet leviävät verenkierron mukana ympäri elimistöä, jolloin lääkkeen vaikutus halutussa kohteessa heikkenee. Säädellyn lääkeannostelun tarkoituksena on kohdentaa lääke vaikuttamaan sairaassa kudoksessa ja vähentää näin sivuvaikutuksia muualla. Polymeeriset lääkkeiden nanokantajat pääsevät kulkemaan elimistön biologisten esteiden läpi ja kulkeutumaan paremmin sairaiden solujen sisälle kuin tavalliset lääkeainemolekyylit. Näistä nanokantajista voidaan kehittää ärsykkeisiin reagoivia, jolloin ne vapauttavat lääkeannoksen tietyn ärsykkeen vaikutuksesta oikeassa kohdassa elimistöä.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan älykkäiden polymeeristen nanomateriaalien käyttömahdollisuuksia säädellyssä lääkeannostelussa ja nanolääkkeissä. Lisäksi tavoitteena on selvittää, miten monimutkaisten sairauksien hoitoa voi kehittää ja, mitä nanolääkkeiden kehittäminen vielä vaatii. Tutkimusten perusteella älykkäillä polymeerisillä nanolääkkeillä pystytään säätelemään lääkeaineen vapautumista ja kohdentamaan annostelu sairaaseen kudokseen, mikä tehostaa lääkkeen vaikutusta ja vähentää sivuvaikutuksia. Lisäksi niitä voidaan hyödyntää sairauksien diagnosoinnissa. Tutkimukset liittyen nanolääkkeisiin ovat enimmäkseen keskittyneet syövän diagnosointiin ja hoitoon, mutta myös rokotteisiin ja muiden sairauksien hoitoon liittyviä sovelluksia on. Älykkäitä nanolääkkeitä ei ole juurikaan kaupallisesti saatavilla, koska tutkimusta hidastavat useat haasteet liittyen niiden bioyhteensopivuuteen elimistön kanssa ja yleisten standardien puutteeseen. Nanomateriaalien kehityksessä tarvitaan lisää yksityiskohtaista tutkimusta liittyen niiden vuorovaikutukseen elimistön kanssa. Tietoa nanolääkkeiden käytöstä muiden sairauksien kuin syöpien hoidossa tarvitaan myös lisää. Lisäksi tulisi laatia kansainväliset standardit, joilla älykkäiden polymeeristen nanolääkkeiden kehitystä voitaisiin säädellä.

LYHENNELUETTELO

GSH	Glutationi
LCST	Alempi kriittinen liuoslämpötila (lower critical solution temperature)
MEC	Efektiivinen vähimmäispitoisuus (minimum effective concentration)
MTC	Pienin myrkyllinen pitoisuus (minimum toxic concentration)
NIR	Lähi-infrapuna-alue (near infrared)
PAA	Polyakryylihappo
PbAEs	Poly(*β*-aminoesterit)
PDC	Polymeeri-lääkekonjugaatti (polymer-drug conjugate)
PEG	Polyeteeniglykoli
PHPMAm	Poly(*N*-hydroksipropyyli)-metakryyliamidi
PLGA	Polylaktidiglykolihappo
PMAA	Polymetakryylihappo
PNAGA	Poly(*N*-akryloyyliglysiiniamidi)
PNIPAAm	Poly(*N*-isopropyyliakryyliamidi)
PSS	Polystyreeni
PT	Polytiofeeni
PVCL	Poly(*N*-vinyylikaprolaktaami)
PVP	Polyvinyylipyrrolidoni
UCST	Ylempi kriittinen liuoslämpötila (upper critical solution temperature)

Sisällysluettelo

Tiivistelmä

Lyhenneluettelo

1 Johdanto 5

2 Älykkäät polymeerit 7

2.1 Lämpötilalle herkät polymeerit 7

2.2 pH-herkät polymeerit 10

2.3 Muille ärsykkeille herkät polymeerit 11

2.4 Useammalle ärsykkeelle herkät polymeerit 13

3 Lääkkeen annostelujärjestelmät 14

3.1 Annostelureitit 14

3.2 Lääkkeen vapautuminen 16

3.3 Säädelty ja perinteinen lääkeannostelu 17

4 Polymeeripohjaiset älykkäät nanolääkkeet 20

4.1 Nanokantajat ja polymeeriset lääkkeet 21

4.2 Älykkäät nanolääkkeet syövän hoidossa ja diagnosoinnissa 25

4.3 Älykkäät nanolääkkeet eri sairauksien hoidossa ja muissa sovelluksissa 28

5 Nanolääkkeiden haasteet ja tulevaisuuden näkymät 30

5.1 Nanolääkkeisiin liittyvät haasteet 30

5.2 Nanolääkkeiden tulevaisuus 32

6 Johtopäätökset 34

Lähteet 36

1 Johdanto

Modernin lääketieteen haasteena on uusien, tehokkaampien lääkkeiden ja hoitomenetelmien kasvava kysyntä (Cabane, Zhang, Langowska, Palivan ja Meier 2012, 1). Perinteisten lääkkeiden ongelmana on huono liukoisuus, nopea häviäminen elimistöstä ja terveen kudoksen vaurioituminen. Lääkkeet leviävät annostelun jälkeen verenkierron mukana ympäri elimistöä, mikä heikentää lääkkeen tehoa halutussa kohteessa ja samalla vahingoittaa tervettä kudosta. (Shariatinia 2021, 1.) Usein perinteisillä lääkkeillä myös jäädään niin sanotun terapeuttisen alueen ulkopuolelle eli annostus jää joko tehottomaksi tai menee myrkyllisen rajan yli (Lee ja Yeo 2015, 76). Lääkeannosten pienentäminen sekä lääkkeiden tehokkuuden parantaminen ja näin sivuvaikutusten väheneminen ovat tärkeitä monimutkaisten sairauksien, esimerkiksi syövän, HIV:n sekä rappeuttavien sairauksien hoidossa, joissa käytettävät lääkkeet sisältävät elimistölle myrkyllisiä aineita. (Cabane et al. 2012, 1.)

Viimeisen parin vuosikymmenen aikana kiinnostus polymeerisiin materiaaleihin lääkkeiden kantajina on lisääntynyt. Polymeerisiä nanokantajia pidetään lupaavina niiden pienen koon takia, koska ne pääsevät kulkemaan biologisten esteiden, kuten veriaivoesteen, läpi ja kulkeutumaan paremmin vaurioituneiden solujen sisälle. Etuina on myös niiden kertyminen sairaisiin kudoksiin, pitkä vaikutusaika ja hyvä vakaus elimistössä sekä sivuvaikutusten väheneminen normaaleissa kudoksissa ja soluissa. (Shariatinia 2021, 2.) Näitä nanokantajia voidaan kehittää edelleen luomalla erilaisiin ärsykkeisiin, kuten lämpötilaan tai pH-arvoon, reagoivia systeemejä. Ärsykkeillä voidaan säädellä kohtaa elimistössä, jossa lääkeaine vapautuu ja, miten se jakautuu elimistöön. (Das, Bharadwaj, Bilal, Barani, Rahdar, Taboada, Bungau ja Kyzas 2020, 1.)

Vaikka nanolääkkeiden kehitys on edennyt paljon viime vuosina ja joitakin nanolääkkeitä on jo markkinoilla, niihin liittyy edelleen useita haasteita. Tarvitaankin lisää tutkimusta älykkäiden polymeeristen nanolääkkeiden ominaisuuksien selvittämiseksi sekä niiden turvallisuuden ja tehokkuuden kehittämiseen. (Zhang, Yan, Wang, Zhu, Chen, Gu ja Zhao 2020, 8, 10.) Tässä kandidaatintyössä tarkastellaan ärsykkeisiin reagoivien (stimuli-responsive) eli niin sanottujen älykkäiden polymeerien hyödyntämistä säädellyssä lääkeannostelussa (controlled drug delivery) ja sairauksien hoidossa. Työssä keskitytään polymeerisiin nanokantajiin ja lääkkeisiin. Työn keskeisin tutkimuskysymys on, miten polymeeripohjaista

nanoteknologiaa voidaan hyödyntää säädellyssä lääkeannostelussa. Lisäksi tavoitteena on selvittää, miten monimutkaisten sairauksien hoitoa voidaan kehittää ja mitä toimenpiteitä älykkäiden nanolääkkeiden kehittäminen vielä vaatii. Työ on toteutettu kirjallisuuskatsauksena käyttäen aineistoina aiheeseen liittyviä tieteellisiä biokemian, biolääketieteen sekä kemiantekniikan julkaisuja.

2 Älykkäät polymeerit

Älykkäät polymeerit eli ärsykkeisiin reagoivat polymeerit (stimuli-responsive polymers) ovat tietyille ympäristön ärsykkeille, esimerkiksi lämpötilalle tai kemikaaleille, herkkiä makromolekyylejä (Wang, Green, Chen, Daengngam ja Kotsuchibashi 2016, 1). Makromolekyylilla tarkoitetaan tässä tapauksessa yhteen liitettyjen pienimolekyylisten monomeerien muodostamaa rakennetta (Schlüter 2021, 1). Reagoidessaan ärsykkeisiin polymeereissä tapahtuu pieniä mikro- tai nanotason muutoksia, muun muassa muodossa ja molekyylisidoksissa (Wang et al. 2016, 1). Nämä muutokset mahdollistavat tehokkaan ja säädellyn lääkeaineen vapautumisen polymeerikantajasta halutussa kohdassa elimistöä (Shariatinia 2021, 25).

Ärsykkeet jaetaan yleisesti kolmeen kategoriaan: fysikaalisiin, kemiallisiin ja biologisiin. Yleisimpiin fysikaalisiin ärsykkeisiin kuuluvat lämpötila, valo, ultraääni ja magneettikentät sekä mekaaninen ja sähköinen ärsytys. Kemiallisia ärsykkeitä ovat pH-arvo, liuotin, ionivahvuus ja sähkökemiallinen ärsytys. Biologisiin ärsykkeisiin kuuluvat entsyymit sekä reseptorit eli välittäjäaineet. (Cabane et al. 2012, 2.)

Biolääketieteellisestä näkökulmasta tärkeimmät ärsykkeet ovat lämpötila ja pH (Aguilar, Elvira, Gallardo, Vázquez ja Román 2007, 2). Osa polymeereistä reagoi myös useampaan ärsykkeeseen (dual/multi-stimuli-responsive polymers). Elimistön fysiologinen ympäristö on monimutkainen, joten nämä useammalle ärsykkeelle herkät polymeerit voivat mahdollistaa paremman vasteen elimistössä. (Fu, Hosta-Rigau, Chandrawati ja Cui 2018, 2084.) Seuraavissa alaluvuissa tarkastellaan merkittävimmille ärsykkeille sekä useammalle ärsykkeelle sensitiivisiä polymeerejä.

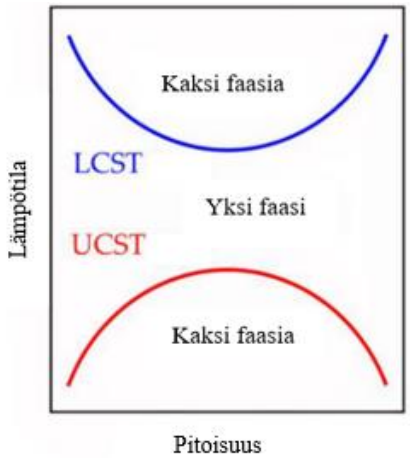
2.1 Lämpötilalle herkät polymeerit

Sponchioni, Capasso Palmiero ja Moscatelli (2019, 509) esittävät, että termoresponsiivisilla eli lämpötilalle herkillä polymeereillä on kriittinen liuoslämpötila, jossa polymeerin faasi eli olomuotoalue ja liukoisuus muuttuvat. Ghizalin, Fatiman ja Srivastavan (2014, 106) mukaan taas termoresponsiivisten polymeerien rakenteessa on erittäin herkkä hydrofobisten eli vettähylkivien ja hydrofiilisten eli vesihakuisten ryhmien tasapaino, johon pienikin lämpötilan

vaihtelu aiheuttaa muutoksia. Tällaista käyttäytymistä kuvataan joko alemman kriittisen liuoslämpötilan (LCST, lower critical solution temperature) käyttäytymiseksi tai ylemmän kriittisen liuoslämpötilan (UCST, upper critical solution temperature) käyttäytymiseksi (Sponchioni et al. 2019, 590).

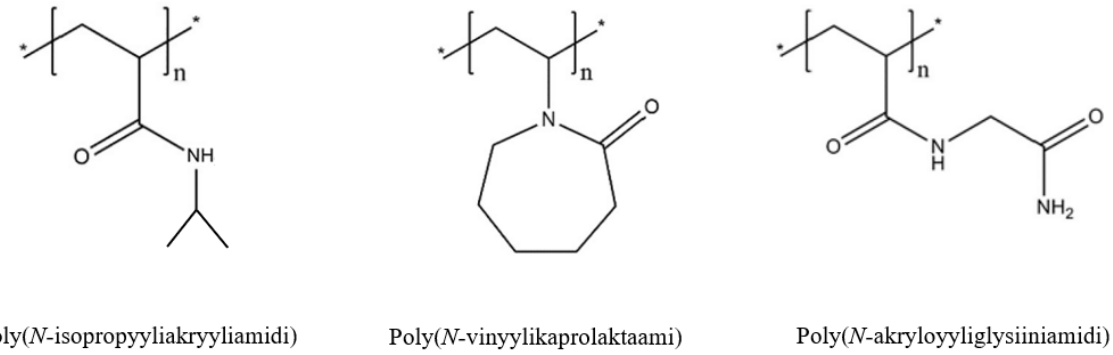
Lämpötilan muutoksen seurauksena liuottimen, yleensä veden, laatu muuttuu niin sanotusta huonosta liuottimesta hyväksi liuottimeksi tai päinvastoin. Huonossa liuottimessa polymeeri ottaa rajatumman muodon ja menee ”kasaan”, kun taas hyvässä liuottimessa se ottaa vapaamman muodon. (Wang ja Wang 2014, 4097; Yong 2020, 10.) LCST-polymeerien tapauksessa polymeeri on liuottimeen hyvin liukeneva, kun lämpötila pidetään faasimuutoslämpötilan alapuolella. Tämän lämpötilan yläpuolella havaitaan kaksi erillistä faasia, laimea ja väkevä polymeerifaasi. (Sponchioni et al. 2019, 590.) UCST-polymeereillä edellä kuvattu faasierottuminen tapahtuu faasimuutoslämpötilan alapuolella (Ghizal et al. 2014, 106). UCST-systeemit toimivat siis LCST-systeemeille vastakkaisella tavalla.

Kuvassa 1 on esitettynä faasidiagrammi, jossa on LCST- ja UCST-käyrät sekä olomuotoalueet. LCST-polymeereillä faasierottuminen perustuu polymeerin ja veden välisen vetysidoksen katkeamiseen ja hydrofobisten vuorovaikutusten lisääntymiseen polymeeriketjussa lämpötilan nousun seurauksena. (Castillo-Henriquez, Castro-Alpizar, Lopretti-Correa ja Vega-Baudrit 2021, 4.) Tällöin liukoisuus vähenee ja syntyy kaksi faasia. UCST-polymeerien tapauksessa hydrofobisten vuorovaikutusten merkitys kasvaa ja polymeerin ja veden väliset vuorovaikutukset heikkenevät lämpötilan laskiessa (Sponchioni et al. 2019, 600).



Kuva 1 Faasidiagrammi, jossa esitettynä LCST ja USCT käyrinä, joiden välissä on yhden faasin alue. Perustuu lähteeseen (Castillo-Henriquez et al. 2021, 5).

UCST-polymeerit ovat herkempiä muille ympäristön ominaisuuksille, kuten pH:lle tai konsentraatiolle, kuin polymeerit, jotka noudattavat LCST-käyttäytymistä. Vesiliukoisista lämpötilaherkistä polymeereistä LCST-polymeerit ovatkin yleisempiä. (Sponchioni et al. 2019, 591.) Cabanen et al. (2012, 3) mukaan paljon tutkittuja LCST-polymeerejä ovat poly(*N*-isopropyyliakryyliamidi) (PNIPAAm), poly(*N*-vinyylikaprolaktaami) (PVCL) ja useat kopolymeerit eli kahden tai useamman erilaisen monomeerin yhdistelmät. Tutkituin UCST-polymeeri on poly(*N*-akryloyyliglysiiniamidi) (PNAGA) (Sponchioni et al. 2019, 600). Kuvassa 2 on yleisimpien termoresponsiviisten polymeerien rakennekaavat.



Poly(*N*-isopropyyliakryyliamidi) Poly(*N*-vinyylikaprolaktaami) Poly(*N*-akryloyyliglysiiniamidi)

Kuva 2 Yleisimpien LCST- ja UCST-polymeerien rakennekaavat. Ensimmäisenä PNIPAAm, toisena PVCL ja kolmantena PNAGA. Perustuu lähteeseen (Sponchioni et al. 2019, 591, 601).

Lämpötilalle herkät polymeerit, etenkin LCST-polymeerit, ovat paljon käytettyjä biolääketieteellisissä sovelluksissa. Kasvaimet ja tulehtuneet kudokset ovat noin 1–3 °C lämpimämpiä kuin terve kudos. Tämän lämpötilaeron avulla lääkeaineita voidaan ohjata haluttuun kohtaan elimistöä käyttämällä polymeeriä, jonka LCST on hieman sairaan kudoksen lämpötilaa pienempi. Tällöin lääkeaine vapautuu polymeerikantajasta liukoisuuden muutoksen seurauksena polymeerin ottaessa vapaamman muodon liuottimessa ympäröivän lämpötilan ollessa LCST:n yläpuolella, ja lääke vaikuttaa oikeassa kohdassa elimistöä. (Alsehli 2020, 258.)

2.2 pH-herkät polymeerit

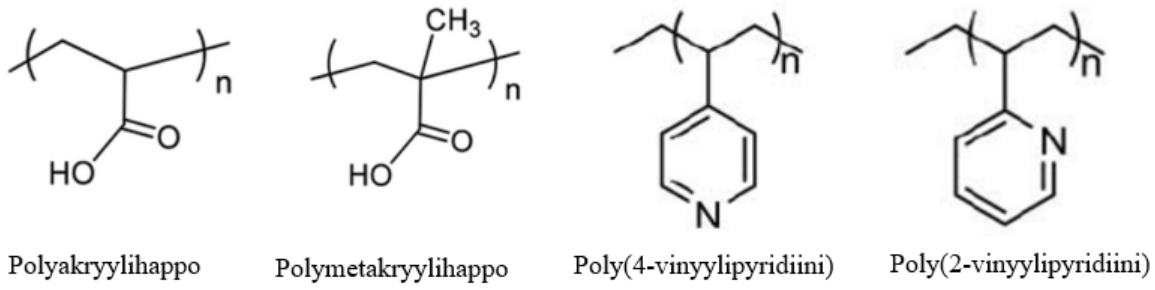
Polymeerit, jotka ovat herkkiä pH-arvolle ovat polyelektrolyyttejä, joiden rakenteessa on heikkoja happo- tai emäsryhmiä. Nämä ryhmät joko vastaanottavat tai vapauttavat protoneja ympäristön pH:n muuttuessa. (Aguilar et al. 2007, 4.) Polyelektrolyyttien käyttäytymiseen vaikuttaa pH:n lisäksi ionivahvuus eli liuenneiden ionien kokonaiskonsentraatio (Visakh 2014, 2). Ihmiskehossa pH-arvo vaihtelee merkittävästi riippuen kehonosasta, joten lääkeaineita voidaan ohjata haluttuun kohtaan elimistöä käyttämällä tietylle pH:lle herkkää polymeeriä (Ghizal et al. 2014, 105). Elimistön eri pH-arvoja on esitetty taulukossa I.

Taulukko I Eri kudosten ja soluelinten pH-arvoja (Ghizal et al. 2014, 106).

Kudos/soluelin	pH-arvo
Veri	7,4–7,5
Mahalaukku	1,0–3,0
Pohjukaissuoli	4,8–8,2
Paksusuoli	7,0–7,5
Lysosomi	4,5–5,0
Golgin laite	6,4

Polyhapot ja polyanionit ovat pH-sensitiivisiä polymeerejä, joilla on suuri määrä happoryhmiä rakenteessaan, esimerkiksi karboksyylihapporyhmiä. Karboksyylihapporyhmät vastaanottavat protoneja matalissa pH-arvoissa ja vapauttavat korkeissa arvoissa. Eli pH:n kasvaessa polymeeri turpoaa negatiivisesti varautuneiden ryhmien sähköstaattisen hylkimisen seurauksesta. Polyanioneja ovat muun muassa polyakryylihappo (PAA) ja polymetakryylihappo (PMAA). (Ghizal et al. 2014, 105–106.)

Polyemäksillä ja polykationeilla on rakenteessaan emäsryhmiä, useimmiten aminosuoloja. Näiden suolojen vaikutuksesta polyemäkset ja -kationit protonoituvat korkeissa pH-arvoissa ja ionisoituvat neutraalissa tai matalissa arvoissa. Esimerkkejä ovat polyvinyylipyrrolidonin (PVP) isomeerit poly(4-vinyylipyridiini) ja poly(2-vinyylipyridiini). (Ghizal et al. 2014, 106.) Kuvassa 3 on esitetty tärkeimpien pH-herkkien polymeerien rakennekaavat.



Kuva 3 Tärkeimpien pH-herkkien polymeerien rakennekaavat. Ensimmäisenä polyanionit polyakryylihappo (PAA) ja polymetakryylihappo (PMAA), seuraavana polykationit poly(4-vinyylipyridiini) ja poly(2-vinyylipyridiini) (PVP). Perustuu lähteeseen (Cao, Mangadlao ja Advincula 2015; Kocak, Tuncer ja Bütün 2017).

Polymeerit, jotka reagoivat pH-arvon muutokseen ovat tärkeitä biolääketieteellisissä sovelluksissa, koska esimerkiksi kasvainten tai tulehtuneiden kudosten pH-arvo on noin 6,5 eli merkittävästi veren pH:ta 7,4 matalampi (Alsehli 2020, 257). Tästä syystä pH-herkkiä polymeerejä voidaan hyödyntää muun muassa syöpäsairauksien hoidossa käyttämällä polymeeriä, joka aktivoituu kasvaimen pH-arvossa ja vaikuttaa näin paikallisesti vain sairaassa kudoksessa.

2.3 Muille ärsykkeille herkät polymeerit

Polymeerit, jotka sisältävät epävakaita ryhmiä, voivat muodostaa hapetus-pelkistysreaktioon eli redox-reaktioon reagoivia biohajoavia järjestelmiä. Tällaisia polymeerejä ovat muun muassa polyanhydridit, maitohapon ja glykolihapon kopolymeeri polylaktidiglykolihappo (PLGA) ja poly(*β*-aminoesterit) (PbAEs). Näiden sisällä olevat happamat epävakaat molekyylin osat saavat aikaan redox-herkkyyden. (Cabane et al. 2012, 4; Jin, Xia, Huang, Yuan, Zuo, Li, ja Li 2021, 57.)

Redox-reaktioon reagoivien polymeerien ja nanokantajien etuna on, että ne ovat vakaita normaalissa, terveessä kudoksessa. Tämä vähentää kantajien ja lääkeaineiden myrkyllisyyttä ja niiden aiheuttamia sivuvaikutuksia. Niillä on myös hyvä vaste syöpäsolujen korkeaan glutationi tripeptidin määrään eli GSH-pitoisuuteen, jolloin ne vapauttavat lääkelastin nopeasti, muutamasta minuutista tunteihin. (Guo, Cheng, Zhao, Luo, Chen ja Yuan 2018, 2.)

Valoa voidaan käyttää ärsykkeenä välittömästi ja tarkasti tiettyjen olosuhteiden täyttyessä. Valo voidaan kohdistaa suoraan polymeerin pintaan tai kuljettaa muihin kohteisiin optisten kuitujen avulla. Laserin, josta valoa tuotetaan, aallonpituus säädetään biologisesti sopivalle välille, infrapuna-alueen lähelle (NIR, near infrared). Tällä näkyvää valoa pidemmällä aallonpituudella valo on vähemmän haitallista ja pääsee tunkeutumaan syvemmälle kudokseen kuin käyttämällä näkyvää valoa. (Cabane et al. 2012, 3.)

Lääkkeen vapautumiseen kantajasta valon avulla on useita menetelmiä. Yksi menetelmä on valolämpövaikutus, joka perustuu valon muuttamiseen lämmöksi valotermisen aineen avulla. Aine hajottaa nanokantajan rakenteen ja lääkeaine vapautuu elimistöön. Toinen menetelmä on kaksifotoniabsorptio (two photon absorption), joka perustuu molekyylin virittämiseen korkeampaan energiatilaan samanaikaisesti kahden fotonin avulla. Kaksifotoniabsorptio vaatii pulssilasersäteen, jolla on suuri energiatiheys ja, jolla voidaan keskittyä pieniin alueisiin tehokkaan ja välittömän energian saamiseksi. Tätä menetelmää käytetään etenkin biolääketieteellisessä kuvantamisessa. (Das et al. 2020, 5.) Esimerkkejä valoherkistä polymeereistä ovat PAA, PNIPAAm ja poly(*N*-hydroksipropyyli)-metakryyliamidi (PHPMAm) (Cabane et al. 2012, 3).

Sähköisiä ja sähkökemiallisia ärsykkeitä käytetään paljon tutkimuksessa ja sovelluksissa, koska niitä voidaan säädellä tarkasti. Säädeltäviä ominaisuuksia ovat muun muassa sähkövirran voimakkuus sekä sähköisen pulssin kesto ja toistoväli. Useimmiten sähköisiin ärsykkeisiin reagoivat polymeerit ovat sähköä johtavia polymeerejä, esimerkiksi polytiofeeni (PT) ja sulfonoitu polystyreeni (PSS) ovat tällaisia. (Cabane et al. 2012, 3.) Sähkön käyttämisen ongelmana on kuitenkin huono tunkeutumissyvyys kudokseen ja kudoksen mahdollinen vaurioituminen korkeita jännitteitä käyttäessä (Zhang, Jung, Li, Liu ja Boyer, 2019, 19).

Sähkökemiallisella ärsytyksellä on erilasia vaikutuksia. Ensimmäiseksi vastakkaisten ionien ja liuotinmolekyylien virtaus aiheuttaa osmoottisen paineen nousun polymeerissä, jolloin tilavuus kasvaa. Toiseksi voidaan säädellä vastakkaisesti varautuneiden huokoisten materiaalien lääkelastausta. Lisäksi muodostuu redox-aktiivisia monikerroksisia polyelektrolyyttejä, Esimerkiksi ärsyttäessä sähkökemiallisesti monikerroksista polyakryyliamidikalvoa, positiivisten vetyionien siirtyminen katodin alueelle sekä sähköstaattinen vetovoima anodin pinnan ja negatiivisesti varautuneiden akryylihapporyhmien välillä johtaa kalvon kutistumiseen anodipuolella. (Cabane et al. 2012, 3.)

2.4 Useammalle ärsykkeelle herkät polymeerit

Joissakin tapauksissa vain yhteen ärsykkeeseen reagoivilla polymeereillä ei saavuteta asetettuja tavoitteita. Useat fysiologiset ja patologiset esteet elimissä, kudoksissa ja soluissa aiheuttavat epätehokkaan lääkkeen vaikutuksen. Tämän takia useampaan ärsykkeeseen reagoivat polymeerit ovat toivottuja biolääketieteellisissä sovelluksissa. (Fu et al. 2018, 2084.)

Cabanen et al. (2012, 5) mukaan lämpötilalle ja pH:lle herkät polymeeriset nanopartikkelit ovat tutkituimpia kahteen ärsykkeeseen reagoivia nanosysteemejä. Useat tällaiset polymeerit muodostuvat pH-herkistä osasista, esimerkiksi heikosta haposta, yhdistettynä termoresponsiiviseen PNIPAAm-polymeeriin. Näin syntyy kopolymeeri, jolla on pH-riippuvainen LCST. Polymeerin faasimuutoksen hienosäätö pienillä pH:n muutoksilla on mahdollistanut kehityksen kasvainten hoidon lääkeannostelussa. (Cheng et al. 2013, 3648.)

Hapetus-pelkistysreaktio ja pH ovat kiinnostavia ärsykkeitä, koska molemmat esiintyvät luonnostaan tietyissä patologisissa kohteissa ja kaikissa syöpäsoluissa. Redox- ja pH-kaksoisherkät nanopartikkelit ovat suunniteltu ja kehitetty helpottamaan nanopartikkeleiden muodostumista vesipitoisissa olosuhteissa pH:n muutoksen seurauksena. Niillä pystytään myös parantamaan nanopartikkeleiden *in vivo* -vakautta ja käynnistämään lääkkeen vapautuminen kasvainsoluissa muuttamalla pintavarausta kasvaimen pH:ssa. (Cheng et al. 2013, 3649–3650.)

Nanolääkkeiden ongelmina syöpäsairauksien hoidossa on usein huono imeytyminen syöpäsoluihin ja alhainen solunsisäinen lääkkeen vapautuminen. Näiden ongelmien takia on kehitetty pH-kaksoisherkkiä polymeerisiä nanolääkejärjestelmiä, jotka on päällystetty esimerkiksi polyeteeniglykolilla (PEG), jolla on negatiivinen pintavaraus veren pH:ssa 7,4. Pintavaraus muuttuu positiiviseksi lyhyen inkubaation eli itämisajan jälkeen kasvaimen solunulkoisessa pH:ssa 6,8. Lääke vapautuu pH:ssa 5 eli endosomaalisessa tai lysosomaalisessa pH:ssa happoepävakaiden hydratsonien sidosten katkeamisen takia. Nämä pH-kaksoisherkät nanosysteemit ovat osittaneet heikentävän syövän kantasolujen etenemistä. (Cheng et al. 2013, 3653.)

3 Lääkkeen annostelujärjestelmät

Lääkkeen annostelujärjestelmällä (drug delivery system) tarkoitetaan lääkevalmistetta tai laitetta, joka mahdollistaa lääkeaineen kulkeutumisen turvallisesti ja tehokkaasti elimistössä. Näillä järjestelmillä voidaan kontrolloida lääkkeen määrää, vaikutusaikaa sekä paikkaa, jossa lääkeaine vapautuu elimistössä. Kulkeutumisprosessi sisältää lääkkeen annostelun sekä vaikuttavien aineiden vapautumisen ja kulkeutumisen haluttuun kohtaan. (Jain 2008, 1.) Prosessiin kuuluu myös lääkkeen poistuminen elimistöstä aineenvaihdunnan seurauksena (Rossi, Perale ja Masi 2016, 9). Seuraavissa alaluvuissa käsitellään lääkkeiden annostelureitit ja menetelmät, joilla lääkeaine vapautuu kantajasta sekä säädelty lääkeannostelu.

3.1 Annostelureitit

Lääkeaineen annostelulle on useita reittejä, joiden valinta riippuu käytettävästä lääkkeestä, hoidettavasta sairaudesta ja halutusta vaikutuksesta (Jain 2008, 2). Kimin ja De Jesuksen (2022) mukaan lääkkeiden annostelureitit voidaan jakaa kolmeen pääkategoriaan: enteraalisiin, parenteraalisiin ja muihin reitteihin. Enteraalisiin reitteihin kuuluvat suun, suun limakalvojen sekä peräsuolen kautta annosteltavat lääkkeet. Perinteisin annostelu tapahtuu suun kautta sen helppouden ja yleisen hyväksyttävyyden takia. Parenteraaliset reitit tarkoittavat muita kuin ruoansulatuselimistön läpi kulkevia reittejä eli yleisesti injektoitavia lääkkeitä ihon alle, lihakseen tai suoneen. (Kim ja De Jesus 2022.) Transdermaalisti annosteltavat lääkkeet imeytyvät elimistöön iholta (Jain 2008, 6). Lääkkeitä voidaan annostella myös nenän ja hengityselimistön kautta sekä vaginaalisesti (Kim ja De Jesus 2022).

Eri annostelumenetelmien kesken voidaan verrata, miten lääkeaine päätyy verenkiertoon ja, mikä on reaktioaika eli, kuinka nopeasti lääke vaikuttaa annostelun jälkeen. Lisäksi voidaan verrata biologista hyötyosuutta eli määrää, joka lääkkeestä lopulta pääsee verenkiertoon. Annoksen säätely ja käytännöllisyys sekä mahdolliset sivuvaikutukset tulee myös ottaa huomioon annostelureitin valinnassa. (Jain 2008, 19.) Taulukossa II on vertailtu yleisimpiä annostelureittejä.

Taulukko II Vertailua eri annostelureittien ominaisuuksista. Perustuu lähteeseen (Jain 2008, 19).

Tapahtuma	Suun kautta	Suonensisäisesti	Lihakseen	Iholta
Kuljetus verenkiertoon	Epäsuorasti ruoansulatuskanavasta	Suora	Epäsuorasti kudoksesta	Epäsuora
Reaktioaika	Hidas	Nopea	Kohtaisesta nopeaan	Kohtaisesta nopeaan
Biologinen hyötyosuus	Matalasta korkeaan	Korkea	Korkea	Matala
Annoksen säätely	Keskitasoa	Hyvä	Keskitasoa	Huono
Annostelu	Potilas	Terveydenalan ammattilainen	Terveydenalan ammattilainen/potilas	Potilas
Annostelun käytännöllisyys	Korkea	Matala	Matala	Keskitasoa
Sivuvaikutukset	Ruonsulatuselimistön ongelmat	Akuutit reaktiot	Akuutit reaktiot	Ihoärsytys

Kuten taulukosta II nähdään, suun kautta sekä iholta annosteltavien lääkkeiden merkittävin etu on käytännöllisyys eli potilas voi itse ottaa lääkkeen. Tällöin kuitenkin riskinä on, että otetaan liian suuri annos kerralla tai annos jätetään kokonaan ottamatta (Jain 2008, 45). Suun kautta annosteltuna lääkkeen reaktioaika on hidas ja hyötyosuus on matala. Iholta annosteltuna lääke vaikuttaa melko nopeasti, mutta biologinen hyötyosuus on matala. Annosta on myös suhteellisen vaikea säädellä. Ihonalaisesti injektoitavien lääkkeiden sekä lääkeimplanttien reaktioaika on hyvä ja hyötyosuus korkea. (Jain 2008, 19, 25.) Tällöin siis pienempi määrä lääkettä vaikuttaa tehokkaammin kuin suun tai ihon kautta annosteltu. Suoneen tai lihakseen annostelun tekee kuitenkin useimmiten terveydenalan ammattilainen, mikä vähentää tällaisten lääkkeiden käytännöllisyyttä.

Suurin osa nanolääkkeistä annostellaan injektoimalla ihon alle, lihakseen tai suoneen, mutta niitä voidaan annostella myös suun kautta sekä osa myös ihon, nenän ja hengityselimistön kautta (Lebreton, Legeay, Saulnier ja Lagarce 2021, 2260). Nanolääkkeiden kannalta tärkeimmät annostelumenetelmät ovat siis parenteraaliset reitit sekä suun kautta annostelu.

3.2 Lääkkeen vapautuminen

Terapeuttisen vaikutuksen aikaansaamiseksi lääkkeellä tulisi olla korkea affiniteetti, eli lääkeaineen taipumus tarttua reseptoreihin, ja valikoivuus aiottuun biologiseen kohteeseensa. Tämän tavoitteen saavuttamiseksi lääkkeen täytyy vapautua kantajasta ja kulkeutua haluttuun paikkaan. Lääkkeen vapautumismekanismeja ovat diffuusio, turpoaminen, bioeroosio ja osmoosi. (Rossi et al. 2016, 9–12.)

Diffuusioon perustuva lääkeannostelu johtuu konsentraatioerosta lääkekantajan sisä- ja ulkopuolella. Lääkkeen diffuusiokykyä kuvaa diffuusiokerroin, johon vaikuttavat useat tekijät, esimerkiksi lämpötila, viskositeetti ja steerinen este eli kemiallisen reaktion nopeutta alentava tekijä. (Rossi et al. 2016, 11.) Diffuusiolla vapautuvat lääkkeet ovat usein kapseleita, joiden ytimeen lääkeaine on liuotettu tai dispergoitu eli sekoitettu pieninä osasina väliaineeseen. Konsentraatioeron seurauksena lääke liukenee ensin ytimeen ja sen jälkeen diffundoituu kantajan kalvon läpi elimistöön. (Lee ja Yeo 2015, 77.)

Vapautumismekanismina turpoaminen perustuu hydrofiilisiin polymeereihin. Kuivassa tilassa eli ei turvonneena niiden polymeeriverkko on tiheä ja makromolekyylien liikkuvuus rajoitettua. Kontaktissa veden kanssa polymeeriketjut pehmenevät ja makromolekyylien liikkuvuus sekä systeemin tilavuus kasvaa. (Rossi et al. 2016, 11.) Turpoamiseen perustuvat lääkeannostelumenetelmät koostuvat kolmiulotteisesti verkkosidoksellisista verkostoista. Esimerkiksi hydrogeelien toiminta perustuu turpoamiseen. (Lee ja Yeo 2015, 77.)

Bioeroosiossa lääkkeen vapautuminen johtuu polymeerirakenteen hajoamisesta. Tämä hajoaminen perustuu tiettyjen kemiallisten sidosten katkaisemiseen polymeeriketjuissa. Useimmiten sidosten katkaisemiseen käytetään hydrolyysiä, jossa pidempi ketju (P_{m+n}) jaetaan kahdeksi lyhyemmäksi ketjuksi (P_m ja P_n) lisäämällä reaktioon vettä yhtälön (1) mukaisesti. (Rossi et al. 2016, 11–12.)

$$P_{m+n} + H_2O \rightarrow P_m + P_n \quad (1)$$

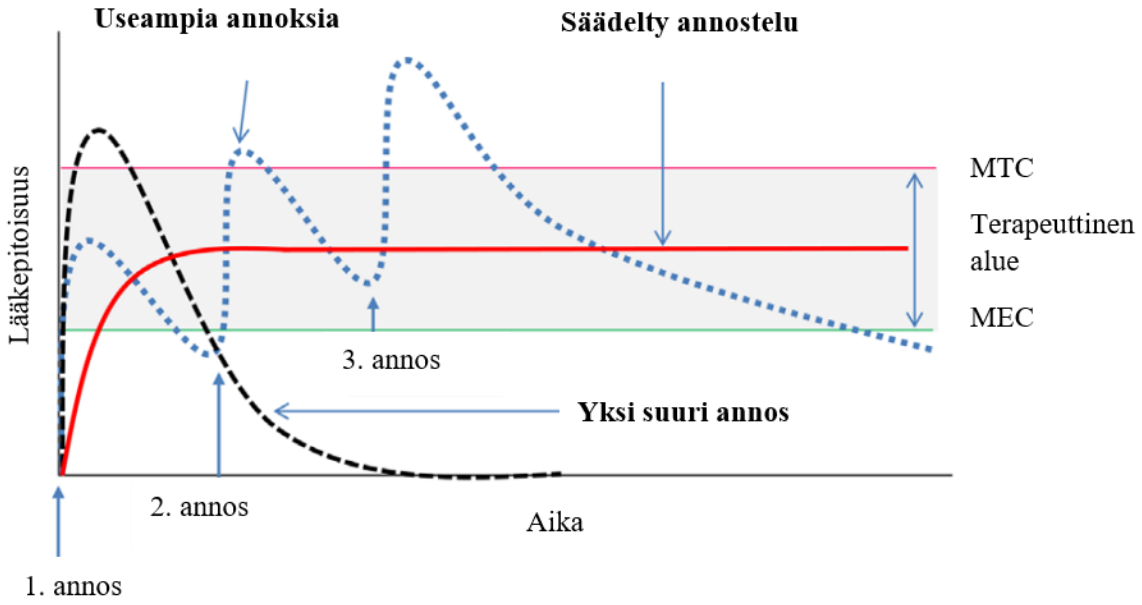
Osmoosiin perustuvassa lääkeannostelussa käytetään niin sanottuja osmoottisia pumppuja, jotka muodostuvat osmoottisesti aktiivisesta keskuksesta, joka sisältää lääkkeen. Keskustaa

ympäröi puoliläpäisevä polymeerikalvo, jossa on reikä. Upottaessa pumppu vetiseen nesteeseen vesi läpäisee pumpun ja liuottaa lääkkeen keskuksesta. Lääkeseos poistuu kalvon reiästä. Osmoosin toimimista varten lääkkeen on oltava riittävän vesiliukoinen. (Rossi et al. 2016, 12.)

3.3 Säädelty ja perinteinen lääkeannostelu

Perinteisellä annostelulla lääkeaineet poistuvat nopeasti elimistöstä aineenvaihdunnan seurauksena ja biologinen hyötyosuus jää pieneksi. Tavanomaisia lääkkeitä joudutaan usein myös annostelemaan yli vaaditun määrän, jotta lääke tehoaisi, mikä lisää haitallisten vaikutusten määrää. Ilman tehokasta annostelumekanismia koko hoitoprosessi voi olla täysin hyödytön. (Adepu ja Ramakrishna 2021, 1, 13, 15.) Tämän takia tulisi kehittää elimistössä hajoavia ja elimistön kanssa bioyhteensopivia lääkekantajia, joilla mahdollistetaan säädelty, tasaisesti annosteltu lääkkeen vapautuminen elimistöön.

Leen ja Yeon (2015, 76) mukaan lääkeaineen vapautumisen säätelyssä on tärkeää pitää lääkkeen pitoisuus veressä terapeuttisen alueen sisällä, efektiivisen vähimmäispitoisuuden (MEC) ja pienimmän myrkyllisen pitoisuuden (MTC) välillä. Kuvassa 4 on veriplasman lääkepitoisuuden kuvaajat ajan funktiona erilaisilla annostelutavoilla.



Kuva 4 Veriplasman lääkepitoisuuden profiilit ajan funktiona. Mustalla yhden annoksen profiili, sinisellä useampien annosten profiili ja mustalla säädellyn annoksen profiili. Efektiivisen vähimmäispitoisuuden (MEC) ja myrkyllisen pitoisuuden (MTC) väliin jää terapeuttinen alue, jossa lääke tehoaa, mutta ei ole myrkyllinen. Perustuu lähteeseen (Lee ja Yeo 2015, 77).

Kuvasta 4 nähdään, että yksi suuri lääkeannos nostaa veren lääkepitoisuuden nopeasti yli myrkyllisen rajan, kunnes pitoisuus taas laskee nopeasti alle vaikuttavan vähimmäispitoisuuden. Aikaväli lääkinnällisen vaikutuksen saamiseksi jää siis pieneksi perinteisellä annostelulla ja lääke ei toimi tehokkaasti (Adepu ja Ramakrishna 2021, 15). Useammilla säännöllisesti annettavilla annoksilla voidaan vähentää pitoisuuksien vaihtelua, mutta useiden samana päivänä otettavien annosten ongelmana on usein potilaan ohjeiden noudattamatta jättäminen (Lee ja Yeo 2015, 76; Adepu ja Ramakrishna 2021, 15).

Tavallisilla lääkkeillä reaktio noudattaa ensimmäistä kertalukua eli lääkkeen vapautumisnopeus on suoraan verrannollinen pitoisuuden muutokseen (Adepu ja Ramakrishna 2021, 14). Tästä johtuu lääkeaineen nopea poistuminen elimistöstä. Säädellyllä annostelulla lääkettä poistuu elimistöstä vakiomäärä aikayksikössä, mutta poistumisnopeus ei riipu lääkkeen pitoisuudesta eli kyseessä on 0. kertaluvun reaktio (Adepu ja Ramakrishna 2021, 14). Nollannen kertaluvun lääkeannostelujärjestelmillä voidaan siis estää lääkkeen välitön vapautuminen elimistössä ja vapauttaa lääkettä vakionopeudella pidemmällä aikavälillä. Taulukossa III on kootusti esitettynä merkittävimpiä säädellyn sekä perinteisen annostelun etuja.

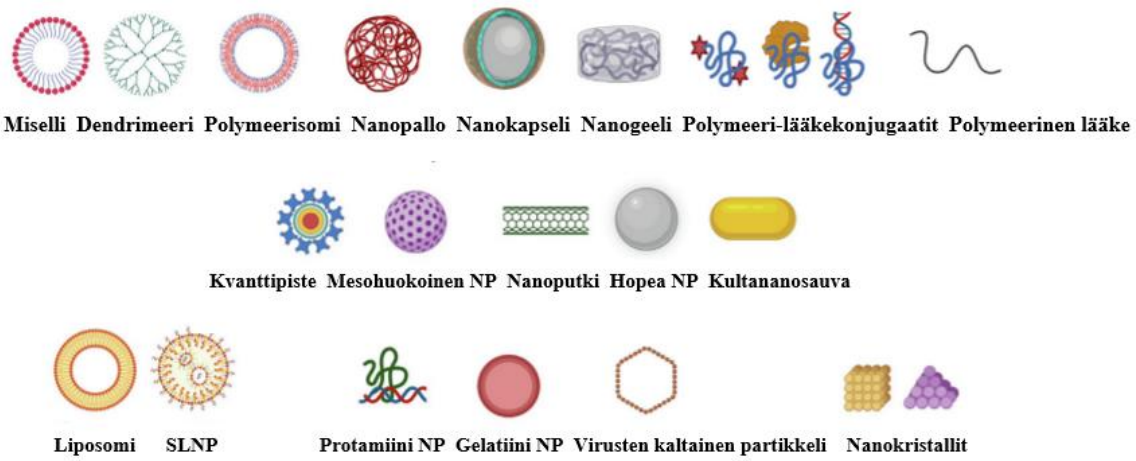
Taulukko III Esimerkkejä säädellyn ja perinteisen lääkeannostelun eduista. Perustuu lähteeseen (Adepu ja Ramakrishna 2021, 15; Shete, Tulshidas, Deshpande, Saraogi, Vasdev, Deshpande, Rajpoot ja Tekade 2022, 1).

Säädelty lääkeannostelu	**Perinteinen lääkeannostelu**
Säädelty lääkkeen vapautuminen ja vaikutus halutussa kohteessa	Käytännöllisemmät annostelureitit
Pitkä vaikutusaika	Tarkat ja mitatut annokset
Parempi biologinen hyötysuhde	Pidempi säilytysaika
Matala annostelutaajuus	Lääkärin helppo säädellä annoskokoa
Potilaan helpompi noudattaa annosteluohjeita	Helppo muokata potilaan mukaan
Potilaalle yksilöllinen annostelu sairauden eri vaiheissa	Matalat kustannukset

Kuten taulukosta III nähdään, säädellyllä annostelulla saadaan vakaampi ja tehokkaampi vaikutus elimistössä, mutta myös perinteisellä annostelulla on hyviä puolia. Etenkin annostelun helppo muokkaaminen potilaalle sopivaksi ja matalat kustannukset ovat tärkeitä etuja. (Adepu ja Ramakrishna 2021, 15.) Vaikeiden sairauksien hoidossa tavalliset menetelmät eivät kuitenkaan usein riitä. Säädellyllä lääkeannostelulla pystytään esimerkiksi mahdollistamaan kullekin potilaalle yksilöllinen hoito ja säätelemään annostusta sairauden eri vaiheissa (Shete et al. 2022, 1). Tämän takia säädellyt systeemit, esimerkiksi älykkäät polymeeriset nanolääkkeet, ovat haluttuja lääkehoidossa.

4 Polymeeripohjaiset älykkäät nanolääkkeet

Yleisesti nanolääkkeellä tarkoitetaan materiaalia, jota käytetään sairauden diagnosointiin tai hoitamiseen ja, jonka yksikön jokin mitta on nanoluokan kokoa eli 1–1000 nanometriä. Yleisin nanolääkkeen muoto on nanopartikkelit (NP), jotka jaetaan polymeeripohjaisiin nanolääkkeisiin, lipidi-, proteiini- ja metallinanopartikkeleihin sekä epäorgaanisiin nanopartikkeleihin ja nanokristalleihin. (Younis, Tawfeek, Abdellatif, Abdel-Aleem ja Harashima 2021, 2.) Kuvassa 5 on esitettynä kaikki eri nanolääkkeiden muodot. Tässä työssä keskitytään ainoastaan polymeeripohjaisiin nanolääkkeisiin.



Kuva 5 Nanolääkkeiden eri muodot. Ylimmällä rivillä polymeeripohjaiset nanolääkkeet, toisella rivillä epäorgaaniset sekä metalliset nanopartikkelit ja kolmannella rivillä lipidi- ja proteiininanopartikkelit sekä nanokristallit. Perustuu lähteeseen (Younis et al. 2021, 2).

Kuten kuvasta 5 nähdään, polymeeripohjaiset nanolääkkeet sisältävät erilaisia nanosysteemejä. Nämä jaetaan polymeerinanopartikkeleihin, polymeeri-lääkekonjugaatteihin (PDC, polymer-drug conjugate) ja polymeerisiin lääkkeisiin. Misellit, denrimeerit, nanopallot (nanosphere) ja nanokapselit ovat esimerkkejä polymeeristä nanopartikkeleista. Edellä mainituissa rakenteissa käytetty lääke on usein kapseloituna nanokantajan sisällä. Polymeerilääkekonjugaateissa vaikuttava lääkeaine on sidottu polymeeriin fysikaalisesti, kemiallisesti

tai sähköstaattisesti. Polymeerisissä lääkkeissä polymeerikomponentti itse vaikuttaa lääkinnällisesti. (Younis et al. 2021, 2–3.)

Rossin et al. (2016, 56) mukaan nanokantajissa käytettävien polymeerien tulee olla bioyhteensopivia sekä fysikaalisilta ja kemiallisilta ominaisuuksiltaan sopivia lääkkeen kantamiseen ja vapauttamiseen. Niiden on myös oltava elimistössä hajoavia ja kehon nesteissä hyvin kestäviä. Polymeerien dispersiteetin tulee olla matala eli polymeerin on oltava tasalaatuinen. Lääkeaine voi olla liuotettuna, absorboituna, kapseloituneena tai vangittuna sisällä nanokantajassa. (Rossi et al. 2016, 56.)

4.1 Nanokantajat ja polymeeriset lääkkeet

Nanokapselit ja nanopallot ovat tyypillisiä nanokantajia. Nanokapselit muodostuvat polymeerikalvosta ja nestemäisestä öljy-ytimestä. Nanopallot muodostuvat tiheästä polymeerimatriisista, ja niiden ydin on kiinteä. Nanokapseleissa lääke on kapseloituneena kantajan sisällä ytimessä, kun taas nanopalloissa lääke on upotettuna polymeerimatriisiin. (Escobar-Chàvez, Rodriguez-Cruz, Dominguez-Delgado, Diaz-Torres, Revilla-Vasquez ja Alencaster 2012.) Nanokapselit reagoivat moniin ärsykkeisiin, mukaan lukien lämpötilaan, pH-arvoon, valoon ja redox-reaktioon. Esimerkiksi käyttämällä valotermistä ainetta nanokapselin rakenne hajoaa ja lääkeaine pääsee vapautumaan ytimestä. (Das et al. 2020, 5.)

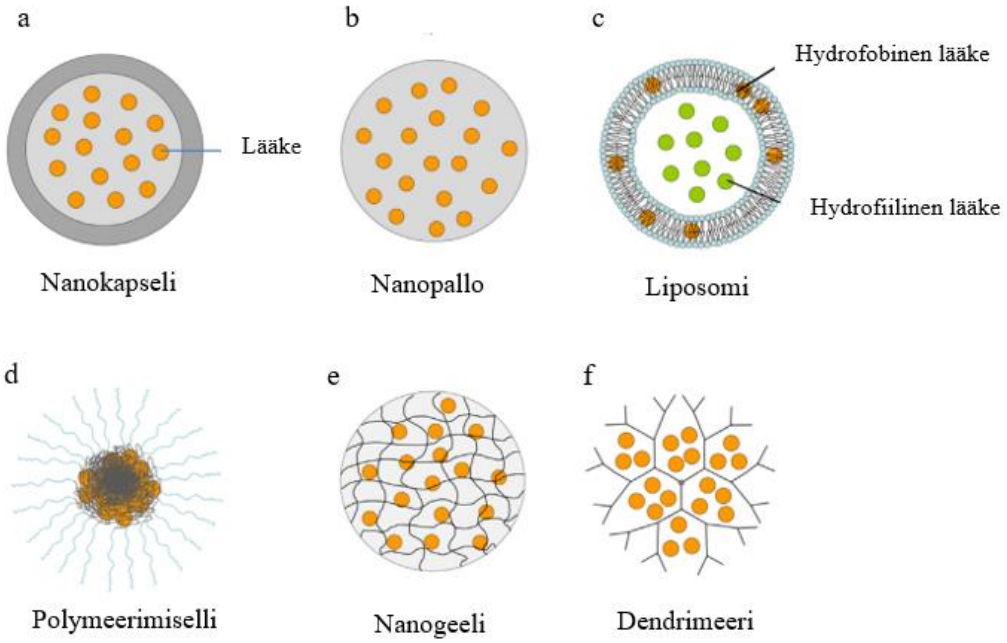
Liposomit ovat kaksinkertaisesta lipidikerroksesta muodostuvia rakkuloita. Vesiliukoiset lääkkeet ovat kapseloituneena liposomin hydrofiilisessa osassa, jota ympäröi lipidikaksoiskerrokset ja hydrofobiset lääkkeet sidotaan lipidikerrokseen. (Lee ja Yeo 2015, 78.) Koska liposomit hajoavat helposti esimerkiksi pH:n tai entsyymien vaikutuksesta, niiden rakennetta voidaan muokata polymeerien, esimerkiksi PEG:n tai PAA:n, avulla, jolloin syntyy liposomikompleksi. Liposomikompleksit sopivat säädeltyyn lääkeannosteluun, koska rakenteeseen lisätty polymeeri parantaa liposomin fysikokemiallisia ominaisuuksia. (Sriwidodo, Umar, Wathoni, Zothantluanga, Das ja Luckanagul 2022, 1.) Liposomit ovat usein lämpötilaherkkiä ja termoresponsiiviset liposomit ovatkin edenneet pitkälle kliinisiin eli ihmisillä tehtäviin kokeisiin. Ensimmäinen Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto FDA:n hyväksymä nanolääke oli doksorubisiini-antibioottia kantava pegyloitu liposomi, joka kehitettiin Kaposin sarkooman hoitoon AIDS-potilailla vuonna 1995. (Das et al. 2020, 22.)

Polymeerimisellit ovat itsestään rakentuvia amfipaattisten polymeerien rakenteita. Amfipaattisella molekyylillä on sekä hydrofiilisiä että hydrofobisia ominaisuuksia. Misellien muodostuminen alkaa kriittisen misellikonsentraation yläpuolella, jolloin partikkelin sisälle muodostuu hydrofobinen faasi ja hydrofiiliset päät jäävät ulkopuolelle. Miselleihin voidaan lastata hydrofobisia lääkkeitä, jotka vangitaan misellin keskustaan. (Kaur, Gulati, Jha, Disouza, Patravale, Dua ja Singh 2022, 2, 7.) Polymeerimisellit reagoivat muun muassa pH-arvon muutokseen, lämpötilaan ja redox-reaktioon. Esimerkiksi syövän hoitoa varten on tutkittu matalassa pH:ssa 5 hajoavia misellejä ja PEG-konjugoidusta solunsalpaaja paklitakselista tehtyjä hapetus-pelkistysreaktioon reagoivia misellejä. (Das et al. 2020, 4; Adepu ja Ramakrishna 2021, 29.)

Nanogeelit ovat fysikaalisesti tai kemiallisesti verkkosidoksellisia polymeerisiä verkostoja. Niiden tärkeimpiä ominaisuuksia ovat bioyhteensopivuus, mekaaninen vahvuus, hyvä vedensitomiskyky ja nopea reagoiminen ulkoisiin ärsykkeisiin. Nämä yhdistettynä isoon kantokapasiteettiin tekevät nanogeeleistä varteenotettavan vaihtoehdon lääkeannosteluun. (Das 2020, 24–25.) Lääkkeiden vapautuminen nanogeelistä perustuu turpoamiseen, rakenteen hajoamiseen tai diffuusioon, mikä riippuu verkoston koosta, tiheydestä ja geelin koostumuksesta. Kemiallisesti verkkosidoksellisesta nanogeelistä lääke vapautuu, kun polymeerin kovalenttiset sidokset katkeavat. Fysikaalisesti verkkosidoksellista nanogeelistä lääke vapautuu komponentin hajotessa erillisiksi osasiksi, esimerkiksi vetysidosten tai ionisidosten katketessa. (Lee ja Yeo 2015, 80.) Lämpötila, pH ja ionivahvuus ovat eniten käytettyjä ärsykkeitä nanogeelien rakenteen hajottamiseen (Das et al. 2020, 25).

Polymeeriset dendrimeerit muodostuvat haarautuneista polymeerirakenteista, jotka ovat kiinnittyneet dendrimeerin keskustaan (Bratek-Skicki 2021, 12). Lääkeaineen kantajina dendrimeereillä on useita hyödyllisiä ominaisuuksia. Niiden lääkeaineen kantokapasiteetti on korkea ja ne reagoivat hyvin ärsykkeisiin. Ne sopivat myös kohdennettuun lääkeannosteluun. (Das 2020, 24.) Lääkkeet voivat olla kapseloituneena dendrimeerin sisällä tai konjugoituneena rakenteessa. Dendrimeerit ovat useimmiten pH-herkkiä ja lääkeaineen vapautuminen dendrimeereistä perustuukin nopeaan hydrolyysiin happamissa olosuhteissa (Bratek-Skicki 2021, 12.) Dendrimeerit reagoivat myös lämpötilaan, redox-reaktioon, entsyymeihin ja valoon. Dendrimeerien reagointi lämpötilaan riippuu dendrimeerin massasta ja sukupolvesta eli siitä, kuinka monta haararakennekerrosta dendrimeerissä on. (Cabane et al. 2012, 5.)

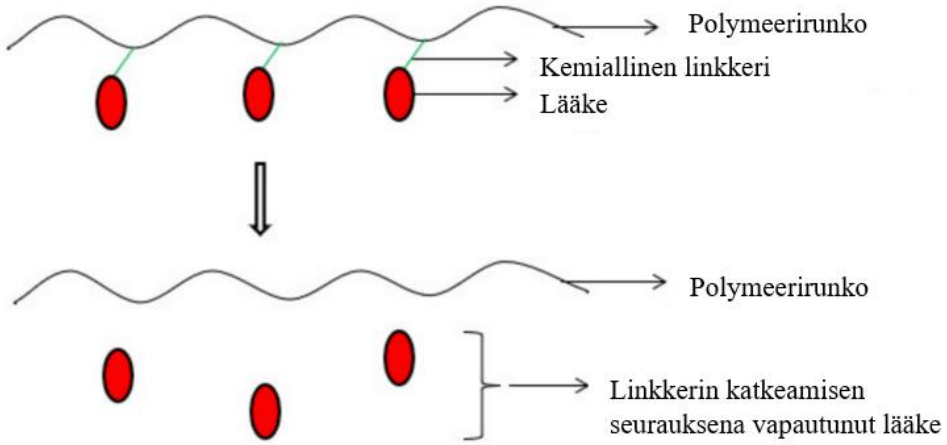
Muun muassa poly(*ε*-kaprolaktoni)-*b*-poly(2-dimetyyliamino)etyylimetakrylaatti on tähdenmuotoinen lämpötilaherkkä dendrimeeri. Valoherkät 4-fenyyliatsobentsonitriilii-yksiköitä sisältävät karbosilaani-dendrimeerit on syntetisoitu muuttamaan valoenergiaa dynaamiseksi energiaksi mahdollisissa sovelluksissa. (Cabane et al. 2012, 5.) Kaupallisesti saatavilla oleva dendrimeeri on polylysiinipohjainen Vivagel®, joka on antiviraalinen ja bakteerien kasvua estävä lääke, jota käytetään bakteerivaginoosin ehkäisyyn ja hoitoon. Laboratoriotutkimuksissa Vivagel®:n on osoitettu olevan myös potentiaalinen monia viruksia, esimerkiksi hengitystieinfektioita aiheuttavaa RS-virusta (respiratory syncytial virus) sekä influenssaviruksia, vastaan. (Mignani, Shi, Guidolin, Zheng, Karpus ja Majoral 2021, 366.) Kaikkien edellä esiteltyjen nanokantajien havainnekuvat ovat kuvassa 6.



Kuva 6 Polymeerisiä nanopartikkeleita. a) Nanokapseli, b) nanopallo, c) liposomi, d) polymeerimiselli, e) nanogeeli ja f) dendrimeeri. Perustuu lähteeseen (Lee ja Yeo 2015, 76).

Shariatanian (2021, 45) mukaan polymeeri-lääkekonjugaatit valmistetaan yleensä yhdistämällä lääke bioyhteensopivaan ja vesiliukoiseen polymeeriin. PDC:t muodostuvat polymeerisestä rungosta, kemiallisesta linkkeristä, ligandista sekä lääkeaineesta. Linkkerit, esimerkiksi hydratsonisidokset, liittävät lääkeaineen PDC:n runkoon ja halkeavat tietyn ärsykkeen vaikutuksesta, jolloin lääke pääsee vapautumaan elimistöön. Ligandin, esimerkiksi *N*-

asetyyliglukosamiinin, avulla lääkeaine saadaan kuljetettua haluttuun kohteeseen elimistössä, koska ligandit sitoutuvat yleensä spesifisesti tiettyihin molekyyleihin. (Thakor, Bhavana, Sharma, Srivastava, Sing ja Mehra 2020, 1719.) Kuvassa 7 on esitettynä PDC:n toimintaperiaate.

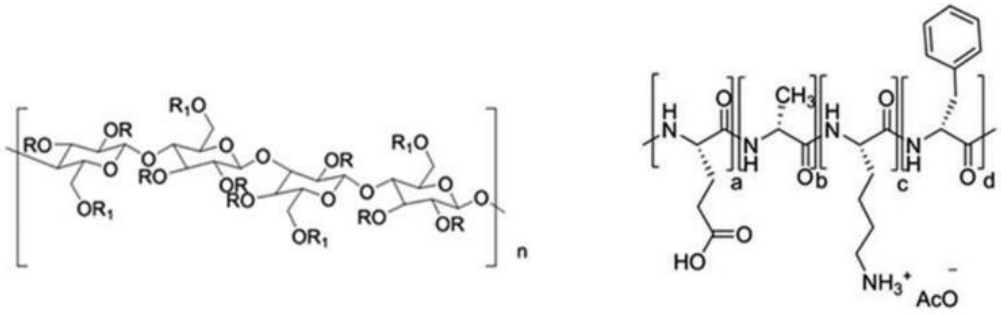


Kuva 7 Polymeeri-lääkekonjugaatin toimintaperiaate. Ärsykkeen vaikutuksesta polymeerirunkoa ja lääkettä yhdistävä linkkeri katkeaa ja lääkeaine vapautuu. Perustuu lähteeseen (Adepu ja Ramakrishna 2021, 24).

Kuvasta 7 nähdään, miten ärsykkeen vaikutuksesta linkkeri katkeaa ja lääkeaine irtoaa polymeerirungosta. Polymeerirunko hajoaa elimistössä hydrolyysin avulla ja poistuu elimistöstä aineenvaihdunnan kautta (Markovsky, Baabur-Cohen, Eldar-Boock, Omer, Tiram, Ferber, Ofek, Polyak, Scomparin ja Stachi-Fainaro 2012, 455). Linkkerit reagoivat pH-arvoon, redox-reaktioon, entsyymeihin ja valoon. Esimerkiksi hydratsonisidokset pysyvät muuttumattomina veren normaalissa pH:ssa, mutta hydrolysoituvat happamissa pH-arvoissa. Linkkerin irtoaminen polymeerirungosta perustuu bioeroosioon. Käytetyimpiä redox-herkkiä linkkereitä ovat disulfidilinkkerit, jotka katkeavat kasvainsolujen korkeissa GSH-pitoisuuksissa. (Thakor et al. 2020, 1721.)

Polymeeriset lääkkeet ovat polymeerejä, joilla on lääkinnällisiä ominaisuuksia. Ne voidaan jakaa liukeneviin ja liukenemattomiin materiaaleihin. Kehon nesteisiin liukenevat polymeerit annostellaan parenteraalisesti tai suun kautta. Liukenemattomat polymeerit sisältävät sitovia (sequestering) aineita, jotka sitovat itseensä epätoivottuja osasia ruoansulatuskanavassa, mutta eivät itse imeydy sinne. (Connor, Lees ja Maclean 2017, 3146.) Huolimatta

polymeeristen lääkkeiden melko kapeasta asemasta lääkinnällisten materiaalien joukossa, ne voivat tuoda lääkekehitykseen monia mahdollisuuksia, joita ei ole vielä saatavilla tavallisilla pienimolekyylisillä lääkkeillä (Li, Yu, Chen ja Oupicky 2015, 369). Joitakin polymeerisiä lääkkeitä on jo kaupallisesti saatavilla (Connor et al. 2017, 3152). Kuvassa 8 on esitetty kahden merkittävän kaupallisen polymeerisen lääkkeen rakennekaavat.



Hydroksietyylitärkkelys 130/0,4 Glatirameeriasetaatti

Kuva 8 Kaupallisesti saatavilla olevien polymeeristen lääkkeiden hydroksietyylitärkkelyksen ja glatirameeriasetaatin rakennekaavat. Perustuu lähteeseen (Connor et al. 2017, 3153).

Kuvassa 8 on hypovolemian eli veren menetyksen hoitoon käytettävän hydroksietyylilitärkkelyksen 130/0.4 (tuotenimi Voluven®) sekä multippeliskleroosin eli MS-taudin hoitoon käytettävän glatirameeriasetaatin (Copaxone®) rakennekaavat (Connor et al. 2017, 3152).

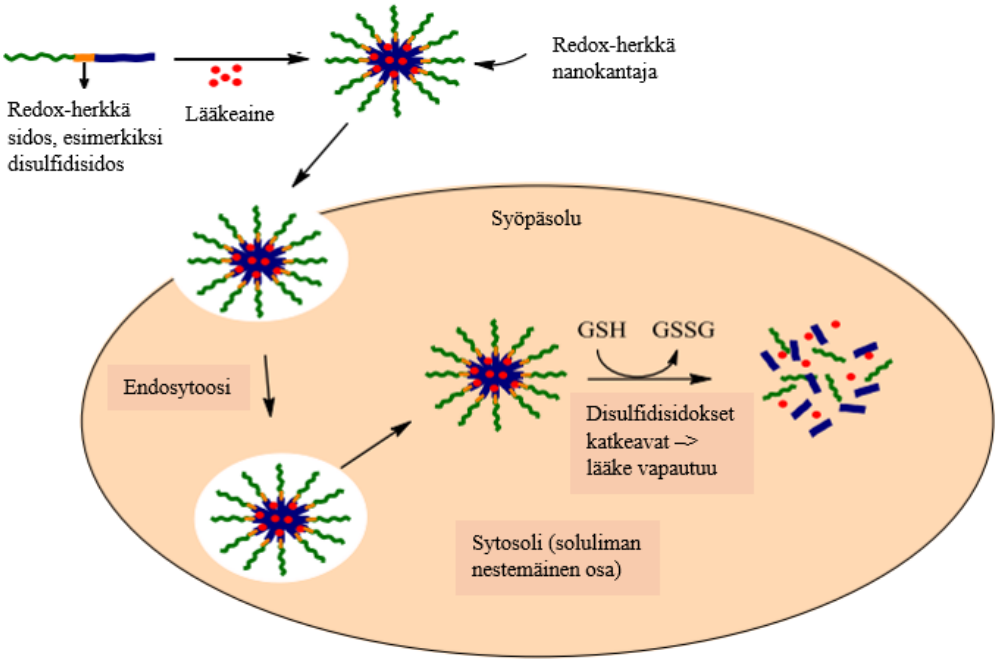
4.2 Älykkäät nanolääkkeet syövän hoidossa ja diagnosoinnissa

Maailman terveysjärjestö WHO:n mukaan syöpä on yksi merkittävimmistä kuolinsyistä maailmassa. Esimerkiksi vuonna 2020 lähes kymmenen miljoonaa ihmistä kuoli syöpään. (WHO 2022.) Syövän hoitoon on kehitetty useita menetelmiä, esimerkiksi kemoterapia ja sädehoito, mutta tehokkaan hoitomenetelmän löytäminen on edelleen haaste syövän monimutkaisen rakenteen takia. Kemoterapia on yksi tärkeimmistä keinoista syöpäsairauksien hoidossa, mutta sitä rajoittaa sytotoksisuus eli soluja tuhoava ominaisuus. Kemoterapian seurauksena syöpäsolujen lisäksi kuolee terveitä soluja, minkä takia tarvitaan kohdennettua lääkehoitoa, jolla voidaan vähentää näitä sivuvaikutuksia. (Alsehli 2020, 256.)

Useita uusia syövän hoitoon käytettäviä lääkeannostelumenetelmiä on tutkittu viime vuosikymmenen aikana. Polymeeriset kantajat, muun muassa misellit, liposomit ja dendrimeerit, ovat kiinnittäneet huomiota niiden muokattavan rakenteen vuoksi, koska ne voivat kantaa lääkettä kapseloituneena rakenteen sisällä tai kemiallisesti konjugoituneena kantajan rakenteeseen. Polymeerisiä nanokantajia, jotka reagoivat ulkoiseen ärsykkeeseen, pidetäänkin lupaavimpina lääkekantajina syövän hoidossa. (Alsehli 2020, 256.)

Nanokantajat, jotka reagoivat pH-arvon muutokseen ovat ideaaleja syövän hoidossa, koska syöpäkudokset ovat yleensä happamia, ja niitä onkin voitu jo käyttää kasvainkudosten löytämiseen. Eräässä tutkimuksessa myös valmistettiin pH-herkkä polymeerimiselli, joka sisälsi tetratsiiniryhmiä, jotka eivät reagoineet verenkierrossa, mutta aktivoituivat kasvaimen pH:ssa ja aiheuttivat misellin hajoamisen. (Zhao, Bai ja Yang 2021.)

Syöpäsolujen GSH-pitoisuus on merkittävässä roolissa kasvainten erottamisessa terveestä kudoksesta, jonka takia redox-herkkiä nanokantajia pidetään varteenotettavana menetelmänä lääkeaineiden kuljettamisessa kasvainsoluihin. Etenkin disulfidisidokset nanokantajissa ovat olleet tutkimuksen kohteena, koska ne hajoavat korkeissa GSH-pitoisuuksissa. (Thakor et al. 2020, 1721.) Useita redox-reaktioon reagoivia misellejä, joissa on disulfidisidoksia, on valmistettu viime vuosina ja niiden bioyhteensopivuus ja biohajoavuus kasvaimen ympäristössä ovat olleet hyviä ja lääkkeen vapautuminen syöpäsoluissa on onnistunut. Tämän takia redox-herkistä nanokantajista on tullut tärkein sovellus syöpähoidon kehittämiseen. (Zhao et al. 2021.) Kuvassa 9 on esitetty redox-reaktioon reagoivan misellin toimintaperiaate, jossa miselli siirtyy ensin solun sisälle aktiivisella aineenotolla ja lääkeaine vapautuu soluun disulfidisidosten katketessa korkean GSH-pitoisuuden vaikutuksesta.



Kuva 9 Redox-herkkien misellien toimintaperiaate. Miselli toimii lääkekantajana, joka siirtyy syöpäsoluun endosytoosilla eli solun aktiivisella aineenotolla. Nanokantajassa olevat disulfidisidokset katkeavat sytosolin korkean GSH-pitoisuuden takia ja lääkeaine vapautuu syöpäsoluun. Perustuu lähteeseen (Alsehli 2020, 259).

Etenkin PVCL:n ja PNIPAAm:n faasimuutosta on käytetty termoresponsiivisten nanokantajien valmistuksessa syövän hoitoon ja useat tutkimukset ovat osoittaneet tällaisten nanokantajien olevan turvallisia *in vivo* -kokeissa eli eliöissä tehtävissä kokeissa (Zhao et al. 2021). Esimerkiksi eräässä tutkimuksessa syntetisoitiin poly(*N*-vinyylipyrrolidoni)-*block*-poly(3-metyyli-*N*-vinyylikaprolaktaami) lämpötilaherkkiä kopolymeerejä ja näillä nanokantajilla oli korkea doksorubisiinin kantokyky sekä hyvä kapselointikyky. Tätä nanolääkettä injektoitiin myös hiiriin ja hiiret eivät kuolleet nanolääkkeen vaikutuksesta, mikä osoittaa nanokantajan potentiaalin syövän hoitoon. (Kozlovskaya, Liu, Yang, Ingle, Qian, Halade, Urban ja Kharlampieva 2019, 30.)

Polymeeristen nanolääkkeiden käyttöön liittyy useita haasteita liittyen myrkyllisyyteen ja bioyhteensopivuuteen kudosten kanssa. Syövän hoitoon käytettävillä nanokantajilla tulisi olla myös täydellinen rakenteellinen pysyvyys neutraaleissa olosuhteissa, jotta lääkeainetta ei pääse vapautumaan ennenaikaisesti verenkierrossa, ja niiden tulisi hajota nimenomaan syöpäkudoksessa. (Zhao et al. 2021.) Alsehlin (2020, 263) mukaan, haasteista huolimatta,

älykkäitä polymeerisiä nanokantajia pidetään yhtenä tärkeimpänä keinona syövän hoidon kehittämisessä niiden hyvän kantokyvyn sekä ympäristön ärsykkeisiin reagoimisen vuoksi.

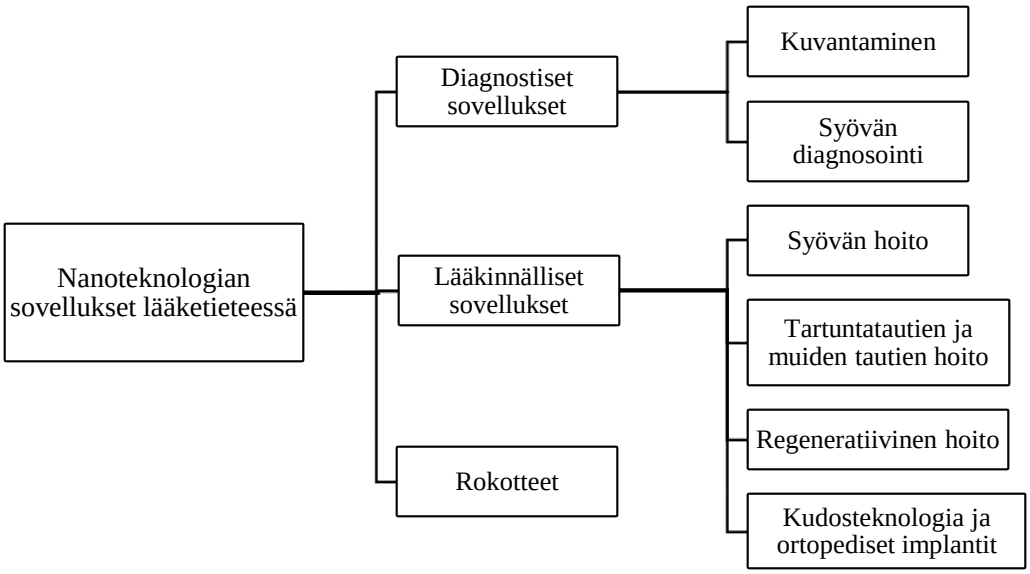
4.3 Älykkäät nanolääkkeet eri sairauksien hoidossa ja muissa sovelluksissa

Vaikka nanolääkkeitä on erityisesti tutkittu liittyen syövän hoitoon, niille on myös muita sovelluksia. COVID-19-pandemian myötä kiinnostus nanolääkkeisiin kasvoi, kun SARS-COV-2-virusta vastaan kehitettiin mRNA-rokotteita. Esimerkiksi Modernan ja BionTech-Pfizerin rokotteissa, liposomit toimivat mRNA-koodattujen piikkiproteiinien, jotka ovat virusspesifisiä antigeenejä, kantajina. Molempien valmistajien rokotteissa on käytetty pH-herkkiä lipidejä, jotka tehostavat rokotteen vaikutusta. Samantyyppisiä mRNA-rokotteita on kehitteillä myös muiden tarttuvien tautien hoitoon, kuten influenssan ja HIV:n. (Younis et al. 2021, 9.) Polymeerisistä nanokantajista uskotaan olevan hyödyksi myös niin sanottujen elämäntapasairauksien, kuten diabeteksen ja laskimotukosten, sekä autoimmuunisairauksien, muun muassa nivelreuman ja ärtyvän suolen oireyhtymän, hoidossa. (Karabasz, Bzowska ja Szczepanowicz 2020; Younis et al. 2021, 9.)

Antibioottiresistenssiä pidetään suurena terveysuhkana ympäri maailman. Rajoitetun saatavuuden lisäksi jo olemassa olevien antibioottien heikkoutena on ennustamaton nopea vaikutus elimistössä, huono tunkeutuminen kohdekudoksiin sekä myrkyllisyys terveissä soluissa. Tehokkaamman ja säädellyn vaikutuksen saamiseksi on aloitettu kehittämään sisäisiin ja ulkoisiin ärsykkeisiin reagoivia nano- ja polymeeripohjaisia antibioottisia lääkeannostelujärjestelmiä. Suurin osa näistä järjestelmistä on vielä *in vitro* -testausvaiheessa ja kliinisiin kokeisiin siirtymisen ongelmana on ollut yleisten säädösten ja ohjeiden puute. (Nazir, Tabish, Tariq, Iftikhar, Wasim ja Shahnaz 2022.)

Cabanen et al. (2012, 1) mukaan polymeerisiä nanopartikkeleita voidaan hyödyntää myös kuvantamisessa ja sairauksien diagnosoinnissa sekä regenaratiivisessä hoidossa ja kudosteknologiassa. Polymeeriset sensorit, jotka reagoivat tiettyihin biomolekyyleihin tai ärsykkeisiin, kuten pH:n tai lämpötilaan, voivat olla käytännöllisiä sellaisten sairauksien toteamisessa, jotka aiheuttavat kudokseen normaalista poikkeavan ympäristön. Fluoresoivia polymeerisiä sensoreita voidaan käyttää lääkinnälliseen kuvantamiseen. Esimerkiksi kopolymeerejä, jotka sisältävät lähi-infrapunalle eli NIR-valolle herkkiä polymeerejä, joissa on

väriaineita, ja jotka reagoivat myös lämpötilan muutokseen on käytetty tutkimuksissa liittyen kuvantamiseen. (Cabane et al. 2012, 14, 17.) Älykkäitä polymeerejä voidaan hyödyntää myös regeneratiivisessä hoidossa, jossa tarkoituksena on tukea sairauksien ja mekaanisten vaurioiden seurauksena vahingoittuneiden kudosten paranemista (Karabasz et al. 2020). Kuvassa 10 on esitetty yleisesti nanoteknologian mahdollisuuksia lääketieteessä.



Kuva 10 Nanoteknologian mahdollisia sovelluksia lääketieteessä. Perustuu lähteeseen (El-Sayed ja Kamel 2019, 19204).

Kuten kuvasta 10 nähdään, nanoteknologiaa voidaan hyödyntää useissa eri lääkinnällisissä ja diagnostisissa sovelluksissa sekä rokotteissa, ja näiden sovellusten käyttö tullee lisääntymään lähivuosina. Aiemmin on jo todettu, että etenkin syövän diagnosoinnissa sekä rokotteissa polymeeristen nanolääkkeiden hyödyt ovat jo todistettuja ja syövän hoitoon niitä pidetään merkittävänä vaihtoehtona. Nanoteknologiaan liittyy kuitenkin edelleen suuria haasteita.

5 Nanolääkkeiden haasteet ja tulevaisuuden näkymät

Kiinnostus nanolääkkeisiin on kasvanut viime vuosikymmenen aikana merkittävästi, mikä liittyy yleiseen nanoteknologia-alan kiinnostuksen ja kehityksen lisääntymiseen. COVID-19-pandemiaa varten kehitettyjen rokotteiden arvioidaan kiihdyttäneen nanolääkkeiden kehitystä entisestään. Nanolääkkeet kuitenkin edustavat vain pientä osaa maailmanlaajuisista lääkemarkkinoista. Esimerkiksi Yhdysvalloissa, joissa on maailman suurimmat lääkemarkkinat, nanolääkkeiden osuus on noin seitsemän prosenttia. (Younis et al. 2021, 3.)

Nanokantajien käyttöön liittyy useita ongelmia, jotka liittyvät etenkin epätoivottuihin sivuvaikutuksiin. Nämä sivuvaikutukset heikentävät polymeeristen kantajien käyttöä nanolääkkeissä. (Lombardo et al. 2019, 1.) Seuraavissa alaluvuissa käsitellään nanolääkkeiden kehitykseen liittyviä ongelmia sekä tulevaisuuden tavoitteita ja näkymiä.

5.1 Nanolääkkeisiin liittyvät haasteet

Nanoteknologian hyödyntäminen lääkeannostelussa parantaa lääkkeiden tehokkuutta, kuitenkin myös useat nanolääkkeet vaurioittavat tervettä kudosta (Hoffman 2013, 14). Seuraavan sukupolven nanolääkkeiden kehityksessä tuleekin keskittyä täsmällisesti ja tehokkaasti nimenomaan vaurioituneissa kudoksissa vaikuttavien lääkkeiden luomiseen. Kliinisiin kokeisiin siirtyminen älykkäiden nanolääkkeiden kohdalla on ollut hidasta niiden monimutkaisten rakenteiden takia. Sisäisiä ärsykkeitä, kuten pH:ta tai hapetus-pelkistysreaktiota, käytettäessä tulokset vaihtelevat potilaiden välillä, jolloin on vaikea saada luotettavia, toistettavia tuloksia. Ulkoisten ärsykkeiden, kuten valon tai lämpötilan, käytössä ongelmat liittyvät ärsykkeen rajoitettuun tunkeutumissyvyyteen kudoksessa ja terveen kudoksen vaurioitumiseen. (Zhang et al. 2020, 7, 9.) Bratek-Skickin (2021, 16) mukaan yksi merkittävimmistä ongelmista liittyen ärsykkeisiin reagoiviin lääkeannostelujärjestelmiin on huono tunkeutuminen syvälle kudoksiin, mikä on etenkin syövän hoidossa tärkeää.

Zhang et al. (2020, 10) tarkastelevat nanolääkkeisiin liittyviä ongelmia neljästä näkökulmasta: turvallisuus, biologiset haasteet, kustannukset sekä asetukset ja standardit. Nanolääkkeisiin liittyvät turvallisuusasiat ovat monimutkaisia, koska elimistössä nanolääkkeet ovat

tekemisessä useiden biologisten ympäristöjen, muun muassa veren, soluväliaineen, soluliman ja soluelinten, kanssa. Yksityiskohtainen selvitys tällaisten lääkkeiden turvallisuudesta onkin välttämätön, ennen kuin voidaan siirtyä kliinisiin tutkimuksiin. Tällä hetkellä arviointimenetelmiä ja standardeja nanolääkkeiden turvallisuuden arvioimiseen ei kuitenkaan ole. Biologiset ongelmat liittyvät lääkkeen jakautumiseen ja kulkeutumiseen elimistössä sekä biologisiin esteisiin. Tavoitteena on, että nanolääke kasautuu sairaaseen kudokseen ja mahdollisimman vähän lääkettä vaikuttaa terveessä kudoksessa. Biologisten esteiden, kuten ihon ja veriaivoesteen, takia lääkkeet kuitenkin jakautuvat ja kulkeutuvat ympäri elimistöä. Tulisikin selvittää tarkasti, miten nanolääkkeet ja biologiset esteet reagoivat keskenään. (Zhang et al. 2020, 10.)

Suuren mittaluokan lääkesynteesi ja korkea toistettavuus synteesissä ovat ehtoina kliinisiin kokeisiin edetessä. Monet nanolääkkeet eivät täytä näitä ehtoja, minkä takia niiden pääsy markkinoille on hidasta. Nanolääkkeiden monimutkaisuuden takia suuren mittaluokan valmistukseen liittyy enemmän haasteita perinteisiin lääkkeisiin verrattuna. Laboratoriokokeissa sekä prekliinisissä tutkimuksissa nanolääkkeitä on valmistettu pienissä erissä, jolloin rakennetta voidaan säädellä ja parannella helposti. Suurien erien valmistuksessa pienikin muutos valmistuksessa voi johtaa merkittäviin kriittisiin muutoksiin lääkkeen fysikokemiallisissa ominaisuuksissa, esimerkiksi lääkkeen koostumuksessa tai vaikutuksessa. (Zhang et al. 2020, 10.) Adepun ja Ramakrishnan (2021, 15) mukaan yksi säädeltyjen lääkeannostelujärjestelmien huonoista puolista on korkeat valmistuskustannukset. Kliinisten kokeiden ja valmistusten kustannukset ovat yleisesti nousussa, ja nanolääkkeillä kustannukset ovat jo valmiiksi korkeat (Zhang et al. 2020, 10).

Säädösten ja standardien puute nanolääkkeiden valmistukseen, laaduntarkkailuun ja turvallisuuteen liittyen on esteenä kehitykselle. Tällä hetkellä maailmanlaajuisia standardeja nanolääkkeiden kliinisiin kokeisiin etenemiseen ei ole. FDA ja Euroopan lääkevirasto EMA ovat julkaisseet nanotuotteisiin liittyen vain ohjeellisia asiakirjoja, jotka eivät ole oikeudellisesti sitovia. Siksi eri puolilla maailmaa tehtävissä nanoteknologian tutkimuksissa on merkittäviä eroja. Esimerkiksi joissain maissa tietyt nanolääkkeet voivat olla hyväksytty käyttöön, kun taas toisessa ne ovat kiellettyjä. (Zhang et al. 2020, 10.)

Vaikka nanoteknologia on yleistynyt ja nanomateriaalit ovat käytössä jokapäiväisessä elämässä, yksi nanolääkkeisiin liittyvä merkittävä ongelma on ihmisten yleinen suhtautuminen niihin. Nanomateriaalien käyttöön ja etiikkaan liittyy paljon epätietoutta ja pelkoa. Tämän

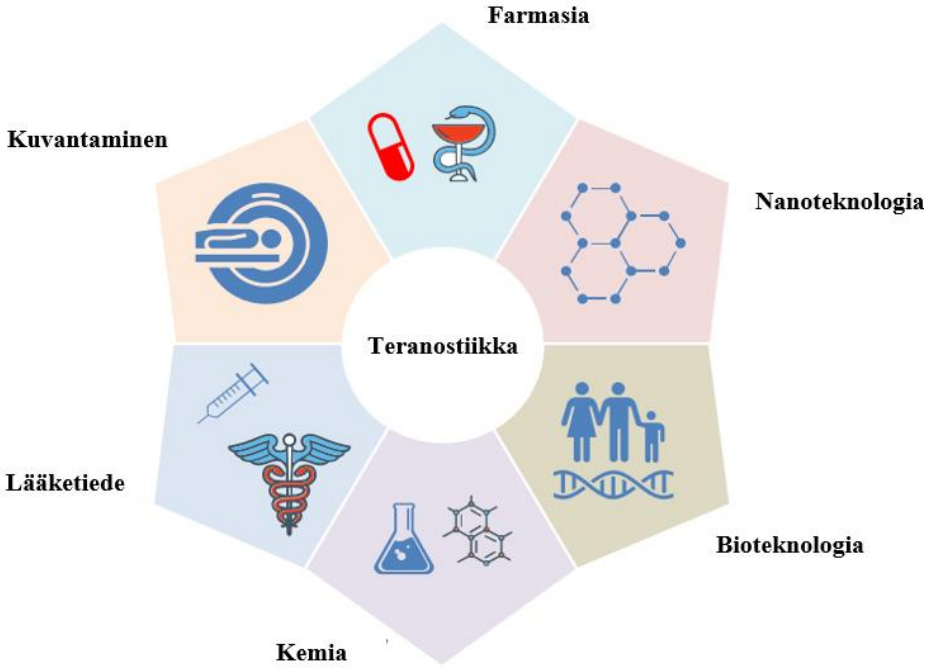
takia tulisi selvittää taustat huolien takana sekä ymmärtää paremmin, miten pelkoja ja epätietoutta voidaan vähentää ja, miten keskustelua liittyen nanomateriaaleihin tulisi tuoda julkisuuteen. (Joubert, Gebbert, Ess, Nestelbacher, Gadermaier, Duschl, Bathke ja Himly 2020, 1–2.)

5.2 Nanolääkkeiden tulevaisuus

Useat *in vitro* -kokeet ja prekliiniset tutkimukset ovat antaneet lupaavia tuloksia, mutta tulevaisuudessa tarvitaan lisää prekliinisiä tutkimuksia, jotta voidaan selvittää tarkasti, miten älykkäät nanokantajat vaikuttavat elimistössä. Tarvitaan myös lisää kliinisiä tutkimuksia, jotta voidaan varmistaa nanolääkkeiden turvallisuus *in vivo*. (Bratek-Skicki 2021, 16.) Tulevaisuudessa nanolääkkeiden kehityksessä tullaan tarvitsemaan lisää eläinkokeita, mutta myös teoreettisia simulaatioita sekä tekoälyä voidaan hyödyntää farmakokineettisten ominaisuuksien ennustamisessa (Lu, Yao, Zhu ja Qi 2021, 7). Lun et al. (2021, 7) mukaan nanolääkkeet tulevat olemaan ympäristöystävällisiä materiaaleja, jotka ovat harmittomia biologialle ja toimivat tehokkaasti elimistössä.

Lääkkeiden vaikutus eri ihmisillä on erilainen ja vaikutus vaihtelee myös sairauden eri vaiheissa. Diagnoosin ja lääkehoidon yhdistäminen voi parantaa prognoosia eli ennustusta sairauden etenemisestä ja parantumismahdollisuuksista sekä mahdollistaa potilaalle yksilöllisen hoidon antamisen. Teranostiikka (theranostics) yhdistää useita eri aloja tavoitteena diagnosoida sairaus tarkasti ja annostella oikeaa lääkettä oikeassa paikassa ja sellainen määrä, jonka potilas tarvitsee. (Shete et al. 2022, 1.) Kuvassa 11 on eritelty aloja, joita teranostiikka yhdistää.

Teranostiset nanolääkkeet ovat edistyneitä nanolääkkeitä, joita voidaan hyödyntää diagnosoinnissa ja tarkassa lääkkeen kohdentamisessa, lisäksi niillä mahdollistetaan tehokas hoitava vaikutus. Nykyään teranostiset menetelmät ovat keskittyneet enimmäkseen syövän hoitoon ja lisää tutkimusta tarvitaankin muun muassa kardiovaskulaaristen sairauksien, diabeteksen, keuhkosairauksien, tulehdusten ja hermostollisten sairauksien hoitoon. (Shete et al. 2022, 1, 15.)



Kuva 11 Teranostiikka yhdistää useita eri aloja, jotta saadaan mahdollistettua yksilöllinen hoito potilaalle. Perustuu lähteeseen (Shete et al. 2022, 2).

Vain harva teranostinen nanolääke on saanut hyväksynnän ja edennyt markkinoille. Tarvitaankin lisää moniammatillista yhteistyötä lääketieteen osaajien, tutkijoiden, nanotekniikan insinöörien, tutkimuskeskusten ja yritysten kesken, jotta tulevaisuudessa nanolääkkeitä olisi kaupallisesti saatavilla ja potilaalle voidaan mahdollistaa yksilöllinen hoito sekä parempi toipumisennuste. (Shete et al. 2022, 15.)

6 Johtopäätökset

Nykylääketieteen kehittyminen vaatii uusia järjestelmiä ja lähestymistapoja, joilla voidaan diagnosoida sairaus tarkasti varhaisessa vaiheessa, hoitaa potilasta yksilöllisesti, vähentää sivuvaikutuksia ja parantaa lääkkeen tehokkuutta. Säädellyn lääkeannostelun tavoitteena on mahdollisimman tehokas vaikutus sairaissa kudoksissa ja sivuvaikutusten väheneminen terveissä kudoksissa. Nämä saavutetaan, kun lääkinnällinen vaikutus pidetään terapeuttisen alueen sisällä ja lääkkeet toimivat vasta halutussa kohteessa. Älykkäitä, erilaisiin ärsykkeisiin reagoivia polymeerisiä nanolääkkeitä pidetään merkittävänä vaihtoehtona monimutkaisten sairauksien diagnosoinnissa ja hoidossa.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli selvittää, miten älykkäitä polymeerisiä nanomateriaaleja voidaan käyttää säädellyssä lääkeannostelussa ja sairauksien hoidossa. Lisäksi tavoitteena oli tutkia, mitä nanolääkkeiden kehitys vielä vaatii. Älykkäät nanolääkkeet ovat osoittaneet potentiaalinsa sairauksien diagnosoinnissa ja monimutkaisten sairauksien hoidossa. Tutkimus- ja kehitystyö on keskittynyt enimmäkseen tehokkaampien ja turvallisempien syövän hoitomenetelmien löytämiseen. Syövän hoidossa etenkin pH-arvon muutokseen ja hapetus-pelkistysreaktioon reagoivia polymeerimisellejä pidetään lupaavina. Älykkäitä nanolääkkeitä pidetään sopivina myös antibioottien kehityksessä sekä autoimmuunisairauksien ja elämäntapasairauksien hoidossa. Ne sopivat myös rokotteisiin.

Suurin osa älykkäistä nanolääkkeistä on *in vitro* -vaiheessa, ja joitakin kokeita on tehty eläimillä. Ärsykkeisiin reagoivia nanolääkkeitä ei ole juurikaan edennyt kliinisiin eli ihmisillä tehtäviin kokeisiin niihin liittyvien haasteiden takia. Sisäisiin ärsykkeisiin liittyvät haasteet liittyvät luotettavien ja toistettavien tulosten puutteeseen, ja ulkoisten ärsykkeiden ongelmina ovat huono tunkeutumissyvyys kudoksessa ja mahdolliset terveen kudoksen vauriot. Tarvitaankin lisää prekliinisiä tutkimuksia ja teoreettisten simulaatioiden hyödyntämistä nanolääkkeiden vaikutusten ennustamiseen elimistössä, että voidaan siirtyä kliinisiin kokeisiin.

Tulevaisuudessa tulee keskittyä selvittämään tarkasti, miten polymeeriset nanomateriaalit toimivat vuorovaikutuksessa elimistön biologisten esteiden ja muiden kudosten kanssa. Suurimmat ongelmat liittyvät nanokantajien myrkyllisyyteen elimistössä ja epätasaiseen jakautumiseen biologisten esteiden vaikutuksesta. Lisää tutkimusta tarvitaan myös muiden

sairauksien kuin syöpätautien hoitoon. Lisäksi tulisi laatia kansainväliset yhteiset standardit ja säädökset, joiden avulla yhä useampien nanolääkkeiden kehitys voisi edetä kliinisiin kokeisin ja lisää nanolääkkeitä tulisi kaupallisesti saataville.

Lähteet

Adepu, S. ja Ramakrishna. 2021. Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions. Molecules. Vol. 26, 5905.

Aguilar, M. R., Elvira, C., Gallardo A., Vázquez, B. ja Román J. S. 2007. Smart Polymers and Their Applications as Biomaterials. Topics in Tissue Engineering. Vol. 3, s. 1–27.

Alsehli, M. 2020. Polymeric nanocarriers as stimuli-responsive systems for targeted tumor (cancer) therapy: Recent advances in drug delivery. Saudi Pharmaceutical Journal. Vol. 28, nro 3, s. 255–265.

Bratek-Skicki, A. 2021. Towards a new class of stimuli-responsive polymer-based materials – Recent advances and challenges. Applied Surface Science Advances. Vol 4, 100068.

Cabane, E., Zhang, X., Langowska, K., Palivan C. G. ja Meier Wolfgang. 2012. Stimuli-Responsive Polymers and Their Applications in Nanomedicine. Biointerphases. Vol. 7, nro 9, s. 1–27.

Cao, P., Mangadlao, J. D. ja Advincula, R. C. 2015. Stimuli-Responsive Polymers and their Potential Applications in Oil-Gas Industry. Polymer Reviews. Vol. 55, nro 4, s. 706–733.

Castillo-Henriquez, L., Castro-Alpizar, J., Lopretti-Correa, M. ja Vega-Baudrit, J. 2021. Exploration of Bioengineered Scaffolds Composed of Thermo-Responsive Polymers for Drug Delivery in Wound Healing. International Journal of Molecular Sciences. Vol. 22, 1408.

Cheng, R., Meng, F., Deng, C., Klok, H. A. ja Zhong, Z. 2013. Dual and multi-stimuli responsive polymeric nanoparticles for programmed site-specific drug delivery. Biomaterials. Vol. 34, s. 3647–3657.

Connor, E. F., Lees, I. ja Maclean, D. 2017. Polymers as drugs—Advances in therapeutic applications of polymer binding agents. Journal of Polymer Science. Vol. 55, nro 18, s. 3146–3157.

Das, S. S., Bharadwaj, P., Bilal, M., Barani, M., Rahdar, A., Taboada, P., Bungau, S. ja Kyzas, G. Z. 2020. Stimuli-Responsive Polymeric Nanocarriers for Drug Delivery, Imaging, and Theragnosis. Polymers. Vol. 12, nro 6, 1397.

El-Sayed, A. ja Kamel, M. 2019. Advances in nanomedical applications: diagnostic, therapeutic, immunization, and vaccine production. Environmental Science and Pollution Research. Vol. 27, s. 19200–19213.

Escobar-Chàvez, J. J., Rodriguez-Cruz, I. M., Dominguez-Delgado, C. L., Diaz-Torres, R., Revilla-Vasquez, A. L. ja Alencaster, N. C. 2012. Nanocarrier Systems for Transdermal Drug Delivery. Teoksessa: Sezer, A. D. (toim.). Nanocarrier Systems for Transdermal Drug Delivery. Rijeka: InTech. 514 s.

Fu, X., Hosta-Rigau, L., Chandrawati, R. ja Cui, J. 2018. Multi-Stimuli-Responsive Polymer Particles, Films, and Hydrogels for Drug Delivery. Chem. Vol. 4, nro 9, s. 2084–2107.

Ghizal, R., Fatima, G. R. ja Srivastava, S. 2014. Smart Polymers and Their Applications. International Journal of Engineering Technology, Management and Applied Sciences. Vol. 2, nro 4, s. 104–115.

Guo, X., Cheng, Y., Zhao, X., Luo, Y., Chen, J. ja Yuan, W. 2018. Advances in redox-responsive drug delivery systems of tumor microenvironment. Journal of nanobiotechnology. Vol. 16, nro 74.

Hoffman, A. S. 2013. Stimuli-responsive polymers: Biomedical applications and challengesfor clinical translation. Advanced Drug Delivery Reviews. Vol. 65, s. 10–16.

Jain, K. K. 2008. Drug Delivery Systems – An Overview. Methods in Molecular Biology. Nro 437, s. 1–50.

Jin, S., Xia, X., Huang, J., Yuan, C., Zuo, Y., Li, Y. ja Li, J. 2021. Recent advances in PLGA-based biomaterials for bone tissue regeneration. Acta Biomaterialia. Vol. 127, s. 56–79.

Joubert, I. A., Geppert, M., Ess, S., Nestelbacher, R., Gadermaier, G., Duschl, A., Bathke, A. C. ja Himly, M. 2020. Public perception and knowledge on nanotechnology: A study based on a citizen science approach. NanoImpact. Vol. 17, 100201.

Karabasz, A., Bzowska, M. ja Szczepanowicz, K. 2020. Biomedical Applications of Multifunctional Polymeric Nanocarriers: A Review of Current Literature. International Journal of Nanomedicine. Vol. 15, s. 8673–8696.

Kaur, J., Gulati, M., Jha, N. K., Disouza, J., Patravale, V., Dua, K. ja Singh S. K. (painossa). Recent advances in developing polymeric micelles for treating cancer: Breakthroughs and bottlenecks in their clinical translation. Drug Discovery Today.

Kim, J. ja De Jesus, O. 2022. Medication Routes of Administration. Treasure Island: StatPearls Publishing. [e-kirja]. [Viitattu 27.3.2022]. Saatavilla: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33760436/.

Kocak, G., Tuncer, C. ja Bütün, V. 2017. pH-Responsive polymers. Polymer Chemistry. Vol. 8, s. 144–176.

Kozlovskaya, V., Liu, F., Yang, Y., Ingle, K., Qian, S., Halade, G. V., Urban, V. S. ja Kharlampieva, E. 2019. Temperature-responsive polymersomes of poly(3-methy-Nvinylcaprolactam)-block-(poly(N-vinylpyrrolidone) to decrease doxorubicin-induced cardiotoxicity. Biomacromolecules. Vol. 20, nro 10, s. 3989–4000.

Lebreton, V., Legeay, S., Saulnier, P. ja Lagarce, F. 2021. Specificity of pharmacokinetic modeling of nanomedicines. Drug Discovery Today. Vol. 26, nro 10, s. 2259–2268.

Lee, J. H. ja Yeo, Y. 2015. Controlled drug release from pharmaceutical nanocarriers. Chemical Engineering Science. Vol. 125, s. 75–84.

Li, J., Yu, F., Chen, Y. ja Oupicky, D. 2015. Polymeric drugs: Advances in the development of pharmacologically active polymers. Journal of Controlled Release. Vol. 219, s. 369–382.

Lombardo, D., Kiselev, M. A. ja Caccamo, M. T. 2019. Smart Nanoparticles for Drug Delivery Application: Development of Versatile Nanocarrier Platforms in Biotechnology and Nanomedicine. Journal of Nanomaterials. Vol. 2019, s. 1–26.

Lu, W., Yao, J., Zhu, X. ja Qi, Y. 2021. Nanomedicines: Redefining traditional medicine. Biomedicine & Pharmacotherapy. Vol. 134, 111103.

Markovsky, E., Baabur-Cohen, H., Eldar-Boock, A., Omer, L., Tiram, G., Ferber, S., Ofek, P., Polyak, D., Scomparin, A. ja Satchi-Fainaro, R. 2012. Administration, distribution, metabolism and elimination of polymer therapeutics. Journal of Controlled Release. Vol. 161, s. 446–460.

Mignani, S., Shi, X., Guidolin, K., Zheng, G., Karpus, A. ja Majoral, J. P. 2021. Clinical diagonal translation of nanoparticles: Case studies in dendrimer nanomedicine. Journal of Controlled Release. Vol. 337, s. 356–370.

Nazir, F., Tabish, T. A., Tariq, F., Iftikhar, S., Wasim, R. ja Shahnaz, G. (painossa). Stimuli-sensitive drug delivery systems for site-specific antibiotic release. Drug Discovery today.

Rossi, F., Perale, G. ja Masi, M. 2016. Controlled Drug Delivery Systems Towards New Frontiers in Patient Care. 1. p. Cham: Springer International Publishing. 100 s.

Schlüter, A. D. 2021. Features that make macromolecules 2D polymers. Reactive and Functional Polymers. Vol. 161, 104856.

Shariatania, Z. 2021. Big family of nano- and microscale drug delivery systems ranging from inorganic materials to polymeric and stimuli-responsive carriers as well as drug-conjugates. Journal of Drug Delivery Science and Technology. Vol. 66, 102790.

Shete, M. B., Tulshidas, S. P., Deshpande, A. S., Saraogi, G., Vasdev, N., Deshpande, M., Rajpoot, K. ja Tekade, R. K. 2022. Current trends in theranostic nanomedicines. Journal of Drug Delivery Science and Technology. Vol. 77, 103280.

Sponchioni, M., Capasso Palmiero, U. ja Moscatelli, D. Thermo-responsive polymers: Applications of smart materials in drug delivery and tissue engineering. Materials Science & Engineering C. Vol. 102, s. 589–607.

Sriwidodo, Umar A. K., Wathoni, N., Zothantluanga, J. H., Das, S. ja Luckanagul, J. A. 2022. Liposome-polymer complex for drug delivery system and vaccine stabilization. Heliyon. Vol. 8, e08934.

Thakor, P., Bhavana, V., Sharma, R., Srivastava, S., Sing, S. B. ja Mehra, N. K. 2020. Polymer–drug conjugates: recent advances and future perspectives. Drug Discovery Today. Vol. 25, nro 9, s. 1718–1726.

Visakh, P. M. 2014. Polyelectrolyte: Thermodynamics and Rheology. Teoksessa: Visakh, P. M., Bayraktar, O. ja Picó, G. A. (toim.). Polyelectrolytes: Thermodynamics and Rheology. Cham: Springer International Publishing. 379 s.

Wang, R. ja Wang, Z. G. 2014. Theory of Polymer Chains in Poor Solvent: Single-Chain Structure, Solution Thermodynamics, and Θ Point. Macromolecules. Vol. 47, s. 4094–4102.

Wang, D., Green, M. D., Chen, K., Daengngam C. ja Kotsuchibashi, Y. 2016. Stimuli-Responsive Polymers: Design, Synthesis, Characterization, and Applications. International Journal of Polymer Science. Vol. 2016.

WHO. 2022. Cancer. [verkkoaineisto]. [Viitattu 31.3.2022]. Saatavilla: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer

Yong, H. 2020. Polymer Phase Separation in Competition Solvents. Väitöskirja. Dresdenin teknillinen yliopisto, matematiikan ja luonnontieteiden tiedekunta. Dresden. [sähköinen julkaisu]. [Viitattu 24.4.2022]. Saatavilla: https://tud.qucosa.de/api/qucosa%3A74795/attachment/ATT-0/?L=1

Younis, M. A., Tawfeek, H. M., Abdellatif, A. A. H., Abdeel-Aleem, J. A. ja Harashima, H. 2021. Clinical translation of nanomedicines: Challenges, opportunities, and keys. Advanced Drug Delivery Reviews. Vol. 181, 114083.

Zhang, A., Jung, K., Li, A., Liu, J. ja Boyer, C. 2019. Recent advances in stimuli-responsive polymer systems for remotely controlled drug release. Progress in Polymer Science. Vol. 99, 10164.

Zhang, C., Yan, L., Wang, X., Zhu, S., Chen, C., Gu, Z. ja Zhao, Y. 2020. Progress, challenges, and future of nanomedicine. Nano Today. Vol. 35, 101008.

Zhao, X., Bai, J. ja Yang, W. 2021. Stimuli-responsive nanocarriers for therapeutic applications in cancer. Cancer Biology and Medicine. Vol. 18, nro 2, s. 319–335.